

Université de Montréal

**Population masculine au sein des familles avec mutation  
germinale dans les gènes *BRCA1* et *BRCA2*  
Aspects cliniques et pathologiques des cancers**

Par

Nora Hadj Bekkouche

Sciences Biomédicales

Faculté de Médecine

Mémoire présenté

en vue de l'obtention du grade de Maître ès Sciences

En Sciences Biomédicales

Option Recherche Clinique

Juillet 2018

© Nora Hadj Bekkouche, 2018

## Résumé

Les hommes porteurs d'une mutation germinale dans les gènes *BRCA1* ou *BRCA2* ont un risque augmenté de cancer. La pratique clinique montre que peu d'hommes subissent le test génétique qui permettrait de leur proposer un suivi et des stratégies thérapeutiques adaptés.

Une étude de cohorte rétrospective descriptive a été réalisée afin d'analyser les caractéristiques cliniques et histologiques des cancers dans cette population. Le projet consiste en la création d'une base de données à partir d'informations récoltées entre 2000 et 2013 lors de la consultation initiale en conseil génétique et ne comporte pas de procédure de mise à jour. Le projet ne peut servir à documenter les risques statistiques d'incidence des différents types de cancer, ni à modifier les recommandations de suivi ou d'examens de dépistage offertes à la population visée.

Durant la période de 2000 à 2013, nous avons identifié 222 hommes avec un statut génétique connu ce qui représente 6% de la population masculine totale issue de 282 familles suivies pour susceptibilité au cancer du sein et de l'ovaire héréditaires et en raison de la présence d'une mutation délétère ou suspectée délétère dans l'un des deux gènes *BRCA* chez certains de ces membres. Nous avons noté également que le cas index, c'est-à-dire le premier individu qui a subi le test génétique en raison d'une histoire personnelle et familiale de cancer et qui a permis le diagnostic de la mutation familiale, est un homme dans 1,5% des familles étudiées.

Cette cohorte est donc formée de 142 hommes porteurs d'une mutation germinale : 62 d'une mutation dans le gène *BRCA1* et 79 dans le gène *BRCA2*, un (01) homme avec une double mutation hétérozygote dans le gène *BRCA1* et *BRCA2* et des 80 hommes testés mais non porteurs. Ils sont majoritairement d'ascendance canadienne-française (95%) et nés entre 1904 et 1992.

Deux (02) mutations parmi les plus fréquentes dans la population canadienne-française: c.4327C>T (4446C>T) dans le gène *BRCA1* et c.8537\_8538delAG (8765delAG) représentent à elles seules 43% des mutations identifiées dans notre étude.

Lorsque l'on regarde les antécédents de cancer, 37% (52) des hommes porteurs d'une mutation avaient eu un cancer et, dix (10) d'entre eux avaient eu deux cancers différents. De manière prévisible, les cancers étaient plus fréquents dans la population porteuse d'une mutation dans

l'un des deux gènes comparativement aux sujets non porteurs d'une telle condition ( $p < 0,001$ ). De plus cette proportion est plus importante dans le groupe avec une mutation dans le gène *BRCA2* comparativement au groupe avec une mutation dans le gène *BRCA1* ( $p = 0,016$ ). Cependant l'âge au diagnostic ne différait pas entre les groupes.

Le cancer de la prostate, le cancer le plus fréquent, 20 cas dans notre cohorte, est diagnostiqué en moyenne à 62 ans et majoritairement à type d'adénocarcinome avec des scores de Gleason supérieurs à 7.

Le cancer du sein, bien qu'il s'agisse d'une maladie rare dans la population masculine, représente le second cancer recensé dans notre série avec un total de 12 cas. Ces cancers ont été diagnostiqués en moyenne à 62 ans, et sont plus fréquemment associés à une mutation dans le gène *BRCA2* ( $p = 0,009$ ). Sur le plan histologique, il s'agit plus souvent de carcinomes canauxaires infiltrants avec des récepteurs hormonaux positifs.

Nous avons également recensé 14 autres types de cancers : peau (06), poumon (04), colorectal (03), pancréas (03), lymphomes (02), moelle osseuse (02), testicule (02), corticosurrénale (01), estomac (01), hypopharynx (01), langue (01), os (01), rein (01), thyroïde (01) et dans deux cas (02) cas, le cancer a été découvert au stade métastatique sans identification du site primitif.

Les hommes porteurs d'une mutation dans le gène *BRCA1* ou *BRCA2* nécessitent un suivi à long terme pour une prise en charge précoce des cancers et pour la mise en route de thérapies adaptées à leur condition génétique. Malheureusement très peu d'hommes subissent le test génétique. La solution réside probablement dans la diffusion de l'information et la sensibilisation à cette problématique aussi bien auprès des professionnels de la santé que des membres des familles dont certains sont porteurs d'une mutation dans les gènes *BRCA1* ou *BRCA2*.

Les résultats de la présente étude serviront de base comparative afin d'évaluer les progrès réalisés dans le suivi de cette population dans les études futures

**Mots-clés** : étude de cohorte, hommes, canadien-français, mutation, *BRCA1*, *BRCA2*, cas-index, cancers.

## Abstract

Male *BRCA1* or *BRCA2* germline mutation carriers have an increased risk of cancer. The clinical practice shows that few men undertake genetic testing despite the actual progresses in cancer screening and treatments that may improve outcomes in men *BRCA* mutation carriers.

A retrospective descriptive cohort study was performed to analyze the clinical and histological cancers characteristics in this population. The project consists in creating a database from information collected between 2000 and 2013 during the initial genetic counseling consultation and does not contain any updating procedure. The project cannot document the statistical cancers incidence, nor to modify the recommendations of follow-up or screening offered to the target population.

During the 2000-2013 period, we identified 222 men with a known genetic status, which represent 6 % of the total male population belonging to 282 families with hereditary breast and ovarian cancer and with members harboring a deleterious or suspect deleterious mutation in *BRCA1* or *BRCA2* genes. We also noticed that the index case, the first individual tested because of a personal and family cancer history and who allowed the identification of the familial mutation, was a man in 1,5% of the studied families.

This cohort included 142 mutation carriers: 62 with a *BRCA1* mutation, 79 with a *BRCA2* mutation, a double heterozygosity for *BRCA1* and *BRCA2* mutations in one (01) case and 80 noncarriers. The majority (95%) are a French-Canadian descent and born between 1904 and 1992.

Two mutations commonly reported in the French-Canadian founder population: c.4327C>T (4446C>T) in *BRCA1* and c.8537\_8538delAG (8765delAG) in *BRCA2* were the most frequently identified (43%) in our study.

Up to 37% (52/142) of men *BRCA* mutation carrier had a cancer of which ten (10) had two different cancers. Unsurprisingly, the proportion of cancers was more frequent in the mutation carrier group vs non-carrier ( $p < 0,001$ ) more over this proportion was greater in the *BRCA2* mutation carriers group when compared to the *BRCA1* mutation carriers (0,016). We did not find a difference in the age of diagnosis between groups.

Prostate cancer was the most frequent with 20 cases, the mean age at diagnosis was 62 years old and it consists mainly of an adenocarcinoma type with high Gleason score (greater than 7).

Breast cancer is rare in male population, it is the second most common cancer in our cohort with 12 cases. It was associated with *BRCA2* mutation ( $p = 0,009$ ). The mean age at diagnosis was 62 years old. The invasive carcinoma was the most frequent type with positive hormonal receptors status.

We identified 14 other cancers types: skin (06), lung (04), colorectal (03), pancreas (03), lymphoma (02), bone marrow (02), testis (02), Adrenocortical carcinoma (01), stomach (01), hypopharynx (01), tongue (01), bone (01), kidney (01), thyroid (01) and in two (02) cases it was metastatic with unknown primitive site.

Male *BRCA1* or *BRCA2* germline mutation carriers need a long-term follow-up for cancer screening and use of the appropriate treatments. Unfortunately, only a small number of men have undergone genetic testing. The key solution is probably in sensitising to this issue as well healthcare professionals as members of the *BRCA1* or *BRCA2* mutation carriers families.

The results of the present study will serve as basis to estimate the progress realized in the follow-up of this population in the future studies.

**Keywords:** Men, cohort study, French-Canadian, mutation carrier, *BRCA1*, *BRCA2*, index case, cancers.

# Table des matières

Résumé.....	i
Abstract.....	iii
Table des matières.....	v
Liste des tableaux.....	viii
Liste des figures.....	xi
Liste des sigles et abréviations.....	xii
Remerciements.....	xviii
1. Introduction et rationnel de l'étude.....	1
2. État des connaissances.....	3
2.1. Cancers et génétique.....	3
2.1.1. Évolution des concepts et principes de la cancérogénèse.....	3
2.1.2. Les cancers sporadiques, les cancers familiaux et les cancers héréditaires.....	4
2.1.3. Modalités de déterminisme génétique.....	5
2.1.4. Facteurs susceptibles de modifier le phénotype.....	5
2.2. Les syndromes de prédisposition héréditaires aux cancers à transmission autosomale dominante.....	7
2.3. Gènes <i>BRCA1</i> et <i>BRCA2</i> .....	8
2.3.1. Généralités et rappel historique.....	8
2.3.2. Structure et fonction des gènes <i>BRCA1</i> et <i>BRCA2</i> .....	9
2.3.3. Fonctions des protéines <i>BRCA1</i> et <i>BRCA2</i> .....	14
2.3.4. Variations de séquence des gènes <i>BRCA1</i> et <i>BRCA2</i> .....	18
2.3.5. Prévalence des mutations dans les gènes <i>BRCA1</i> et <i>BRCA2</i> .....	21
2.4. Le conseil génétique en oncologie.....	21
2.4.1. La première étape du conseil génétique.....	22
2.4.2. La seconde étape du conseil génétique.....	22
2.4.3. La troisième étape du conseil génétique.....	22
2.5. Tests génétiques.....	23
2.6. Effet fondateur.....	26
2.7. Mutation des gènes <i>BRCA1</i> et <i>BRCA2</i> et risque de cancers.....	27

2.7.1.	Risque de cancers dans la population féminine .....	27
2.7.2.	Risques de cancer dans la population masculine .....	29
2.7.3.	Risques communs de cancer .....	32
2.7.4.	Recommandations pour le test génétique chez les hommes. ....	36
2.7.5.	Lignes directrices pour le suivi chez les hommes porteurs de mutation dans les gènes <i>BRCA1</i> et <i>BRCA2</i> .....	37
2.8.	Conclusion .....	38
3.	Objectifs du projet de recherche .....	39
3.1.	Objectif principal .....	39
3.2.	Objectifs spécifiques.....	39
4.	Méthodologie .....	39
4.1.	Devis .....	39
4.2.	Critères d’admissibilité .....	40
4.3.	Critères d’exclusion .....	40
4.4.	Collecte des données.....	40
4.5.	Critères d’évaluation.....	41
4.6.	Choix du type d’analyse.....	41
4.7.	Aspects éthiques.....	42
4.7.1.	Anonymisation des données .....	42
4.8.	Rôle de l’étudiante dans le projet.....	42
5.	Résultats .....	43
5.1.	Les familles .....	43
5.2.	La population masculine .....	43
5.3.	Caractéristiques de la population masculine.....	46
5.3.1.	Caractéristiques générales.....	46
5.3.2.	Répartition selon le type de mutations dans les gènes <i>BRCA1</i> et <i>BRCA2</i> .....	47
5.3.3.	Répartition selon les antécédents de cancer .....	48
5.3.4.	Analyse statistique comparative .....	53
5.4.	Caractéristiques cliniques et histologiques des cancers.....	55
5.4.1.	Le cancer de la prostate.....	55
5.4.2.	Le cancer du sein .....	57

5.4.3.	Cancer du pancréas .....	59
5.4.4.	Cancers de la peau .....	61
5.4.5.	Les cancers colorectaux .....	63
5.4.6.	Les cancers du poumon.....	64
5.4.7.	Les cancers hématologiques .....	65
5.4.8.	Autres cancers .....	67
5.4.9.	Analyse comparative.....	68
6.	Discussion .....	70
7.	Conclusion .....	74
	Bibliographie.....	75

## Liste des tableaux

Tableau I.	Système de Classification des variants de séquences identifiés pas les tests génétiques.	20
Tableau II.	Le panel canadien-français	24
Tableau III.	Le panel juif ashkénaze	25
Tableau IV.	Risque cumulé de cancers du sein et de l’ovaire à 70 ans	28
Tableau V.	Risque cumulé de cancers du sein et de l’ovaire à 70 ans	28
Tableau VI.	Risque cumulé de cancers du sein et de l’ovaire à 70 ans	28
Tableau VII.	Répartition selon la cohorte de naissance	46
Tableau VIII.	Répartition selon l’ethnie	46
Tableau IX.	Répartition selon les différentes mutations	47
Tableau X.	Répartition selon les antécédents de cancer	48
Tableau XI.	L’âge au diagnostic de cancer	48
Tableau XII.	Résumées des données des hommes ayant présenté des cancers dans des organes différents.	50
Tableau XIII.	Comparaison selon le statut porteurs ou non d’une mutation de la proportion et de l’âge au diagnostic de cancer.	53
Tableau XIV.	Comparaison selon le statut de porteur d’une mutation dans le gène <i>BRCA1</i> ou <i>BRCA2</i> de l’âge au diagnostic de cancer et la proportion d’homme avec un antécédent de cancer.	54
Tableau XV.	Répartition des cas de cancer de la prostate selon l’âge	55
Tableau XVI.	Répartition des cas de cancer de la prostate selon les mutations dans le gène <i>BRCA1</i>	55
Tableau XVII.	Répartition des cas de cancer de la prostate selon les mutations dans le gène <i>BRCA2</i>	55
Tableau XVIII.	Répartition des cas de cancer de la prostate selon le type histologique	56
Tableau XIX.	Répartition des cas de cancer de la prostate selon le score de Gleason	56
Tableau XX.	Répartition des cas de cancer du sein selon l’âge	57
Tableau XXI.	Répartition des cas de cancer du sein selon les mutations dans le gène <i>BRCA1</i>	57

Tableau XXII.	Répartition des cas de cancer du sein selon les mutations dans le gène <i>BRCA2</i>	57
Tableau XXIII.	Répartition des cas de cancer du sein selon le type histologique	58
Tableau XXIV.	Répartition des cas de cancer du sein selon le grade histologique	58
Tableau XXV.	Répartition des cas de cancer du sein selon l'expression des récepteurs hormonaux	58
Tableau XXVI.	Répartition des cas de cancer du sein selon l'expression des récepteurs HER2	58
Tableau XXVII.	Répartition des cas de cancer du pancréas selon l'âge	59
Tableau XXVIII.	Répartition des cas de cancer du pancréas selon les mutations dans le gène <i>BRCA2</i>	60
Tableau XXIX.	Répartition des cas de cancer du pancréas selon le type histologique	60
Tableau XXX.	Répartition des cas de cancer de la peau selon l'âge	61
Tableau XXXI.	Répartition des cas de cancer de la peau selon les mutations dans le gène <i>BRCA1</i>	61
Tableau XXXII.	Répartition des cas de cancer de la peau selon les mutations dans le gène <i>BRCA2</i>	61
Tableau XXXIII.	Répartition des cas de cancer de la peau selon le siège et le type histologique	62
Tableau XXXIV.	Répartition des cas de cancers colorectaux selon l'âge	63
Tableau XXXV.	Répartition des cas de cancers colorectaux selon les mutations dans le gène <i>BRCA2</i>	63
Tableau XXXVI.	Répartition des cas de cancer colorectaux selon le type histologique	63
Tableau XXXVII.	Répartition des cas de cancer du poumon selon l'âge	64
Tableau XXXVIII.	Répartition des cas de cancer du poumon selon les mutations dans le gène <i>BRCA1</i>	64
Tableau XXXIX.	Répartition des cas de cancer du poumon selon les mutations dans le gène <i>BRCA2</i>	64
Tableau XL.	Répartition des cas de cancer du poumon selon le type histologique	65
Tableau XLI.	Données cliniques et histologiques des cas de lymphome	65
Tableau XLII.	Données cliniques et histologiques des cas de cancers (autres)	67

Tableau XLIII. Répartition des types de cancers comparaison entre les porteurs d'une mutation dans le gène *BRCA1* versus *BRCA2*. ..... 68

## Liste des figures

Figure 1.	Arbre généalogique d'une famille dont les membres sont porteurs d'une mutation dans le gène <i>BRCA1</i> .....	7
Figure 2.	Représentation schématique des domaines fonctionnels de la protéine BRCA1.	11
Figure 3.	Représentation schématique des domaines fonctionnels de la protéine BRCA2 .	13
Figure 4.	Organisation des domaines fonctionnels des protéines BRCA1, PALB2 et BRCA2. .....	17
Figure 5.	Méthodologie adoptée pour l'étude des dossiers des familles.....	45

## Liste des sigles et abréviations

a.a.	Acide aminé
ACMG	<i>American College of Medical Genetics and Genomics</i>
ADN	Acide désoxyribonucléique
ADP	Adénosine diphosphate
Alt-NHEJ	<i>Alternative Non-homologous end joining</i>
Alu	<i>Arthrobacter luteus</i>
AMP	<i>Association for Molecular Pathology</i>
APS	Antigène Prostatique Sanguin
ARN	Acide ribonucléique
ARNm	ARN messenger
ATM	<i>Ataxia telangiectasia mutated</i>
ATR	<i>ATR-related kinase</i>
BACH1	<i>BRCA1 - associated c-terminal helicase 1</i>
BARD1	<i>BRCA1 - associated RING domain 1</i>
BCLC	<i>Breast Cancer Linkage Consortium</i>
BIC	<i>Breast Cancer Information Core Database</i>
Br	<i>Breast cancer (cancer du sein)</i>
BRC / BRCT	<i>BRCA1 C-terminal</i>
<i>BRCA1</i>	<i>Breast cancer susceptibility gene 1</i>
<i>BRCA2</i>	<i>Breast cancer susceptibility gene 2</i>
BRIP1	<i>BRCA1 interacting protein C-terminal helicase 1</i>
BRODICEA	<i>Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm</i>
CBP	<i>CREB-binding protein</i>
CCAFU	Comité de Cancérologie Association Française d'Urologie
CDK	<i>cyclin-dependent kinase</i>
CÉR	Comité d'éthique de la recherche

CHK2	<i>Checkpoint kinase 2</i>
CIMBA	<i>Consortium of Investigators of Modifiers BRCA</i>
CMA	<i>Competitive reporter monitored amplification</i>
c-Myc	<i>v-myc avian myelocytomatosis viral oncogene homolog</i>
Co	<i>Colon cancer (cancer du côlon)</i>
CPRM	<i>Cholangiopancréatographie par résonance magnétique</i>
CREB	<i>cAMP responsive element binding protein</i>
C-terminale	<i>Carboxy terminal</i>
CtIP	<i>C-terminal binding protein interacting protein</i>
DBD	<i>DNA Binding domain</i>
del	<i>Délétion</i>
DSS1	<i>Deleted in split-hand/split-foot syndrome 1</i>
EE	<i>Écho-endoscopie</i>
ER	<i>Récepteurs aux œstrogènes</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
Etc.	<i>Et cætera</i>
FA-D1	<i>Fanconi Anemia, Complementation Group D1</i>
FA-like	<i>Fanconi anemia like</i>
FANCI	<i>Fanconi anemia group J protein</i>
G1 phase	<i>Gap 1 phase</i>
G2 phase	<i>Gap 2 Phase</i>
GRIP1	<i>Glutamate Receptor Interacting Protein 1</i>
HAT	<i>histones acetyltransferases</i>
HD	<i>Helical domain</i>
HER2	<i>Human Epidermal growth factor 2</i>
HGNC	<i>Human genome organisation gene nomenclature committee</i>
HGVS	<i>Human Genome Variation Society</i>
HP1 $\beta$	<i>Heterochromatin Protein 1<math>\beta</math></i>

HTH	<i>Helix-turn-helix</i>
Ins	Insertion
Kb	Kilobase
kDA	Kilo Dalton
M phase	<i>Mitosis phase</i>
MLPA	<i>Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification</i>
MRE11	<i>Meiotic Recombination 11</i>
MRN	<i>Nuclear Exportation Signal</i>
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NES	<i>Nuclear Exportation Signal</i>
NGS	<i>Next generation sequencing</i>
NHEJ	<i>Non-homologous end joining</i>
NLS	<i>Nuclear localisation signal</i>
NSGC	<i>National Society of Genetic Counselors</i>
N-terminale	Amino-terminale
OB1-3	<i>Oligonucleotide binding 1-3</i>
OEB	Office Européen des Brevets
OV	<i>Ovarian cancer (cancer de l'ovaire)</i>
P/CAF1	<i>P300/CBP-associated factor 1</i>
p300/CBP	<i>Protein 300kd/CREB-binding protein</i>
PALB2	<i>Partner and localizer of BRCA2</i>
PARP	<i>poly-ADP-ribose-polymérase</i>
Pb	Paire de base
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i>
PIKKs	<i>phosphatidylinositol 3-kinase-related kinases</i>
PLK1	<i>Polo-like kinase 1</i>
PR	Récepteur à la progestérone
Psu	<i>Primary site unknown</i>

RAD50	<i>RADiation sensitive 50</i>
RAD51	<i>RADiation sensitive 51</i>
Rb	<i>Retinoblastoma</i>
RH	Recombinaison Homologue
RING	<i>Realy Interesting New gene</i>
RR	Risque relatif
S phase	<i>Synthesis phase</i>
SCD	<i>Serine Cluster Domain</i>
SEER	<i>Surveillance Epidemiology and End Result</i>
SQ	<i>Serine-Glutamine</i>
SSA	<i>single strand annealing</i>
ST	<i>Threonine-Glutamine</i>
SWI/SNF	<i>Mating type switch/sucrose non-fermenting</i>
T	<i>Tower</i>
TOPBP1	<i>Topoisomerase (DNA) II Binding Protein 1</i>
TP53	<i>Tumor protein p53</i>
TQ	thréonine-glutamine
UV	Ultraviolet
VUS	<i>variant of unknown clinical significance</i>
Zn	Zinc

**Notes importantes :**

Tout au long du manuscrit

- a. Les noms de protéines et de gènes humains sont écrits à l'aide de lettres majuscules selon la nomenclature du *Human genome organisation gene nomenclature committee* (HGNC) (1)
- b. Les noms des gènes sont écrits en italique afin de les distinguer des protéines selon la nomenclature du HGNC (1)

- c. Pour les mutations, deux nomenclatures sont utilisées : la *Human genome variation society* (HGVS) et entre parenthèses la nomenclature de la *Breast cancer information core database* (BIC).

*A mes Chéries ma maman et ma sœur, Smaïl et notre petite CJ, avec tout mon amour, ma tendresse et ma reconnaissance éternelles.*

## Remerciements

Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance aux Dre Diane Provencher et Dr Zaki El Haffaf qui m'ont accueillie au sein de leur équipe et associée à ce projet passionnant. Leurs conseils et leur soutien tout au long de ce travail mais aussi sur le plan personnel m'ont aidée à traverser bien des épreuves que je pensais insurmontables

Merci à la grande Famille du service de médecine génique du CHUM, pour votre accueil, certains d'entre vous sont devenus des amis mais également des membres de ma famille. Ce travail a été rendu possible grâce au labeur monumental et acharné réalisé par cette équipe de passionnés depuis plusieurs années.

Je remercie Dre Johanne Richard, médecin de famille qui a assuré pendant de longues années le suivi d'une grande partie des patients inclus dans cette étude ainsi que leurs familles. Sur un plan personnel je tiens également à la remercier pour sa gentillesse et sa générosité, qui ont été pour moi d'un grand réconfort je lui en suis très reconnaissante.

Je remercie Mme Marie-Claire Binet et Mme Nadine Dumas pour leurs conseils, leurs encouragements, leur support et leur aide.

Très chère Christine Wilmart, merci pour ton soutien, tes conseils, ta disponibilité, ton écoute et tellement d'autres qualités mais surtout pour ton amitié.

Je tiens à remercier Mme Manon Lebrun, pour son aide et surtout son sens de l'humour à toute épreuve qui a su me faire rire même dans les moments les plus difficiles.

Isabelle Pereira « maman Noël » comme t'appelle CJ, Merci pour ton support, ton soutien à toute épreuve, ainsi que ta famille et particulièrement ta maman et Val. Mais surtout ton amitié. Muito obrigado!

Je remercie également les membres du jury, qui ont accepté, sans réserve d'évaluer ce mémoire, merci pour leurs remarques qui seront, sans nul doute, pertinentes et contribueront au perfectionnement de ce travail.

Sur le plan personnel, Je remercie également, une amie très chère, Dre Sylvie Laliberté, professeure à l'Université de Québec à Montréal de 1987 à 2017, pour son soutien, ses conseils et son point de vue toujours très incisif et pertinent, qui nous a quittés trop tôt pour un monde meilleur mais qui est dans mes pensées et mon cœur. Sylvie tu me manques tellement !

# 1. Introduction et rationnel de l'étude

L'identification des gènes *BRCA1* et *BRCA2*, il y a plus de 20 ans (2, 3), demeure une avancée majeure en oncogénétique.

