

# Organisation de l'oncogénétique dans l'Arc Alpin - Applications en chirurgie pédiatrique

Dr Clémentine LEGRAND – Oncogénéticienne  
Pr Christian PIOLAT – Chirurgien Pédiatre (CHUGA, UGA)



# Contexte

5 à 10 % des cancers sont d'origine génétique

> 80 gènes de **prédisposition** identifiés

Cancer sein / ovaire

Gènes BRCA

Cancer colo rectal

Sd de Lynch , Polyposes familiales

Cancer rénal

Sd VHL, Sd HLRCC

Mélanome

Gène CDKN2A

Néoplasies Endocriniennes Multiples

Gènes RET, MEN1

Cancers de l'enfant

Gènes TP53, DICER1, ...

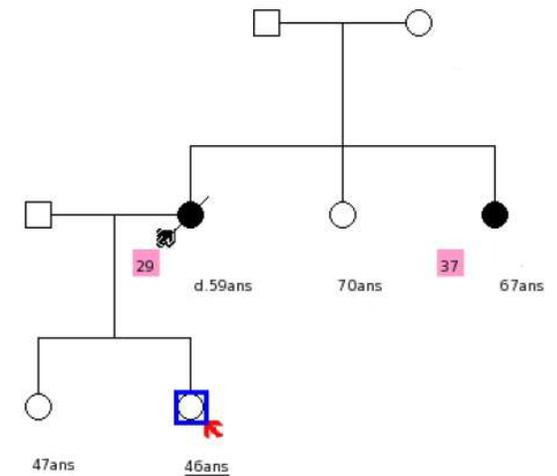
...

- Risque + important au cours de la vie
- D'avoir certains cancers (« spectre »)
- Risque familial



# Dispositif National d'Oncogénétique

- Identifier les patients porteurs d'une prédisposition génétique à certains cancers
- Recevoir leurs apparentés (enfants, fratrie, parents...) pour déterminer leur statut génétique
- Préciser les recommandations de surveillance
- Proposer un programme de suivi (GENERA)



