

Prévalence des mutations germinales *BRCA1/2* dans une population algérienne atteinte de cancer du sein et / ou de l'ovaire.

Prevalence of *BRCA1/2* germinal mutations in an Algerian population with breast and/or ovarian cancer.

N. HABAK, M. AIT ABDALLAH, A. CHIKOUCHE, B. AIT ABDELKADER, L. GRIENE.

EHS Centre Pierre et Marie Curie

Nawal HABAK: nawal.bioch@gmail.com.

Résumé Notre travail a pour objectif de contribuer à identifier les mutations délétères des gènes *BRCA1/2* dans une population algérienne atteinte de cancer du sein et / ou de l'ovaire.

Matériels et méthodes : Une recherche de mutation de ces gènes est réalisée chez les patients présentant une histoire personnelle et familiale de cancer du sein et/ou de l'ovaire, évocatrice d'une prédisposition génétique, étayée par la construction de l'arbre généalogique sur trois générations.

Nous avons ainsi pu recruter 88 familles algériennes provenant de 28 wilayas sur les 48 que compte l'Algérie.

Un prélèvement sanguin est réalisé sur tube EDTA après consentement éclairé. L'ADN est extrait par la méthode salting out. L'analyse génétique à la recherche des mutations ponctuelles sur *BRCA1* et *BRCA2* est réalisée par séquençage direct (méthode Sanger).

Résultats : Nous avons ainsi identifié 10 mutations délétères de *BRCA1* différentes chez 27 cas index et 07 mutations délétères de *BRCA2* chez 07 cas index.

Le taux mutationnel positif global de notre série est de 38.63 % (34/88), avec 30.68% pour *BRCA1* (27 cas /88 cas) et 7.95% pour *BRCA2* (7cas /88 cas).

Conclusion Les femmes ayant des antécédents familiaux de cancer du sein doivent être adressées à une consultation d'oncogénétique pour estimer la probabilité de prédisposition au cancer du sein et/ou de l'ovaire. L'implication des mutations *BRCA1/2* reste peu fréquente néanmoins elles permettent d'instaurer une prise en charge personnalisée des patientes à haut risque et de rechercher ces mutations chez les apparentés du cas *index*.

Mots clés : Cancer du sein et/ou ovaire familial, gène suppresseur de tumeur, variants *BRCA1/2*.

Abstract

Our work aims to help identify mutations and polymorphic variants *BRCA1/2* in an Algerian population with breast and/or ovarian cancer.

Materials and methods: A mutational research of these genes is carried out in patients with a personal and familial history of breast and/or ovarian cancer, suggestive of a genetic predisposition, supported by the construction of the family tree over three generations.

We were able to recruit 88 Algerian families from 28 of Algeria's 48 wilayas.

A blood sample is taken on an EDTA tube after informed consent. DNA is extracted by the salting out method. Genetic analysis for point mutations on *BRCA1* and *BRCA2* is carried out by direct sequencing (Sanger method).

Results: We identified 10 different deleterious *BRCA1* mutations in 27 index cases and 07 deleterious *BRCA2* mutations in 07 index cases.

The overall positive change rate in our series is 38.63% (34/88), with 30.68%

BRCA1 (27 cases /88 cases) and 7.95% for *BRCA2* (7cas /88 cases).

Conclusion Women with a family history of breast cancer should be referred to an onco-genetic consultation to estimate the likelihood of predisposition to breast and/or ovarian cancer. The involvement of *BRCA1/2* mutations remains infrequent, however, they allow for the establishment of personalized management of high-risk patients and to appear for these mutations in the relatives of the index case.

Keywords: Breast cancer and/or familial ovary, tumor suppressor gene, *BRCA1/2* variants.

INTRODUCTION

En Algérie, le cancer du sein et/ou de l'ovaire constituent un véritable problème de santé publique, le cancer du sein reste la première cause de mortalité par cancer chez la femme jeune [1].