La probabilité d'hériter la mutation est égale pour les deux sexes, cela supposerait en théorie un nombre d'études publiées et de fréquence des tests génétiques comparable dans les deux sexes. Il suppose également un suivi, des traitements, et des mesures prophylactiques des cancers adaptés à la condition de porteur d'une mutation aussi bien chez les femmes et les hommes.

Cependant la réalité est autre. En effet l'on constate l'existence de centaines d'études sur les femmes porteuses d'une mutation dans les gènes *BRCA1* et *BRCA2*, et peu d'études sur les hommes porteurs de la même condition génétique. On constate également dans la pratique clinique que les hommes sont beaucoup moins testés comparativement aux femmes.

Des études dans le domaine psychosocial se sont penchées sur le fait constaté dans la pratique clinique à savoir le faible nombre d'hommes testés. Diverses explications ont été avancées notamment l'assurabilité (4), un sentiment de culpabilité (5), une plus grande détresse psychologique face aux résultats des tests génétiques comparativement aux femmes particulièrement à long terme (6), mais également en raison du rôle prépondérant des femmes dans la circulation de l'information relative aux cancers du sein et de l'ovaire au sein des familles et des résultats des tests génétiques (7) et des campagnes médiatiques, citons le positionnement de la société de Gynéco-oncologie du Canada en 2016 : « Aucune femme oubliée » (*No Woman Left Behind*) (8).

Pourrait-on changer cette situation ? Oui, en effet lorsque les familles dont des membres sont porteurs d'une mutation germinale dans les gènes *BRCA1* et *BRCA2* sont interrogées pour connaître la faisabilité et la capacité à recruter des participants aux études et recherches sur la population masculine au sein de ces familles, ils montrent un grand intérêt à y participer, mais également à communiquer l'information aux autres membres (9). La clé se situe donc dans la transmission d'une information adéquate.

Les hommes ont-ils un risque faible de cancers ? Il s'agit d'une population avec un risque élevé de cancer, notamment le cancer de la prostate avec un phénotype plus agressif et une survie

réduite comparativement aux hommes dans la population générale (10). Des stratégies de prévention sont énoncées tel le dosage de l'antigène prostatique spécifique (APS) dans cette population (les hommes porteurs d'une mutation dans les gènes *BRCA1* ou *BRCA2*) est actuellement recommandé pour le diagnostic du cancer à un stade précoce (11) et ainsi possiblement améliorer la survie. Cette population a également un risque augmenté de cancers du sein, fréquemment de découverte tardive et une possibilité de cancer bilatéral important (12-14).

Le risque de cancer se résume-t-il uniquement au cancer de la prostate et du sein ? Non car le cancer du pancréas est le troisième cancer associé aux mutations dans ces gènes (15, 16), mais également des cancers de la peau (17) et les cancers colorectaux (18).

Ce qui nous amène à une autre question : les hommes porteurs d'une mutation dans l'un des gènes nécessitent-ils des traitements adaptés à leur condition génétique ? La réponse est encore une fois oui, car même diagnostiqués à un stade précoce la réponse au traitement conventionnel est moindre dans cette population (19). Elle pourrait alors bénéficier de thérapies ciblées comme le montrent les résultats encourageants de l'utilisation des inhibiteurs de la poly-ADP-ribose-polymérase (PARP) dans le traitement des cancers prostatiques métastatiques (20) et les cancers du pancréas (21, 22).

Pourrait-on proposer aux hommes à l'instar des femmes un traitement prophylactique? Bien qu'une prostatectomie ou la mastectomie préventive soit difficilement envisageable en raison du rapport entre les risques et les bénéfices on pourrait leur proposer la prise quotidienne d'acide acétylsalicylique en raison des résultats encourageants enregistrés (23).

Considérant les différents éléments précédents, nous avons réalisé une étude rétrospective descriptive afin d'analyser les caractéristiques cliniques et histologiques des cancers dans la population masculine issue des familles dont les membres sont porteurs d'une mutation dans les gènes *BRCA1* et *BRCA2* et à 95% d'ascendance canadienne-française.

## 2. État des connaissances

### 2.1. Cancers et génétique

#### 2.1.1. Évolution des concepts et principes de la cancérogénèse

Les premières observations du rôle central du génome dans la cancérogénèse remontent à la fin du dix-neuvième et le début du vingtième siècle avec les travaux de David von Hansemann (24) et Théodore Boveri (25) avec l'observation de cellules cancéreuses au microscope et la constatation de la présence d'aberrations chromosomiques dans les cellules tumorales. Ceci a conduit à proposer la théorie que les cancers sont des clones anormaux caractérisés par des anomalies du matériel génétique. Après la découverte de l'ADN (26), cette théorie était appuyée par la démonstration que les agents provoquent des dommages de l'ADN, génèrent des mutations et également les cancers (27).

Selon une vision darwinienne, Peter Nowell (28) en 1976 a énoncé le modèle selon lequel les cancers partagent une pathogenèse commune et sont le résultat d'un long processus évolutif des cellules au sein d'un micro-environnement tissulaire des organismes pluricellulaires.

Les cancers dérivent de l'accumulation au cours de l'existence de mutations, notion qui englobe différentes altérations telles que la substitution d'une seule paire nucléotidique (mutation ponctuelle), les courtes délétions ou insertions, la perte, ou le gain d'une partie ou de la totalité du chromosome, les translocations et les insertions de séquences nucléotidiques virales, dans certains gènes et aboutissant à la sélection de clones cellulaires ayant acquis les caractéristiques tumorales malignes à savoir la perte de contrôle de la prolifération cellulaire, l'immortalité cellulaire ainsi que la résistance aux mécanismes d'apoptose, le potentiel d'invasion locale et métastatique et l'altération de l'adhésion cellulaire, l'induction de l'angiogenèse et l'échappement à la réaction immunitaire (29, 30).

Depuis l'achèvement du projet génome humain (*Human genome project*) en 2003, nous avons assisté à l'avènement des progrès dans les techniques de séquençage du génome et une nouvelle aire s'est ouverte dans la recherche. En effet, au cours des dix dernières années, les techniques de séquençage à haut débit de nouvelle génération ou *Next Generation Sequencing* (NGS) n'ont

cessé d'évoluer et permettent actuellement une lecture rapide et pour un faible coût par mégabase de courtes séquences d'ADN, dont les données couvrent l'ensemble de l'exome et montrent l'extraordinaire complexité de l'architecture du génome et permettra dans le futur une meilleure compréhension du lien génotype-phénotype et maladie, ainsi que l'élaboration personnalisée de stratégies thérapeutiques.

### **2.1.2. Les cancers sporadiques, les cancers familiaux et les cancers héréditaires**

Les cancers sont des maladies génétiques, mais rarement héréditaires. Il est intéressant, par souci de clarté du présent exposé, de rappeler quelques concepts.

La concentration de cas de cancers au sein de certaines familles a été constatée depuis longtemps. Déjà en 1866, le chirurgien Paul Broca (31) rapporte l'existence dans la généalogie de sa femme d'une dizaine de femmes atteintes de cancers du sein sur trois générations.

En 1971, Alfred Knudson émet l'hypothèse du double événement ou « *two hits hypothesis* » à partir de ses travaux sur le rétinoblastome (32). Il postule que la carcinogénèse comporte deux mutations; dans le cas des tumeurs sporadiques ces deux événements sont somatiques et ne peuvent pas être transmises à la descendance. Ces cancers représentent la majorité. Par contre, la forme familiale due à une prédisposition héréditaire est constitutionnelle et est transmissible, elle représente 5 à 10% des cas de cancers (exemple : le syndrome de Lynch, l'ataxie télangiectasie, le syndrome de Cowden, la polypose adénomateuse familiale, le rétinoblastome héréditaire, le syndrome de Li-Fraumeni, etc).

Bien que l'essentiel des gènes de prédisposition aux cancers obéissent à un modèle mendélien dominant, il demeure qu'actuellement, une grande partie des formes familiales de cancers n'est pas expliquée par la transmission de l'allèle muté d'un gène déjà identifié et pourrait être associé à des prédispositions au déterminisme plus complexe et la conséquence de l'interaction de certains gènes ou de gènes et des facteurs environnementaux tel le tabac, l'alcool, etc.

### **2.1.3. Modalités de déterminisme génétique**

Les maladies génétiques peuvent être classées en trois catégories : monogénique, chromosomique et complexe. Si le modèle d'hérédité mendélienne monogénique repose sur le modèle « un gène-une maladie », il s'agit par contre, dans les maladies génétiques complexes d'un déterminisme génétique polygénique.

Le modèle de transmission des maladies génétiques monogéniques se distingue par des probabilités de risque très caractéristiques inspirées des lois énoncées par Georges Mendel en 1865 et dépendent essentiellement de deux facteurs (33) :

- Le phénotype qui peut être dominant ou récessif:  
Le phénotype récessif s'exprime uniquement chez les homozygotes et non chez les hétérozygotes par contraste avec le phénotype dominant qui s'exprime aussi bien chez les homozygotes que les hétérozygotes et est communément plus sévère chez les homozygotes que les hétérozygotes
- La localisation chromosomique du locus :  
Il peut s'agir d'un autosome (1 à 22) et affecte homme et femme de manière égale ou sur un chromosome sexuel (gonosome) X ou Y.

Il est alors possible de définir quatre modes de transmission : autosomique récessif ou dominant et l'hérédité récessive ou dominante liée à l'X.

### **2.1.4. Facteurs susceptibles de modifier le phénotype**

#### **2.1.4.1. La pénétrance**

Représente le pourcentage d'individus, lorsqu'ils sont porteurs de la mutation, qui va développer la maladie; en d'autres termes, il s'agit d'un paramètre quantitatif. C'est le ratio du nombre de sujets phénotypiquement atteints par rapport au nombre de sujets porteurs de la mutation ou génotype.

Le concept de pénétrance tient du fait que la corrélation entre génotype et le phénotype n'obéit pas à des règles simples et de nombreux facteurs environnementaux, génétiques et stochastiques modulent l'effet d'une variation de la séquence d'ADN et contribuent au phénotype qui est finalement observé (34).

Il existe un continuum de pénétrance, allant des conditions génétiques à pénétrance complète, jusqu'aux conditions à faible pénétrance. Dans le premier cas, le rôle des autres facteurs notamment génétiques ou environnementaux, reste négligeable et 100% des sujets porteurs de la mutation développent la maladie. Dans le deuxième cas, le gène concerné contribue pour une part réduite à la susceptibilité globale d'un individu de développer la maladie. On parle alors de pénétrance incomplète (34).

La pénétrance peut être âge dépendante. Par exemple, pour une maladie qui s'exprime plutôt tard dans la vie d'une personne, la pénétrance sera complète à 65 ans mais sera incomplète à 20 ans (33).

#### **2.1.4.2. L'expressivité**

Il ne faut pas confondre la pénétrance et l'expressivité d'une maladie. L'expressivité est la variabilité du degré (sévérité) ou du type de l'atteinte d'un sujet à l'autre au sein d'une même famille (variation intrafamiliale) ou entre deux familles (variation interfamiliale). En d'autres termes pour un même génotype à risque, la maladie peut prendre différentes formes.

#### **2.1.4.3. L'âge**

Les maladies génétiques peuvent apparaître à tout âge. Certaines sont associées avec une mortalité prénatale si bien que l'histoire familiale peut être faussement interprétée comme une réduction de la fertilité plutôt que la récurrence de la forme prénatale de la maladie. Inversement dans le cas d'une maladie qui se déclare plus tardivement l'individu affecté pourrait être considéré comme ayant des parents et une descendance saine alors que ses parents bien que porteurs soient décédés d'une autre cause avant que la maladie ne se déclare et que ses enfants sont à un âge où la mutation du gène ne révèle pas encore le phénotype.

#### **2.1.4.4. Autres facteurs**

Ils peuvent être à l'origine de difficultés d'interprétation des pédigrées ou du mode de transmission : d'autres gènes ou des facteurs environnementaux peuvent affecter l'expression génétique, la présence d'autres mutations, l'anticipation, un manque d'information sur l'histoire familiale comme dans le cas des adoptions et finalement les familles de taille réduite qui ferait que le patient soit le seul sujet affecté.

## 2.2. Les syndromes de prédisposition héréditaires aux cancers à transmission autosomale dominante

Ces rappels sur les différents concepts sur la tumorigénèse et la génétique mendélienne permettent de comprendre les syndromes de prédisposition héréditaires aux cancers à transmission autosomale dominante.

En effet, la mutation germinale sur un seul allèle confère une susceptibilité aux tumeurs. Par contre, la tumorigénèse nécessite l'inactivation du second allèle. Un parent affecté a 50% de risque de transmettre la condition à chaque enfant quel que soit son sexe. Nous avons choisi à titre d'exemple, l'arbre généalogique d'une famille canadienne-française dont les membres sont porteurs d'une mutation germinale dans le gène *BRCA1* (Figure 1).

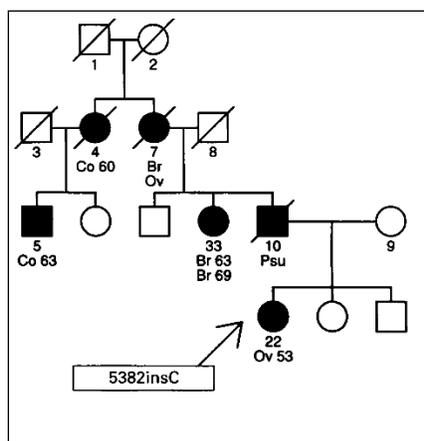


Figure 1. Arbre généalogique d'une famille dont les membres sont porteurs d'une mutation dans le gène *BRCA1*

Les individus en noir ont un antécédent de cancer, Br: cancer du sein, Ov: cancer de l'ovaire, Co: cancer du colon, Psu: site primitif non identifié. La mutation a été identifiée chez le sujet 22 :c.5266dupC (5382insC). Adapté de Durocher et al. 1996 (35) avec la permission de BMJ Publishing Group Limited.

## 2.3. Gènes *BRCA1* et *BRCA2*

### 2.3.1. Généralités et rappel historique

Il est intéressant de connaître les moments marquants de cette saga digne des meilleurs romans.

Les années 1990 sont marquées par le couronnement d'une étroite et intense collaboration internationale :

- 1990 - Localisation du gène *BRCA1* (36).
- 1994 - Identification du gène *BRCA1* (2).
- 1994 - Localisation du gène *BRCA2* dans une étude qui a porté sur 22 familles comprenant au moins un cas de cancer du sein chez l'homme (37).
- 1995 - Identification du gène *BRCA2* (3).

Dans les années 2000, à la suite du dépôt de brevets par Myriad Genetics sur les 2 gènes, plusieurs voix se sont élevées pour s'y opposer aussi bien en Europe qu'aux États-Unis.

En Europe, une première victoire a été la décision de l'Office européen des brevets (OEB) du 18 mai 2004 de révoquer les brevets en partie ou en totalité (38). Cependant, Myriad Genetics a ensuite fait appel de la décision et a obtenu gain de cause le 19 novembre 2008 (39).

Aux États-Unis, une partie des brevets est invalidée auprès d'une cour fédérale le 29 mars 2010 (40) et le 13 juin 2013, la Cour suprême des États-Unis a rendu sa décision stipulant que les gènes ne peuvent pas être brevetés (41).

Enfin sur le plan médiatique en mai 2013, la lettre d'Angelina Jolie « *My Medical Choice* » publiée dans les tribunes du New York Times (42) a fait l'effet d'une bombe. Il s'en est suivi une augmentation importante de la demande en conseil génétique (43, 44). C'est l'effet Angéline qui a donné par la suite lieu à de nombreux questionnements dans le milieu scientifique sur l'impact de l'annonce des célébrités sur les services de santé (45-47).

## 2.3.2. Structure et fonction des gènes *BRCA1* et *BRCA2*

### 2.3.2.1. Structure du gène *BRCA1*

Le gène *BRCA1* a été identifié et cloné sur la région chromosomique 17q12-21 (2). Il s'étend sur 81 kilobases (Kb) et comporte 24 exons dont la taille varie de 40 paires de bases (pb) à 3425 pb parmi lesquels 22 sont codants. Les introns sont de tailles variables allant de 403 pb à 9193 pb.

Ce gène se caractérise également par le nombre important de motifs Alu (48). Il est transcrit en un ARN messager de 5,7 Kb puis traduit en une protéine BRCA1 de 1863 a.a. (220 kDa).

### 2.3.2.2. Structure de la protéine BRCA1

La protéine BRCA1 comprend les domaines fonctionnels suivants (figure 2 et figure 4) :

Au niveau de l'extrémité N-terminale, on retrouve le domaine RING (*Really Interesting New gene*) : il s'agit d'un domaine en doigt de Zinc, qui grâce à sept résidus cystéine et un résidu histidine, se lie à deux ions  $Zn^{+2}$ , ce qui stabilise sa structure (49, 50). Il est responsable de l'activité E3-ubiquitine ligase de BRCA1, ainsi que l'interaction avec BARD1 (*BRCA1 Associated RING Domain protein 1*) (51). Cette extrémité comporte également deux NES (*Nuclear export signal*) (52).

La région centrale codée par les exons 11-13 représente 65 % de la séquence peptidique et comporte deux domaines NLS (*Nuclear Localization sequences*) qui interviennent dans le transport de BRCA1 du cytosol vers le noyau (53), différents sites de liaison pour de nombreuses protéines (54) : la protéine Rb (*Retinoblastoma protein*) qui a un rôle régulateur du cycle cellulaire, un facteur de transcription c-Myc et RAD50 et RAD51 impliqués dans la réparation de l'ADN. Un domaine en super hélice (*coiled-coil domain*) qui s'associe avec PALB2 (*Partner and localizer of BRCA2*) et un site de phosphorylation par CHK2 au niveau de la sérine 988 (S988)(55).

L'extrémité C-terminale présente, un domaine SCD (*Serine Cluster Domain*), dont une portion est localisée dans la région codée par l'exon 11-13 (54), contient de nombreux résidus sérine-glutamine (SQ) ou thréonine-glutamine (TQ) qui peuvent être phosphorylés par différentes

kinases suite aux lésions de l'ADN tel PIKKs (*phosphatidylinositol 3 -kinase-related kinases*) ; ATM (*ataxia-telangiectasi mutated*) et ATR (*ATM and Rad3-related*) et dépendamment du résidu phosphorylé va être responsable de nombreuses fonctions de BRCA1(56) et deux domaines BRCT (*BRCA1 Carboxyl Terminal*) en tandem (57).

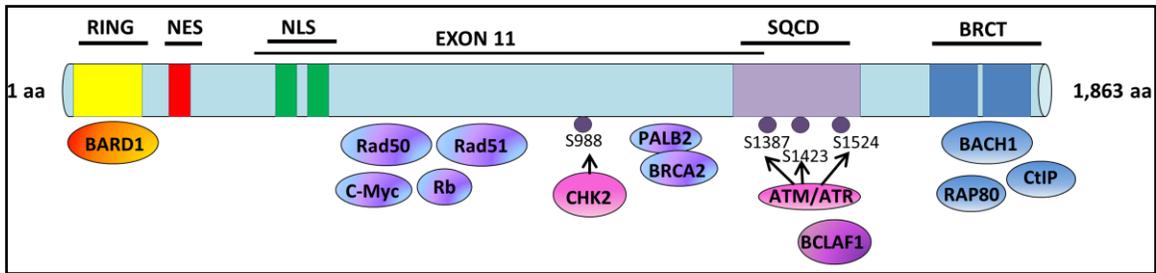


Figure 2. Représentation schématique des domaines fonctionnels de la protéine BRCA1.

L'extrémité N-terminale, comprend le domaine RING responsable de l'interaction avec BARD1 et deux domaines NES. La région centrale codée par les exons 11-13 comporte deux domaines NLS, les sites de liaison la protéine Rb (Retinoblastomaprotéin), un facteur de transcription c-Myc, RAD50 et RAD51. Un domaine en super hélice (coiled-coildomain) qui s'associe avec PALB2 et un site de phosphorylation par CHK2 au niveau de la sérine 988 (S988). L'extrémité C-terminale présente, un domaine SCD dont une portion est localisée dans la région codée par l'exon 11-13, contient de nombreux résidus sérine-glutamine (SQ) ou thréonine-glutamine (TQ) qui peuvent être phosphorylés par différentes kinases suite aux lésions de l'ADN tel PIKKs; ATM et ATR ainsi que deux domaines BRCT (BRCA1 Carboxyl Terminal) en tandem. Adaptée de Orr et al, 2015 (58) (sous licence Creative Commons attribution 3.0).

### 2.3.2.3. Structure du gène *BRCA2*

Le gène *BRCA2* est localisé sur le chromosome 13q12, il comprend 27 exons dont 26 sont codants. L'exon 11, comme pour le gène *BRCA1*, se caractérise par sa très grande taille. Les introns représentent 20 % de la séquence génomique. Le gène est transcrit en un ARN messenger de près de 10,5 Kb suivi de la traduction en une protéine de 3418 a.a. (380 kDa).

### 2.3.2.4. Structure de la protéine *BRCA2*

La protéine *BRCA2* comprend les domaines fonctionnels suivants (figure 3 et figure 4) : L'extrémité N-terminale permet l'interaction avec *PALB2* (*Partner and localizer of BRCA2*) et *EMSY* (voir section 2.3.3 Fonctions des protéines *BRCA1* et *BRCA2*).

La région centrale, codée par l'exon 11 comprend 8 motifs *BRC* répétés (*BRC repeats*), avec approximativement 30 a.a. (57) qui interagissent avec six à huit molécules *RAD51*(59), un domaine *DBD* (*DNA Binding domain*) entre les a.a. 1009 et 2083 qui est constitué à son tour de 5 domaines : un domaine *HD* (*Helical domain*) en hélice, trois domaines de liaisons aux nucléotides : *OB1*, *OB2* et *OB3* (oligonucleotides binding fold) qui lient l'ADN simple brin et un domaine *T* (*Tower*) en tour : qui possède un sous-domaine en hélice-tour-hélice (*HTH*) responsable de la liaison à l'ADN double-brin(60, 61). Les domaines *HD* et *OB1* sont également associés à la protéine *DSS1* (*Deleted in split-hand/split foot syndrome*) (60).

L'extrémité C-terminale présente deux signaux *NLS* (codés par l'exon 27) nécessaires à sa localisation nucléaire et un site de phosphorylation par *CDK* (*Cyclin dependant kinase*) qui se lie à *RAD51* (62) et joue un rôle important en protégeant l'ADN nouvellement formé de la dégradation par *MRE11* (*Meiotic Recombination 11 homolog 1*) (63).

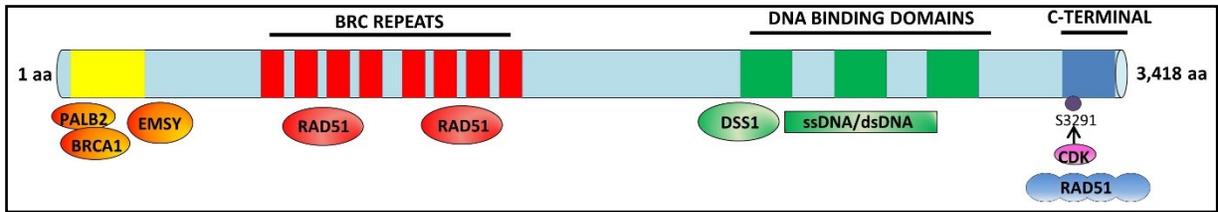


Figure 3. Représentation schématique des domaines fonctionnels de la protéine BRCA2

L'extrémité N-terminale permet l'interaction avec PALB2 et EMSY. La région centrale, codée par l'exon 11, comprend 8 motifs BRC répétés, qui interagissent avec six à huit molécules RAD51, un domaine DBD qui est constitué à son tour de 5 domaines : un domaine HD (Helical domain) en hélice, trois domaines de liaisons aux nucléotides : OB1, OB2 et OB3 qui lient l'ADN simple brin et un domaine T (Tower) en tour : qui possède un sous-domaine en hélice-tour-hélice (HTH) responsable de la liaison à l'ADN double-brin. Les domaines HD et OB1 sont également associés à la protéine DSS1. L'extrémité C-terminale présente deux signaux NLS et un site de phosphorylation par CDK qui se lie à RAD51. Adaptée et modifiée de Orr et al. 2015 (58) (sous licence Creative Commons attribution 3.0).

### 2.3.3. Fonctions des protéines BRCA1 et BRCA2

L'ADN, support de notre information génétique, est sans cesse soumis à des stress susceptibles de l'endommager, qui peuvent être endogènes tel le stress oxydatif issu du métabolisme cellulaire ou exogène telles les radiations ionisantes, les rayonnements ultraviolets, la chaleur ou les agents chimiques.

Quatre mécanismes de réparation peuvent alors être mis en œuvre, la recombinaison homologue (RH), la réparation par jonction d'extrémités non homologues (NHEJ), la voie NHEJ alternative (alt-NHEJ) et la réparation par appariements de molécules simple-brin SSA (*single strand annealing*).

Le mécanisme sera fonction à la fois du type de cassures, RH et NHEJ qui sont impliqués dans la réparation des cassures double-brin, mais également de la phase du cycle cellulaire ainsi NHEJ et alt-NHEJ sont actifs durant tout le cycle cellulaire, RH et SSA sont actifs seulement à la fin de la phase S et pendant la phase G2 (64).

