HAL
open science

A new scoring system for the diagnosis of BRCA1/2 associated breast-ovarian cancer predisposition.

Bernard Bonaïti, Flora Alarcon, Valérie Bonadona, Sophie Pennec, Nadine Andrieu, Dominique Stoppa-Lyonnet, Hervé Perdry, Catherine Bonaïti-Pellié

To cite this version:

Bernard Bonaïti, Flora Alarcon, Valérie Bonadona, Sophie Pennec, Nadine Andrieu, et al.. A new scoring system for the diagnosis of BRCA1/2 associated breast-ovarian cancer predisposition.. Bulletin du Cancer, 2011, 98 (7), pp.779-95. 10.1684/bdc.2011.1397 . hal-00621051

HAL Id: hal-00621051

https://hal.science/hal-00621051

Submitted on 9 Sep 2011

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Bulletin du Cancer
Société Française du Cancer
Volume 98 • N° 7 • juillet 2011
©John Libbey Eurotext

Nouveau système de score pour le diagnostic des prédispositions aux cancers du sein et de l'ovaire associées à *BRCA1/2*

A new scoring system for the diagnosis of BRCA1/2 associated breast-ovarian cancer predisposition

Bernard Bonaïti[1,2], Flora Alarcon[3,4,5], Valérie Bonadona[6,7,8], Sophie Pennec[9], Nadine Andrieu[5,10,11], Dominique Stoppa-Lyonnet[4,10,12], Hervé Perdry[2,13], Catherine Bonaïti-Pellié[2,13], Le Groupe Génétique et Cancer[a]

[1] Inra-Gabi, Domaine de Vilvert, 78352 Jouy-en-Josas, France
[2] Inserm, U669, 94807Villejuif, France
<bc.bonaiti@orange.fr>
[3] MAP5, CNRS UMR 8145, 75270 Paris Cedex 06, France
[4] Université Paris-Descartes, 75270 Paris Cedex 06, France
[5] Inserm, U900, 75248 Paris Cedex 05, France
[6] Université Lyon-I, 69622 Villeurbanne Cedex, France
[7] CNRS UMR 5558, 69622 Villeurbanne Cedex, France
[8] Centre Léon-Bérard, 69008 Lyon, France
[9] Ined, 75980 Paris Cedex 20, France
[10] Institut Curie, 75248 Paris Cedex 05, France
[11] École des mines de Paris, ParisTech, 77305 Fontainebleau, France
[12] Inserm, U830, 75248 Paris Cedex 05, France
[13] Université Paris-Sud, 94807 Villejuif Cedex, France
[a] Emmanuelle Barouk, Odile Béra, Yves-Jean Bignon, Bruno Buecher, Olivier Caron, François Cornélis, Hélène Dreyfus, Catherine Dugast, François Eisinger, Viviane Feillel, Anne Floquet, Jean-Pierre Fricker, Brigitte Gilbert-Dussardier, Laurence Gladieff, Agnès Hardouin, Laetitia Huiart, Christine Lasset, Valérie Layet, Alain Lortholary, Sylvie Manouvrier, Christine Maugard, Tan Dat Nguyen, Catherine Noguès, Laurence Olivier-Faivre, Julie Tinat, Laurence Vénat-Bouvet, Philippe Vennin, Hélène Zattara-Cannoni.

Article reçu le 02 décembre 2010,
accepté le 07 mars 2011
Tirés à part : B. Bonaïti

Pour citer cet article : Bonaïti B, Alarcon F, Bonadona V, Pennec S, Andrieu N, Stoppa-Lyonnet D, Perdry H, Bonaïti-Pellié C. Nouveau système de score pour le diagnostic des prédispositions aux cancers du sein et de l'ovaire associées à *BRCA1/2*. *Bull Cancer* 2011 ; 98 : 779-795.
doi : 10.1684/bdc.2011.1397.

Résumé. Des critères ont été proposés pour la prescription d'une recherche de mutation des gènes *BRCA1* et *BRCA2* qui prédisposent aux cancers du sein et de l'ovaire. À l'aide de simulations, cette étude évalue l'efficacité (sensibilité absolue, valeur prédictive positive [VPP] et spécificité) des différents critères utilisés en France. L'efficacité des critères de l'expertise collective de 1998, qui sont les plus largement utilisés, n'est pas optimale. Nous montrons que certaines extensions de ces critères apportent une augmentation de la sensibilité avec une faible perte de spécificité et de VPP. Les systèmes de scores (Manchester, Eisinger) ont des efficacités comparables qui peuvent être améliorées. Nous proposons ainsi un nouveau système de score qui tient compte des personnes indemnes et des liens de parenté entre les membres de la famille. Ce système améliore la sensibilité tout en préservant la VPP et la spécificité. Nous proposons finalement une procédure en deux

Abstract. Criteria have been proposed for genetic testing of breast and ovarian cancer susceptibility genes *BRCA1* and *BRCA2*. Using simulations, this study evaluates the efficiency (sensitivity, positive predictive value [PPV] and specificity) of the various criteria used in France. The efficiency of the criteria published in 1998, which are largely used, is not optimal. We show that some extensions of these criteria provide an increase in sensitivity with a low decrease in specificity and PPV. The study shows that scoring systems (Manchester, Eisinger) have similar efficiency that may be improved. In this aim, we propose a new scoring system that takes into account unaffected individuals and kinship coefficients between family members. This system increases sensitivity without affecting PPV and specificity. Finally, we propose a two-step procedure

doi : 10.1684/bdc.2011.1397

étapes avec un crible large utilisant le score d'Eisinger pour l'indication d'une consultation d'oncogénétique, suivi d'une évaluation plus fine par l'oncogénéticien grâce au nouveau score pour la prescription d'un test génétique. Cette procédure augmenterait le nombre de consultations d'oncogénétique, mais permettrait de diagnostiquer près de 80 % des personnes atteintes porteuses d'une mutation, avec un taux de détection de mutation de 15 % et une spécificité de 88 %. ▲

Mots clés : cancer du sein, cancer de l'ovaire, prédisposition héréditaire, gènes *BRCA1* et *BRCA2*, test génétique, efficacité

with a large screening by the physician for recommending genetic counselling, followed by a more stringent selection by the geneticist for prescribing genetic testing. This procedure would result in an increase of genetic counselling activity but would allow the identification of almost 80% of mutation carriers among affected individuals, with a mutation detection rate of 15% and a specificity of 88%. ▲

Key words: breast cancer, ovarian cancer, hereditary predisposition, *BRCA1* and *BRCA2* genes, genetic testing, efficiency

Introduction

Certains cancers présentent des formes héréditaires qui sont responsables d'une faible fraction des cas mais pour lesquelles les risques sont très élevés. C'est le cas des mutations constitutionnelles des gènes *BRCA1* et *BRCA2* qui prédisposent aux cancers du sein et de l'ovaire. L'intérêt de diagnostiquer ces prédispositions est de permettre une meilleure prise en charge des personnes atteintes et de leur famille. En pratique, l'oncogénéticien évalue la probabilité qu'une personne atteinte d'un cancer du sein ou de l'ovaire soit porteuse d'une prédisposition, en fonction de critères individuels et/ou familiaux, et décide s'il y a lieu de prescrire chez celle-ci une recherche de mutation (la personne est alors appelée cas index). Si une mutation est trouvée, il est alors possible de proposer un test aux apparentés indemnes du cas index afin d'identifier des personnes mutées à qui l'on proposera des mesures de prévention primaire (chirurgie prophylactique) ou secondaire telles qu'un dépistage à des fins de diagnostic précoce ; les personnes non mutées bénéficieront des mesures de prévention préconisées en population générale.

Dans la mesure où seule une faible proportion des personnes atteintes de cancer du sein ou de l'ovaire dans la population générale sont porteuses d'une mutation et où l'incidence des cancers du sein est élevée (49 814 cas en France en 2005 [1]), il n'est pas envisageable de proposer une recherche de mutation à tous les cas. Des études ont recherché les facteurs prédictifs de l'existence d'une mutation à partir d'échantillons de femmes testées [2-6], et des modèles ont été développés afin de définir les critères individuels et/ou familiaux qui ciblent le plus efficacement possible la population à haut risque. Ces modèles permettent de décider de la prescription d'un test soit dans des configurations familiales types jugées à risque [7], soit sur la base d'un calcul de probabilité [6, 8, 9], soit en utilisant un système de score [10-12]. Ces critères visent tous à optimiser l'équilibre entre la proportion de personnes diagnostiquées porteuses d'une mutation parmi celles qui présentent les critères (valeur prédictive positive [VPP]) et la proportion de personnes mutées qu'ils permettront de dépister (sensibilité) tout en conservant une bonne probabilité qu'une personne non porteuse ne présente pas ces critères (spécificité). Un certain nombre d'études ont cherché à comparer l'efficacité de ces critères en utilisant des séries de femmes testées pour *BRCA1* et pour *BRCA2* [13-17].

