

# FrOG – The French OncoGenetics database

FrOG – The French  
OncoGenetics database

Laurent Castéra<sup>1,2</sup>  
Sandrine Caputo<sup>3,4</sup>  
Stéphanie Baert-Desurmont<sup>2,5</sup>  
Arthur Costil<sup>1,2</sup>  
Lamia Ghezali<sup>6</sup>  
Camille Baron<sup>6</sup>  
Thibaut Lavolé<sup>1,2</sup>  
Alexandre Atkinson<sup>1,2</sup>  
Sophie Coutant<sup>2,5</sup>  
Consortium FrOG\*

<sup>1</sup>CLRCC François Baclesse  
Laboratoire de biologie  
et de génétique du cancer  
3, avenue du général Harris  
14000 Caen  
France  
<l.castera@baclesse.unicancer.fr>  
<a.costil@baclesse.unicancer.fr>  
<t.lavole@baclesse.unicancer.fr>  
<a.atkinson@baclesse.unicancer.fr>

<sup>2</sup>Inserm U1245 Université de Rouen  
Faculté de médecine et de pharmacie  
22, boulevard Gambetta  
76183 Rouen cedex 1  
France  
<stephanie.baert-desurmont@chu-rouen.fr>  
<sophie.coutant@inserm.fr>

<sup>3</sup>Institut Curie  
Service de génétique  
26, rue d'Ulm  
75248 Paris cedex 5  
France  
<sandrine.caputo@curie.fr>

<sup>4</sup>Université Paris Sciences-Lettres  
60, rue Mazarine  
75006 Paris  
France

<sup>5</sup>CHU Rouen  
Département de génétique  
Faculté de médecine et de pharmacie  
22, boulevard Gambetta  
76183 Rouen cedex 1  
France

<sup>6</sup>Unicancer  
101, rue de Tolbiac  
75654 Paris cedex 13  
France  
<l-ghezali@unicancer.fr>  
<c-baron@unicancer.fr>

\*Consortium FrOG : <https://frog-db.fr/about-us>

## RÉSUMÉ

FrOG est la base de données de référence des variants génétiques identifiés dans les laboratoires d'oncogénétique dont l'interprétation est validée par les différents groupes d'experts du Groupe génétique et cancer (GGC). La mission de FrOG est de garantir et de diffuser une interprétation cliniquement pertinente, harmonisée au niveau national, pour une meilleure prise en charge des familles. La gouvernance de FrOG est régie par un accord de consortium regroupant 21 établissements de santé, centres hospitalo-universitaires (CHU) et centres de lutte contre le cancer (CLCC), avec Unicancer en tant que coordinateur. Les laboratoires de ces établissements, en lien avec le GGC, disposent d'un outil informatique permettant la collecte des données de patients, la curation et le partage des informations via une page web ([www.frog-db.fr](http://www.frog-db.fr)). FrOG est conforme aux exigences du règlement général sur la protection des données (RGPD). Une note d'information aux patients, validée par le bureau du GGC, a été diffusée lors des consultations d'oncogénétique afin d'harmoniser les discours concernant l'intérêt, voire la nécessité, du programme FrOG et d'expliquer les droits des patients. FrOG bénéficie d'une infrastructure chez un hébergeur de données de santé agréé. Le dépôt de nouveaux variants et des données phénotypiques associées est réalisé par les contributeurs autorisés, sous une forme pseudo-anonymisée, sur un espace de stockage sécurisé. FrOG est consulté plusieurs centaines de fois par jour dans le cadre de la réalisation d'un diagnostic moléculaire. Ce projet académique est aujourd'hui conforme aux différentes exigences réglementaires en vigueur et est devenu un outil indispensable au diagnostic des patients du réseau d'oncogénétique français.

● **Mots clés** : prédisposition au cancer, base de données, interprétation des variants, génétique

## ABSTRACT

*FrOG is the reference database of genetic variants identified in oncogenetic laboratories, the interpretation of which is validated by different groups of experts within the Groupe Génétique et Cancer (GGC). The mission of FrOG is to provide and disseminate a clinically relevant interpretation, harmonised at national level, in order to improve the care of families. FrOG is governed by a consortium agreement, coordinated by Unicancer, that brings together 21 CHU and CLCC healthcare institutions. The laboratories of these institutions, in collaboration with the GGC, use an IT tool to collect, curate and share patient data via a website ([www.frog-db.fr](http://www.frog-db.fr)). FrOG complies with the requirements of the General Data Protection Regulation (GDPR). A patient information leaflet, validated by the GGC Board, has been distributed during oncogenetic consultations to harmonise discussions on the benefits and even the need for the FrOG programme, and to explain patients' rights. FrOG benefits from an infrastructure with an accredited health data host. New variants and associated phenotypic data are deposited by authorised contributors in pseudo-anonymised form in a secure repository. FrOG is consulted several hundred times a day as part of molecular diagnostics. This academic project now meets the various regulatory requirements in*