Selon la théorie de «*two hits hypothesis*» d'Alfred Knudson (32), les gènes *BRCA1* et *BRCA2* sont considérés comme des gènes suppresseurs de tumeurs et jouent le rôle de gènes «*caretakers*» (65). Ils favorisent la recombinaison homologue et à un moindre degré, la NHEJ et par conséquent les mécanismes de réparation les moins mutagènes (66), afin de maintenir la stabilité génomique (67).

#### 2.3.3.1. Fonctions de la protéine BRCA1

La protéine BRCA1 a de nombreuses fonctions; selon son partenaire elle joue un rôle de pivot à la fois dans la réparation de l'ADN, la régulation du cycle cellulaire, la transcription et l'ubiquitination.

Dans un premier temps elle intervient dans la détection des lésions de l'ADN et la transmission du signal d'activation; en effet la protéine BRCA1 est phosphorylée par les kinases ATM, ATR et CHK2 activées en réponse aux cassures double-brin induites par les radiations ionisantes, UV (Ultraviolets) etc. (56, 68).

Elle prend part à la recombinaison homologue à plusieurs niveaux; la protéine BRCA1 au sein du complexe BRCA1-MRN-CtIp, l'associant à MRN (MRE11/RAD50/NBS1) et CtIP (C-

*terminal binding protein interacting protein*) participe à la résection de l'ADN, étape nécessaire à l'initiation de la recombinaison homologue (69) et par sa liaison avec RAD51 (*Radiation sensitivity abnormal 51*) qui est une recombinase essentielle à toutes les phases de la recombinaison homologue (70).

En interagissant avec RAD50 et l'ADN dans le complexe protéique MRN, BRCA1 intervient également dans la réparation par le NHEJ et régule négativement le processus alt-NHEJ, très mutagène (71).

BRCA1 joue un rôle dans le remodelage de la chromatine en se liant aux histones acetyl transférases (HAT) p300/CBP (72) et SWI/SNF (*Mating type switch/sucrose non-fermenting*) (73).

Parallèlement à la réparation de l'ADN, BRCA1 forme des complexes qui régulent le cycle cellulaire : au sein du complexe BACH1 (*BRCA1-associated C-terminal helicase*) ou FANCI (*Fanconi anemia group J protein*) ou BRIP1 (*BRCA1 interacting protein C-terminal helicase 1*) régule le point de contrôle G1/S (74) et le point de contrôle G2/M (75). BRCA1 et TOPBP1 (*Topoisomerase DNA II Binding Protein 1*) colocalisent dans la fourche de réplication durant la phase S après traitement par différents agents génotoxiques (exemple : hydroxyurée, UV, zeocin) (76). Le complexe BRCA1- BARD1 par son activité ubiquitine ligase (E3 ligase) régule le point de contrôle G2/M (75, 77).

BRCA1 intervient également dans la régulation de la transcription en se liant avec l'ARN polymérase II via l'interaction avec ARN Helicase (78).

BRCA1 a aussi un rôle co-activateur de p53, en se liant à la région promotrice de nombreux gènes régulés par p53 favorisant ainsi leur transcription (79).

BRCA1 possède également une activité ubiquitine ligase acquise par son interaction avec BARD1, sur différents substrats: les histones, l'ARN polymérase II, la tubuline gamma, le récepteur alpha de l'œstrogène (80).

### **2.3.3.2. Fonctions de la protéine BRCA2**

BRCA2 est essentielle au fonctionnement de la recombinaison homologue par son interaction avec RAD51 (81) après activation par des kinases telles ATM et ATR (62).

La protéine BRCA2 par ses domaines BRC et le domaine de liaison en C-terminal contrôle la formation de filaments RAD51 pour la réparation des cassures de l'ADN ou le redémarrage de la fourche de réplication, puis leur désassemblage pour permettre la poursuite du cycle cellulaire (62, 82, 83).

BRCA2 interagit également avec PALB2 (*Partner and localizer of BRCA2*) grâce à son domaine situé en position N-terminale. L'absence de PALB2, dans les cellules induit une perte de la localisation de BRCA2 et de RAD51 aux cassures double brin d'où son nom de partenaire de localisation de BRCA2 (84). PALB2 lie également BRCA1 via son domaine *coiled-coil* (figure 4) et cette interaction est essentielle à sa propre localisation aux cassures double-brin. Ce domaine permet également la dimérisation de PALB2 (85) (Figure 4)

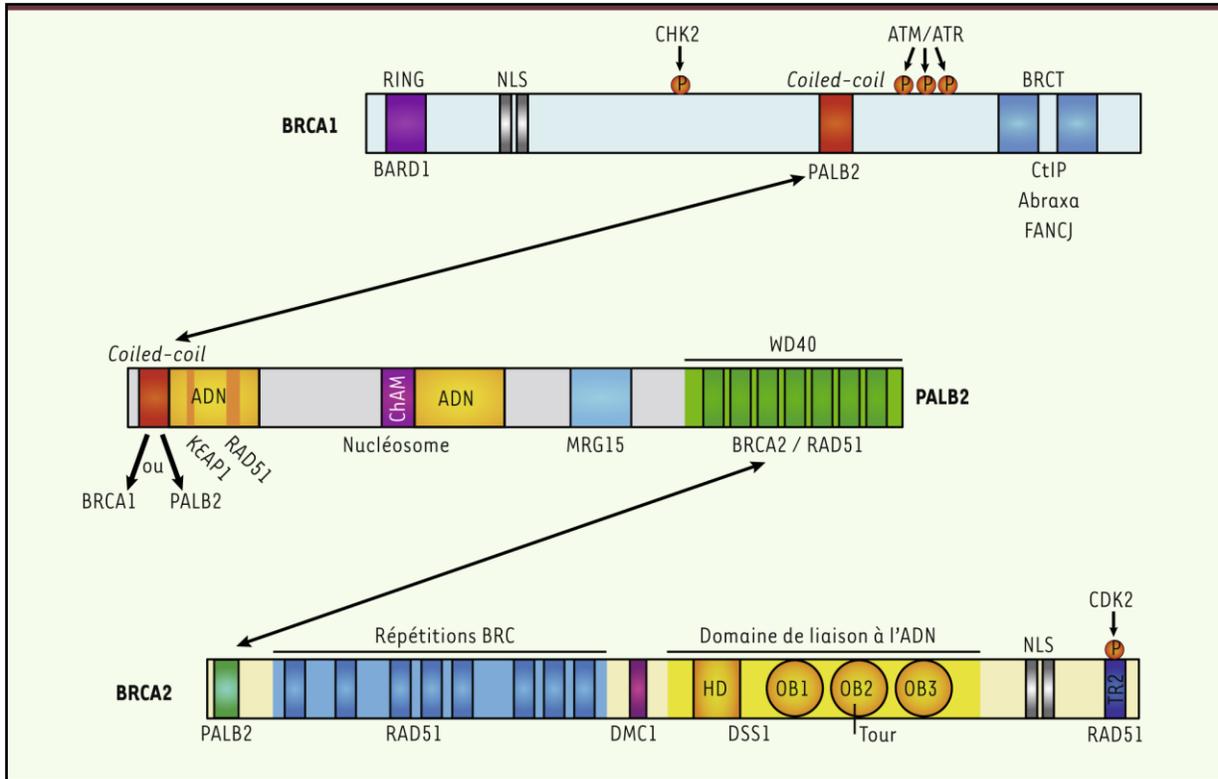


Figure 4. Organisation des domaines fonctionnels des protéines BRCA1, PALB2 et BRCA2.

Les protéines interagissant avec BRCA1, PALB2 ou BRCA2 sont indiquées en dessous des domaines correspondants. Les flèches indiquent les interactions entre BRCA1, PALB2 et BRCA2. Les sites de phosphorylation sont indiqués par les cercles. BRCA2 interagit avec PALB2 grâce à son domaine situé en position N-terminal. PALB2 lie également BRCA1 via son domaine *coiled-coil*. Cette interaction est essentielle à sa propre localisation aux cassures double-brin et permet également la dimérisation de PALB2. Adaptée de Buisson et al. 2013 (85) avec l'autorisation d'edp sciences.

BRCA2 intervient également dans le maintien de l'intégrité génomique en protégeant l'ADN nouvellement formé de la dégradation par MRE11 (*meiotic recombination 11 homolog 1*) (63). Elle intervient dans le contrôle du cycle cellulaire. BRCA2 et PALB2 interviennent indépendamment de BRCA1 en maintenant l'arrêt en G2/M après la lésion de l'ADN en interrompant l'activation des kinases Aurora A/BORA/PLK1 jusqu'à la réparation de l'ADN endommagé (86).

Le rôle de BRCA2 dans le remodelage de la chromatine est suggéré par le rôle co-activateur de BRCA2 sur la transcription des gènes régulés par le récepteur des androgènes en se liant à GRIP1 et P/CAF1 qui ont tous deux une activité histone acétyl-transférase (87). Ce rôle est aussi suggéré par le fait que la nucléoprotéine EMSY se lie à la région codée par l'exon 3 et inhibe la fonction de transcription de BRCA2 et se lie également à HP1 $\beta$  and BS69 impliquées dans le remodelage de la chromatine (88).

#### **2.3.4. Variations de séquence des gènes *BRCA1* et *BRCA2***

Une mutation peut être définie comme un changement permanent de la séquence nucléotidique de l'ADN (33). Cette définition ne préjuge pas de la pathogénicité raison pour laquelle on lui préfère le terme de variant (89). Des bases de données tels : BIC (*Breast Cancer Information Core Database*) (90) et ClinVar (91) recensent actuellement plusieurs milliers de variants de séquence des gènes *BRCA1* et *BRCA2*.

Les variants génétiques peuvent être classés en trois groupes selon leur conséquence sur la fonction protéique et leur fréquence dans la population : les mutations délétères, les variants de significations incertaines et les polymorphismes.

##### **2.3.4.1. Les mutations délétères**

Elles confèrent une prédisposition à la pathologie tumorale; il peut s'agir de mutations non-sens introduisant un codon de terminaison prématuré ou de mutations décalant le cadre de lecture par de petites délétions ou insertions de quelques nucléotides, de mutations à un site d'épissage ou de larges réarrangements de l'ADN génomiques à type d'insertion ou délétion.

Au niveau du gène *BRCA1*, les mutations sont plus fréquentes au niveau du domaine RING, des régions codées par l'exon 11-13 et du domaine BRCT (54). Les larges réarrangements génomiques sont plus fréquents dans le gène *BRCA1* en raison de sa richesse en motifs Alu (92, 93).

Pour le gène *BRCA2*, les études ne semblent pas montrer une région susceptible de présenter plus de mutations par rapport aux autres.

#### **2.3.4.2. Les variants de signification incertaine**

Les variants de signification incertaine ou VUS (*variant of unknown significance*) dans ce cas le lien de causalité avec la pathologie n'a pas pu être établi avec certitude. Il peut s'agir de variants faux-sens ou de petites délétions ne décalant pas le cadre de lecture, de variants introniques ou exoniques pouvant éventuellement affecter un site d'épissage ou de variants pouvant toucher une zone régulatrice. A l'occasion, certains VUS, en raison de leur conséquence sur la fonction protéique et de leur fréquence populationnelle, ont été réévalués comme polymorphismes ou mutations délétères, d'où l'importance pour les équipes génétiques de maintenir un regard continu sur leur population.

#### **2.3.4.3. Les polymorphismes :**

Ce sont des variations dans la séquence d'ADN fréquentes dans la population (au moins 1 %) et n'altérant pas la fonction de la protéine.

#### **2.3.4.4. Classifications des variants de séquences en oncogénétique**

Afin de tenir compte du risque de prédisposition au cancer, «*The Working Group on Unclassified Genetic Variants of International Agency for Research on Cancer*» a proposé en 2008 une classification en 5 classes (94).

Tableau I. Système de Classification des variants de séquences identifiés pas les tests génétiques.

Classe	Description	Probabilité de pathogénicité
5	Mutation délétère	> 0.99
4	Variant probablement délétère	0.95-0.99
3	Variant de signification incertaine	0.05-0.949
2	Probablement un polymorphisme	0.001-0.049
1	Polymorphisme	< 0.001

Adapté de Plon et al. 2008 (94) et traduit avec l'autorisation de John Wiley and Sons.

Depuis 2015, l'ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics) et AMP (The Association for Molecular Pathology) ainsi que l'HGVS (Human Genome Variation Society) préconisent de remplacer cette terminologie par Variants de séquence pathogène, Variants de séquence probablement pathogène, Variant de signification incertaine, Variant probablement bénin et Variant de séquence bénin respectivement en se basant sur les données populationnelles, les données in silico, les études fonctionnelles et de ségrégation des caractères génétiques (89).

#### 2.3.4.5. Les mutations double hétérozygote

Les études ont montré que les porteurs d'une mutation du gène *BRCA1* et *BRCA2* ont le même phénotype que les porteurs d'une seule mutation (95, 96) et les mêmes probabilités de développer des cancers mais à un âge plus précoce (97).

#### 2.3.4.6. Les mutations homozygotes

Les formes homozygotes sont rares et seraient dues au fait que ces mutations sont létales au stade embryonnaire, cette vision est appuyée par les études sur les populations avec un effet fondateur et les expériences avec les souris knock-out (98, 99). Les mutations homozygotes du gène *BRCA2* sont à l'origine d'une forme rare d'anémie de Franconi (FA-D1) décrite pour la première fois en 2002 (100), encore plus rares, les études rapportant le cas de patients présentant

des mutations homozygotes du gène *BRCA1*(101-103) à l'origine d'un syndrome proche de l'anémie de Franconi (*FA-Like*) (101, 102).

### **2.3.5. Prévalence des mutations dans les gènes *BRCA1* et *BRCA2***

La prévalence dans la population générale, des mutations dans les gènes *BRCA1* et *BRCA2* varie en fonction de la population étudiée et de la présence ou non d'un effet fondateur. Ainsi, au Québec, l'étude de Ghadirian et al. 2009 a retrouvé une fréquence de 0,1 % (8/6443) pour la mutation du gène *BRCA1* et 0,1 % (8/6443) pour le gène *BRCA2* sur un échantillon de 6443 nouveau-nés (104). En Islande, elle est estimée à 0,4 % (105) et elle semble plus élevée dans la population juive ashkénaze, où elle est estimée à 2,6 % de la population générale (106-109). En Ontario, la fréquence estimée est de 0,23 à 0,45 % pour le gène *BRCA1* et 0,43 à 1,10 % pour le gène *BRCA2* (110). Au Royaume Uni, la prévalence est estimée pour le gène *BRCA1* entre 0,07 %-0,09 % et pour le gène *BRCA2* 0,14 % - 0,22 % (111).

## **2.4. Le conseil génétique en oncologie**

Le conseil génétique est un processus complexe impliquant les médecins généticiens et les conseillers en génétique avec à la fois des considérations médicales, psychosociales et éthiques.

À titre d'exemple, citons la définition proposée par la *National Society of Genetic Counselors* (NSGC) en 2006: « *Genetic counseling is the process of helping people understand and adapt to the medical, psychological and familial implications of genetic contributions to disease. This process integrates the following: Interpretation of family and medical histories to assess the chance of disease occurrence or recurrence. Education about inheritance, testing, management, prevention, resources and research. Counseling to promote informed choices and adaptation to the risk or condition* » (112).

Le conseil génétique a pour objectif d'aider les patients à comprendre et à s'adapter aux implications médicales, psychologiques et familiales de la composante génétique de la maladie. En oncologie, il permet d'identifier et de conseiller les sujets à haut risque de développer un cancer. Il distingue entre les sujets à risque élevé dans les syndromes de cancer héréditaires et ceux dont l'étiologie est multifactorielle et conséquence de la présence d'allèles faiblement

pénétrants. Il intègre à la fois l'analyse des pédigrées, les tests génétiques et la modélisation du risque afin d'identifier le syndrome de cancer héréditaire en cause et quantifier le risque pour le patient et sa parenté biologique. Cette information est ensuite utilisée pour développer un plan de suivi, de prévention et réduction du risque ainsi que la communication de l'information aux membres de la famille à risque. Il inclut l'éducation du patient sur les syndromes de cancers héréditaires et les outils pour faire face aux conséquences psychologiques d'une telle condition. Le conseil génétique se déroule donc en trois étapes successives.

### **2.4.1. La première étape du conseil génétique**

Ou encore pré-test, permet d'évaluer le risque de cancer par le recueil des antécédents personnels et familiaux et la construction de l'arbre généalogique (pédigrée). Les cliniciens ont à leur disposition différents modèles statistiques, permettant d'évaluer le risque potentiel. Citons à titre d'exemple : le modèle de Gail (113), modèle de Claus (114), BRCAPRO (115), BOADICEA (116) et le modèle de Tyrer-Cuzick (117). Durant cette étape, sont fournis aux patients les informations générales sur les mutations génétiques prédisposant au cancer ainsi que des explications sur le test à réaliser, leur intérêt et leurs limites. Le patient reçoit l'information concernant le suivi adapté à son cas et ses habitudes de vie. Le volet psychologique est également abordé sur les conséquences à la fois sur lui-même, mais également sur sa famille. Toutes ces informations permettent au patient de prendre une décision libre et éclairée de subir ou non le test génétique.

### **2.4.2. La seconde étape du conseil génétique**

Elle consiste en la réalisation d'un ou des tests génétiques. Le plus souvent, c'est le cas index qui sera testé en priorité, c'est-à-dire la personne de la famille la plus susceptible d'être porteuse de la mutation (voir section 2.5. Tests génétiques).

### **2.4.3. La troisième étape du conseil génétique**

Elle consiste en l'annonce du diagnostic et des résultats des tests génétiques ou étape post-test. Trois cas de figure se présentent : un résultat négatif, un résultat positif ou la présence

d'un variant de signification inconnue (voir section 2.3.4. Variations de séquence des gènes *BRCA1* et *BRCA2*).

Le clinicien propose ensuite un programme personnalisé de suivi en cas de risque très élevé. A cette étape, un soutien psychologique et des recommandations sont également offerts pour la communication de l'information aux autres membres de la famille avec la possibilité de leur offrir le suivi pour ceux qui le souhaitent.

## **2.5. Tests génétiques**

Les tests génétiques sont réalisés sur un prélèvement sanguin, salivaire ou tissulaire. Selon le contexte, deux situations peuvent se présenter : soit la mutation familiale est connue, celle-ci est alors testée en premier. Si la mutation n'est pas connue, c'est le cas index qui sera testé en priorité.

Traditionnellement, en fonction de l'origine ethnique, dans les populations avec effet fondateur (voir section 2.6. Effet fondateur), l'analyse commençait par le panel des mutations les plus fréquentes, par exemple le panel canadien-français (Le Tableau II résume les mutations dans les gènes *BRCA1* et *BRCA2* décrites dans les références (118-121)) et le panel juif ashkénaze (Le Tableau III résume les mutations décrites dans la population juive ashkénaze d'après les références (106-108)).

Plus récemment, il est procédé au séquençage complet des gènes *BRCA1* et *BRCA2* couplé à la recherche de large réarrangements chromosomiques par différentes techniques : PCR (*Polymerase Chain Reaction*) en temps réel, MLPA (*Multiplex ligation-dependant probe amplification*) et CMA (*Competitive reporter monitored amplification*).

De façon contemporaine, selon le contexte clinique, le panel multigène peut être considéré.

Tableau II. Le panel canadien-français

Gène	HGVS	BIC	Protéine
<i>BRCA1</i>	c.962G>A	1081G>A	W321X
	c.1016dupA	1135insA	p.Val340Glyfs
	c.1054G > T	E352X	p.Glu352Ter
	c.1961dupA	2080insA	p.Tyr655Valfs
	c.2125_2126insA	2244insA	p.Phe709Tyrfs
	c.2834_2836delGT AinsC	2953delGT AinsC	p.Ser945_Ile946ThrGinfs
	c.3649_3650insA	3768insA	p.Ser1217Tyrfs
	c.3756_3759delGTCT	3875del4	p.Ser1253Argfs
	c.4327C>T	4446C>T	R1443X
	c.5102_5103delTG	5221delTG	p.Leu1701Ginfs
	c.5536C > T	Q1846X	p.Gln1846Ter
<i>BRCA2</i>	c.2588dupA	2816insA	p.Asn863Lysfs
	c.2806_2809delAAAC	3034del4	p.Ala938Profs
	c.3170_3174delAGAAA	3398del5	p.Lys1057Thrfs
	c.3545_3546delTT	3773delTT	p.Phe1182Terfs
	c.5857G>T	6085G>T	E1953X/p.Glu1953Ter
	c.6275_6276delTT	6503delTT	p.Leu2092Profs
	c.8537_8538delAG	8765delAG	p.Glu2846Glyfs
	c.9004G>A	E3002K	p.Glu3002Lys

Tableau III. Le panel juif ashkénaze

Gène	HGVS	BIC	Protéine
<i>BRCA1</i>	c.68_69delAG	187delAG	p.Leu22_Glu23LeuValfs
	c.66_67delAG	185delAG	
	c.5266duplC	5385InsC	p.Ser1755?fs
	c.5263_5264InsC	5382InsC	
<i>BRCA2</i>	c.5946delT	6174delT	p.Ser1982Argfs

## 2.6. Effet fondateur

La théorie de l'effet fondateur a été émise en 1942, par Ernst Mayr en ces termes :

*« The reduced variability of small populations is not always due to accidental gene loss, but sometimes to the fact that the entire population was started by a single pair or by a single fertilized female. These “founders” of the population carried with them only a very small proportion of the variability of the parent population. This “founder” principle sometimes explains even the uniformity of rather large populations, particularly if they are well isolated and near the borders of the range of the species »* (122).

L'effet fondateur sur le plan génétique est lié à l'expansion rapide d'une nouvelle population à partir d'un nombre limité de fondateurs (ancêtres) et la population canadienne-française en est un bel exemple. Elle se caractérise par deux particularités : premièrement, elle est constituée des descendants d'environ 8500 colonisateurs, dont 1600 femmes qui sont arrivées en Nouvelle-France entre 1608 et 1759. Secondairement, le haut taux de fécondité des femmes canadiennes-françaises qui n'a que peu varié, et cela jusqu'à une période relativement récente, a contribué à donner une structure large et complexe aux familles canadiennes-françaises. Elle se distingue par la présence de rares maladies autosomiques récessives, que l'on pense liées à l'expansion rapide de la population avant 1650, attribuable à l'immigration. Cette particularité généalogique a facilité la cartographie des gènes des maladies rares et communes associées aux allèles à travers les analyses de lien du génome (123-125).

Les premières études portant sur les mutations pathogéniques des gènes *BRCA* chez les familles canadiennes-françaises datent des années 1990 (35, 126, 127). En 1998, l'étude de Tonin et al, retrouve que les deux mutations pathogéniques des gènes *BRCA1* c.4327C> T (4446C>T) et *BRCA2* c.8537\_8538delAG (8765delAG) sont les plus fréquentes et l'analyse d'haplotypes utilisant les marqueurs microsatellites répétitifs polymorphiques montrent que les porteurs de ces mêmes mutations partagent vraisemblablement des ancêtres communs (118, 125). En 2004, l'étude d'Oros et al., confirme les résultats de l'étude précédente, en mettant en évidence que les cinq mutations fondatrices : c.8537\_8538delAG (8765delAG), c.5857G>T (6085G>T), etc.3170\_3174delAGAAA (3398del5) dans le gène *BRCA2*; c.4327C>T (4446C>T) et c.2834\_2836delGTAAinsC(2953delGTAAinsC) dans le gène *BRCA1* comptent pour 84 % des

mutations retrouvées chez les familles canadiennes-françaises (119). La même constatation est faite dans l'étude de Cavallone et al. 2010 (119, 120).

Dans la population juive ashkénaze, une population largement étudiée, deux mutations du gène *BRCA1* : c.68\_69delAG (187delAG), c.5263\_5264insC (5382insC) et une mutation du gène *BRCA2* c.5946delT (6174delT) représentent la grande majorité des mutations retrouvées (106-108).

Il est important de préciser d'autre part que l'effet fondateur n'est pas limité aux populations juives ashkénazes et populations canadiennes-françaises. Il a été également décrit dans d'autres populations toujours selon un même schéma, c'est-à-dire des populations qui ont été géographiquement, culturellement ou religieusement isolées et qui ont subi une expansion rapide à partir d'un nombre limité d'ancêtres; à titre d'exemples citons : en Islande (128), en Hollande (129), en Sardaigne (130), en Pologne (131, 132), aux Philippines (133), en Afrique du sud (134), aux Bahamas (135) etc.

La présence d'un effet fondateur est une caractéristique intéressante sur le plan diagnostique en ce sens que la recherche en priorité de ces seules mutations fondatrices permettrait de réduire à la fois le temps et le coût des analyses pour cette population (119, 120).

## **2.7. Mutation des gènes *BRCA1* et *BRCA2* et risque de cancers**

Nous aborderons dans cette section les risques de cancers spécifiques à chaque sexe puis nous aborderons les risques communs.

