

**Contribution des analyses
moléculaires des gènes *BRCA1/2*
à l'évaluation du risque de
predisposition au cancer du sein
ou de l'ovaire**

Rapport sommaire

AGENCE D'ÉVALUATION DES TECHNOLOGIES
ET DES MODES D'INTERVENTION EN SANTÉ

**Contribution des analyses
moléculaires des gènes
BRCA1/2 à l'évaluation du
risque de prédisposition
au cancer du sein ou de l'ovaire**

Rapport sommaire

Rapport préparé pour l'AETMIS par Julie Tranchemontagne,
Lucy Boothroyd et Ingeborg Blancquaert

Mars 2006

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS). Ce document ainsi que la version originale anglaise, intitulée *Contribution of BRCA1/2 Mutation Testing to Risk Assessment for Susceptibility to Breast and Ovarian Cancer : Summary Report*, sont également offerts en format PDF sur le site Web de l'Agence.

Révision scientifique

D^{re} Ingeborg Blancquaert

Traduction

Véra Pollak

Montage et coordination interne

Jocelyne Guillot

Correction d'épreuves

Suzie Toutant

Suzanne Archambault

Vérification bibliographique

Denis Santerre

Coordination

Lise-Ann Davignon

Pour se renseigner sur cette publication ou toute autre activité de l'AETMIS, s'adresser à :

Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
2021, avenue Union, bureau 1050
Montréal (Québec) H3A 2S9

Téléphone : (514) 873-2563
Télécopieur : (514) 873-1369
Courriel : aetmis@aetmis.gouv.qc.ca
www.aetmis.gouv.qc.ca

Comment citer ce document :

Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS). Contribution des analyses moléculaires des gènes *BRCA1/2* à l'évaluation du risque de prédisposition au cancer du sein ou de l'ovaire : rapport sommaire. Rapport préparé par Julie Tranchemontagne, Lucy Boothroyd et Ingeborg Blancquaert (AETMIS 06-02). Montréal : AETMIS, 2006, viii-40 p.

Dépôt légal
Bibliothèque nationale du Québec, 2006
Librairie et Archives Canada, 2006
ISBN 2-550-46356-0 (version imprimée)
ISBN 2-550-46357-9 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2006.

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée, à condition que la source soit mentionnée.

LA MISSION

L'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS) a pour mission de contribuer à améliorer le système de santé québécois et de participer à la mise en œuvre de la politique scientifique du gouvernement du Québec. Pour ce faire, l'Agence conseille et appuie le ministre de la Santé et des Services sociaux ainsi que les décideurs du système de santé en matière d'évaluation des services et des technologies de la santé. L'Agence émet des avis basés sur des rapports scientifiques évaluant l'introduction, la diffusion et l'utilisation des technologies de la santé, incluant les aides techniques pour personnes handicapées, ainsi que les modalités de prestation et d'organisation des services. Les évaluations tiennent compte de multiples facteurs, dont l'efficacité, la sécurité et l'efficience ainsi que les enjeux éthiques, sociaux, organisationnels et économiques.

LA DIRECTION

D^r Luc Deschênes,
chirurgien oncologue, président-directeur général de l'AETMIS, Montréal, et président du Conseil médical du Québec, Québec

D^r Véronique Déry,
médecin spécialiste en santé publique, directrice générale et scientifique

D^r Reiner Banken,
médecin, directeur général adjoint au développement et aux partenariats

D^r Alicia Framarin,
médecin, directrice scientifique adjointe

M. Jean-Marie R. Lance,
économiste, conseiller scientifique principal

LE CONSEIL

D^r Jeffrey Barkun,
professeur agrégé, département de chirurgie, Faculté de médecine, Université McGill, et chirurgien, Hôpital Royal Victoria, CUSM, Montréal

D^r Marie-Dominique Beaulieu,
médecin en médecine familiale, titulaire de la Chaire Docteur Sadok Besroun en médecine familiale, CHUM, et chercheur, Unité de recherche évaluative, Pavillon Notre-Dame, CHUM, Montréal

D^r Suzanne Claveau,
médecin en microbiologie-infectiologie, Pavillon L'Hôtel-Dieu de Québec, CHUQ, Québec

M. Roger Jacob,
ingénieur biomédical, coordonnateur, Immobilisations et équipements médicaux, Agence de la santé et des services sociaux de Montréal, Montréal

M^{me} Denise Leclerc,
pharmacienne, membre du conseil d'administration de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal, Montréal

M^{me} Louise Montreuil,
directrice générale adjointe aux ententes de gestion, Direction générale de la coordination ministérielle des relations avec le réseau, ministère de la Santé et des Services sociaux, Québec

D^r Jean-Marie Moutquin,
médecin spécialiste en gynéco-obstétrique, directeur de la recherche et directeur du département d'obstétrique-gynécologie, CHUS, Sherbrooke

D^r Réginald Nadeau,
médecin spécialiste en cardiologie, Hôpital du Sacré-Cœur, Montréal, et membre du conseil d'administration du Conseil du médicament du Québec, Québec

M. Guy Rocher,
sociologue, professeur titulaire, département de sociologie, et chercheur, Centre de recherche en droit public, Université de Montréal, Montréal

M. Lee Soderstrom,
économiste, professeur, département des sciences économiques, Université McGill, Montréal

NOTE AU LECTEUR

Ce rapport sommaire résume une monographie qui se veut le premier jalon d'une analyse plus large portant sur l'utilisation des tests de détection des mutations des gènes *BRCA1/2* et les enjeux qui y sont liés. Cette monographie, tout comme le présent rapport sommaire qui en découle, expose la nature des données probantes relatives à l'utilisation de cette technologie génétique tout en mettant en relief les incertitudes et les questions non résolues qui compliquent le processus décisionnel. L'AETMIS prépare également un rapport complémentaire qui s'intéresse notamment aux aspects organisationnels et économiques. Ce second rapport permettra de tirer des conclusions quant aux enjeux décisionnels que soulève le recours aux test moléculaires.



AVANT-PROPOS

CONTRIBUTION DES ANALYSES MOLÉCULAIRES DES GÈNES *BRCA1/2* À L'ÉVALUATION DU RISQUE DE PRÉDISPOSITION AU CANCER DU SEIN OU DE L'OVAIRE : **RAPPORT SOMMAIRE**

La présente évaluation a été réalisée à la demande du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) à la suite de questions soulevées par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) quant à la pertinence d'envoyer des échantillons à un laboratoire privé pour le séquençage des gènes *BRCA1/2* et quant aux indications de ces tests. Par ailleurs, l'Association des médecins généticiens du Québec (AMGQ) avait soulevé des questions supplémentaires concernant l'organisation des services de génétique du cancer dans la province. Dans sa demande, le MSSS invitait l'AETMIS à se pencher sur un vaste éventail d'enjeux, notamment : 1) la validité des analyses moléculaires des gènes *BRCA1/2*; 2) leurs indications; 3) leurs conséquences psychosociales et éthiques; 4) leurs répercussions sur la prise en charge clinique; 5) leur rapport coût-efficacité; et 6) les aspects organisationnels de la prestation de services de génétique du cancer.

L'Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé (OCCETS) ayant également été chargé d'examiner les tests de détection des mutations des gènes *BRCA1/2*, une entente de collaboration entre l'AETMIS et l'OCCETS a été conclue pour éviter les redondances. Le présent document résume l'analyse effectuée par l'AETMIS, publiée en monographie, qui porte sur : 1) la prévalence et la pénétrance des mutations des gènes *BRCA1/2*; 2) les modèles d'évaluation du risque et les indications des tests; 3) la validité clinique des tests moléculaires; et 4) les répercussions des tests moléculaires sur l'évaluation du risque et le conseil génétique. Le rapport de l'OCCETS portera sur la validité analytique des tests moléculaires et sur leurs répercussions potentielles sur la prise en charge clinique, ainsi que sur les enjeux psychosociaux et éthiques. La nature complémentaire des travaux effectués par l'AETMIS et l'OCCETS constitue un atout indiscutable, mais il faudra tenir compte des deux rapports pour tirer des conclusions générales. Il est par conséquent impossible, dans le cadre des présents travaux, de formuler des recommandations au sujet des questions, nombreuses et complexes, que soulève l'utilisation clinique des analyses moléculaires des gènes *BRCA1/2*.

L'AETMIS prépare également un rapport complémentaire qui s'appuiera sur les présents travaux, sur le rapport de l'OCCETS et d'autres revues systématiques ainsi que sur les recherches menées par l'Agence sur les aspects organisationnels et économiques des services de génétique du cancer. Cette revue plus exhaustive permettra de tirer des conclusions quant aux enjeux décisionnels que soulève l'utilisation de cette technologie génétique. Le présent rapport sommaire permettra de mieux comprendre la nature des données probantes qui doivent étayer ces décisions et de mettre en évidence les incertitudes et les questions non résolues qui compliquent le processus décisionnel.

Le but de l'évaluation des technologies est de déterminer l'utilité d'une technologie particulière pour une population et un problème de santé donnés. Dans le cas des tests diagnostiques, il faut examiner l'utilité de la technologie en question pour le diagnostic et la prise en charge du problème de santé ciblé (qu'il s'agisse d'une maladie ou de l'un de ses facteurs de risque). Dans le cas de la présente évaluation, la définition du problème de santé ciblé présente un défi particulier. Actuellement, dans la pratique clinique, il n'est pas d'usage courant de soumettre systématiquement à des analyses moléculaires des gènes *BRCA1/2* toutes les personnes atteintes d'un cancer du sein et leur famille. On cible plutôt pour ces tests les familles chez qui la probabilité de prédisposition génétique au cancer du sein ou de l'ovaire est *a priori* élevée à cause des antécédents familiaux et de l'origine ethnique. Dans cette perspective,

et étant donné que la présente analyse ne traite pas de la prise en charge clinique, ce rapport met l'accent sur la contribution des analyses moléculaires des gènes *BRCA1/2* à l'évaluation du risque de prédisposition au cancer du sein ou de l'ovaire.

D^r Luc Deschênes

Président-directeur général

REMERCIEMENTS

Le présent rapport a été préparé à la demande de l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS) par Julie Tranchemontagne, M. Sc. (biochimie, conseil génétique), Lucy Boothroyd, M. Sc. (épidémiologie et biostatistique), candidate au doctorat, et la D^{re} Ingeborg Blancquaert, M.D. (pédiatrie), Ph. D. (épidémiologie), toutes trois chercheuses consultantes à l'AETMIS.

L'AETMIS remercie les membres du comité aviseur en génétique d'avoir pris le temps de lire et de commenter la monographie à partir de laquelle a été tiré le présent travail :

M. Guy Bourgeault

Professeur titulaire, département d'administration et fondements de l'éducation, Faculté des sciences de l'éducation, Université de Montréal (Québec)

D^r William Foulkes

Médecin généticien, chercheur, Institut de recherche du Centre universitaire de santé McGill (CUSM), et directeur du programme de génétique du cancer, département d'oncologie, Faculté de médecine, Université McGill, Montréal (Québec)

D^{re} Rachel Laframboise

Médecin généticien, chef du service de génétique médicale, Centre mère-enfant du Centre hospitalier de l'Université Laval (CHUL) et Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ), et professeure agrégée, département de pédiatrie, Université Laval, Québec (Québec)

D^r Grant A. Mitchell

Médecin généticien, chercheur, Centre de recherche du Centre hospitalier universitaire mère-enfant Sainte-Justine, et professeur titulaire, département de pédiatrie, Faculté de médecine, Université de Montréal (Québec)

D^{re} Suzanne Philips-Nootens

Professeur titulaire, vice-doyenne à la recherche et aux études supérieures, directrice des programmes en droit et politiques de la santé, Faculté de droit, Université de Sherbrooke (Québec)

D^{re} Marie-France Raynault

Directrice, département de médecine sociale et préventive, Faculté de médecine, Université de Montréal (Québec)

D^r David S. Rosenblatt

Médecin généticien, directeur, département de génétique humaine, Faculté de médecine, Université McGill, Montréal (Québec)

D^r François Rousseau

Médecin biochimiste, Hôpital Saint-François d'Assise, chercheur, Unité de génétique humaine et moléculaire, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ), et professeur titulaire, département de biologie médicale, Faculté de médecine, Université Laval, Québec (Québec)

L'Agence remercie vivement les lecteurs externes pour leurs précieuses suggestions et leur contribution à la qualité générale et à la rigueur de ce rapport d'évaluation :

D^r Pierre Chappuis

Médecin adjoint, service d'oncologie, service de génétique médicale, Hôpitaux universitaires de Genève, Suisse

P^r Gareth Evans

Professeur de génétique médicale, Regional Genetic Service, St. Mary's Hospital for Women and Children, Royaume-Uni

P^r John Hopper

Directeur, Centre for Genetic Epidemiology and Australian Twin Registry, University of Melbourne, Australie

D^r Doug Horseman

Directeur, Cancer Genetics Laboratory and Hereditary Cancer Program, BC Cancer Agency, Colombie-Britannique

D^r Glenn E. Palomaki

Directeur adjoint, Division of Medical Screening, Department of Pathology and Laboratory Medicine, Women and Infants Hospital, Providence, États-Unis

P^r Jacques Simard

Titulaire de la chaire de recherche du Canada en oncogénétique, département d'anatomie et physiologie, Faculté de médecine, Université Laval, directeur du Laboratoire de génomique des cancers, Centre de recherche du CHUL, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ), et directeur d'INHERIT BRCA.

L'Agence tient également à exprimer sa gratitude aux cliniciens et aux chercheurs qui ont contribué à enrichir ce document grâce à leurs précieux commentaires :

Les D^{rs} **William Foulkes** et **Doug Horseman**, qui ont accepté de rencontrer les chercheurs et de leur communiquer des informations sur l'évaluation du risque et les indications des analyses moléculaires des gènes *BRCA1* et *BRCA2*; les conseillères en génétique **Karen Panabaker**, BC Cancer Agency, et **Cathy Gilpin**, Children Hospital of Eastern Ontario, qui ont communiqué des informations sur les modèles statistiques pour l'évaluation du risque utilisés dans les cliniques de génétique du cancer; et le D^r **Jacques Simard**, qui a fourni des résultats de ses recherches sur les mutations des gènes *BRCA1* et *BRCA2* dans la population canadienne-française.

L'AETMIS souhaite également remercier les membres et les collaborateurs de l'OCCETS (Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé) qui ont collaboré à l'élaboration ou à la révision de ce travail :

Judith Allanson, expert clinique, et **Sherry Taylor**, expert moléculaire, qui ont contribué à l'élaboration du protocole d'évaluation, ont donné des conseils pour le repérage de la littérature scientifique et révisé une version préliminaire de la monographie.

Diane Benner et **Pat Reynard**, coordinatrices de projet, pour le suivi administratif du projet.

Ruth Collins-Nakai et **Ken Marshall**, membres du conseil scientifique de l'OCCETS, qui ont révisé le protocole d'évaluation et une version préliminaire de la monographie.

Chuong Ho, **Ritsuko Kakuma**, **Ken Bassett** et **Hussein Noorani**, chercheurs, pour leur contribution à l'élaboration du protocole d'évaluation et pour leurs commentaires sur une version préliminaire de la monographie.

Janet Joyce, directrice, Library and Information Services, qui a élaboré la stratégie de recherche en collaboration avec les chercheuses et effectué la recherche bibliographique jusqu'à la fin de juin 2004.

Linda McGahan, chercheure, pour sa contribution à l'élaboration du protocole d'évaluation et à une version préliminaire de la monographie.

Eugenia Palylyk-Colwell, réviseuse consultante, qui a révisé une version préliminaire de la monographie.

L'AETMIS exprime également sa reconnaissance à différents membres de son personnel de recherche et de soutien qui ont contribué à la préparation du rapport :

D^{re} Alicia Framarin, directrice scientifique adjointe; **Maria-Edith Jacques**, secrétaire; **Alexandra Obadia**, juriste, chercheure consultante; **D^r Stéphane Perron**, chercheur consultant; **Laura Robb**, chercheure consultante; et **Lise Turcotte**, secrétaire de direction.

DIVULGATION DE CONFLITS D'INTÉRÊTS

Aucun conflit à signaler.

TABLE DES MATIÈRES

LA MISSION	i
NOTE AU LECTEUR.....	ii
AVANT-PROPOS.....	iii
REMERCIEMENTS	v
1 INTRODUCTION.....	1
2 MÉTHODE DE RECHERCHE	3
3 PRÉVALENCE DES MUTATIONS	4
4 PÉNÉTRANCE	6
5 ÉVALUATION DU RISQUE.....	8
6 LIGNES DIRECTRICES SUR LES INDICATIONS DES TESTS.....	9
7 VALIDITÉ CLINIQUE DES TESTS.....	10
8 RÉPERCUSSIONS DES TESTS SUR L'ÉVALUATION DU RISQUE ET SUR LE CONSEIL GÉNÉTIQUE	12
9 CONCLUSION.....	14
ANNEXE A STRATÉGIE DE RECHERCHE DOCUMENTAIRE.....	16
RÉFÉRENCES	19

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Prévalence des mutations des gènes <i>BRCA1/2</i> dans différentes populations.....	5
Tableau 2	Estimation de la pénétrance des mutations des gènes <i>BRCA1/2</i> pour le cancer du sein dans différentes populations	7
Tableau 3	Estimation de la pénétrance des mutations des gènes <i>BRCA1/2</i> pour le cancer de l'ovaire dans différentes populations.....	7

Tant pour le cancer du sein que pour le cancer de l’ovaire, les antécédents familiaux constituent le facteur de risque connu le plus important après l’âge. D’après les chiffres le plus souvent cités, environ le tiers des cas de cancer du sein sont de forme *familiale*, dans la mesure où les antécédents familiaux révèlent la présence d’au moins deux cas de cancer du sein chez des apparentés du premier ou du deuxième degré, sans égard à l’âge d’apparition des cancers. On pense actuellement qu’environ 5 % des cas de cancer du sein sont héréditaires, c’est-à-dire liés à la transmission de mutations dans un seul gène. L’agrégation de cas de cancer dans une famille n’implique toutefois pas nécessairement qu’une prédisposition génétique est présente, puisque des facteurs environnementaux et le hasard peuvent également jouer un rôle. Inversement, la présence d’une prédisposition génétique ne se traduira pas toujours par la présence de plusieurs cas de cancer dans une même famille. Cependant, les personnes considérées comme ayant la probabilité la plus élevée d’être porteuses d’un gène de prédisposition sont celles qui présentent, d’après l’analyse de leur arbre généalogique, les caractéristiques du syndrome du cancer héréditaire du sein et de l’ovaire (syndrome HBOC, pour *Hereditary Breast and Ovarian Cancer*). Ce syndrome se caractérise, entre autres, par une incidence familiale élevée de cancer du sein et (ou) de l’ovaire et par l’âge précoce au moment du diagnostic. À l’heure actuelle, il n’y a pas consensus sur des critères minimaux définissant ce syndrome.