Récemment, une étude faite par un groupe d'experts mandatés par l'Institut national du cancer (INCa) a abouti à la conclusion que les critères couramment utilisés en France, et admis pour la prise en charge des tests par la collectivité[1] , pour la réalisation d'un test génétique diagnostique de prédisposition aux cancers du sein et de l'ovaire, n'étaient pas assez sensibles [18]. En effet, à partir d'un calcul de probabilité, les experts ont montré que ces critères permettaient de détecter à peine plus de la moitié des femmes porteuses d'une mutation de *BRCA1* ou *BRCA2* parmi les femmes atteintes d'un de ces cancers. Notons que les études qui se sont intéressées à la sensibilité dans la littérature ont réalisé leurs estimations à partir de séries de femmes pour lesquelles le test était recommandé et ne peuvent donc fournir qu'une sensibilité relative [11, 13, 15-17, 19]. Les seules études réalisées à partir d'une population non sélectionnée de femmes atteintes

[1] En France, les tests sont entièrement gratuits. Les centres d'oncogénétiques (consultations et laboratoires) reçoivent un financement à cet effet, en fonction de leur activité.

de cancer du sein concernent, d'une part, la population norvégienne [20], d'autre part, les mutations fréquentes dans la population juive Ashkénaze [21]. Ces études montrent que moins de la moitié des femmes mutées présentent des antécédents familiaux, ce qui est cohérent avec les estimations de l'expertise INCa.

Sur la base d'un certain nombre de publications qui montraient que le taux de détection de mutations dans les cancers de l'ovaire isolés était de l'ordre de 10 % [22-26], ces mêmes experts ont proposé d'augmenter la sensibilité en élargissant les critères, actuellement basés sur des caractéristiques essentiellement familiales, aux cancers de l'ovaire isolés diagnostiqués avant l'âge de 70 ans. Ils ont évalué que ce nouveau critère pourrait apporter une augmentation substantielle de la sensibilité par rapport aux critères actuels, sans trop affecter la VPP et la spécificité [18].

Par ailleurs, il a été montré que les tumeurs mammaires étaient beaucoup plus souvent triple négatives (n'exprimant pas les récepteurs aux estrogènes, à la progestérone et HER2) lorsqu'elles étaient porteuses d'une mutation de *BRCA1* que lorsqu'elles ne l'étaient pas [19, 27-30], et inversement [31]. On peut s'attendre à ce que la prise en compte de ce phénotype tumoral ait une influence sur la probabilité de trouver une mutation et puisse entrer dans les critères de décision de prescription d'un test, comme cela a déjà été proposé pour le système de score de Manchester [19].

L'objectif de cet article est d'évaluer l'efficacité de différents critères de prescription d'un test *BRCA1/2*, en particulier les critères utilisés en France, et de proposer un nouveau système de score.

Matériel et méthode

Afin d'obtenir des mesures d'efficacité (sensibilité, spécificité, VPP) applicables à la population des individus atteints d'un cancer du sein ou de l'ovaire (incluant les rares carcinomes des trompes de Fallope), nous nous sommes appuyés sur des simulations. Nous exposons ici la méthode utilisée pour :

– simuler les patients atteints de cancer du sein ou de l'ovaire et leur famille ;

– évaluer les paramètres d'efficacité ;

– calculer la probabilité que la personne atteinte simulée soit porteuse de la mutation ; cette probabilité sert de référence pour évaluer les différents critères d'indication de prescription ;

– construire un nouveau système de score.

Simulations des individus atteints et de leur famille

On simule des familles constituées d'un individu atteint (appelé proposant), porteur ou non de la mutation, et de ses apparentés. Pour chaque individu de la famille, on simule l'âge et le phénotype.

Contrairement à Cui et Hopper [32] qui génèrent des familles à partir de grands-parents et rejettent celles qui n'ont aucun individu à la 3e génération, nous avons choisi de générer des familles à partir d'un individu atteint ce qui permet de simuler un échantillon suivant l'incidence observée en population générale. Cette population est celle des personnes atteintes de cancer du sein (hommes et femmes) et de l'ovaire, ayant un âge au diagnostic inférieur à 80 ans, dans les proportions des différentes localisations et des différentes classes d'âge telles que publiées sur le site de l'Institut national de veille sanitaire (InVS) (http://www.invs.sante.fr/surveillance/cancers/estimations_cancers/default.htm) [1] pour l'année 2005 (année la plus récente pour laquelle les données d'incidences sont disponibles) pour les cancers de l'ovaire et du sein chez les femmes et dans de Vathaire [33] pour le cancer du sein chez l'homme (incidence non publiée par l'InVS). Pour chaque individu atteint tiré au hasard dans cette population, la probabilité du génotype *BRCA1* et *BRCA2* (porteur ou non d'une mutation) est calculée par le théorème de Bayes en utilisant les fréquences estimées de ces mutations dans la littérature [5, 34] et les risques de cancer du sein et de l'ovaire chez les porteurs et les non porteurs. Pour les individus porteurs d'une mutation *BRCA1* ou *BRCA2*, on a utilisé les risques estimés dans la littérature [35-37]. Pour les individus non porteurs, on a utilisé les données de l'InVS citées précédemment pour l'année 1995 [1] qui est la moyenne des années de diagnostic des individus atteints dans les familles ainsi simulées. Pour la probabilité qu'une tumeur soit triple négative selon le génotype, nous avons utilisé les données de la littérature et effectué une moyenne qui aboutit à une probabilité de 68 % pour les femmes porteuses d'une mutation de *BRCA1* et de 13 % pour les autres [19, 27-30].

On génère alors des familles de taille variable avec les années de naissance des différents apparentés du proposant : ses parents, ses grands-parents et tous leurs descendants, puis son (sa) conjoint(e) et leurs descendants, en utilisant les paramètres

démographiques de fécondité et de mortalité pour la France. Pour la fécondité, on a utilisé les données de l'Institut national d'études démographiques (INED) sur l'âge des mères à la naissance de leurs enfants et on a modélisé la survenue des naissances par un processus de Poisson [38-41]. Pour la mortalité, on a utilisé les données de Jacques Vallin et France Meslé disponibles sur le site de l'INED (http://www.ined.fr/cdrom_vallin_mesle/contenu.htm), et la distribution conjointe de la fécondité et de la mortalité (en particulier en cas de survenue d'un cancer) a été modélisée par la méthode proposée par Bonaïti *et al*. [40]. Pour chaque membre de la famille du proposant on attribue un génotype tiré au sort, génotype dont la probabilité suit les lois de Mendel. Puis, on attribue un phénotype en fonction de son âge au décès, ou en 2005 s'il est encore vivant, et de son génotype. Les risques de cancer utilisés pour générer les phénotypes sont, pour les risques de cancer du sein et de l'ovaire, ceux évoqués dans le paragraphe précédent et pour les risques de cancer du pancréas et de la prostate, ceux estimés par van Asperen *et al*. [42] et par Risch *et al*. [34].

Calcul des paramètres d'efficacité

En fonction des critères retenus, on dénombre les proposants testés et non testés parmi les porteurs et les non porteurs et on calcule les paramètres d'efficacité d'intérêt, c'est-à-dire :

– sensibilité : proportion d'individus testés parmi les porteurs ;

– spécificité : proportion d'individus non testés parmi les non-porteurs ;

– VPP : proportion d'individus porteurs parmi ceux qui sont testés.

La simulation d'un très grand nombre de familles (plusieurs millions) est nécessaire pour l'estimation la plus précise possible des paramètres d'efficacité avec des intervalles de confiance négligeables.

Critères d'indication de prescription

Nous avons recensé les critères utilisés en France pour la prescription d'un test diagnostique, à partir d'un sondage effectué en mars 2010 auprès des oncogénéticiens du groupe « génétique et cancer » de la Fédération nationale de centres de lutte contre le cancer (FNCLCC). Cette enquête a révélé que les critères recommandés lors de l'expertise collective de 1998 [7] sont encore largement utilisés (93 %), critères que nous nommerons par la suite critères de 1998 et que nous rappelons ici :

– au moins deux cas de cancer du sein chez des femmes, dont au moins un diagnostiqué avant 40 ans, apparentées au 1er degré, ou au 2e degré *via* un homme ;

– au moins un cas de cancer du sein et un cas de cancer de l'ovaire chez des femmes apparentées au 1er degré ou au 2e degré *via* un homme ;

– au moins un cas de cancer du sein ou de l'ovaire chez une femme et un cas de cancer du sein chez l'homme, chez des apparentés au 1er degré ou au 2e degré *via* un homme ;

– au moins trois cas de cancer du sein ou de l'ovaire chez des apparentés au 1er ou 2e degré appartenant à la même branche parentale.

