

**Colloque des réseaux de  
suivi SAR-APHP et PRED-IdF  
labellisés par l'INCa**

**LUNDI 29 MAI 2017**



# Analyse NGS et prédisposition génétique au cancer du sein et de l'ovaire

Florence Coulet

UF d'Oncogénétique et Angiogénétique Moléculaire

Département de Génétique

Centre de Génétique Moléculaire et Chromosomique

Pôle de Biologie



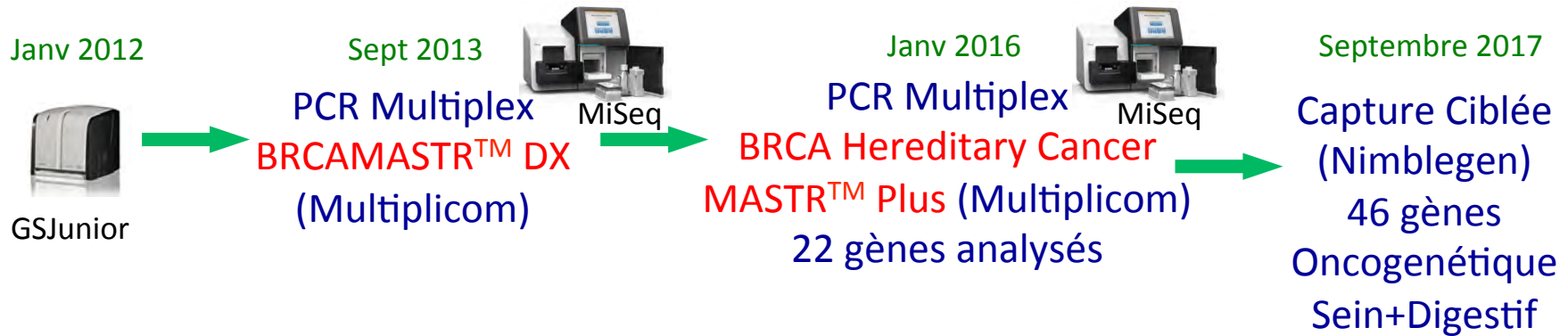
ASSISTANCE  
PUBLIQUE HÔPITAUX  
DE PARIS  
**CANCER AP-HP**



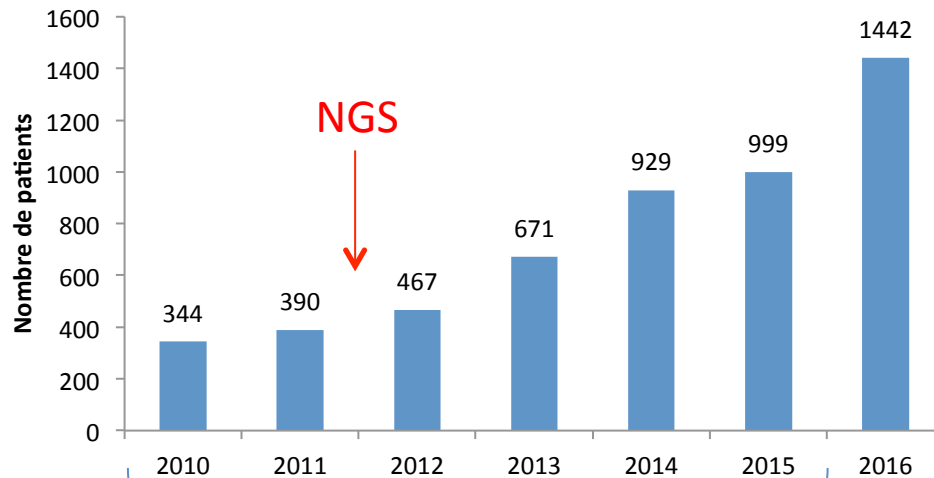
**UPMC**  
SORBONNE UNIVERSITÉS

**IUC**  
INSTITUT UNIVERSITAIRE DE CANCÉROLOGIE  
FACULTÉ DE MÉDECINE PIERRE & MARIE CURIE

# NGS: Activité PSL et Evolution



Nombre de cas index testés  
Prédisposition cancer du sein et/ou de l'ovaire



BRCA1+BRCA2

BRCA1+2: n= 173

Panel de 22 gènes: n= 1269



Choix technologiques  
adaptés à la rigueur d'un  
laboratoire de diagnostic et  
au nombre de cas à tester

# Recommandations nationales du Groupe Génétique et Cancer

Gène	Transcrit de référence	Chromosome
<b>BRCA1</b>	NM_007294	chr17
<b>BRCA2</b>	NM_000059	chr13
<b>CDH1</b>	NM_004360	chr16
<b>MLH1</b>	NM_000249	chr3
<b>MSH2</b>	NM_000251	chr2
<b>MSH6</b>	NM_000179	chr2
<b>PALB2</b>	NM_024675	chr16
<b>PTEN</b>	NM_000314	chr10
<b>RAD51C</b>	NM_058216	chr17
<b>RAD51D</b>	NM_002878	chr17
<b>TP53</b>	NM_000546	chr17
<b>ATM</b>	NM_000051	chr11
<b>BARD1</b>	NM_000465	chr2
<b>BLM</b>	NM_000057	chr15
<b>BRIP1</b>	NM_032043	chr17
<b>CHEK2</b>	NM_007194	chr22
<b>MRE11A</b>	NM_005591	chr11
<b>MUTYH</b>	NM_001048171	chr1
<b>NBN</b>	NM_002485	chr8
<b>RAD50</b>	NM_005732	chr5
<b>STK11</b>	NM_000455	chr19
<b>XRCC2</b>	NM_005431	chr7

gènes à risque de cancer associé, établi et élevé pour la prédisposition au cancer du sein et/ou de l'ovaire (RR> 3)