Deux gènes de prédisposition au cancer du sein et de l’ovaire sont associés au syndrome HBOC : le gène *BRCA1* (de *BR*east *C*ancer *g*ene *1*), situé sur le chromosome 17, et le gène *BRCA2* (de *BR*east *C*ancer *g*ene *2*), situé sur le chromosome 13. La transmission héréditaire des mutations¹ des gènes *BRCA1/2* se fait selon un mode autosomique dominant². Depuis le clonage des gènes *BRCA1* en 1994 et *BRCA2* en 1995, on a découvert plus de mille mutations dans ces gènes de très grande

taille³. Un grand nombre de mutations de ces gènes ne se retrouvent que dans une seule famille ou dans un petit nombre d’entre elles, sauf dans certains groupes ethniques où il y aurait un effet fondateur⁴. Il existe une légère homologie entre les protéines *BRCA1* et *BRCA2*, et les deux jouent un rôle dans la réparation de l’ADN. On considère que les gènes *BRCA1/2* sont des gènes suppresseurs de tumeurs. En général, les tumeurs liées à cette classe de gènes apparaissent seulement en présence de deux allèles⁵ mutés. Par conséquent, l’existence d’un seul allèle muté, transmis de manière héréditaire, ne suffit pas pour qu’il y ait croissance cellulaire anormale, et l’inactivation du deuxième allèle, initialement normal, est une étape obligée de la carcinogenèse.

Selon des études populationnelles, les mutations des gènes *BRCA1/2* expliqueraient l’agrégation familiale⁶ dans seulement 16 à 17 % des cas de cancer du sein, par rapport à 55 à 60 % des cas de cancer de l’ovaire. Cependant, le rôle des gènes *BRCA1/2* dans l’apparition des cancers familiaux du sein ou de l’ovaire pourrait être plus important dans certains groupes ethniques où il y a un effet fondateur, comme les Juifs ashkénazes ou les Islandais. Pour une proportion non négligeable de cancers du sein familiaux, aucune association avec l’un des gènes connus conférant une prédisposition au cancer du sein ou de l’ovaire n’a encore été démontrée. L’agrégation des cas de cancer dans ces familles est vraisemblablement attribuable à des gènes à faible pénétrance⁷, à des facteurs environnementaux, ou à une association des deux. L’identification des variants génétiques associés à un risque plus faible de cancer constitue un défi de taille, bien que leur prévalence puisse être bien

1. Une mutation est une altération dans la séquence de l’acide désoxyribonucléique (ADN) pouvant entraîner des manifestations pathologiques.

2. Ce mode de transmission héréditaire implique que, dans le cas des mutations sur les chromosomes autres que les chromosomes sexuels, le risque de transmission à chaque descendant du porteur est de 50 %.

3. Chaque gène mesure plus de 100 kb d’ADN.

4. L’effet fondateur fait référence à la survenue plus fréquente d’une ou de plusieurs mutations particulières chez les descendants d’un groupe d’ancêtres communs (population fondatrice) du fait de leur isolement géographique et (ou) ethnique.

5. Les allèles sont des variantes d’un même gène, qui se distinguent par leur séquence nucléotidique.

6. Dans ce contexte, on parle de cancer familial lorsque au moins deux apparentés du premier degré (père, mère, frère, sœur, enfant) sont atteints du cancer.

7. La pénétrance représente la proportion des personnes porteuses d’un variant génétique donné chez qui les manifestations de ce variant s’expriment. La pénétrance des mutations des gènes *BRCA1* et *BRCA2* est mesurée par le risque cumulatif de cancer à un âge donné.

plus importante que celle des gènes à pénétrance élevée comme les gènes *BRCA1/2*. En effet, les gènes à faible pénétrance produisent rarement une agrégation familiale de cas de cancer telle que l'on puisse les localiser à l'aide des analyses traditionnelles.

Depuis le clonage des gènes *BRCA1/2*, des progrès considérables ont été réalisés sur le plan de la compréhension du rôle que jouent les mutations dans la carcinogenèse, de leur caractérisation au sein de diverses populations et de l'évaluation du risque de cancer chez les porteurs de mutations. Après la mise au point de tests moléculaires pour détecter les mutations, la transition entre la recherche et la pratique clinique ne s'est pas effectuée dans les mêmes conditions ni au même rythme dans tous les centres. Aujourd'hui encore, les indications précises du recours aux tests, les méthodes d'analyse utilisées, l'organisation des services et les professionnels participant à ces services varient considérablement. Ces disparités font qu'il devient d'autant plus difficile de combiner et d'interpréter les données probantes dans ce domaine complexe.

Par souci de cohérence, tant avec la pratique clinique qu'avec les courants dominants de la littérature scientifique, notre analyse du rôle des tests de détection des mutations des gènes *BRCA1/2* est axée sur les personnes chez qui la probabilité de prédisposition génétique au cancer du sein et de l'ovaire est *a priori* élevée (les personnes dites à risque élevé). Il s'agit notamment des membres des familles ayant les caractéristiques d'un syndrome de cancer héréditaire et des personnes présentant d'autres facteurs de risque, comme l'apparition du cancer à un jeune âge.

Le présent rapport sommaire résume une monographie⁸ faisant elle-même partie d'un projet plus vaste. Dans un premier temps, nous avons procédé à une revue systématique de la littérature scientifique sur les sujets suivants :

- 1) la prévalence des mutations des gènes *BRCA1/2* dans les familles présentant un syndrome du cancer héréditaire du sein et de l'ovaire (HBOC) dans les cas de cancer du sein ou de l'ovaire et dans les populations fondatrices;
- 2) la pénétrance associée aux mutations des gènes *BRCA1/2*;

8. Tranchemontagne J, Boothroyd L, Blancaquaert I. Contribution of *BRCA1/2* Mutation Testing to Risk Assessment for Susceptibility to Breast and Ovarian Cancer. Montréal : AETMIS, 2006.

- 3) les modèles existants d'évaluation du risque;
- 4) les lignes directrices actuelles sur les indications des tests; et
- 5) la validité clinique des tests moléculaires disponibles.

L'intégration des données probantes issues de cette revue systématique a permis, d'une part, de mieux comprendre le rôle des tests moléculaires dans l'évaluation du risque et leur contribution au conseil génétique des personnes et des familles présentant un syndrome du cancer héréditaire du sein et de l'ovaire et, d'autre part, de situer ces données dans le contexte plus large des enjeux décisionnels liés à l'utilisation clinique des analyses moléculaires des gènes *BRCA1/2*. Une bibliographie complète est présentée à la fin de ce rapport sommaire, et les sources bibliographiques des données sont indiquées dans la version intégrale de la monographie.

D'autres considérations d'importance, comme la validité analytique ou la performance technique des tests disponibles, leurs conséquences psychosociales, leurs répercussions sur la prise en charge clinique, et les enjeux d'ordre éthique et juridique que leur utilisation en pratique clinique soulève ont été abordés dans des revues systématiques récentes ou font actuellement l'objet d'autres études⁹. Le présent rapport ne portera pas sur ces sujets, mais les conclusions de ces études seront prises en considération dans un document complémentaire¹⁰ qui abordera les enjeux d'intérêt particulier pour les responsables de l'élaboration des politiques. Ce rapport contiendra une revue systématique des modalités organisationnelles des services de génétique du cancer dans divers pays, une analyse des répercussions des modèles de prestation des soins sur les conséquences psychosociales des tests, ainsi qu'une analyse comparative des coûts des différentes modalités organisationnelles.

9. Foundation for Blood Research (FBR). Family history and *BRCA1/2* testing for identifying women at risk for inherited breast/ovarian cancer (version préliminaire) (www.cdc.gov/genomics/gtesting/ACCE/FBR.htm); OCCETS (Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé). Systematic review of *BRCA1* and *BRCA2* genetic testing for breast and ovarian cancer susceptibility (en cours de rédaction); US Preventive Services Task Force/Agency for Healthcare Research and Quality (USPSTF/AHRQ). Genetic risk assessment and BRCA mutation testing for breast and ovarian cancer susceptibility. Evidence Synthesis no. 37, 2005 (www.ahrq.gov/clinic/uspstf/uspstfbr.htm).

10. Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS). Services de génétique du cancer : enjeux économiques et organisationnels (en cours de rédaction).

Nous avons élaboré une stratégie de recherche documentaire pour recenser les documents publiés et inédits ainsi que la littérature grise sur chacun des sujets en utilisant des mots clés. Seuls les documents portant sur les études menées chez l'humain ont été pris en considération, et il n'y a eu aucune restriction quant à la langue de publication. Avant de finaliser la recherche documentaire, nous avons testé une liste de mots clés pour en vérifier la pertinence. La recherche dans les banques de données s'est poursuivie jusqu'en décembre 2004. Nous avons aussi regardé les bibliographies des articles contenant des données primaires, des articles de synthèse et des rapports afin de répertorier d'autres articles pertinents. Les détails sur les stratégies de recherche documentaire et les critères de sélection des études utilisés pour l'évaluation sont présentés à l'annexe A.

Deux chercheurs ont effectué, chacun de leur côté, la sélection finale des études à partir de critères de sélection établis. Des formulaires de sélection des études ont été préparés à cette fin et soumis à des essais pilotes. La décision de commander ou non un article s'est fondée sur le titre et, dans la mesure des disponibilités, sur le résumé. Lorsque ces deux éléments ne suffisaient pas, on commandait l'article afin d'obtenir des renseignements complémentaires. Le degré d'entente entre les chercheurs était pris en note et tout différend persistant était réglé par consensus. Des formulaires d'extraction des données ont été élaborés expressément pour l'évaluation des articles contenant des données quantitatives et soumis à des essais pilotes. Diverses méthodes de contrôle de la qualité ont été mises en place, dont la vérification des données extraites par un deuxième chercheur, l'analyse de tous les articles particulièrement complexes par plusieurs chercheurs, et la relecture des textes et des tableaux par un réviseur scientifique qui n'avait pas directement participé à l'extraction des données.

La prévalence des mutations varie selon l'origine géographique et ethnique de la population. Les estimations de la prévalence varient aussi considérablement selon les critères de sélection des sujets étudiés, surtout ceux ayant trait aux antécédents familiaux et à l'âge au moment du diagnostic. C'est la raison pour laquelle les données sur la prévalence des mutations des gènes *BRCA1/2* sont présentées séparément pour : 1) les personnes ayant des antécédents familiaux de cancer du sein ou de l'ovaire; 2) les personnes atteintes de ces cancers qui n'ont pas été sélectionnées en raison des antécédents familiaux; 3) la population générale; et 4) plusieurs populations fondatrices.

Le tableau 1 donne un aperçu des fourchettes de valeurs observées en fonction du type de population à l'étude. Lorsque plusieurs études ont

été analysées pour une catégorie donnée, seules les valeurs extrêmes sont présentées dans le tableau, soit les estimations ponctuelles les plus élevées et les plus basses de la prévalence des mutations. Les données issues des diverses études n'ont pas été combinées à cause de la disparité des résultats et de la variabilité des critères d'admissibilité, des techniques de criblage des mutations et de la distribution des mutations. Les intervalles de confiance (IC) sont donnés lorsqu'ils sont fournis par les auteurs. Un certain nombre de tendances ressortent, mais des tests statistiques pour comparer les résultats des différentes études n'ont pas été effectués. La fréquence des mutations des gènes *BRCA1/2* dans les familles sélectionnées en raison de multiples cas de cancer serait plus élevée que chez les personnes adressées aux cliniques d'oncologie en raison d'antécédents familiaux¹¹.

TABLEAU 1

Prévalence des mutations des gènes *BRCA1/2* dans différentes populations

TYPE DE POPULATION		FRÉQUENCE DES MUTATIONS (EN %) (IC À 95 %, SI DISPONIBLE)			
		<i>BRCA1</i>		<i>BRCA2</i>	
		VALEUR MINIMALE*	VALEUR MAXIMALE*	VALEUR MINIMALE*	VALEUR MAXIMALE*
Familles sélectionnées pour l'identification des gènes (cas multiples de cancer)		52 ^{†‡} (42-62)		32 ^{†‡} (22-43)	
Personnes adressées à des cliniques d'oncologie en raison d'antécédents familiaux		3,5	45,0	1,2	22,5
Cas de cancer du sein [§]	Non sélectionnés en raison de l'âge au moment du diagnostic	1,1 (0,4-2,2)	2,6 (0-5,5)	1,1 [‡] (0,4-2,2)	
	Sélectionnés en raison du jeune âge au moment du diagnostic	0,7 (0,3-1,3)	6,0 (3,8-8,8)	1,3 (0,8-2,1)	3,9 (2,2-6,3)
Cas de cancer de l'ovaire (non sélectionnés en raison de l'âge au moment du diagnostic et des antécédents familiaux)		1,9	9,6 (6,7-13,5)	0,9	4,1

* Lorsque plusieurs études ont été analysées pour une catégorie donnée, seuls les résultats des études donnant les estimations ponctuelles les plus basses et les plus élevées de la prévalence des mutations sont présentés.

† Ces données correspondent à la proportion des familles chez qui une liaison aux gènes *BRCA1/2* a été détectée, mais elles tiennent aussi compte d'analyses partielles pour la détection de mutations dans le gène *BRCA1*.

‡ Une seule étude repérée par nos méthodes de recherche.

§ Toutes les études sauf une portaient sur des cas non sélectionnés en raison des antécédents familiaux de cancer du sein ou de l'ovaire et ont été menées sur des populations hétérogènes.

11. Si l'on se fie aux estimations ponctuelles de la proportion des familles chez qui une liaison aux gènes *BRCA1/2* a été détectée et de la prévalence des mutations, respectivement.

Pour ce qui est des cas de cancer n'ayant pas été sélectionnés en raison des antécédents familiaux, les estimations ponctuelles de la prévalence tendent à être plus basses pour les cancers du sein que pour les cancers de l'ovaire, à moins que les cas de cancer du sein n'aient été sélectionnés en raison de l'apparition précoce du cancer.

Jusqu'à 36 % des femmes atteintes d'un cancer du sein qui sont porteuses d'une mutation ne signalent pas d'antécédents familiaux de cancer du sein ou de l'ovaire. On estime qu'au sein de la population juive ashkénaze, entre 1,9 et 2,7 % des personnes sont porteuses de l'une des trois mutations communes, prévalence environ 10 fois plus élevée que la prévalence globale estimée dans des populations hétérogènes¹². Pour celles-ci, les fréquences des mutations des gènes *BRCA1/2* estimées dans la population générale ont été extrapolées à partir de séries de cas de cancer du sein.

Les analyses stratifiées révèlent que la prévalence des mutations des gènes *BRCA1/2* est associée à divers facteurs de risque : cancer du sein diagnostiqué à un âge précoce, origine ethnique particulière (juive ashkénaze, par exemple), cancer de l'ovaire et cancer du sein chez l'homme. Les valeurs seuils qui définissent l'âge « précoce » au moment du diagnostic du cancer du sein varient grandement dans la littérature scientifique, et la valeur seuil qui justifierait le recours aux tests en se fondant sur l'âge d'apparition du cancer comme seul et unique facteur de risque ne fait pas l'unanimité. Le pouvoir de discrimination de

facteurs de risque comme le nombre de cas de cancer du sein et la présence d'un cancer bilatéral semble dépendre de l'existence d'antécédents familiaux de cancer de l'ovaire et de l'âge à l'apparition du cancer, respectivement.

La découverte de mutations récurrentes dans certaines populations facilite l'analyse moléculaire des gènes *BRCA1/2* dans ces groupes, puisqu'on peut commencer par chercher les mutations communes plutôt que de cribler d'emblée tous les exons¹³. Il faut toutefois tenir compte, dans les stratégies d'analyse, de l'importance de l'effet fondateur. Les trois exemples les plus marquants de mutations fondatrices sont celles observées au sein des populations juives ashkénazes, islandaises et polonaises. Chez certains groupes ethniques (comme les Juifs ashkénazes), il est d'usage courant lorsqu'on effectue les tests de cibler des mutations fondatrices particulières, alors que la démarche optimale n'est pas encore établie pour d'autres populations fondatrices, comme les Canadiens français¹⁴.

À l'heure actuelle, les tests de détection des mutations des gènes *BRCA1/2* mettent en évidence un assez grand nombre de variants dont la signification clinique est inconnue, ce qui soulève plusieurs problèmes, liés notamment à la classification et à l'interprétation des résultats, à leur inclusion ou non dans le calcul de la prévalence et au choix des stratégies de suivi clinique appropriées.

12. Le terme « hétérogène » fait ici référence à la diversité des origines géographiques et ethniques des populations.

13. Les exons sont des séquences de gènes dont la transcription sera conservée dans l'ARN messager et qui peuvent, par conséquent, être traduits en une chaîne polypeptidique.

14. Plusieurs raisons expliquent cette difficulté, notamment le grand nombre de mutations communes, le petit nombre d'études et les possibles variations géographiques dans la distribution des mutations au Québec.

Pour les personnes porteuses de mutations des gènes *BRCA1/2*, la pénétrance est définie comme le risque cumulatif de cancer, jusqu'à un âge précis ou à vie. La pénétrance des gènes *BRCA1/2* étant inférieure à 100 %, elle est considérée comme incomplète. Les mutations de ces gènes sont néanmoins associées à un risque accru de cancer du sein et de l'ovaire, indiscutablement plus élevé que dans la population générale. Le risque absolu de cancers autres que du sein ou de l'ovaire, comme le cancer de la prostate ou du sein chez l'homme, semble relativement faible.

