

RÉSUMÉ

TESTS ONCOGÉNÉTIQUES ET SUIVI DES FEMMES ATTEINTES D'UNE FORME HÉRÉDITAIRE DE CANCER DU SEIN OU DE L'OVAIRE, D'UN SYNDROME DE LI-FRAUMENI OU D'UN SYNDROME DE COWDEN





Le Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé

Le Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé est un parastatal, créé par la loi-programme (1) du 24 décembre 2002 (articles 259 à 281), sous tutelle du Ministre de la Santé publique et des Affaires sociales. Il est chargé de réaliser des études éclairant la décision politique dans le domaine des soins de santé et de l'assurance maladie.

Conseil d'Administration

	Membres effectifs	Membres suppléants
Président	Pierre Gillet	
Fonctionnaire dirigeant de l'INAMI (vice président)	Jo De Cock	Benoît Collin
Président du SPF Santé publique (vice président)	Dirk Cuypers	Christiaan Decoster
Président du SPF Sécurité sociale (vice président)	Frank Van Massenhove	Jan Bertels
Administrateur général de l'AFMPS	Xavier De Cuyper	Greet Musch
Représentants du ministre de la Santé publique	Brieuc Van Damme	Koen Vandewoude
	Ri De Ridder	Yolande Avontroodt
Représentants du ministre des Affaires sociales	Bert Winnen	Magali Pirson
	Johan De Haes	Dirk Ramaekers
Représentants du Conseil des ministres	Jean-Noël Godin	Natacha Beugnier
	Marc Loix	Tijs Neutens
Agence intermutualiste	Michiel Callens	Frank De Smet
	Patrick Verertbruggen	Jean-Marc Laasmans
	Xavier Brenez	Geert Messiaen
Organisations professionnelles représentatives des médecins	Marc Moens	Roland Lemye
Organisations professionnelles représentatives des infirmiers	Jean-Pierre Baeyens	Rita Cuypers
Fédérations hospitalières	Ellen De Wandeler	Ludo Meyers
	Myriam Hubinon	Olivier Thonon
Partenaires sociaux	Johan Pauwels	Katrien Kesteloot
	Jean-Claude Praet	Pierre Smiets
Chambre des Représentants	Rita Thys	Catherine Rutten
	Paul Palsterman	Celien Van Moerkerke
	<i>En cours de désignation</i>	



Contrôle

Commissaire du Gouvernement

Steven Sterckx

Direction

Directeur Général
Directeur Général Adjoint
Directeurs du programme d'études

Raf Mertens
Christian Léonard
Kristel De Gauquier
Dominique Paulus

Contact

Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE)
Doorbuilding (10^e étage)
Boulevard du Jardin Botanique, 55
B-1000 Bruxelles
Belgique

T +32 [0]2 287 33 88
F +32 [0]2 287 33 85
info@kce.fgov.be
<http://www.kce.fgov.be>

RÉSUMÉ

TESTS ONCOGÉNÉTIQUES ET SUIVI DES FEMMES ATTEINTES D'UNE FORME HÉRÉDITAIRE DE CANCER DU SEIN OU DE L'OVAIRE, D'UN SYNDROME DE LI-FRAUMENI OU D'UN SYNDROME DE COWDEN

JO ROBAYS, SABINE STORDEUR, FRANK HULSTAERT, TOM VAN MAERKEN, KATHLEEN CLAES, NICOLAS JANIN, GERT MATTHIJS, DAPHNÉ 'T
KINT DE ROODENBEKE, MARTINE BERLIERE, HANS WILDIERS, BRUCE POPPE



COLOPHON

Titre :	Tests oncogénétiques et suivi des femmes atteintes d'une forme héréditaire de cancer du sein ou de l'ovaire, d'un syndrome de Li-Fraumeni ou d'un syndrome de Cowden – Résumé
Auteurs :	Jo Robays (KCE), Sabine Stordeur (KCE), Frank Hulstaert (KCE), Tom van Maerken (UZ Gent), Kathleen Claes (UZ Gent), Nicolas Janin (Cliniques universitaires Saint-Luc), Gert Matthijs (KULeuven), Daphné 't Kint de Roodenbeke (Institut Jules Bordet), Martine Berlière (Cliniques universitaires Saint-Luc), Hans Wildiers (KULeuven), Bruce Poppe (UZ Gent)
Coordinateur de projet et superviseur senior :	Sabine Stordeur (KCE)
Relecture :	Germaine Hanquet (KCE), Françoise Mambourg (KCE), Raf Mertens (KCE)
Stakeholders :	Marc Abramowicz (College of Human Genetics), Bettina Blaumeiser (Vlaamse Vereniging voor Obstetrie en Gynecologie (VVOG)), Frédéric Buxant (Groupement des Gynécologues Obstétriciens de Langue Française de Belgique (GGOLFB)), Birgit Carly (Royal Belgian Society for Surgery (RBSS)), An Claes (Vlaamse Liga tegen kanker), Pino Cusumano (SBS – BVS), Karin Dahan (Belgian Society for Human Genetics (BeSHG)), Laurence Delle Vigne (GGOLFB), Pascale Hilbert (BeSHG), Jacques De Grève (Belgian Society of Medical Oncology (BSMO)), Bart Garmyn (Domus Medica), Karin Leunen (VVOG), Ward Rommel (Vlaamse Liga tegen kanker), Didier Vander Steichel (Fondation Contre le Cancer – Stichting tegen Kanker), Susanne Crombach (BRCA.be)
Validateurs externes :	Ora Karp Gordon (UCLA Geffen School of Medicine, Los Angeles, USA), Eric Legius (UZ Leuven), Catherine Sibille (Institut Jules Bordet), Marc Tischkowitz (Department of Medical Genetics, University of Cambridge, UK)
Autres intérêts déclarés :	Appartenance à un groupe de parties prenantes pour lequel les résultats de ce rapport pourraient avoir un impact : Bettina Blaumeiser (VVOG, College Medische Genetica), Jacques De Grève (BSMO), Eric Legius (College of genetics) Honoraires ou autres compensations pour la rédaction d'une publication ou la collaboration à un tel travail : Jacques De Grève (comité consultatif Astra Zeneca, études cliniques pour Olaparib), Bart Garmyn (Domus Medica, directive Breast Cancer Screening) Bourse, honoraire ou fonds pour un membre du personnel ou toute autre forme de compensation pour la conduite d'une recherche: Jacques De Grève (chercheur Olaparib), Ora Karp Gordon (Chercheur impliqué dans plusieurs études – BRCA1/2, PALB2 and exome sequencing cancer genes in general population), Marc Tischkowitz (programme de recherche du cancer héréditaire au Department of Medical Genetics at the University of Cambridge) Consultance ou emploi dans une société, association ou organisation à laquelle les résultats de ce rapport peuvent apporter des gains ou des pertes : Jacques De Grève (comité consultatif national Astra Zeneca) Rémunération pour une communication, subside de formation, prise en charge de frais de voyage ou paiement



pour participation à un symposium : Ora Karp Gordon (National Society of Genetic Counselors, Annual Education Conference 2014; conférencier invité, voyage subsidié)