Pour citer cet article : Castéra L, Caputo S, Baert-Desurmont S, Costil A, Ghezali L, Baron C, Lavolé T, Atkinson A, Coutant S, Consortium FrOG. FrOG – The French OncoGenetics database. *Innov Ther Oncol* 2024 ; 10 : 49-56. doi : 10.1684/ito.2024.419

**Remerciements et autres mentions**

Remerciements à SeQone, partenaire du consortium FrOG.

**Financements** : aucun.

**Liens d'intérêts** : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

force and has become an essential tool for diagnosing patients in the French oncogenetics network.

● **Key words**: cancer predisposition, database, interpretation of variants, genetics

Tirés à part : L. Castéra

**Consortium FrOG**

- Institut Bergonié, Bordeaux
- Centre Francois Baclesse, Caen
- Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand
- Centre Georges-Francois Leclerc, Dijon
- CHU Grenoble Alpes, Grenoble
- Unicancer, Kremlin-Bicêtre
- CHU de Lille, Lille
- Centre Oscar Lambert, Lille
- Hospices civils de Lyon, Lyon
- Centre Léon Bérard, Lyon
- Institut Paoli-Calmettes, Marseille
- CHU de Montpellier, Montpellier
- CHU de Nancy, Nancy
- CHU de Nantes, Nantes
- Centre Antoine Lacassagne, Nice
- Institut Curie, Paris
- APHP, Paris
- CHU de Rennes, Rennes
- CHU de Rouen, Rouen
- CHU de Strasbourg, Strasbourg
- Institut Claudius Regaud, Toulouse
- Institut Gustave Roussy, Villejuif

des deux gènes principaux, *BRCA1* et *BRCA2* [1, 2]. Il a été montré, dans les familles fortement évocatrices d'un syndrome HBOC, que près de 50 % des VP sont présents dans des gènes autres que *BRCA1* et *BRCA2* [3]. Selon les recommandations du Groupe génétique et cancer<sup>1</sup> (GGC), le diagnostic moléculaire de prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire repose aujourd'hui en France sur le séquençage de 13 gènes [4].

De la même manière, le diagnostic des autres prédispositions héréditaires aux cancers est basé sur le séquençage d'un panel de gènes plus ou moins nombreux, en fonction de l'hétérogénéité génétique de la prédisposition [5] : cancer colorectal et polyposes (14 gènes), mélanome (10 gènes), rein (12 gènes), tumeurs endocrines (30 gènes) (figure 1). Les VP de ces gènes sont responsables d'un risque élevé de cancer. Les VP d'autres gènes, comme par exemple *ATM* et *CHEK2* [6], sont associés à des risques plus modérés de cancer du sein, dont les prises en charge sont aujourd'hui discutées en France. Par conséquent, la liste des gènes à séquencer dans une indication de prédisposition au cancer peut être longue. Le GGC, créé en 1991, est un réseau d'experts réunissant l'ensemble des acteurs de santé appartenant à diverses structures (centres de lutte contre le cancer [CLCC], centres hospitalo-universitaires [CHU], hôpitaux publics et privés, établissements publics à caractère scientifique et technologique [EPST]) et disciplines (cliniciens, biologistes, ingénieurs et conseillers en génétique) dans le domaine de l'oncogénétique. Le GGC évalue les risques familiaux de cancer, élabore les modalités de prise en charge des familles et contribue à l'amélioration des connaissances sur les prédispositions génétiques aux cancers. Aujourd'hui, les laboratoires français ont intégré les recommandations du GGC et analysent des panels de gènes par NGS, ayant développé pour cette méthode des compétences en bio-informatique, tout cela dans le respect des exigences de la norme ISO 15189, d'application réglementaire relative à la qualité dans les laboratoires de biologie médicale.