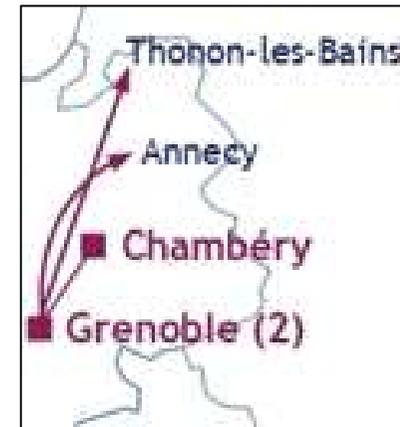
# Dispositif National d'Oncogénétique



Labellisation

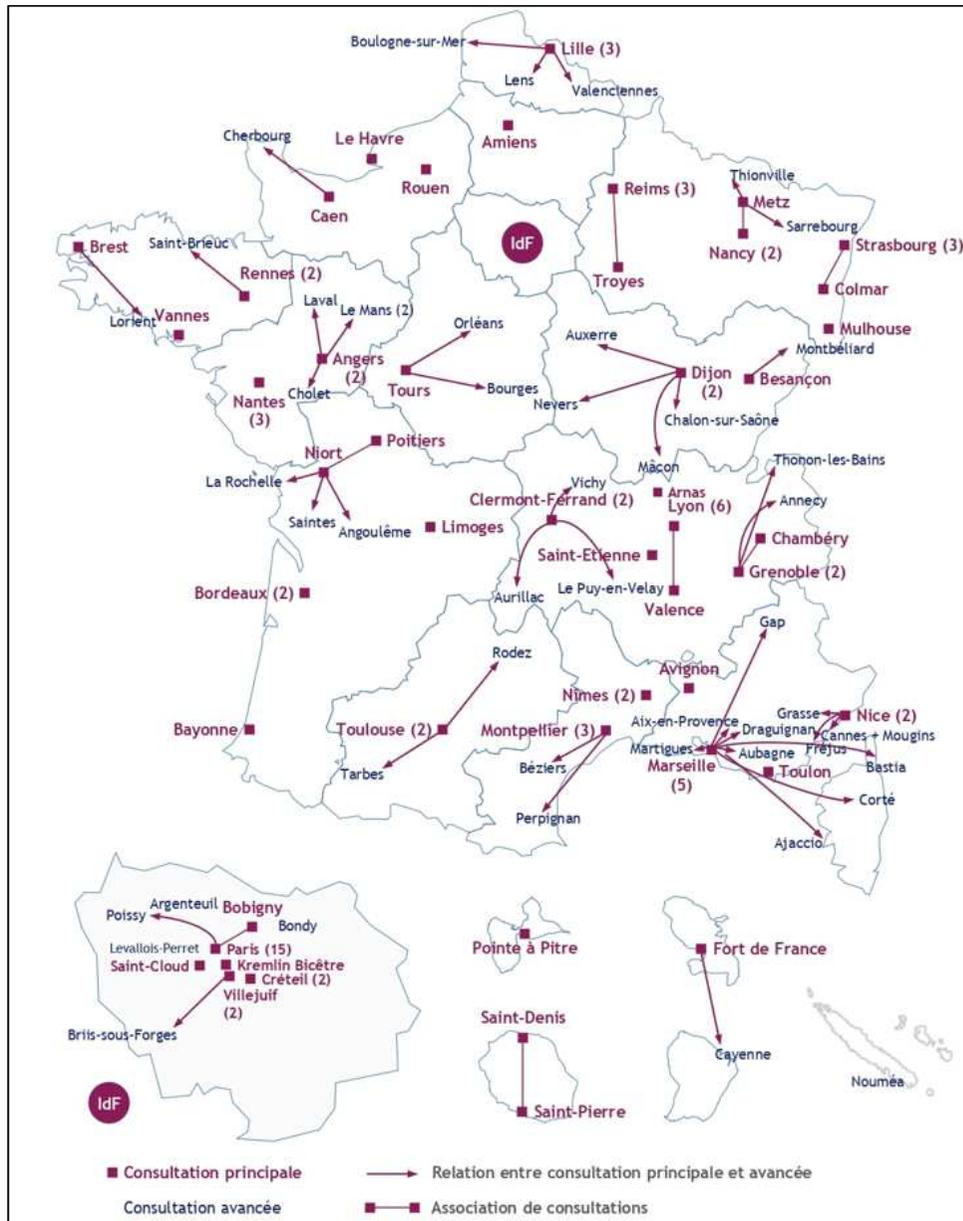
## Arc Alpin

Consultations



+ Laboratoire – Prédiposition sein/ovaire (Dr Marie Bidart)  
*(autres analyses réalisées aux HCL/CLB ou à Paris)*

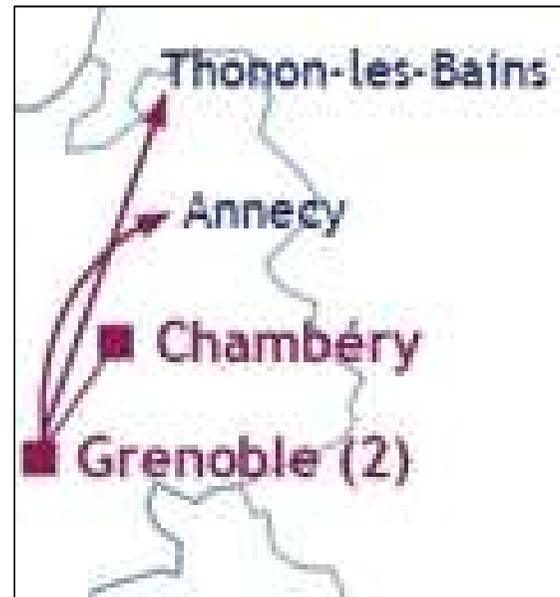
[www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr)



# Dispositif National d'Oncogénétique

## Arc Alpin

Consultations



Dr Clémentine LEGRAND (Téléconsultation)

Dr Oana POP (Sein/Ovaire)

