

Quand faut-il demander une consultation d'oncogénétique?

Drs VALERIA VIASSOLO^a et PIERRE O. CHAPPUIS^{a,b}

Rev Med Suisse 2016; 12: 966-72

Cinq à 10% des cancers s'inscrivent dans le cadre de syndromes héréditaires résultant de prédispositions liées à un seul gène et associées à un risque oncologique élevé. Plus de 100 gènes de prédisposition au cancer ont été caractérisés. Compte tenu de la complexité et des implications inhérentes à l'oncologie prédictive, et conformément aux directives légales en vigueur, une analyse génétique constitutionnelle ne se conçoit que dans le cadre d'une démarche en oncogénétique. A l'ère du séquençage de l'ADN à haut débit, l'anamnèse familiale demeure une information médicale essentielle pour l'identification des formes héréditaires de cancer et pour proposer une évaluation génétique. Cette révolution technologique s'accompagne également de nouveaux défis pour les cliniciens concernés par l'oncologie prédictive.

When to refer patients for oncogenetic counseling?

Approximately 5 to 10% of all malignant tumors can be attributed to highly penetrant cancer predisposition genes. More than 100 of these genes have been identified. Taking into account the complexity and the various implications of predictive oncology, and in accordance with the current regulation, every constitutional molecular analysis must be performed within the framework of a genetic counseling. Besides the implementation of the next generation sequencing technology in clinical laboratory, family history remains a key information to identify hereditary cancer syndromes and to propose genetic counseling. New challenge areas for clinicians involved in predictive oncology are also associated with this technical revolution.

INTRODUCTION

En 1866, le médecin et anatomiste français Paul Broca a publié un *Traité des tumeurs* dans lequel il disserte sur l'hérédité des maladies tumorales en commentant les cancers mammaires observés sur plusieurs générations dans l'histoire familiale de son épouse. C'est l'une des premières descriptions scientifiques d'une forme héréditaire de cancer. La contribution des risques familiaux dans le développement de tumeurs malignes a par la suite été démontrée par de multiples approches, dont des études comparant la concordance des diagnostics oncologiques entre jumeaux monozygotes et dizygotes. L'actualisation d'une telle étude conduite dans plusieurs pays nordiques a très récemment rapporté que des facteurs génétiques familiaux rendaient compte d'une proportion importante de certains types de tumeurs communes dans la popula-

tion générale, tels les cancers de la prostate, du sein, de l'utérus ou les mélanomes.¹

Ainsi, certaines personnes portent constitutionnellement, c'est-à-dire dans chaque cellule de leur organisme, une altération génétique ou une mutation conférant un risque accru de transformation maligne. L'importance du risque tumoral et l'(es) organe(s) exposé(s) dépendent de la fonction du gène altéré et de son expression tissulaire. La transmission possible de cette altération génétique, qui est alors héréditaire, est responsable de l'observation au niveau familial des syndromes de prédisposition au cancer. On estime que 5 à 10% de l'ensemble des tumeurs malignes humaines surviennent dans le cadre de syndromes héréditaires résultant de prédispositions au cancer liées à un seul gène associées à une pénétrance élevée. Cette proportion varie de manière importante en fonction des types de tumeurs considérés (**tableau 1**). Grâce aux remarquables progrès de la génétique moléculaire, plus de 100 gènes de prédisposition ont été successivement caractérisés.² Le mode de transmission de ces syndromes est généralement de type autosomique dominant. Pour une partie importante de ces gènes, leur validité et leur utilité cliniques ne sont pas complètement définies. Toutefois, des dépistages

Tumeur	TABLEAU 1 Proportion des formes héréditaires pour quelques types de tumeur	
	Pourcentage lié à des mutations constitutionnelles	Gène(s)
Cancer de la prostate	~ 2%	BRCA2 ELAC
Cancer du sein	3-5%	ATM BRCA1 BRCA2 BRIP1 CDH1 CHEK2 NBN PALB2 PTEN STK11/LKB1 TP53
Cancer colorectal	3-5%	APC BMPR1A CHEK2 EPCAM MLH1 MSH2 MSH6 MUTYH NTHL1 PMS2 POLD1 POLE PTEN RPS20 SMAD4 STK11/LKB1 TP53
Cancer de l'ovaire	~ 15%	BRCA1 BRCA2 BRIP1 MLH1 MSH2 MSH6 PALB2 PMS2 RAD51C RAD51D
Rétinoblastome	~ 15%	RBI
Cancer de la thyroïde, type médullaire	~ 20%	RET
Phéochromocytome/paragangliome	> 30%	MAX NF1 RET SDHA SDHAF2 SDHB SDHC SDHD TMEM127 VHL
Blastome pleuro-pulmonaire	~ 80%	DICER1

(Adapté de réf:2).