**Introduction**

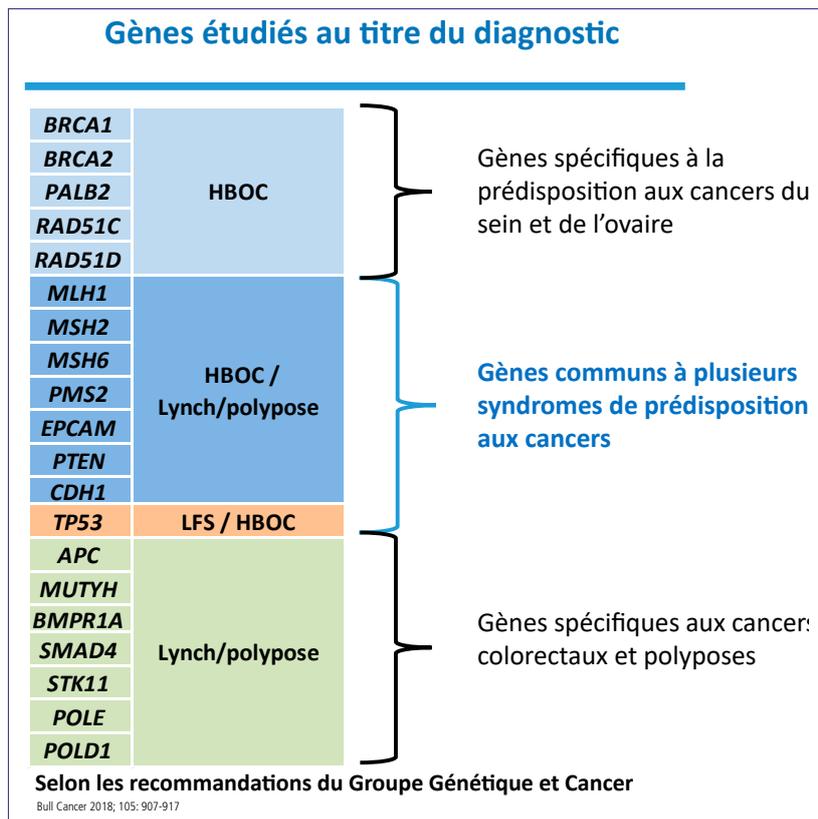
**Évolution du diagnostic moléculaire des prédispositions aux cancers**

Le développement du séquençage à haut débit (ou séquençage de nouvelle génération [NGS]) a créé une révolution sans précédent dans le diagnostic moléculaire des maladies héréditaires et notamment des prédispositions génétiques aux cancers. Dans ce contexte, et en exemple, le syndrome de prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire (HBOC pour *Hereditary Breast and Ovarian Cancer*) représente un modèle intéressant. En effet, le diagnostic moléculaire du syndrome HBOC se limitait initialement à l'identification de variants pathogènes constitutionnels (VP) au sein

**Le défi de l'interprétation des variants génétiques**

Durant l'analyse de ces panels de gènes, de nombreux variants génétiques sont identifiés : certains expliquent la maladie (ce sont les variants pathogènes), mais d'autres ne sont pas responsables de la maladie et, pour d'autres encore,

<sup>1</sup> <https://recherche.unicancer.fr/fr/les-groupes-d-experts/groupe-genetique-et-cancer>



**Figure 1.** Exemple de panels de gènes séquencés lors des diagnostics moléculaires des prédispositions aux cancers. En pratique diagnostique, les gènes sont analysés en fonction du syndrome étudié : HBOC pour *Hereditary Breast and Ovarian Cancer* ; Lynch ou HNPCC pour *Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer* et polypose familiale ; LFS pour Syndrome de Li Fraumeni.

La figure montre un chevauchement des gènes analysés entre les syndromes explorés.

**Figure 1.** Example of panels of genes that are sequenced for the molecular diagnosis of predisposition to cancers. In diagnostic practice, genes are analysed according to the syndrome studied: HBOC (*Hereditary Breast and Ovarian Cancer*), Lynch or HNPCC (*Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer*) and familial polyposis, and LFS (*Li Fraumeni Syndrome*). The figure shows an overlap of gene analyses between the syndromes explored.