Les tableaux 2 et 3 donnent un aperçu des fourchettes de valeurs de pénétrance pour le cancer du sein et de l'ovaire, respectivement, dans les familles comptant de multiples cas de cancer, dans les familles identifiées en clinique et chez des personnes atteintes de cancer qui n'ont pas été sélectionnées en raison de leurs antécédents familiaux. Comme pour le tableau 1, les données des études n'ont pas été combinées, et seules les valeurs extrêmes ont été présentées. Les études menées auprès de familles comptant plus de quatre personnes atteintes révèlent que le risque cumulatif estimé de cancer du sein jusqu'à 70 ans est similaire pour les mutations du gène *BRCA1* et pour celles du gène *BRCA2*, mais que le risque de cancer de l'ovaire semble plus élevé avec une mutation du gène *BRCA1* qu'avec une mutation du gène *BRCA2*. La seule méta-analyse publiée, qui rassemblait les données de 22 études sur des populations hétérogènes et fondatrices n'ayant pas été sélectionnées en raison de leurs antécédents familiaux, donne des estimations ponctuelles plus basses pour le risque cumulatif de cancer du sein jusqu'à 70 ans que les études sur des familles sélectionnées en raison de multiples cas de cancer (à savoir 65 % pour les mutations du gène *BRCA1* et 45 % pour celles du gène *BRCA2*). Selon cette méta-analyse, le risque de cancer de l'ovaire est plus élevé avec les mutations du gène *BRCA1* (39 %) qu'avec les mutations du gène *BRCA2* (11 %), et la différence entre ces derniers taux est statistiquement significative. Les estimations ponctuelles du risque de cancer du sein pour les personnes adressées à des cliniques spécialisées en raison de leurs antécédents familiaux semblent se situer entre les valeurs précitées.

Le risque de cancer du sein et de l'ovaire pour les porteurs des trois mutations fondatrices dans la

population d'origine juive ashkénaze a fait l'objet de nombreuses études. Certaines ont fourni des estimations de pénétrance spécifiques pour ces mutations. En revanche, une seule étude a estimé la pénétrance des mutations des gènes *BRCA1/2* dans des familles canadiennes françaises à risque élevé. Les résultats concordent avec ceux des estimations de la pénétrance dans les familles à risque élevé d'autres groupes ethniques, mais les intervalles de confiance sont particulièrement grands.

Les estimations de la pénétrance pour le cancer du sein et de l'ovaire varient considérablement d'une étude à l'autre. En général, les intervalles de confiance sont grands, de sorte que la plupart des différences entre les estimations ponctuelles ne sont pas statistiquement significatives. Des analyses sont actuellement effectuées pour vérifier si les différences observées sont attribuables à la disparité des plans d'étude et des méthodes d'analyse, ou s'il s'agit de différences réelles entre les populations à risque élevé et à risque modéré. Sauf pour certaines populations chez qui la pénétrance a été déterminée pour des mutations fondatrices spécifiques (Juifs ashkénazes, Islandais, Norvégiens, par exemple), les estimations actuelles correspondent à des valeurs moyennes pour un vaste éventail de mutations des gènes *BRCA1/2*. Étant donné le grand nombre de facteurs qui influent sur l'expression phénotypique du cancer du sein héréditaire¹⁵, il est peu probable qu'on puisse évaluer plus précisément le risque personnel de cancer, surtout dans les populations hétérogènes. Les résultats des études portant sur les facteurs modificateurs du risque de cancer sont contradictoires et peu utiles en clinique à l'heure actuelle. Pour le moment, les informations sur la pénétrance sont transmises aux patients et aux familles en termes de plages de valeurs dérivées de données empiriques portant sur des groupes ou des familles qui présentent des facteurs de risque similaires. Aucun marqueur biologique ne permet encore de prédire quels porteurs d'une mutation des gènes *BRCA1/2* auront un cancer. En pratique, pour moduler l'évaluation du risque, on s'appuie sur les informations tirées des arbres généalogiques et l'origine ethnique.

15. Les facteurs qui modulent le risque de cancer sont notamment le type de mutation des gènes *BRCA1* et *BRCA2* ainsi que les facteurs modificateurs du risque, comme les facteurs liés à la reproduction et à l'environnement et d'autres facteurs génétiques.

TABLEAU 2

Estimation de la pénétrance des mutations des gènes *BRCA1/2* pour le cancer du sein dans différentes populations

TYPE DE POPULATION	PÉNÉTRANCE DES MUTATIONS DES GÈNES <i>BRCA1/2</i> À L'ÂGE DE 70 ANS (EN %) (IC à 95 %, SI DISPONIBLE)			
	<i>BRCA1</i>		<i>BRCA2</i>	
	VALEUR MINIMALE*	VALEUR MAXIMALE*	VALEUR MINIMALE*	VALEUR MAXIMALE*
Familles sélectionnées pour l'identification des gènes (multiples cas de cancer [†])	85	87 (72-95)	52,3 (41,7-61,0)	84 (43-95)
Personnes adressées à des cliniques d'oncologie en raison d'antécédents familiaux	73 [‡] (68-78)		Données non disponibles	
Cas de cancer du sein ou de l'ovaire non sélectionnés en raison d'antécédents familiaux (méta-analyse [§])	65 [‡] (51-75)		45 [‡] (33-54)	

* Lorsque plusieurs études ont été examinées pour une catégorie donnée, seuls les résultats de celles donnant les estimations ponctuelles les plus basses et les plus élevées de la pénétrance sont présentés.

† L'étude donnant les estimations minimales de pénétrance pour le gène *BRCA2* portait sur des familles qui répondaient au critère de sélection de ≥ 2 cas (ou à des critères plus restrictifs dans certains centres), alors que les autres études avaient sélectionné des familles qui comptaient ≥ 4 cas.

‡ Une seule étude a été repérée par nos méthodes de recherche.

§ Méta-analyse combinant les données de 22 études menées auprès de populations hétérogènes et fondatrices.

TABLEAU 3

Estimation de la pénétrance des mutations des gènes *BRCA1/2* pour le cancer de l'ovaire dans différentes populations

TYPE DE POPULATION	PÉNÉTRANCE DES MUTATIONS DES GÈNES <i>BRCA1/2</i> À L'ÂGE DE 70 ANS (EN %) (IC à 95 %, SI DISPONIBLE)			
	<i>BRCA1</i>		<i>BRCA2</i>	
	VALEUR MINIMALE*	VALEUR MAXIMALE*	VALEUR MINIMALE*	VALEUR MAXIMALE*
Familles sélectionnées pour l'identification des gènes (multiples cas de cancer [†])	44 (28-56)	63	15,9 (8,8-22,5)	27 (0-47)
Personnes adressées à des cliniques d'oncologie en raison d'antécédents familiaux	40,7 [‡] (35,7-45,6)		Données non disponibles	
Cas de cancer du sein ou de l'ovaire non sélectionnés en raison d'antécédents familiaux (méta-analyse [§])	39 [‡] (22-51)		11 [‡] (4,1-18)	

* Lorsque plusieurs études ont été examinées pour une catégorie donnée, seuls les résultats de celles donnant les estimations ponctuelles les plus basses et les plus élevées de la pénétrance sont présentés.

† L'étude donnant les estimations minimales de pénétrance pour le gène *BRCA2* portait sur des familles qui répondaient au critère de sélection de ≥ 2 cas (ou à des critères plus restrictifs dans certains centres), alors que les autres études avaient sélectionné des familles qui comptaient ≥ 4 cas.

‡ Une seule étude a été repérée par nos méthodes de recherche.

§ Méta-analyse combinant les données de 22 études menées auprès de populations hétérogènes et fondatrices.

Compte tenu de la complexité des données sur la prévalence et la pénétrance des mutations des gènes *BRCA*, la modélisation statistique a été considérée comme un moyen de simplifier l'évaluation du risque et d'identifier les familles les plus susceptibles d'être porteuses de mutations de ces gènes. Les premiers modèles statistiques visaient à prédire le risque de cancer du sein et ne tenaient pas compte des résultats des tests moléculaires. Par la suite, plusieurs modèles ont été élaborés pour estimer la probabilité que l'agrégation des cas de cancer dans une famille donnée soit liée à une mutation des gènes *BRCA1/2*. Certains de ces modèles utilisent les données publiées sur la prévalence des mutations et l'incidence du cancer dans la population, de même que la pénétrance cumulative et par tranche d'âge. D'autres se fondent sur des résultats d'études menées auprès de familles à risque élevé qui ont subi des tests moléculaires, familles répondant à des critères d'admissibilité particuliers. Certains modèles ne portent que sur le gène *BRCA1*, alors que d'autres prennent en considération les gènes *BRCA1* et *BRCA2*. L'éventail des facteurs de risque intégrés dans ces modèles varie selon que l'on considère ou non l'ascendance juive ashkénaze ou les cas de cancer du sein chez l'homme, par exemple. De plus, ces facteurs ne sont pas définis de façon uniforme, comme pour l'apparition précoce du cancer. La structure familiale complète n'est pas systématiquement prise en compte non plus. Par conséquent, la plupart des modèles ne s'appliquent pas à toutes les constellations familiales possibles de facteurs de risque.

Certains facteurs prédictifs de mutation des gènes *BRCA* ressortent plus fréquemment des analyses multivariées. Parmi ces facteurs, la présence d'un cancer de l'ovaire et l'âge au moment du diagnostic se détachent. Bien que l'on observe des tendances similaires dans les divers modèles, les résultats précis dépendent néanmoins des échantillons particuliers étudiés, des méthodes utilisées pour effectuer les tests et de la définition précise des variables utilisées.

De nombreux auteurs ont comparé, pour les probabilités d'être porteur, les valeurs obtenues à l'aide d'un ou de plusieurs modèles avec les résultats des tests de détection des mutations des gènes *BRCA*. D'autres ont comparé entre elles les prévisions de plusieurs modèles. Dans l'ensemble, ces modèles ont une sensibilité¹⁶ et une valeur prédictive négative¹⁷ assez élevées, mais leur spécificité¹⁸ et leur valeur prédictive positive¹⁹ sont décevantes. Les méthodes utilisées pour comparer la performance de ces modèles varient et sont parfois discutables. De plus, comme la plupart des études comparatives ont été menées exclusivement sur des échantillons de familles à risque très élevé, il se peut que la capacité de distinguer les familles porteuses de celles qui ne le sont pas dans les populations à risque faible ou modéré n'ait pas été adéquatement évaluée. Des modèles d'évaluation du risque plus récents cherchent à tenir compte de tous les facteurs intervenant dans l'agrégation familiale du cancer du sein et pourraient éventuellement jouer un rôle important dans l'évaluation d'un risque de faible à modéré. On est également en train d'élaborer des outils plus conviviaux d'évaluation du risque à l'intention des services tertiaires, de même que des lignes directrices en matière d'orientation des patients pour les professionnels de soins de première ligne.

L'absence de validation adéquate et les nombreux systèmes de classification des facteurs de risque pourraient expliquer en partie qu'aucun de ces modèles n'ait été adopté à l'unanimité dans la pratique clinique. En fait, les conseillers en génétique et les médecins généticiens se servent actuellement de ces modèles statistiques comme complément à leur propre évaluation du risque.

16. La sensibilité fait référence au pourcentage de toutes les personnes affectées par le problème de santé ciblé (qu'il s'agisse d'une maladie ou d'un facteur de risque) dont les résultats du test sont positifs.

17. La valeur prédictive négative est la probabilité que les personnes dont les résultats du test sont négatifs ne développent pas la maladie.

18. La spécificité fait référence au pourcentage de toutes les personnes qui ne sont pas affectées par le problème de santé ciblé (qu'il s'agisse d'une maladie ou d'un facteur de risque) dont les résultats du test sont négatifs.

19. La valeur prédictive positive est la probabilité que les personnes dont les résultats du test sont positifs développent la maladie.

LIGNES DIRECTRICES SUR LES INDICATIONS DES TESTS

Diverses autorités ont élaboré des lignes directrices cliniques sur les indications des tests moléculaires ou les systèmes de classification du risque visant à orienter les familles vers le palier de soins approprié. La plupart de ces lignes directrices se fondent sur des opinions d'experts ou sont extrapolées des données probantes issues de la recherche. Cependant, les liens entre les recommandations et les données probantes sur lesquelles elles s'appuient – c'est-à-dire la source et les taux précis de prévalence et de pénétrance des mutations associés aux facteurs de risque familiaux et personnels – ne sont pas indiqués.

Les tests génétiques sont actuellement recommandés seulement pour les familles à risque élevé. Les diverses lignes directrices s'entendent généralement sur les principaux facteurs de risque à prendre en compte pour définir ce type de familles. Ces facteurs de risque concordent avec les données sur la pénétrance et la prévalence publiées dans la littérature scientifique ainsi qu'avec les résultats des modèles statistiques d'évaluation du risque précités. Il faut toutefois noter que cette concordance ne s'applique qu'à des catégories générales de risque, comme l'apparition précoce d'un cancer du sein, le cancer du sein chez l'homme, le cancer du sein bilatéral, le cancer de l'ovaire, un nombre élevé de cas dans la famille et l'ascendance juive ashkénaze. Cependant, on ne s'entend pas sur les critères précis qui devraient guider le recours aux tests à l'intérieur de ces catégories générales de facteurs de risque ou lorsque plusieurs d'entre eux sont combinés. Ce n'est pas sans conséquences, particulièrement si certains facteurs de risque sont utilisés isolément pour déterminer le recours aux tests. Ainsi, si on considère que l'âge précoce au moment du diagnostic est un critère suffisant pour justifier un test (sans égard au nombre de cas de cancer chez des apparentés, par exemple), la décision quant à l'âge seuil aura une forte incidence sur le

nombre de tests demandés et sur la capacité des laboratoires et du système de soins de répondre à la demande. Il en va de même lorsqu'on utilise comme seul critère le cancer du sein chez l'homme ou le cancer de l'ovaire, sans tenir compte de l'âge à l'apparition de la maladie ou des antécédents familiaux. Si des lignes directrices de ce type étaient envisagées au Québec, il faudrait évaluer adéquatement la probabilité de détecter des mutations dans ces conditions et en estimer les conséquences sur les services et l'organisation des soins.

Les lignes directrices les plus récentes sont davantage axées sur les critères d'orientation des patients vers les services tertiaires de génétique ou d'accès à un conseil génétique que sur les indications précises des tests. Dans ses recommandations de 2003, l'American Society of Clinical Oncology a renoncé à chiffrer un seuil de risque pour le recours aux tests, accordant une plus large place à l'évaluation du risque par des professionnels expérimentés en oncogénétique. Une telle position reflète probablement davantage la pratique actuelle et s'avère sans doute plus réaliste en ce moment, compte tenu des limites des données disponibles et de l'absence de consensus autour de lignes directrices et de modèles statistiques particuliers. Au chapitre de la planification des services cliniques et de laboratoire, il devient difficile de prévoir le volume de tests à exécuter si les indications sont vagues. Si de surcroît les tests étaient administrés en dehors des centres spécialisés, les répercussions sur les coûts seraient considérables. Par ailleurs, des indications vagues retardent le processus de standardisation des pratiques, ce qui se répercutera sur la collecte systématisée de données, à moins que des critères de sélection explicites pour l'offre des tests ne soient unanimement adoptés à des fins de recherche et d'évaluation.

La longueur des gènes *BRCA1* et *BRCA2*, la distribution des mutations le long de ces gènes et la diversité des types de mutations repérés compliquent considérablement les analyses moléculaires. Il est impossible de détecter tous les types de mutations à l'aide d'une seule technique. Traditionnellement, le séquençage²⁰ de tous les exons et de toutes les jonctions d'épissage²¹ est considéré comme la technique de référence pour détecter des mutations ponctuelles et de petites insertions et délétions²² dans ces régions des gènes. Or, le séquençage coûte cher, exige un fort investissement en main-d'œuvre et n'est pas approprié pour détecter de grands réarrangements, comme de grandes délétions ou insertions. Le pourcentage de mutations des gènes *BRCA1/2* qui ne peuvent être détectées par séquençage ne fait l'objet de recherches que depuis peu, et ces recherches ont révélé qu'on ne peut plus négliger le pourcentage de grands réarrangements, particulièrement dans le cas du gène *BRCA1*.

On évalue les tests moléculaires autant sur le plan de leur performance technique que clinique. La validité analytique renseigne sur la performance technique du test et repose sur la comparaison des résultats avec le génotype ou la séquence d'ADN. Une revue de la littérature sur la validité analytique des tests n'est pas du ressort de la présente évaluation. La validité clinique repose sur la comparaison des résultats du test avec le phénotype, c'est-à-dire l'expression clinique de la maladie. La validité clinique est fonction de la population cible, puisqu'elle dépend autant du groupe ethnique que des facteurs de risque familiaux utilisés pour sélectionner les échantillons étudiés. Nous avons extrait des données de la

littérature scientifique pour estimer la sensibilité clinique²³ :

- 1) des techniques de criblage des exons et des sites d'épissage (criblage EX/SP par diverses méthodes) chez des populations hétérogènes (non fondatrices), en analysant la proportion des familles présentant un syndrome HBOC qui sont porteuses de mutations ponctuelles et de petits réarrangements dans le gène *BRCA1* par rapport aux familles porteuses de grands réarrangements et de mutations dans les régions non codantes;
- 2) des techniques de détection des mutations communes au sein de diverses populations fondatrices (Juifs ashkénazes, Polonais, Hollandais, Finlandais, Hongrois et Canadiens français) à l'aide de la distribution des mutations communes et non communes des gènes *BRCA1/2*; et
- 3) du test des protéines tronquées²⁴.

Lors de notre revue systématique, nous avons rencontré plusieurs difficultés d'ordre méthodologique. Pour estimer la sensibilité clinique, nous avons mis au point une stratégie qui tient compte de ces difficultés et des contraintes pratiques qu'imposent la qualité et la nature des données disponibles. Comme un vaste éventail de techniques moléculaires différentes sont utilisées autant pour la détection de mutations ponctuelles et de petits réarrangements que pour celle de grands réarrangements, les données observées dépendent implicitement des divers niveaux de sensibilité analytique de ces méthodes, ce qui rend difficile la combinaison des valeurs issues des diverses études. Pour rendre compte de la sensibilité analytique imparfaite de la plupart des techniques et de la possibilité d'une classification erronée des familles qui ont eu des résultats négatifs à tous les tests génétiques (probablement un mélange de faux et de vrais négatifs), nous exprimons nos estimations

20. Le séquençage est une technique moléculaire permettant de déterminer la séquence nucléotidique exacte du fragment d'ADN.