Ils sont utilisés avec diverses extensions, en particulier celle concernant les cancers de l'ovaire survenus avant 70 ans proposée en 2009 [18], mais aussi le cancer du sein chez les femmes jeunes (avec différents critères d'âge), le cancer du sein chez l'homme avec ou sans critère d'âge, les tumeurs triple négatives, avec ou sans critère d'âge et la prise en compte d'autres localisations (prostate et surtout pancréas).

En revanche, les programmes d'estimation de risque [6, 9] sont moins souvent utilisés (26 %). Ces programmes permettent de calculer, à partir des informations sur la famille du patient (phénotypes, âges au diagnostic ou aux dernières nouvelles), la probabilité que celui-ci soit porteur d'une mutation ; on prescrit une recherche de mutation si celle-ci est supérieure à un seuil fixé à l'avance, le seuil de 10 % étant le plus souvent utilisé dans la littérature [11, 13, 15, 17, 19].

Les systèmes de score [10-12, 19], bien qu'ayant l'intérêt d'éviter l'utilisation d'un programme informatique nécessitant la saisie de nombreuses données familiales et individuelles, sont cependant peu utilisés (20 %). Le *tableau 1* rappelle les scores de Manchester et d'Eisinger selon le type de la tumeur (incluant le caractère triple négatif dans le cancer du sein pour le score de Manchester) et l'âge au diagnostic des cancers observés parmi les membres d'une famille. Dans les deux cas, le principe consiste à additionner les scores de chacun des membres de la famille d'une même branche parentale et de proposer la prescription du test si le score total d'une des branches parentales dépasse une valeur « seuil ». Cette valeur du score est définie à partir d'une valeur seuil de la probabilité que la

Tableau 1. Scores de Manchester et d'Eisinger selon le cancer et l'âge au diagnostic des individus d'une famille dans la même branche parentale.

Phénotype	Score de Manchester	Score d'Eisinger
Femme cancer du sein (ans)		
Avant 30 ans	11	4
30-39	8	3
40-49	6	2
50-59	4	
50-69		1
60 ans et plus	2	
Homme cancer du sein		
Tout âge		4
Avant 60 ans	13	
60 ans et plus	10	
Cancer de l'ovaire		
Tout âge		3
Avant 60 ans	13	
60 ans et plus	10	
Cancer du pancréas	1	
Cancer de la prostate		
Avant 60 ans	2	
60 ans et plus	1	
Tumeur triple négative	4	

mutation ségrége dans la famille, retenue *a priori* comme efficace en termes de coût/efficacité. Pour le score de Manchester, les seuils de 16 et de 20 ont été proposés pour une probabilité de mutation de *BRCA1* ou *BRCA2* de 10 et 20 % respectivement. En ce qui concerne le score d'Eisinger, cette probabilité n'a pas été estimée mais un score seuil de 5 a été proposé comme indication certaine pour proposer une consultation en oncogénétique et de 3 ou 4 comme indication possible [10]. Ces seuils sont, en fait, souvent utilisés comme indication de test par les oncogénéticiens.

Calcul de la probabilité que le proposant soit porteur d'une mutation

Le meilleur critère de décision de prescription de recherche d'une mutation chez un proposant est bien entendu la probabilité qu'il soit porteur de la mutation et nous l'avons utilisée comme méthode de référence. Nous avons calculé pour chaque famille simulée cette probabilité en fonction de toutes les données phénotypiques pertinentes sur les membres de la famille, à partir des risques de cancer publiés et utilisés dans les simulations et en utilisant l'algorithme d'Elston-Stewart [43] qui est plus performant que celui utilisé dans BRCAPRO [9]. En effet, cet algorithme permet d'utiliser l'intégralité de l'information familiale dans le calcul de probabilité, que nous nommons PREST pour « Probabilité calculée selon l'algorithme d'Elston-STewart», ainsi que la survenue de cancers de la prostate et du pancréas et les caractéristiques tumorales (tumeurs triples négatives).

Nous avons comparé l'efficacité des différents systèmes de scores de Manchester [11, 12, 19] et d'Eisinger [10], à celle de la probabilité PREST, par les courbes *receiver operating characteristic* (ROC) représentant la sensibilité en fonction de la spécificité, mais aussi en établissant la courbe de VPP en fonction de la sensibilité qui est une mesure plus discriminante que la spécificité dans ce contexte.

Construction d'un nouveau système de score

Les motivations pour construire un nouveau système de score sont doubles : d'une part, les scores proposés jusqu'ici reposent sur une base purement empirique puisqu'ils ont été développés pour prédire au mieux l'existence d'une mutation dans des familles particulières chez lesquelles le test a été prescrit, donc fortement sélectionnées sur l'histoire familiale ; d'autre part, ces scores ne tiennent compte ni du lien de parenté entre sujets atteints, ni des individus non atteints qui diminuent pourtant la probabilité de l'existence d'une mutation dans une famille.

Le système de score que nous proposons repose sur le principe que le meilleur critère est la probabilité PREST qui utilise l'ensemble des informations sur la famille. Cette probabilité peut être remplacée par un score en faisant une approximation qui consiste à ramener l'ensemble des liens entre individus d'une famille aux liens de chacun d'entre eux avec le proposant. Cette approximation permet de multiplier les probabilités des phénotypes des différents membres de la famille, en pondérant par la probabilité de leur génotype, ce qui revient à les additionner après transformation en logarithme. On peut montrer que la formule donnant

le score *s* de chaque individu d'une famille est [40] :

$s = \text{Ln}\ [1 + 2\ \Phi\ (RR-1)]$

où Φ est le coefficient de parenté de l'individu avec le proposant et RR, le risque relatif, c'est-à-dire le rapport du risque d'être atteint (ou non atteint) s'il est porteur au risque d'être atteint (ou non atteint) s'il est non-porteur à l'âge au diagnostic (ou aux dernières nouvelles si non atteint). Comme pour les autres systèmes de scores, les scores totaux sont calculés séparément pour les branches maternelle et paternelle et le score le plus élevé est retenu.

Résultats

Choix des paramètres

Nous avions à notre disposition deux références pour l'estimation des risques de cancer du sein ou de l'ovaire chez les femmes porteuses de mutations des gènes *BRCA1* ou *BRCA2* [35, 36], et deux références pour la fréquence allélique des mutations en population générale [5, 34]. Ces deux dernières références donnent des valeurs sensiblement différentes, de l'ordre de 0,001 pour Antoniou *et al*. [5] de 0,005 pour Risch *et al*. [34], soit respectivement 0,002 et 0,010 pour la fréquence des porteurs de mutations, pour l'ensemble des deux gènes. Nous avons recherché dans un premier temps la combinaison de ces paramètres qui prédisait le mieux les observations dont nous disposions sur la prévalence des mutations dans différents groupes de patients :

– chez les femmes ayant un cancer de l'ovaire quelle que soit l'histoire familiale (prévalence 8 à 15 %) [22-26] ;

– chez les femmes atteintes d'un cancer du sein avant 36 ans (prévalence 21 %) [44] ;

– chez l'ensemble des personnes testées pour ces gènes en France entre 2005 et 2008 (prévalence 12,7 à 17,6 % selon les années) d'après le rapport de l'INCa : www.e-cancer.fr/soins/prises-en-charge-specifiques/oncogenetique.

Le *tableau 2* indique la VPP obtenue par les simulations pour les deux fonctions de pénétrance et trois valeurs de fréquence allélique pour l'ensemble des mutations sur *BRCA1* et *BRCA2* combinés. La valeur de 0,005 pour la fréquence allélique donne des valeurs de VPP largement supérieures aux prévalences observées pour les trois groupes et peut être éliminée. Parmi les autres combinaisons, la meilleure paraît celle qui associe les fonctions de pénétrance de Chen et Parmigiani [36] à la fréquence 0,002 pour l'ensemble des deux gènes. La valeur de VPP obtenue par simulation avec cette dernière combinaison semble inférieure à la prévalence observée des mutations chez les femmes jeunes. Cependant, il faut rappeler que la prévalence des mutations chez les femmes jeunes est surestimée par un biais de recrutement de femmes ayant une histoire familiale de cancer du sein [44]. Ce sont ces valeurs des paramètres génétiques que nous avons retenues pour la suite de l'évaluation.

Efficacité des différents critères existants

Les critères de 1998 et leurs extensions

Les simulations indiquent que ces critères donnent une sensibilité de 64 %, une VPP de 14 % et une spécificité de 88 %, ce qui est un peu différent de ce que nous avions estimé précédemment par un calcul de

Tableau 2. Valeurs prédictives attendues (VPP) pour différents critères de tests selon les valeurs de paramètres utilisées dans les simulations.