Présidence ou fonction de responsable au sein d'une institution, d'une association, d'un département ou d'une autre entité pour lequel/laquelle les résultats de ce rapport pourraient avoir un impact : Bettina Blaumeiser (Centrum Medische Genetica Antwerpen, BRCA vzw), Eric Legius (Centrum voor Menselijke Erfelijkheid Leuven)

Layout:

Ine Verhulst

Disclaimer:

- **Les experts externes ont été consultés sur une version (préliminaire) du rapport scientifique. Leurs remarques ont été discutées au cours des réunions. Ils ne sont pas co-auteurs du rapport scientifique et n'étaient pas nécessairement d'accord avec son contenu.**
- **Une version (finale) a ensuite été soumise aux validateurs. La validation du rapport résulte d'un consensus ou d'un vote majoritaire entre les validateurs. Les validateurs ne sont pas co-auteurs du rapport scientifique et ils n'étaient pas nécessairement tous les trois d'accord avec son contenu.**
- **Finalement, ce rapport a été approuvé à l'unanimité par le Conseil d'administration.**

Le KCE reste seul responsable des erreurs ou omissions qui pourraient subsister de même que des recommandations faites aux autorités publiques.

Date de publication :

13 janvier 2015

Domaine :

Good Clinical Practice (GCP)

MeSH :

Breast Neoplasms; Li-Fraumeni Syndrome; Hamartoma Syndrome, Multiple; Genetic testing; Genetic Predisposition to disease

Classification NLM :

WP 870

Langue :

Français

Format :

Adobe® PDF™ (A4)

Dépot légal :

D/2015/10.273/07

Copyright :

Les rapports KCE sont publiés sous Licence Creative Commons « by/nc/nd »

<http://kce.fgov.be/fr/content/a-propos-du-copyright-des-rapports-kce>.





Comment citer ce rapport ?

Robays J, Stordeur S, Hulstaert F, van Maerken T, Claes K, Janin N, Matthijs G, 't Kint de Roodenbeke D, Berlière M, Wildiers H, Poppe B. Tests oncogénétiques et suivi des femmes atteintes d'une forme héréditaire de cancer du sein ou de l'ovaire, d'un syndrome de Li-Fraumeni ou d'un syndrome de Cowden – Résumé. Good Clinical Practice (GCP). Bruxelles: Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE). 2015. KCE Reports 236Bs. D/2015/10.273/07.

Ce document est disponible en téléchargement sur le site Web du Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé.



■ PRÉFACE

Le concept de *littératie en santé* a aujourd'hui le vent en poupe : il désigne le niveau de connaissances de toute personne – patient ou citoyen – au sujet de la santé, niveau qui doit idéalement être suffisant pour lui permettre de comprendre sa propre santé et d'être en mesure de la prendre en mains. L'idée en soi est intéressante et s'inscrit bien dans la tendance actuelle à encourager l'empowerment, l'autonomie et le droit à l'autodétermination pour le patient. Mais le concept a aussi des limites. Ainsi par exemple, on ne peut pas s'attendre à ce que chacun soit en mesure d'avoir une compréhension suffisante de la portée d'un diagnostic ou d'un pronostic – souvent exprimé en probabilités – qui lui sont communiqués après un test génétique. Et encore moins de poser sur cette base des choix éclairés en accord avec son ressenti le plus profond. Cela demande donc un accompagnement, et ce d'autant plus que ces informations sont complexes, incertaines et bouleversantes.

Quand, en mai 2013, Angelina Jolie a fait le choix d'une mastectomie préventive bilatérale parce qu'elle se savait porteuse d'un « gène du cancer », et que cette décision a été médiatisée par la presse populaire du monde entier, la littératie en santé globale a aussitôt fait un bond en avant. Peu de campagnes de promotion de la santé peuvent afficher un tel impact ! Cette histoire frappe l'imagination à bien des égards,... mais restons ici dans le domaine médical. Le fait qu'une star de cinéma – icône féminine par excellence – fasse le choix d'une intervention aussi mutilante pour éviter de subir pire encore, montre à quel point les tests génétiques peuvent chambouler une vie. Et paradoxalement, la situation est peut-être plus simple quand il s'agit d'un gène qui prédit un risque élevé de cancer, car on sait alors ce qu'il est possible d'entreprendre pour 'garder le contrôle' de la situation. Cela devient plus délicat, non seulement sur le plan médical mais aussi et surtout sur le plan psychologique, et donc aussi éthique, quand le risque est moindre, ou incertain. Jusqu'où faut-il alors pousser la prévention ? Et quid du dépistage, de l'information et des examens à proposer aux membres de la famille ?

Nous n'en sommes encore qu'au tout début de l'exploration des potentialités des tests génétiques, et des conséquences de leur 'démocratisation', mais nous savons déjà que cette évolution sera inéluctable. Si nous voulons éviter que, dans les prochaines années, des milliers de patients soient confrontés à des informations dont ils ne sauront que faire, et qu'ils doivent laisser d'autres décider ce qu'il adviendra d'eux, nous devons nous entendre avec les oncologues, les généticiens et les autorités pour apporter une réponse commune à un double défi. D'une part, déterminer quels tests sont justifiés aujourd'hui sur le plan médical et éthique, et lesquels le seront éventuellement demain, et actualiser régulièrement cette évaluation. D'autre part, décider comment nous allons organiser le conseil génétique, qui doit rester indissolublement couplé à la réalisation des tests. Il s'agit de discussions que nous devons mener indépendamment des conflits d'intérêt des groupements professionnels ou producteurs de tests et de traitements associés, en gardant l'intérêt des patients au centre de nos préoccupations.

Ce guide de pratique est le deuxième rapport sur les tests oncogénétiques, dans une série de quatre. Nous espérons qu'il apportera une modeste contribution à ce débat complexe.