21. Chaque gène contient plusieurs exons non contigus. Les séquences non codantes (introns) sont éliminées à la jonction exon-intron, également appelée site d'épissage, afin de générer l'ARN messager qui sera traduit en protéine.

22. Une mutation ponctuelle est un changement qui n'affecte qu'une seule paire de bases nucléotidiques de l'ADN, alors que les insertions et les délétions font référence à l'addition ou à la perte d'une ou de plusieurs bases consécutives, respectivement.

23. La sensibilité clinique est l'une des mesures de la validité clinique et représente la proportion des personnes qui ont le phénotype de la maladie (ou qui développeront ce phénotype) chez qui les résultats du test seront positifs.

24. Le PTT (*Protein Truncation Test*) est une analyse moléculaire qui se fonde sur la détection de protéines tronquées (incomplètes).

de la sensibilité clinique du criblage EX/SP sous la forme d'une fourchette de valeurs. La valeur minimale place toutes les familles soumises au test dans le dénominateur, y compris celles dont les résultats des tests ont été négatifs (en présumant qu'elles sont en fait porteuses d'une mutation); la valeur maximale exclut du dénominateur toutes les familles dont les résultats ont été négatifs (en présumant qu'il s'agit de vrais négatifs). Lorsque nous avons entrepris notre analyse, il y avait peu d'articles publiés sur les grands réarrangements du gène *BRCA2*. Notre calcul de la sensibilité clinique des méthodes de criblage EX/SP dans les populations hétérogènes ne s'applique donc qu'aux mutations du gène *BRCA1*. Enfin, puisque les études que nous avons repérées ne portaient que sur des personnes atteintes issues de familles présentant un syndrome HBOC, il est impossible d'estimer la spécificité clinique²⁵.

Parmi les études répondant à nos critères d'inclusion, une seule étude de petite envergure reposait sur le séquençage chez toutes les familles, et l'estimation de la sensibilité clinique variait entre 65 et 76,5 %. Dans les études qui ont utilisé d'autres méthodes de criblage EX/SP, l'écart entre les estimations de la sensibilité clinique était plus grand. Si l'on combinait systématiquement la détection des mutations ponctuelles/petits réarrangements et des grands réarrangements/régions non codantes, on pourrait atteindre un niveau plus élevé de sensibilité clinique. Toutefois, l'analyse exhaustive des grands réarrangements et des mutations dans les régions non codantes n'est pas courante en milieu clinique. Un certain nombre de laboratoires associent depuis peu la technique DHPLC avec l'analyse MLPA²⁶, mais nous n'avons pu trouver suffisamment de données dans la littérature pour être en mesure d'estimer la sensibilité clinique conjointe de cette approche.

On retrouve dans la littérature des écarts considérables dans les estimations de la sensibilité clinique des techniques visant à détecter des mutations ponctuelles et des petites insertions/délétions dans les exons et les jonctions d'épissage. Ces variations sont en partie dues aux effets fondateurs pour les grandes délétions, comme aux Pays-Bas où de grands réarrangements génomiques pourraient compter pour jusqu'à 38 % de toutes les mutations cliniquement importantes dans les familles à risque élevé. Ces écarts s'expliquent aussi par les différences dans les critères de sélection des études et dans les méthodes d'estimation de la sensibilité clinique, qui découlent de l'absence de définition standardisée de la validité clinique et du phénotype de référence. Enfin, l'accumulation des connaissances au fil du temps dépend de l'évolution des techniques moléculaires. Pour toutes ces raisons, on ne dispose pas encore d'un tableau complet de la distribution des mutations des gènes *BRCA1/2* au sein de la plupart des populations.

Au sein des populations où l'effet fondateur est marqué, comme chez les Juifs ashkénazes, les Islandais et les Polonais, les analyses moléculaires peuvent être limitées à la détection des mutations fondatrices communes seulement. Ces stratégies ciblant les mutations communes ont une sensibilité clinique comparable ou même supérieure à celle que donnerait l'analyse de toutes les régions codantes dans des populations hétérogènes. Plusieurs mutations fondatrices communes ont aussi été repérées ailleurs, mais en Finlande et au Québec, par exemple, leur prévalence est plus faible et leur distribution pourrait varier selon les régions.

25. La spécificité clinique rend compte de la proportion des personnes qui n'ont pas le phénotype de la maladie (ou qui ne développeront pas ce phénotype) chez qui les résultats du test seront négatifs.

26. La DHPLC (*Denaturing High Performance Liquid Chromatography*) est une technique récente permettant de détecter des mutations ponctuelles et des petits réarrangements, alors que la MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*) est une technique récente de détection de grands réarrangements.

RÉPERCUSSIONS DES TESTS SUR L'ÉVALUATION DU RISQUE ET SUR LE CONSEIL GÉNÉTIQUE

Pour juger de l'utilité d'un test il faut savoir, entre autres, dans quelle mesure les résultats contribuent à une évaluation plus précise et plus fiable du risque, tant personnel que familial. En ce qui concerne l'établissement d'un risque **familial** élevé de cancer du sein et de l'ovaire, la détection d'une mutation des gènes *BRCA1/2* confirme un risque élevé, donnée qui peut être utile aux familles dont le risque était *a priori* modéré d'après la généalogie. Chez les familles dont le risque était *a priori* élevé, les tests moléculaires pourraient ne pas modifier notablement l'évaluation du risque de cancer du sein ou de l'ovaire, même lorsque les résultats des tests ne sont pas concluants (négatifs), en raison de la faible sensibilité clinique de la plupart des techniques. La détection (ou non) d'une mutation des gènes *BRCA1/2* peut également avoir une incidence sur l'évaluation du risque d'autres types de cancer (comme celui de la prostate ou du cancer du sein chez l'homme).

Les répercussions des résultats des tests sur l'évaluation du risque **personnel** des membres des familles dont le risque va de modéré à élevé soulèvent d'autres questions. Selon qu'une mutation ait ou non été détectée au préalable dans la famille, l'interprétation sera différente. Si une mutation a déjà été trouvée dans une famille, un résultat négatif du test ciblant cette mutation particulière ramène le risque individuel à celui de la population générale, à condition que la validité analytique du test soit élevée et qu'il n'y ait qu'une seule mutation dans la famille. Un tel résultat a des conséquences indiscutables sur la prise en charge clinique, car une « démedicalisation » est alors envisageable pour cette personne et sa descendance. Un résultat positif, en revanche, indique un niveau de risque clairement supérieur à celui de la population générale, sans toutefois permettre une estimation précise du risque par tranche d'âge ou du risque cumulatif de cancer du sein ou (et) de l'ovaire. Pour pouvoir faire des estimations plus précises du risque personnel, il faudrait acquérir une connaissance approfondie de l'incidence conjointe des facteurs

de risque génétiques et environnementaux sur la probabilité d'apparition de la maladie, ce qui est peu réaliste. Actuellement, pour les besoins du conseil génétique, l'information sur le risque cumulatif est transmise sous la forme d'une fourchette relativement large de valeurs. Dans certaines populations fondatrices, comme les Juifs ashkénazes, il est possible de donner des valeurs de risque spécifiques à la mutation décelée. Un résultat positif a aussi des conséquences pour la famille, puisque les apparentés du premier degré peuvent être informés qu'ils ont une probabilité de 50 % d'avoir hérité de la même mutation. Cette information peut changer leur perception du risque et leur volonté d'obtenir un conseil génétique et de se soumettre à des tests.

Si une mutation n'a pas été détectée au préalable dans une famille, il y a trois issues possibles. Si la mutation est détectée chez le probant²⁷ et si on sait qu'elle est délétère, l'interprétation des résultats des tests ne pose pas de problèmes particuliers, puisqu'on doit les tenir pour de vrais positifs. En revanche, si on détecte un variant dont la signification clinique n'est pas connue, l'estimation *a priori* du risque reste valable aussi longtemps que la signification clinique de cette altération dans la séquence d'ADN n'a pas été clarifiée. Ce type de résultat ne doit pas orienter les décisions de prise en charge clinique et, habituellement, le recours aux tests n'est pas recommandé pour les autres membres de la famille. Pour déterminer si un variant de signification clinique inconnue a une quelconque incidence sur le risque de cancer, différents types d'investigation – études en laboratoire (analyse des protéines, par exemple) ou études épidémiologiques (études d'associations, etc.) – peuvent s'avérer nécessaires. Pour le conseiller en génétique, il s'agit d'une situation particulièrement complexe, et pour la famille, un résultat non concluant n'est certainement pas susceptible de dissiper son anxiété. La troisième issue possible est qu'aucune mutation n'est

27. On appelle probant le membre de la famille atteint de cancer qui est le premier à attirer l'attention sur l'arbre généalogique.

détectée. Dans ce cas, il faut informer la famille que ce résultat n'est pas concluant. En effet, il est possible qu'une mutation des gènes *BRCA1/2* n'ait pas été détectée par les techniques moléculaires standard, ou que la famille soit porteuse d'une mutation dans un autre gène de prédisposition au cancer du sein qui n'a pas encore été découvert. Là encore, l'interprétation peut être difficile car, selon les antécédents familiaux, les probabilités post-test seront soit réduites (sans pour autant atteindre le niveau de risque de la population générale), soit inchangées, auquel cas les décisions concernant la prise en charge clinique se fonderont vraisemblablement sur l'évaluation du risque familial.

L'interprétation des résultats d'un test et de ses conséquences sur le plan du risque familial et des options individuelles de prise en charge est une tâche ardue en raison de la complexité et du degré d'incertitude de certains de ces résultats. L'interprétation des résultats des tests et l'estimation des probabilités post-test doivent tenir compte des données issues de l'arbre généalogique, de la validité analytique et clinique de la technique utilisée, ainsi que de la pénétrance et de la nature de la mutation détectée. Il faut mettre à la disposition des patients et des familles des services de soutien adéquats et un personnel compétent, capable de consacrer tout le temps qu'il faut pour les renseigner adéquatement, répondre à leurs questions et apporter tous les éclaircissements nécessaires.

L'analyse de la littérature a mis en évidence d'importantes lacunes. Les principaux problèmes sont l'absence d'une définition consensuelle du syndrome du cancer héréditaire du sein et de l'ovaire (HBOC) ainsi que la qualité des plans d'étude et de la présentation des données, qui ne sont pas à la hauteur des normes épidémiologiques qui devraient s'appliquer à l'évaluation des tests moléculaires. La variabilité des critères de sélection de la population à l'étude et des protocoles d'analyse moléculaire a compliqué le travail de synthèse des données probantes. Ces disparités sont particulièrement frappantes dans les publications sur la prévalence, la pénétrance et la validité clinique. Les connaissances actuelles dans des domaines comme la distribution des mutations des gènes *BRCA1/2* dépendent de l'évolution des techniques moléculaires et des critères de sélection des personnes soumises aux tests. La prévalence et la pénétrance ont été étudiées davantage dans les familles à risque élevé et chez certaines populations fondatrices que dans les familles à risque modéré ou faible. Les lacunes et les incertitudes résiduelles dans les connaissances actuelles ont des conséquences sur la prise de décision, autant pour les personnes et les familles concernées que pour les professionnels de la santé et les décideurs.

En ce qui a trait aux conditions énoncées par l'American Society of Clinical Oncology pour l'utilisation des tests moléculaires dans le domaine de la génétique du cancer en général, nous avons examiné les données probantes portant : 1) sur l'évaluation du risque *a priori* (prétest) en fonction des antécédents familiaux; et 2) sur l'utilité des résultats pour l'évaluation post-test du risque. Dans l'état actuel des choses, la majorité des familles considérées comme admissibles aux tests dans les cliniques de génétique du cancer (typiquement des familles dont deux ou trois membres sont atteints) ne s'avèrent pas porteuses de mutation des gènes *BRCA1/2*. Un tel résultat n'est guère considéré comme concluant, et le risque résiduel de cancer reste plus élevé que celui de la population générale. Il est difficile de fournir à ces familles

une estimation précise du risque, puisqu'on manque de données sur la valeur prédictive négative clinique. La découverte d'un variant de signification clinique inconnue est aussi un résultat non concluant, peu susceptible de dissiper l'anxiété des familles, et qui représente un défi pour les généticiens et les conseillers en génétique. Cette situation est relativement fréquente, peut-être autant qu'un résultat positif. Avec l'avancement des connaissances sur ces variants de signification clinique inconnue, les problèmes d'interprétation des résultats pourront graduellement être résolus. En pratique, pour les familles à très haut risque, un résultat non concluant ne modifie pas substantiellement le risque établi avant le test.

Les tests sont surtout utiles aux familles où une mutation des gènes *BRCA1/2* a été détectée. Chez les membres non atteints de la famille qui se soumettent aux tests et qui ne s'avèrent pas porteurs de la mutation, le risque de cancer du sein passe d'une probabilité préalablement élevée à un risque post-test comparable à celui de la population générale. Par contre, les apparentés non atteints chez qui une mutation est détectée encourent un risque de cancer nettement supérieur à celui de la population générale. De plus, les personnes atteintes d'un cancer du sein ou de l'ovaire chez qui une mutation des gènes *BRCA1/2* est découverte ont un risque accru de deuxième cancer. Pour les familles qui se révèlent porteuses d'une mutation des gènes *BRCA1/2*, autant les résultats positifs que les résultats négatifs ont des conséquences sur la prise en charge clinique, soit par une « démedicalisation » ou, au contraire, par un besoin accru de surveillance, de prévention ou de mesures prophylactiques. L'examen de l'efficacité de ces interventions n'entre toutefois pas dans le cadre du présent rapport.

Il est par conséquent impossible dans l'état actuel des travaux de présenter une vision complète des avantages et des risques et de formuler des recommandations définitives sur l'utilisation des tests de détection des mutations des gènes *BRCA1/2*. Toutefois, il est d'ores et déjà évident que le risque *a priori* pèse lourd dans la balance

entre les bénéfices et les risques, et que l'état des connaissances pouvant étayer la prise de décision est beaucoup plus solide pour les familles à risque élevé que pour les populations à risque plus faible. Les données probantes issues d'autres revues systématiques récentes ou en cours sur des sujets comme la validité analytique des tests

moléculaires, leurs conséquences psychosociales et l'efficacité des interventions existantes seront intégrées à l'analyse des enjeux économiques et organisationnels entourant les services de génétique du cancer qui fera l'objet d'un prochain rapport de l'AETMIS.

ANNEXE A

STRATÉGIE DE RECHERCHE DOCUMENTAIRE

À la fin de juin 2004, nous avons mené à terme la consultation des bases de données suivantes : PubMed, Cochrane Library, Dialog® OneSearch® sur MEDLINE®, CANCERLIT®, EMBASE®, Biosis Previews® et PASCAL. Nous avons aussi entrepris des recherches dans PubMed, CANCERLIT® et EMBASE® de juillet jusqu'à la fin décembre 2004. Une recherche préliminaire a révélé une documentation abondante, en particulier pour ce qui est de la prévalence et de la pénétrance à la suite du clonage des gènes *BRCA1* et *BRCA2* en 1994 et en 1995 respectivement. Nous avons donc utilisé les stratégies suivantes :

- 1) La recherche documentaire des articles contenant des données primaires n'a porté que sur les articles publiés à partir de janvier 1999. On a également effectué une recherche complémentaire des articles de synthèse publiés en 2001 et en 2002 et examiné leurs bibliographies pour repérer les articles clés contenant des données primaires publiés avant 1999.
- 2) Pour la rédaction du chapitre portant sur l'évaluation du risque, nous nous sommes fondés sur les articles de synthèse publiés en 2001 et en 2002 pour décrire les modèles élaborés avant 1999. Nous avons également consulté des experts spécialisés en génétique du cancer qui pratiquent au Québec, en Ontario et en Colombie-Britannique afin de nous assurer que nous avons bien inclus dans ce chapitre les modèles et les outils le plus souvent utilisés dans le milieu clinique.
- 3) Nous avons examiné les guides de pratique clinique sur les indications des tests publiés à partir de 1996, car c'est l'année où l'utilisation clinique des analyses moléculaires des gènes *BRCA* fut suggérée pour la première fois dans des lignes directrices. Nous avons examiné les lignes directrices contenues dans la base de données InheritBRCA [INHERIT BRCA, 2001].
- 4) Pour rédiger la partie portant sur la validité clinique, nous avons examiné, en plus des études sur la prévalence des mutations, des articles sur la performance des analyses moléculaires des gènes *BRCA1/2* afin de repérer les études réalisées sur les grands réarrangements et les mutations non codantes.

Nous avons repéré la littérature grise en consultant les sites Web de l'INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment), ceux d'autres organismes de santé, des registres d'études cliniques, des bases de données sur les guides de pratique clinique, de même que les sites Web de sociétés et d'associations pertinentes (pour trouver des résumés de conférences) et d'autres bases de données spécialisées.

CRITÈRES DE SÉLECTION DES ÉTUDES

Les critères de sélection de la documentation par sujet sont indiqués ci-dessous :

Prévalence et pénétrance

Les critères de sélection de la documentation sur la prévalence et la pénétrance ont été les suivants :

- 1) Articles contenant des données primaires publiés depuis 1999.
- 2) Taille de l'échantillon ($n \geq 100$) pour les échantillons sélectionnés en raison d'antécédents familiaux.
 - Les échantillons pouvaient être composés d'un mélange de familles comportant des cas de cancer du sein seulement, des cas de cancer de l'ovaire seulement et des cas de cancer du sein et de l'ovaire, ou n'être constitués que de l'un de ces groupes.