^a Unité d'oncogénétique et de prévention des cancers, Service d'oncologie, Département des spécialités de médecine, ^b Service de médecine génétique, Département de médecine génétique et de laboratoire, HUG, 1211 Genève 14
valeria.viassolo@hcuge.ch | pierre.chappuis@hcuge.ch

génétiques ont été reconnus conformes aux recommandations de bonne pratique en oncologie pour plus de quinze syndromes de prédisposition au cancer.³

Les médecins de premier recours, ainsi que certains médecins spécialistes, par leur activité longitudinale et par la prise en charge souvent de plusieurs membres d'une même famille, jouent un rôle essentiel dans l'identification des situations personnelles et familiales pouvant être associées à des prédispositions génétiques au cancer et devant motiver une consultation d'oncogénétique.⁴

CONSULTATION D'ONCOGÉNÉTIQUE: POURQUOI?

Compte tenu de la complexité et des implications inhérentes à l'oncologie prédictive, et conformément aux directives légales en vigueur (OPAS; chap. 3, art. 12d, let. f), un dépistage génétique constitutionnel ne se conçoit que dans le cadre d'un conseil génétique encadrant l'indication à l'analyse moléculaire, son déroulement et la remise du résultat. Des consultations d'oncogénétique sont disponibles en Suisse depuis plus de vingt ans.⁵ Cette démarche, habituellement en plusieurs étapes, est conduite par des oncogénéticiens souvent secondés de conseillers/ères en génétique (figure 1). Elle s'adresse à des personnes concernées par leurs antécédents oncologiques personnels ou familiaux. Ces consultations ont pour buts: a) de transmettre une information élémentaire sur les notions de cancer, génétique et hérédité; b) d'évaluer le risque de développer un cancer; c) d'évaluer la probabilité de la présence d'une prédisposition génétique au cancer au sein de la famille et d) d'adapter les mesures de surveillance et de prévention pour certains cancers au risque évalué lors de la consultation. En fonction de critères cliniques (antécédents oncologiques personnels et familiaux particuliers) et de certaines

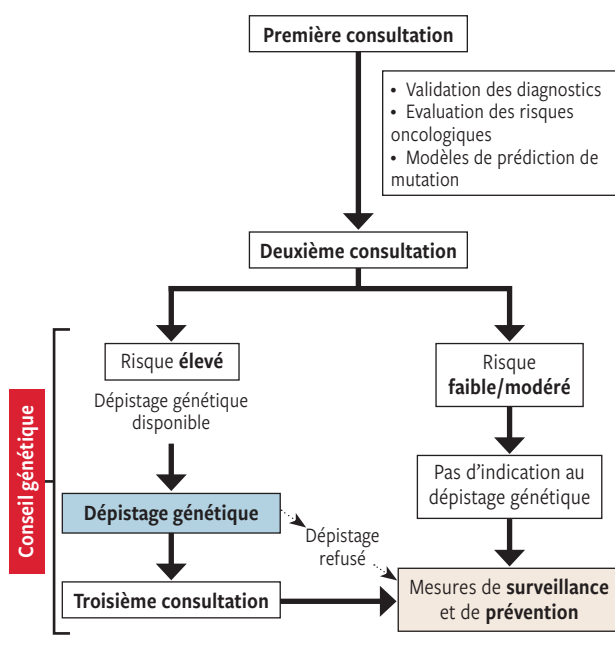
TABLEAU 2		Bénéfices et inconvénients de l'identification de variants conférant un haut risque de cancer
Bénéfices potentiels		Inconvénients potentiels
<ul style="list-style-type: none"> • Evaluation précise du risque oncologique • Concentrer les mesures de surveillance/prévention chez les porteurs de variants (meilleure compliance) • Rassurer les non-porteurs • Risque précis de transmission à la descendance • Levée de l'incertitude (right to know) 		<ul style="list-style-type: none"> • Impact psychologique négatif (anxiété, dépression) • Sentiment de culpabilité chez les (non-)porteurs • Risque de discrimination • Perturbation des liens familiaux

caractéristiques tumorales, une analyse visant à identifier une prédisposition génétique au cancer peut être proposée dans le cadre d'un conseil génétique spécialisé non directif, c'est-à-dire respectant l'autonomie de la personne.⁴ Si un dépistage moléculaire est envisageable, une information complète est transmise sur les modalités, les limites et les implications de cette analyse génétique et sur les bénéfices et les inconvénients pouvant résulter d'une telle démarche (tableau 2).