Paramètres		VPP attendue		
Pénétrance	**Fréquence allélique**	**Cancers de l'ovaire**	**Cancers du sein < 36 ans**	**Critères de 98**
PEN1	0,001	0,052	0,038	0,081
PEN1	0,002	0,097	0,071	0,147
PEN1	0,005	0,211	0,161	0,287
PEN2	0,001	0.058	0,054	0,078
PEN2	0,002	0,109	0,100	0,140
PEN2	0,005	0,230	0,214	0,273

PEN1 : valeurs de pénétrance estimées par Antoniou *et al*. [35] ; PEN2 : valeurs de pénétrance estimées par Chen et Parmigiani [36].

probabilité qui donnait en particulier une estimation plus élevée de la sensibilité [18].

Le *tableau 3* indique les différentes extensions aux critères de 1998 utilisées par les oncogénéticiens en France, leur gain de sensibilité par rapport à ces critères et leur perte de VPP et de spécificité. La prise en compte du cancer du pancréas a été introduite dans la situation suivante : au moins deux cas de cancer du sein ou de l'ovaire, quel que soit l'âge, et au moins un cas de cancer du pancréas chez un apparenté du 1er ou du 2e degré. Compte tenu des faibles risques relatifs induits par le cancer de la prostate [34, 42], l'extension

Tableau 3. Variation d'efficacité des différentes extensions des critères 1998 utilisées en France.

	Gain de sensibilité	**Perte de valeur prédictive positive (VPP)**	**Perte de spécificité**	**Rapport Rbr = ΔM/ΔT[a]**
K ovaire tout âge	0,07	0,03	0,05	0,28
K ovaire < 71 ans	0,06	0,02	0,04	0,36
K ovaire < 61 ans	0,05	0,01	0,02	0,45
K sein < 41 ans	0,05	0,02	0,04	0,27
K sein < 36 ans	0,03	0,01	0,01	0,42
K sein < 31 ans	0,01	< 0,01	< 0,01	0,79
Tumeur TN[b] tout âge	0,11	0,05	0,11	0,20
Tumeur TN < 61 ans	0,09	0,03	0,06	0,32
Tumeur TN < 51 ans	0,06	0,01	0,03	0,46
Tumeur TN < 41 ans	0,02	< 0,01	0,01	0,82
K sein H[c] tout âge	0,01	< 0,01	< 0,01	1,07
K sein H < 71 ans	0,01	< 0,01	< 0,01	1,32
K sein H < 61 ans	< 0,01	< 0,01	< 0,01	2,57
K sein H < 51 ans	< 0,01	< 0,01	< 0,01	2,92
K pancréas[d]	0,01	0,01	0,01	0,26

[a] ΔM = proportion de proposants mutés supplémentaires diagnostiqués grâce à l'extension ; ΔT = proportion de tests supplémentaires occasionnés par cette extension.
[b] TN = tumeur triple négative.
[c] K sein H = cancer du sein chez l'homme.
[d] K pancréas = au moins deux cas de cancer du sein ou de l'ovaire et un cas de cancer du pancréas chez des apparentés du 1er ou du 2e degré.

à la prise en compte de ce cancer n'a pas été envisagée dans cette partie. Nous avons mesuré le rapport « bénéfice/risque » (Rbr) de chacune de ces extensions par le rapport Rbr = ΔM/ΔT, où ΔM est la proportion de proposants mutés supplémentaires diagnostiqués grâce à l'extension et ΔT est la proportion de tests supplémentaires occasionnés par cette extension. Ainsi, plus Rbr est grand et plus les critères ajoutés sont pertinents. On peut voir sur ce *tableau 3* que le rapport Rbr varie en fonction du type d'extension proposée. En se fixant par exemple une limite inférieure du Rbr de 0,40 pour retenir l'indication d'une recherche de mutation, on recommanderait alors cette recherche pour les cancers de l'ovaire survenus avant 61 ans, les cancers du sein survenus avant 36 ans chez des femmes, les tumeurs triples négatives si le diagnostic a été porté avant l'âge de 51 ans, et les cancers du sein chez l'homme quel que soit l'âge. Avec ces extensions, la sensibilité passerait à 77 % (soit une augmentation de 13 % par rapport aux critères de 1998), la VPP à 11 % et la spécificité à 82 %, soit une variation substantielle des paramètres d'efficacité. Nous avons calculé que cette augmentation de sensibilité s'accompagnait d'une augmentation du nombre de tests de 49 %. La configuration familiale que nous avons évoquée pour prendre en compte le cancer du pancréas donne un Rbr assez mauvais (0,26) et ne pourrait être prise en compte.

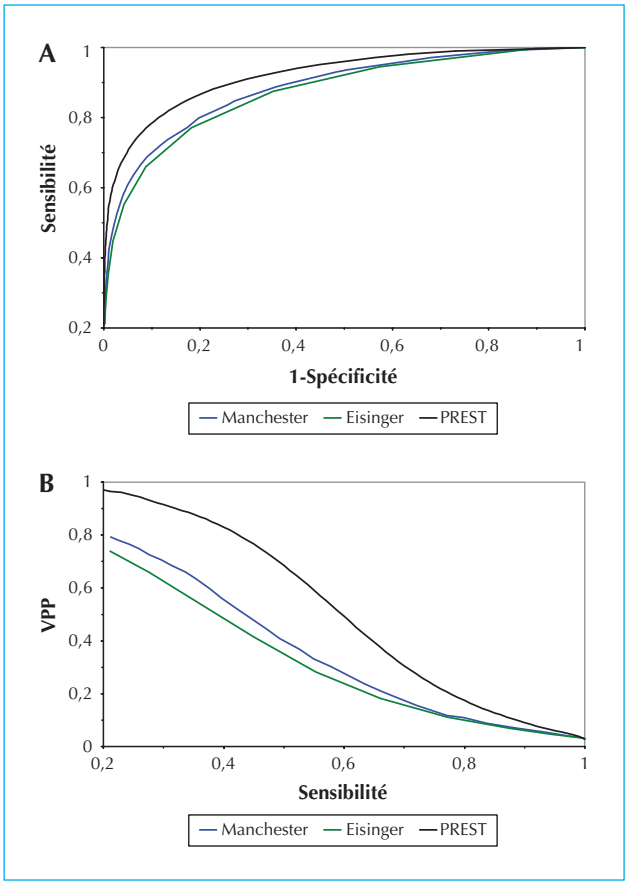


Figure 1. Courbes *receiver operating characteristic* (ROC) (A) et de valeur prédictive positive en fonction de la sensibilité (B) pour les systèmes de scores de Manchester et d'Eisinger et pour la probabilité PREST.

Les systèmes de score de Manchester et d'Eisinger

Les *figures 1*A et B montrent la courbe ROC et la courbe de VPP en fonction de la sensibilité pour ces deux systèmes de score et pour la probabilité PREST pour comparaison. La surface sous la courbe ROC est de 0,87 pour le système d'Eisinger, de 0,88 pour celui de Manchester et de 0,92 pour PREST.

Les critères d'efficacité des scores de Manchester et d'Eisinger en fonction du seuil choisi pour décider de l'indication du test sont indiqués dans le *tableau 4*. On peut constater que le seuil de 16 proposé pour la prescription du test avec le score de Manchester donne sensiblement les mêmes VPP et spécificité que les critères de 1998 étendus, mais que la sensibilité est moins bonne (72 au lieu de 77 %). Le seuil de 20 a une sensibilité nettement inférieure, à 61 %. En ce qui concerne le score d'Eisinger, les critères d'efficacité au seuil de 4 correspondent à ceux des critères de 1998 étendus pour les trois paramètres, alors que ceux au seuil de 5 donnent des valeurs assez proches de celles des critères 1998 initiaux. Le seuil de 3 donne une très bonne sensibilité (87 %) mais une VPP et une spécificité mauvaises.

Le nouveau système de score et son efficacité

Le *tableau 5* indique les valeurs des scores pour les individus atteints de la famille selon le type de cancer (y compris le caractère triple négatif dans le cas du cancer du sein), l'âge au diagnostic, et le lien de parenté avec le proposant, et le *tableau 6* les valeurs des scores pour les individus indemnes selon le sexe et l'âge à la censure. On constate dans le *tableau 5* que l'absence de tumeur triple négative donne un score négatif. Ce phénotype a une influence sur la probabilité que la femme atteinte soit porteuse d'une mutation *BRCA1* sans modifier cette probabilité pour *BRCA2*. La présence d'une tumeur triple négative augmente donc globalement la

Tableau 4. Efficacité des scores de Manchester et d'Eisinger et du nouveau système de score selon le seuil de décision pour la prescription du test génétique.