la signification clinique n'est pas connue *a priori*. On estime que 10 à 15 % des patients portent un variant dont la signification clinique est incertaine, ce qui rend les diagnostics difficiles. Les biologistes utilisent une classification des variants en cinq classes comme celle proposée par Plon en 2008 couplée au résultat d'un calcul de probabilité de pathogénicité dans un modèle multifactoriel [6] : classe 1 pour un variant bénin, classe 2 pour un probablement bénin, classe 3 pour un de signification incertaine (VSI), classe 4 pour un variant probablement pathogène, et classe 5 pour un variant pathogène. Plusieurs modèles concourent au classement des variants et s'appuient sur l'intégration d'un grand nombre de données telles que celles issues de bases de données généralistes, comme gnomAD ou CLINVAR, de prédicteurs bio-informatiques de pathogénicité (Align GVGD, SIFT, Polyphen, CADD, Revel par exemple), de prédicteurs d'effets sur l'épissage des messagers des gènes (SPiP, SpliceAI), de données de co-ségrégation familiale du variant avec la maladie, de co-occurrence entre les variants, du phénotype tumoral, et des études fonctionnelles *in vitro* comme les tests de tolérance à la méthylation pour les variants des gènes *MSH2* et *MLH1* dans le cadre du syndrome de Lynch [8].

L'intégration de ces données dans un modèle multifactoriel de calcul de la vraisemblance que le variant soit pathogène est une approche puissante pour classer les variants [9]. Ce dernier est largement utilisé pour la classification des variants de *BRCA1* et *BRCA2* par les groupes reconnus experts, tels que l'*Evidence-based Network for the Interpretation of Germline Mutant Alleles* (ENIGMA) et le GGC français, ainsi que le groupe expert dans le syndrome de Lynch, l'*International Society for Gastrointestinal Hereditary Tumours* (InSiGHT). Plus récemment, les recommandations publiées par l'*American College of Human Genetics* (ACMG) en 2015 sont utilisées au niveau international pour homogénéiser et standardiser l'interprétation et la classification des variants [10]. Ce système se base sur un modèle de catégorisation puis un logigramme décisionnel permettant de stratifier les variants en cinq classes. Étant donné l'hétérogénéité des sources de données, des méthodes de classification, et des capacités de chaque biologiste à accéder à l'ensemble de ces données, en vérifier la qualité et les agréger, l'interprétation des variants est une tâche ardue pouvant mener à des interprétations contradictoires selon les laboratoires.

## L'apport des bases de données centralisées

Pour répondre à un besoin évident d'harmonisation, la base de données française des variants *BRCA1/2* a été constituée dès 1996, soit deux ans après l'identification du gène *BRCA1*, par les laboratoires membres du GGC. Les variants de *BRCA1/2* répertoriés ont ensuite été transférés dans l'application UMD. Cette base était une collection des résultats des tests génétiques conduits dans une démarche médicale et rapportant un variant pathogène ou VSI [11, 12]. Les bases de données sur les variants des gènes du *mismatch repair* et des gènes *APC* et *MUTYH* dans le contexte des prédispositions au cancer colorectal ont suivi le même processus de création [13, 14]. Parallèlement à ces initiatives françaises, d'autres bases de données ont été créées au niveau international, telles que la base américaine BIC (*Breast cancer Information Core*), des bases utilisant le modèle LOVD à l'image de l'*InSiGHT variants databases* ou la base *BRCA Exchange Global Alliance*. Alors même que toutes ces initiatives citées ont servi de référence pour les laboratoires diagnostiques, ces bases de données ont pu montrer des discordances lorsqu'un variant était présent dans plusieurs d'entre elles. De plus, au même titre que les bases françaises initiales, elles restent gène-spécifique et ne conviennent plus aux besoins actuels d'analyse de panels de gènes. La technologie de ces bases est devenue obsolète, les rendant non compatibles aux grands jeux de données issus du NGS et ne respecte plus, en termes de sécurité, le règlement général sur la protection des données personnelles (RGPD) des patients et utilisateurs. Fort des expériences passées, le GGC a soutenu le projet de création d'une nouvelle base de données multigénique qui assurerait la pérennité des connaissances accumulées pendant 30 ans, et dont la mise en œuvre permettrait d'organiser la mise en réseau des biologistes médicaux autour des données de génomique, afin de garantir une interprétation cliniquement pertinente et standardisée des variants mis en évidence au cours du diagnostic moléculaire des prédispositions aux cancers. Cette volonté s'est concrétisée dans le cadre du projet FrOG (*French OncoGenetics database*), constitué en consortium en 2021.