- Pour les études canadiennes de ce type, aucune restriction quant à la taille de l'échantillon n'a été établie.
- 3) Taille de l'échantillon ($n \geq 500$) pour les échantillons non sélectionnés en raison d'antécédents familiaux.
- Il s'agissait habituellement de personnes atteintes du cancer; pour cet échantillon, on acceptait comme critère de sélection l'âge à l'apparition de la maladie ou au moment du diagnostic.
 - Pour les études canadiennes, aucune restriction quant à la taille de l'échantillon n'a été établie; il en allait de même pour les études de ce type menées en Islande (à cause du petit nombre d'études réalisées sur cette population).
 - Les articles clés (comme des articles contenant des données primaires souvent cités) publiés avant 1999 ont été recensés à partir de 33 articles de synthèse publiés entre janvier 2001 et juin 2002 et de bibliographies d'articles contenant des données primaires qui répondaient aux critères de sélection. Pour les articles clés qui portaient sur des personnes qui n'avaient pas été sélectionnées en raison de leurs antécédents familiaux, le seuil pour la taille de l'échantillon a été abaissé et établi à 100 personnes au minimum.
 - Pour les échantillons non sélectionnés en raison des antécédents familiaux ni de l'âge à l'apparition de la maladie ou au moment du diagnostic, le seuil pour la taille de l'échantillon a été abaissé et établi à 100 personnes au minimum si l'échantillon provenait des États-Unis, du Royaume-Uni ou de France (ces deux derniers pays étant des régions fondatrices importantes pour les populations du Canada et des États-Unis).
- 4) Pour les articles clés sur les personnes d'origine juive ashkénaze, nous avons sélectionné ceux qui portaient sur les trois mutations fondatrices fréquentes des gènes *BRCA1/2* (à savoir *BRCA1* 185delAG, *BRCA1* 5382insC et *BRCA2* 6174delT).
- 5) Les résumés ont été exclus en raison du grand nombre d'articles contenant des données primaires provenant de revues dotées d'un comité de lecture. Ont toutefois été retenus les résumés présentés lors d'un congrès sur la génétique tenu en octobre 2004 (American Society of Human Genetics, Toronto).

D'autres articles contenant des données primaires et des articles de synthèse nous ont été recommandés par des experts en génétique pour les parties portant sur la variabilité de la pénétrance et les autres cancers. Ces sujets ne constituaient pas l'objet principal de notre recension de la littérature sur la prévalence et la pénétrance.

Évaluation du risque

Pour ce sujet, aucun critère quant à la taille de l'échantillon n'a été établi. Pour être inclus dans l'opération d'extraction des données, les articles contenant des données primaires (publiés depuis 1999) devaient porter sur l'élaboration et (ou) l'évaluation d'un modèle de prédiction du risque (modèles basés sur des résultats de tests de détection des mutations des gènes *BRCA1/2* ou sur des estimations de prévalence, de pénétrance et d'incidence du cancer). Les simulations et les analyses de ségrégation utilisées pour élaborer des modèles explicatifs ainsi que les articles ne portant que sur des questions de méthodologie ont été exclus.

Indications des tests

Aucune restriction n'a été établie quant à la taille de l'échantillon pour sélectionner les documents portant sur les indications des tests. Seules les lignes directrices qui mentionnaient expressément les indications des analyses moléculaires des gènes *BRCA* ou l'orientation des patients vers des cliniques de génétique

du cancer, des médecins généticiens, des conseillers en génétique, etc., ont été retenues. Certaines d'entre elles abordaient également la question de la prise en charge clinique (les détails à ce sujet n'ont pas été résumés). Les recommandations concernant l'orientation des patients vers divers paliers de soins spécialisés (que la décision d'effectuer le test de détection de mutations relève d'eux ou non) ont été prises en compte, puisqu'elles permettent de se faire une idée des niveaux de risque utilisés dans la pratique clinique.

Validité clinique

Aucune restriction n'a été établie quant à la taille de l'échantillon pour sélectionner les documents sur la validité clinique. Une recherche a été effectuée pour repérer les articles contenant des données primaires sur la prévalence des mutations des gènes *BRCA1/2* ou sur les méthodes de détection de ces mutations, celles-ci pouvant contenir des informations sur la distribution des mutations. En raison de la rareté relative de cette documentation, les résumés n'ont pas été exclus de la recherche.

RÉFÉRENCES

- ABC Study Group. Prevalence and penetrance of BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based series of breast cancer cases—ABC Study Group. *Br J Cancer* 2000;83(10):1301-8.
- Abeliovich D, Kaduri L, Lerer I, Weinberg N, Amir G, Sagi M, et al. The founder mutations 185delAG and 5382insC in BRCA1 and 6174delT in BRCA2 appear in 60% of ovarian cancer and 30% of early-onset breast cancer patients among Ashkenazi women. *Am J Hum Genet* 1997;60(3):505-14.
- Abkevich V, Zharkikh A, Deffenbaugh A, Chen Y, Shattuck D, Skolnick M, et al. Analysis of missense variation in human BRCA1 in the context of interspecific sequence variation. *J Med Genet* 2004;41(7):492-507.
- Allweis TM, Sagi M, Peretz T. Genetic counseling for women with breast cancer: The importance of evaluating the spouse. *Clin Genet* 2004;66(6):573-4.
- American College of Medical Genetics (ACMG). Position statement on gene patents and accessibility of gene testing. *Genet Med* 1999a;1(5):237. Disponible à : <http://www.acmg.net/resources/policies/pol-015.asp>.
- American College of Medical Genetics Foundation (ACMG). Genetic susceptibility to breast and ovarian cancer: Assessment, counseling and testing guidelines. ACMG; 1999b. Disponible à : <http://www.health.state.ny.us/nysdoh/cancer/obcancer/contents.htm>.
- American College of Medical Genetics (ACMG). Statement on population screening for BRCA-1 mutation in Ashkenazi Jewish women. ACMG; 1996. Disponible à : <http://www.acmg.net/resources/policies/pol-002.asp>.
- American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Committee on genetics. ACOG committee opinion. Breast-ovarian cancer screening. Numéro 239, août 2000. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;75(3):339-40.
- American Society of Clinical Oncology (ASCO). American Society of Clinical Oncology policy statement update: Genetic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol* 2003;21(12):2397-406.
- American Society of Clinical Oncology (ASCO). Statement of the American Society of Clinical Oncology: Genetic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol* 1996;14(5):1730-40.
- Amir E, Evans DG, Shenton A, Laloo F, Moran A, Boggis C, et al. Evaluation of breast cancer risk assessment packages in the family history evaluation and screening programme. *J Med Genet* 2003;40(11):807-14.
- Andrulis IL, Anton-Culver H, Beck J, Bove B, Boyd J, Buys S, et al. Comparison of DNA- and RNA-based methods for detection of truncating BRCA1 mutations. *Hum Mutat* 2002;20(1):65-73.

- Ang P et Garber J. Genetic susceptibility for breast cancer-risk assessment and counseling. *Semin Oncol* 2001;28(4):419-33.
- Anton-Culver H, Cohen PF, Gildea ME, Ziogas A. Characteristics of BRCA1 mutations in a population-based case series of breast and ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2000;36(10):1200-8.
- Antoniou AC, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, et al. Breast and ovarian cancer risks to carriers of the BRCA1 5382insC and 185delAG and BRCA2 6174delT mutations: A combined analysis of 22 population based studies. *J Med Genet* 2005;42(7):602-3.
- Antoniou AC, Pharoah PD, Smith P, Easton DF. The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancer. *Br J Cancer* 2004;91(8):1580-90.
- Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: A combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003;72(5):1117-30.
- Antoniou AC, Pharoah PD, McMullan G, Day NE, Stratton MR, Peto J, et al. A comprehensive model for familial breast cancer incorporating BRCA1, BRCA2 and other genes. *Br J Cancer* 2002;86(1):76-83.
- Antoniou AC, Gayther SA, Stratton JF, Ponder BA, Easton DF. Risk models for familial ovarian and breast cancer. *Genet Epidemiol* 2000;18(2):173-90.
- Apicella C, Andrews L, Hodgson SV, Fisher SA, Lewis CM, Solomon E, et al. Log odds of carrying an ancestral mutation in BRCA1 or BRCA2 for a defined personal and family history in an Ashkenazi Jewish woman (LAMBDA). *Breast Cancer Res* 2003;5(6):R206-16.
- Aretini P, D'Andrea E, Pasini B, Viel A, Costantini RM, Cortesi L, et al. Different expressivity of BRCA1 and BRCA2: Analysis of 179 Italian pedigrees with identified mutation. *Breast Cancer Res Treat* 2003;81(1):71-9.
- Armstrong K, Eisen A, Weber B. Assessing the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2000;342(8):564-71.
- Arver B, Borg A, Lindblom A. First BRCA1 and BRCA2 gene testing implemented in the health care system of Stockholm. *Genet Test* 2001;5(1):1-8.
- Auranen A, Spurdle AB, Chen X, Lipscombe J, Purdie DM, Hopper JL, et al. BRCA2 Arg372 hispolymorphism and epithelial ovarian cancer risk. *Int J Cancer* 2003;103(3):427-30.
- Backe J, Hofferbert S, Skawran B, Dork T, Stuhmann M, Karstens JH, et al. Frequency of BRCA1 mutation 5382insC in German breast cancer patients. *Gynecol Oncol* 1999;72(3):402-6.
- Bahar AY, Taylor PJ, Andrews L, Proos A, Burnett L, Tucker K, et al. The frequency of founder mutations in the BRCA1, BRCA2, and APC genes in Australian Ashkenazi Jews: Implications for the generality of U.S. population data. *Cancer* 2001;92(2):440-5.
- Bansal A, Critchfield GC, Frank TS, Reid JE, Thomas A, Deffenbaugh AM, Neuhausen SL. The predictive value of BRCA1 and BRCA2 mutation testing. *Genet Test* 2000;4(1):45-8.

- Barcenas CH, Zong J, Hosain GM, Strong LC, Mills GB, Amos CI. Evaluation of a BRCA carrier probability model with a random component for extended families. *Am J Hum Genet* 2003;73(Suppl):617.
- Barnes-Kedar IM et Plon SE. Counseling the at risk patient in the BRCA1 and BRCA2 era. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2002;29(2):341-66, vii.
- Becher H et Chang-Claude J. Estimating the sensitivity of a genetic test using gene-carrier probability estimates and its application in genetic counselling. *J Cancer Epidemiol Prev* 2002;7(1):13-9.
- Berchuck A, Heron KA, Carney ME, Lancaster JM, Fraser EG, Vinson VL, et al. Frequency of germline and somatic BRCA1 mutations in ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 1998;4(10):2433-7.
- Berry DA, Iversen ES Jr, Gudbjartsson DF, Hiller EH, Garber JE, Peshkin BN, et al. BRCAPRO validation, sensitivity of genetic testing of BRCA1/BRCA2, and prevalence of other breast cancer susceptibility genes. *J Clin Oncol* 2002;20(11):2701-12.
- Blamey RW, Baidam A, Bates T, Bishop H, Bristol J, Cunliffe W, et al. The British Association of Surgical Oncology guidelines for surgeons in the management of symptomatic breast disease in the UK (1998 revision)—BASO Breast Specialty Group. *Eur J Surg Oncol* 1998;24(6):464-76.
- Blancquaert I et Caron L. Le syndrome du X fragile : la place du diagnostic moléculaire et du dépistage dans une approche intégrée des services. Montréal : Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS); 2002.
- Blesa JR et Hernandez-Yago J. Adaptation of conformation-sensitive gel electrophoresis to an ALFexpress DNA sequencer to screen BRCA1 mutations. *Biotechniques* 2000;28(5):1019-25.
- Borg A. Molecular and pathological characterization of inherited breast cancer. *Semin Cancer Biol* 2001;11(5):375-85.
- BRCA1 Exon 13 Duplication Screening Group. The exon 13 duplication in the BRCA1 gene is a founder mutation present in geographically diverse populations. *Am J Hum Genet* 2000;67(1):207-12.
- Breast Cancer Linkage Consortium (BCLC). Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(15):1310-6.
- Brose MS, Rebbeck TR, Calzone KA, Stopfer JE, Nathanson KL, Weber BL. Cancer risk estimates for BRCA1 mutation carriers identified in a risk evaluation program. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(18):1365-72.
- Bryant H. Breast cancer in Canadian women. *BMC Women's Health* 2004;4(Suppl 1):S12.
- Bunyan DJ, Eccles DM, Sillibourne J, Wilkins E, Thomas NS, Shea-Simonds J, et al. Dosage analysis of cancer predisposition genes by multiplex ligation-dependent probe amplification. *Br J Cancer* 2004;91(6):1155-9.
- Burke W, Daly M, Garber J, Botkin J, Kahn MJ, Lynch P, et al. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer: II. BRCA1 and BRCA2—Cancer Genetics Studies Consortium. *JAMA* 1997;277(12):997-1003.

- CancerBACUP Medical Advisory Committee. Familial risk and genetics in common cancers: Bowel, breast and ovary. CancerBACUP; 2001. Disponible à : <http://www.cancerbacup.org.uk/reports/familial-mac.htm>.
- Cancer Genetics Service in Wales (CGSW). Referral guidelines for individuals with a family history of cancer. CGSW; 2003. Disponible à : http://phgu.org.uk/info_database/diseases/cancer/cancer_wales.html.
- Cancer Genetics Sub-Group of the Scottish Cancer Group (SCG). Cancer genetics services in Scotland: Guidance to support the implementation of genetics services for breast, ovarian and colorectal cancer predisposition. SCG; 2001. Disponible à : http://www.show.scot.nhs.uk/sehd/mels/HDL2001_24GuideFull.pdf.
- Cancer Research Campaign (CRC). Familial breast cancer and ovarian cancer: A management guide for primary care. CRC; 2001. Disponible à : <http://www.dphpc.ox.ac.uk/crcpcerg/resources/genpack.htm>.
- Carter RF. BRCA1, BRCA2 and breast cancer: A concise clinical review. Clin Invest Med 2001;24(3):147-57.
- Casey MJ et Bewtra C. Peritoneal carcinoma in women with genetic susceptibility: Implications for Jewish populations. Fam Cancer 2004;3(3-4):265-81.
- Casilli F, Di Rocco ZC, Gad S, Tournier I, Stoppa-Lyonnet D, Frebourg T, Tosi M. Rapid detection of novel BRCA1 rearrangements in high-risk breast-ovarian cancer families using multiplex PCR of short fluorescent fragments. Hum Mutat 2002;20(3):218-26.
- Chang-Claude J. Inherited genetic susceptibility to breast cancer. Dans : Miller A, Bartsch H, Boffeta P, Dragsted L, Vainio H, réd. Biomarkers in cancer chemoprevention. Lyon, France : IARC (IARC Sci Publ No. 154); 2001 : 177-90.
- Chang-Claude J, Becher H, Caligo M, Eccles D, Evans G, Haites N, et al. Risk estimation as a decision-making tool for genetic analysis of the breast cancer susceptibility genes. EC Demonstration Project on Familial Breast Cancer. Dis Markers 1999;15(1-3):53-65.
- Chappuis PO et Foulkes WD. Risk assessment and genetic testing. Cancer Treat Res 2002;107:29-59.
- Chappuis PO, Hamel N, Paradis AJ, Deschenes J, Robidoux A, Potvin C, et al. Prevalence of founder BRCA1 and BRCA2 mutations in unselected French Canadian women with breast cancer. Clin Genet 2001;59(6):418-23.
- Chatterjee N, Hartge P, Wacholder S. Adjustment for competing risk in kin-cohort estimation. Genet Epidemiol 2003;25(4):303-13.
- CHEK2 Breast Cancer Case-Control Consortium. CHEK2*1100delC and susceptibility to breast cancer: A collaborative analysis involving 10,860 breast cancer cases and 9,065 controls from 10 studies. Am J Hum Genet 2004;74(6):1175-82.
- Cipollini G, Tommasi S, Paradiso A, Aretini P, Bonatti F, Brunetti I, et al. Genetic alterations in hereditary breast cancer. Ann Oncol 2004;15(Suppl 1):I7-I13.

- Claes K, Poppe B, Coene I, Paepe AD, Messiaen L. BRCA1 and BRCA2 germline mutation spectrum and frequencies in Belgian breast/ovarian cancer families. *Br J Cancer* 2004;90(6):1244-51.
- Claus EB, Risch N, Thompson WD. Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer: Implications for risk prediction. *Cancer* 1994;73(3):643-51.
- Claus EB, Risch N, Thompson WD. Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid hormone study. *Am J Hum Genet* 1991;48(2):232-42.
- Clinical Molecular Genetics Society (CMGS). Gene patents and clinical molecular genetic testing in the UK: Threats, weaknesses, opportunities and strengths. CMGS; 1999. Disponible à : <http://www.cmgs.org/patents.htm>.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (CGHFBC). Comprehensive analysis of 989 patients with breast or ovarian cancer provides BRCA1 and BRCA2 mutation profiles and frequencies for the German population. *Int J Cancer* 2002;97(4):472-80.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (CGHFBC). Familial breast cancer: Collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet* 2001;358(9291):1389-99.
- Couch FJ, DeShano ML, Blackwood MA, Calzone K, Stopfer J, Campeau L, et al. BRCA1 mutations in women attending clinics that evaluate the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1997;336(20):1409-15.
- Couch FJ, Farid LM, DeShano ML, Tavtigian SV, Calzone K, Campeau L, et al. BRCA2 germline mutations in male breast cancer cases and breast cancer families. *Nat Genet* 1996;13(1):123-5.
- Cui J, Antoniou AC, Dite GS, Southey MC, Venter DJ, Easton DF, et al. After BRCA1 and BRCA2—What next? Multifactorial segregation analyses of three-generation, population-based Australian families affected by female breast cancer. *Am J Hum Genet* 2001;68(2):420-31.
- Culver J, Hull J, Levy-Lahad E, Daly M, Burke W. BRCA1 and BRCA2 hereditary breast/ovarian cancer. 2000. Disponible à : <http://www.geneclinics.org>.
- Cummings S et Olopade O. Predisposition testing for inherited breast cancer. *Oncology (Huntingt)* 1998;12(8):1227-42.
- Cuzick J. Epidemiology of breast cancer: Selected highlights. *Breast* 2003;12(6):405-11.
- Daly M, Angelos P, Bryant E, Buys S, Eng C, Engstrom PF, et al. NCCN practice guidelines: Genetics/familial high-risk cancer screening. *Oncology* 1999;13(11A):161-83.
- De Bock GH, Vliet Vlieland TP, Hageman GC, Oosterwijk JC, Springer MP, Kievit J. The assessment of genetic risk of breast cancer: A set of GP guidelines. *Fam Pract* 1999;16(1):71-7.
- De la Hoya M, Diez O, Perez-Segura P, Godino J, Fernandez JM, Sanz J, et al. Pre-test prediction models of BRCA1 or BRCA2 mutation in breast/ovarian families attending familial cancer clinics. *J Med Genet* 2003;40(7):503-10.