	Sensibilité	Valeur prédictive positive (VPP)	Spécificité
Scores de Manchester			
Seuil de 16	0,72	0,15	0,88
Seuil de 20	0,61	0,26	0,95
Scores d'Eisinger			
Seuil de 3	0,87	0,07	0,65
Seuil de 4	0,77	0,11	0,82
Seuil de 5	0,66	0,18	0,91
Nouveaux scores			
Seuil de 4	0,82	0,10	0,82
Seuil de 5	0,77	0,15	0,88
Seuil de 6	0,72	0,22	0,92

probabilité que la femme soit porteuse d'une mutation et, corollairement, son absence diminue globalement cette probabilité.

Les *figures 2*A et B montrent la courbe ROC et celle de VPP en fonction de la sensibilité du nouveau système de score, de même que celle de PREST et des systèmes de Manchester et d'Eisinger pour comparaison. On voit clairement que le nouveau système est plus près de la courbe PREST que ceux de Manchester et d'Eisinger mais n'est pas tout à fait aussi performant que la probabilité PREST qui reste le « *gold standard* ». La surface sous la courbe ROC du nouveau système est de 0,90, donc intermédiaire entre celles de Manchester et d'Eisinger et celle de la courbe PREST.

Dans la mesure où ce nouveau score est malgré tout plus compliqué à utiliser que les précédents, en raison de la prise en compte des non atteints et de la pondération pour le lien de parenté avec le proposant, nous avons évalué le gain d'efficacité apporté par ces deux informations. La *figure 3* montre la courbe de VPP selon que l'on utilise :

– le score complet ;

– le score qui ne tient pas compte des individus indemnes ;

– le score qui ne tient pas compte des pondérations selon le lien de parenté ;

– le score qui ne tient pas compte de ces deux informations.

On peut observer que chacune de ces deux informations prise isolément augmente un peu l'efficacité du nouveau système de score mais que le cumul des deux l'améliore de façon substantielle. Il faut donc utiliser le score complet pour avoir une bonne efficacité.

La *figure 4* montre l'évolution des paramètres d'efficacité en fonction du seuil choisi pour recommander le test. Les valeurs de ces paramètres pour les seuils respectifs de 4, 5 et 6 sont indiquées dans le *tableau 4*. Un score seuil de 5 donne une sensibilité de 77 %, donc équivalente à celle des critères de 1998 étendus, une VPP de 15 % et une spécificité de 88 %, et c'est celui que nous proposons. Pour avoir une sensibilité équivalente avec le système de Manchester, il faudrait choisir un score seuil de 14 qui donnerait une VPP un peu inférieure à 12 % et une spécificité de 82 %. Il est intéressant de noter que, pour obtenir cette même sensibilité, le nombre de tests à réaliser serait diminué de 21 % avec le nouveau système de score par rapport à celui de Manchester.

Nous donnons un exemple de calcul de score dans une famille dans l'*annexe 1*. Le score de la branche maternelle dépassant 5, le test est indiqué chez la proposante avec le nouveau système. En revanche, le score de Manchester n'est que de 14 dans la branche maternelle de cette famille et ne conduirait pas à pratiquer le test, et celui d'Eisinger est de 3, ce qui amènerait à discuter l'indication d'une recherche de mutation.

Tableau 5. Les nouveaux scores pour les personnes atteintes dans la famille, selon le type de cancer, l'âge au diagnostic, les caractéristiques tumorales et le lien de parenté avec le proposant.

Individus atteints				
	Proposant	**Apparenté du 1er degré**	**Apparenté du 2e degré**	**Apparenté du 3e degré**
Cancer du sein chez la femme				
< 20 ans	11	9	8	7
20-29 ans	7	6	5	4
30-39 ans	5	4	3	2
40-49 ans	4	3	2	1
50-59 ans	4	3	2	1
60-69 ans	2	2	1	1
70 ans et plus	0	0	0	0
Cancer de l'ovaire				
< 20 ans	5	4	3	2
20-29 ans	7	6	5	3
30-39 ans	8	7	6	4
40-59 ans	7	6	5	4
60 ans et plus	6	5	4	2
Cancer du sein chez l'homme				
< 30 ans	23	22	21	19
30-39 ans	16	14	13	11
40-49 ans	11	10	8	7
50-59 ans	10	9	8	6
60-69 ans	8	7	6	4
70 ans et plus	7	6	5	3
Tumeurs triple négatives				
Oui	3	2	1	1
Non	- 2	- 1	0	0
Cancer de la prostate	2	1	0	0
Cancer du pancréas	3	2	1	0

Tableau 6. Les nouveaux scores pour les personnes non atteintes dans la famille, selon le sexe, l'âge de censure et le lien de parenté avec le proposant.

Âge de censure (ans)	**Femmes**			**Hommes**		
	1er degré	**2e degré**	**3e degré**	**1er degré**	**2e degré**	**3e degré**
< 30	0	0	0	0	0	0
30-49	- 0,3	- 0,1	0	0	0	0
50-69	- 0,7	- 0,4	- 0,2	0	0	0
70 et plus	- 1	- 0,4	- 0,2	- 0,2	0	0

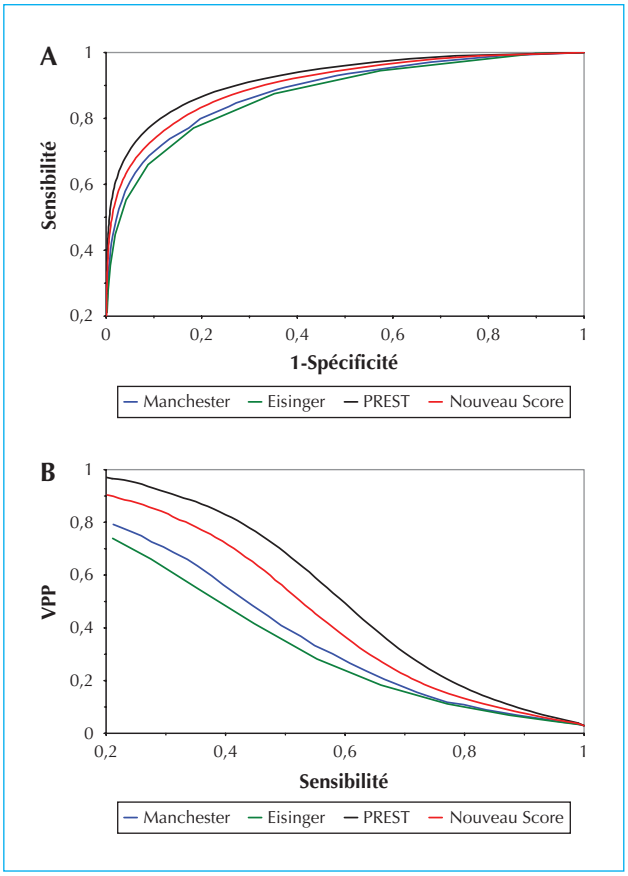


Figure 2. Courbes *receiver operating characteristic* (ROC) (A) et de valeur prédictive positive en fonction de la sensibilité (B) pour le nouveau système de score, comparé au système de Manchester et d'Eisinger et à PREST.

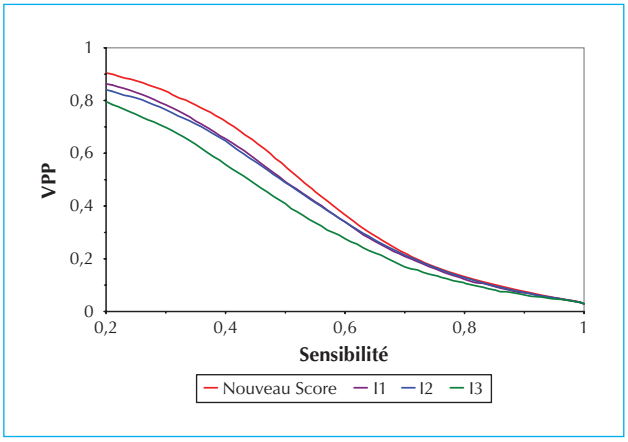


Figure 3. Valeur prédictive positive du nouveau système de score selon l'information utilisée (I1 : prise en compte seule des liens de parenté ; I2 : prise en compte seule des individus indemnes ; I3 : pas de prise en compte de ces deux informations).

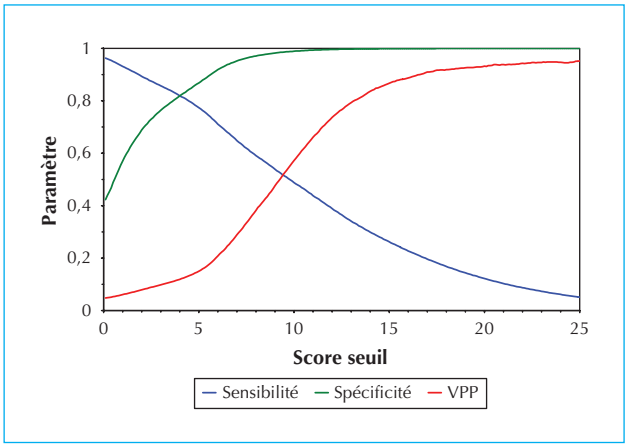


Figure 4. Paramètres d'efficacité (sensibilité, valeur prédictive positive et spécificité) pour le nouveau système de score.