L'oncologie prédictive, avec son approche probabiliste, s'adresse en priorité à des individus ayant présenté des tumeurs pouvant rentrer dans le spectre des manifestations associées à des syndromes héréditaires connus. En présence d'antécédents familiaux fortement évocateurs et dans l'impossibilité d'impliquer un apparenté affecté, une telle démarche peut également être discutée chez des personnes asymptomatiques.

Le potentiel diagnostique de l'oncologie prédictive offre la possibilité, par une simple prise de sang, d'identifier les individus porteurs d'une prédisposition à développer certaines tumeurs malignes dans une famille présentant un syndrome de cancer héréditaire. Des recommandations spécifiques de surveillance et de prévention peuvent alors être proposées à ces personnes. Concomitamment, le dépistage génétique offre la perspective de rassurer les individus appartenant à une telle famille qui sont identifiés comme non porteurs. Ils retrouvent alors le risque oncologique de la population générale. Ces personnes peuvent être écartées de protocoles de surveillance souvent contraignants et rassurées quant à l'absence de risque de transmission de cette prédisposition à leur descendance.

FIG 1 Démarche en oncogénétique: évaluation en plusieurs étapes



CONSULTATION D'ONCOGÉNÉTIQUE: POUR QUI? IMPORTANCE DE L'ANAMNÈSE FAMILIALE

Malgré les remarquables progrès de la génétique moléculaire, l'élément central pour l'identification de prédispositions génétiques au cancer demeure l'histoire oncologique familiale.^{6,7} La collection de cette anamnèse familiale ne doit pas être restreinte aux personnes ayant développé une pathologie tumorale, mais porter sur l'ensemble des apparentés des premier, deuxième et troisième degrés, sur au moins trois générations, ceci dans les deux branches parentales. Les informations élémentaires qui doivent être collectées portent sur les types de tumeur, les âges au diagnostic ou au décès le cas échéant, les modalités de prise en charge et la présence d'autres phénotypes particuliers (lésions tumorales bénignes, retard de développement...). Les cancers sont des pathologies très com-

TABLEAU 3

Antécédents oncologiques personnels et familiaux pouvant suggérer une forme de prédisposition génétique au cancer

* Parenté du premier degré: père/mère, frères/sœurs, enfants; deuxième degré: grands-parents, oncles/tantes, neveux/nièces, petits-enfants; troisième degré: cousin(e)s, grands-oncles/grand-tantes.

Antécédents oncologiques personnels

- Cancer diagnostiqué à un jeune âge:
 - <40 ans pour le cancer du sein
 - <50 ans pour le cancer colorectal
 - <55 ans pour le cancer de la prostate
- Cancers primaires multiples, p. ex. au niveau du même organe (sein, côlon/rectum, rein...)
- Cancer identifié chez le sexe où habituellement il est rare (cancer du sein chez l'homme)
- Cancer associé à un autre cancer bien défini (sein/ovaire, colorectal/endomètre, mélanome/pancréas...) ou à un syndrome génétique spécifique (cancer du sein/neurofibromatose type 1...)
- Types/sous-types particuliers de tumeur (cf. **tableau 4**)
- >10 polypes colorectaux de type adénomateux

Antécédents oncologiques familiaux (relevés dans la même branche parentale)

- Plusieurs cancers de même localisation ou associés dans un contexte syndromique (sein/ovaire, colorectal/endomètre, mélanome/pancréas...)
- Cancers de même type observés dans ≥ 2 générations chez des apparentés proches*
- Cancers survenant dans un contexte ethno-géographique particulier (p. ex. cancer du sein/ovaire dans les populations juive ashkénaze ou québécoise francophone)

munes dans la population générale (formes sporadiques) et la reconnaissance d'une situation familiale suggestive de l'existence d'une prédisposition génétique peut donc s'avérer complexe. La qualité des informations collectées, permettant par exemple la validation des diagnostics, est donc cruciale dans ce processus d'évaluation. Il est également important de relever l'origine ethnique des grands-parents. En effet, certains variants pathogènes ont été décrits préférentiellement dans des populations isolées sur le plan géographique, socioculturel ou religieux.⁸ Dans le contexte d'une faible diversité génétique, ces mutations dites fondatrices peuvent être investiguées par des analyses ciblées. Par exemple, deux mutations du gène *BRCA1* et une mutation de *BRCA2* représentent presque toutes les mutations rapportées dans la population juive ashkénaze.