Le taux de mortalité par cancer du sein dans notre pays n'est pas connu avec précision. Selon le registre du cancer de Sétif ayant participé à l'étude Concord 2008, le taux de mortalité à 5 ans est estimé à 30% [2]. Cependant, 5 à 10% de cancer du sein et/ou de l'ovaire se développent dans un contexte de prédisposition génétique dont la transmission est autosomale dominante et le risque tumoral augmente avec l'âge [3-6]. Il existe plusieurs gènes appartenant à la voie de recombinaison homologue suspectés d'être impliqués dans une prédisposition génétique au cancer du sein et/ou de l'ovaire. On peut citer notamment : PALB2, CHEK2, ATM, RAD51 [7, 8]. Deux gènes majeurs de prédisposition au cancer du sein et/ou de l'ovaire ont été identifiés : le gène Breast Cancer 1 (**BRCA1**) en 1994, localisé sur le chromosome 17q en 1990 [9, 10] et le gène Breast Cancer 2 (**BRCA2**) en 1995, localisé sur le chromosome 13q en 1994 [11-13]. Il existe une variabilité inter- et intrafamiliale du risque de développer un cancer du sein et/ou de l'ovaire associée aux mutations des gènes BRCA1 et ou BRCA2 [14-17]. L'indication d'un test génétique, qui a pour but de rechercher et d'identifier des altérations constitutionnelles des gènes BRCA1 et BRCA2 chez une patiente présentant un cancer du sein et/ou ovaire, doit être appréciée dans le cadre d'une consultation d'oncogénétique, qui permet, entre autres de mesurer avec précision la probabilité de prédisposition génétique au cancer du sein et/ou de l'ovaire [18-20]. La consultation d'oncogénétique vise à [21, 22] :

- ✓ Estimer la probabilité d'un consultant d'être porteur d'une mutation BRCA1/2 ;
- ✓ Informer le consultant des bénéfices et des limites du test génétique et de ses conséquences sur les apparentés ;
- ✓ Répondre aux questions et craintes du consultant ;

- ✓ Assurer le suivi des patients présentant une prédisposition héréditaire au cancer du sein et/ou de l'ovaire ;

- ✓ Organiser des RCP (Réunion de concertation pluridisciplinaire) pour aider à la prise de décision, qui sera communiquée au patient ;

- ✓ Coordonner une prise en charge pluridisciplinaire des porteurs de mutation BRCA1/2 et de leur apparentés.

L'analyse moléculaire BRCA1/2 est indiquée, si la probabilité de prédisposition héréditaire est estimée $\geq 25\%$, ce qui équivaut à un taux de détection d'une mutation d'environ 10 à 15%. Les situations familiales présentant une probabilité d'au moins 10% de détection d'une mutation sont [23] :

- ✓ deux cas de cancer du sein chez des apparentés du premier degré dont l'âge au diagnostic d'au moins un cas est < 40 ans ;
- ✓ deux cas de cancer du sein chez des apparentés du premier degré dont au moins un cas est masculin ;
- ✓ deux cas chez des apparentées du premier degré dont au moins un cas est un cancer de l'ovaire ;
- ✓ association d'un cancer du sein et d'un cancer primitif de l'ovaire chez la même personne ;
- ✓ cancer du sein chez un homme ;
- ✓ cancer du sein diagnostiqué avant 35 ans.

En 2004, l'expertise collective INSERM a établi un score appelé score Eisinger, qui en additionnant les points des personnes atteintes de cancer du sein et/ou de l'ovaire, dans la même branche parentale, sélectionne les personnes qui devraient bénéficier d'un test BRCA1/2 [24]. Le consortium ENIGMA (Evidence-based Network for the Interpretation of Germline Mutants Alleles) a mis en place un système standardisé de classification des variants, en se basant sur la signification clinique des variations de séquences sur les gènes BRCA1 et BRCA2, et le risque qui leur est associé de développer un cancer du sein et/ou de l'ovaire.

Cinq classes de variants génétiques ont ainsi été définies selon leur degré de pathogénicité [25], qui repose sur plusieurs paramètres [26, 27] :

Les caractéristiques du variant : type de mutation (non-sens, faux-sens, ...), la position et la fréquence du variant dans une population témoin ;

Les données cliniques : études de co-ségrégation du variant dans la famille ; antécédents familiaux ;

Les tests fonctionnels : impact sur l'épissage et la fonction de la protéine, permettant d'évaluer les conséquences biologiques du variant.

Toutes les variations nucléotidiques enregistrées dans les bases de données internationales ont été classées selon leur impact sur la fonction de BRCA1 et BRCA2, et du risque pathogénique de la mutation sur le développement du cancer du sein et/ou de l'ovaire.

Le but de notre travail est la recherche des mutations germinales au niveau des gènes de prédispositions BRCA1 et BRCA2 dans une population algérienne ciblée constituée de femmes (et d'hommes) porteuses de cancer du sein et/ou de l'ovaire, avec une histoire familiale de cancer du sein et/ou de l'ovaire.