### **2.7.1. Risque de cancers dans la population féminine**

Bien que ce mémoire, s'intéresse de manière spécifique à la population masculine, nous ne pouvons traiter la question des cancers et mutation des gènes *BRCA1* et *BRCA2* sans aborder de manière succincte le risque de cancer dans la population féminine.

La pénétrance des mutations dans les gènes *BRCA1* et *BRCA2* est élevée pour les cancers du sein et de l'ovaire et les risques associés sont résumés dans les tableaux IV, V et VI.

Tableau IV. Risque cumulé de cancers du sein et de l’ovaire à 70 ans

Résumé des principaux résultats d’une méta-analyse du risque combiné de 22 études. Antoniou et al. 2003 (136, 137).

Mutation dans le gène	Cancer du sein Moyenne (IC95%)	Cancer de l’ovaire Moyenne (IC95%)
<i>BRCA1</i>	65% (51% - 75%)	39% (22% - 51%)
<i>BRCA2</i>	45% (33% - 54%)	11% (4,1% - 18%)

Tableau V. Risque cumulé de cancers du sein et de l’ovaire à 70 ans

Résumé des principaux résultats d’une méta-analyse de 10 études. Chen et al. 2007 (138).

Mutation dans le gène	Cancer du sein Moyenne (IC95%)	Cancer de l’ovaire Moyenne (IC95%)
<i>BRCA1</i>	57% (47% - 66%)	40% (35% - 46%)
<i>BRCA2</i>	49% (40% - 57%)	18% (13% - 23%)

Tableau VI. Risque cumulé de cancers du sein et de l’ovaire à 70 ans

Résumé des principaux résultats d’une étude prospective. Mavaddat et al. 2013 (139).

Mutation dans le gène	Cancer du sein Moyenne (IC95%)	Cancer du sein controlatéral Moyenne (IC95%)	Cancer de l’ovaire Moyenne (IC95%)
<i>BRCA1</i>	60% (44% - 75%)	83% (69% - 94%)	59% (43% - 76%)
<i>BRCA2</i>	55% (41% - 70%)	62% (44% - 79,5%)	16,5% (7,5% - 34%)

### **2.7.1.1. Le cancer du sein**

En plus du risque élevé de cancer comme nous l'avons vu dans les tableaux précédents, les mutations sont également associées avec des cancers du sein précoces c'est à dire avant l'âge de 36 ans (140). Ce risque diminue ensuite significativement avec l'âge chez les femmes porteuses d'une mutation dans le gène *BRCA1* ( $p=0,0012$ ) mais pas chez celles porteuses d'une mutation sur le gène *BRCA2*.

Sur le plan histopathologique, la mutation du gène *BRCA1* est associée avec les cancers du sein triple négatifs (141).

### **2.7.1.2. Le cancer de l'ovaire**

La mutation des gènes *BRCA1* et *BRCA2* est associée avec une augmentation du risque de cancer de l'ovaire, de la trompe et du péritoine (142). Elles sont responsables d'au moins 10% des cancers épithéliaux ovariens (143). Inversement, chez les femmes avec un cancer de l'ovaire de type séreux, 25% seront mutées.

Sur le plan histologique, il s'agit plus fréquemment d'un adénocarcinome séreux de haut grade, bien que la forme endométrioïde et à cellules claires ont été rapportées (144, 145). En fait, les mutations dans ces gènes sont associées avec le carcinome ovarien non mucineux (146, 147).

## **2.7.2. Risques de cancer dans la population masculine**

### **2.7.2.1. Cancer de la prostate**

Les premières études portant sur les familles avec cancer du sein et/ou de l'ovaire héréditaire ont rapporté une augmentation du risque de cancer de la prostate comparativement aux familles sans prédisposition héréditaire et ce risque est plus élevé en cas de mutation dans le gène *BRCA2* comparativement au gène *BRCA1* (15, 16, 148-152). Cette association a ensuite été confirmée par les résultats d'études cas-témoins aussi bien dans la population juive ashkénaze (108, 153-156) que dans d'autres populations : la population islandaise (105) et polonaise (157). On estime que le risque est compris entre deux (2) à cinq (5) fois supérieures comparativement aux non porteurs. Ce large intervalle est la conséquence des différences

méthodologiques dans la sélection des participants, les périodes étudiées plus ou moins longues, les méthodes d'analyse et la prévalence des mutations dans une population donnée.

Il faut cependant préciser la faible prévalence des mutations dans le gène *BRCA2* parmi les familles avec une prédisposition héréditaire au cancer de la prostate (158).

Dans le cadre d'une mutation dans gènes *BRCA1* et *BRCA2*, les cancers de la prostate présentent les caractéristiques suivantes :

- Les mutations sont associées à des cancers plus précoces (15, 16, 151, 159) et représenteraient 1 - 2 % des cancers de la prostate diagnostiqués avant 55 ans (159, 160).
- Sur le plan histologique, elles sont associées avec des formes plus agressives avec un stade et un grade tumoral plus élevé (161) et des scores de Gleason supérieurs ou égaux à 7 (10, 155, 162-165).
- Sur le plan pronostique, les cancers de la prostate se caractérisent par un envahissement ganglionnaire plus rapide, des métastases et une survie plus courte (10, 155, 156, 165-167). Tous ces éléments font que le dosage de l'antigène prostatique spécifique (APS) dans cette population (hommes porteurs d'une mutation dans les gènes *BRCA*) est actuellement recommandé pour permettre le diagnostic du cancer de la prostate à un stade précoce (11).
- Sur le plan thérapeutique, il est nécessaire d'adapter le traitement pour les hommes porteurs d'une mutation. En effet même détecté à un stade précoce, le traitement conventionnel montre une moins bonne efficacité chez les hommes porteurs de mutation dans les gènes *BRCA1* et *BRCA2* (19). Les essais cliniques impliquant les inhibiteurs de PARP semblent prometteurs pour ces patients (20, 168, 169).
- En traitement prophylactique, l'acide acétylsalicylique pris quotidiennement pourrait avoir un effet protecteur dans le cancer de la prostate chez les hommes porteurs de mutation dans les gènes *BRCA* (23)

### 2.7.2.2. Cancer du sein

Chez l'homme, le cancer du sein est une maladie rare représentant moins de 1 % de tous les cancers du sein et moins de 1 % des cancers chez l'homme (170). Le risque à vie de développer un cancer du sein chez l'homme est inférieur à 1/1000 (14). Le taux d'incidence annuel dans le monde est estimé à 1 pour 100 000 ce qui est 100 fois inférieur au cancer du sein chez la femme (171) et varie avec l'âge avec une moyenne de 60 - 70 ans (172). Il faut souligner le fait comme nous l'avons vu dans le rappel historique que l'étude de familles comportant des cancers du sein masculin a permis l'identification du gène *BRCA2* (37).

La prévalence de la mutation des gènes *BRCA1* et *BRCA2* chez les patients avec un cancer du sein masculin compte pour 10 % (170) et peut atteindre 40 % dans les populations avec effet fondateur (108, 173-175). Le risque pour un homme porteur d'une mutation dans le gène *BRCA1* de développer un cancer du sein est estimé à 1 - 5 %, Il est de 5 à 10 % pour le gène *BRCA2* comparativement au risque de la population générale de 0,1 % (15, 151, 176-178).

Diverses études ont montré que le cancer du sein masculin chez les hommes porteurs de mutations dans les gènes *BRCA1* ou *BRCA2* était une maladie différente du cancer du sein chez la femme (12-14, 179, 180). Ils se caractérisent sur le plan histologique par :

- Le plus souvent il s'agit d'un carcinome canalaire et les formes médullaires et lobulaires sont rares comme dans les autres cancers du sein masculins dans la population générale (181).
- Lors du diagnostic, le stade et le grade sont plus élevés et l'envahissement ganglionnaire plus fréquent comparé avec les femmes porteuses de la même condition génétique ainsi que les hommes de la base de données SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Result*) (14). On peut cependant suspecter un biais de surveillance.
- Pour les hommes porteurs d'une mutation dans le gène *BRCA2* il existe un lien inverse entre le grade et l'âge, en d'autres termes, des cancers de plus haut grade sont retrouvés chez les hommes plus jeunes comparativement aux femmes avec une mutation dans le gène *BRCA2*.

- L'immunohistochimie a montré aussi bien pour les porteurs d'une mutation dans les gènes *BRCA1* et *BRCA2* que les tumeurs sont plus fréquemment ER (*oestrogen receptor*) positives, PR (*progesterone receptor*) positives et HER2 (*human epidermal growth factor 2*) négatives. L'association d'une mutation dans le gène *BRCA1* avec les tumeurs triples négatives retrouvée chez les femmes ne l'est pas chez les hommes. De plus, pour les femmes porteuses d'une mutation dans le gène *BRCA2*, le profil immunohistochimique est plus hétérogène (14, 182-185).

Sur le plan thérapeutique, le cancer du sein chez les hommes est actuellement identique au traitement du cancer du sein chez les femmes en postménopause (170).

Cependant les résultats des études citées précédemment (12-14, 179, 180) ayant démontré des différences entre ces formes de cancer pourraient permettre de modifier dans un avenir proche l'approche pour les hommes porteurs de mutation dans les gènes *BRCA1* ou *BRCA2* (170).

### **2.7.3. Risques communs de cancer**

#### **2.7.3.1. Cancer du pancréas**

Le cancer du pancréas est le troisième cancer associé aux mutations dans les gènes *BRCA1* et *BRCA2* aussi bien dans la population masculine que féminine. Les études familiales ont montré que le risque relatif (RR) de développer un cancer du pancréas varie entre 3 - 6 pour le gène *BRCA2* (15, 16) et entre 2 - 3 pour le gène *BRCA1* (176, 186). Cette association est également confirmée par la prévalence de ces mutations dans les cancers du pancréas apparemment sporadiques c'est-à-dire sans histoire familiale de cancer du sein, de l'ovaire ou de la prostate où la mutation du gène *BRCA1* est retrouvée dans 1 - 1,3 % des cas (187-189). Elle est nettement plus élevée pour le gène *BRCA2* et varie entre 3,6 - 7,3 % (187-190). Elle peut atteindre 10 à 20 % des cas pour la mutation fondatrice 6174delT dans la population juive ashkénaze (187, 191-193). La mutation de ces deux gènes est également associée avec les cancers pancréatiques familiaux où la prévalence des mutations dans le gène *BRCA2* varie de 4 à 17 % (194-198) particulièrement dans la population juive ashkénaze. Il est également intéressant de noter que le risque de ce type de cancer augmente en fonction du nombre de personnes atteintes dans la famille (196, 197).

Ces cancers se caractérisent par :

- Les patients porteurs d'une mutation dans les gènes *BRCA1* et *BRCA2* développent un cancer du pancréas avant 70 ans et ont en moyenne 59 ans pour les porteurs d'une mutation dans le gène *BRCA1* (199) et de 63 à 67 ans pour les porteurs d'une mutation dans le gène *BRCA2* (193, 199). Un sexe-ratio de 2 montre une légère prédominance masculine dans le cas du gène *BRCA1*, mais il est identique pour le gène *BRCA2* (193, 199).
- Sur le plan histologique, il s'agit d'adénocarcinome canalaire et il ne semble pas exister de différence de stade au moment du diagnostic entre les cancers pancréatiques chez les porteurs d'une mutation dans les gènes *BRCA1* ou *BRCA2* et les cancers du pancréas sporadiques (193).
- Sur le plan thérapeutique, l'adénocarcinome canalaire du pancréas chez les porteurs de mutations des gènes *BRCA1* et *BRCA2* est sensible aux sels de platine et a permis une amélioration de la survie comparativement aux cancers sporadiques (200, 201). Les inhibiteurs de la PARP ont montré des résultats encourageants (21, 202) et différentes molécules sont en cours d'essais soit en monothérapie ou en combinaison à d'autres chimiothérapies (22) ou à la radiothérapie.

#### **2.7.3.2. Cancer de la peau**

Parmi les cancers cutanés, l'association mélanome et mutation dans les gènes *BRCA1* et *BRCA2* est la plus largement étudiée (revues dans la référence (17)). Plusieurs études s'accordent sur le fait qu'il n'y a pas d'association entre la mutation du gène *BRCA1* et mélanome (148, 186, 203, 204). Pour le gène *BRCA2*, seul le BCLC a évalué le RR à 2,58; d'autres études n'ont pas retrouvé cette association (203, 204), voire, ont retrouvé une diminution du risque (16).

L'étude de la prévalence des mutations germinales des deux gènes parmi les cas de mélanomes cutanés n'a pas permis de confirmer cette association (205, 206) et cela même dans les populations avec effet fondateur tel que la population juive ashkénaze (207).

Les mêmes observations sont rapportées pour le mélanome uvéal; en effet bien que l'association avec le gène *BRCA2* ait été évoquée (149), elle n'a pas été confirmée par les études de prévalence de ces gènes parmi les cas de mélanome oculaire (208) et ne représente qu'une faible fraction dans la population juive ashkénaze (209).

Peu d'études ont évoqué l'association des mutations dans les gènes *BRCA1* et *BRCA2* avec les cancers cutanés autres que le mélanome (17, 203, 210, 211). Il a été notamment constaté l'augmentation du risque de carcinome spinocellulaire invasif chez les hommes appartenant aux familles avec une mutation du gène *BRCA1* (203) et l'augmentation du risque de carcinome basocellulaire chez les femmes porteuses d'une mutation du gène *BRCA2* (211).

### **2.7.3.3. Cancers colorectaux**

Différentes études ont tenté de déterminer le risque de cancer colorectal associé aux mutations dans les gènes *BRCA1* et *BRCA2* et ont mené à des résultats variables selon l'approche utilisée (Revue dans la référence (18))

Les études sur les familles dont les membres sont porteurs d'une mutation dans les gènes *BRCA1* et *BRCA2* montrent que le risque relatif (RR) de cancer colorectal dans le cas d'une mutation dans le gène *BRCA1* varie entre 2 et 4 (148, 176, 212). Il est estimé à 1,43 pour le gène *BRCA2* (15).

Les études portant sur les cas de cancers colorectaux non sélectionnés sur la base de l'histoire familiale, même dans les populations avec effet fondateur tel que les populations juives ashkénaze (213-215) et les populations polonaises (216) ont été peu ou pas concluantes et n'ont pas permis de déterminer la prévalence des mutations dans les cancers colorectaux.

Par contre, il semble que la mutation du gène *BRCA1* soit associée avec la survenue de cancers à un âge précoce (217, 218), conférant alors un risque modéré, approximativement à 1 % à 50 ans chez les femmes (217).

À l'heure actuelle, de nombreuses questions persistent notamment sur le risque dans la population masculine. Sur le plan histologique l'histoire naturelle de ce cancer chez les sujets porteurs d'une mutation dans le gène *BRCA1* est-elle identique aux cancers sporadiques? Ceci

aurait alors des répercussions sur la stratégie de dépistage chez les porteurs d'une mutation dans ce gène.

L'acide acétylsalicylique est la molécule la plus étudiée dans la prophylaxie de nombreux cancers, dont le cancer de la prostate (23), colorectal (219) et de l'ovaire avec l'étude OV.25 (220), mais les effets secondaires majeurs sont doses dépendants et bien que la dose efficace dans les cancers colorectaux pourrait être de 75 mg/jour (221), les risques hémorragiques gastro-intestinaux et intracrâniens suite à la prise quotidienne et sur une longue période (de cinq à dix ans) font qu'il ne serait pas recommandé en cas de risque modéré (222) comme dans le cas des porteurs de mutations dans les gènes *BRCA1* et *BRCA2*.

Une autre stratégie a été proposée et consiste en la prise quotidienne de vitamine D dont l'usage serait plus attrayant dans les populations à risque modéré tel que les porteurs de mutations dans les gènes *BRCA1* et *BRCA2* ; en effet, les taux de vitamine D élevés sont associés à une diminution du risque de cancer (223-227), mais également une amélioration de la survie (227-229).

#### **2.7.3.4. Cancers du poumon**

L'association entre mutations germinales dans les gènes *BRCA1* et *BRCA2* et cancer du poumon n'a pas été établie. Toutefois, la présence d'une mutation dans ces gènes pourrait augmenter le risque de cancer du poumon chez les fumeurs (230).

#### **2.7.3.5. Cancers hématologiques**

De très rares études ont mis en évidence que les gènes *BRCA1* et *BRCA2* augmentent le risque de cancers hématologiques (231, 232), en particulier le lymphome à cellule du manteau, la leucémie myéloïde aiguë, la leucémie lymphocytaire aiguë, la leucémie lymphocytaire chronique et la leucémie promyélocytaire (233).

#### **2.7.3.6. Cancers gastriques**

Différentes études épidémiologiques se sont intéressées à l'association des cancers gastriques avec les mutations dans les gènes *BRCA1* et *BRCA2* sans établir un lien formel. Ainsi les mutations dans le gène *BRCA1* sont associées avec RR variant de 1 à 6 (176, 186, 204, 231),

il est moindre pour le gène *BRCA2* et est estimé entre 1,2 à 2,7 (15, 16, 204). Il est important de préciser qu'aucune des études précédentes ne prenait en compte le rôle des facteurs environnementaux et notamment le rôle de l'*Helicobacter pylori* dans ces cancers.

#### **2.7.3.7. Cancers de la sphère oto-rhino-laryngée**

La littérature rapporte très peu de cas de cancers du larynx chez les porteurs de mutation dans le gène *BRCA1* ce qui ne permet pas de conclure quant à l'existence d'un lien entre la mutation de ce gène et le cancer du larynx (152, 186, 234-236). Par contre, la présence de mutations semble associée avec des cancers plus précoces et plus agressifs (237).

Concernant les glandes salivaires, bien qu'il existe certaines similarités histologiques avec les cancers du sein sur le plan immunohistochimique avec la surexpression des ER, des PR et des HER2, il n'a été rapporté qu'une augmentation des cas dans les familles dont les membres sont porteurs de mutations dans le gène *BRCA2* (238) sans toutefois établir de lien formel.

#### **2.7.3.8. Cancers du foie, os et cerveau**

L'association de ces cancers avec les mutations dans les gènes *BRCA1* et *BRCA2* a été évoquée dans plusieurs études (15, 16, 186). Il est toutefois difficile d'établir un risque, car ces organes sont des sites communs de métastases et la mise en évidence d'une telle association nécessite la confirmation histologique qu'il s'agit bien d'une tumeur primitive, ce qui n'a pas été réalisé dans les études précédentes.

### **2.7.4. Recommandations pour le test génétique chez les hommes.**

Le test génétique est proposé aux hommes selon les recommandations du NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*), ESMO (*European Society for Medical Oncology*) et CCAFU (Comité de Cancérologie Association Française d'Urologie) dans les situations suivantes (239-241)):

- Individus appartenant à une famille où une mutation délétère dans les gènes *BRCA1* ou *BRCA2* a été identifiée.
- En cas d'antécédent personnel de cancer du sein.

- En cas d'antécédent personnel de cancer de la prostate avec un score de Gleason  $\geq 7$  avec au moins un parent au premier, second ou troisième degré dans la même branche familiale, avec un carcinome ovarien ou un cancer du sein à moins de 50 ans ou 2 parents, avec cancer du sein, du pancréas ou de la prostate avec un score de Gleason  $\geq 7$ .
- En cas d'antécédent personnel de cancer du pancréas avec au moins un parent au premier, second ou troisième degré dans la même branche familiale, avec un carcinome ovarien ou un cancer du sein à moins de 50 ans ou 2 parents avec cancer du sein, du pancréas ou de la prostate avec un score de Gleason  $\geq 7$ .
- En cas d'antécédent personnel de cancer du pancréas avec une origine juive ashkénaze.
- Selon l'histoire familiale, la présence de multiples cas de cancer du sein surtout de moins de 50 ans et/ou de l'ovaire.
- Mutation *BRCA1* ou *BRCA2* détectée dans la tumeur sans recherche préalable de mutation germinale.

### **2.7.5. Lignes directrices pour le suivi chez les hommes porteurs de mutation dans les gènes *BRCA1* et *BRCA2***

Pour les hommes porteurs d'une mutation, la plupart des lignes directrices tel NCCN, ESMO et CCAFU (239-241) recommandent de commencer le dépistage du cancer de la prostate à partir de 40-45 ans par un toucher rectal et le dosage de l'APS annuellement, associé au dépistage du cancer du sein à partir de 30-35 ans (239, 241) par l'auto-examen et un examen annuel par le médecin.

En fonction de l'histoire familiale, il est également conseillé pour les porteurs d'une mutation dans le gène *BRCA2* d'effectuer un dépistage du mélanome par un examen annuel de la peau et des yeux et le cancer du pancréas par écho-endoscopie (EE) ou par la cholangiopancréatographie par résonance magnétique (CPRM) vers 50 ans ou 10 ans avant l'âge du cancer le plus jeune dans la famille (239, 241).

## 2.8. Conclusion

Les progrès des tests génétiques en termes de sensibilité, de délais et de coûts d'analyse ont permis une avancée dans le diagnostic en oncogénétique.

La question des cancers associés aux mutations dans les gènes *BRCA1* et *BRCA2* dans la population masculine demeure difficile à traiter en raison du nombre limité d'études concernant les hommes porteurs de mutations dans ces gènes, comparativement à celles réalisées chez les femmes, avec la même condition génétique. À l'exception toutefois, des cancers de la prostate et du sein masculin, toutes les données disponibles se rapportent très souvent et presque exclusivement à des cohortes féminines.

De plus, l'estimation du risque de cancers pour cette population n'est pas chose simple; en effet les premières études ont été réalisées sur des cohortes sélectionnées uniquement sur la base de l'histoire familiale, ce qui expose à différents biais et les principales critiques pour ce type d'études sont que les membres des familles n'avaient pas bénéficié d'un test génétique, que tous les cancers n'avaient pas été confirmés par l'histologie et que les facteurs environnementaux n'avaient pas été pris en compte entraînant probablement une surestimation du risque de cancer associé à la mutation de ces deux gènes. D'un autre côté, les études cas témoins par exemple en raison de la prévalence des mutations dans ces gènes peuvent par contre sous-estimer ce risque.

Les hommes porteurs de mutation dans les gènes *BRCA1* et *BRCA2* ont plus de risque de développer des cancers, en particulier de la prostate et du sein. Ces cancers sont plus précoces et plus agressifs comparativement aux hommes non porteurs d'une telle condition génétique. Ils ont également un risque augmenté de cancer du pancréas mais également des cancers colorectaux, cutanés, hématologiques.

Ils doivent donc bénéficier d'un suivi à long terme à la fois pour détecter précocement ces cancers mais également afin de bénéficier d'un traitement adapté.

Ce mémoire tentera de participer à améliorer les connaissances actuelles concernant la cohorte masculine au sein des familles avec une mutation dans les gènes *BRCA1* et *BRCA2*.

## **3. Objectifs du projet de recherche**

### **3.1. Objectif principal**

L'objectif principal de ce mémoire est de constater et d'analyser les données disponibles afin de renforcer notre compréhension de la population masculine appartenant aux familles dont les membres sont porteurs d'une mutation dans les gènes *BRCA1* et *BRCA2*.

Les résultats de cette étude permettront de contribuer à une meilleure connaissance des spécificités de cette population et pourraient améliorer leur suivi et prise en charge.

### **3.2. Objectifs spécifiques**

Notre étude a pour but d'évaluer l'expression clinique des cancers en fonction du type de mutation dans les gènes *BRCA1* et *BRCA2* en évaluant spécifiquement :

- La proportion des hommes qui ont développé un cancer dans chacun des groupes d'hommes appartenant à des familles chez qui on a identifié une mutation des gènes *BRCA1* ou *BRCA2*, qu'ils soient ou non porteurs non-porteurs d'une mutation.
- L'âge au diagnostic du cancer;
- Le stade du cancer et le grade histologique de la tumeur au moment du diagnostic :
  - Le score de Gleason pour les cancers de la prostate
  - Le grade et l'histologie (stade) pour le cancer du sein

## **4. Méthodologie**

### **4.1. Devis**

Le projet a consisté en une analyse rétrospective des données figurant aux dossiers de 343 familles évaluées et suivies pour un cancer du sein et de l'ovaire héréditaire à la Clinique de Médecine Génique du CHUM. Les données portent sur une période de 13 ans (de septembre

2000 à septembre 2013) et récoltées lors de la consultation initiale en conseil génétique mais ne comporte pas de procédure de mise à jour. Le projet ne peut servir à documenter les risques statistiques d'incidence des différents types de cancer, ni à modifier les recommandations de suivi ou d'exams de dépistage offertes à la population visée.

La réalisation d'une étude rétrospective est justifiée par le temps nécessaire, en premier lieu, au recrutement d'un nombre suffisant d'individus, ensuite, par la collecte de plusieurs données, à savoir les pédigrées, les dossiers médicaux, les tests génétiques et les rapports d'anatomopathologie.

## **4.2. Critères d'admissibilité**

Nous avons considéré admissibles les familles non apparentées avec mutation délétère ou suspectée délétère des gènes *BRCA1* ou *BRCA2*. Nous avons analysé les données des individus de sexe masculin.

## **4.3. Critères d'exclusion**

Les familles dont l'exploration a montré la présence d'un polymorphisme ou d'un variant de signification indéterminée n'ont pas été retenues pour analyse.