Plusieurs études ont confirmé que les données relevées par l'anamnèse familiale sont très fiables pour certaines entités tumorales, par exemple, les cancers du sein, alors que pour d'autres localisations, les informations peuvent être imprécises, surtout dans la parenté éloignée.⁹ Par ailleurs, plusieurs situations peuvent rendre difficile, voire impossible, la collecte d'une anamnèse familiale « informative », telles l'adoption, l'absence de contact avec la parenté, les familles de taille très restreinte, une fausse paternité ou une pénétrance très variable de la prédisposition au cancer. Une histoire familiale « négative » peut être liée à la présence d'une mutation *de novo*, c'est-à-dire absente chez les parents de l'individu porteur

TABLEAU 4

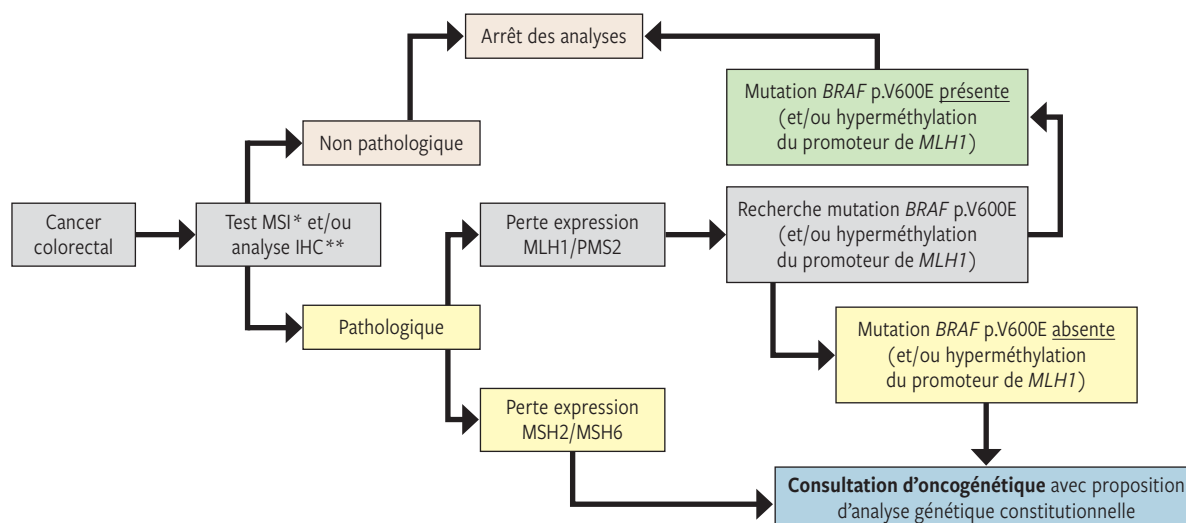
Situations cliniques suggestives d'une prédisposition génétique au cancer même en l'absence d'antécédents oncologiques familiaux