Gènes à risque de cancer associé faible (RR< 3) ou mal déterminé dans le cadre de la prédisposition au cancer du sein et/ou de l'ovaire



Réunion du 27 Janvier 2017  
Groupe Génétique et Cancer  
Restitution Groupe de travail HBOC  
Etudes bibliographiques  
Gènes et risque de prédisposition  
au cancer du sein et/ou de l'ovaire

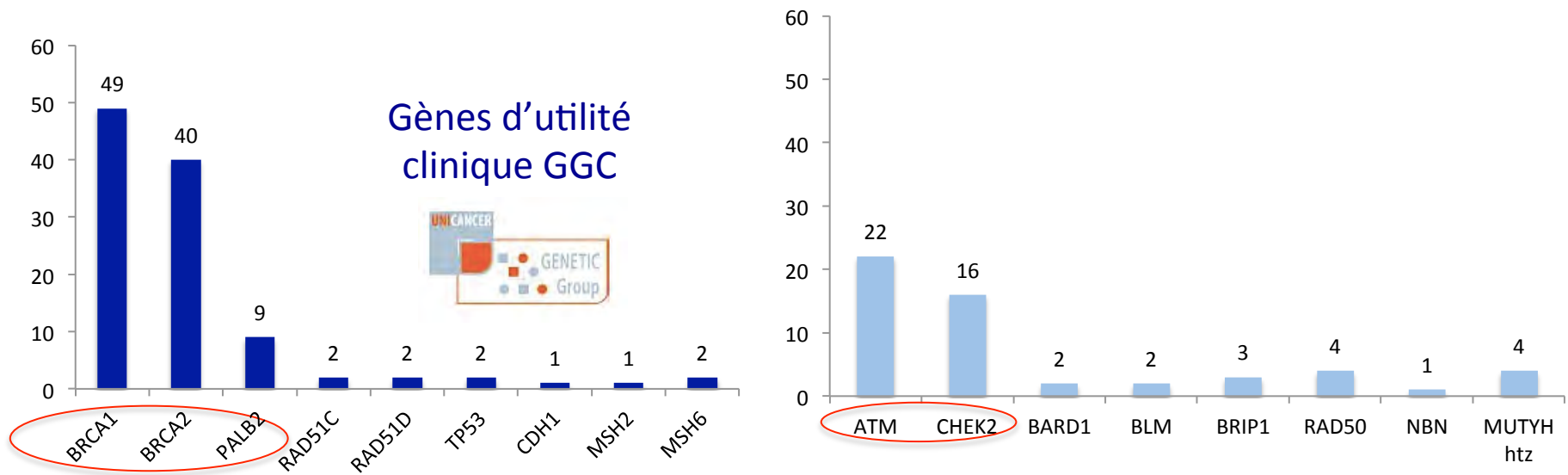
Discussion Groupe laboratoires  
Prévue 6 juin 2017



# Résultats PSL : expérience panels de gènes et prédisposition sein/ovaire

Expérience PSL n= 1301

Nombres de variants de classe 4 et 5 dans différents gènes  
= 13%



Littérature: Shirts BH et al, Genet Med. 2016

Total 1462 patients Sein/Colon/Divers = 12% de mutations (classes 4 et 5)

## Les Risques : Aspects juridiques

- **Les délais** trop longs: réduction en cours grâce à automatisation mais difficultés d'interprétation, carence en biologistes
- **En dire trop**: attention aux consentements adaptés (lien entre labo et prescripteurs), conséquences des gestes de dépistage
- **Ne pas en dire assez**: rendu partiel de résultats
- **Interprétation** des résultats: *variants de signification inconnue*, évolutions, bases de données

# Conclusion

## Panels de gènes

- **Apport**
  - Augmentation du taux « d'élucidation » des familles mais modérée
  - Diagnostic exhaustif des mutations (multiples gènes, mutations ponctuelles et réarrangements de grande taille)
  - Identification de mutation hors phénotype (mais difficulté dans certains contextes cliniques (ex MMR))
- **Délai de rendu du résultat**
  - Retard accumulé mais automatisation et grandes séries de capture à venir
  - Augmentation du temps d'interprétation biologiste
- **Des familles inexpliquées encore ...**
  - Autres types de mutations (à distance dans les introns...)
  - Variants de signification inconnue ( $\approx 40\%$ )
- **Perspectives et évolution**
  - Elargissement des panels et automatisation (capture ciblée)
  - Interrelation étroite nécessaire Prescripteurs-laboratoire
  - Classification des VSI : base de données multigroupes, analyse ARN
  - Etude TUMOSPEC
  - Test sur ADN constitutionnel et/ou tumoral (thérapeutiques ciblées)