Discussion

Dans ce travail, nous avons évalué l'efficacité des critères recommandés pour la recherche de mutations *BRCA1/2* actuellement utilisés en France et nous avons proposé un nouveau système de score plus performant.

Nous avons évalué les critères d'efficacité à l'aide de simulations qui nous permettent de déterminer une sensibilité absolue en prenant pour référence l'ensemble de la population d'intérêt, c'est-à-dire les cas incidents de cancers du sein et de l'ovaire, ce que n'ont généralement pas fait les études précédentes qui, pour la plupart, évaluaient une sensibilité relative à partir de données observées sur des personnes effectivement testées pour ces mutations. Nos simulations ont été effectuées à l'aide de paramètres génétiques validés et de paramètres démographiques tenant compte au mieux de la relation entre fécondité et mortalité pour générer des familles les plus proches possibles des familles françaises. Les paramètres d'efficacité ont été estimés sur de très grands échantillons avec des intervalles de confiance négligeables, ce qui permet de s'affranchir des problèmes de fluctuation d'échantillonnage et rend toute différence significative.

En ce qui concerne les critères de 1998 qui sont très largement utilisés, nous avons pu montrer deux différences non négligeables par rapport aux estimations qui avaient été faites lors de l'expertise sur les besoins en oncogénétique [18]. La première différence concerne la sensibilité qui avait été estimée à 55 % alors que l'estimation de la sensibilité absolue par simulation est de 64 %. La deuxième différence concerne l'extension

à tous les cancers de l'ovaire survenus avant 70 ans[2] , y compris les cas isolés, qui avait été recommandée car l'augmentation de sensibilité avait été estimée à 15 % et la perte de VPP à seulement 3 %. Dans l'étude présente, nous avons montré que le gain de sensibilité n'est, en fait, que de 6 % et la perte de VPP de 2 % et que la limite d'âge de 61 ans est plutôt plus efficace. Les raisons de ces différences sont probablement multiples :

– le calcul de probabilité était approché étant donné la complexité des critères ;

– la population de référence comprenait les cancers jusqu'à 70 ans alors qu'ici elle comprend les cancers jusqu'à 80 ans ;

– l'équivalence d'un cancer chez un apparenté du 2e degré *via* un homme à celle d'un cancer chez un apparenté du 1er degré n'avait pas été considérée et elle élargit manifestement les critères de manière non négligeable.

Au total, les paramètres d'efficacité obtenus ici sont certainement mieux estimés.

Si l'on étendait les critères de 1998 aux cancers de l'ovaire isolés avant 61 ans, aux cancers du sein isolés diagnostiqués avant 36 ans chez la femme, aux tumeurs triples négatives si le cancer est diagnostiqué avant 51 ans, et aux cancers du sein chez l'homme quel que soit l'âge de survenue, la sensibilité serait de 77 %, la VPP de 11 % et la spécificité de 82 %, pour une augmentation du nombre de tests de 49 %. Il est intéressant de noter qu'une étude récente indique que la limite de 51 ans pour les tumeurs triples négatives donne le meilleur rapport coût-efficacité [45].

Les critères de 1998 ont un défaut majeur, celui de considérer un ensemble de configurations familiales types, ce qui en fait des critères en tout-ou-rien difficiles à évaluer. En effet, le calcul des différentes probabilités nécessaires à cette évaluation est inextricable tant les configurations sont nombreuses et se recoupent largement. Leur évaluation est possible par simulation, comme nous l'avons montré ici, mais reste malgré tout complexe car la programmation doit être modifiée dès que l'on change une composante d'un critère ou que l'on introduit un critère supplémentaire. Pour cette raison, il est très difficile de les faire évoluer lorsque l'on dispose de nouvelles informations ou que l'on souhaite modifier les paramètres d'efficacité. Les systèmes de scores apparaissent à cet égard beaucoup plus satisfaisants. Étant quantitatifs et cumulatifs, ils permettent de prendre en compte une grande variété de situations et sont facilement modifiables. Ils peuvent être évalués par une courbe ROC et l'on peut décider d'un seuil de recommandation d'un test génétique en fonction de critères médicaux, techniques et économiques. Le score de Manchester remplit ces avantages [11] et a d'ailleurs évolué au cours du temps [12], en particulier pour prendre en compte les marqueurs tumoraux [19]. Nous avons pu montrer qu'il avait une bonne efficacité mais qu'il s'écartait malgré tout substantiellement de la référence PREST basée sur la probabilité que la mutation soit présente dans la famille. Le score d'Eisinger [10] qui a l'avantage d'être plus simple, a une efficacité équivalente à celui de Manchester.

Ces deux systèmes de scores ne tiennent malgré tout pas compte du degré de parenté entre individus atteints ni des individus indemnes qui peuvent diminuer la probabilité de mutation. C'est la raison pour laquelle nous avons proposé un nouveau système de score qui permet de s'approcher au plus près de la probabilité de référence PREST, et qui tient compte des degrés de parenté des individus atteints avec le proposant et des individus indemnes dans la famille. Ce nouveau système de score a une base théorique au sens où il est défini mathématiquement à partir de cette probabilité de référence alors que ceux d'Eisinger et de Manchester sont purement empiriques.

Nous avons pu montrer que ce nouveau système de score avait une meilleure efficacité que les précédents, essentiellement due à la prise en compte des degrés de parenté, d'une part, et des personnes indemnes, d'autre part. Nous avons montré qu'un seuil de 5 pour le score d'au moins une des branches parentales permettait de diagnostiquer 77 % des personnes atteintes porteuses d'une mutation avec une VPP de 15 % et une spécificité de 88 %.

Nous n'avons pas considéré ici les méthodes de calcul de probabilité de mutation dans les familles [6, 8, 9] car elles sont peu utilisées en France. En effet, elles requièrent une saisie des familles qui alourdit considérablement le travail de l'oncogénéticien. Ces méthodes, y compris la probabilité PREST utilisée ici comme méthode de référence, sont cependant les plus efficaces car elles permettent de tenir compte au mieux de toute information pertinente aussi bien individuelle que familiale. En outre, la méthode Bodicea [6] tient compte

[2] Nous avons considéré ici la limite de 71 ans et non de 70 par souci d'homogénéité avec les critères de Manchester, et nous avons vérifié que cette différence dans l'âge limite n'influençait pas les estimations des paramètres d'efficacité.

de la corrélation intrafamiliale résiduelle, ce que ne font pas encore les autres méthodes. La seule limite des méthodes de calcul de probabilité est d'être dépendantes des paramètres génétiques qui sont connus avec un certain degré d'incertitude. C'est aussi une limite du nouveau système de score proposé dans cet article qui repose sur l'estimation du risque relatif de chacune des caractéristiques pertinentes pour le calcul du score. L'estimation de ces risques relatifs sera améliorée dans l'avenir en fonction des résultats de la recherche sur les facteurs modificateurs par exemple et le calcul des scores sera alors révisé. Ce système devra également être validé sur des données réelles pour confronter le taux de détection de mutation à l'estimation de la VPP faite dans le présent travail, en fonction du score seuil utilisé.

En conclusion, le nouveau système de score que nous proposons apporte une meilleure efficacité que les systèmes antérieurement proposés. Il est cependant un peu plus complexe d'utilisation et nous proposons dans l'*annexe 2* une fiche résumant l'information familiale afin de faciliter le calcul pour chaque branche parentale et pouvant servir pour un calcul automatisé du score. Malgré tout, nous sommes conscients que ce système est trop complexe pour être utilisé en pratique clinique par les médecins traitants (gynécologues, oncologues, chirurgiens. . .) en dehors de la consultation d'oncogénétique. C'était d'ailleurs en raison de la complexité des critères utilisés par les oncogénéticiens que F. Eisinger avait proposé son système de score comme indication de consultation d'oncogénétique [10]. Ses scores ont en effet l'avantage d'être très simples et de permettre au clinicien de déterminer rapidement s'il convient ou non d'adresser son patient à une consultation d'oncogénétique. Nous avons vu qu'un seuil de 3 du score d'Eisinger permettait de diagnostiquer 87 % des personnes atteintes porteuses d'une mutation. On pourrait envisager une procédure en deux étapes dans laquelle les personnes seraient adressées, sur la base d'un score d'Eisinger supérieur ou égale à 3, à l'oncogénéticien qui déterminerait alors, sur la base du nouveau système de score proposé, si un test génétique est indiqué ou non. Une telle procédure augmenterait bien entendu le nombre de consultations à assurer. Nous avons pu estimer l'augmentation du nombre initial de consultations à 179 % par rapport aux critères de 1998 initiaux et à 87 % par rapport aux critères élargis proposés dans ce travail. L'augmentation est substantielle mais est envisageable depuis la mise en place des conseillers en génétique, d'autant que la première étape de la procédure pourrait être simplifiée avec les moyens de communication actuels. Une telle procédure pourrait être très efficace et devrait faire l'objet d'une évaluation économique et d'une validation sur des données recueillies prospectivement.