## **4.4. Collecte des données**

Les données ont été extraites de dossiers courants des familles. Nous avons colligé les données :

- Données démographiques (ethnicité, filiation, nom, prénom, année de naissance et lien de parenté avec le cas index),
- Les résultats de pathologie
- Les tests génétiques, disponibles et admissibles et rencontrant les critères d'inclusion.

Ces informations ont servi à la création d'une base de données dans un fichier Excel conservé sous clé dans un ordinateur protégé par mot de passe. Cette base de données a permis l'analyse statistique. Les données ont été traitées à l'aide du logiciel SPSS v 24,0 (SPSS Inc., Chicago IL).

## **4.5. Critères d'évaluation**

Selon les caractéristiques cliniques et histologiques des cancers, sont évalués :

- La proportion des hommes qui ont développé un cancer, stratifiée pour chaque type de cancer dans chacun des groupes d'hommes porteurs ou non-porteurs d'une mutation des gènes BRCA1/2.
- L'âge au diagnostic du cancer.
- Le grade histologique de la tumeur
  - Le score de Gleason pour les cancers de la prostate
  - Le grade et le stade pour le cancer du sein

## **4.6. Choix du type d'analyse**

Dans un premier temps, nous avons procédé à une analyse descriptive pour avoir une vision globale des données.

Pour une analyse approfondie des données et afin d'évaluer les caractéristiques cliniques et histologiques des cancers :

- Les variables continues ont été analysées par un test de t de Student (année de naissance, âge au diagnostic de cancer).
- Les variables catégorielles par le test du Chi carré (Chi-2) ou par le test de Fisher exact (proportion des cancers dans chaque groupe)

Les valeurs de  $p < 0,05$  sont considérées comme statistiquement significatives.

Les données ont été traitées à l'aide du logiciel SPSS v20.0 (SPSS Inc., Chicago IL).

## **4.7. Aspects éthiques**

Le projet a été présenté au Comité d'éthique de la recherche (CÉR) du CHUM et a obtenu le numéro d'approbation CE 15.070 – CA.

### **4.7.1. Anonymisation des données**

Cette étude ne comporte aucune intervention sur les patients ou leur parenté ; seules les données de familles et de patients ont été consultées.

Pour fins d'analyse, la base de données a été anonymisée; ainsi il est impossible de retracer le lien entre un patient et/ou sa famille et les données contenues dans la base.

## **4.8. Rôle de l'étudiante dans le projet**

J'ai participé au projet depuis l'élaboration de la question de recherche, des hypothèses, la rédaction du projet de recherche et sa présentation au comité d'éthique. J'ai procédé à la collecte des données des pédigrées, des dossiers familiaux et individuels dans la base de données, procédé au nettoyage de la base de données, la revue de littérature, la conception et l'exécution des analyses statistiques ainsi que la rédaction. J'ai également à plusieurs reprises soumis mes travaux à mes directeurs de recherche pour suggestions.

## 5. Résultats

### 5.1. Les familles

Sur un total de 343 familles dont les membres ont été évaluées et suivies sur une période de 13 ans pour cancer du sein ou de l'ovaire héréditaire au niveau de la clinique de médecine Génique du CHUM, notre étude a permis d'identifier 282 familles dont les membres sont porteurs d'une mutation délétère ou suspectée délétère dans les gènes *BRCA1* et *BRCA2*.

### 5.2. La population masculine

La collecte des données a fourni un total de 3754 hommes. Parmi ces hommes, 222 soit 6% ont vis-à-vis des gènes *BRCA1* et *BRCA2*, un statut de mutation connu, positif ou négatif.

Nous avons ainsi pu identifier 142 hommes porteurs d'une mutation dans les gènes *BRCA1* ou *BRCA2* :

- 62 Hommes porteurs d'une mutation dans le gène *BRCA1*
- 79 Hommes porteurs d'une mutation dans le gène *BRCA2*
- Un (01) homme porteur d'une mutation double hétérozygote dans les gènes *BRCA1* et *BRCA2*.
- Ainsi que 80 hommes testés et non porteurs d'une mutation dans l'un des deux gènes.

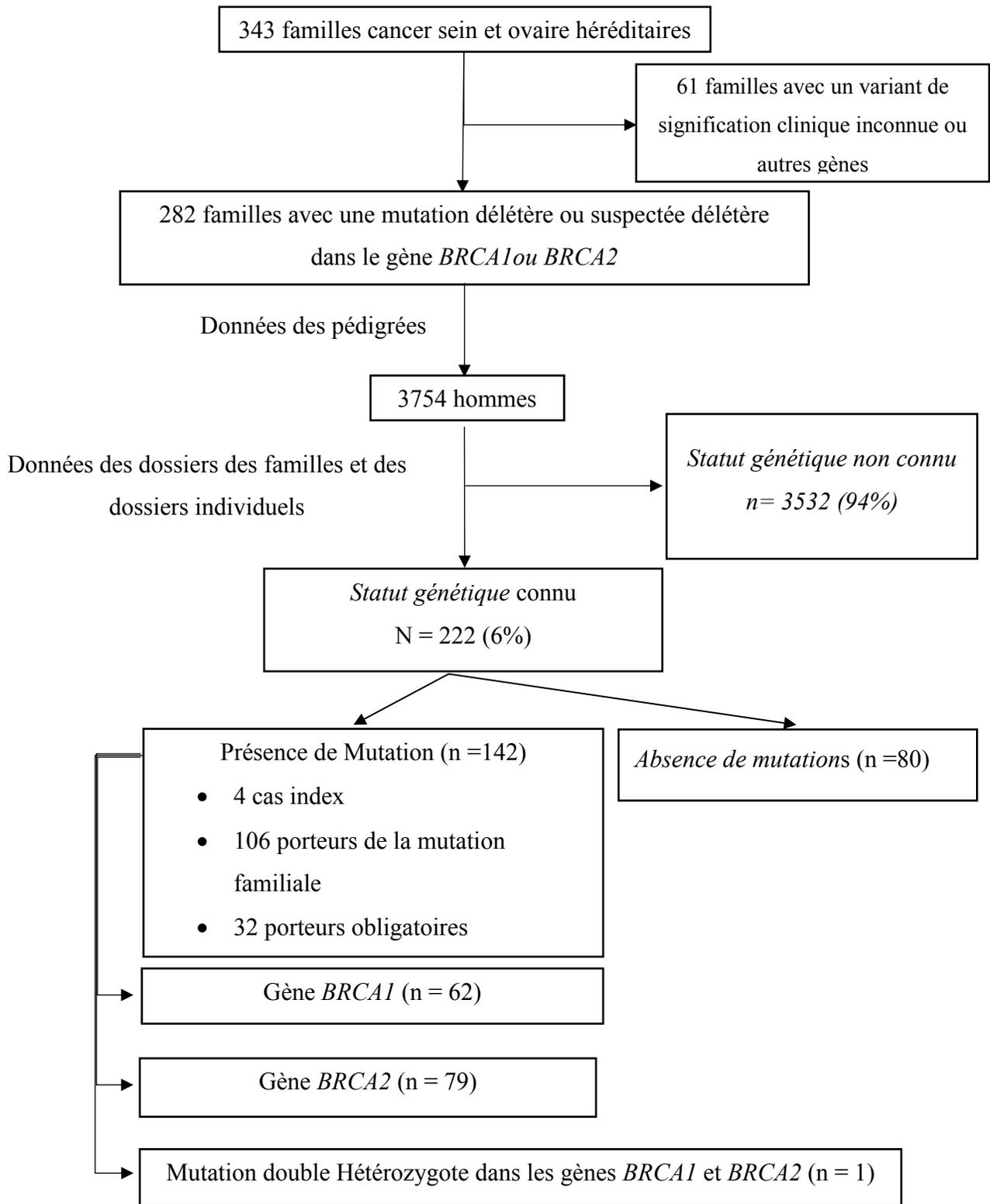
Les hommes porteurs d'une mutation dans le gène *BRCA1* ou *BRCA2* peuvent être distingués selon les circonstances des tests génétiques en :

- Quatre (04) cas index, c'est-à-dire qu'ils ont subi le test génétique en raison de l'histoire personnelle et familiale de cancer et ont permis le diagnostic de la mutation familiale.
- Les autres c'est-à-dire 106 hommes ont été testés en raison d'une histoire familiale de cancers du sein ou de l'ovaire dans des familles où les femmes avaient été identifiées porteuses d'une mutation dans les gènes *BRCA1* et *BRCA2*.

Nous distinguons également 32 hommes avec l'assignation de porteurs obligatoires (242) et situés dans l'arbre généalogique entre deux parents au premier degré porteurs de la même mutation génétique.

La méthodologie adoptée et les étapes ayant permis la sélection des familles et des individus inclus dans notre étude sont résumées dans la figure 5.

Figure 5. Méthodologie adoptée pour l'étude des dossiers des familles.



### 5.3. Caractéristiques de la population masculine

#### 5.3.1. Caractéristiques générales

Tableau VII. Répartition selon la cohorte de naissance

Selon le statut génétique	Absence de mutation	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	<i>BRCA1</i> et <i>BRCA2</i>	<b>Total</b>
Année de naissance					
Médiane	1958	1949	1950	1971	<b>1952</b>
(Min - Max)	(1934-1985)	(1906-1981)	(1904-1992)		<b>(1904-1992)</b>
<b>Effectif</b>	<b>80</b>	<b>62</b>	<b>79</b>	<b>1</b>	<b>222</b>
<b>(%)</b>	<b>(36,04%)</b>	<b>(27,93%)</b>	<b>(35,59%)</b>	<b>(0,45%)</b>	<b>(100%)</b>

Tableau VIII. Répartition selon l'ethnie

Selon le statut génétique	Absence de mutation	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	<i>BRCA1</i> et <i>BRCA2</i>	<b>Total</b>
Canadiens-français	76	58	76	1	<b>211</b>
Autres : Europe (France, Italie), Pérou	4	4	3	0	<b>11</b>
<b>Total</b>	<b>80</b>	<b>62</b>	<b>79</b>	<b>1</b>	<b>222</b>
<b>(%)</b>	<b>(36,04%)</b>	<b>(27,93%)</b>	<b>(35,59%)</b>	<b>(0,45%)</b>	<b>(100%)</b>

Les hommes inclus dans cette étude sont nés entre 1904 et 1992 avec une médiane en 1952.

Cette cohorte est essentiellement formée d'hommes caucasiens, majoritairement d'ascendance canadienne-française (211, 95%), les autres (5%) sont d'ascendance européenne (Italie, France) et Latine (Pérou).

### 5.3.2. Répartition selon le type de mutations dans les gènes *BRCA1* et *BRCA2*

Tableau IX. Répartition selon les différentes mutations

Gene	Mutation (Nomenclature HGVS)	Mutation (Nomenclature BIC)	Fréquence	%
<i>BRCA1</i> (N=63)	c.4327C>T	4446C>T	22	15,4
	c.962G>A	1081G>A	12	8
	c.2834_2836delGT AinsC	2953delGT AinsC	10	7
	c.5102_5103delTG	5221delTG	5	3,5
	c.1462dupA	1581insA	3	2,1
	c.3649_3650insA	3768insA	2	1,4
	c.3668_3671dupTTCC	3790ins4	2	1,4
	c.5536C>T	5655C>T	2	1,4
	c.1961dupA	2080insA	1	0,7
	c.2105dupT	2224insT	1	0,7
	c.2125_2126insA	2244insA	1	0,7
	c.3756_3759delGTCT	3875del4	1	0,7
c.4041_4042delAG	4160delAG	1	0,7	
<i>BRCA2</i> (N=80)	c.8537_8538delAG	8765delAG	39	27,3
	c.5857G>T	6085G>T	15	10,5
	c.3170_3174delAGAAA	3398del5	13	9,1
	c.9004G>A	E3002K	5	3,5
	c.5158dupT	5386insT	2	1,4
	c.6275_6276delTT	6503delTT	2	1,4
	c.2588dupA	2816insA	2	1,4
	c.3545_3546delTT	3773delTT	1	0,7
c.658_659delGT	886delGT	1	0,7	
<b>Total</b>			<b>143*</b>	<b>100</b>

Note : \* Le total comporte un homme porteur d'une double mutation hétérozygote sur les gènes *BRCA1* et *BRCA2* qui devient ainsi de 143.

Nous notons que les deux mutations c.4327C>T (4446C>T) dans le gène *BRCA1* et c.8537\_8538delAG (8765delAG) dans le gène *BRCA2* représentent à elles seules 43% des mutations diagnostiquées dans cette cohorte (Tableau VI).

### 5.3.3. Répartition selon les antécédents de cancer

Tableau X. Répartition selon les antécédents de cancer

	Absence de mutation	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	<i>BRCA1</i> et <i>BRCA2</i>	<b>Total</b>
Antécédent de cancer : n (%)	7 (3,15%)	16 (7,20%)	36 (16,21%)	0 (0%)	<b>59</b> <b>(27%)</b>
Sans antécédent de cancer : n (%)	73 (32,88%)	46 (20,70%)	43 (19,36%)	1 (0,45%)	<b>163</b> <b>(73%)</b>
<b>Total : n (%)</b>	<b>80</b> <b>(36,04%)</b>	<b>62</b> <b>(27,93%)</b>	<b>79</b> <b>(35,59%)</b>	<b>1</b> <b>(0,45%)</b>	<b>222</b> <b>(100%)</b>

Tableau XI. L'âge au diagnostic de cancer

Selon la présence d'une mutation dans le gène	Absence de mutation	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>
Age au diagnostic de cancer <sup>a</sup>			
Moyenne	48	58	58
(Min-Max)	(17-68)	(23-73)	(13-78)

Nous avons pu identifier 59 hommes avec un antécédent de cancer. Ils sont majoritairement porteurs d'une mutation (52/222, 23,42%). L'âge au diagnostic de cancer est en moyenne de 58 ans avec des extrêmes de 13 à 78 ans (Tableaux X et XI).

### **5.3.3.1. Hommes avec un antécédent de cancer de plusieurs organes**

Parmi les hommes ayant eu un cancer, dix (10) ont eu deux (02) cancers dans deux (02) organes différents (les données sont résumées dans le Tableau XII).

Tableau XII. Résumées des données des hommes ayant présenté des cancers dans des organes différents.

Patient	1 <sup>er</sup> cancer	Âge	Histologie	2 <sup>nd</sup> cancer	Âge	Histologie	Gène	Mutation Nomenclature HGVS (BIC)
1	Moelle osseuse	52	Leucémie lymphocytaire chronique	Poumon	58	Épithélioma à petites cellules de type intermédiaire combiné avec épithélioma de type non à petites cellules	<i>BRCA2</i>	c.3170_3174delAGAAA (3398del5)
2	Sein	-	Non disponible	Rein	59	Carcinome rénal variant à cellules claires grade de Fuhman 3/4. Carcinome urothélial papillaire de bas grade non infiltrant	<i>BRCA2</i>	c.8537_8538delAG (8765delAG)
3	Colorectal	42	Adénocarcinome bien différencié infiltrant la musculature	Peau	59	Mélanome	<i>BRCA2</i>	c.8537_8538delAG (8765delAG)
4	Prostate	58	Non disponible	Sein	62	Carcinome canalaire in situ grade 2 /3	<i>BRCA2</i>	c.8537_8538delAG (8765delAG)

5	Colorectal	64	Adénocarcinome bien différencié en partie colloïde de type colique Dukes C	Sein	66	Carcinome canalaire in situ	<i>BRCA2</i>	c.8537_8538delAG (8765delAG)
6	Sein	53	Carcinome canalaire infiltrant	Prostate	65	Adénocarcinome prostatique	<i>BRCA2</i>	c.8537_8538delAG (8765delAG)
7	Peau	62	Carcinome basocellulaire variante nodulokystique de la poitrine	Prostate	63	Adénocarcinome prostatique infiltrant. Score de Gleason 4/10	<i>BRCA2</i>	c.8537_8538delAG (8765delAG)
8	Prostate	-	Non disponible	Estomac	-	Non disponible	<i>BRCA2</i>	c.3170_3174delAGAAA (3398del5)
9	Sein	62	Carcinome canalaire infiltrant	Prostate	74	Adénocarcinome prostatique. Score de Gleason 8/10	<i>BRCA2</i>	c.5158dupT (5386insT)
10	Sein	55	Non disponible	Peau	76	Carcinome basocellulaire de l'épaule	<i>BRCA2</i>	c.8537_8538delAG (8765delAG)

Il apparait que les hommes qui avaient des antécédents de cancers dans 02 organes différents sont exclusivement porteurs d'une mutation dans le gène *BRC A2*. De plus, ils sont majoritairement (7/10, 70%) porteurs de la mutation c.8537\_8538delAG (8765delAG).

## 5.3.4. Analyse statistique comparative

### 5.3.4.1. Présence versus absence de mutation et cancers

Tableau XIII. Comparaison selon le statut porteurs ou non d'une mutation de la proportion et de l'âge au diagnostic de cancer.

Statut génétique	Absence de mutation	Présence de mutation	p	Total
Age				
Moyenne (Écart Type)	48 (19,261)	58,34 (13,694)	0,131	
Cancer (n)	7	52	<0.001*	59
<b>Total</b>	<b>80</b>	<b>142</b>		<b>222</b>

a : valeur p test de Student

b : valeur p test Chi-2

\* : différence statistiquement significative entre les 2 groupes ( $p < 0.05$ )

La présence d'une mutation dans l'un des deux gènes est associée avec une plus forte proportion de cancers ( $p < 0.001$ ). En effet, plus d'un tiers (52/142, 37%), des hommes porteurs d'une mutation dans l'un des deux gènes ont présenté un cancer versus 9% (7/80) des hommes testés non porteurs d'une mutation. L'âge au diagnostic de cancer, cependant, ne semble pas influencé par la présence ou non d'une mutation, avec une moyenne d'âge de 48 ans en cas d'absence de mutation versus 58 ans dans le groupe des hommes porteurs d'une mutation dans l'un des deux gènes ( $p = 0.131$ ) (Tableau XIII).

### 5.3.4.2. Mutation dans le gène *BRCA1* versus le gène *BRCA2* et cancers

Tableau XIV. Comparaison selon le statut de porteur d'une mutation dans le gène *BRCA1* ou *BRCA2* de l'âge au diagnostic de cancer et la proportion d'homme avec un antécédent de cancer.

Mutation dans le gène	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	P	Total
Age				
Moyenne (Écart Type)	58,15 (13,588)	58,42 (13,961)	0,954 <sup>a</sup>	
Cancer	16	36	0,016 <sup>b*</sup>	52
Total	62	79		141

a : valeur p test de Student

b : valeur p test Chi 2

\* : différence statistiquement significative entre les 2 groupes ( $p < 0.05$ )

Dans notre cohorte, lorsque l'on compare entre les porteurs d'une mutation dans le gène *BRCA1* (16/62, 26%) et ceux porteurs d'une mutation dans le gène *BRCA2* (36/79, 46%), la présence d'une mutation dans le gène *BRCA2* est significativement associée avec une plus forte proportion de cancers ( $p = 0.016$ ). Cependant, l'âge au diagnostic de cancer ne diffère pas entre les deux groupes ( $p = 0.954$ ) (Tableau XIV).

## 5.4. Caractéristiques cliniques et histologiques des cancers

### 5.4.1. Le cancer de la prostate

Tableau XV. Répartition des cas de cancer de la prostate selon l'âge

	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	<b>Total</b>
Moyenne	59	63	<b>62</b>
(Min – Max)	51 - 73	54 - 74	<b>51 - 74</b>
<b>Effectif</b>	<b>5</b>	<b>15</b>	<b>20</b>

Tableau XVI. Répartition des cas de cancer de la prostate selon les mutations dans le gène *BRCA1*

Nomenclature HGVS	Nomenclature BIC	<b>Effectif</b>
c.4327C>T	4446C>T	<b>3</b>
c.5102_5103delTG	5221delTG	<b>1</b>
c.962G>A	1081G>A	<b>1</b>
<b>Total</b>		<b>5</b>

Tableau XVII. Répartition des cas de cancer de la prostate selon les mutations dans le gène *BRCA2*

Nomenclature HGVS	Nomenclature BIC	<b>Effectif</b>
c.8537_8538delAG	8765delAG	<b>7</b>
c.5857G>T	6085G>T	<b>4</b>
c.3170_3174delAGAAA	3398del5	<b>3</b>
c.5158dupT	5386insT	<b>1</b>
<b>Total</b>		<b>15</b>

Tableau XVIII. Répartition des cas de cancer de la prostate selon le type histologique

Histologie	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	<b>Total</b>
Adénocarcinome	1	10	<b>11</b>
Néoplasie intra-épithéliale de bas grade	1	-	<b>1</b>
Non disponible	3	5	<b>8</b>
<b>Total</b>	<b>5</b>	<b>15</b>	<b>20</b>

Tableau XIX. Répartition des cas de cancer de la prostate selon le score de Gleason

Score de Gleason	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	<b>Total</b>
4	-	1	1
7	-	3	3
8	-	1	1
Non disponible	5	5	10
<b>Total</b>	<b>5</b>	<b>15</b>	<b>20</b>

Notre étude a retrouvé un total de vingt (20) cas de cancer de la prostate. Plus fréquemment chez les hommes porteurs d'une mutation dans le gène *BRCA2* (15/20, 75%) comparativement aux porteurs d'une mutation dans le gène *BRCA1* (5/20, 25%).

Les deux mutations les plus fréquentes sont :

- c.4327C>T (4446C>T) qui représente 60% des mutations dans le gène *BRCA1*
- c.8537\_8538delAG (8765delAG) qui représente 47% des mutations dans le gène *BRCA2*.

Ces cancers ont été diagnostiqués chez des sujets avec une moyenne d'âge à 59 ans pour le groupe avec une mutation dans le gène *BRCA1* et 63 ans pour le groupe avec une mutation dans le gène *BRCA2*.

Sur le plan histologique, il s'agit d'adénocarcinomes prostatiques (10/15, 67%). Un seul cas de cancer de la prostate a été diagnostiqué au stade précoce (stade de néoplasie intraépithéliale) chez un homme porteur d'une mutation dans le gène *BRCA1*.

Concernant les scores de Gleason, l'information dans les dossiers n'était disponible, que pour le groupe porteur d'une mutation dans le gène *BRCA2* et ils étaient plus fréquemment égaux ou supérieurs à 7.

### 5.4.2. Le cancer du sein

Tableau XX. Répartition des cas de cancer du sein selon l'âge

	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	<b>Total</b>
Moyenne	54	62	<b>62</b>
(Min – Max)	-	59-77	<b>59-77</b>
<b>Effectif</b>	<b>1</b>	<b>11</b>	<b>12</b>

Tableau XXI. Répartition des cas de cancer du sein selon les mutations dans le gène *BRCA1*

Nomenclature HGVS	Nomenclature BIC	Effectif
c.4041_4042delAG	4160delAG	1
<b>Total</b>		<b>1</b>

Tableau XXII. Répartition des cas de cancer du sein selon les mutations dans le gène *BRCA2*

Nomenclature HGVS	Nomenclature BIC	Effectif
c.8537_8538delAG	8765delAG	8
c.5857G>T	6085G>T	1
c.3170_3174delAGAAA	3398del5	1
c.5158dupT	5386insT	1
<b>Total</b>		<b>11</b>

Tableau XXIII. Répartition des cas de cancer du sein selon le type histologique

Histologie	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	<b>Total</b>
Carcinome canalaire in situ	-	2	<b>2</b>
Carcinome canalaire infiltrant	1	2	<b>3</b>
Carcinome canalaire in situ et canalaire infiltrant	-	2	<b>2</b>
Non disponible	-	5	<b>5</b>
<b>Total</b>	<b>1</b>	<b>11</b>	<b>12</b>

Tableau XXIV. Répartition des cas de cancer du sein selon le grade histologique

Grade	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	<b>Total</b>
2/3	-	3	<b>3</b>
3/3	-	1	<b>1</b>
Non disponible	1	7	<b>8</b>
<b>Total</b>	<b>1</b>	<b>11</b>	<b>12</b>

Tableau XXV. Répartition des cas de cancer du sein selon l'expression des récepteurs hormonaux

	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	<b>Total</b>
ER+ et PR+	-	4	<b>4</b>
Non disponible	1	7	<b>8</b>
<b>Total</b>	<b>1</b>	<b>11</b>	<b>12</b>

Tableau XXVI. Répartition des cas de cancer du sein selon l'expression des récepteurs HER2

	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	<b>Total</b>
HER+	-	1	<b>1</b>
Non disponible	1	10	<b>11</b>
<b>Total</b>	<b>1</b>	<b>11</b>	<b>12</b>

Nous avons recensé un total de 12 cas de cancers du sein, plus fréquents en cas de mutation dans le gène *BRCA2* où la mutation la plus fréquente est c.8537\_8538delAG (8765delAG) (8/11, 73%)

Il est intéressant de préciser que parmi ces hommes, quatre (04) sont des cas index, ils sont tous porteurs d'une mutation dans le gène *BRCA2*. Les familles avec un cas index masculin représentent 1,5% (4/282) de l'ensemble des familles étudiées.

Ce cancer est diagnostiqué en moyenne à 62 ans en cas de mutation dans le gène *BRCA2* et des extrêmes de 59 ans à 77 ans. Le patient porteur d'une mutation dans le gène *BRCA1* était par contre plus jeune (54 ans).