- De la Hoya M, Osorio A, Godino J, Sulleiro S, Tosar A, Perez-Segura P, et al. Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and cancer phenotype in Spanish breast/ovarian cancer families: Implications for genetic testing. *Int J Cancer* 2002;97(4):466-71.
- Deffenbaugh AM, Frank TS, Hoffman M, Cannon-Albright L, Neuhausen SL. Characterization of common BRCA1 and BRCA2 variants. *Genet Test* 2002;6(2):119-21.
- Devilee P. BRCA1 and BRCA2 testing: Weighing the demand against the benefits. *Am J Hum Genet* 1999;64(4):943-8.
- Diez O, Osorio A, Duran M, Martinez-Ferrandis JI, de la Hoya M, Salazar R, et al. Analysis of BRCA1 and BRCA2 genes in Spanish breast/ovarian cancer patients: A high proportion of mutations unique to Spain and evidence of founder effects. *Hum Mutat* 2003;22(4):301-12.
- Dite GS, Jenkins MA, Southey MC, Hocking JS, Giles GG, McCredie MR, et al. Familial risks, early-onset breast cancer, and BRCA1 and BRCA2 germline mutations. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(6):448-57.
- Domchek SM, Eisen A, Calzone K, Stopfer J, Blackwood A, Weber BL. Application of breast cancer risk prediction models in clinical practice. *J Clin Oncol* 2003;21(4):593-601.
- Dorum A, Hovig E, Trope C, Inganas M, Moller P. Three per cent of Norwegian ovarian cancers are caused by BRCA1 1675delA or 1135insA. *Eur J Cancer* 1999a;35(5):779-81.
- Dorum A, Heimdal K, Hovig E, Inganas M, Moller P. Penetrances of BRCA1 1675delA and 1135insA with respect to breast cancer and ovarian cancer. *Am J Hum Genet* 1999b;65(3):671-9.
- Dorum A, Kristensen GB, Abeler VM, Trope CG, Moller P. Early detection of familial ovarian cancer. *Eur J Cancer* 1996;32A(10):1645-51.
- Durocher F, Antoniou A, Smith P, Dumont M, Laframboise R, Chiquette J, et al. Penetrance estimates of deleterious BRCA1 and BRCA2 mutations in high-risk French Canadian families (résumé). The American Society of Human Genetics 54th Annual Meeting. Bethesda MD : ASHG; 2004 : A564.
- Durocher F, Tonin P, Shattuck-Eidens D, Skolnick M, Narod SA, Simard J. Mutation analysis of the BRCA1 gene in 23 families with cases of cancer of the breast, ovary, and multiple other sites. *J Med Genet* 1996;33(10):814-9.
- Easton DF, Hopper JL, Thomas DC, Antoniou A, Pharoah PD, Whittemore AS, Haile RW. Breast cancer risks for BRCA1/2 carriers. *Science* 2004;306(5705):2187-91.
- Easton DF, Ford D, Bishop DT. Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1995;56(1):265-71.
- Easton DF, Bishop DT, Ford D, Crockford GP. Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer: Results from 214 families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1993;52(4):678-701.
- Eccles DM, Evans DG, Mackay J. Guidelines for a genetic risk based approach to advising women with a family history of breast cancer. UK Cancer Family Study Group (UKCFSG). *J Med Genet* 2000;37(3):203-9.

- Edwards SM, Kote-Jarai Z, Meitz J, Hamoudi R, Hope Q, Osin P, et al. Two percent of men with early-onset prostate cancer harbor germline mutations in the BRCA2 gene. *Am J Hum Genet* 2003;72(1):1-12.
- Edwards SM, Kote-Jarai Z, Hamoudi R, Eeles RA. An improved high throughput heteroduplex mutation detection system for screening BRCA2 mutations-fluorescent mutation detection (F-MD). *Hum Mutat* 2001;17(3):220-32.
- Eisinger F, Bressac B, Castaigne D, Cottu PH, Lansac J, Lefranc JP, et al. Identification et prise en charge des prédispositions héréditaires aux cancers du sein et de l’ovaire (mise à jour 2004). *Bull Cancer* 2004;91(3):219-37.
- Eisinger F, Alby N, Bremond A, Dauplat J, Espie M, Janiaud P, et al. Recommendations for medical management of hereditary breast and ovarian cancer: The French National Ad Hoc Committee. *Ann Oncol* 1998;9(9):939-50.
- Elit L. Familial ovarian cancer. *Can Fam Physician* 2001;47:778-84.
- Eng C, Brody LC, Wagner TM, Devilee P, Vijg J, Szabo C, et al. Interpreting epidemiological research: Blinded comparison of methods used to estimate the prevalence of inherited mutations in BRCA1. *J Med Genet* 2001;38(12):824-33.
- Euhus DM, Leitch AM, Huth JF, Peters GN. Limitations of the Gail model in the specialized breast cancer risk assessment clinic. *Breast J* 2002a;8(1):23-7.
- Euhus DM, Smith KC, Robinson L, Stucky A, Olopade OI, Cummings S, et al. Pretest prediction of BRCA1 or BRCA2 mutation by risk counselors and the computer model BRCAPRO. *J Natl Cancer Inst* 2002b;94(11):844-51.
- Evans DG, Neuhausen SL, Bulman M, Young K, Gokhale D, Lalloo F. Haplotype and cancer risk analysis of two common mutations, BRCA1 4184del4 and BRCA2 2157delG, in high risk northwest England breast/ovarian families. *J Med Genet* 2004a;41(2):e21.
- Evans DG, Eccles DM, Rahman N, Young K, Bulman M, Amir E, et al. A new scoring system for the chances of identifying a BRCA1/2 mutation outperforms existing models including BRCAPRO. *J Med Genet* 2004b;41(6):474-80.
- Evans DG, Bulman M, Young K, Gokhale D, Lalloo F. Sensitivity of BRCA1/2 mutation testing in 466 breast/ovarian cancer families. *J Med Genet* 2003;40(9):e107.
- Farrell C. Appendix III: Risk measurement and assessment: Breast and ovarian cancer. Dans : Genetic susceptibility to breast and ovarian cancer: Assessment, counseling, and testing guidelines. New York : New York State Department of Health and the American College of Medical Genetics; 1999. Disponible à : <http://www.health.state.ny.us/nysdoh/cancer/obcancer/contents.htm>
- Fishman A, Dekel E, Chetrit A, Lerner-Geva L, Bar-Am A, Beck D, et al. Patients with double primary tumors in the breast and ovary—Clinical characteristics and BRCA1-2 mutations status. *Gynecol Oncol* 2000;79(1):74-8.

- FitzGerald MG, MacDonald DJ, Krainer M, Hoover I, O'Neil E, Unsal H, et al. Germ-line BRCA1 mutations in Jewish and non-Jewish women with early-onset breast cancer. *N Engl J Med* 1996;334(3):143-9.
- Fodor FH, Weston A, Bleiweiss IJ, McCurdy LD, Walsh MM, Tartter PI, et al. Frequency and carrier risk associated with common BRCA1 and BRCA2 mutations in Ashkenazi Jewish breast cancer patients. *Am J Hum Genet* 1998;63(1):45-51.
- Ford D, Easton DF, Stratton M, Narod S, Goldgar D, Devilee P, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1998;62(3):676-89.
- Ford D, Easton DF, Peto J. Estimates of the gene frequency of BRCA1 and its contribution to breast and ovarian cancer incidence. *Am J Hum Genet* 1995;57(6):1457-62.
- Ford D, Easton DF, Bishop DT, Narod SA, Goldgar DE. Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. *Lancet* 1994;343(8899):692-5.
- Foulkes WD, Brunet JS, Wong N, Goffin J, Chappuis PO. Change in the penetrance of founder BRCA1/2 mutations? A retrospective cohort study. *J Med Genet* 2002;39(6):407-9.
- Foulkes WD, Brunet JS, Warner E, Goodwin PJ, Meschino W, Narod SA, et al. The importance of a family history of breast cancer in predicting the presence of a BRCA mutation. *Am J Hum Genet* 1999;65(6):1776-9.
- Frank TS et Critchfield GC. Identifying and managing hereditary risk of breast and ovarian cancer. *Clin Perinatol* 2001;28(2):395-406.
- Frank TS, Deffenbaugh AM, Reid JE, Hulick M, Ward BE, Lingenfelter B, et al. Clinical characteristics of individuals with germline mutations in BRCA1 and BRCA2: Analysis of 10,000 individuals. *J Clin Oncol* 2002;20(6):1480-90.
- Frank TS, Manley SA, Olopade OI, Cummings S, Garber JE, Bernhardt B, et al. Sequence analysis of BRCA1 and BRCA2: Correlation of mutations with family history and ovarian cancer risk. *J Clin Oncol* 1998;16(7):2417-25.
- Fries MH, Holt C, Carpenter I, Carter CL, Daniels J, Flanagan J, et al. Diagnostic criteria for testing for BRCA1 and BRCA2: The experience of the Department of Defense Familial Breast/Ovarian Cancer Research Project. *Mil Med* 2002a;167(2):99-103.
- Fries MH, Holt C, Carpenter I, Carter CL, Daniels J, Flanagan J, et al. Guidelines for evaluation of patients at risk for inherited breast and ovarian cancer: Recommendations of the Department of Defense Familial Breast/Ovarian Cancer Research Project. *Mil Med* 2002b;167(2):93-8.
- Gad S, Klinger M, Caux-Moncoutier V, Pages-Berhouet S, Gauthier-Villars M, Coupier I, et al. Bar code screening on combed DNA for large rearrangements of the BRCA1 and BRCA2 genes in French breast cancer families. *J Med Genet* 2002;39(11):817-21.

- Gad S, Aurias A, Puget N, Mairal A, Schurra C, Montagna M, et al. Color bar coding the BRCA1 gene on combed DNA: A useful strategy for detecting large gene rearrangements. *Genes Chromosomes Cancer* 2001;31(1):75-84.
- Gail MH, Brinton LA, Byar DP, Corle DK, Green SB, Schairer C, Mulvihill JJ. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 1989;81(24):1879-86.
- Gayther SA, Russell P, Harrington P, Antoniou AC, Easton DF, Ponder BA. The contribution of germline BRCA1 and BRCA2 mutations to familial ovarian cancer: No evidence for other ovarian cancer-susceptibility genes. *Am J Hum Genet* 1999;65(4):1021-9.
- Gayther SA, Mangion J, Russell P, Seal S, Barfoot R, Ponder BA, et al. Variation of risks of breast and ovarian cancer associated with different germline mutations of the BRCA2 gene. *Nat Genet* 1997;15(1):103-5.
- Ghadirian P, Lubinski J, Lynch H, Neuhausen SL, Weber B, Isaacs C, et al. Smoking and the risk of breast cancer among carriers of BRCA mutations. *Int J Cancer* 2004;110(3):413-6.
- Gilpin CA, Carson N, Hunter AG. A preliminary validation of a family history assessment form to select women at risk for breast or ovarian cancer for referral to a genetics center. *Clin Genet* 2000;58(4):299-308.
- Gladstone C. Screening for ovarian cancer. Dans : Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. *Canadian Guide to Clinical Preventive Health Care*. Ottawa, ON : Santé Canada; 1994 : 870-81.
- Goldgar D, Easton D, Deffenbaugh A, Monteiro A, Tavtigian S, Couch F. Breast Cancer Information Core (BIC) Steering Committee. Integrated evaluation of DNA sequence variants of unknown clinical significance: Application to BRCA1 and BRCA2. *Am J Hum Genet* 2004;75(4):535-44.
- Gorski B, Jakubowska A, Huzarski T, Byrski T, Gronwald J, Grzybowska E, et al. A high proportion of founder BRCA1 mutations in Polish breast cancer families. *Int J Cancer* 2004a;110(5):683-6.
- Gorski B, Menkiszak J, Gronwald J, Lubinski J, Narod S. A protein truncating BRCA1 allele with a low penetrance of breast cancer. *J Med Genet* 2004b;41(12):e130.
- Haite N et Gregory H. Overview of the clinical genetics of breast cancer. Dans : Morrison P, Hodgson S, Haite N, éd. *Familial breast and ovarian cancer. Genetics, screening and management*. Cambridge University Press; 2002 : 6-21.
- Hall JM, Lee MK, Newman B, Morrow JE, Anderson LA, Huey B, King MC. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science* 1990;250(4988):1684-9.
- Hamel N, Kotar K, Foulkes WD. Founder mutations in BRCA1/2 are not frequent in Canadian Ashkenazi Jewish men with prostate cancer. *BMC Med Genet* 2003;4:7.
- Hartge P, Struwing JP, Wacholder S, Brody LC, Tucker MA. The prevalence of common BRCA1 and BRCA2 mutations among Ashkenazi Jews. *Am J Hum Genet* 1999; 64(4):963-70.

- Hartmann C, John AL, Klaes R, Hofmann W, Bielen R, Koehler R, et al. Large BRCA1 gene deletions are found in 3% of German high-risk breast cancer families. *Hum Mutat* 2004;24(6):534.
- Health Technology Advisory Committee (HTAC). Genetic testing for susceptibility to breast cancer. Minnesota Department of Health; 1998. Disponible à : <http://www.health.state.mn.us/htac/gt.htm>.
- Heimdal K, Maehle L, Apold J, Pedersen JC, Moller P. The Norwegian founder mutations in BRCA1: High penetrance confirmed in an incident cancer series and differences observed in the risk of ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2003;39(15):2205-13.
- Hemminki K et Granstrom C. Familial invasive and borderline ovarian tumors by proband status, age and histology. *Int J Cancer* 2003;105(5):701-5.
- Hendrickson B, Deffenbaugh AM, Gaglio CA, Judkins T, Chen S, Ward BE, Scholl T. Prevalence results for five recurrent BRCA1 rearrangement mutations in 7570 analyses. *Am J Hum Genet* 2003;73(Suppl):253.
- Hirsh-Yechezkel G, Chetrit A, Lubin F, Friedman E, Peretz T, Gershoni R, et al. Population attributes affecting the prevalence of BRCA mutation carriers in epithelial ovarian cancer cases in Israel. *Gynecol Oncol* 2003;89(3):494-8.
- Hodgson SV, Morrison PJ, Irving M. Breast cancer genetics: Unsolved questions and open perspectives in an expanding clinical practice. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2004;129(1):56-64.
- Hodgson SV, Heap E, Cameron J, Ellis D, Mathew CG, Eeles RA, et al. Risk factors for detecting germline BRCA1 and BRCA2 founder mutations in Ashkenazi Jewish women with breast or ovarian cancer. *J Med Genet* 1999;36(5):369-73.
- Hogervorst FB, Nederlof PM, Gille JJ, McElgunn CJ, Grippeling M, Pruntel R, et al. Large genomic deletions and duplications in the BRCA1 gene identified by a novel quantitative method. *Cancer Res* 2003;63(7):1449-53.
- Hogervorst FB, Cornelis RS, Bout M, van Vliet M, Oosterwijk JC, Olmer R, et al. Rapid detection of BRCA1 mutations by the protein truncation test. *Nat Genet* 1995;10(2):208-12.
- Holtzman NA et Watson MS (réd). Promoting safe and effective genetic testing in the United States: Final report of the Task Force on Genetic Testing. National Human Genome Research Institute (NHGRI) Task Force on Genetic Testing; 1997. Disponible à : <http://www.genome.gov/10001733> (consulté le 15 mars 2005).
- Hopper JL. Genetic epidemiology of female breast cancer. *Semin Cancer Biol* 2001;11(5):367-74.
- Hopper JL et Jenkins MA. Modeling the probability that Ashkenazi Jewish women carry a founder mutation in BRCA1 or BRCA2. *Am J Hum Genet* 1999;65(6):1771-6.
- Hopper JL, Southey MC, Dite GS, Jolley DJ, Giles GG, McCredie MR, et al. Population-based estimate of the average age-specific cumulative risk of breast cancer for a defined set of protein-truncating mutations in BRCA1 and BRCA2. Australian Breast Cancer Family Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;8(9):741-7.

- Hosking L, Au K, Sanséau P. Mutation detection in cancer susceptibility. Dans : Foulkes W, Hodgson S, réd. Inherited susceptibility to cancer. Clinical, predictive and ethical perspectives. Cambridge University Press; 1998 : 134-49.
- Hoskins KF, Stopfer JE, Calzone KA, Merajver SD, Rebbeck TR, Garber JE, Weber BL. Assessment and counseling for women with a family history of breast cancer: A guide for clinicians. JAMA 1995;273(7):577-85.
- Houlston RS et Peto J. The search for low-penetrance cancer susceptibility alleles. Oncogene 2004;23(38): 6471-6.
- Huusko P, Paakkonen K, Launonen V, Poyhonen M, Blanco G, Kauppila A, et al. Evidence of founder mutations in Finnish BRCA1 and BRCA2 families. Am J Hum Genet 1998;62(6):1544-8.
- Iau PT, Macmillan RD, Blamey RW. Germ line mutations associated with breast cancer susceptibility. Eur J Cancer 2001;37(3):300-21.
- Interdisciplinary Health Research International Team on Breast Cancer Susceptibility (INHERIT BRCAs). INHERIT BRCAs guidelines database; 2001. Disponible à : http://www.inheritbcas.info/CancerGen/en/GenBiblio_q.cfm (consulté le 21 mars 2005).
- International Agency for Research on Cancer (IARC). Current research topics. Genetic Epidemiology Research Unit. Lyon, France : IARC; 2004. Disponible à : <http://www.iarc.fr>.
- Janezic SA, Ziogas A, Krumroy LM, Krasner M, Plummer SJ, Cohen P, et al. Germline BRCA1 alterations in a population-based series of ovarian cancer cases. Hum Mol Genet 1999;8(5):889-97.
- Johannesdottir G, Gudmundsson J, Bergthorsson JT, Arason A, Agnarsson BA, Eiriksdottir G, et al. High prevalence of the 999del5 mutation in Icelandic breast and ovarian cancer patients. Cancer Res 1996;56(16):3663-5.
- Jonker MA, Jacobi CE, Hoogendoorn WE, Nagelkerke NJ, de Bock GH, van Houwelingen JC. Modeling familial clustered breast cancer using published data. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2003;12(12): 1479-85.
- Karp SE, Tonin PN, Begin LR, Martinez JJ, Zhang JC, Pollak MN, Foulkes WD. Influence of BRCA1 mutations on nuclear grade and estrogen receptor status of breast carcinoma in Ashkenazi Jewish women. Cancer 1997;80(3):435-41.
- King MC, Marks JH, Mandell JB. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. Science 2003;302(5645):643-6.
- Kirchhoff T, Satagopan JM, Kauff ND, Huang H, Kolachana P, Palmer C, et al. Frequency of BRCA1 and BRCA2 mutations in unselected Ashkenazi Jewish patients with colorectal cancer. J Natl Cancer Inst 2004;96(1):68-70.
- Klimberg VS, Galandiuk S, Singletary ES, Cohen A, Sener S, Talamonti MS, et al. Society of Surgical Oncology: Statement on genetic testing for cancer susceptibility. Committee on Issues and Governmental Affairs of the Society of Surgical Oncology. Ann Surg Oncol 1999;6(5):507-9.