Dr Sandra FERT-FERRER

Dr Olivier BERTHELET

Dr Clémentine LEGRAND

Dr Hélène DREYFUS

+ 4 conseillers  
en génétique

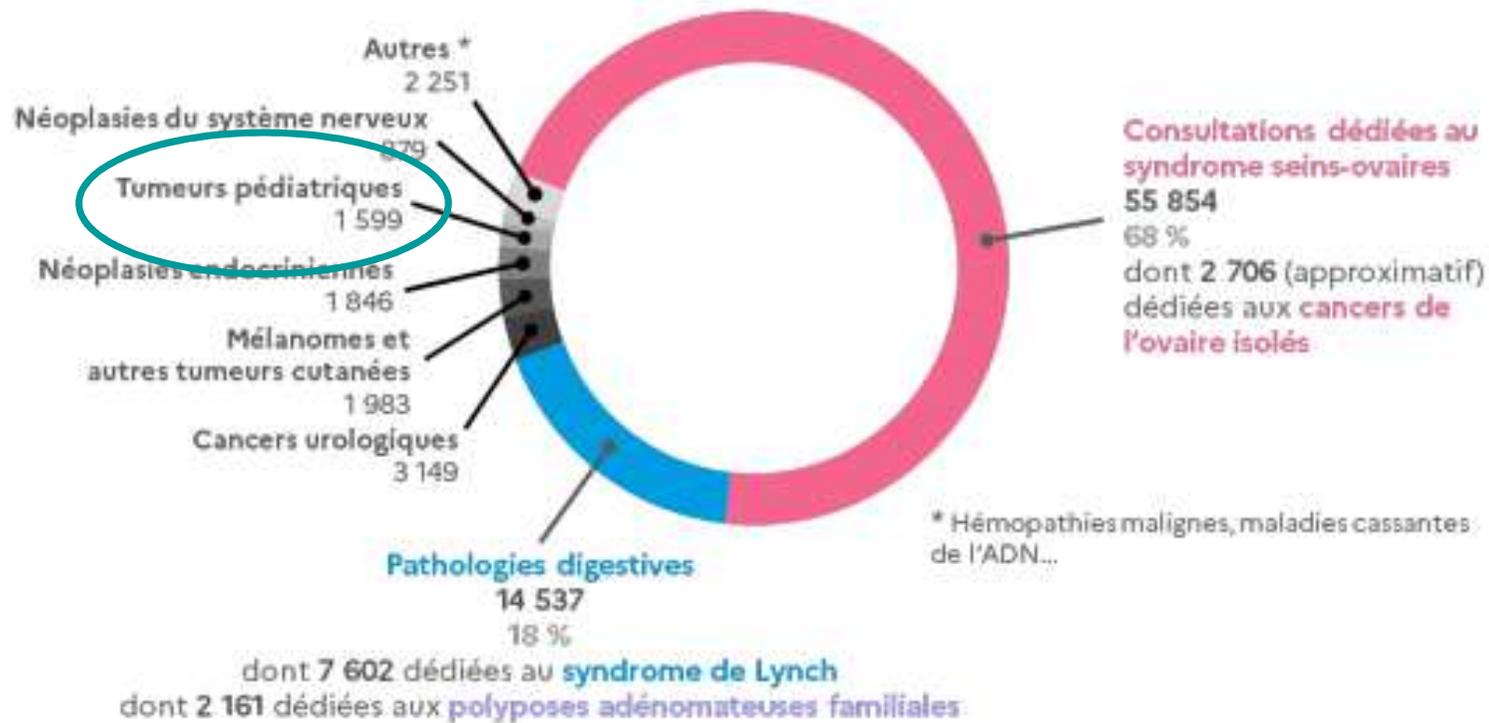
Conseillers en Génétique

Secrétariats

Psychologues

Attachés de recherche clinique

# Indications de consultations



# Indication d'une consultation d'oncogénétique ?

Oncologues

Médecins spécialistes (Gynéco/Gastroentérologues/Dermato/Urologues...)