Matériels et méthodes

Notre étude est descriptive, observationnelle, prospective et transversale pendant une durée de 03 ans. Nous avons recruté pour la réalisation du test génétique BRCA1/2 88 cas *index* algériens, qui proviennent des Services de Chirurgie, Sénologie et d'Oncologie Médicale du Centre Pierre et Marie Curie d'Alger, ainsi que de structures hospitalières d'autres régions de l'Algérie.

Critères d'inclusion des patients

Les critères d'inclusion concernent des patients qui présentent une histoire personnelle de cancer du sein et/ou ovaire, associée à une histoire familiale de :

- Cancers sein et / ou ovaire ;
- Différents cancers, dont cancer du sein ;

Ces critères permettent l'établissement du score Eisinger qui, par addition de points dans la même branche parentale, évalue la pertinence de l'analyse génétique.

Critères de non inclusion

Les patients avec cancer du sein ou cancer de l'ovaire sans antécédents familiaux de cancers ne sont pas inclus dans notre étude.

Méthodes

Le test génétique à la recherche de variations moléculaires ponctuelles au niveau des gènes BRCA1 et BRCA2 dans notre série, a été réalisé sur de l'ADN extrait de prélèvement sanguin, après PCR, puis séquençage direct (**méthode Sanger**).

L'analyse génétique est laborieuse en raison de la longueur de ces deux gènes.

Résultats et discussion

Description de notre population d'étude

Les 88 patients que nous avons recrutés (85 femmes et 03 hommes) pour une recherche de mutation germinale ponctuelle au niveau des deux gènes BRCA1 et BRCA2, sont atteints de cancer du sein et/ou ovaire et présentent tous **une forte Histoire familiale de cancer du sein et/ou de l'ovaire**

Les âges de notre population d'étude au moment du diagnostic du cancer se répartissent ainsi : **45,05 ans** pour l'âge moyen chez les 85 femmes, avec des extrêmes de 24 et 64 ans ; **63 ans** pour l'âge moyen chez les 03 hommes, avec des extrêmes de 61 et 66 ans.

L'âge au diagnostic des 85 cas *index* de sexe féminin de notre série est de **45,05 ans**, âge plus jeune que celui de la population générale (**52 ans**) [28].

Notre chiffre rejoint ceux des études effectuées au Maghreb, notamment celle de Cherbal, en 2015, qui trouve un âge moyen de 48,5 ans, lors d'une étude sur la distribution histopathologique du cancer du sein sur une série de 3 014 femmes atteintes d'un cancer du sein dans une population algérienne [29].

La distribution des 88 cas *index* atteints d'un cancer du sein et /ou de l'ovaire, selon le phénotype clinique, révèle : 71 patients (81%) dont 68 femmes et 03 hommes avec un cancer du sein isolé ; 10 femmes avec un cancer de l'ovaire isolé ; 07 femmes (7,95%) avec une association de cancer du sein et de l'ovaire.

Journal Algérien de Biochimie et de Génétique Médicales
 La répartition de nos cas *index* selon leurs antécédents familiaux de cancer du sein et/ou de l'ovaire montre que :

- 47 cas *index* (53,40%) présentent des antécédents familiaux de cancer du sein isolé: 37 parmi eux (78,71%) appartiennent à des familles avec ≥ 2 cas de cancer du sein et 10 de ces 47 cas *index* (21,27%) n'ont qu'un seul cas de cancer du sein dans leurs antécédents familiaux.
- 06 cas *index* présentent des antécédents familiaux de cancer de l'ovaire isolé : 04 de ces cas *index* ont un seul cas familial de cancer de l'ovaire et les 02 cas *index* restants ont chacun 03 cas familiaux de cancer de l'ovaire.

Numéro 2 / Juillet 2022

- 35 cas *index* (39,77%) présentent des antécédents familiaux de cancer du sein et de l'ovaire.

Résultats du test génétique BRCA1 et BRCA2 chez les 88 cas *index*

34 mutations délétères de classe 5 ont été identifiées parmi les 88 cas *index* de notre série (38,63%) : 27 sur BRCA1 ; et 07 sur BRCA2

Les 27 cas *index* BRCA1 muté sont retrouvés chez 23 femmes avec un cancer du sein isolé (près de 85%) ; 02 femmes avec un cancer de l'ovaire isolé (8,69%) ; et 02 femmes avec un cancer du sein + ovaire (8,69%).