## La French OncoGenetics database (FrOG)

### Objectifs et gouvernance de FrOG

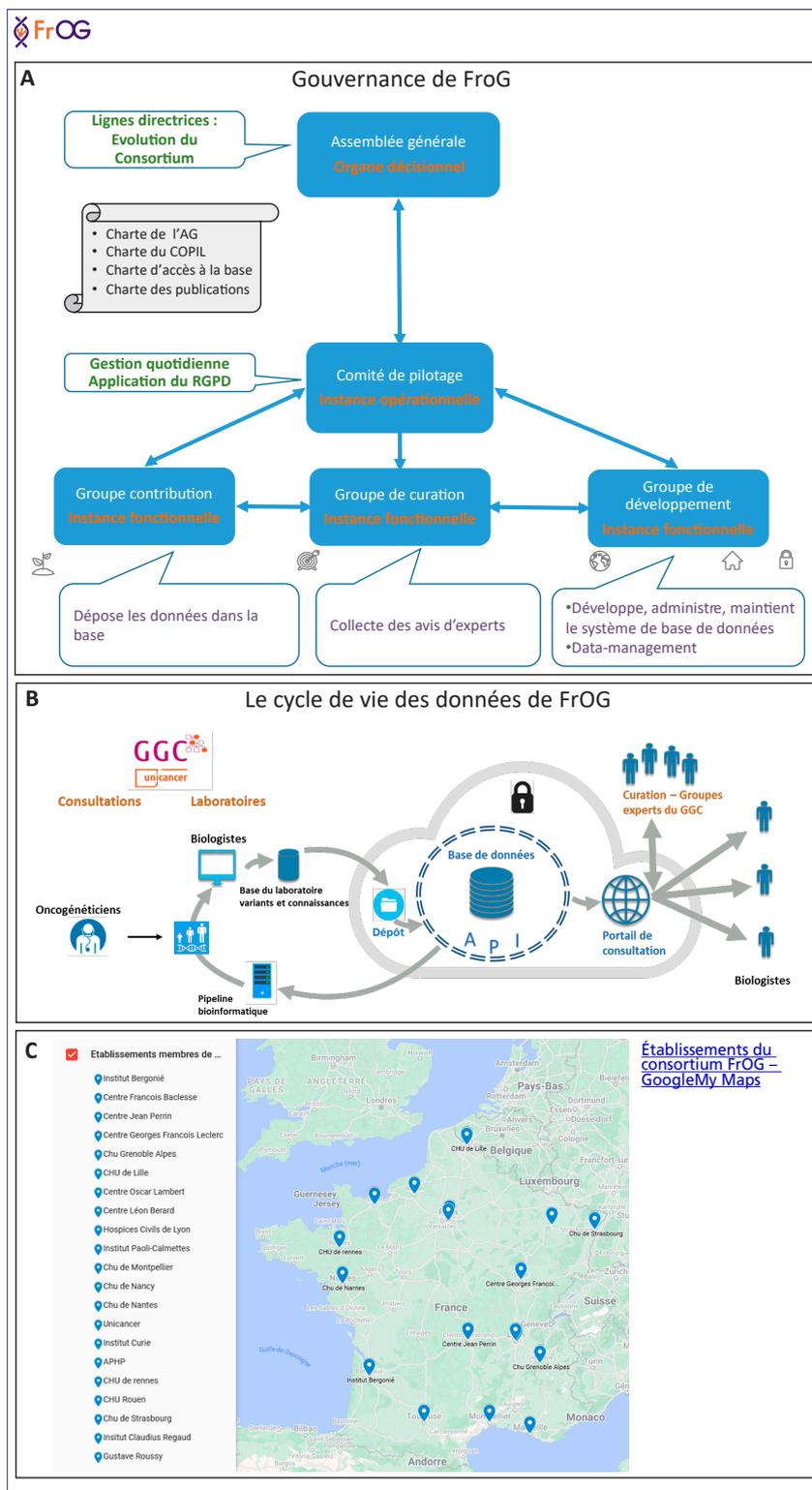
L'objectif de FrOG est de centraliser de manière sécurisée les variants de gènes de prédisposition aux cancers identifiés chez les patients vus en consultation d'oncogénétique dans une base de données permettant leur annotation, curation et expertise, au sein d'un environnement réglementaire maîtrisé pour les aspects RGPD, et relatifs à la réglementation en vigueur concernant les données de santé, rendue critique par la nature des données. FrOG vise à garantir aux patients et aux professionnels de santé un environnement sécurisé pour traiter leurs informations génétiques. Les données collectées correspondent aux variants génétiques, associés aux données phénotypiques correspondantes et aux événements de co-occurrences. Ces informations doivent être revues et validées par des groupes experts de

curation avant d'être accessibles. Ces groupes d'experts préexistaient à la création de FrOG au sein du GGC, FrOG ayant la mission d'en consolider, rationaliser les interactions et d'en assurer leur traçabilité. Une gestion rigoureuse des droits permet de sécuriser l'accès aux différentes informations en fonction du rôle des utilisateurs. La gouvernance de FrOG repose sur la constitution d'un consortium réunissant les laboratoires membres du GGC et Unicancer (en tant que coordinateur et personne morale représentant le GGC). L'accord de consortium regroupe actuellement 21 établissements de santé CHU et CLCC. Le consortium régit les modalités d'accès, l'utilisation et l'exploitation de la base FrOG, définit les règles de fonctionnement et la contractualisation avec les partenaires publics et privés (*figures 2A et 2C*).