Critères précis  
Pour chaque  
cancer

Personnels

Familiaux

Exemple pour K sein / K ovaire

## Critères PERSONNELS

Cancer du sein < 36ans (infiltrant ou in situ)  
Cancer du sein TRIPLE NEGATIF < 60ans  
Cancer du sein chez un homme  
Cancer du sein médullaire  
Cancer de l'ovaire < 70ans

## Critères FAMILIAUX

Score INSERM > 5 (sans biais)  
Score INSERM 3 ou 4 sous certaines  
« conditions »

# Déroulé d'une consultation d'oncogénétique

Questionnaire familial à compléter par le patient :

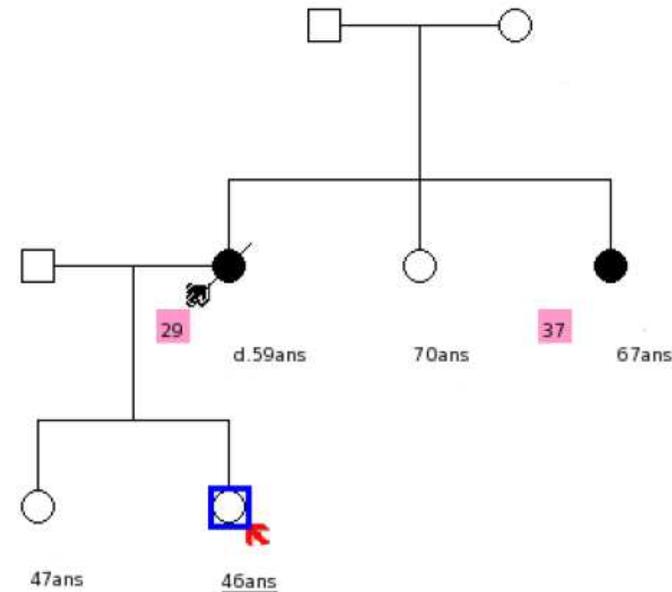
ATCD familiaux de cancer

Âges de survenue des cancers

Histologie

# Déroulé d'une consultation d'oncogénétique

## Arbre Généalogique



-> Indication d'un test génétique ?



Tous les patients ne sont pas testés !