Les 27 mutations de BRCA1 identifiées dans notre série correspondent à 10 mutations différentes, réparties sur les 11 premiers exons du gène (**Tableau. 1**).

Tableau 1. Mutations délétères identifiées sur BRCA1.

| N° | Numéro Cas <i>index</i> | Gène BRCA1 | Mutation délétère | Phénotype clinique |
|----|-------------------------|------------|--|----------------------|
| 1 | 25 BC | Exon 11 | p.Ser267LysfsX19 ; c.798_799delTT | Cancer Sein + Ovaire |
| 2 | 48 BC | Exon 11 | p.Ser267LysfsX19 ; c.798_799delTT | Cancer sein isolé |
| 3 | 92 BC | Exon 11 | p.Ser267LysfsX19 ; c.798_799delTT | Cancer sein isolé |
| 4 | 241 BC | Exon 11 | p.Ser267LysfsX19 ; c.798_799delTT | Cancer sein isolé |
| 5 | 66 BC | Exon 11 | p.Ser267LysfsX19 ; c.798_799delTT | Cancer sein isolé |
| 6 | 202 BC | Exon 11 | p.Ser267LysfsX19 ; c.798_799delTT | Cancer sein isolé |
| 7 | 139 BC | Exon 11 | p.Ser267LysfsX19 ; c.798_799delTT | Cancer sein isolé |
| 8 | 33 BC | Exon 11 | p.Ser267LysfsX19 ; c.798_799delTT | Cancer sein isolé |
| 9 | 135 BC | Exon 2 | p.Arg7CysfsX24;c.19_47del (29 nucléotides) | Cancer sein isolé |
| 10 | 137 BC | Exon 2 | p.Arg7CysfsX24;c.19_47del (29 nucléotides) | Cancer ovaire isolé |
| 11 | 138 BC | Exon 2 | p.Arg7CysfsX24;c.19_47del (29 nucléotides) | Cancer sein isolé |
| 12 | 34 BC | Exon 2 | p.Arg7CysfsX24;c.19_47del (29 nucléotides) | Cancer sein isolé |
| 13 | 35 BC | Exon 2 | p.Arg7CysfsX24;c.19_47del (29 nucléotides) | Cancer sein isolé |
| 14 | 120 BC | Exon 2 | p.Arg7CysfsX24;c.19_47del (29 nucléotides) | Cancer sein isolé |
| 15 | 50 BC | Exon 3 | p.Leu28ArgfsX12; c.83_84delTG | Cancer sein isolé |
| 16 | 45 BC | Exon 3 | p.Leu28ArgfsX12; c.83_84delTG | Cancer sein isolé |
| 17 | 7 BC | Exon 3 | p.Leu28ArgfsX12; c.83_84delTG | Cancer sein isolé |
| 18 | 237 BC | Exon 3 | p.Leu28ArgfsX12; c.83_84delTG | Cancer sein isolé |
| 19 | 152 BC | Exon 3 | p.Leu28ArgfsX12; c.83_84delTG | Cancer sein isolé |
| 20 | 117 BC | Exon 11 | p.Phe1003X;c.3008_3009delTT | Cancer sein isolé |
| 21 | 118 BC | Exon 11 | p.Phe1003X;c.3008_3009delTT | Cancer sein isolé |
| 22 | 32 BC | Exon 11 | p.Ser267X;c.800C>G | Cancer sein isolé |
| 23 | 9 BC | Exon 5 | p.Cys47Tyr;c.140G>A | Cancer Sein+ Ovaire |
| 24 | 21 BC | Exon 5 | p.Arg71Gly;c.211A>G | Cancer sein isolé |
| 25 | 46 BC | Exons 5-6 | IVS5+3A>G;c.212+3A>G | Cancer sein isolé |
| 26 | 58 BC | Exon 11 | p.Asn916X;c.2745dup | Cancer sein isolé |
| 27 | 91ST2 BC | Exon 2 | p.Glu4ArgfsX21;c.11_14delGATC | Cancer ovaire isolé |

Ces mutations sont réparties sur plusieurs exons et au niveau d'une seule région intronique : 12 mutations sont retrouvées sur l'exon 11 (44,44%) ; 07 mutations sont retrouvées sur l'exon 2 (25,92%) ; 05 mutations sont retrouvées sur l'exon 3 (18,51%) ; 02 mutations sont retrouvées sur l'exon 5 (7,40%) et 01 mutation est retrouvée sur la région intronique (exons 5-6) (3,70%).