### Les outils du partage de données de FrOG

Le consortium FrOG développe et maintient une suite logicielle qui s'articule autour d'une base de données, d'un pipeline de traitement et d'annotation des données, d'une API (*Application Programming Interface*) sécurisée et d'une interface web (*figure 2B*). Ces développements informatiques répondent à des niveaux de sécurité élevés, compatibles avec la protection des données de santé. Ils se concrétisent par le développement d'un outil informatique permettant la collecte des données de patients, la curation et le partage des informations *via* une page web<sup>2</sup> ou *via* son API. Le développement de FrOG s'appuie sur la mise en œuvre d'une base de données PostgreSQL, une API (nodeJS) et l'utilisation d'Angular2. La gestion de projet informatique utilise des méthodes agiles et d'intégration continue et s'appuie sur l'utilisation de Gitlab et d'Ansible pour le déploiement d'environnement virtualisé (Docker). L'intégration de l'annotateur Mobidetails [15], largement utilisé par les biologistes moléculaires, est en cours. La sécurité informatique de FrOG-db.fr bénéficie d'une remise à niveau constante des outils de développement et des techniques d'intégration continue et de virtualisation modernes. FrOG bénéficie d'une infrastructure chez un hébergeur de données de santé agréé. Le dépôt de nouveaux variants et des données phénotypiques associées est réalisé par les contributeurs autorisés, sous une forme pseudo-anonymisée, sur un espace de stockage sécurisé (*Data Lake*, Minio). Un fichier pivot permet à chaque laboratoire de déposer les variants rendus au titre du diagnostic avec les données phénotypiques associées, et la classification attribuée par le laboratoire déclarant. En utilisant l'interface dédiée, le laboratoire peut également déposer le fichier (.vcf) recensant l'ensemble des variants identifiés chez les patients dans les gènes de prédisposition aux cancers. Certains membres développent en phase pilote une automatisation de la collecte des données par des flux entre hôpital et FrOG afin de préfigurer une circulation des données en temps réel. FrOG se matérialise au travers de son site internet permettant aux utilisateurs de consulter les données présentes dans FrOG : [www.frog-db.fr](http://www.frog-db.fr) (*figure 3*).

<sup>2</sup> [www.frog-db.fr](http://www.frog-db.fr)



**Figure 2. Organisation fonctionnelle de FrOG.** (A) Schéma général des organes de la gouvernance de FrOG. (B) Cycle de vie des données : prescription des analyses, production des données des variants génétiques dans les laboratoires d'oncogénétique, dépôt des variants et traitement des données dans un espace cloud sécurisé agréé hébergeur de données de santé, consultation des données des variants après revue d'experts par les biologistes médicaux à travers le site web (API : Application Programming Interface). (C) Carte de France des membres du consortium FrOG.

**Figure 2. Functional organisation of FrOG.** (A) General diagram of FrOG's governing bodies. (B) Lifecycle data: analysis, production of genetic variant data from oncogenetic laboratories, deposit of variants and data processing in a secure cloud space approved as a health data host, and consultation of variant data after expert review by medical biologists via the website (API: Application Programming Interface). (C) Map of FrOG consortium members in France.



**Figure 3. Aperçu du site web de FrOG.** (A) Page d'accueil permettant l'authentification des utilisateurs, donnant accès à un moteur de recherche de variants et données de statistiques descriptives dynamiques.

(B) Exemple du résultat d'une recherche.

**Figure 3. Overview of the FrOG website.** (A) Home page allowing user authentication, giving access to a variant search engine and data on dynamic descriptive statistics. (B) Example of the result of a search.