Phénotypes fréquents chez l'adulte		
Types de lésion	Syndromes	Gène(s)
Cancer du sein «triple négatif» ≤60 ans	• Cancer du sein et de l'ovaire héréditaire	<i>BRCA1 BRCA2</i>
Cancer de l'ovaire/de la trompe/du péritoine de type séreux ou papillaire de haut grade	• Cancer du sein et de l'ovaire héréditaire	<i>BRCA1 BRCA2</i>
Cancer colorectal ≤50 ans ou avec un pré-screening positif pour le syndrome de Lynch	• Lynch	<i>EPCAM MLH1 MSH2 MSH6 PMS2</i>
>10 polypes colorectaux de type adénomateux	• Polypose adénomateuse familiale • Polypose associée à <i>MUTYH</i>	<i>APC MUTYH</i>
Phénotypes rares		
Cancer de la corticosurrénale	• Li-Fraumeni	<i>TP53</i>
Carcinome du plexus choroïde	• Li-Fraumeni	<i>TP53</i>
Phéochromocytome, paragangliome	• Phéochromocytome/paragangliome héréditaires	<i>MAX NF1 RET SDHA SDHAF2 SDHB SDHC SDHD TMEM127 VHL</i>
Hémangioblastome cérébelleux ou de la rétine	• von Hippel-Lindau	<i>VHL</i>
Cancer médullaire de la thyroïde	• Néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (NEM2)	<i>RET</i>
Phénotypes en âge pédiatrique		
Rétinoblastome	• Rétinoblastome héréditaire	<i>RB1</i>
Gliome du nerf optique	• Neurofibromatose de type 1	<i>NF1</i>
Leucémie myéomonocytaire juvénile	• Neurofibromatose de type 1	<i>NF1</i>
Schwannome du nerf acoustique ou vestibulaire	• Neurofibromatose de type 2	<i>NF2</i>
Blastome pleuro-pulmonaire	• Susceptibilité familiale au blastome pleuro-pulmonaire	<i>DICER1</i>
Polypes digestifs de type hamartomateux	• Peutz-Jeghers • Polypose juvénile	<i>BMPR1A SMAD4 STK11/LKB1</i>

(Adapté de réf.¹⁰).

FIG 2 Démarche de pré-screening pour le syndrome de Lynch

*MSI: recherche d'une instabilité microsatellitaire.
 **IHC: analyse immunohistochimique des 4 protéines du système DNA mismatch repair (MMR).



du variant pathogène. Enfin, une histoire familiale doit être considérée comme évolutive et périodiquement réévaluée.¹⁰

Les principales situations cliniques évocatrices de l'existence de prédispositions génétiques au cancer et justifiant la proposition d'une consultation d'oncogénétique sont résumées dans le **tableau 3**. Par ailleurs, même en l'absence d'antécédents oncologiques familiaux suggestifs, certaines situations personnelles sont suffisantes pour considérer une évaluation génétique (**tableau 4**).

CONSULTATION D'ONCOGÉNÉTIQUE: CAS PARTICULIER DES CANCERS COLORECTAUX ET DU SEIN

On distingue deux formes principales de prédisposition génétique au cancer colorectal:

- 1) les *polyposes*, responsables d'environ 1% des cancers colorectaux, peuvent être classifiées en fonction du nombre, de la localisation et de la nature des polypes (adénome, hamartome, hyperplasique).¹¹ Deux gènes, *APC* et *MUTYH*, sont

TABLEAU 5 Situations cliniques évoquant une prédisposition génétique au cancer du sein/ovaire et justifiant une démarche en oncogénétique

* Le cancer de l'ovaire inclut le cancer primaire du péritoine et le cancer de la trompe de Fallope; les cancers de l'ovaire de type borderline et mucineux sont exclus.

I) Patiente avec une histoire personnelle de cancer du sein et:

- Age au diagnostic <40 ans
- Cancer «triple-négatif» (RE, RP, HER2 nég.) ≤60 ans
- Age au diagnostic ≤50 ans avec 1 parente proche avec un cancer du sein ≤50 ans
- Cancer du sein controlatéral si 1^{er} cancer diagnostiqué ≤50 ans
- Cancer du sein avec ≥1 parente proche avec un cancer de l'ovaire*
- Cancer du sein avec ≥2 parentes proches avec un cancer du sein
- Un parent proche de sexe masculin avec un cancer du sein
- Histoire personnelle de cancer de l'ovaire
- Origine juive ashkénaze

II) Patiente avec une histoire personnelle de cancer de l'ovaire et:

- Tumeur de haut grade de type séreux
- Histoire personnelle de cancer du sein
- Une ou plusieurs parentes proches avec un cancer de l'ovaire
- Un(e) ou plusieurs parent(e)s proches, de sexe masculin ou féminin avec cancer du sein
- Origine juive ashkénaze

III) Homme avec une histoire personnelle de cancer du sein et:

- Un ou plusieurs parents proches de sexe masculin avec un cancer du sein
- Une ou plusieurs parentes proches de sexe féminin avec un cancer du sein ou un cancer de l'ovaire
- Origine juive ashkénaze

IV) Personne non affectée si parent(e) proche avec un variant pathogénique *BRCA1/BRCA2* connu

Remarques

Certaines situations particulières doivent être discutées individuellement, p. ex. le carcinome canalaire *in situ* (DCIS) diagnostiqué à un jeune âge (<40 ans). Envisager un conseil génétique lors d'antécédents familiaux de cancer associant, outre le cancer du sein, des cancers du pancréas ou de la prostate (en particulier si ≤60 ans), ou des sarcomes (≤45 ans), ou des gliomes, ou des carcinomes de la glande surrénale ou en cas d'agrégations familiales complexes associant plusieurs tumeurs malignes diagnostiquées à un jeune âge.