Conflits d'intérêts : aucun.

Références

1. Belot A, Grosclaude P, Bossard N, *et al*. Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2008 ; 56 : 159-75.

2. Couch FJ, DeShano ML, Blackwood MA, *et al*. *BRCA1* mutations in women attending clinics that evaluate the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1997 ; 336 : 1409-15.

3. Shattuck-Eidens D, Oliphant A, McClure M, *et al*. *BRCA1* sequence analysis in women at high risk for susceptibility mutations. Risk factor analysis and implications for genetic testing. *JAMA* 1997 ; 278 : 1242-50.

4. Frank TS, Deffenbaugh AM, Reid JE, *et al*. Clinical characteristics of individuals with germline mutations in *BRCA1* and *BRCA2*: analysis of 10,000 individuals. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 1480-90.

5. Antoniou AC, Pharoah PD, McMullan G, *et al*. A comprehensive model for familial breast cancer incorporating *BRCA1*, *BRCA2* and other genes. *Br J Cancer* 2002 ; 86 : 76-83.

6. Antoniou AC, Pharoah PP, Smith P, Easton DF. The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancer. *Br J Cancer* 2004 ; 91 : 1580-90.

7. Inserm-FNCLCC. *Risques héréditaires de cancers du sein et de l'ovaire : quelle prise en charge ?* Paris : Éditions Inserm, 1998.

8. Berry DA, Parmigiani G, Sanchez J, Schildkraut J, Winer E. Probability of carrying a mutation of breast-ovarian cancer gene *BRCA1* based on family history. *J Natl Cancer Inst* 1997 ; 89 : 227-38.

9. Parmigiani G, Berry D, Aguilar O. Determining carrier probabilities for breast cancer-susceptibility genes *BRCA1* and *BRCA2*. *Am J Hum Genet* 1998 ; 62 : 145-58.

10. Eisinger F, Bressac B, Castaigne D, *et al*. Identification et prise en charge des prédispositions héréditaires aux cancers du sein et de l'ovaire (mise à jour 2004). *Bull Cancer* 2004 ; 91 : 219-37.

11. Evans DG, Eccles DM, Rahman N, *et al*. A new scoring system for the chances of identifying a *BRCA1/2* mutation outperforms existing models including BRCAPRO. *J Med Genet* 2004 ; 41 : 474-80.

12. Evans DG, Lalloo F, Wallace A, Rahman N. Update on the Manchester Scoring System for *BRCA1* and *BRCA2* testing. *J Med Genet* 2005 ; 42 : e39.

13. Antoniou AC, Hardy R, Walker L, *et al*. Predicting the likelihood of carrying a *BRCA1* or *BRCA2* mutation: validation of BOADICEA, BRCAPRO, IBIS, Myriad and the Manchester scoring system using data from UK genetics clinics. *J Med Genet* 2008 ; 45 : 425-31.

14. Domchek SM, Eisen A, Calzone K, Stopfer J, Blackwood A, Weber BL. Application of breast cancer risk prediction models in clinical practice. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 593-601.

15. Kang HH, Williams R, Leary J, Ringland C, Kirk J, Ward R. Evaluation of models to predict BRCA germline mutations. *Br J Cancer* 2006 ; 95 : 914-20.

16. Simard J, Dumont M, Moisan AM, *et al*. Evaluation of *BRCA1* and *BRCA2* mutation prevalence, risk prediction models and a multistep

testing approach in French-Canadian families with high risk of breast and ovarian cancer. *J Med Genet* 2007 ; 44 : 107-21.

17. van Harssel JJ, van Roozendaal CE, Detisch Y *et al*. Efficiency of BRCAPRO and Myriad II mutation probability thresholds *versus* cancer history criteria alone for *BRCA1/2* mutation detection. *Fam Cancer* 2010 ; 9 : 193-201.

18. Bonaiti-Pellie C, Andrieu N, Arveux P, *et al*. Oncogénétique : estimation des besoins de la population en France pour les 10 ans à venir. *Bull Cancer* 2009 ; 96 : 875-900.

19. Evans DG, Lalloo F, Cramer A, *et al*. Addition of pathology and biomarker information significantly improves the performance of the Manchester scoring system for *BRCA1* and *BRCA2* testing. *J Med Genet* 2009 ; 46 : 811-7.

20. Møller P, Hagen AI, Apold J, *et al*. Genetic epidemiology of BRCA mutations – family history detects less than 50% of the mutation carriers. *Eur J Cancer* 2007 ; 43 : 1713-7.

21. Metcalfe KA, Poll A, Royer R, *et al*. Screening for founder mutations in *BRCA1* and *BRCA2* in unselected Jewish women. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 387-91.

22. Brozek I, Ochman K, Debniak J, *et al*. High frequency of *BRCA1/2* germline mutations in consecutive ovarian cancer patients in Poland. *Gynecol Oncol* 2008 ; 108 : 433-7.

23. Jacobi CE, van Ierland Y, van Asperen CJ, *et al*. Prediction of *BRCA1/2* mutation status in patients with ovarian cancer from a hospital-based cohort. *Genet Med* 2007 ; 9 : 173-9.

24. Moslehi R, Chu W, Karlan B, *et al*. *BRCA1* and *BRCA2* mutation analysis of 208 Ashkenazi Jewish women with ovarian cancer. *Am J Hum Genet* 2000 ; 66 : 1259-72.

25. Pal T, Permuth-Wey J, Betts JA, *et al*. *BRCA1* and *BRCA2* mutations account for a large proportion of ovarian carcinoma cases. *Cancer* 2005 ; 104 : 2807-16.

26. Risch HA, McLaughlin JR, Cole DE, *et al*. Prevalence and penetrance of germline *BRCA1* and *BRCA2* mutations in a population series of 649 women with ovarian cancer. *Am J Hum Genet* 2001 ; 68 : 700-10.

27. Atchley DP, Albarracin CT, Lopez A, *et al*. Clinical and pathologic characteristics of patients with BRCA-positive and BRCA-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 4282-8.

28. Gadzicki D, Schubert A, Fischer C, *et al*. Histopathological criteria and selection algorithms for *BRCA1* genetic testing. *Cancer Genet Cytogenet* 2009 ; 189 : 105-11.

29. Haffty BG, Yang Q, Reiss M, *et al*. Locoregional relapse and distant metastasis in conservatively managed triple negative early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 5652-7.

30. Litwiniuk MM, Roznowski K, Filas V, *et al*. Expression of estrogen receptor beta in the breast carcinoma of *BRCA1* mutation carriers. *BMC Cancer* 2008 ; 8 : 100.

31. Young SR, Pilarski RT, Donenberg T, *et al*. The prevalence of *BRCA1* mutations among young women with triple-negative breast cancer. *BMC Cancer* 2009 ; 9 : 86.

32. Cui J, Hopper JL. Why are the majority of hereditary cases of early-onset breast cancer sporadic? A simulation study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000 ; 9 : 805-12.

33. de Vathaire F. *Estimation de l'incidence des cancers en France 1983-1987*. Paris : Éditions Inserm, 1996.

34. Risch HA, McLaughlin JR, Cole DE, *et al*. Population *BRCA1* and *BRCA2* mutation frequencies and cancer penetrances: a kin-cohort study in Ontario, Canada. *J Natl Cancer Inst* 2006 ; 98 : 1694-706.

35. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, *et al*. Average risks of breast and ovarian cancer associated with *BRCA1* or *BRCA2* mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003 ; 72 : 1117-30.

36. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of *BRCA1* and *BRCA2* penetrance. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 1329-33.

37. Tai YC, Domchek S, Parmigiani G, Chen S. Breast cancer risk among male *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2007 ; 99 : 1811-4.

38. Pennec S. La place des familles à quatre générations en France. *Population* 1996 ; 51 : 31-60.

39. Toulemon L. Combien d'enfants, combien de frères et sœurs depuis cent ans ? *Population et Sociétés* 2001 ; 374 : 1-4.

40. Bonaïti B, Alarcon F, Bonadona V *et al*. A new scoring system in cancer genetics: application to the identification of *BRCA1/2* mutations (en préparation).