The screenshot displays the FrOG website interface for a specific variant. At the top, the FrOG logo and search bar are visible. The main header shows the variant details: GENE: BRCA2, HGVS c.: c.9004G>A, HGVS p.: p.Glu3002Lys. Below this, there are navigation tabs for 'General information', 'Co-occurrences', and 'Sample-level data'. The main content area is divided into several sections:

- Variant informations:** A table listing details such as GENE (BRCA2), REFSEQ TRANSCRIPT (NM\_000059.3), ENSEMBL TRANSCRIPT (ENST00000544455), CHR - POS - RSF - ALT (13 - 32953937 - G - A), HGVS NUCLEOTIDE (c.9004G>A), HGVS PROTEIN (p.Glu3002Lys), HGVS PROTEIN ADR. (p.E3002X), HGVS GENOMC (14019) (g.32953937G>A), and VARIANT TYPE (SNV).
- Prediction scores:** A table showing SIFT (SCORE 0, PREDICTION DAMAGING) and ALION-OVOD (GV 0, GO 56.87, PREDICTION CLASS CSS).
- GGC Evaluation:** A section providing clinical significance (Pathogenic), evaluation method (Multifactorial Model), validation date (2020-02-14), last evaluation (14/02/2020), curation user (reprisedonnees), origin (GGC), and comment on clinical significance (Score COVAR SNP rs80359152 G/A BIC. unknown # LOVD).
- Bibliography:** A list of references related to the variant, such as 'Screening for germline BRCA1, BRCA2, TP53 and CHEK2 mutations in families at-risk for...' and 'BRCA2 localization to the midbody by filamin A regulates cep55 signaling and completion...'.
- Annotation (vep):** A table showing EXON (23/27), FUNCTIONAL DOMAIN (NA), IMPACT (MODERATE), and EFFECT (missense).
- External databases:** Links to CLINVAR (VARIATION ID 28201, CLIN SIGN PATHOGENIC/LIKELY PATHOGENIC, REVIEW STATUS ☆☆☆☆) and BRCAEXCHANGE (VARIATION ID 402339).
- Pop frequencies - GnomAD:** A section indicating 'No databases entry'.

**Figure 3.** Aperçu du site web de FrOG. (C) Exemple d'une « fiche variant » regroupant des annotations utiles à l'expertise du variant et un accès aux données individuelles et aux données de co-occurrence.

**Figure 3.** Overview of the FrOG website. (C) Example of a variant file containing annotations that are useful for variant evaluation and access to individual data and co-occurrence data.

## FrOG et les exigences réglementaires

FrOG est conforme aux exigences du RGPD en vigueur et la collecte est réalisée dans le cadre du diagnostic *via* un traitement à finalité médicale (article 9h du RGPD). FrOG a mis à disposition de chaque établissement membre une analyse socle d'impact sur la protection des données personnelles (AIPD) en lien avec les délégués à la protection des données (DPO) et les responsables de la sécurité des systèmes d'information (RSSI) de chaque établissement. Une note d'information aux patients, validée par le bureau du GGC, a été diffusée aux consultations d'oncogénétique afin d'harmoniser les discours concernant l'intérêt, voire la nécessité, du programme FrOG et d'expliquer les droits des patients. Une vidéo du programme FrOG est à disposition des patients<sup>3</sup>.

## FrOG en pratique

Les données recueillies dans ce cadre réglementaire alimentent les discussions des groupes experts de curation

dont les conclusions sont formalisées dans FrOG. FrOG a permis la reprise des données du GGC aussi bien pour les gènes de prédisposition aux cancers du sein et de l'ovaire, que pour les gènes de prédisposition aux cancers du côlon et aux polyposes, du syndrome de Li Fraumeni et des cancers gastriques diffus héréditaires. En définitive, l'application web de FrOG, accessible par les laboratoires d'oncogénétique membres, intègre 13 350 variants identifiés chez 47 481 patients pouvant être appelés *via* un moteur de recherche. Les résultats de la recherche sont filtrables selon plusieurs critères (*figures 3B et 3C*). L'interface présente les annotations par variant et propose des liens vers des bases généralistes ou d'expertises externes (*figure 3C*). Elle permet également une gestion de la bibliographie et la traçabilité des décisions d'expertise préfigurant un système de curation automatisable. Des pages dédiées donnent accès, selon les profils des utilisateurs autorisés, aux données individuelles pseudo-anonymisées ayant vocation à exposer les données phénotypiques des patients et les études complémentaires les concernant réalisées au cours de leur diagnostic. Enfin, une page donne accès aux

<sup>3</sup> <https://frog-db.fr/assets/video/FrOG-official.mp4>

données d'épidémiologie des variants, telles que leur incidence dans la population des patients pris en charge dans le réseau d'oncogénétique, ainsi que la coexistence de plusieurs variants sur le même gène ou sur les autres gènes séquencés au titre du diagnostic.