- Kmet L, Lee RC, Cook LS, Lorenzetti D, Godlovith G, Einsiedel E. Systematic review of the social, ethical and legal dimensions of genetic cancer risk assessment technologies. Calgary, AB : Alberta Heritage Foundation for Medical Research (AHFMR); 2004.
- Knight JA, Sutherland HJ, Glendon G, Boyd NF, Andrulis IL. Characteristics associated with participation at various stages at the Ontario site of the cooperative family registry for breast cancer studies. *Ann Epidemiol* 2002;12(1):27-33.
- Koenig BA, Greely HT, McConnell LM, Silverberg HL, Raffin TA. Genetic testing for BRCA1 and BRCA2: Recommendations of the Stanford Program in Genomics, Ethics, and Society. Breast Cancer Working Group. *J Womens Health* 1998;7(5):531-45.
- Kutner SE. Breast cancer genetics and managed care. The Kaiser Permanente experience. *Cancer* 1999;86(11 Suppl):2570-4.
- Ladopoulos A, Kroupis C, Konstantopoulou I, Ioannidou-Mouzaka L, Schofield AC, Pantazidis A, et al. Germ line BRCA1 & BRCA2 mutations in Greek breast/ovarian cancer families: 5382insC is the most frequent mutation observed. *Cancer Lett* 2002;185(1):61-70.
- Lahti-Domenici J, Rapakko K, Paakkonen K, Allinen M, Nevanlinna H, Kujala M, et al. Exclusion of large deletions and other rearrangements in BRCA1 and BRCA2 in Finnish breast and ovarian cancer families. *Cancer Genet Cytogenet* 2001;129(2):120-3.
- Langston AA et Ostrander EA. Hereditary ovarian cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1997;9(1):3-7.
- Ligtenberg MJ, Hogervorst FB, Willems HW, Arts PJ, Brink G, Hageman S, et al. Characteristics of small breast and/or ovarian cancer families with germline mutations in BRCA1 and BRCA2. *Br J Cancer* 1999;79(9-10):1475-8.
- Loman N, Bladstrom A, Johannsson O, Borg A, Olsson H. Cancer incidence in relatives of a population-based set of cases of early-onset breast cancer with a known BRCA1 and BRCA2 mutation status. *Breast Cancer Res* 2003;5(6):R175-86.
- Lostumbo L, Carbine N, Wallace J, Ezzo J. Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD002748.
- Lucassen A, Watson E, Harcourt J, Rose P, O'Grady J. Guidelines for referral to a regional genetics service: GPs respond by referring more appropriate cases—Oxford Regional Genetics Service (ORGS). *Fam Pract* 2001;18(2):135-40.
- Lynch HT et Krush AJ. Carcinoma of the breast and ovary in three families. *Surg Gynecol Obstet* 1971;133(4):644-8.
- Lynch HT, Shaw TG, Lynch JF. Inherited predisposition to cancer: A historical overview. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2004;129(1):5-22.
- Lynch HT, Krush AJ, Lipp M. The delay problem in cancer. *Med Times* 1972;100(11):76-87.

- Malandar S, Ridderheim M, Masback A, Loman N, Kristoffersson U, Olsson H, et al. One in 10 ovarian cancer patients carry germ line BRCA1 or BRCA2 mutations: Results of a prospective study in Southern Sweden. *Eur J Cancer* 2004;40(3):422-8.
- Malone KE, Daling JR, Neal C, Suter NM, O'Brien C, Cushing-Haugen K, et al. Frequency of BRCA1/BRCA2 mutations in a population-based sample of young breast carcinoma cases. *Cancer* 2000;88(6):1393-402.
- Marroni F, Aretini P, D'Andrea E, Caligo MA, Cortesi L, Viel A, et al. Evaluation of widely used models for predicting BRCA1 and BRCA2 mutations. *J Med Genet* 2004;41(4):278-85.
- Martin AM, Blackwood MA, Antin-Ozerkis D, Shih HA, Calzone K, Colligon TA, et al. Germline mutations in BRCA1 and BRCA2 in breast-ovarian families from a breast cancer risk evaluation clinic. *J Clin Oncol* 2001;19(8):2247-53.
- Meindl A, Hofmann W, Scherneck S, Horn D, Paepke S, Grumann M, et al. Comprehensive analysis of 989 patients with breast or ovarian cancer provides BRCA1 and BRCA2 mutation profiles and frequencies for the German population—German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *Int J Cancer* 2002;97(4):472-80.
- Menczer J, Chetrit A, Barda G, Lubin F, Fishler Y, Altaras M, et al. Frequency of BRCA mutations in primary peritoneal carcinoma in Israeli Jewish women. *Gynecol Oncol* 2003;88(1):58-61.
- Menkiszak J, Gronwald J, Gorski B, Jakubowska A, Huzarski T, Byrski T, et al. Hereditary ovarian cancer in Poland. *Int J Cancer* 2003;106(6):942-5.
- Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994;266(5182):66-71.
- Milne RL, Knight JA, John EM, Dite GS, Balbuena R, Ziogas A, et al. Oral contraceptive use and risk of early-onset breast cancer in carriers and noncarriers of BRCA1 and BRCA2 mutations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(2):350-6.
- Mirkovic N, Marti-Renom M, Weber B, Sali A, Monteiro A. Structure-based assessment of missense mutations in human BRCA1: Implications for breast and ovarian cancer predisposition. *Cancer Res* 2004;64(11):3790-7.
- Møller P, Evans G, Haites N, Vasen H, Reis MM, Anderson E, et al. Guidelines for follow-up of women at high risk for inherited breast cancer: Consensus statement from the Biomed 2 Demonstration Programme on Inherited Breast Cancer. *Dis Markers* 1999;15(1-3):207-11.
- Montagna M, Dalla Palma M, Menin C, Agata S, De Nicolo A, Chieco-Bianchi L, D'Andrea E. Genomic rearrangements account for more than one-third of the BRCA1 mutations in northern Italian breast/ovarian cancer families. *Hum Mol Genet* 2003;12(9):1055-61.
- Montagna M, Agata S, De Nicolo A, Menin C, Sordi G, Chieco-Bianchi L, D'Andrea E. Identification of BRCA1 and BRCA2 carriers by allele-specific gene expression (AGE) analysis. *Int J Cancer* 2002;98(5):732-6.

- Moslehi R, Chu W, Karlan B, Fishman D, Risch H, Fields A, et al. BRCA1 and BRCA2 mutation analysis of 208 Ashkenazi Jewish women with ovarian cancer. *Am J Hum Genet* 2000;66(4):1259-72.
- Myriad Genetic Laboratories. Technical note. Myriad Genetic; 2004. Disponible à : http://www.myriadtests.com/provider/doc/tech_specs_brac.pdf.
- Narod SA et Boyd J. Current understanding of the epidemiology and clinical implications of BRCA1 and BRCA2 mutations for ovarian cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002;14(1):19-26.
- Narod SA et Foulkes WD. BRCA1 and BRCA2: 1994 and beyond. *Nat Rev Cancer* 2004;4(9):665-76.
- Narod SA, Dube MP, Klijn J, Lubinski J, Lynch HT, Ghadirian P, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(23):1773-9.
- Narod SA, Ford D, Devilee P, Barkardottir RB, Lynch HT, Smith SA, et al. An evaluation of genetic heterogeneity in 145 breast-ovarian cancer families. Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1995;56(1):254-64.
- Nathanson KL, Wooster R, Weber BL. Breast cancer genetics: What we know and what we need. *Nat Med* 2001;7(5):552-6.
- National Action Plan on Breast Cancer (NAPBC), National Cancer Institute. Genetic testing for breast cancer risk. NAPBC; 1997. Disponible à : <http://www.nci.nih.gov/cancerinfo/genetic-testing-breast>.
- National Breast Cancer Coalition (NBCC). Presymptomatic genetic testing for heritable breast cancer risk. Washington, DC : NBCC; 1996.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Genetic/familial high-risk assessment: Breast and ovarian cancer. Clinical practice guidelines in oncology version 1.2004. NCCN; 2005. Disponible à : http://www.southalabama.edu/usahealthsystem/surgery/pdf/genetics_screening.pdf (consulté le 31 janvier 2005).
- National Health and Medical Research Council (NHMRC). Familial aspects of cancer: A guide to clinical practice (clinical practice guidelines). NHMRC; 1999. Disponible à : http://www7.health.gov.au/nhmrc/publications/_files/cp67.pdf.
- National Health and Medical Research Council (NHMRC) et National Breast Cancer Coalition (NBCC). Advice about familial aspects of breast cancer and ovarian cancer: A guide for health professionals. NHMRC-NBCC; 2000. Disponible à : http://www.nbcc.org.au/bestpractice/resources/BOG_BreastOvarianGuideSimpl.pdf (consulté le 15 février 2005).
- National Institute for Clinical Excellence (NICE). Familial breast cancer: The classification and care of women at risk of familial breast cancer in primary, secondary and tertiary care. Clinical Guideline 14. NICE; 2004. Disponible à : <http://www.nice.org.uk/CG014NICEguideline>.
- National Screening Committee (NSC). National Screening Committee report on workshop: Screening for late onset genetic disorders: Breast and ovarian cancer. NSC; 2001. Disponible à : <http://rms.nelh.nhs.uk/screening/viewResource.asp?searchText=late+onset+genetic+disorders&searchZone=%2Fscreening%2FsearchResponse.asp&dg=107&uri=http%3A//libraries.nelh.nhs.uk/common/resources/%3Fid%3D61150>.

- National Society of Genetic Counselors (NSGC). Code of Ethics. NSGC; août 1991. Disponible à : http://www.nsgc.org/newsroom/code_of_ethics.asp.
- Nedelcu R, Liede A, Aube J, Finch A, Kwan E, Jack E, et al. BRCA mutations in Italian breast/ovarian cancer families. *Eur J Hum Genet* 2002;10(2):150-2.
- Newman B, Mu H, Butler LM, Millikan RC, Moorman PG, King MC. Frequency of breast cancer attributable to BRCA1 in a population-based series of American women. *JAMA* 1998;279(12):915-21.
- Newman LA, Kuerer HM, Hunt KK, Vlastos G, Ames FC, Ross MI, Singletary SE. Educational review: Role of the surgeon in hereditary breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2001;8(4):368-78.
- Niell BL, Rennert G, Bonner JD, Almog R, Tomsho LP, Gruber SB. BRCA1 and BRCA2 founder mutations and the risk of colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(1):15-21.
- Nkondjock A et Ghadirian P. Epidemiology of breast cancer among BRCA mutation carriers: An overview. *Cancer Lett* 2004;205(1):1-8.
- Noorani H et McGahan L. L'examen génétique prédictif des cancers du sein et de la prostate. Ottawa, ON : Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé; 2000.
- Nordling M, Karlsson P, Wahlstrom J, Engwall Y, Wallgren A, Martinsson T. A large deletion disrupts the exon 3 transcription activation domain of the BRCA2 gene in a breast/ovarian cancer family. *Cancer Res* 1998;58(7):1372-5.
- Olopade OI et Cummings S. Breast and ovarian cancer. Part 2: Counseling patients about risk. *Consultant* 2000;40(11):1930-7.
- Olschwang S, Bonaiti C, Feingold J, Frebourg T, Grandjouan S, Lasset C, et al. Identification et prise en charge du syndrome HPNCC (hereditary non polyposis colon cancer) : prédisposition héréditaire aux cancers du côlon, du rectum et de l'utérus. *Rev Med Interne* 2005;26(2):109-18.
- Oncology Nursing Society (ONS USA). Cancer predisposition genetic testing and risk assessment counseling. *Oncol Nurs Forum* 2000;27(9):1349.
- Ontario Predictive Cancer Genetics Steering Committee (OPCGSC). Criteria for genetic testing for BRCA1 and BRCA2 in the province of Ontario. OPCGSC; 2001. Disponible à : <http://www.oma.org/pcomm/omr/nov/01genetics.htm>.
- Oros KK, Ghadirian P, Greenwood CM, Perret C, Shen Z, Paredes Y, et al. Significant proportion of breast and/or ovarian cancer families of French Canadian descent harbor 1 of 5 BRCA1 and BRCA2 mutations. *Int J Cancer* 2004;112(3):411-9.
- Ozcelik H, Knight JA, Glendon G, Yazici H, Carson N, Ainsworth PJ, et al. Individual and family characteristics associated with protein truncating BRCA1 and BRCA2 mutations in an Ontario population based series from the Cooperative Family Registry for Breast Cancer Studies. *J Med Genet* 2003;40(8):e91.

- Papelard H, de Bock GH, van Eijk R, Vliet Vlieland TP, Cornelisse CJ, Devilee P, Tollenaar RA. Prevalence of BRCA1 in a hospital-based population of Dutch breast cancer patients. *Br J Cancer* 2000;83(6):719-24.
- Parmigiani G, Berry D, Aguilar O. Determining carrier probabilities for breast cancer-susceptibility genes BRCA1 and BRCA2. *Am J Hum Genet* 1998;62(1):145-58.
- Peelen T, de Leeuw W, van Lent K, Morreau H, van Eijk R, van Vliet M, et al. Genetic analysis of a breast-ovarian cancer family, with 7 cases of colorectal cancer linked to BRCA1, fails to support a role for BRCA1 in colorectal tumorigenesis. *Int J Cancer* 2000a;88(5):778-82.
- Peelen T, van Vliet M, Bosch A, Bignell G, Vasen HF, Klijn JG, et al. Screening for BRCA2 mutations in 81 Dutch breast-ovarian cancer families. *Br J Cancer* 2000b;82(1):151-6.
- Peelen T, van Vliet M, Petrij-Bosch A, Mieremet R, Szabo C, van den Ouweland AM, et al. A high proportion of novel mutations in BRCA1 with strong founder effects among Dutch and Belgian hereditary breast and ovarian cancer families. *Am J Hum Genet* 1997;60(5):1041-9.
- Peelen T, Cornelis RS, van Vliet M, Petrij-Bosch A, Cleton-Jansen AM, Meijers-Heijboer H, et al. The majority of 22 Dutch high-risk breast cancer families are due to either BRCA1 or BRCA2. *Eur J Hum Genet* 1996;4(4):225-30.
- Peshkin BN, DeMarco TA, Brogan BM, Lerman C, Isaacs C. BRCA1/2 testing: Complex themes in result interpretation. *J Clin Oncol* 2001;19(9):2555-65.
- Peto J, Collins N, Barfoot R, Seal S, Warren W, Rahman N, et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in patients with early-onset breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(11):943-9.
- Petrij-Bosch A, Peelen T, van Vliet M, van Eijk R, Olmer R, Drusedau M, et al. BRCA1 genomic deletions are major founder mutations in Dutch breast cancer patients. *Nat Genet* 1997;17(3):341-5.
- Pharoah PD, Dunning AM, Ponder BA, Easton DF. Association studies for finding cancer-susceptibility genetic variants. *Nat Rev Cancer* 2004;4(11):850-60.
- Pharoah PD, Antoniou A, Bobrow M, Zimmern RL, Easton DF, Ponder BA. Polygenic susceptibility to breast cancer and implications for prevention. *Nat Genet* 2002;31(1):33-6.
- Pharoah PD, Day NE, Duffy S, Easton DF, Ponder BA. Family history and the risk of breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 1997;71(5):800-9.
- Phelan CM, Kwan E, Jack E, Li S, Morgan C, Aube J, et al. A low frequency of non-founder BRCA1 mutations in Ashkenazi Jewish breast-ovarian cancer families. *Hum Mutat* 2002;20(5):352-7.
- Phelan CM, Lancaster JM, Tonin P, Gumbs C, Cochran C, Carter R, et al. Mutation analysis of the BRCA2 gene in 49 site-specific breast cancer families. *Nat Genet* 1996;13(1):120-2.
- Pinsky LE, Culver JB, Hull J, Levy-Lahad E, Daly M, Burke W. Why should primary care physicians know about breast cancer genetics? *West J Med* 2001;175(3):168-73.