Les mutations ponctuelles identifiées sur BRCA1 impactent de diverses manières la synthèse et/ou la fonction de brca1 :

- **Arrêt précoce de la traduction** provoqué par 04 mutations frame-shift différentes :
 - o 03 mutations au niveau du domaine Ring (exons 2 et 3) ;
 - o 01 mutation au niveau du domaine de liaison à l'ADN (exon 11).
- **Arrêt de la synthèse de la protéine** provoqué par formation d'un codon stop prématuré en relation avec 03 mutations différentes :

- o 02 mutations au niveau de la région OCCR (Ovarian Cancer Cluster Region) (exon 11 / interaction avec Rad51) ;
- o 01 mutation au niveau du domaine de liaison à l'ADN (exon 11).

- **Synthèse d'une protéine anormale** provoquée par 02 mutations faux sens au niveau du domaine Ring (exon 5).

Nous n'avons retrouvé dans notre série qu'une seule mutation au niveau intronique (exons 5-6), qui concerne une séquence canonique 5' GT du site donneur, responsable d'une erreur d'épissage, localisée au niveau de la région BCCR (Breast Cancer Cluster Region) de BRCA1 [26, 30].

Les 07 cas *index* BRCA2 muté sont tous atteints d'un cancer du sein isolé (100%) dont 04 cas présentent des antécédents familiaux de cancer du sein isolé ; et 03 cas présentent des antécédents familiaux de cancer du sein et de l'ovaire.

Les 7 mutations délétères identifiées sur le gène BRCA2 sont toutes différentes (**Tableau.2**).

Tableau 2. Mutations délétères retrouvées sur BRCA2.

| N° | Numéro du cas <i>index</i> | Gène BRCA2 | Mutation délétère | Phénotype clinique |
|----|----------------------------|------------|-----------------------------------|--------------------|
| 1 | 91 BC | Exon 11 | p.Leu1908Argfsx2;c.5722_5723delC | Cancer sein isolé |
| 2 | 94 BC | Exon 11 | p.Ser1882X;c.5645C>A | Cancer sein isolé |
| 3 | 253BC | Exon 10 | p.Ser617GlnfsX27;c.1849delT | Cancer sein isolé |
| 4 | 172 BC | Exon 22 | p.Glu2981LysfsX7;c.8940delA | Cancer sein isolé |
| 5 | 245 BC | Exon 11 | p.Asn2101MetfsX1;c.6302delA | Cancer sein isolé |
| 6 | 136 BC | Exon 10 | p. Tyr600X; c.1800delT | Cancer sein isolé |
| 7 | 215 BC | Exon 27 | p.Ser3250ValfsX5; c.9747_9748insG | Cancer sein isolé |

Ces 07 mutations sont réparties sur plusieurs exons (10, 11, 22 et 27) : 03 sur l'exon 11 (42,85 %) ; 02 sur l'exon 10 (28,57%) ; 01 sur l'exon 22 (14,28%) ; 01 sur l'exon 27.

Les mutations ponctuelles identifiées sur BRCA2 impactent de diverses manières la synthèse et/ou la fonction de BRCA2 :

- **Arrêt précoce de la traduction** dans 06 cas de mutations frame-shift différentes :
 - 03 mutations sont localisées au niveau du domaine de répétition BRC (exon 11) ;

- 02 mutations sont localisées au niveau du domaine de liaison à l'ADN (exons 22 et 27) ;
- 01 mutation est localisée au niveau du domaine d'activation de la transcription (exon 10).
- **Arrêt de la synthèse de la protéine** suite à l'apparition d'un codon stop prématuré, en relation avec 01 mutation, localisée au niveau BRC (exon 11).
- Nous avons identifié dans notre série une mutation non décrite dans les bases de

données : la mutation **c.1800delT** (délétion d'un T au niveau de la position 1800 qui siège au niveau du domaine de répétition BRC de BRCA2 / exon 10) et qui entraîne un arrêt de la synthèse de la protéine suite à l'apparition d'un codon stop prématuré.