(Adapté de «Centres du sein – CHUV, HUG, Hôpital cantonal de Fribourg-Hôpital Daler, Hôpital neuchâtelois, Hôpital du Valais – Recommandations de pratique clinique» v. 2016).

impliqués dans les polyposes adénomateuses (tableau 4). Toutefois, la plupart des patients présentant moins de 100 polypes adénomateux ne sont pas porteurs de mutations dans ces gènes.

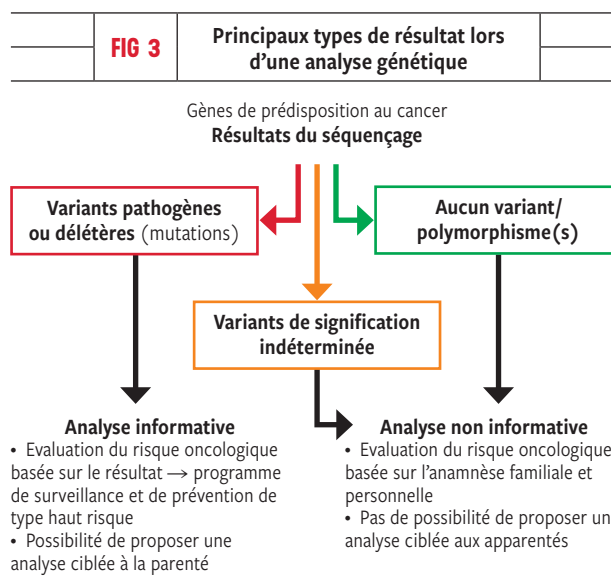
2) Le syndrome de Lynch, anciennement syndrome HNPCC (*hereditary non polyposis colorectal cancer*), est le syndrome de cancer colorectal héréditaire le plus fréquent (2 à 4% des cancers incidents). Des tumeurs malignes touchant d'autres organes que le gros intestin, en particulier l'utérus (endomètre) et plus rarement les ovaires, l'estomac, l'intestin grêle, les voies biliaires ou urinaires (uretères) peuvent également être associées. Le syndrome de Lynch est principalement causé par des mutations de l'un des quatre gènes du système *DNA mismatch repair* (MMR): *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* et *PMS2*. Plus de 90% des cancers survenant dans le cadre de ce syndrome héréditaire présentent une instabilité des séquences microsatellitaires et la perte d'expression de ces protéines MMR en immunohistochimie. La recherche de ces caractéristiques tumorales est utilisée comme pré-screening du syndrome de Lynch (figure 2).¹¹ Un pré-screening pathologique est rencontré dans 10 à 15% des cancers colorectaux sporadiques, habituellement en lien avec une inactivation épigénétique de *MLH1* (*CpG island methylator phenotype*). Dans ce cas, une mutation spécifique du gène *BRAF* (c.1799T>A/p.V600E) est régulièrement retrouvée et l'hypothèse d'un syndrome de Lynch peut alors être écartée (figure 2).

Pour les cancers du sein, les situations cliniques retenues pour proposer une démarche en oncogénétique tiennent compte des caractéristiques des tumeurs mammaires dans la population générale: prévalence, âge au diagnostic, sous-types histologiques, autres cancers associés (tableau 5).

Parmi les gènes de susceptibilité au cancer du sein associés à une pénétrance élevée, *BRCA1* et *BRCA2* sont les plus fréquents et les mieux caractérisés.¹² Plus de 800 variants pathogènes distincts et plus de 1000 variants de signification indéterminée ont été décrits dans chacun de ces gènes (figure 3).¹³ Des mutations germinales de *BRCA1/BRCA2* ont été retrouvées chez environ 10% des patientes ayant développé un cancer du sein «triple négatif» (récepteurs hormonaux et HER2 négatifs), ceci indépendamment de l'histoire familiale.¹⁴