Christian LÉONARD
Directeur Général Adjoint

Raf MERTENS
Directeur Général



■ GLOSSAIRE

Antécédents familiaux	Les antécédents familiaux d'une maladie chez une personne font référence à la présence de la maladie chez des parents biologiques de cette personne (apparentés).
Cellules germinales	Cellules à l'origine de la formation des cellules reproductrices, à savoir les ovules ou les spermatozoïdes (c.-à-d. gamètes).
Conseil génétique	Service assuré par un professionnel de la santé qualifié fournissant une évaluation complète du risque familial pour des maladies héréditaires passant par l'analyse familiale et d'autres méthodes, l'éducation des patients, la discussion des avantages et inconvénients du dépistage génétique, l'interprétation des résultats après le dépistage (conséquences et nature de l'affection, probabilité d'en être atteint ou de la transmettre) et la discussion des options de prise en charge.
Conseiller en génétique	Professionnel de la santé fournissant aux personnes et aux familles des informations sur la nature, l'hérédité et les implications des maladies génétiques aidant à prendre des décisions médicales et personnelles éclairées. Le cas échéant, il discutera le dépistage génétique, coordonnera les tests éventuels, en interprétera les résultats et passera en revue toutes les autres options de dépistage, de surveillance, de chirurgie ou de recherche à proposer aux membres de la famille.
Gène	Unité moléculaire de l'hérédité chez un organisme vivant.
Gène BRCA1 et BRCA2	Ces deux gènes participent à la réparation des lésions que l'ADN subit régulièrement. La présence d'anomalies dans l'un de ces deux gènes perturbe cette fonction et fait augmenter fortement le risque de cancer du sein et de l'ovaire.
Parents – apparentés du premier degré	Parents biologiques les plus proches (les parents par alliance ne sont pas inclus). Ils comprennent le père, la mère, les fils, les filles, les frères et les sœurs.
Parents – apparentés du second degré	Grands-parents, petits-enfants, oncles et tantes, neveux et nièces, liés par le sang, demi-frères et demi-sœurs. Ils proviennent tant du côté maternel que du côté paternel de la famille.
Parents – apparentés du troisième degré	Arrière-grands-parents, arrière-petits-enfants, grands-oncles, grands-tantes, cousin(e)s germain(e)s, petits-neveux et petites-nièces liés par le sang. Ils proviennent tant du côté maternel que du côté paternel de la famille.
Pénétrance	Caractéristique d'un génotype ; fait référence à la probabilité qu'une affection clinique survienne lorsqu'un génotype particulier est présent.
Probant (cas index, propositus)	Personne à travers laquelle une famille atteinte d'une maladie génétique est identifiée.
Risque cumulé	Risque absolu (ou probabilité) qu'un événement survienne au cours d'un laps de temps spécifié.
Risque cumulé au cours de la vie	Risque pour une personne d'être victime d'une maladie au cours de sa vie ou d'en mourir.
Test génétique	Type de test médical identifiant des modifications dans les chromosomes, les gènes ou les protéines. Les résultats d'un test génétique peuvent confirmer ou exclure une pathologie génétique suspectée ou contribuer à établir la probabilité qu'une personne soit victime de cette pathologie ou la transmette.



■ RÉSUMÉ

1. INTRODUCTION

Les tests oncogénétiques contribuent au diagnostic de certains cancers présentant une importante composante héréditaire. Ces tests peuvent également faciliter l'identification des membres d'une famille exposés à un risque de formes particulières de cancer lorsqu'un cancer du sein/de l'ovaire est diagnostiqué chez un membre. Des critères doivent être établis pour identifier les patients et les orienter vers un Centre de Génétique Humaine spécialisé en génétique oncologique pour y bénéficier d'un conseil génétique, éventuellement suivi d'un test de mutations dans la lignée germinale.

Le moment est bien choisi pour publier ce rapport. D'une part, parce que depuis l'entrée en vigueur au 1/1/2013 de la nouvelle nomenclature pour les tests de génétique (article 33) et de la convention sur la consultation de conseil génétique, le budget octroyé par l'INAMI est réparti entre le conseil génétique (€4.288 millions) et les prestations de laboratoire (€37.795 millions)^a. Cette nouvelle convention implique le développement par les centres de génétique des activités de conseil génétique. D'autre part, parce qu'à côté de divers gènes à pénétrance élevée tels que le BRCA1 et le BRCA2, le TP53 pour le syndrome de Li-Fraumeni et le PTEN pour le syndrome de Cowden impliqués dans les formes héréditaires de cancer du sein et de cancer de l'ovaire, on identifie actuellement un nombre croissant de gènes à pénétrance modérée ou faible. Il devient donc absolument nécessaire de standardiser l'utilisation des tests oncogénétiques sur base des données scientifiques disponibles. L'identification précoce des femmes à risque permet de mettre en place des stratégies susceptibles de leur sauver la vie, dont une surveillance accrue, une chirurgie prophylactique (chirurgie de réduction du risque, mastectomie ou ablation des ovaires et des trompes) ou une hormonothérapie préventive.

^a En outre, un remboursement a été mis en place pour les tests réalisés à l'étranger (si aucun laboratoire belge spécialisé n'est apte à effectuer le test) en vue de l'analyse diagnostique d'échantillons ADN de patients (et de membres de leur famille) souffrant de cancers ou de maladies rares.



Ce guide de pratique clinique est basé sur la collaboration du Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE), du Collège de Génétique Humaine et du Collège d'Oncologie. Il complète le guide de pratique récemment publié sur le dépistage du cancer du sein¹ et constitue le deuxième rapport d'une courte série consacrée aux tests oncogénétiques.

2. OBJECTIFS ET CHAMP D'APPLICATION

Ce guide de pratique fournit des recommandations basées sur les données scientifiques actuelles pour l'identification des patientes atteintes de cancer du sein et/ou de l'ovaire et des membres de leur famille et pour leur orientation vers un Centre de Génétique Humaine spécialisé en génétique oncologique où elles pourront y bénéficier d'une consultation de conseil génétique, éventuellement suivie d'une recherche de mutations germinales. Les cliniciens sont encouragés à interpréter ces recommandations à la lumière de la situation, des valeurs et des préférences de chaque patiente/personne.

Ce guide de pratique porte sur les aspects des tests oncogénétiques du cancer du sein et du cancer de l'ovaire, et plus particulièrement du cancer du sein héréditaire, du syndrome de Li-Fraumeni et du syndrome de Cowden. Il ne couvre pas d'autres syndromes également associés à un risque accru de cancer du sein, comme le syndrome de Peutz-Jeghers (lié au gène STK11), l'ataxie télangiectasie (liée au gène ATM), le cancer gastrique diffus héréditaire (lié au gène CDH1), la neurofibromatose de type 1 (liée à des mutations du gène NF1) ou la néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (causée par des mutations germinales inactivant le gène suppresseur de tumeurs MEN1).² Ce guide se limite au test et ne se prononce donc pas sur les traitements prophylactiques ultérieurs, tels que la chimioprévention (hormonothérapie par tamoxifène, p. ex.) ou la chirurgie de réduction des risques.



3. MÉTHODES

3.1. Questions de recherche clinique

La directive actuelle se penche sur les questions cliniques suivantes :

- Cancer du sein héréditaire
 - Comment identifier les femmes exposées à un risque héréditaire de cancer du sein d'après les antécédents familiaux ?
 - Quels sont les outils d'évaluation existants ?
 - Dans quelle mesure sont-ils valides et applicables dans le contexte belge ?
 - Parmi les femmes chez lesquelles une élévation potentielle du risque de cancer du sein d'origine héréditaire a été identifiée, comment sélectionner celles qui ont intérêt à se prêter à un test génétique ?
 - Quels sont les outils d'évaluation existants ?
 - Dans quelle mesure sont-ils valides et applicables dans le contexte belge ?
 - Pour quels gènes existe-t-il des tests présentant une utilité clinique ?
- Syndrome de Li-Fraumeni
 - Quels sont les critères de dépistage ?
 - Quels sont les outils d'évaluation existants ?
 - Dans quelle mesure sont-ils valides et applicables dans le contexte belge ?
- Syndrome de Cowden
 - Quels sont les critères de dépistage ?
 - Quels sont les outils d'évaluation existants ?
 - Dans quelle mesure sont-ils valides et applicables dans le contexte belge ?