## Conclusion

FrOG est consulté plusieurs centaines de fois par jour dans le cadre du diagnostic moléculaire et est devenu incontournable pour les activités en oncogénétique diagnostique. La perspective du consortium FrOG est de travailler à l'ouverture de la base aux autres laboratoires de biologie médicale publics ou privés, hors oncogénétique, grâce à un système de licences. Enfin, l'utilisation de FrOG pour la recherche médicale et scientifique, à des fins d'amélioration de la prévention, du diagnostic et du traitement des cancers, mais aussi d'autres maladies ayant une composante génétique, est envisagée avec la création d'un entrepôt de données de santé nécessitant une demande d'autorisation à la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL), une nouvelle AIPD et des espaces de travail dédiés. En conclusion, ce projet académique, aujourd'hui conforme aux différentes exigences réglementaires en vigueur, est devenu un outil indispensable au diagnostic des patients du réseau français d'oncogénétique et garantit une interprétation pertinente cliniquement et harmonisée au niveau national.

### Take home messages

- FrOG est la base de référence des laboratoires d'oncogénétique en France.
- FrOG est une aide à l'interprétation des variants génétiques des gènes de prédisposition aux cancers.
- FrOG met en réseau les généticiens moléculaires experts en oncogénétique.
- FrOG est indispensable à la qualité des diagnostics en oncogénétique.
- FrOG est conforme à la réglementation relative à la protection des données de patients.

## RÉFÉRENCES

1. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994; 266 : 66-71.
2. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 1995 ; 378 : 789-92.
3. Castéra L, Harter V, Muller, et al. Landscape of pathogenic variations in a panel of 34 genes and cancer risk estimation from 5131 HBOC families. *Genet Med* 2018 ; 20(12) : 1677-86.
4. Moretta J, Berthet P, Bonadona V, 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. *Bull Cancer* 2018 ; 105(10) : 907-17.
5. Dhooge M, Baert-Desurmont S, Corsini C, et al. National recommendations of the French Genetics and Cancer Group – Unicancer on the modalities of multi-genes panel analyses in hereditary predispositions to tumors of the digestive tract. *Eur J Med Genet* 2020 ; 63(12) : 104080.
6. Plon SE, Eccles DM, Easton D, et al. Sequence variant classification and reporting: recommendations for improving the interpretation of cancer susceptibility genetic test results. *Hum Mutat* 2008 ; 29(11) : 1282-91.
7. Southey MC, Goldgar DE, Winqvist R, et al. PALB2, CHEK2 and ATM rare variants and cancer risk: data from COGS. *J Med Genet* 2016 ; 53 : 800-11.
8. Bouvet D, Bodo S, Munier A, et al. Methylation tolerance-based functional assay to assess variants of unknown significance in the MLH1 and MSH2 genes and identify patients with Lynch syndrome. *Gastroenterology* 2019 ; 157(2) : 421-31.
9. Lindor NM, Guidugli L, Wang X, et al. A review of a multifactorial probability-based model for classification of BRCA1 and BRCA2 variants of uncertain significance (VUS). *Hum Mutat* 2012 ; 33(1) : 8-21.
10. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015 ; 17(5) : 405-24.
11. Caputo S, Benboudjema L, Sinilnikova O, et al. Description and analysis of genetic variants in French hereditary breast and ovarian cancer families recorded in the UMD-BRCA1/BRCA2 databases. *Nucleic Acids Res* 2012 ; 40(Database issue) : D992-1002.
12. Bérout C, Letovsky SI, Braastad CD, et al. BRCA Share: A collection of clinical BRCA gene variants. *Hum Mutat* 2016 ; 37(12) : 1318-28.
13. Grandval P, Blayau M, Buisine MP, et al. The UMD-APC database, a model of nation-wide knowledge base: update with data from 3,581 variations. *Hum Mutat* 2014 ; 35(5) : 532-6.
14. Grandval P, Fabre AJ, Gaildrat P, et al. UMD-MLH1/MSH2/MSH6 databases: description and analysis of genetic variations in French Lynch syndrome families. *Database (Oxford)* 2013 ; 2013 : bat036.
15. Baux D, Van Goethem C, Ardouin O, et al. MobiDetails: online DNA variants interpretation. *Eur J Hum Genet* 2021 ; 29(2) : 356-60.