Lorsque l'on regarde le type histologique, Il s'agit le plus souvent d'un carcinome canalaire infiltrant (5/7), 71%), de grade égal ou supérieur à 2, avec des récepteurs hormonaux (ER et PR) positifs (4 cas) et HER positif (1 cas).

### 5.4.3. Cancer du pancréas

Tableau XXVII. Répartition des cas de cancer du pancréas selon l'âge

	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	<b>Total</b>
Moyenne	-	57	
(Min – Max)	-	51 - 62	
<b>Effectif</b>	-	<b>3</b>	<b>3</b>

Tableau XXVIII. Répartition des cas de cancer du pancréas selon les mutations dans le gène *BRCA2*

Nomenclature HGVS	Nomenclature BIC	Effectif
c.8537_8538delAG	8765delAG	1
c.3170_3174delAGAAA	3398del5	1
c.6275_6276delTT	6503delTT	1
<b>Total</b>		<b>3</b>

Tableau XXIX. Répartition des cas de cancer du pancréas selon le type histologique

Histologie	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>
Adénocarcinome canalaire	-	2
Non disponible	-	1
<b>Total</b>	-	<b>3</b>

Notre étude comporte trois cas de cancer pancréatique, tous avec une mutation dans le gène *BRCA2* qui sont : c.8537\_8538delAG (8765delAG), c.3170\_3174 de lAGAAA (3398del5) et c.6275\_6276delTT (6503delTT).

Ces cancers ont été diagnostiqués en moyenne à 57 ans avec des extrêmes de 51 à 62 ans. Il s'agit le plus souvent d'adénocarcinome canalaire (2/3, 67%).

#### 5.4.4. Cancers de la peau

Tableau XXX. Répartition des cas de cancer de la peau selon l'âge

	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	<b>Total</b>
Moyenne	61	62	
(Min – Max)	58-64	52-76	
<b>Effectif</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>6</b>

Tableau XXXI. Répartition des cas de cancer de la peau selon les mutations dans le gène *BRCA1*

Nomenclature HGVS	Nomenclature BIC	Effectif
c.962G>A	1081G>A	1
c.5102_5103delTG	5221delTG	1
<b>Total</b>		<b>2</b>

Tableau XXXII. Répartition des cas de cancer de la peau selon les mutations dans le gène *BRCA2*

Nomenclature HGVS	Nomenclature BIC	Effectif
c.8537_8538delAG	8765delAG	4
<b>Total</b>		<b>4</b>

Tableau XXXIII. Répartition des cas de cancer de la peau selon le siège et le type histologique

Histologie	Siège	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	<b>Total</b>
Carcinome épidermoïde	Nez	1	-	<b>1</b>
Carcinome basocellulaire	Dos	1	-	<b>1</b>
	Poitrine	-	1	<b>1</b>
	Épaule	-	1	<b>1</b>
Mélanome malin	Épaule	-	1	<b>1</b>
Non disponible		-	1	<b>1</b>
<b>Total</b>		<b>2</b>	<b>4</b>	<b>6</b>

Notre étude retrouve six (06) cas de cancers de la peau chez les hommes porteurs d'une mutation dans l'un des deux gènes. Plus souvent, il s'agit de porteurs de la mutation c.8537\_8538delAG (8765delAG) dans le gène *BRCA2* (4/7, 57%), chez des sujets âgés en moyenne de 62 ans. Nous constatons également que le type le plus fréquent sur le plan histologique est le carcinome basocellulaire des zones exposées au soleil.

### 5.4.5. Les cancers colorectaux

Tableau XXXIV. Répartition des cas de cancers colorectaux selon l'âge

	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	Total
Moyenne	-	60	
(Min – Max)	-	42-73	
<b>Effectif</b>	<b>0</b>	<b>3</b>	<b>3</b>

Tableau XXXV. Répartition des cas de cancers colorectaux selon les mutations dans le gène *BRCA2*

Nomenclature HGVS	Nomenclature BIC	Effectif
c.8537_8538delAG	8765delAG	<b>2</b>
c.5857G>T	6085G>T	<b>1</b>
<b>Total</b>		<b>3</b>

Tableau XXXVI. Répartition des cas de cancer colorectaux selon le type histologique

Histologie	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	Total
Adénocarcinome	-	2	<b>2</b>
Non disponible	-	1	<b>1</b>
<b>Total</b>	<b>0</b>	<b>3</b>	<b>3</b>

Nous avons recensé un total de trois (03) cas de cancers colorectaux, tous porteurs d'une mutation dans le gène *BRCA2*, dans deux (02) cas il s'agit la mutation c.8537\_8538delAG (8765delAG), la moyenne d'âge se situe à 60 ans avec des extrêmes de 42 à 62 ans. Il s'agit histologiquement d'adénocarcinomes colorectaux.

### 5.4.6. Les cancers du poumon

Tableau XXXVII. Répartition des cas de cancer du poumon selon l'âge

	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	<b>Total</b>
Moyenne	68	66	
(Min – Max)	-	58-75	
<b>Effectif</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>4</b>

Tableau XXXVIII. Répartition des cas de cancer du poumon selon les mutations dans le gène *BRCA1*

Nomenclature HGVS	Nomenclature BIC	Effectif
c.4327C>T	4446C>T	1
<b>Total</b>		<b>1</b>

Tableau XXXIX. Répartition des cas de cancer du poumon selon les mutations dans le gène *BRCA2*

Nomenclature HGVS	Nomenclature BIC	Effectif
c.8537_8538delAG	8765delAG	1
c.3170_3174delAGAAA	3398del5	1
c.9004G>A	E3002K	1
<b>Total</b>		<b>3</b>

Tableau XL. Répartition des cas de cancer du poumon selon le type histologique

Histologie	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	Total
Carcinome de type non à petites cellules			
Adénocarcinome	-	1	1
Carcinome épidermoïde	-	1	1
Carcinome à petites cellules de type intermédiaire combiné avec un carcinome de type non à petites cellules	-	1	1
Non disponible	1	-	1
<b>Total</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>4</b>

Parmi les quatre (04) cas de cancer du poumon que comporte notre étude, trois sont porteurs d'une mutation dans le gène *BRCA2* : c.8537\_8538delAG (8765delAG), c.3170\_3174delAGAAA (3398del5) et c.9004G>A(E3002K) avec une moyenne d'âge 66 ans et des extrêmes de 65 à 75 ans.

### 5.4.7. Les cancers hématologiques

#### 5.4.7.1. Les Lymphomes

Tableau XLI. Données cliniques et histologiques des cas de lymphome

Patient	Age	Lymphome	Gène	Mutation HGVS (BIC)
L1	13	Lymphome de Hodgkin à prédominance lymphocytaire- Forme nodulaire	<i>BRCA2</i>	c.5857G>T (6085G>T)
L2	78	Lymphome malin diffus mixte à petites et grandes cellules	<i>BRCA2</i>	c.3545_3546delTT (3773delTT)

Les deux cas de lymphome (Tableau XVII) concernent des hommes avec une mutation dans le gène *BRCA2* : c.5857G>T (6085G>T) et c.3545\_3546delTT (3773delTT). Il s'agit d'un Lymphome Hodgkinien à l'âge de 13 ans et un lymphome malin à petites et grandes cellules à 78 ans.

#### **5.4.7.2. Les leucémies**

Notre étude a retrouvé deux (02) cas. Un seul dont nous disposons de l'histologie. Il s'agit d'un homme porteur de la mutation c.3170\_3174delAGAAA (3398del5) dans le gène *BRCA2* avec une leucémie lymphocytaire chronique à 52 ans. Ce patient a également présenté un cancer du poumon à 58 ans à type d'épithélioma à petites cellules de type intermédiaire combiné avec épithélioma de type non à petites cellules.

### 5.4.8. Autres cancers

Tableau XLII. Données cliniques et histologiques des cas de cancers (autres).

Types de Cancer	Age	Histologie	Gène	Mutation	Effectif
Corticosurrénale	50	Adénocarcinome de la surrénale	<i>BRCA2</i>	c.8537_8538delAG (8765delAG)	1
Estomac	Nd	Non disponible	<i>BRCA2</i>	c.3170_3174delAGAAA (3398del5)	1
Langue	65	Carcinome épidermoïde	<i>BRCA1</i>	c.962G>A (1081G>A)	1
Os	26	Non disponible	<i>BRCA2</i>	c.8537_8538delAG (8765delAG)	1
Rein	59	Adénocarcinome à cellules claires	<i>BRCA2</i>	c.8537_8538delAG (8765delAG)	1
Testicule	23	Non disponible	<i>BRCA1</i>	c.4327C>T (4446C>T)	1
	45	Non disponible	<i>BRCA1</i>	c.2834_2836delGTAAinsC (2953delGTAAinsC)	1
Thyroïde	Nd	Non disponible	<i>BRCA1</i>	c.3649_3650insA (3768insA)	1
	Nd	Non disponible	<i>BRCA2</i>	c.3170_3174delAGAAA (3398del5)	1
Métastases (Primaire inconnue)	73	Hépatique	<i>BRCA1</i>	c.4327C>T (4446C>T)	1
	62	Plurimétastatique	<i>BRCA1</i>	c.2834_2836delGTAAinsC (2953delGTAAinsC)	1
<b>Total</b>					<b>11</b>

D'autres cancers ont été recensés, notamment de la corticosurrénale chez un homme âgé de 50 ans porteur de la mutation c.8537\_8538delAG (8765delAG) dans le gène *BRCA2*. Parmi les cancers de la sphère oto-rhino-laryngologique, notre étude retrouve un cas de cancer de la

langue à type de carcinome épidermoïde chez un homme porteur de la mutation c.962G>A (1081G>A) dans le gène *BRCA1*.

### 5.4.9. Analyse comparative

Tableau XLIII. Répartition des types de cancers comparaison entre les porteurs d'une mutation dans le gène *BRCA1* versus *BRCA2*.

<b>Cancer</b>	<b><i>BRCA1</i></b>	<b><i>BRCA2</i></b>	<b>P</b>	<b>Total</b>
Colorectal	0	3	0,256 <sup>b</sup>	<b>3</b>
Corticosurrénale	0	1	1,000 <sup>b</sup>	<b>1</b>
Estomac	0	1	1,000 <sup>b</sup>	<b>1</b>
Hypopharynx	1	0	0,440 <sup>b</sup>	<b>1</b>
Langue	1	0	0,440 <sup>b</sup>	<b>1</b>
Lymphome	0	2	0,504 <sup>b</sup>	<b>2</b>
Moelle osseuse	0	1	1,000 <sup>b</sup>	<b>1</b>
Os	0	1	1,000 <sup>b</sup>	<b>1</b>
Pancréas	0	3	0,256 <sup>b</sup>	<b>3</b>
Peau	2	4	0,695 <sup>b</sup>	<b>6</b>
Poumon	1	3	0,631 <sup>b</sup>	<b>4</b>
Prostate	5	15	0,065 <sup>a</sup>	<b>20</b>
Rein	0	1	1,000 <sup>b</sup>	<b>1</b>
Sein	1	11	0,009 <sup>a*</sup>	<b>12</b>
Testicule	2	0	0,192 <sup>b</sup>	<b>2</b>
Thyroïde	1	0	0,440 <sup>b</sup>	<b>1</b>
Métastases	2	0	0,192 <sup>b</sup>	<b>2</b>
<b>Total</b>	<b>16</b>	<b>46</b>		<b>62</b>

a : valeur p test Chi 2

b : valeur p test fisher exact

\* : différence statistiquement significative entre les 2 groupes (p<0.05)

Seule l'association mutation dans le gène *BRC A2* est significative ( $p = 0,009$ ). Bien que la proportion cancer de la prostate soit élevée dans le groupe des hommes porteurs d'une mutation dans le gène *BRC A2* elle n'atteint pas le seuil de signification ( $p = 0,065 < 0,05$ ).

## 6. Discussion

La majorité des études contemporaines à grande échelle portant sur les mutations des gènes *BRCA1* ou *BRCA2* et les cancers se sont intéressées à la population féminine. Des études récentes et les progrès en termes de diagnostic et stratégie thérapeutique montrent l'importance de porter une attention particulière à la population masculine.

Notre étude s'intéresse exclusivement aux hommes au sein des familles dont les membres sont porteurs d'une mutation dans les gènes *BRCA1* et *BRCA2*, suivies à la clinique de médecine génique du CHUM depuis 13 années.

Nous avons observé que 222 hommes sur un total de 3754 soit 6% de la population masculine ont un statut connu. La présente étude ne permet pas de comparer ce résultat à la même proportion des femmes au sein de ces familles, de plus il n'existe pas d'étude antérieure ayant évalué ce paramètre.

De nombreux auteurs ont tenté d'expliquer le faible nombre d'hommes qui acceptent de subir le test génétique notamment leurs craintes face à l'assurabilité (3), un sentiment de culpabilité (4), une forme de détresse psychologique face aux résultats des tests génétiques particulièrement à long terme (5), mais également en raison du rôle prépondérant des femmes dans la circulation de l'information relative aux cancers du sein et de l'ovaire au sein des familles et des résultats des tests génétiques (6), sans oublier le rôle des campagnes médiatiques axées sur la population féminine citons le positionnement de la société de Gynéco-oncologie du Canada : Aucune femme oubliée (*No woman left behind*).

Plusieurs pistes de solutions pourraient être envisagées. Elles seraient axées à la fois sur la formation et l'information. La formation des professionnels de la santé en général et particulièrement les médecins de famille à la problématique des tests génétiques et de leur importance associée à une campagne médiatique. Ces deux axes d'intervention auront très probablement un impact positif afin de s'assurer qu'aucun membre de ces familles ne soit oublié (*No one left behind !*).

Parmi les hommes porteurs d'une mutation dans l'un des deux gènes, 135 sont d'ascendance canadienne-française, ainsi 97% d'entre eux soit 130 sont porteurs d'une mutation parmi les plus fréquentes dans la population canadienne-française.

Les mutations incluses dans le panel canadien-français permettent de diagnostiquer les mutations chez plus de 97% des individus d'ascendance canadienne-française, ces résultats sont comparables aux études antérieures telles les études de Tonin et al. 1998 (118), Oros et al. 2004 (119), Cavallone et al. 2010 (120) et Belanger et al. 2015 (121).

Il a été démontré antérieurement que les porteurs d'une mutation dans le gène *BRCA1* ou *BRCA2* avaient un risque augmenté de cancer comparativement à la population générale. La présente étude retrouve des résultats concordants; en effet nous observons une nette augmentation de la proportion des cancers chez les porteurs d'une mutation dans les gènes *BRCA1* ou *BRCA2* comparativement aux hommes non porteurs d'une telle condition génétique (37 % versus 9%). De plus cet antécédent était double, c'est-à-dire deux cancers de deux organes différents dans 19,23% des cas (10/52).

Les autres études ayant évalué spécifiquement les cancers de la prostate ont montré que la mutation du gène *BRCA2* est associée avec des cancers précoces (15, 16, 159, 160, 186) et des scores de Gleason plus élevés comparativement à la population générale (10, 155, 162-165). Dans notre étude le cancer de la prostate, premier cancer en termes d'effectifs, est trois fois plus fréquent chez les hommes porteurs d'une mutation dans le gène *BRCA2* comparativement aux hommes porteurs d'une mutation dans le gène *BRCA1* bien que la différence n'ait pas atteint le seuil de signification. Il est intéressant de noter *que* la moyenne d'âge de cette cohorte ne diffère pas des statistiques canadiennes où le cancer est plus fréquemment diagnostiqué chez les hommes entre 60 et 69 ans (243). Notons également l'absence de cas de cancer de la prostate dans le groupe des hommes non porteurs d'une mutation dans l'un des deux gènes probablement due au fait que ces hommes sont issus de cohortes de naissance plus récentes et donc plus jeune au moment de la réalisation de cette étude, avec une médiane se situant en 1956 et des extrêmes 1934-1985 versus une médiane se situant en 1950 et des extrêmes 1904 à 1992 pour les hommes porteurs d'une mutation. Cependant les scores de Gleason, lorsque l'information était disponible dans le dossier, dans cinq (05) cas sur neuf (09) étaient plus souvent supérieurs ou égaux à 7.

Le cancer du sein chez l'homme est une maladie rare, elle représente 1% des cancers du sein et 1% des cancers masculins (170). Dans notre étude, ce cancer a permis le diagnostic de la mutation familiale dans quatre (04) cas parmi les 282, ce qui représente 1,41% des familles. En comparant nos données aux résultats d'une étude récente analysant une cohorte de 419 cancers du sein chez des hommes porteurs d'une mutation du gène *BRCA1* ou *BRCA2* (14), la présente étude aboutit à des résultats concordants, en effet sur les 12 cas observés, 11 soit 91% sont porteurs d'une mutation dans le gène *BRCA2*, Il s'agit d'hommes âgés de moins de 70 ans, avec une moyenne d'âge de 62 ans moyenne identique au résultat de l'étude de Silvestri et al. 2016 (14). Lorsque les données sur l'histologie étaient disponibles il s'agit plus fréquemment de carcinomes canalaire infiltrant dans quatre (04) cas sur six (06). De même lorsque l'étude immunohistochimique était disponible nous avons noté la prédominance des récepteurs de l'œstrogène et de la progestérone chez les hommes porteurs d'une mutation dans le gène *BRCA2*.

Les études antérieures (15, 16) indiquent que les porteurs d'une mutation dans le gène *BRCA2* ont un risque plus élevé de développer un cancer du pancréas particulièrement, dans la population juive ashkénaze (194, 198). Tous les cancers recensés dans cette étude sont des adénocarcinomes pancréatiques chez des hommes avec une mutation dans le gène *BRCA2*, diagnostiqués en moyenne à 57 ans ce qui diffère de l'âge moyen le situant entre 63 et 67 ans dans les études publiées précédemment (193, 199).

Le cancer de la peau, troisième cancer en termes d'effectif de notre étude après les cancers de la prostate et du sein, les études précédentes ont rapporté des résultats contradictoires concernant l'association avec le mélanome. Les résultats de notre étude ne permettent pas d'affirmer ou d'infirmer une telle hypothèse. Cependant, nous avons noté une légère prédominance de carcinomes basocellulaires ce qui concorde avec les résultats de l'étude de Ginsburg et al. 2010 (211).

Mis à part la présente étude, il n'existe pas de données statistiques descriptives concernant les cancers colorectaux dans la population masculine des porteurs d'une mutation des deux gènes.

Le lien entre les cancers pédiatriques et les mutations dans les gènes *BRCA1* et *BRCA2* a été récemment évoqué par les résultats d'étude de Zhang et al. 2015 (244) ce qui donne une nouvelle

perspective aux cas de lymphomes, leucémie et cancers testiculaires observés chez les hommes porteurs d'une mutation dans notre étude

Comme dans la présente étude les travaux antérieurs n'ont pas montré de lien entre les cancers du poumon et les mutations dans les gènes *BRCA1* et *BRCA2*, cependant l'association d'une mutation et le tabagisme pourrait nettement accroître le risque de cancers tels les carcinomes non à petites cellules comme le suggèrent les travaux de Wang et al. 2014 (230).

La littérature rapporte de rares cas de cancers laryngés chez les porteurs d'une mutation dans le gène *BRCA1*. Notre étude n'a retrouvé aucun cas de cancer laryngé. Nous observons par contre la présence d'un cas de cancer de la langue chez un homme porteur d'une mutation dans le gène *BRCA1*.

Notre étude se singularise par le fait qu'elle est constituée uniquement d'une cohorte masculine, dont le statut génétique est connu en plus du fait que plus de la moitié des cancers ont été documentés par un rapport histologique (39/62, 63%) ce qui est un élément non négligeable lorsque l'on sait que les études antérieures, dans la majorité des cas, ne comportaient pas de confirmation histologique et se basaient uniquement sur l'histoire familiale, les plus récentes études ont documenté jusqu'à 66% des cas comme dans l'étude de Phelan et al. 2014 (217) ce qui est comparable à notre étude.

Plusieurs biais sont possibles dans cette étude, notamment à cause de la nature rétrospective. Un biais d'information non différentiel est occasionné par le fait que nous n'avons pas de contrôle sur les données disponibles, ce qui s'est traduit par le taux élevé de données manquantes et n'égale pas une mise à jour et le recensement souvent fait par les membres des familles. Une étude prospective aurait permis de les minimiser, mais cela aurait nécessité une étude plus longue et des moyens humains et matériels plus importants. Un autre biais d'information est possible si l'on considère les erreurs possibles de saisies des données des dossiers médicaux vers la base de données. Ce risque est accentué par le fait qu'un seul chercheur ait effectué toute la collecte de données sans comparaison avec une seconde collecte effectuée de façon indépendante. Afin de minimiser ce risque, nous avons effectué une analyse de la distribution des valeurs pour chaque variable afin d'identifier les données aberrantes. Lorsqu'elles étaient

détectées, elles étaient éliminées et remplacées après une seconde vérification du dossier médical du patient concerné.

Des erreurs de classification selon le statut génétique sont peu susceptibles de s'être produites, car nous n'avons inclus que les hommes dont le test génétique était disponible dans le dossier. Les porteurs obligatoires étaient inclus lorsque les statuts de sa parenté au premier degré (enfant, sœur ou parent) avaient été documentés par un test génétique. Des erreurs de classification selon le statut avec ou sans cancer sont cependant plus susceptibles de s'être produites à cause de la nature rétrospective de l'étude et pour cela nous avons documenté le plus possible les cas de cancers par un rapport histologique.

Afin de prévenir les biais de sélection, tous les sujets satisfaisant aux critères d'inclusion et d'exclusion étaient sélectionnés pour une participation à l'étude, ce qui prévient tout biais potentiellement lié à un échantillonnage. Les patients des groupes étaient sélectionnés de manière identique par l'entremise des données disponibles dans l'arbre généalogique et le dossier médical.

## 7. Conclusion

Les résultats de la présente étude permettent de dresser le portrait de la population masculine au sein des familles dont les membres sont porteurs d'une mutation dans le gène *BRCA1* ou *BRCA2*.

Il apparaît clairement que seul un faible pourcentage d'hommes a un statut connu c'est-à-dire porteur ou non d'une mutation au sein de ces familles.

Globalement, la population masculine porteuse d'une mutation dans l'un des deux gènes présente une proportion plus importante de cancer.

De manière prévisible, deux cancers apparaissent nettement plus fréquents chez les hommes porteurs d'une mutation : le cancer de la prostate et du sein particulièrement chez les hommes porteurs d'une mutation dans le gène *BRCA2*.

Nous notons également la présence dans la population masculine de 14 autres cancers différents particulièrement le cancer la peau, du pancréas, le cancer colorectal et du poumon plus fréquemment chez les porteurs d'une mutation dans le gène *BRCA2*.

D'autres études sont nécessaires afin de mieux comprendre le lien entre les mutations dans ces gènes et certaines formes de cancers tels que les cancers pédiatriques et endocriniens tel le corticosurréalome observés dans notre étude.

Les résultats de la présente étude en tant qu'étude préliminaire, serviront de base afin d'évaluer les progrès réalisés dans le suivi de cette population dans les études futures.

Nous pourrions ainsi envisager une étude prospective multicentrique avec un suivi à long terme d'une cohorte masculine afin d'évaluer les effets d'une prise en charge précoce des cancers et la mise en route de thérapies adaptées à leur condition génétique.

À une époque où l'on s'oriente de plus en plus vers la personnalisation des soins, il est donc nécessaire de porter un intérêt particulier à l'étude de la population masculine, de mieux connaître les risques et les caractéristiques des cancers afin de proposer un suivi et des traitements adaptés.