3.2. Revue de la littérature

Des recherches indépendantes ont été menées pour le cancer du sein héréditaire, le syndrome de Li-Fraumeni et le syndrome de Cowden.

Une recherche des guides de pratique clinique publiés a d'abord été réalisée pour vérifier si des guides récents de haute qualité répondant aux questions de recherche clinique étaient disponibles. Des guides de pratique clinique ont été identifiés sur les sites du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (<http://www.nccn.org/>), du National Guideline Clearinghouse (<http://www.guideline.gov/>), du NICE (<http://www.nice.org.uk>) et du Guidelines International Network (www.g-i-n.net). La qualité des guides de pratique a été évaluée au moyen de l'échelle AGREE II.

Pour chaque question de recherche, des revues systématiques de la littérature scientifique ont été recherchées dans MEDLINE, Embase et la Cochrane Library (base de données Cochrane, DARE et base de données HTA). Lorsqu'une revue systématique récente de haute qualité était disponible, une recherche d'études originales publiées après la date de recherche de la revue systématique a été réalisée dans MEDLINE et Embase. Si aucune revue systématique n'était disponible, une recherche d'études originales a été effectuée dans les mêmes bases de données sans restriction temporelle. Des membres du groupe de développement du guide de pratique (GDG) ont en outre été consultés pour identifier des données scientifiques pertinentes supplémentaires, éventuellement omises par la recherche. Le site Internet « Gene reviews » a été examiné en cas de besoin pour obtenir des clarifications ; s'il fournit des informations générales intéressantes, ce site se base en effet principalement sur des avis d'experts.



3.3. Évaluation de la qualité

La qualité des revues systématiques a été évaluée au moyen de la grille d'évaluation AMSTAR. La qualité des essais contrôlés randomisés a été évaluée au moyen de l'outil Cochrane (Cochrane Collaboration's Risk of Bias Tool).

3.4. Extraction des données et synthèse des données scientifiques

Pour chaque question clinique, les données probantes et les recommandations ont été recherchées et synthétisées. La mise à jour a permis de répertorier les faits nouveaux identifiés dans les revues systématiques et les études primaires récentes.

3.5. Formulation des recommandations

Un groupe de développement du guide de pratique (GDG) composé des auteurs répertoriés dans le colophon a été mis sur pied. Les tableaux des données scientifiques et les recommandations provisoires ont été préparés par le KCE et communiqués au GDG une semaine avant chaque réunion. Les recommandations ont été modifiées lorsque de nouvelles données probantes le justifiaient. Sur base des débats de la première réunion, une deuxième série de recommandations provisoires a été préparée et communiquée une fois de plus au GDG en vue de son approbation finale. En raison des limitations méthodologiques actuelles du système GRADE pour les tests diagnostiques, GRADE n'a pas été appliqué aux recommandations de ce rapport.

Les recommandations provisoires ont ensuite été transmises aux parties prenantes (associations de médecins et organisations de patients) ciblées par ce guide de pratique. Il a été demandé à chaque association de désigner au moins un représentant clé pour réviser le guide provisoire. Tous les représentants et leurs associations sont répertoriés dans le colophon, dans la rubrique des parties prenantes. Ils ont fait office d'examineurs externes du guide de pratique provisoire et ont assigné à chaque recommandation un score allant de 1 (« totalement en désaccord ») à 5 (« totalement d'accord ») et débattu des recommandations lors d'une réunion.

Le rapport a enfin été validé par quatre évaluateurs externes, dont les noms figurent dans le colophon. Leurs commentaires et questions ont été transmis aux membres du GDG en vue de finaliser le rapport scientifique (novembre 2014).

Les déclarations de conflit d'intérêts des experts externes, des parties prenantes et des évaluateurs figurent dans le colophon.



4. RECOMMANDATIONS CLINIQUES

Le détail des données scientifiques utilisées pour formuler les recommandations ci-dessous est disponible dans le rapport scientifique et ses annexes. Les tableaux ci-dessous suivent l'ordre des chapitres du rapport scientifique.

4.1. Cancer du sein héréditaire

4.1.1. *Critères d'orientation vers un Centre de Génétique Humaine spécialisé en génétique oncologique et de suivi des femmes exposées à un risque de cancer du sein héréditaire*

Recommandations

1. APPROCHE GÉNÉRALE

- L'orientation vers un Centre de Génétique Humaine spécialisé en génétique oncologique doit être envisagée pour les femmes dont les antécédents familiaux suggèrent un risque héréditaire de cancer du sein afin que ces femmes, qu'elles souffrent ou non de ce type de cancer, bénéficient d'un conseil et d'un test génétique. Si la personne consulte alors qu'elle n'est pas elle-même atteinte d'un cancer du sein, nous recommandons que le médecin référent l'invite à demander à un membre de sa famille qui en est atteint de se présenter, si c'est possible.
- Le dépistage génétique d'une famille doit idéalement commencer par l'analyse d'une personne atteinte (test génétique/recherche de mutation) afin d'essayer d'identifier une mutation de l'un des gènes prédisposants (p. ex. BRCA1, BRCA2 ou TP53). Pour les femmes atteintes d'un cancer du sein/ovaire, le timing du conseil et du test génétique doit être compatible avec le traitement à instaurer.
- Si une mutation génétique est identifiée, l'analyse ultérieure des membres de la famille doit adopter une approche par étapes basée sur le degré de parenté. Des exceptions à l'approche de l'analyse des membres de la famille par étapes sont acceptées pour les apparentés qui seraient décédés ou qui ne peuvent être contactés pour une raison quelconque, en tenant compte des éléments des antécédents familiaux décrits ci-après.

2. ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX

Les éléments suivants des antécédents de la personne doivent être pris en compte pour déterminer si elle est à haut risque, mais une certaine latitude est laissée au jugement clinique :

La personne dont la famille est évocative est considérée comme à haut risque pour le cancer du sein héréditaire lorsqu'il existe dans sa famille :

- deux apparentés du premier ou deuxième degré issus du même côté de la famille ayant reçu un diagnostic de cancer du sein à un âge inférieur à 50 ans en moyenne (au moins un doit être un apparenté du premier degré)
OU
- trois apparentés du premier ou deuxième degré issus du même côté de la famille ayant reçu un diagnostic de cancer du sein à un âge inférieur à 60 ans en moyenne (au moins un doit être un apparenté du premier degré)
OU



- quatre apparentés issus du même côté de la famille ayant reçu un diagnostic de cancer du sein à n'importe quel âge (au moins un doit être un apparenté du premier degré).