Les études de recherche de mutations BRCA1/2 sur d'autres populations montrent des taux de positivité variables :

- 20% dans une population jordanienne (7% sur BRCA1 et 13% sur BRCA2) [31];
- 86,7% dans une population égyptienne (60% sur BRCA1 et 26,7% sur BRCA2) [32];
- 30,7% dans une population japonaise (17,7% sur BRCA1 et 13,5% sur BRCA2) [33] ;
- 42% dans une population française (24 % sur BRCA1 et 18% sur BRCA2) [34].

Cette variation du taux de positivité du test génétique BRCA1/2 peut être liée à différents facteurs, comme l'origine ethnique, l'âge, le sexe et le poids de l'histoire familiale des populations étudiées.

Une étude allemande, qui concerne plus de 20 000 familles, montre une augmentation quasi-linéaire du taux de positivité du test génétique avec le poids de l'histoire familiale. Le taux de positivité retrouvée dans cette population allemande est de 24% (15,9% sur BRCA1 et 8,3 % sur BRCA2) [35].

54 parmi les 88 cas *index* de notre série ne présentent aucune mutation délétère sur BRCA1/2. Ces résultats négatifs ne permettent pas d'exclure l'existence d'une prédisposition au cancer du sein/ovaire, qui peut être due aux :

1. limites de la technique utilisée dans notre étude. Sachant que le séquençage direct ne permet que la détection des variations ponctuelles, la détection des réarrangements de grande taille des gènes BRCA1/2, qui représentent une proportion non négligeable de mutations pathogènes, nécessite l'utilisation d'autres techniques d'analyse, comme la MLPA, qui ne sont pas disponibles dans notre laboratoire.

La fréquence des réarrangements de grande taille des gènes BRCA1/2 dans le cancer familial du sein et/ou de l'ovaire a été l'objet de plusieurs études qui ont révélé une différence de fréquences significative entre les mutations ponctuelles BRCA1/2 et les réarrangements de grande taille [36-38].

2- à l'implication d'autres gènes de prédisposition aux cancers du sein et de l'ovaire peuvent être impliqués, comme ATM, PALB2, TP53.....[39].

3- L'apport du séquençage haut débit (NGS) ouvre la voie à l'analyse simultanée de nombreux gènes (panel de gènes), assurant ainsi un gain de temps considérable dans les délais de rendu des résultats. De nombreux « panels de gènes sein/ovaire » ont été développés, avec une grande diversité dans leur composition, liée en grande partie à l'origine ethnique des populations étudiées [39-43].

Conclusion

Dans notre étude prospective et transversale réalisée dans l'Unité de biologie moléculaire du laboratoire d'Hormonologie du Centre Pierre et Marie Curie d'Alger, l'objectif était d'identifier parmi les familles algériennes à haut risque de développer un cancer du sein et/ou de l'ovaire (forte histoire familiale de cancer), celles qui présentaient des mutations constitutionnelles délétères de BRCA1 ou BRCA2, afin de leur fournir une thérapeutique et une surveillance adaptées et de proposer à leurs apparentées le test génétique pour un dépistage précoce et une éventuelle prise en charge personnalisée.

Nous avons ainsi pu identifier 27 mutations délétères sur BRCA1 et 07 mutations délétères sur BRCA2.

Le taux global de positivité du test BRCA1/2 retrouvé dans notre étude est de 38,63% (34/88). Ce taux élevé est à mettre en relation avec l'histoire familiale lourde, avec généralement plusieurs cas de cancer (4,45 cas en moyenne)

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêt.