# Si test génétique

## Signature du consentement

## Obligatoire pour toute analyse de génétique constitutionnelle

	
CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE GRENOBLE ALPES CS 10 217 - 38043 Grenoble Cedex 9 - Standard : 04 76 76 75 75 www.chu-grenoble.fr - N° SIREN : 263 800 302 - N° INSEE : 38 07800 80	
ANALYSE INITIALE	
<b>CONSENTEMENT POUR LA RECHERCHE DE FACTEURS GENETIQUES DE PREDISPOSITION AU CANCER .....</b>	
Je soussigné(e) NOM : ..... ( Nom de naissance ..... ) Prénom : ..... Né(e) le : ...../...../.....	
Adresse : .....	
Reconnais avoir reçu l'ensemble des informations permettant la compréhension des examens de génétique moléculaire qui me sont proposés, et de leur finalité, par le Dr LEGRAND	
J'ai compris qu'il peut exister dans ma famille un risque de prédisposition aux cancers. Une analyse génétique m'est proposée à partir d'une prise de sang, qui a pour but de déterminer si un de mes gènes présente une mutation (modification génétique) me rendant particulièrement susceptible à certains cancers.	
Je souhaite être informé(e) du résultat de l'examen réalisé <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non</span>	
Le résultat me sera alors rendu lors d'une nouvelle consultation, et me sera expliqué en l'état actuel des connaissances par le Dr LEGRAND. Ce dernier m'expliquera les moyens de prise en charge nécessaires le cas échéant.	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Si le test ne retrouve pas de mutation, je suis conscient(e) qu'il demeure une possibilité que je sois porteur/porteuse d'une mutation non encore identifiée.</li><li>• Si le test retrouve une mutation, j'ai compris que le risque de cancer au cours de ma vie est important. Par ailleurs, je suis conscient(e) que mes apparentés sont susceptibles d'avoir hérité de cette prédisposition.</li></ul>	
J'ai une obligation légale de permettre la transmission de cette information au reste de ma famille. J'ai été averti que mon silence pouvait leur faire courir des risques, ainsi qu'à leur descendance, dès lors que des mesures de prévention, y compris de conseil génétique ou de soins, peuvent être proposées. Ainsi, lors du rendu de résultat, je devrai choisir entre : <ul style="list-style-type: none"><li>- Assurer moi-même cette diffusion d'information génétique aux membres de ma famille</li><li>- Autoriser le médecin prescripteur à cette diffusion d'information génétique aux membres de ma famille. Je lui communiquerai alors les coordonnées des membres de ma famille.</li></ul>	
J'autorise dans le respect du secret médical :	
la conservation d'un échantillon de matériel biologique issu de mes prélèvements et son utilisation en fonction de l'évolution des connaissances pour poursuivre les investigations dans le cadre de cette même démarche diagnostique. Le médecin prescripteur des examens assure la responsabilité de l'utilisation de ces échantillons. Je garde la liberté de demander à tout moment la destruction du matériel biologique conservé.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
la conservation et l'utilisation des échantillons biologiques prélevés de manière anonyme à des fins de recherche médicale en oncogénétique.	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
D'ores-et-déjà, j'autorise, dans le respect du secret médical, l'utilisation des résultats par le médecin prescripteur au profit des membres de ma famille si ces résultats apparaissent médicalement utiles pour eux. <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non</span>	
J'accepte d'être recontacté(e) pour des recherches futures, que je resterais libre d'accepter ou de refuser : <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non</span>	
J'ai eu la possibilité de poser toutes les questions que je souhaitais au Dr LEGRAND.	
Conformément à la loi informatique et liberté, les données contenues dans mon dossier médical peuvent faire l'objet d'un traitement informatique et sont protégées par ces dispositions (Loi N° 78-17 de janvier 1978, modifiée). Vous disposez à tout moment d'un droit d'accès et de rectification.	
Conformément à l'article 16-10 du Code Civil, les articles, R1131-2 R1131-4 et R1131-5 du Code de la Santé Publique, à la loi n° 2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la Bioéthique et au décret du n°2013-527 du 20 juin 2013, je donne mon accord pour que soit effectuée une analyse génétique de prédisposition au cancer ..... à partir d'une prise de sang.	
Date : ..... Nom, Prénom du/de la patient(e) : .....	Signature : .....
Nom, Prénom du Médecin : Dr Clémentine LEGRAND	
Signature : .....	
<b>ATTESTATION DE CONSULTATION</b>	
Je soussigné Dr C. LEGRAND, certifie avoir procédé à une consultation de conseil génétique auprès du (de la) patient(e) sus-nommé(e) en vue d'une recherche de prédisposition génétique aux cancers, de l'avoir informé(e) des moyens de détection et des possibilités de prévention, conformément à l'Art. R.1131-4 et R.1131-5 du code de la Santé Publique.	
Signature : .....	

# Si test génétique



- Prélèvement (sanguin) envoyé dans un laboratoire référent
- Plusieurs gènes analyses en même temps : « panels »

« Séquençage Haut Débit »  
« NGS »



- Résultats en 6 mois environ

-> Consultation de rendu des résultats (quel que soit le résultat)

# Rendu des résultats

## PRESENCE D'UNE MUTATION

### Patient :

- Surveillance (clinique, radiologique, biologique)
- +/- Chirurgie prophylactique

### Famille :

- Tests génétiques à proposer

## ABSENCE DE MUTATION

Poursuite de la surveillance carcinologique pour le patient  
Recommandations de suivi pour la famille (selon ATCD familiaux)

### Suivi génétique :

- Evolutions des connaissances
- Evolutions des techniques

# Applications en oncogénétique pédiatrique

2 situations :