Toutes les familles ne s'avéreront toutefois pas évocatrices. Dans ce cas, le seuil de dépistage doit être déterminé au cas par cas après l'évaluation initiale dans un Centre de Génétique Humaine spécialisé en génétique oncologique.

Les cliniciens doivent solliciter des conseils supplémentaires auprès d'un centre de génétique spécialisé en oncologie pour les familles qui, en plus d'un cancer du sein, présentent l'un des facteurs suivants :

- groupes ethniques porteurs d'une mutation fondatrice^b ;
- cancer du sein bilatéral ;
- cancer du sein masculin ;
- cancer de l'ovaire ;
- sarcome chez un apparenté âgé de moins de 45 ans ;
- carcinome corticosurrénalien infantile ou gliome ;
- profils complexes de cancers multiples à un jeune âge ;
- cancer du sein triple négatif avant l'âge de 60 ans.

Les cliniciens doivent également envisager d'orienter leurs patientes vers un centre de génétique spécialisé en oncologie en cas de :

- cancer du sein diagnostiqué à un âge très précoce (< 35 ans) ;
- cancer épithélial de l'ovaire ;
- cancer du pancréas et deux apparentés du premier degré atteints de cancer du pancréas, de l'ovaire ou du sein.

3. RECOMMANDATIONS SUPPLÉMENTAIRES

- Une évaluation du risque individuel doit être proposée aux femmes exposées à un risque élevé de cancer du sein d'après les critères susmentionnés afin de leur offrir des conseils personnalisés sur la stratégie de dépistage et de surveillance, les tests génétiques et les mesures prophylactiques. L'évaluation du risque individuel doit être assurée par des professionnels suffisamment compétents et expérimentés, et doit intégrer une consultation de conseil approfondi et accorder une attention suffisante aux préférences de la patiente et au soutien à lui apporter.

^b Une mutation fondatrice survient plus fréquemment chez les descendants d'un groupe d'ancêtres communs en raison de leur isolement géographique ou ethnique (population fondatrice)



- L'utilisation de modèles prédictifs peut être envisagée.
- Lors de l'utilisation d'un modèle prédictif formel, une valeur seuil indicative pour la probabilité de présence de la mutation des gènes BRCA1/2 de 5 à 10% peut être appliquée. Si un modèle de prédiction est utilisé, alors la limite inférieure pour prescrire un test est de 5% ; sinon, les critères des tests diagnostiques pour le syndrome héréditaire de cancer du sein et/ou de l'ovaire doivent être utilisés (« Guidelines for hereditary breast and/or ovarian cancer syndrome diagnostic testing criteria » publiés par le Collège de Génétique Humaine sur <http://www.beshg.be>.)
- Si l'utilisation ou l'interprétation des méthodes de calcul de probabilité de mutation génétique sont problématiques, nous recommandons de se référer au guide de pratique sur les critères des tests diagnostiques pour le syndrome héréditaire de cancer du sein et/ou de l'ovaire (« Guidelines for hereditary breast and/or ovarian cancer syndrome diagnostic testing criteria » publiés par le Collège de Génétique Humaine sur <http://www.beshg.be>).
- Aucune recommandation ne peut être formulée à ce jour sur le dépistage des gènes à pénétrance faible ou modérée dans la pratique clinique courante, étant donné que les implications cliniques de ces tests restent controversées. Les données futures pourraient cependant nous en apprendre davantage sur l'utilité clinique de la recherche de gènes prédisposants supplémentaires pour le cancer du sein. Dans ce contexte, il a été découvert dernièrement que le PALB2 possède une pénétrance aussi élevée que le BRCA2 dans les cohortes de naissances récentes.³

4. SUIVI DES FEMMES À HAUT RISQUE

- Une IRM annuelle est recommandée à partir de l'âge de 25 ans chez les femmes exposées à un risque élevé avéré de cancer du sein.
- La mammographie de dépistage doit être utilisée avec prudence entre l'âge de 30 ans et 40 ans et doit être évitée avant l'âge de 30 ans.
- Pour les femmes porteuses d'une mutation avérée de BRCA1 ou de BRCA2 (ou présentant un risque élevé similaire d'après d'autres informations) optant pour le dépistage plutôt que pour une mastectomie bilatérale prophylactique, une IRM annuelle et une mammographie annuelle séparées de six mois peuvent être réalisées à partir de l'âge de 40 ans.
- L'échographie est utile pour réduire le nombre de faux positifs lorsque l'IRM est difficile à interpréter.

4.2. Syndrome de Li-Fraumeni

4.2.1. Introduction

Le syndrome de Li-Fraumeni (LFS) est un syndrome cancéreux ayant un mode de transmission autosomique dominant causé par des mutations germinales hétérozygotes du gène TP53. La moitié des patients atteints d'un LFS est victime d'au moins un cancer associé au LFS avant l'âge de 30 ans. Si le LFS peut s'accompagner de nombreux types de tumeurs différents, quatre cancers principaux (cancer du sein, sarcome, tumeur cérébrale et carcinome corticosurrénalien) représentent environ 80% des tumeurs associées à ce syndrome.⁴ Les autres cancers fréquemment

associés au LFS sont la leucémie, les cancers du poumon, de la peau, de l'estomac et de l'ovaire et le cancer colorectal. Tous les types de cancer sont diagnostiqués à un âge inférieur à l'âge moyen. Le LFS prédispose par ailleurs aux affections malignes induites par les radiations et le recours à la radiographie doit donc être limité. Il s'agit d'un syndrome rare ; seules 24 familles affectées ont ainsi été identifiées en 2009 aux Pays-Bas.⁵ Environ 400 familles ont été signalées dans l'ensemble de la littérature, mais l'incidence réelle dans la population est inconnue.⁶



4.2.2. Critères des tests diagnostiques et suivi pour le syndrome de Li-Fraumeni

Plusieurs ensembles de critères ont été définis au cours de ces 20 dernières années pour faciliter l'identification des personnes atteintes d'un LFS chez lesquelles une recherche du TP53 devrait être envisagée. Le premier ensemble officiel de critères mis au point en 1988 est celui des critères pour le LFS classique ; ces critères, les plus stricts, sont ceux utilisés pour poser le diagnostic clinique de LFS (avec ou sans

identification d'une mutation germinale délétère du gène TP53).⁷ Des critères plus larges ont ensuite été développés par Birch et Eeles pour identifier les familles « Li-Fraumeni-Like ».^{8, 9} Chompret et ses collègues ont mis au point un autre ensemble de critères, qui s'est avéré posséder la valeur prédictive positive la plus élevée et, en cas de combinaison avec les critères pour le LFS classique, la sensibilité la plus haute pour identifier les personnes atteintes de LFS.¹⁰

Recommandations

1. CRITÈRES DES TESTS DIAGNOSTIQUES

Une personne ne doit se voir proposer un conseil et un dépistage génétique que si elle remplit les critères du syndrome de Li-Fraumeni classique ou du syndrome de Li-Fraumeni-like ou les critères révisés de Chompret, ou en cas de cancer du sein précoce.