Bibliographies

- [1] Terki N ec. Incidence annuelle du cancer du sein dans la population Algérienne diagnostiquée au niveau des centres de référence d'anatomopathologie en Algérie. Le fascicule de la santé. 2015;n°19.
- [2] Abid L. Épidémiologie des cancers en Algérie: problématique des registres des cancers Cancer epidemiology in Algeria: best use of cancer registers. Journal africain du cancer/African Journal of Cancer. 2009;1:98-103.
- [3] Antoniou AC, Easton DF. Polygenic inheritance of breast cancer: implications for design of association studies. Genetic Epidemiology: The Official Publication of the International Genetic Epidemiology Society. 2003;25:190-202.
- [4] Mavaddat N, Antoniou AC, Easton DF, Garcia-Closas M. Genetic susceptibility to breast cancer. Mol Oncol. 2010;4:174-91.
- [5] . BCLC. Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. J Natl Cancer Inst. 1999; 91:1310-1316.
- [6] Metcalfe K, Lubinski J, Lynch HT, Ghadirian P, Foulkes WD, Kim-Sing C, et al. Family history of cancer and cancer risks in women with BRCA1 or BRCA2 mutations. J Natl Cancer Inst. 2010;102:1874-8.
- [7] Caron O. Au-delà de BRCA1 et de BRCA2, les autres gènes de prédisposition au cancer du sein. Défis 2014. Oncologie. 2014;16:419-24.
- [8] Kuusisto KM, Bebel A, Vihinen M, Schleutker J, Sallinen SL. Screening for BRCA1, BRCA2, CHEK2, PALB2, BRIP1, RAD50, and CDH1 mutations in high-risk Finnish BRCA1/2-founder mutation-negative breast and/or ovarian cancer individuals. Breast Cancer Res. 2011;13:R20.
- [9] Hall JM, Lee MK, Newman B, Morrow JE, Anderson LA, Huey B, et al. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. Science. 1990;250:1684-9.
- [10] Miki Y SJ, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, Liu QY, et al. Isolation of BRCA1, the 17q-linked breast and ovarian cancer susceptibility gene. Science. 1994; 266:66-71.
- [11] Wooster R N, SL, Mangion J, Quirk Y, Ford D, Collins N, Nguyen K, Seal S, Tran T, Averill D and others . localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. Science. 1994;265:(5181): 2088-90.
- [12] Wooster R BG, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J, Collins N, Gregory S, Gumbs C, Micklem G. Identification of breast cancer susceptibility gene BRCA2. Nature. 1995;378:(6559):789-92.
- [13] Tavtigian SV, Simard J, Rommens J, Couch F, Shattuck-Eidens D, Neuhausen S, et al. The complete BRCA2 gene and mutations in chromosome 13q-linked kindreds. Nature Genetics. 1996;12:333.
- [14] Rebbeck TR. Inherited predisposition and breast cancer: Modifiers of BRCA1/2-associated breast cancer risk. Environmental and molecular mutagenesis. 2002;39:228-34.
- [15] Heisey R, Carroll JC. Identification et prise en charge des femmes ayant des antécédents familiaux de cancer du sein Guide pratique à l'intention des médecins. Canadian Family Physician. 2016;62:e572-e7.
- [16] Tun NM VG, Ong K, et al. Risk of having BRCA1 mutation in high-risk women with triple-negative breast cancer: a meta-analysis. Clin Genet. 2014;85 : 43-8.
- [17] Braithwaite D, Miglioretti DL, Zhu W, et al. Family history and breast cancer risk among older women in the breast cancer surveillance consortium cohort. JAMA Internal Medicine. 2018;178:494-501.
- [18] Chompret A. Diagnostic génétique du cancer du sein et de l'ovaire héréditaire. Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction. 2003;32:101-19.
- [19] Teixeira N, van der Hout A, Oosterwijk JC, Vos JR, Devilee P, van Engelen K, et al. The association between cancer family history and ovarian cancer risk in BRCA1/2 mutation carriers: can it be explained by the mutation position? European Journal of Human Genetics. 2018;26:848-57.
- [20] Basset L, Masson J, Bernoussi A, Wawrzyniak M. Cancers et terrain familial: impacts psychologiques du risque de transmission d'un gène muté Cancers and family setting: psychological impacts of the risk of transmission of a mutated gene. Psycho-Oncologie. 2013;7:113-7.
- [21] Gillmann F, Cordier C, Taris N, Mathelin C, Maugard CM. [Multidisciplinary team meetings settings on the management of women at high risk of inherited breast cancer. A French study]. Bull Cancer. 2016;103:571-83.
- [22] Guimbaud R. [Oncogenetics: general review. What does the oncogeneticist expect from the pathologist?]. Ann Pathol. 2010;30:77-9.
- [23] Chompret A, Nogues C, Stoppa-Lyonnet D. [Oncogenetic consultation for breast cancer]. Presse Med. 2007;36:357-63.

[24] Stoppa-Lyonnet D, Lenoir G. Prédilections génétiques aux cancers: actualités et perspectives en 2005. *M/S revues*. 2005.

[25] Muller E. Les défis du séquençage à haut débit dans l'exploration génétique des cancers du sein et de l'ovaire. *Génétique humaine Normandie Université, France*. 2017.

[26] Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2015;17:405-24.

[27] Viassolo V, Ayme A, Chappuis PO. Cancer du sein : risque génétique. *Imagerie de la Femme*. 2016;26:95-104.