## Bibliographie

1. HUGO Gene Nomenclature Committee (HGNC). : [modifié le Mars 2018; cité le 6 Juin 2018]. Disponible: <https://www.genenames.org/about/guidelines>
2. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal P, Harshman K, Tavtigian S, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science*. 1994;266(5182):66-71.
3. 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.
4. Hayden S, Mange S, Duquette D, Petrucelli N, Raymond VM. Large, prospective analysis of the reasons patients do not pursue BRCA genetic testing following genetic counseling. *Journal of genetic counseling*. 2017:1-7.
5. Hallowell N, Arden-Jones A, Eeles R, Foster C, Lucassen A, Moynihan C, et al. Guilt, blame and responsibility: men's understanding of their role in the transmission of BRCA1/2 mutations within their family. *Sociology of Health & Illness*. 2006;28(7):969-88.
6. Graves KD, Gatammah R, Peshkin BN, Krieger A, Gell C, Valdimarsdottir HB, et al. BRCA1/2 genetic testing uptake and psychosocial outcomes in men. *Familial Cancer*. 2011;10(2):213-23.
7. Finlay E, Stopfer JE, Burlingame E, Evans KG, Nathanson KL, Weber BL, et al. Factors determining dissemination of results and uptake of genetic testing in families with known BRCA1/2 mutations. *Genet Test*. 2008;12(1):81-91.
8. Société de gynécologie- oncologie du Canada (GOC). Aucune Femme Oubliée : Vers une stratégie pancanadienne de dépistage universel des mutations des gènes BRCA dans le contexte du cancer de l'ovaire : 2017 [cité le 7 juin 2018]. Disponible: [https://g-o-c.org/wp-content/uploads/2015/01/17PosStmt\\_NWLB\\_Feb2\\_FINAL-EN.pdf](https://g-o-c.org/wp-content/uploads/2015/01/17PosStmt_NWLB_Feb2_FINAL-EN.pdf)
9. Pal T, Vadaparampil S, Kim J, Xu Y, Friedman S, Narod SA, et al. Interest of individuals from BRCA families to participate in research studies focused on male BRCA carriers. *Fam Cancer*. 2013;12(4):615-9.
10. Castro E, Goh C, Olmos D, Saunders E, Leongamornlert D, Tymrakiewicz M, et al. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(14):1748-57.
11. Bancroft EK, Page EC, Castro E, Lilja H, Vickers A, Sjoberg D, et al. Targeted prostate cancer screening in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the initial screening round of the IMPACT study. *European urology*. 2014;66(3):489-99.
12. Deb S, Jene N, Kconfab I, Fox SB. Genotypic and phenotypic analysis of familial male breast cancer shows under representation of the HER2 and basal subtypes in BRCA-associated carcinomas. *BMC cancer*. 2012;12:510.
13. Ottini L, Silvestri V, Rizzolo P, Falchetti M, Zanna I, Saieva C, et al. Clinical and pathologic characteristics of BRCA-positive and BRCA-negative male breast cancer patients: results from a collaborative multicenter study in Italy. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;134(1):411-8.
14. Silvestri V, Barrowdale D, Mulligan AM, Neuhausen SL, Fox S, Karlan BY, et al. Male breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: pathology data from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2. *Breast Cancer Res*. 2016;18(1):15.

15. Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer Risks in BRCA2 Mutation Carriers. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 1999;91(15):1310-6.
16. Van Asperen C, Brohet R, Meijers-Heijboer E, Hoogerbrugge N, Verhoef S, Vasen H, et al. Cancer risks in BRCA2 families: estimates for sites other than breast and ovary. *Journal of medical genetics*. 2005;42(9):711-9.
17. Gumaste PV, Penn LA, Cymerman RM, Kirchoff T, Polsky D, McLellan B. Skin cancer risk in BRCA1/2 mutation carriers. *British Journal of Dermatology*. 2015;172(6):1498-506.
18. Sopik V, Phelan C, Cybulski C, Narod S. BRCA1 and BRCA2 mutations and the risk for colorectal cancer. *Clinical genetics*. 2015;87(5):411-8.
19. Castro E, Goh C, Leongamornlert D, Saunders E, Tymrakiewicz M, Dadaev T, et al. Effect of BRCA mutations on metastatic relapse and cause-specific survival after radical treatment for localised prostate cancer. *European urology*. 2015;68(2):186-93.
20. Mateo J, Carreira S, Sandhu S, Miranda S, Mossop H, Perez-Lopez R, et al. DNA-Repair Defects and Olaparib in Metastatic Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(18):1697-708.
21. Fogelman DR, Wolff RA, Kopetz S, Javle M, Bradley C, Mok I, et al. Evidence for the efficacy of Iniparib, a PARP-1 inhibitor, in BRCA2-associated pancreatic cancer. *Anticancer research*. 2011;31(4):1417-20.
22. Yarchoan M, Myzak MC, Johnson Iii BA, De Jesus-Acosta A, Le DT, Jaffee EM, et al. Olaparib in combination with irinotecan, cisplatin, and mitomycin c in patients with advanced pancreatic cancer. *Oncotarget*. 2017. Epub 2017/04/30.
23. Cossack M, Ghaffary C, Watson P, Snyder C, Lynch H. Aspirin use is associated with lower prostate cancer risk in male carriers of BRCA mutations. *J Genet Couns*. 2014;23(2):187-91.
24. Hansemann D. Ueber asymmetrische Zelltheilung in Epithelkrebsen und deren biologische Bedeutung. *Virchows Archiv*. 1890;119(2):299-326.
25. Boveri T. Zur Frage der Entstehung maligner Tumoren. Jena: Gustav Fischer; 1914.
26. Watson JD, Crick FH. Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature*. 1953;171(4356):737-8.
27. Avery OT, Macleod CM, McCarty M. Studies on the Chemical Nature of the Substance Inducing Transformation of Pneumococcal Types : Induction of Transformation by a Desoxyribonucleic Acid Fraction Isolated from Pneumococcus Type Iii. *The Journal of experimental medicine*. 1944;79(2):137-58.
28. Nowell PC. The clonal evolution of tumor cell populations. *Science*. 1976;194(4260):23-8.
29. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646-74.
30. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000;100(1):57-70.
31. Broca P. *Traité des tumeurs*: P. Asselin; 1866.
32. Knudson AG, Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1971;68(4):820-3. Epub 1971/04/01.
33. Nussbaum RL. *Thompson & Thompson genetics in medicine*. Eighth edition..<sup>e</sup> éd. McInnes RR, Willard HF, Thompson JS, rédacteurs: Philadelphia : Elsevier; 2016.

34. Read AP, Donnai D. Génétique médicale : de la biologie à la pratique clinique. Bruxelles: De Boeck; 2009.
35. 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.
36. Hall JM, Lee MK, Newman B, Morrow JE, Anderson LA, Huey B, et al. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science.* 1990;250(4988):1684.
37. Stratton MR, Ford D, Neuhasen S, Seal S, Wooster R, Friedman LS, et al. Familial male breast cancer is not linked to the BRCA1 locus on chromosome 17q. *Nature genetics.* 1994;7(1):103-7.
38. Cassier M, Stoppa-Lyonnet D. L'opposition contre les brevets de Myriad Genetics et leur révocation totale ou partielle en Europe : Premiers enseignements. *Med Sci (Paris).* 2005;21(6-7):658-62.
39. Nau JY. Myriad Genetics obtient gain de cause devant l'Office européen des brevets En savoir plus sur [http://www.lemonde.fr/planete/article/2008/11/20/myriad-genetics-obtient-gain-de-cause-devant-l-office-europeen-des-brevets\\_1120924\\_3244.html#dugpqQiiFjsIiICs.992008](http://www.lemonde.fr/planete/article/2008/11/20/myriad-genetics-obtient-gain-de-cause-devant-l-office-europeen-des-brevets_1120924_3244.html#dugpqQiiFjsIiICs.992008) [cité le 9 juillet 2017 ; .
40. United States District Court. Southern District of New York. Association for Molecular Pathology, et al., v United States Patent and Trademark office, et al., : 2010 ; . Disponible: <https://www.aclu.org/files/assets/2010-3-29-AMPvUSPTO-Opinion.pdf>
41. Association for Molecular Pathology v Myriad Genetics ; 569 US \_\_\_\_ . : 2013 ; . Disponible: [https://www.supremecourt.gov/opinions/12pdf/12-398\\_1b7d.pdf](https://www.supremecourt.gov/opinions/12pdf/12-398_1b7d.pdf)
42. Jolie A. My Medical Choice. *New York Times* (1923-Current file). 2013.
43. Borzekowski DL, Guan Y, Smith KC, Erby LH, Roter DL. The Angelina effect: immediate reach, grasp, and impact of going public. *Genet Med.* 2014;16(7):516-21.
44. Freedman R, Mountain H, Karina D, Schofield L. A Retrospective Exploration of the Impact of the 'Angelina Jolie Effect' on the Single State-Wide Familial Cancer Program in Perth, Western Australia. *Journal of Genetic Counseling.* 2017;26(1):52-62.
45. Evans DG, Barwell J, Eccles DM, Collins A, Izatt L, Jacobs C, et al. The Angelina Jolie effect: how high celebrity profile can have a major impact on provision of cancer related services. *Breast Cancer Res.* 2014;16(5):442.
46. Noar SM, Althouse BM, Ayers JW, Francis DB, Ribisl KM. Cancer information seeking in the digital age: effects of Angelina Jolie's prophylactic mastectomy announcement. *Med Decis Making.* 2015;35(1):16-21.
47. Juthe RH, Zaharchuk A, Wang C. Celebrity disclosures and information seeking: the case of Angelina Jolie. *Genet Med.* 2015;17(7):545-53.
48. Smith TM, Lee MK, Szabo CI, Jerome N, McEuen M, Taylor M, et al. Complete genomic sequence and analysis of 117 kb of human DNA containing the gene BRCA1. *Genome research.* 1996;6(11):1029-49.
49. Meza JE, Brzovic PS, King MC, Klevit RE. Mapping the functional domains of BRCA1. Interaction of the ring finger domains of BRCA1 and BARD1. *The Journal of biological chemistry.* 1999;274(9):5659-65.
50. Brzovic PS, Rajagopal P, Hoyt DW, King MC, Klevit RE. Structure of a BRCA1-BARD1 heterodimeric RING-RING complex. *Nat Struct Biol.* 2001;8(10):833-7.

51. Wu LC, Wang ZW, Tsan JT, Spillman MA, Phung A, Xu XL, et al. Identification of a RING protein that can interact in vivo with the BRCA1 gene product. *Nature genetics*. 1996;14(4):430-40.
52. Rodríguez JA, Henderson BR. Identification of a functional nuclear export sequence in BRCA1. *Journal of Biological Chemistry*. 2000;275(49):38589-96.
53. Chen C-F, Li S, Chen Y, Chen P-L, Sharp ZD, Lee W-H. The nuclear localization sequences of the BRCA1 protein interact with the importin- $\alpha$  subunit of the nuclear transport signal receptor. *Journal of Biological Chemistry*. 1996;271(51):32863-8.
54. Clark SL, Rodriguez AM, Snyder RR, Hankins GDV, Boehning D. STRUCTURE-FUNCTION OF THE TUMOR SUPPRESSOR BRCA1. *Computational and Structural Biotechnology Journal*. 2012;1(1):e201204005.
55. Zhang Y, Zeleznik-Le N, Emmanuel N, Javathilaka N, Chen J, Strissel P, et al. Characterization of genomic breakpoints in MLL and CBP in leukemia patients with t(11;16). *Genes Chromosomes Cancer*. 2004;41.
56. Traven A, Heierhorst J. SQ/TQ cluster domains: concentrated ATM/ATR kinase phosphorylation site regions in DNA- damage- response proteins. *Bioessays*. 2005;27(4):397-407.
57. Williams RS, Green R, Glover JN. Crystal structure of the BRCT repeat region from the breast cancer-associated protein BRCA1. *Nat Struct Biol*. 2001;8(10):838-42.
58. Orr KS, Savage KI. The BRCA1 and BRCA2 Breast and Ovarian Cancer Susceptibility Genes — Implications for DNA Damage Response, DNA Repair and Cancer Therapy. Dans: Chen CC, rédacteur. *Advances in DNA Repair*. Rijeka: InTech; 2015. p. Ch. 07.
59. Liu J, Doty T, Gibson B, Heyer W-D. Human BRCA2 protein promotes RAD51 filament formation on RPA-covered ssDNA. *Nat Struct Mol Biol*. 2010;17(10):1260-2.
60. Yang H, Jeffrey PD, Miller J, Kinnucan E, Sun Y, Thomä NH, et al. BRCA2 function in DNA binding and recombination from a BRCA2-DSS1-ssDNA structure. *Science*. 2002;297(5588):1837-48.
61. Holloman WK. Unraveling the mechanism of BRCA2 in homologous recombination. *Nat Struct Mol Biol*. 2011;18(7):748-54.
62. Esashi F, Christ N, Gannon J, Liu Y, Hunt T, Jasin M, et al. CDK-dependent phosphorylation of BRCA2 as a regulatory mechanism for recombinational repair. *Nature*. 2005;434(7033):598-604.
63. Schlacher K, Christ N, Siaud N, Egashira A, Wu H, Jasin M. Double-strand break repair-independent role for BRCA2 in blocking stalled replication fork degradation by MRE11. *Cell*. 2011;145(4):529-42. Epub 2011/05/14.
64. Ciccio A, Elledge SJ. The DNA damage response: making it safe to play with knives. *Molecular cell*. 2010;40(2):179-204.
65. Kinzler KW, Vogelstein B. Cancer-susceptibility genes. Gatekeepers and caretakers. *Nature*. 1997;386(6627):761, 3. Epub 1997/04/24.
66. Merel P, Priour A, Pfeiffer P, Delattre O. Absence of major defects in non-homologous DNA end joining in human breast cancer cell lines. *Oncogene*. 2002;21(36):5654.
67. Gudmundsdottir K, Ashworth A. The roles of BRCA1 and BRCA2 and associated proteins in the maintenance of genomic stability. *Oncogene*. 2006;25(43):5864-74.
68. Gatei M, Zhou B-B, Hobson K, Scott S, Young D, Khanna KK. Ataxia Telangiectasia Mutated (ATM) Kinase and ATM and Rad3 Related Kinase Mediate Phosphorylation of Brcal

at Distinct and Overlapping Sites IN VIVO ASSESSMENT USING PHOSPHO-SPECIFIC ANTIBODIES. *Journal of Biological Chemistry*. 2001;276(20):17276-80.

69. Chen L, Nievera CJ, Lee AY-L, Wu X. Cell cycle-dependent complex formation of BRCA1· CtIP· MRN is important for DNA double-strand break repair. *Journal of Biological Chemistry*. 2008;283(12):7713-20.

70. Cousineau I, Abaji C, Belmaaza A. BRCA1 regulates RAD51 function in response to DNA damage and suppresses spontaneous sister chromatid replication slippage: implications for sister chromatid cohesion, genome stability, and carcinogenesis. *Cancer research*. 2005;65(24):11384-91.

71. Zhuang J, Zhang J, Willers H, Wang H, Chung JH, van Gent DC, et al. Checkpoint Kinase 2-Mediated Phosphorylation of BRCA1 Regulates the Fidelity of Nonhomologous End-Joining. *Cancer research*. 2006;66(3):1401-8.

72. Pao GM, Janknecht R, Ruffner H, Hunter T, Verma IM. CBP/p300 interact with and function as transcriptional coactivators of BRCA1. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2000;97(3):1020-5.

73. Harte MT, O'Brien GJ, Ryan NM, Gorski JJ, Savage KI, Crawford NT, et al. BRD7, a subunit of SWI/SNF complexes, binds directly to BRCA1 and regulates BRCA1-dependent transcription. *Cancer research*. 2010;70(6):2538-47.

74. Kumaraswamy E, Shiekhatter R. Activation of BRCA1/BRCA2-associated helicase BACH1 is required for timely progression through S phase. *Molecular and cellular biology*. 2007;27(19):6733-41.

75. Yu X, Chini CCS, He M, Mer G, Chen J. The BRCT domain is a phospho-protein binding domain. *Science*. 2003;302(5645):639-42.

76. Mäkinemi M, Hillukkala T, Tuusa J, Reini K, Vaara M, Huang D, et al. BRCT domain-containing protein TopBP1 functions in DNA replication and damage response. *Journal of Biological Chemistry*. 2001;276(32):30399-406.

77. Shabbeer S, Omer D, Berneman D, Weitzman O, Alpaugh A, Pietraszkiewicz A, et al. BRCA1 targets G2/M cell cycle proteins for ubiquitination and proteasomal degradation. *Oncogene*. 2013;32(42):5005-16.

78. Anderson SF, Schlegel BP, Nakajima T, Wolpin ES, Parvin JD. BRCA1 protein is linked to the RNA polymerase II holoenzyme complex via RNA helicase A. *Nature genetics*. 1998;19(3):254-6.

79. Zhang H, Somasundaram K, Peng Y, Tian H, Zhang H, Bi D, et al. BRCA1 physically associates with p53 and stimulates its transcriptional activity. *Oncogene*. 1998;16(13):1713-21.

80. Boulton SJ. BRCA1-mediated ubiquitylation. *Cell Cycle*. 2006;5(14):1481-6.

81. Jensen RB, Carreira A, Kowalczykowski SC. Purified human BRCA2 stimulates RAD51-mediated recombination. *Nature*. 2010;467(7316):678-83.

82. Esashi F, Galkin VE, Yu X, Egelman EH, West SC. Stabilization of RAD51 nucleoprotein filaments by the C-terminal region of BRCA2. *Nat Struct Mol Biol*. 2007;14(6):468-74.

83. Carreira A, Kowalczykowski SC. Two classes of BRC repeats in BRCA2 promote RAD51 nucleoprotein filament function by distinct mechanisms. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2011;108(26):10448-53. Epub 2011/06/15.

84. Xia B, Sheng Q, Nakanishi K, Ohashi A, Wu J, Christ N, et al. Control of BRCA2 cellular and clinical functions by a nuclear partner, PALB2. *Molecular cell*. 2006;22(6):719-29.

85. Buisson R, Masson JY. [Functions of PALB2 and BRCA2 tumor suppressors in DNA double-strand break repair]. *Med Sci (Paris)*. 2013;29(3):301-7. Epub 2013/04/03. Fonction des supprimeurs de tumeur PALB2 et BRCA2 dans la réparation des cassures double-brin de l'ADN.
86. Menzel T, Nahse-Kumpf V, Kousholt AN, Klein DK, Lund-Andersen C, Lees M, et al. A genetic screen identifies BRCA2 and PALB2 as key regulators of G2 checkpoint maintenance. *EMBO Rep*. 2011;12(7):705-12. Epub 2011/06/04.
87. Shin S, Verma IM. BRCA2 cooperates with histone acetyltransferases in androgen receptor-mediated transcription. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2003;100(12):7201-6.
88. Hughes-Davies L, Huntsman D, Ruas M, Fuks F, Bye J, Chin S-F, et al. EMSY links the BRCA2 pathway to sporadic breast and ovarian cancer. *Cell*. 2003;115(5):523-35.
89. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-24. Epub 2015/03/06.
90. Breast Cancer Information Core [En ligne]. [cité le 04 juillet 2017]. Disponible: <https://research.nhgri.nih.gov/projects/bic/application.cgi>
91. ClinVar [En ligne]. [cité le 04 juillet 2017]. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>
92. Mazoyer S. Genomic rearrangements in the BRCA1 and BRCA2 genes. *Human mutation*. 2005;25(5):415-22.
93. Sluiter MD, van Rensburg EJ. Large genomic rearrangements of the BRCA1 and BRCA2 genes: review of the literature and report of a novel BRCA1 mutation. *Breast cancer research and treatment*. 2011;125(2):325-49.
94. Plon SE, Eccles DM, Easton D, Foulkes WD, Genuardi M, Greenblatt MS, et al. Sequence variant classification and reporting: recommendations for improving the interpretation of cancer susceptibility genetic test results. *Human Mutation*. 2008;29(11):1282-91.
95. Friedman E, Bruchim RB-S, Kruglikova A, Risel S, Levy-Lahad E, Halle D, et al. Double heterozygotes for the Ashkenazi founder mutations in BRCA1 and BRCA2 genes. *American journal of human genetics*. 1998;63(4):1224.
96. Leegte B, Van der Hout A, Deffenbaugh A, Bakker M, Mulder I, Ten Berge A, et al. Phenotypic expression of double heterozygosity for BRCA1 and BRCA2 germline mutations. *Journal of medical genetics*. 2005;42(3):e20-e.
97. Lavie O, Narod S, Lejbkowitz F, Dishon S, Goldberg Y, Gemer O, et al. Double heterozygosity in the BRCA1 and BRCA2 genes in the Jewish population. *Annals of Oncology*. 2011;22(4):964-6.
98. Gowen LC, Johnson BL, Latour AM, Sulik KK, Koller BH. Brca1 deficiency results in early embryonic lethality characterized by neuroepithelial abnormalities. *Nature genetics*. 1996;12(2):191-4.
99. Connor F, Bertwistle D, Mee PJ, Ross GM, Swift S, Grigorieva E, et al. Tumorigenesis and a DNA repair defect in mice with a truncating Brca2 mutation. *Nature genetics*. 1997;17(4):423-30.
100. Howlett NG, Taniguchi T, Olson S, Cox B, Waisfisz Q, de Die-Smulders C, et al. Biallelic inactivation of BRCA2 in Fanconi anemia. *Science*. 2002;297(5581):606-9.

101. Domchek SM, Tang J, Stopfer J, Lilli DR, Hamel N, Tischkowitz M, et al. Biallelic deleterious BRCA1 mutations in a woman with early-onset ovarian cancer. *Cancer discovery*. 2013;3(4):399-405.
102. Sawyer SL, Tian L, Kähkönen M, Schwartzenuber J, Kircher M, Majewski J, et al. Biallelic mutations in BRCA1 cause a new Fanconi anemia subtype. *Cancer discovery*. 2015;5(2):135-42.
103. Wong-Brown M, McPhillips M, Gleeson M, Spigelman AD, Meldrum CJ, Dooley S, et al. When is a mutation not a mutation: the case of the c. 594-2A> C splice variant in a woman harbouring another BRCA1 mutation in trans. *Hereditary cancer in clinical practice*. 2016;14(1):6.
104. Ghadirian P, Robidoux A, Zhang P, Royer R, Akbari M, Zhang S, et al. The contribution of founder mutations to early-onset breast cancer in French-Canadian women. *Clinical genetics*. 2009;76(5):421-6.
105. Johannsdottir 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 Research*. 1996;56(16):3663-5.
106. Roa BB, Boyd AA, Volcik Sr K, Sue C. Ashkenazi Jewish population. *Nature genetics*. 1996;14:185.
107. Oddoux C, Struewing JP, Clayton CM, Neuhausen S, Brody LC, Kaback M, et al. The carrier frequency of the BRCA2 6174delT mutation among Ashkenazi Jewish individuals is approximately 1%. *Nature genetics*. 1996;14(2):188-90.
108. 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. *New England Journal of Medicine*. 1997;336(20):1401-8.
109. 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. *Cancer*. 2001;92(2):440-5.
110. Risch HA, McLaughlin JR, Cole DE, Rosen B, Bradley L, Fan I, et al. Population BRCA1 and BRCA2 mutation frequencies and cancer penetrances: a kin-cohort study in Ontario, Canada. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(23):1694-706. Epub 2006/12/07.
111. Group ABCS. Prevalence and penetrance of BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based series of breast cancer cases. *British journal of cancer*. 2000;83(10):1301.
112. National Society of Genetic Counselors' Definition Task F, Resta R, Biesecker BB, Bennett RL, Blum S, Hahn SE, et al. A new definition of Genetic Counseling: National Society of Genetic Counselors' Task Force report. *J Genet Couns*. 2006;15(2):77-83.
113. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, Corle DK, Green SB, Schairer C, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst*. 1989;81(24):1879-86. Epub 1989/12/20.
114. Claus EB, Risch N, Thompson WD. Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer. Implications for risk prediction. *Cancer*. 1994;73(3):643-51.
115. 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.
116. 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. *British journal of cancer*. 2002;86(1):76-83.

117. Tyrer J, Duffy SW, Cuzick J. A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors. *Stat Med.* 2004;23(7):1111-30. Epub 2004/04/02.
118. 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.
119. 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.
120. Cavallone L, Arcand SL, Maugard CM, Nolet S, Gaboury LA, Mes-Masson AM, et al. Comprehensive BRCA1 and BRCA2 mutation analyses and review of French Canadian families with at least three cases of breast cancer. *Fam Cancer.* 2010;9(4):507-17.
121. Belanger MH, Dolman L, Arcand SL, Shen Z, Chong G, Mes-Masson AM, et al. A targeted analysis identifies a high frequency of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers in women with ovarian cancer from a founder population. *J Ovarian Res.* 2015;8:1.
122. Mayr E. Systematics and the origin of species, from the viewpoint of a zoologist. : Harvard University Press; 1942. p. 237.
123. Laberge AM, Michaud J, Richter A, Lemyre E, Lambert M, Brais B, et al. Population history and its impact on medical genetics in Quebec. *Clinical genetics.* 2005;68(4):287-301.
124. Scriver CR. HUMAN GENETICS: Lessons from Quebec Populations. *Annual Review of Genomics and Human Genetics.* 2001;2(1):69-101.
125. Tonin PN. Le spectre limité des mutations pathogéniques BRCA1 et BRCA2 dans le cancer du sein et le cancer du sein-ovaire dans les familles canadiennes-françaises, une population fondatrice du Québec, Canada. *Bulletin du cancer.* 2006;93(9):841-6.
126. 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. *Nature genetics.* 1994;8(4):392-8.
127. 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. *Nature genetics.* 1996;13(1):120-2.
128. Thorlacius S, Olafsdottir G, Tryggvadottir L, Neuhausen S, Jonasson JG, Tavgigian SV, et al. A single BRCA2 mutation in male and female breast cancer families from Iceland with varied cancer phenotypes. *Nature genetics.* 1996;13(1):117-9.
129. Petrij-Bosch A, Peelen T, van Vliet M, van Eijk R, Olmer R, Drüsedau M, et al. BRCA1 genomic deletions are major founder mutations in Dutch breast cancer patients. *Nature genetics.* 1997;17(3):341-5.
130. Pisano M, Cossu A, Persico I, Palmieri G, Angius A, Casu G, et al. Identification of a founder BRCA2 mutation in Sardinia. *British journal of cancer.* 2000;82(3):553-9. Epub 2000/02/22.
131. Gorski B, Byrski T, Huzarski T, Jakubowska A, Menkiszak J, Gronwald J, et al. Founder mutations in the BRCA1 gene in Polish families with breast-ovarian cancer. *The American Journal of Human Genetics.* 2000;66(6):1963-8.
132. Szwiec M, Jakubowska A, Górski B, Huzarski T, Tomiczek- Szwiec J, Gronwald J, et al. Recurrent mutations of BRCA1 and BRCA2 in Poland: an update. *Clinical genetics.* 2015;87(3):288-92.