Syndrome de Li-Fraumeni (SLF) classique

- Un probant (cas index) atteint d'un sarcome diagnostiqué avant l'âge de 45 ans
ET
- Un apparenté du premier degré atteint de n'importe quel cancer avant l'âge de 45 ans
ET
- Un apparenté du premier ou du deuxième degré atteint de n'importe quel cancer avant l'âge de 45 ans ou d'un sarcome à n'importe quel âge.

Syndrome de Li-Fraumeni-like

Définition de Birch :

- Un probant (cas index) atteint de n'importe quel cancer infantile OU de sarcome, de tumeur cérébrale ou de carcinome corticosurrénalien diagnostiqué avant l'âge de 45 ans
ET
- Un apparenté du premier ou du deuxième degré atteint d'un cancer typiquement associé au LFS (sarcome, cancer du sein, tumeur cérébrale, carcinome corticosurrénalien ou leucémie) à n'importe quel âge
ET
- Un apparenté du premier ou du deuxième degré atteint de n'importe quel cancer avant l'âge de 60 ans.

**Définition d'Eeles :**

- Deux apparentés du premier ou du deuxième degré atteints d'une affection maligne liée au LFS à n'importe quel âge.

Critères de Chompret

- Un probant (cas index) atteint d'une tumeur appartenant au spectre tumoral du LFS (sarcome des tissus mous, ostéosarcome, tumeur cérébrale, cancer du sein préménopausique, carcinome corticosurrénalien, leucémie ou cancer du poumon broncho-alvéolaire) avant l'âge de 46 ans ET au moins un apparenté du premier ou du deuxième degré atteint d'une tumeur LFS (sauf cancer du sein si le proposant est atteint d'un cancer du sein) avant l'âge de 56 ans ou présentant des tumeurs multiples
OU
- Un probant (cas index) présentant des tumeurs multiples (sauf tumeurs mammaires multiples), dont deux appartenant au spectre tumoral du LFS et dont la première est survenue avant l'âge de 46 ans
OU
- Un probant (cas index) atteint d'un carcinome corticosurrénalien ou d'une tumeur des plexus choroïdes, quels que soient les antécédents familiaux.

Cancer du sein d'apparition précoce

- Pour les personnes victimes d'un cancer du sein ≤ 30 ans chez qui la recherche de mutations des gènes BRCA1/BRCA2 a abouti à un résultat négatif, un test du TP53 doit être proposé.

2. RECOMMANDATIONS SUPPLÉMENTAIRES

- L'évaluation du risque individuel doit être assurée par des professionnels suffisamment compétents et expérimentés, comprendre un conseil approfondi et accorder une attention suffisante aux préférences de la patiente et au soutien.
- Il est recommandé de discuter avec la patiente de la possibilité de réaliser une mastectomie bilatérale prophylactique. La patiente doit toutefois être informée qu'il n'existe pas de preuve que les mesures préventives sont associées à un bénéfice général.

3. SUIVI DES FEMMES À HAUT RISQUE

- Pour les femmes porteuses d'une mutation avérée du TP53 optant pour le dépistage plutôt que pour une mastectomie bilatérale prophylactique, une IRM annuelle est recommandée à partir de l'âge de 25 ans.
- Une mammographie annuelle n'est pas recommandée en raison de la sensibilité supérieure aux radiations.
- L'échographie est utile pour réduire le nombre de faux positifs lorsque l'IRM est difficile à interpréter.



4.3. Syndrome de Cowden ou syndrome des hamartomes par mutation du gène PTEN (PHTS)

4.3.1. Introduction

Le syndrome de Cowden est une maladie rare touchant plusieurs systèmes et causant une augmentation du risque d'affections malignes (sein, thyroïde et endomètre) ainsi qu'une prolifération hamartomateuse bénigne des tissus (peau, côlon, thyroïde, etc.). Le terme syndrome des hamartomes^c par mutation du gène PTEN (PHTS) est utilisé pour faire référence à un spectre de maladies qui ont été liées à des mutations germinales du gène PTEN (*phosphatase and tensin homolog*), dont le syndrome de Cowden (CS), le syndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba (BRRS), le syndrome de Lhermitte-Duclos (LDD) de l'adulte et les troubles du spectre autistique associé à une macrocéphalie.⁵ La prévalence du syndrome de Cowden est d'environ un habitant sur 250 000 aux Pays-Bas et la fréquence de mutation est faible.¹¹

4.3.2. Critères de diagnostic révisés pour le syndrome de Cowden

Les critères de diagnostic pour le syndrome de Cowden, la principale affection liée au gène PTEN, ont été établis pour la première fois en 1996, avant l'identification du gène PTEN et la capacité à confirmer un diagnostic clinique par analyse moléculaire. Ces critères de l'International Cowden Consortium étaient basés sur l'expérience clinique et sur les rapports de cas de la littérature existante, avec les biais de sélection que cela suppose. Il est recommandé d'appliquer un nouvel ensemble des critères de diagnostic du PHTS pour poser le diagnostic clinique de ces maladies liées au gène PTEN. L'analyse moléculaire est recommandée lorsque c'est possible, tant pour confirmer un diagnostic clinique que pour faciliter l'analyse des apparentés à risque.¹²

^c L'hamartome est une malformation tissulaire d'aspect tumoral, composée d'un mélange anormal d'éléments constitutifs normalement présents dans l'organe dans lequel ils se développent



4.3.3. Critères des tests diagnostiques et suivi pour le syndrome de Cowden

Recommandations

1. CRITÈRES DES TESTS DIAGNOSTIQUES (CRITÈRES D'ANALYSE DU NCCN)

Les critères de dépistage suivants doivent être considérés lorsqu'une décision est prise en matière de conseil, de dépistage génétique et de suivi :

Critères de dépistage du gène PTEN pour le syndrome de Cowden

Personne appartenant à une famille porteuse d'une mutation avérée du gène PTEN ;

Personne remplissant les critères de diagnostic clinique du syndrome de Cowden ;

Personne possédant des antécédents individuels de :

- Syndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba (BRRS) OU
- Syndrome de Lhermitte-Duclos de l'adulte (tumeurs cérébelleuses) OU
- Trouble du spectre autistique et macrocéphalie OU
- Au moins deux trichilemmomes confirmés par biopsie OU
- Au moins deux critères majeurs* (dont un doit être la macrocéphalie) OU
- Trois critères majeurs*, sans macrocéphalie OU
- Un critère majeur* et \geq trois critères mineurs** OU
- \geq Quatre critères mineurs**

Personnes à risque ayant un membre de la famille apparenté pour lequel un diagnostic clinique de syndrome de Cowden ou de BRRS a été posé, chez qui aucune analyse n'a été réalisée.