[28] Cherif MH, Zaidi Z, Abdellouche D, Hamdi S, Lakhdari N, Bendjazia AD, et al. Registre du cancer de Sétif (Algérie): incidence, tendance et survie, 1986–2005. *Cancer registry of Setif (Algeria): cancer incidence, trend and survival, 1986–2005. Journal africain du cancer/African Journal of Cancer*. 2010;2:245-58.

[29] Cherbal F, Gaceb H, Mehemmai C, Saïah I, Bakour R, Rouis AO, et al. Distribution of molecular breast cancer subtypes among Algerian women and correlation with clinical and tumor characteristics: a population-based study. *Breast Dis*. 2015;35:95-102.

[30] Claes K, Machackova E, De Vos M, Poppe B, De Paepe A, Messiaen L. Mutation Analysis of the BRCA1 and BRCA2 Genes in the Belgian Patient Population and Identification of a Belgian Founder Mutation BRCA1 IVS5. *Disease markers*. 1999;15:69-73.

[31] Abdel-Razeq H, Al-Omari A, Zahran F, Arun B. Germline BRCA1/BRCA2 mutations among high risk breast cancer patients in Jordan. *BMC Cancer*. 2018;18:152.

[32] Ibrahim SS, Hafez EE, Hashishe MM. Presymptomatic breast cancer in Egypt: role of BRCA1 and BRCA2 tumor suppressor genes mutations detection. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2010;29:82.

[33] Nakamura S, Takahashi M, Tozaki M, Nakayama T, Nomizu T, Miki Y, et al. Prevalence and differentiation of hereditary breast and ovarian cancers in Japan. *Breast Cancer*. 2015;22:462-8.

[34] Stoppa-Lyonnet D, Laurent-Puig P, Essioux L, Pages S, Ithier G, Ligot L, et al. BRCA1 sequence variations in 160 individuals referred to a breast/ovarian family cancer clinic. *Institut Curie Breast Cancer Group. Am J Hum Genet*. 1997;60:1021.

[35] Kast K, Rhiem K, Wappenschmidt B, Hahnen E, Hauke J, Bluemcke B, et al. Prevalence of BRCA1/2 germline mutations in 21 401 families with breast and ovarian cancer. *Journal of Medical Genetics*. 2016;jmedgenet-2015-103672.

[36] Gonzalez-Hormazabal P, Gutierrez-Enriquez S, Gaete D, Reyes JM, Peralta O, Waugh E, et al. Spectrum of BRCA1/2 point mutations and genomic rearrangements in high-risk breast/ovarian cancer Chilean families. *Breast cancer research and treatment*. 2011;126:705-16.

[37] Sluiter MD, van Rensburg EJ. Large genomic rearrangements of the BRCA1 and BRCA2 genes: review of the literature and report of a novel BRCA1 mutation. *Breast cancer research and treatment*. 2011;125:325-49.

[38] Judkins T, Rosenthal E, Arnell C, Burbidge LA, Geary W, Barrus T, et al. Clinical significance of large rearrangements in BRCA1 and BRCA2. *Cancer*. 2012;118:5210-6.

[39] Plichta JK, Griffin M, Thakuria J, Hughes KS. What's new in genetic testing for cancer susceptibility. *Oncology*. 2016;30:787-99.

[40] Desmond A, Kurian AW, Gabree M, Mills MA, Anderson MJ, Kobayashi Y, et al. Clinical actionability of multigene panel testing for hereditary breast and ovarian cancer risk assessment. *JAMA oncology*. 2015;1:943-51.

[41] Kraus C, Hoyer J, Vasileiou G, Wunderle M, Lux MP, Fasching PA, et al. Gene panel sequencing in familial breast/ovarian cancer patients identifies multiple novel mutations also in genes others than BRCA1/2. *Int J Cancer*. 2017;140:95-102.

[42] Moretta J, Berthet P, Bonadona V, Caron O, Cohen-Haguenaer O, Colas C, et al. Recommandations françaises du Groupe Génétique et Cancer pour l'analyse en panel de gènes dans les prédispositions héréditaires au cancer du sein ou de l'ovaire. *Bulletin du Cancer*. 2018;105:907-17.

[43] Beitsch PD, Whitworth PW, Hughes K, Patel R, Rosen B, Compagnoni G, et al. Underdiagnosis of Hereditary Breast Cancer: Are Genetic Testing Guidelines a Tool or an Obstacle? *Journal of Clinical Oncology*. 2018.