## **Enfant lui-même atteint d'un cancer**

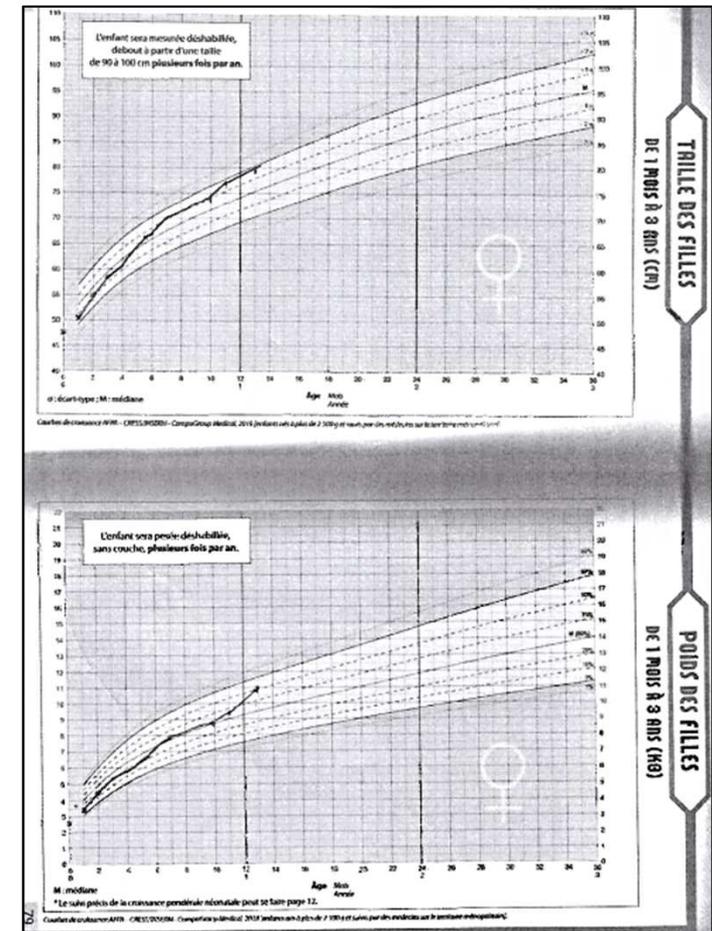
-> Prédispositions aux cancers liés au gène TP53 (Sd Li Fraumeni)

## **Enfant en bonne santé, dont l'un des parents est porteur d'une mutation**

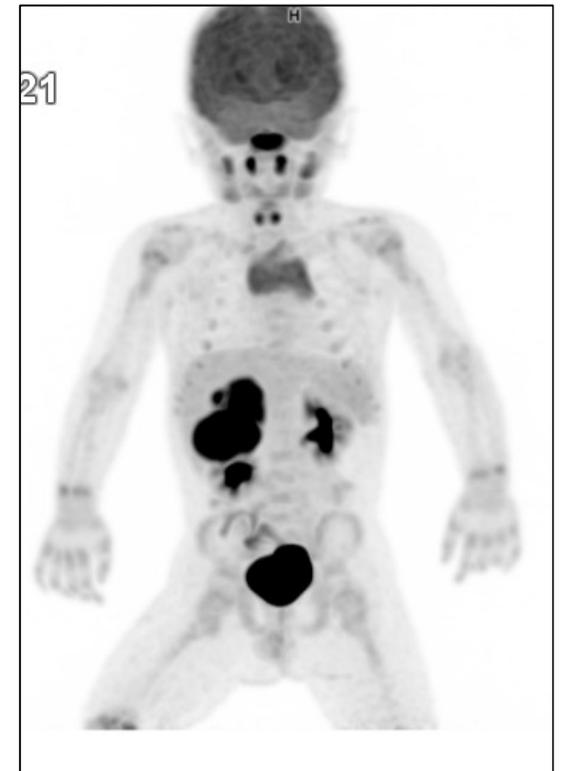
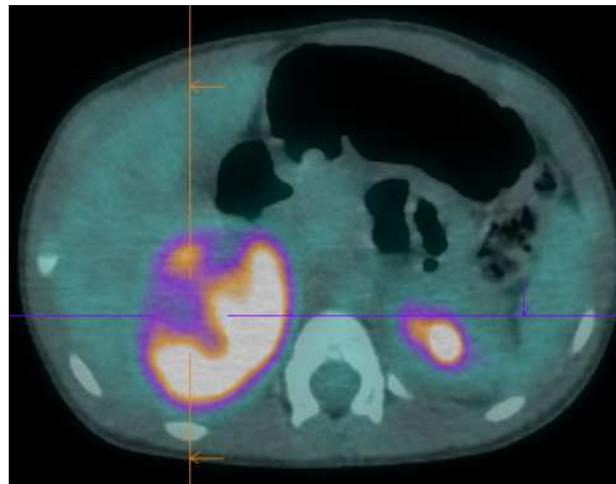
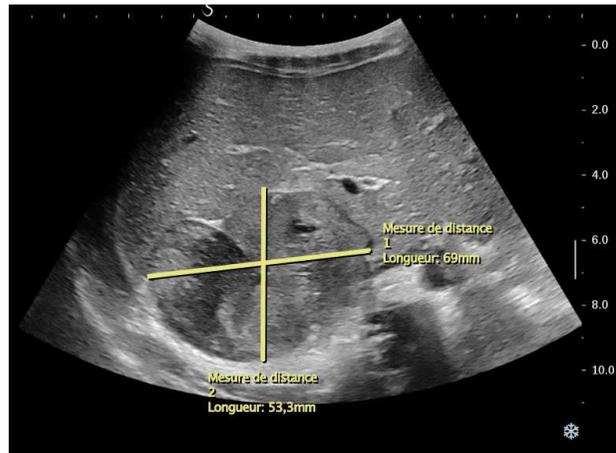
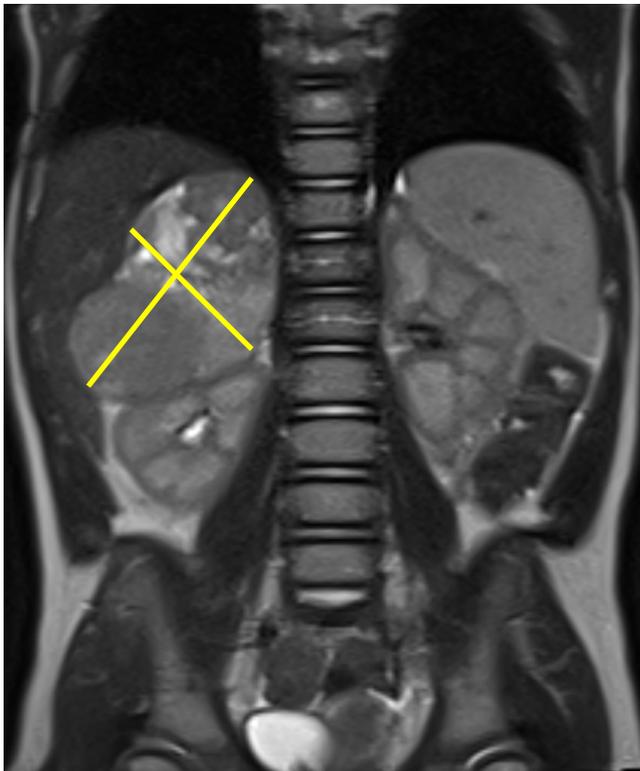
-> Prédispositions aux polyposes digestives