133. De Leon Matsuda ML, Liede A, Kwan E, Mapua CA, Cutiongco EMC, Tan A, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations among breast cancer patients from the Philippines. *International journal of cancer*. 2002;98(4):596-603.
134. Reeves MD, Yawitch TM, van der Merwe NC, van den Berg HJ, Dreyer G, van Rensburg EJ. BRCA1 mutations in South African breast and/or ovarian cancer families: evidence of a novel founder mutation in Afrikaner families. *International journal of cancer*. 2004;110(5):677-82.
135. Akbari M, Donenberg T, Lunn J, Curling D, Turnquest T, Krill- Jackson E, et al. The spectrum of BRCA1 and BRCA2 mutations in breast cancer patients in the Bahamas. *Clinical genetics*. 2014;85(1):64-7.
136. Antoniou A, Pharoah PDP, 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. *The American Journal of Human Genetics*. 2003;72(5):1117-30.
137. ERRATUM. *The American Journal of Human Genetics*. 2003;73(3):709.
138. Chen S, Parmigiani G. Meta-Analysis of BRCA1 and BRCA2 Penetrance. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(11):1329-33.
139. Mavaddat N, Peock S, Frost D, Ellis S, Platte R, Fineberg E, et al. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(11):812-22.
140. Kast K, Rhiem K, Wappenschmidt B, Hahnen E, Hauke J, Bluemcke B, et al. Prevalence of *BRCA1/2* germline mutations in 21 401 families with breast and ovarian cancer. *Journal of Medical Genetics*. 2016.
141. Tun NM, Villani G, Ong K, Yoe L, Bo ZM. Risk of having BRCA1 mutation in high-risk women with triple-negative breast cancer: a meta-analysis. *Clinical genetics*. 2014;85(1):43-8.
142. Levine DA, Argenta PA, Yee CJ, Marshall DS, Olvera N, Bogomolny F, et al. Fallopian Tube and Primary Peritoneal Carcinomas Associated With BRCA Mutations. *Journal of Clinical Oncology*. 2003;21(22):4222-7.
143. Norquist BM, Harrell MI, Brady MF, et al. Inherited mutations in women with ovarian carcinoma. *JAMA Oncology*. 2016;2(4):482-90.
144. Lakhani SR, Manek S, Penault-Llorca F, Flanagan A, Arnout L, Merrett S, et al. Pathology of ovarian cancers in BRCA1 and BRCA2 carriers. *Clinical Cancer Research*. 2004;10(7):2473-81.
145. Jazaeri AA, Lu K, Schmandt R, Harris CP, Rao PH, Sotiriou C, et al. Molecular determinants of tumor differentiation in papillary serous ovarian carcinoma. *Molecular carcinogenesis*. 2003;36(2):53-9.
146. Pal T, Permuth- Wey J, Betts JA, Krischer JP, Fiorica J, Arango H, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations account for a large proportion of ovarian carcinoma cases. *Cancer*. 2005;104(12):2807-16.
147. Zhang S, Royer R, Li S, McLaughlin JR, Rosen B, Risch HA, et al. Frequencies of BRCA1 and BRCA2 mutations among 1,342 unselected patients with invasive ovarian cancer. *Gynecologic oncology*. 2011;121(2):353-7.
148. Ford D, Easton DF, Bishop DT, Narod SA, Goldgar DE. Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. *The Lancet*. 1994;343(8899):692-5.

149. Easton D, Steele L, Fields P, Ormiston W, Averill D, Daly P, et al. Cancer risks in two large breast cancer families linked to BRCA2 on chromosome 13q12-13. *American journal of human genetics*. 1997;61(1):120.
150. Eerola H, Pukkala E, Pyrhönen S, Blomqvist C, Sankila R, Nevanlinna H. Risk of cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation-positive and-negative breast cancer families (Finland). *Cancer Causes and Control*. 2001;12(8):739-46.
151. Thompson D, Easton D. Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*. 2002;18.
152. Bermejo JL, Hemminki K. Risk of cancer at sites other than the breast in Swedish families eligible for BRCA1 or BRCA2 mutation testing. *Annals of Oncology*. 2004;15(12):1834-41.
153. Giusti R, Rutter J, Duray P, Freedman L, Konichezky M, Fisher-Fischbein J, et al. A twofold increase in BRCA mutation related prostate cancer among Ashkenazi Israelis is not associated with distinctive histopathology. *Journal of Medical Genetics*. 2003;40(10):787-92.
154. Kirchoff T, Kauff ND, Mitra N, Nafa K, Huang H, Palmer C, et al. BRCA Mutations and Risk of Prostate Cancer in Ashkenazi Jews. *Clinical Cancer Research*. 2004;10(9):2918-21.
155. Agalliu I, Gern R, Leanza S, Burk RD. Associations of High-Grade Prostate Cancer with BRCA1 and BRCA2 Founder Mutations. *Clinical Cancer Research*. 2009;15(3):1112-20.
156. Gallagher DJ, Gaudet MM, Pal P, Kirchoff T, Balistreri L, Vora K, et al. Germline BRCA Mutations Denote a Clinicopathologic Subset of Prostate Cancer. *Clinical Cancer Research*. 2010;16(7):2115-21.
157. Cybulski C, Gorski B, Gronwald J, Huzarski T, Byrski T, Debniak T, et al. BRCA1 mutations and prostate cancer in Poland. *Eur J Cancer Prev*. 2008;17(1):62-6. Epub 2007/12/20.
158. Agalliu I, Kwon EM, Zadory D, McIntosh L, Thompson J, Stanford JL, et al. Germline Mutations in the BRCA2 Gene and Susceptibility to Hereditary Prostate Cancer. *Clinical Cancer Research*. 2007;13(3):839-43.
159. 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. Epub 2002/12/11.
160. Kote-Jarai Z, Leongamornlert D, Saunders E, Tymrakiewicz M, Castro E, Mahmud N, et al. BRCA2 is a moderate penetrance gene contributing to young-onset prostate cancer: implications for genetic testing in prostate cancer patients. *British journal of cancer*. 2011;105(8):1230-4. Epub 2011/09/29.
161. Edwards SM, Evans DG, Hope Q, Norman AR, Barbachano Y, Bullock S, et al. Prostate cancer in BRCA2 germline mutation carriers is associated with poorer prognosis. *British journal of cancer*. 2010;103(6):918-24. Epub 2010/08/26.
162. Tryggvadottir L, Vidarsdottir L, Thorgeirsson T, Jonasson JG, Olafsdottir EJ, Olafsdottir GH, et al. Prostate cancer progression and survival in BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(12):929-35. Epub 2007/06/15.
163. Thorne H, Willems AJ, Niedermayr E, Hoh IM, Li J, Clouston D, et al. Decreased prostate cancer-specific survival of men with BRCA2 mutations from multiple breast cancer families. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2011;4(7):1002-10.
164. Mitra AV, Bancroft EK, Barbachano Y, Page EC, Foster CS, Jameson C, et al. Targeted prostate cancer screening in men with mutations in BRCA1 and BRCA2 detects aggressive prostate cancer: preliminary analysis of the results of the IMPACT study. *BJU Int*. 2011;107(1):28-39.

165. Akbari MR, Wallis CJ, Toi A, Trachtenberg J, Sun P, Narod SA, et al. The impact of a BRCA2 mutation on mortality from screen-detected prostate cancer. *British journal of cancer*. 2014;111(6):1238-40. Epub 2014/08/08.
166. Narod SA, Neuhausen S, Vichodez G, Armel S, Lynch HT, Ghadirian P, et al. Rapid progression of prostate cancer in men with a BRCA2 mutation. *British journal of cancer*. 2008;99(2):371-4. Epub 2008/06/26.
167. Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, De Sarkar N, Abida W, Beltran H, et al. Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. *The New England journal of medicine*. 2016;375(5):443-53.
168. Fong PC, Boss DS, Yap TA, Tutt A, Wu P, Mergui-Roelvink M, et al. Inhibition of poly (ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(2):123-34.
169. Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, Audeh MW, Friedlander M, Balmaña J, et al. Olaparib Monotherapy in Patients With Advanced Cancer and a Germline BRCA1/2 Mutation. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(3):244-50.
170. Rizzolo P, Silvestri V, Tommasi S, Pinto R, Danza K, Falchetti M, et al. Male breast cancer: genetics, epigenetics, and ethical aspects. *Annals of Oncology*. 2013;24(suppl\_8):viii75-viii82.
171. Ly D, Forman D, Ferlay J, Brinton LA, Cook MB. An International Comparison of Male and Female Breast Cancer Incidence Rates. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2013;132(8):1918-26.
172. Korde LA, Zujewski JA, Kamin L, Giordano S, Domchek S, Anderson WF, et al. Multidisciplinary meeting on male breast cancer: summary and research recommendations. *Journal of clinical oncology*. 2010;28(12):2114-22.
173. Thorlacius S, Olafsdottir G, Tryggvadottir L, Neuhausen S, Jonasson JG, Tavgigian SV, et al. A single BRCA2 mutation in male and female breast cancer families from Iceland with varied cancer phenotypes. *Nature genetics*. 1996;13(1):117-9.
174. Haraldsson K, Loman N, Zhang Q-X, Johannsson O, Olsson H, Borg Å. BRCA2 germline mutations are frequent in male breast cancer patients without a family history of the disease. *Cancer research*. 1998;58(7):1367-71.
175. Csokay B, Udvarhelyi N, Sulyok Z, Besznyak I, Ramus S, Ponder B, et al. High frequency of germ-line BRCA2 mutations among Hungarian male breast cancer patients without family history. *Cancer research*. 1999;59(5):995-8.
176. 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. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2002;94(18):1365-72.
177. Tai YC, Domchek S, Parmigiani G, Chen S. Breast cancer risk among male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(23):1811-4. Epub 2007/11/29.
178. Evans DGR, Susnerwala I, Dawson J, Woodward E, Maher ER, Lalloo F. Risk of breast cancer in male BRCA2 carriers. *Journal of Medical Genetics*. 2010;47(10):710-1.
179. Kwiatkowska E, Teresiak M, Filas V, Karczewska A, Breborowicz D, Mackiewicz A. BRCA2 mutations and androgen receptor expression as independent predictors of outcome of male breast cancer patients. *Clinical cancer research*. 2003;9(12):4452-9.
180. Ding YC, Steele L, Kuan C-J, Greilac S, Neuhausen SL. Mutations in BRCA2 and PALB2 in male breast cancer cases from the United States. *Breast cancer research and treatment*. 2011;126(3):771-8.

181. Moten A, Obirieze A, Wilson LL. Characterizing lobular carcinoma of the male breast using the SEER database. *J Surg Res.* 2013;185(2):e71-6.
182. Foulkes WD, Metcalfe K, Sun P, Hanna WM, Lynch HT, Ghadirian P, et al. Estrogen receptor status in BRCA1-and BRCA2-related breast cancer. *Clinical Cancer Research.* 2004;10(6):2029-34.
183. Tung N, Wang Y, Collins LC, Kaplan J, Li H, Gelman R, et al. Estrogen receptor positive breast cancers in BRCA1 mutation carriers: clinical risk factors and pathologic features. *Breast Cancer Research.* 2010;12(1):R12.
184. Mavaddat N, Barrowdale D, Andrulis IL, Domchek SM, Eccles D, Nevanlinna H, et al. Pathology of breast and ovarian cancers among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA). *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers.* 2012;21(1):134-47.
185. Harvey SL, Milne RL, McLachlan SA, Friedlander ML, Birch KE, Weideman P, et al. Prospective study of breast cancer risk for mutation negative women from BRCA1 or BRCA2 mutation positive families. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;130(3):1057-61.
186. Thompson D, Easton DF, Consortium BCL. Cancer incidence in BRCA1 mutation carriers. *Journal of the National Cancer Institute.* 2002;94(18):1358-65.
187. Ferrone CR, Levine DA, Tang LH, Allen PJ, Jarnagin W, Brennan MF, et al. BRCA Germline Mutations in Jewish Patients With Pancreatic Adenocarcinoma. *Journal of Clinical Oncology.* 2009;27(3):433-8.
188. Holter S, Borgida A, Dodd A, Grant R, Semotiuk K, Hedley D, et al. Germline BRCA Mutations in a Large Clinic-Based Cohort of Patients With Pancreatic Adenocarcinoma. *Journal of Clinical Oncology.* 2015;33(28):3124-9.
189. Zhen DB, Rabe KG, Gallinger S, Syngal S, Schwartz AG, Goggins MG, et al. BRCA1, BRCA2, PALB2, and CDKN2A mutations in familial pancreatic cancer: a PACGENE study. *Genet Med.* 2015;17(7):569-77.
190. Goggins M, Schutte M, Lu J, Moskaluk CA, Weinstein CL, Petersen GM, et al. Germline BRCA2 gene mutations in patients with apparently sporadic pancreatic carcinomas. *Cancer research.* 1996;56(23):5360-4.
191. Özcelik H, Schmocker B, Di Nicola N, Shi X-H, Langer B, Moore M, et al. Germline BRCA2 6174delT mutations in Ashkenazi Jewish pancreatic cancer patients. *Nature genetics.* 1997;16(1):17-8.
192. Figer A, Irmin L, Geva R, Flex D, Sulkes J, Sulkes A, et al. The rate of the 6174delT founder Jewish mutation in BRCA2 in patients with non-colonic gastrointestinal tract tumours in Israel. *British journal of cancer.* 2001;84(4):478-81.
193. Lucas AL, Shakya R, Lipsyc MD, Mitchel EB, Kumar S, Hwang C, et al. High Prevalence of BRCA1 and BRCA2 Germline Mutations with Loss of Heterozygosity in a Series of Resected Pancreatic Adenocarcinoma and Other Neoplastic Lesions. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research.* 2013;19(13):3396-403.
194. Murphy KM, Brune KA, Griffin C, Sollenberger JE, Petersen GM, Bansal R, et al. Evaluation of candidate genes MAP2K4, MADH4, ACVR1B, and BRCA2 in familial pancreatic cancer. *Cancer research.* 2002;62(13):3789-93.
195. Hahn SA, Greenhalf B, Ellis I, Sina-Frey M, Rieder H, Korte B, et al. BRCA2 Germline Mutations in Familial Pancreatic Carcinoma. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute.* 2003;95(3):214-21.

196. Couch FJ, Johnson MR, Rabe KG, Brune K, De Andrade M, Goggins M, et al. The prevalence of BRCA2 mutations in familial pancreatic cancer. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2007;16(2):342-6.
197. Salo-Mullen EE, O'Reilly EM, Kelsen DP, Ashraf AM, Lowery MA, Yu KH, et al. Identification of germline genetic mutations in patients with pancreatic cancer. *Cancer*. 2015;121(24):4382-8.
198. Roberts NJ, Norris AL, Petersen GM, Bondy ML, Brand R, Gallinger S, et al. Whole genome sequencing defines the genetic heterogeneity of familial pancreatic cancer. *Cancer discovery*. 2016;6(2):166-75.
199. Kim DH, Crawford B, Ziegler J, Beattie MS. Prevalence and characteristics of pancreatic cancer in families with BRCA1 and BRCA2 mutations. *Familial Cancer*. 2009;8(2):153-8.
200. Golan T, Kanji Z, Epelbaum R, Devaud N, Dagan E, Holter S, et al. Overall survival and clinical characteristics of pancreatic cancer in BRCA mutation carriers. *British journal of cancer*. 2014;111(6):1132-8.
201. Vyas O, Leung K, Ledbetter L, Kaley K, Rodriguez T, Garcon MC, et al. Clinical outcomes in pancreatic adenocarcinoma associated with BRCA-2 mutation. *Anti-cancer drugs*. 2015;26(2):224-6.
202. Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, Audeh MW, Friedlander M, Balmaña J, et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. *Journal of clinical oncology*. 2014;33(3):244-50.
203. Johannsson O, Loman N, Moller T, Kristoffersson U, Borg A, Olsson H. Incidence of malignant tumours in relatives of BRCA1 and BRCA2 germline mutation carriers. *Eur J Cancer*. 1999;35(8):1248-57.
204. Moran A, O'Hara C, Khan S, Shack L, Woodward E, Maher E, et al. Risk of cancer other than breast or ovarian in individuals with BRCA1 and BRCA2 mutations. *Familial cancer*. 2012;11(2):235-42.
205. Landi M, Goldstein A, Tsang S, Munroe D, Modi W, Ter-Minassian M, et al. Genetic susceptibility in familial melanoma from northeastern Italy. *Journal of medical genetics*. 2004;41(7):557-66.
206. Monnerat C, Chompret A, Kannengiesser C, Avril M-F, Janin N, Spatz A, et al. BRCA1, BRCA2, TP53, and CDKN2A germline mutations in patients with breast cancer and cutaneous melanoma. *Familial Cancer*. 2007;6(4):453-61.
207. Kadouri L, Temper M, Grenader T, Abeliovich D, Hamburger T, Peretz T, et al. Absence of founder BRCA1 and BRCA2 mutations in coetaneous malignant melanoma patients of Ashkenazi origin. *Familial cancer*. 2009;8(1):29-32.
208. Hearle N, Damato BE, Humphreys J, Wixey J, Green H, Stone J, et al. Contribution of germline mutations in BRCA2, P16 INK4A, P14 ARF and P15 to uveal melanoma. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2003;44(2):458-62.
209. Iscovich J, Abdulrazik M, Cour C, Fischbein A, Pe'Er J, Goldgar DE. Prevalence of the BRCA2 6174 del T mutation in Israeli uveal melanoma patients. *International journal of cancer*. 2002;98(1):42-4.
210. Shih HA, Nathanson KL, Seal S, Collins N, Stratton MR, Rebbeck TR, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations in breast cancer families with multiple primary cancers. *Clinical cancer research*. 2000;6(11):4259-64.
211. Ginsburg OM, Kim-Sing C, Foulkes WD, Ghadirian P, Lynch HT, Sun P, et al. BRCA1 and BRCA2 families and the risk of skin cancer. *Fam Cancer*. 2010;9(4):489-93.

212. Thompson D, Easton D. Variation in Cancer Risks, by Mutation Position, in BRCA2 Mutation Carriers. *The American Journal of Human Genetics*. 2001;68(2):410-9.
213. Chen-Shtoyerman R, Figer A, Fidler HH, Rath P, Yeremin L, Meir SB, et al. The frequency of the predominant Jewish mutations in BRCA1 and BRCA2 in unselected Ashkenazi colorectal cancer patients. *British journal of cancer*. 2001;84(4):475-7.
214. Niell BL, Rennert G, Bonner JD, Almog R, Tomsho LP, Gruber SB. BRCA1 and BRCA2 Founder Mutations and the Risk of Colorectal Cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2004;96(1):15-21.
215. Kirchoff 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. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2004;96(1):68-70.
216. Suchy J, Cybulski C, Górski B, Huzarski T, Byrski T, Dębniak T, et al. BRCA1 mutations and colorectal cancer in Poland. *Familial Cancer*. 2010;9(4):541-4.
217. Phelan CM, Iqbal J, Lynch HT, Lubinski J, Gronwald J, Moller P, et al. Incidence of colorectal cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from a follow-up study. *British journal of cancer*. 2014;110(2):530-4.
218. Pearlman R, Frankel WL, Swanson B, et al. Prevalence and spectrum of germline cancer susceptibility gene mutations among patients with early-onset colorectal cancer. *JAMA Oncology*. 2017;3(4):464-71.
219. Rothwell PM, Fowkes FGR, Belch JF, Ogawa H, Warlow CP, Meade TW. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *The Lancet*. 2011;377(9759):31-41.
220. ClinicalTrials.gov [Internet]. Identifier NCT03480776, ASA in Prevention of Ovarian Cancer (STICs and STONES), Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); [modifié le 12 juin 2018; cité le 29 juin 2018]. Disponible: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03480776?term=NCT03480776&rank=1>
221. Cole BF, Logan RF, Halabi S, Benamouzig R, Sandler RS, Grainge MJ, et al. Aspirin for the chemoprevention of colorectal adenomas: meta-analysis of the randomized trials. *Journal of the National Cancer Institute*. 2009;101(4):256-66.
222. National Guideline Clearinghouse. Aspirin use for the primary prevention of cardiovascular disease and colorectal cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. 2016.
223. Gorham ED, Garland CF, Garland FC, Grant WB, Mohr SB, Lipkin M, et al. Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention: a quantitative meta analysis. *American journal of preventive medicine*. 2007;32(3):210-6.
224. Yin L, Grandi N, Raum E, Haug U, Arndt V, Brenner H. Meta- analysis: longitudinal studies of serum vitamin D and colorectal cancer risk. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2009;30(2):113-25.
225. Ma Y, Zhang P, Wang F, Yang J, Liu Z, Qin H. Association between vitamin D and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(28):3775-82.
226. Chung M, Lee J, Terasawa T, Lau J, Trikalinos TA. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the US Preventive Services Task Force. *Annals of internal medicine*. 2011;155(12):827-38.

227. Dou R, Ng K, Giovannucci EL, Manson JE, Qian ZR, Ogino S. Vitamin D and colorectal cancer: molecular, epidemiological and clinical evidence. *British Journal of Nutrition*. 2016;115(9):1643-60. Epub 03/09.
228. Ng K, Wolpin B, Meyerhardt J, Wu K, Chan A, Hollis B, et al. Prospective study of predictors of vitamin D status and survival in patients with colorectal cancer. *British journal of cancer*. 2009;101(6):916-23.
229. Fedirko V, Riboli E, Tjønneland A, Ferrari P, Olsen A, Bueno-de-Mesquita HB, et al. Prediagnostic 25-hydroxyvitamin D, VDR and CASR polymorphisms, and survival in patients with colorectal cancer in western European populations. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2012;21(4):582-93.
230. Wang Y, McKay JD, Rafnar T, Wang Z, Timofeeva MN, Broderick P, et al. Rare variants of large effect in BRCA2 and CHEK2 affect risk of lung cancer. *Nature genetics*. 2014;46(7):736-41.
231. Risch N, McLaughlin J, Cole D, Rosen B, Bradley L, Kwan E, et al. Prevalence of Germline BRCA1 and BRCA2 mutations in a population series of 649 women with ovarian cancer. *Am J Hum Genet*. 2001;68.
232. Evans HS, Lewis CM, Robinson D, Bell CMJ, Møller H, Hodgson SV. Incidence of multiple primary cancers in a cohort of women diagnosed with breast cancer in southeast England. *British journal of cancer*. 2001;84(3):435-40.
233. Friedenson B. The BRCA1/2 pathway prevents hematologic cancers in addition to breast and ovarian cancers. *BMC cancer*. 2007;7(1):152.
234. Ciernikova S, Tomka M, Sedlakova O, Reinerova M, Stevurkova V, Kovac M, et al. The novel exon 11 mutation of BRCA1 gene in a high-risk family. *Neoplasma*. 2003;50(6):403-7. Epub 2003/12/23.
235. Friedenson B. BRCA1 and BRCA2 pathways and the risk of cancers other than breast or ovarian. : NIH Public Access; 2005.
236. Jaworowska E, Masojć B, Tarnowska C, Brzosko M, Fliciński J, Serrano-Fernandez P, et al. Association between early-onset breast and laryngeal cancers. *Breast cancer research and treatment*. 2006;97(2):215-9.
237. Jaworowska E, Tarnowska C, Lubinski J, Serrano-Fernandez P, Huzarski T, Gorski B, et al. Clinical characteristics of laryngeal cancer in BRCA-1 mutation carriers. *Anticancer research*. 2009;29(7):2703-5.
238. Shen TK, Teknos TN, Toland AE, Senter L, Nagy R. Salivary gland cancer in BRCA-positive families: a retrospective review. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;140(12):1213-7.
239. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Sessa C, Balmana J, Cardoso MJ, Gilbert F, et al. Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening. *Ann Oncol*. 2016;27(suppl 5):v103-v10.
240. Rozet F, Hennequin C, Beauval JB, Beuzeboc P, Cormier L, Fromont G, et al. [CCAFU french national guidelines 2016-2018 on prostate cancer]. *Prog Urol*. 2016;27 Suppl 1:S95-S143. Recommandations en onco-urologie 2016-2018 du CCAFU : Cancer de la prostate.
241. National Comprehensive Cancer Network. Genetic/familial high-risk assesement : Breast and ovarian version 2.2017 - December 7, 2016 [En ligne]. : [cité le 24 juin 2017]. Disponible: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/genetics\\_screening.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_screening.pdf)

242. Bennett R. The practical guide to the genetic family history. 1999. : New York: Wiley-Liss. p. 187.
243. Comité consultatif de la Société canadienne du cancer. Statistiques canadiennes sur le cancer 2016. Toronto, Ont.: Société canadienne du cancer.; 2016.
244. Zhang J, Walsh MF, Wu G, Edmonson MN, Gruber TA, Easton J, et al. Germline mutations in predisposition genes in pediatric cancer. New England Journal of Medicine. 2015;373(24):2336-46.