- La personne à risque doit montrer :
 - L'un quelconque des critères majeurs* OU
 - Deux critères mineurs**

*** Critères majeurs :**

- Cancer du sein
- Cancer de l'endomètre
- Cancer folliculaire de la thyroïde
- Ganglioneuromes ou hamartomes gastro-intestinaux multiples



- Macrocéphalie
- Pigmentation maculaire du gland du pénis (zone décolorée de la peau)
- Lésions mucocutanées
 - Un trichilemmome confirmé par biopsie
 - Kératoses palmoplantaires multiples (épaississement anormal de la peau des mains et des pieds)
 - Papillomatose diffuse ou multifocale de la muqueuse buccale
 - Multiples papules sur la peau du visage (souvent verruqueuses)

**** Critères mineurs :**

- Trouble du spectre autistique
- Cancer du côlon
- Acanthose œsophagienne glyco-génique (≥ 3)
- Retard mental (c.-à-d. QI < 75)
- Carcinome papillaire de la thyroïde ou variante folliculaire du carcinome de la thyroïde
- Lésions thyroïdiennes structurelles (telles qu'adénome, nodule(s), goitre)
- Carcinome des cellules rénales
- Anomalies vasculaires (y compris anomalies multiples du développement veineux intracrânien)
- Lipomes (tumeurs bénignes des tissus mous)
- Ganglioneurome ou hamartome gastro-intestinal unique
- Lipomatose testiculaire

2. SUIVI DES FEMMES À HAUT RISQUE

L'efficacité, les risques et les bénéfices du dépistage du cancer lié au syndrome de Cowden sont inconnus.⁶ Les recommandations fournies ci-dessous sont dérivées de la littérature scientifique et représentent des opinions d'experts.

- Pour les femmes porteuses d'une mutation avérée du gène PTEN optant pour le dépistage plutôt que pour une mastectomie bilatérale prophylactique, une IRM annuelle est recommandée à partir de l'âge de 25 ans. Une IRM annuelle et une mammographie annuelle séparées de six mois peuvent être réalisées à partir de l'âge de 40 ans.
- La mammographie doit être utilisée avec prudence entre l'âge de 30 ans et 40 ans et doit être évitée avant l'âge de 30 ans.



- L'échographie est utile pour réduire le nombre de faux positifs lorsque l'IRM est difficile à interpréter.
- Aucune étude n'a évalué l'efficacité de la mastectomie prophylactique dans le syndrome de Cowden. Sans recommander ce type d'intervention, les professionnels de la santé peuvent discuter avec chaque patiente les avantages et inconvénients de la chirurgie préventive (mastectomie de réduction des risques) et fournir des informations sur le degré de protection, l'ampleur du risque de cancer et les options de reconstruction.¹³
- Le dépistage annuel par échographie de la glande thyroïde doit être considéré dès l'âge de 18 ans.⁶
- Les données sur le risque de cancer de l'endomètre au cours de la vie étant limitées, le suivi et la surveillance (l'échographie et/ou la biopsie endométriale ont été suggérées dès l'âge de 35-40 ans ou 5 ans avant l'âge du premier cancer de l'endomètre dans la famille)⁶ et l'intervention chirurgicale (hystérectomie) doivent être considérés au cas par cas.
- La coloscopie peut être envisagée dès l'âge de 35 ans, puis tous les 5-10 ans ou plus fréquemment si la patiente est symptomatique ou si des polypes sont détectés.¹³
- En présence d'antécédents familiaux de cancer des cellules rénales, une analyse urinaire annuelle complétée par une cytologie et une échographie rénale a été suggérée.⁶



5. CONSIDÉRATIONS SUPPLÉMENTAIRES

5.1. Information et support adéquats pour les patientes et leurs apparentés

Le conseil génétique, éventuellement suivi d'une recherche de mutations germinales, a des implications non seulement pour la personne de référence, mais également pour sa famille. Outre les aspects médicaux, les préférences de la patiente doivent donc être prises en compte. Les patientes doivent recevoir rapidement des informations correctes sur toutes les options de prise en charge (surveillance et traitement préventif) et sur les avantages et inconvénients associés.

Les représentants des patients demandent que des informations correctes et compréhensibles soient fournies aux personnes présentant un risque génétique accru. Un support continu pour la prise de décision est important pendant les différentes phases du processus (orientation, dépistage, étapes à suivre après un test positif ou négatif). Il est important d'expliquer clairement les chiffres relatifs à l'augmentation du risque de cancer (sein/ovaire). Des informations nuancées et compréhensibles sur le pour et le contre des différentes décisions doivent être fournies (p. ex., sur la surveillance par mammographie ou la chirurgie prophylactique). Un soutien psychologique doit être fourni (par des professionnels et des groupes de soutien) lors de la prise de décision, de la communication de la prédisposition génétique aux enfants et aux autres membres de la famille ou de la planification familiale.

5.2. Rôle des centres de génétique et des autres professionnels

Il est essentiel que tous les centres de génétique belges suivent une politique cohérente. Il est important que les médecins généralistes/oncologues/gynécologues/psychologues soient bien informés sur les mutations génétiques. D'après les représentants des patients, de nombreuses personnes ne sont pas orientées vers un spécialiste ou ne reçoivent pas d'informations correctes sur les diverses mutations en raison des connaissances insuffisantes de ces professionnels.

Certains oncologues médicaux préféreraient être à même de proposer eux-mêmes et sans délai le conseil préalable au test et le dépistage

génétique, au lieu d'orienter leur patient vers un Centre de Génétique Humaine spécialisé en génétique oncologique en vue d'obtenir un conseil génétique. Ils affirment également qu'un temps précieux est souvent perdu avant qu'un traitement approprié soit instauré. Les généticiens estiment cependant qu'il est absolument nécessaire d'orienter les personnes/patients vers un Centre de Génétique Humaine spécialisé en génétique oncologique pour le conseil et le dépistage plutôt que de prescrire directement un test génétique. Cette approche par étapes devrait permettre aux patients de bénéficier de tests spécifiques prescrits par des spécialistes en génétique, mais également d'un conseil génétique sur les risques, les avantages et les conséquences des tests.

Une consultation de « conseil génétique » complète et spécifique est remboursée par l'INAMI à cette fin. Une telle consultation permet de recueillir les informations médicales de la personne qui vient consulter, de reconstituer son histoire personnelle et familiale, de construire l'arbre généalogique de la famille et d'identifier les cas familiaux. Au regard de l'ensemble de ces informations, le risque potentiel de cancer de la patiente est évalué et une sélection des tests génétiques les plus appropriés pour évaluer le risque individuel d'être atteinte d'un cancer est réalisée. La consultation de conseil oncogénétique couvre également la communication des renseignements utiles sur les caractéristiques des tests, sur les résultats des tests réalisés pour déterminer le risque personnel de la personne et l'explication des mesures visant à prévenir ou détecter la maladie aussi rapidement que possible. Dans le cadre de la législation sur les cliniques du sein (AR 26.04.2007), les cliniques du sein coordinatrices doivent conclure un accord de collaboration écrit avec un centre de génétique humaine dans le but d'organiser une consultation génétique pour les patients.