- Public Health Genetics Unit (PHGU). Report of consensus meeting on the management of women with a family history of breast cancer. Cambridge : R&D Office of the Anglia & Oxford NHS Executive and the Unit for Public Health Genetics; 1998. Disponible à : http://www.phgu.org.uk/info_database/public_documents/breastcaconsen.html.
- Puget N, Stoppa-Lyonnet D, Sinilnikova OM, Pages S, Lynch HT, Lenoir GM, Mazoyer S. Screening for germ-line rearrangements and regulatory mutations in BRCA1 led to the identification of four new deletions. *Cancer Res* 1999a;59(2):455-61.
- Puget N, Sinilnikova OM, Stoppa-Lyonnet D, Audoynaud C, Pages S, Lynch HT, et al. An Alu-mediated 6-kb duplication in the BRCA1 gene: A new founder mutation? *Am J Hum Genet* 1999b;64(1):300-2.
- Puget N, Torchard D, Serova-Sinilnikova OM, Lynch HT, Feunteun J, Lenoir GM, Mazoyer S. A 1-kb Alu-mediated germ-line deletion removing BRCA1 exon 17. *Cancer Res* 1997;57(5):828-31.
- Rafnar T, Benediktsdottir KR, Eldon BJ, Gestsson T, Saemundsson H, Olafsson K, et al. BRCA2, but not BRCA1, mutations account for familial ovarian cancer in Iceland: A population-based study. *Eur J Cancer* 2004;40(18):2788-93.
- Ramus SJ, Kote-Jarai Z, Friedman LS, van der Looij M, Gayther SA, Csokay B, et al. Analysis of BRCA1 and BRCA2 mutations in Hungarian families with breast or breast-ovarian cancer. *Am J Hum Genet* 1997;60(5):1242-6.
- Rebbeck TR. Inherited predisposition and breast cancer: Modifiers of BRCA1/2-associated breast cancer risk. *Environ Mol Mutagen* 2002;39(2-3):228-34.
- Risch HA, McLaughlin JR, Cole DE, Rosen B, Bradley L, Kwan E, et al. Prevalence and penetrance of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in a population series of 649 women with ovarian cancer. *Am J Hum Genet* 2001;68 (3):700-10.
- Roa BB, Boyd AA, Volcik K, Richards CS. Ashkenazi Jewish population frequencies for common mutations in BRCA1 and BRCA2. *Nat Genet* 1996;14(2):185-7.
- Robson M, Levin D, Federici M, Satagopan J, Bogolminy F, Heerdt A, et al. Breast conservation therapy for invasive breast cancer in Ashkenazi women with BRCA gene founder mutations. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(24):2112-7.
- Robson ME, Boyd J, Borgen PI, Cody HS. Hereditary breast cancer. *Curr Probl Surg* 2001;38(6):387-480.
- Rostagno P, Gioanni J, Garino E, Vallino P, Namer M, Frenay M. A mutation analysis of the BRCA1 gene in 140 families from Southeast France with a history of breast and/or ovarian cancer. *J Hum Genet* 2003;48(7):362-6.
- Royal Australian College of General Practitioners (RACGP). Current best advice about familial aspects of breast cancer: A guide for general practitioners. RACGP; 1997. Disponible à : <http://www.nbcc.org.au/pages/info/resource/nbccpubs/advice.htm>.
- Rubin SC, Blackwood MA, Bandera C, Behbakht K, Benjamin I, Rebbeck TR, Boyd J. BRCA1, BRCA2,

- and hereditary nonpolyposis colorectal cancer gene mutations in an unselected ovarian cancer population: Relationship to family history and implications for genetic testing. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178(4):670-7.
- Sarantaus L, Vahteristo P, Bloom E, Tamminen A, Unkila-Kallio L, Butzow R, Nevanlinna H. BRCA1 and BRCA2 mutations among 233 unselected Finnish ovarian carcinoma patients. *Eur J Hum Genet* 2001;9(6):424-30.
- Satagopan JM, Boyd J, Kauff ND, Robson M, Scheuer L, Narod S, Offit K. Ovarian cancer risk in Ashkenazi Jewish carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations. *Clin Cancer Res* 2002;8(12):3776-81.
- Satagopan JM, Offit K, Foulkes W, Robson ME, Wacholder S, Eng CM, et al. The lifetime risks of breast cancer in Ashkenazi Jewish carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10(5):467-73.
- Sauven P, Bailsam A, Eeles R, Evans G, Gilbert F, Gui G, et al. Guidelines for the management of women at increased familial risk of breast cancer— Association of Breast Surgery Family History Guidelines Panel (ABS). *Eur J Cancer* 2004;40(5):653-65.
- Schneider KA. Counseling about cancer: Strategies for genetic counseling. 2^e éd. New York : Wiley-Liss; 2002.
- Schubert EL, Mefford HC, Dann JL, Argonza RH, Hull J, King MC. BRCA1 and BRCA2 mutations in Ashkenazi Jewish families with breast and ovarian cancer. *Genet Test* 1997;1(1):41-6.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Epithelial ovarian cancer. National Clinical Guideline no. 75. SIGN; 2003. Disponible à : <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/75/index.html> (consulté le 13 janvier 2005).
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Breast cancer in women. National Clinical Guideline no. 29. SIGN; 1998. Disponible à : <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/29/index.html>.
- Sellner LN et Taylor GR. MLPA and MAPH: New techniques for detection of gene deletions. *Hum Mutat* 2004;23(5):413-9.
- Serova O, Montagna M, Torchard D, Narod SA, Tonin P, Sylla B, et al. A high incidence of BRCA1 mutations in 20 breast-ovarian cancer families. *Am J Hum Genet* 1996;58(1):42-51.
- Serova-Sinilnikova OM, Boutrand L, Stoppa-Lyonnet D, Bressac-de-Paillerets B, Dubois V, Lasset C, et al. BRCA2 mutations in hereditary breast and ovarian cancer in France. *Am J Hum Genet* 1997;60(5):1236-9.
- Shannon KM, Lubratovich ML, Finkelstein DM, Smith BL, Powell SN, Seiden MV. Model-based predictions of BRCA1/2 mutation status in breast carcinoma patients treated at an academic medical center. *Cancer* 2002;94(2):305-13.
- Shattuck-Eidens D, Oliphant A, McClure M, McBride C, Gupte J, Rubano T, et al. BRCA1 sequence analysis in women at high risk for susceptibility mutations: Risk factor analysis and implications for genetic testing. *JAMA* 1997;278(15):1242-50.

- Shattuck-Eidens D, McClure M, Simard J, Labrie F, Narod S, Couch F, et al. A collaborative survey of 80 mutations in the BRCA1 breast and ovarian cancer susceptibility gene. Implications for presymptomatic testing and screening. *JAMA* 1995;273(7):535-41.
- Shih HA, Couch FJ, Nathanson KL, Blackwood MA, Rebbeck TR, Armstrong KA, et al. BRCA1 and BRCA2 mutation frequency in women evaluated in a breast cancer risk evaluation clinic. *J Clin Oncol* 2002;20(4):994-9.
- Shiri-Sverdlov R, Gershoni-Baruch R, Ichezel-Hirsch G, Gotlieb WH, Bruchim Bar-Sade R, Chetrit A, et al. The Tyr978X BRCA1 mutation in non-Ashkenazi Jews: Occurrence in high-risk families, general population and unselected ovarian cancer patients. *Community Genet* 2001;4(1):50-5.
- Simard J, Dumont M, Moisan AM, Durocher F, Laframboise R, Plante M, et al. Molecular epidemiology of BRCA1 and BRCA2 mutations in French Canadian breast/ovarian families (résumé). The American Society of Human Genetics 54th Annual Meeting. Bethesda MD : ASHG; 2004 : A480.
- Simard J, Tonin P, Durocher F, Morgan K, Rommens J, Gingras S, et al. Common origins of BRCA1 mutations in Canadian breast and ovarian cancer families. *Nat Genet* 1994;8(4):392-8.
- Singletary SE. Rating the risk factors for breast cancer. *Ann Surg* 2003;237(4):474-82.
- Spurdle A, Healey S, Bekessy A, Marsh A, Tavtigian S, Goldgar D, et al. Classification of unclassified variants in BRCA1 and BRCA2 (résumé). The American Society of Human Genetics 54th Annual Meeting. Bethesda, MD : ASHG; 2004 : A561.
- Spurdle AB, Hopper JL, Chen X, Dite GS, Cui J, McCredie MR, et al. The BRCA2 372 HH genotype is associated with risk of breast cancer in Australian women under age 60 years. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11(4):413-6.
- Srivastava A, McKinnon W, Wood ME. Risk of breast and ovarian cancer in women with strong family histories. *Oncology (Huntingt)* 2001;15(7):889-902; discussion 902, 905-7, 911-13.
- Stoppa-Lyonnet D, Laurent-Puig P, Essioux L, Pages S, Ithier G, Ligot L, et al. BRCA1 sequence variations in 160 individuals referred to a breast/ovarian family cancer clinic. Institut Curie Breast Cancer Group. *Am J Hum Genet* 1997;60(5):1021-30.
- Stratton JF, Gayther SA, Russell P, Dearden J, Gore M, Blake P, et al. Contribution of BRCA1 mutations to ovarian cancer. *N Engl J Med* 1997;336(16):1125-30.
- Struewing JP, Hartge P, Wacholder S, Baker SM, Berlin M, McAdams M, et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* 1997;336(20):1401-8.
- Stuppia L, Di Fulvio P, Aceto G, Pintor S, Veschi S, Gatta V, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations in breast/ovarian cancer patients from central Italy. *Hum Mutat* 2003;22(2):178-9.
- Sutcliffe S, Pharoah PD, Easton DF, Ponder BA. Ovarian and breast cancer risks to women in families with two or more cases of ovarian cancer. *Int J Cancer* 2000;87(1):110-7.
- Suter NM, Ray RM, Hu YW, Lin MG, Porter P, Gao DL, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations in women from Shanghai China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13(2):181-9.

- Swensen J, Hoffman M, Skolnick MH, Neuhausen SL. Identification of a 14 kb deletion involving the promoter region of BRCA1 in a breast cancer family. *Hum Mol Genet* 1997;6(9):1513-7.
- Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU). Presymptomatic diagnosis of hereditary breast cancer. Stockholm, Suède : SBU; 2000. Disponible à : <http://www.sbu.se/Filer/Content0/publikationer/3/Hereditary.pdf>.
- Swisher E. Hereditary cancers in obstetrics and gynecology. *Clin Obstet Gynecol* 2001;44(3):450-63.
- Syrjakoski K, Vahteristo P, Eerola H, Tamminen A, Kivinummi K, Sarantaus L, et al. Population-based study of BRCA1 and BRCA2 mutations in 1035 unselected Finnish breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(18):1529-31.
- Takahashi H, Chiu HC, Bandera CA, Behbakht K, Liu PC, Couch FJ, et al. Mutations of the BRCA2 gene in ovarian carcinomas. *Cancer Res* 1996;56(12):2738-41.
- Takahashi H, Behbakht K, McGovern PE, Chiu HC, Couch FJ, Weber BL, et al. Mutation analysis of the BRCA1 gene in ovarian cancers. *Cancer Res* 1995;55(14):2998-3002.
- Tavtigian SV, Simard J, Rommens J, Couch F, Shattuck-Eidens D, Neuhausen S, et al. The complete BRCA2 gene and mutations in chromosome 13q-linked kindreds. *Nat Genet* 1996;12(3):333-7.
- Taylor MR. Genetic testing for inherited breast and ovarian cancer syndromes: Important concepts for the primary care physician. *Postgrad Med J* 2001;77(903):11-5.
- Thompson D et Easton DF. Cancer incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(18):1358-65.
- Thompson D, Easton D, Breast Cancer Linkage Consortium. Variation in cancer risks, by mutation position, in BRCA2 mutation carriers. *Am J Hum Genet* 2001;68(2):410-9.
- Thompson M, McInnes R, Huntington F. *Genetics in medicine*. 5^e éd. Philadelphie, PA : Saunders; 1991.
- Thorlacius S, Struewing JP, Hartge P, Olafsdottir GH, Sigvaldason H, Tryggvadottir L, et al. Population-based study of risk of breast cancer in carriers of BRCA2 mutation. *Lancet* 1998;352(9137):1337-9.
- Thorlacius S, Sigurdsson S, Bjarnadottir H, Olafsdottir G, Jonasson JG, Tryggvadottir L, et al. Study of a single BRCA2 mutation with high carrier frequency in a small population. *Am J Hum Genet* 1997;60(5):1079-84.
- Thorlacius S, Olafsdottir G, Tryggvadottir L, Neuhausen S, Jonasson JG, Tavtigian SV, et al. A single BRCA2 mutation in male and female breast cancer families from Iceland with varied cancer phenotypes. *Nat Genet* 1996;13(1):117-9.
- Tonin P, Weber B, Offit K, Couch F, Rebbeck TR, Neuhausen S, et al. Frequency of recurrent BRCA1 and BRCA2 mutations in Ashkenazi Jewish breast cancer families. *Nat Med* 1996;2(11):1179-83.
- Tonin PN, Perret C, Lambert JA, Paradis AJ, Kantemiroff T, Benoit MH, et al. Founder BRCA1 and BRCA2 mutations in early-onset French Canadian breast cancer cases unselected for family history. *Int J Cancer* 2001;95(3):189-93.

- Tonin PN, Mes-Masson AM, Narod SA, Ghadirian P, Provencher D. Founder BRCA1 and BRCA2 mutations in French Canadian ovarian cancer cases unselected for family history. *Clin Genet* 1999;55(5):318-24.
- Tonin PN, Mes-Masson AM, Futreal PA, Morgan K, Mahon M, Foulkes WD, et al. Founder BRCA1 and BRCA2 mutations in French Canadian breast and ovarian cancer families. *Am J Hum Genet* 1998;63(5):1341-51.
- Tournier I, Paillerets BB, Sobol H, Stoppa-Lyonnet D, Lidereau R, Barrois M, et al. Significant contribution of germline BRCA2 rearrangements in male breast cancer families. *Cancer Res* 2004;64(22):8143-7.
- Tryggvadottir L, Olafsdottir EJ, Gudlaugsdottir S, Thorlacius S, Jonasson JG, Tulinius H, Eyfjord JE. BRCA2 mutation carriers, reproductive factors and breast cancer risk. *Breast Cancer Res* 2003; 5(5):R121-8.
- Turner N, Tutt A, Ashworth A. Hallmarks of 'BRCAness' in sporadic cancers. *Nat Rev Cancer* 2004;4 (10):814-9.
- Tyrer J, Duffy SW, Cuzick J. A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors. *Stat Med* 2004;23(7):1111-30.
- Unger MA et Weber BL. Recent advances in breast cancer biology. *Curr Opin Oncol* 2000;12(6):521-5.
- Unger MA, Nathanson KL, Calzone K, Antin-Ozerkis D, Shih HA, Martin AM, et al. Screening for genomic rearrangements in families with breast and ovarian cancer identifies BRCA1 mutations previously missed by conformation-sensitive gel electrophoresis or sequencing. *Am J Hum Genet* 2000;67(4):841-850.
- US Preventive Services Task Force (USPSTF), Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Genetic risk assessment and BRCA mutation testing for breast and ovarian cancer susceptibility. Evidence Synthesis no. 37. USPSTF/AH RQ; 2005.
- Vahteristo P, Eerola H, Tamminen A, Blomqvist C, Nevanlinna H. A probability model for predicting BRCA1 and BRCA2 mutations in breast and breast-ovarian cancer families. *Br J Cancer* 2001;84(5):704-8.
- Van Asperen CJ, Jonker MA, Jacobi CE, van Diemen-Homan JE, Bakker E, Breuning MH, et al. Risk estimation for healthy women from breast cancer families: New insights and new strategies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13(1):87-93.
- Van Asperen CJ, de Bock GH, van der Horst F, de Koning HJ, Rutgers EJ. [Screening for breast cancer on basis of individual risk assessment for women ineligible for the national population screening program]— Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;145(3):120-5 (article en néerlandais dont le titre original est : Screening op mammacarcinoom buiten het landelijke bevolkingsonderzoek, op grond van individuele risico-inschatting).

- Van Der Looij M, Szabo C, Besznyak I, Liszka G, Csokay B, Pulay T, et al. Prevalence of founder BRCA1 and BRCA2 mutations among breast and ovarian cancer patients in Hungary. *Int J Cancer* 2000; 86(5):737-40.
- Vehmanen P, Friedman LS, Eerola H, McClure M, Ward B, Sarantaus L, et al. Low proportion of BRCA1 and BRCA2 mutations in Finnish breast cancer families: Evidence for additional susceptibility genes. *Hum Mol Genet* 1997a;6(13):2309-15.
- Vehmanen P, Friedman LS, Eerola H, Sarantaus L, Pyrhonen S, Ponder BA, et al. A low proportion of BRCA2 mutations in Finnish breast cancer families. *Am J Hum Genet* 1997b;60(5):1050-8.
- Velasco Sampedro E, Esteban Cardenosa E, Infante Sanz M, Duran Dominguez M, Lastra Aras E, Garcia Giron C, Miner Pino C. [Molecular study of the BRCA1 and BRCA2 genes in 153 breast cancer families from Castilla and Leon (Spain): New nine unclassified variants identified] *Med Clin (Barc)* 2002;119(12):441-5 (article en espagnol dont le titre original est : Estudio molecular de los genes BRCA1 y BRCA2 en 153 familias con càncer de mama de Castilla y León (España): identificación de nueve variantes de efecto desconocido no descritas).
- Verhoog LC, van den Ouweland AM, Berns E, van Veghel-Plandsoen MM, van Staveren IL, Wagner A, et al. Large regional differences in the frequency of distinct BRCA1/BRCA2 mutations in 517 Dutch breast and/or ovarian cancer families. *Eur J Cancer* 2001;37(16):2082-90.
- Wacholder S, Struewing JP, Hartge P, Greene MH, Tucker MA. Breast cancer risks for BRCA1/2 carriers. *Science* 2004;306(5705):2187-91.
- Warner E, Foulkes W, Goodwin P, Meschino W, Blondal J, Paterson C, et al. Prevalence and penetrance of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in unselected Ashkenazi Jewish women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(14):1241-7.
- Weitzel JN. Genetic cancer risk assessment: Putting it all together. *Cancer* 1999;86(11 Suppl):2483-92.
- Wenham RM, Schildkraut JM, McLean K, Calingaert B, Bentley RC, Marks J, Berchuck A. Polymorphisms in BRCA1 and BRCA2 and risk of epithelial ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2003;9(12):4396-403.
- Whittemore AS, Gong G, John EM, McGuire V, Li FP, Ostrow KL, et al. Prevalence of BRCA1 mutation carriers among U.S. non-Hispanic Whites. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13(12):2078-83.
- Wolpert N, Warner E, Seminsky MF, Futreal A, Narod SA. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in male breast cancer patients in Canada. *Clin Breast Cancer* 2000;1(1):57-65.
- Wooster R et Weber BL. Breast and ovarian cancer. *N Engl J Med* 2003;348(23):2339-47.
- Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 1995;378(6559):789-92.
- Xiao W et Oefner PJ. Denaturing high-performance liquid chromatography: A review. *Hum Mutat* 2001;17(6):439-74.

**Agence d'évaluation
des technologies
et des modes
d'intervention en santé**

Québec