PERSPECTIVES ET CONCLUSION

Le séquençage de l'ADN à haut débit (*next generation sequencing*) et son implémentation rapide pour les analyses génétiques discutées dans un cadre clinique ouvrent des perspectives considérables avec la possibilité de dépister simultanément plusieurs régions génomiques sélectionnées (panel de gènes), l'exome (partie codante de l'ADN) et ultimement le génome, ceci à moindre coût et dans un délai raisonnable. Ce remarquable développement technologique s'accompagne de nouveaux défis pour les oncogénéticiens: adaptation du conseil génétique, gestion de variants multiples de signification indé-



terminée, interrogations d'ordres éthique, légal et psychosocial. Ainsi, seule l'identification de variants pathogènes dans les gènes de prédisposition est utilisable sur le plan clinique, car le lien avec l'augmentation du risque de pathologie tumorale est reconnu (figure 3). Par ailleurs, il conviendra aussi d'intégrer les facteurs environnementaux et d'autres facteurs génétiques (gènes modificateurs) dans une vision toujours plus intégrative du risque oncologique.¹⁵ Dans ce sens, l'anamnèse familiale, malgré ses limites évidentes, demeure un outil essentiel dans cette évaluation.

Les médecins-traitants, après avoir aidé à reconnaître les situations justifiant une évaluation oncogénétique, joueront un rôle toujours essentiel dans l'accompagnement de leurs patients durant cette démarche et dans leur adhésion à des mesures particulières de surveillance et de prévention dont l'efficacité est reconnue, ce qui demeurent l'un des objectifs principaux de l'oncologie prédictive.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les prédispositions génétiques au cancer ne sont pas exceptionnelles
- L'anamnèse oncologique familiale est une information solide permettant l'identification de syndromes de prédisposition héréditaire au cancer
- Certains antécédents oncologiques personnels et/ou familiaux peuvent aider les cliniciens à proposer une évaluation oncogénétique
- La recherche des principales prédispositions génétiques au cancer s'inscrit dans un cadre clinique

1 Mucci LA, Hjelmborg JB, Harris JR, et al. Familial risk and heritability of cancer among twins in nordic countries. *JAMA* 2016;315:68-76.

2 ** Rahman N. Realizing the promise of

cancer predisposition genes. *Nature* 2014; 505:302-8.

3 Garber JE, Offit K. Hereditary cancer predisposition syndromes. *J Clin Oncol* 2005;23:276-92.

4 * Hampel H, Bennett RL, Buchanan A, et al. A practice guideline from the American College of Medical Genetics and Genomics and the National Society of Genetic Counselors: Referral indications for

cancer predisposition assessment. *Genet Med* 2015;17:70-87.

5 Pichert G, Stahel RA. Organizing cancer genetics programs: The Swiss model. *J Clin Oncol* 2000;18(Suppl.):65S-9.

- 6 Guttmacher AE, Collins FS, Carmona RH. The family history – more important than ever. *N Engl J Med* 2004;351:2333-6.
- 7 Doerr M, Teng K. Family history: Still relevant in the genomics era. *Cleve Clin J Med* 2012;79:331-6.
- 8 Foulkes WD, Knoppers BM, Turnbull C. Population genetic testing for cancer susceptibility: Founder mutations to genomes. *Nat Rev Clin Oncol* 2016;13:41-54.
- 9 Verkooijen HM, Fioretta G, Chappuis PO, et al. Set-up of a population-based familial breast cancer registry in Geneva, Switzerland: Validation of first results. *Ann Oncol* 2004;15:350-3.
- 10 ** Lu KH, Wood ME, Daniels M, et al. American Society of Clinical Oncology Expert Statement: Collection and use of a cancer family history for oncology providers. *J Clin Oncol* 2014;32:833-40.
- 11 Syngal S, Brand RE, Church JM, et al. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol* 2015;110:223-62.
- 12 * Couch FJ, Nathanson KL, Offit K. Two decades after BRCA: Setting paradigms in personalized cancer care and prevention. *Science* 2014;343:1466-70.
- 13 Richards S, Aziz N, Bale S, 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;17:405-24.
- 14 Couch FJ, Hart SN, Sharma P, et al. Inherited mutations in 17 breast cancer susceptibility genes among a large triple-negative breast cancer cohort unselected for family history of breast cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:304-11.
- 15 ** Slavin TP, Niell-Swiler M, Solomon I, et al. Clinical application of multigene panels: Challenges of next-generation counseling and cancer risk management. *Front Oncol* 2015;5:208.

* à lire

** à lire absolument