5.3. Mise à jour de la directive

Au vu de l'évolution rapide des données scientifiques due au dynamisme de ce secteur, en particulier concernant les estimations actuelles des risques (p. ex., le PALB2 a récemment montré une pénétrance aussi élevée que le BRCA2 ce qui signifie que les femmes porteuses de mutations du gène PALB2 auraient un sur-risque de cancer du sein équivalent à celles dont le gène BRCA2 est muté) et les capacités d'analyse génétique, l'introduction de l'analyse de routine d'un grand nombre de tests des mutations germinales utilisables chez les sujets à risque sera suivie par les auteurs et ce guide de pratique devra être mis à jour lorsque suffisamment de données cliniques seront disponibles. Si d'importantes données scientifiques sont découvertes entretemps, elles devront être prises en compte dans la prise de décision médicale.

5.4. Programme de recherche

L'utilisation de tests génétiques en oncologie est un secteur en mutation rapide sur de nombreux fronts. La capacité technique à réaliser de multiples tests génétiques groupés (panels) connaît en particulier une évolution rapide. Les auteurs évalueront donc l'impact clinique des panels de gènes chez les sujets à risque sur base des résultats des études en cours et d'une révision régulière de la littérature.

Dans un futur proche, il sera important de se pencher à nouveau sur certains aspects clés. Les trois domaines suivants devront en particulier être examinés :

1. Validation de modèles prédictifs pour les mutations dans la population belge.
2. Champ d'application du dépistage de gènes à pénétrance modérée dans le contexte des panels de séquençage de nouvelle génération.
3. Plan d'intégration du dépistage génétique à la pratique oncologique.



■ RECOMMANDATIONS^d

À l'attention du Collège de Génétique Humaine et du Collège d'Oncologie

- La mise en œuvre de ce guide de pratique doit être facilitée par le Collège de Génétique et le Collège d'Oncologie, qui utiliseront de préférence un ensemble commun d'outils (en ligne).
- Un groupe de travail composé de représentants de ces deux Collèges doit être mis sur pied pour dresser et actualiser régulièrement une liste de gènes à pénétrance faible et modérée susceptibles d'être analysés hors du contexte de la recherche clinique.
- Un groupe similaire pourrait être créé pour rationaliser davantage les procédures et les exigences professionnelles relatives au conseil préalable aux tests et à la prescription des tests oncogénétiques.

À l'attention des associations de prestataires de soins de santé de ces patients

- Ce guide de pratique doit être diffusé par divers canaux, tels que des sites Internet et des programmes de formation continue. La diffusion de ce guide de pratique peut être encore améliorée en convertissant ces informations en outils attrayants et conviviaux adaptés aux groupes de soignants et aux associations de patients concernés.

À l'attention des Centres de génétique humaine et des coordinateurs des Cliniques du sein coordinatrices

- Intégrer le conseil génétique spécialisé dans les programmes de soins spécialisés pour le cancer du sein (cliniques du sein).

À l'attention du SPF Santé Publique

- Envisager la reconnaissance d'un titre professionnel de 'conseiller en génétique' et organiser avec les instituts de formation appropriés un programme de formation adéquat (niveau Master) permettant à ce nouveau professionnel d'intégrer une équipe multidisciplinaire et de travailler en binôme avec un médecin généticien dans les domaines de la génétique et de la médecine prédictive (conseil génétique, évaluation et gestion du risque, réalisation d'arbres généalogiques, contact et information des familles, intégration des dimensions sociales, psychologiques, culturelles, légales, éthiques, ...). Cette formation de conseiller en génétique pourrait être accessible aux infirmiers, sages-femmes, paramédicaux, bacheliers en sciences biomédicales, bacheliers en médecine, pharmaciens, psychologues (liste indicative et non limitative).

^d Le KCE assume l'entière responsabilité des recommandations.



■ RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Verleye L, Desomer A, Gailly J, Robays j. Identifying women at risk for breast cancer/technical methods for breast cancer screening. Good clinical Practice (GCP). Bruxelles: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2012. KCE Reports 172 Available from: <https://kce.fgov.be/publication/report/identifying-women-at-risk-for-breast-cancertechnical-methods-for-breast-cancer-sc>
2. Dreijerink KMA, Goudet P, Burgess JR, Valk GD. Breast-Cancer Predisposition in Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(6):583-4.
3. Antoniou AC, Casadei S, Heikkinen T, Barrowdale D, Pylkäs K, Roberts J, et al. Breast-Cancer Risk in Families with Mutations in PALB2. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(6):497-506.
4. Sorrell AD, Espenschied CR, Culver JO, Weitzel JN. Tumor protein p53 (TP53) testing and Li-Fraumeni syndrome : current status of clinical applications and future directions. *Mol Diagn Ther*. 2013;17(1):31-47.
5. Vasen. Erfelijke tumoren: Richtlijnen voor diagnostiek en preventie. Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren; 2010.
6. Lindor NM, McMaster ML, Lindor CJ, Greene MH. Concise Handbook of Familial Cancer Susceptibility Syndromes - Second Edition. *JNCI Monographs*. 2008;2008(38):3-93.
7. Li FP, Fraumeni JF, Jr., Mulvihill JJ, Blattner WA, Dreyfus MG, Tucker MA, et al. A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. *Cancer Res*. 1988;48(18):5358-62.
8. Birch JM, Hartley AL, Tricker KJ, Prosser J, Condie A, Kelsey AM, et al. Prevalence and diversity of constitutional mutations in the p53 gene among 21 Li-Fraumeni families. *Cancer Res*. 1994;54(5):1298-304.
9. Eeles RA. Germline mutations in the TP53 gene. *Cancer Surveys*. 1995;25:101-24.
10. Chompret A, Abel A, Stoppa-Lyonnet D, Brugieres L, Pages S, Feunteun J, et al. Sensitivity and predictive value of criteria for p53 germline mutation screening. *J Med Genet*. 2001;38(1):43-7.
11. Nelen MR, Kremer H, Konings IB, Schoute F, van Essen AJ, Koch R, et al. Novel PTEN mutations in patients with Cowden disease:



- absence of clear genotype-phenotype correlations. *Eur J Hum Genet.* 1999;7(3):267-73.
12. Pilarski R, Burt R, Kohlman W, Pho L, Shannon KM, Swisher E. Cowden syndrome and the PTEN hamartoma tumor syndrome: systematic review and revised diagnostic criteria. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(21):1607-16.
 13. NCCN. Genetic/familial high risk assessment: breast and ovarium. 2013.