41. Prioux F. L'évolution démographique en France : l'espérance de vie progresse toujours. *Population* 2008 ; 63 : 437-76.

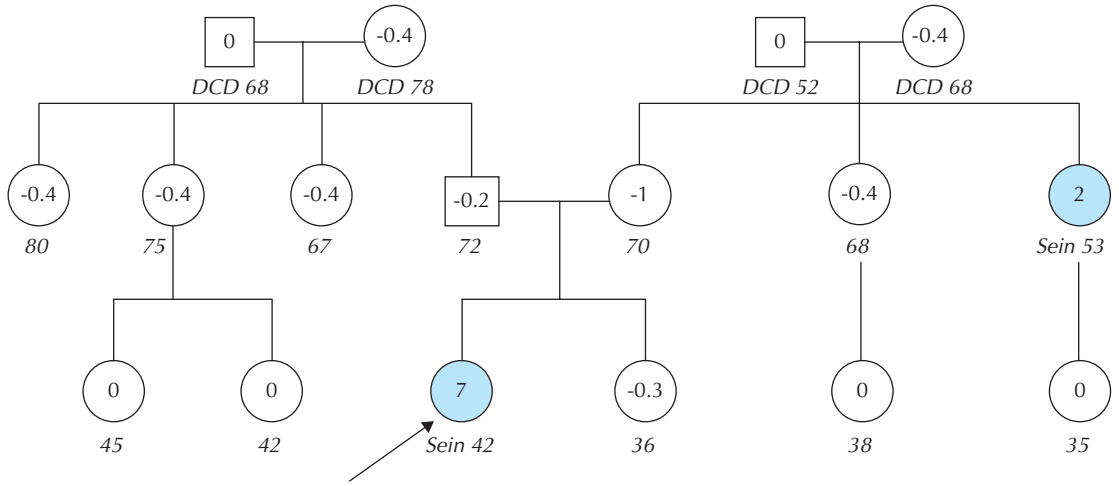
42. van Asperen CJ, Brohet RM, Meijers-Heijboer EJ, *et al*. Cancer risks in BRCA2 families: estimates for sites other than breast and ovary. *J Med Genet* 2005 ; 42 : 711-9.

43. Elston RC, Stewart J. A general model for the genetic analysis of pedigree data. *Hum Hered* 1971 ; 21 : 523-42.

44. Alarcon F, Bourgain C, Gauthier-Villars M, Plante-Bordeneuve V, Stoppa-Lyonnet D, Bonaiti-Pellie C. PEL: an unbiased method for estimating age-dependent genetic disease risk from pedigree data unselected for family history. *Genet Epidemiol* 2009 ; 33 : 379-85.

45. Kwon JS, Gutteriez-Barreira AM, Young D, *et al*. Expanding the criteria for BRCA mutation testing in breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 4214-20.

Annexe 1. Exemple de calcul de score.



Proposante : cancer du sein à 42 ans avec tumeur triple négative (score 4 + 3 = 7)
Tante maternelle : cancer du sein à 53 ans marqueurs tumoraux inconnus (score 2)
Les autres membres de la famille sont indemnes :
– parents : père de 72 ans (score - 0,2) et mère 70 ans (score - 1) ;
– sœur de 36 ans (score - 0,3) ;
– grands-parents maternels : grand-père décédé (DCD) à 52 ans (score 0) et grand-mère à 68 ans (score - 0,4) ;
– grands-parents paternels : grand-père décédé à 68 ans (score 0) et grand-mère à 78 ans (score - 0,4) ;
– une tante maternelle de 68 ans (score - 0,4) et deux cousines de 35 et 38 ans (score 0) ;
– trois tantes paternelles entre 65 et 80 ans (score - 0.4 × 3 = - 1,2) et 2 cousines entre 30 et 45 ans (score 0).
Score de la branche maternelle : 7 + 2 - 1 - 0,3 - 0,4 - 0,4 = 6,9
Score de la branche paternelle : 7 - 0,2 - 0,3 - 0,4 - 1,2 = 4,9
Scores de Manchester : branche paternelle : 10; branche maternelle : 14
Scores d'Eisinger : branche paternelle : 2 ; branche maternelle : 3

Annexe 2. Proposition de fiche familiale pour le calcul des scores.

	Proposant (1)	Fratrie (2)	Enfants (3)	Père (4)	Mère (5)	2e d pat (6)	2e d mat (7)	3e d pat (8)	3e d mat (9)	Total pat (1 + 2 + 3 + 4 + 6 + 8)	Total mat (1 + 2 + 3 + 5 + 7 + 9)
Individus atteints (âge diagnostic)											
K sein femme											
< 20 ans	11	9 x. . .=	9 x. . .=		9	8 x. . .=	8 x. . .=	7 x. . .=	7 x. . .=		
20-29	7	6 x. . .=	6 x. . .=		6	5 x. . .=	5 x. . .=	4 x. . .=	4 x. . .=		
30-39	5	4 x. . .=	4 x. . .=		4	3 x. . .=	3 x. . .=	2 x. . .=	2 x. . .=		
40-49	4	3 x. . .=	3 x. . .=		3	2 x. . .=	2 x. . .=	1 x. . .=	1 x. . .=		
50-59	4	3 x. . .=	3 x. . .=		3	2 x. . .=	2 x. . .=	1 x. . .=	1 x. . .=		
60-69	2	2 x. . .=	2 x. . .=		2	1 x. . .=	1 x. . .=	1 x. . .=	1 x. . .=		
70 et +	0	0	0		0	0	0	0	0		
K ovaire											
< 20 ans	5	4 x. . .=	4 x. . .=		4	3 x. . .=	3 x. . .=	2 x. . .=	2 x. . .=		
20-29	7	6 x. . .=	6 x. . .=		6	5 x. . .=	5 x. . .=	3 x. . .=	3 x. . .=		
30-39	8	7 x. . .=	7 x. . .=		7	6 x. . .=	6 x. . .=	4 x. . .=	4 x. . .=		
40-59	7	6 x. . .=	6 x. . .=		6	5 x. . .=	5 x. . .=	4 x. . .=	4 x. . .=		
60 et +	6	5 x. . .=	5 x. . .=		5	4 x. . .=	4 x. . .=	2 x. . .=	2 x. . .=		
K sein homme											
< 30 ans	23	22 x. . .=	22 x. . .=	22		21 x. . .=	21 x. . .=	19 x. . .=	19 x. . .=		
30-39	16	16 x. . .=	16 x. . .=	16		13 x. . .=	13 x. . .=	11 x. . .=	11 x. . .=		
40-49	11	11 x. . .=	11 x. . .=	11		8 x. . .=	8 x. . .=	7 x. . .=	7 x. . .=		
50-59	10	10 x. . .=	10 x. . .=	10		8 x. . .=	8 x. . .=	6 x. . .=	6 x. . .=		
60-69	8	8 x. . .=	8 x. . .=	8		6 x. . .=	6 x. . .=	4 x. . .=	4 x. . .=		
70 et +	7	7 x. . .=	7 x. . .=	7		6 x. . .=	6 x. . .=	3 x. . .=	3 x. . .=		

	Proposant (1)	Fratrie (2)	Enfants (3)	Père (4)	Mère (5)	2e d pat (6)	2e d mat (7)	3e d pat (8)	3e d mat (9)	Total pat (1 + 2 + 3 + 4 + 6 + 8)	Total mat (1 + 2 + 3 + 5 + 7 + 9)
Tumeurs triple négatives											
Oui	3	2 x. . .=	2 x. . .=	2	2	1 x. . .=	1 x. . .=	1 x. . .=	1 x. . .=		
Non	-2	-1 x. . .=	-1 x. . .=	-1	-1	0	0	0	0		
K prostate	2	1 x. . .=	1 x. . .=	1		0	0	0	0		
K pancréas	3	2 x. . .=	2 x. . .=	2	2	1 x. . .=	1 x. . .=	0	0		
Individus indemnes (Âge de censure)											
Femmes											
30-49		- 0,3 x. . .=	- 0,3 x. . .=		- 0,3	- 0,1 x. . .=	- 0,1 x. . .=	0	0		
50-69		- 0,7 x. . .=	- 0,7 x. . .=	0	- 0,7	- 0,4 x. . .=	- 0,4 x. . .=	- 0,2 x. . .=	- 0,2 x. . .=		
70 et +		- 1 x. . .=	-1 x. . .=	0	-1	- 0,4 x. . .=	- 0,4 x. . .=	- 0,2 x. . .=	- 0,2 x. . .=		
Hommes				- 0,2							
30-49		0	0	0	-0,3	0	0	0	0		
50-69		0	0	0	-0,7	0	0	0	0		
70 et +		- 0,2 x. . .=	- 0,2 x. . .=	- 0,2	-1	0	0	0	0		