# Lucie, 14 mois

- Adressée par son pédiatre en endocrinologie pédiatrique pour **puberté précoce**
  - Signes de virilisation remarquables par les parents
  - Accélération vitesse de croissance staturale (+2 DS) depuis M10
  - Avancée âge osseux (2 ans)
- Echographie abdominale : tumeur surrénalienne droite de 65 mm de diamètre d'aspect tissulaire
- Suspicion de tumeur cortico surrénalienne sécrétante et virilisante
- Biologie : élévation des androgènes sanguins (17 hydroxy progestérone, delta 4 androstènedione, testostérone)



# Lucie, 14 mois



# Lucie, 14 mois

- Tumeurs **très rares chez l'enfant**
  - **1%** des T. surrenaliennes, **0 à 5 ans** surtout
  - Syndromes de **prédisposition** aux tumeurs+++
  - Y penser si
    - T. surrenalienne + virilisation
    - T. surrenalienne non fixante en MIBG et non sécrétante de catécholamines urinaires
- Recommandations chirurgicales
  - **Pas de biopsie chirurgicale** (dissémination)
  - **Corticothérapie préop substitutive**
  - **Exérèse large monobloc** et extensive si nécessaire (surrénale + graisse + autres structures si nécessaire), microscopiquement complète, sans rupture tumorale
  - Prélèvement de nœuds lymphatiques rétropéritonéaux si suspects
  - LAPAROTOMIE+++
  - Congélation – AURAGEN - recherche

## RECOMMANDATIONS THERAPEUTIQUES POUR LA PRISE

### EN CHARGE DES CORTICOSURRENALOMES DE

### L'ENFANT ET L'ADOLESCENT

Groupe SFCE des tumeurs rares pédiatriques

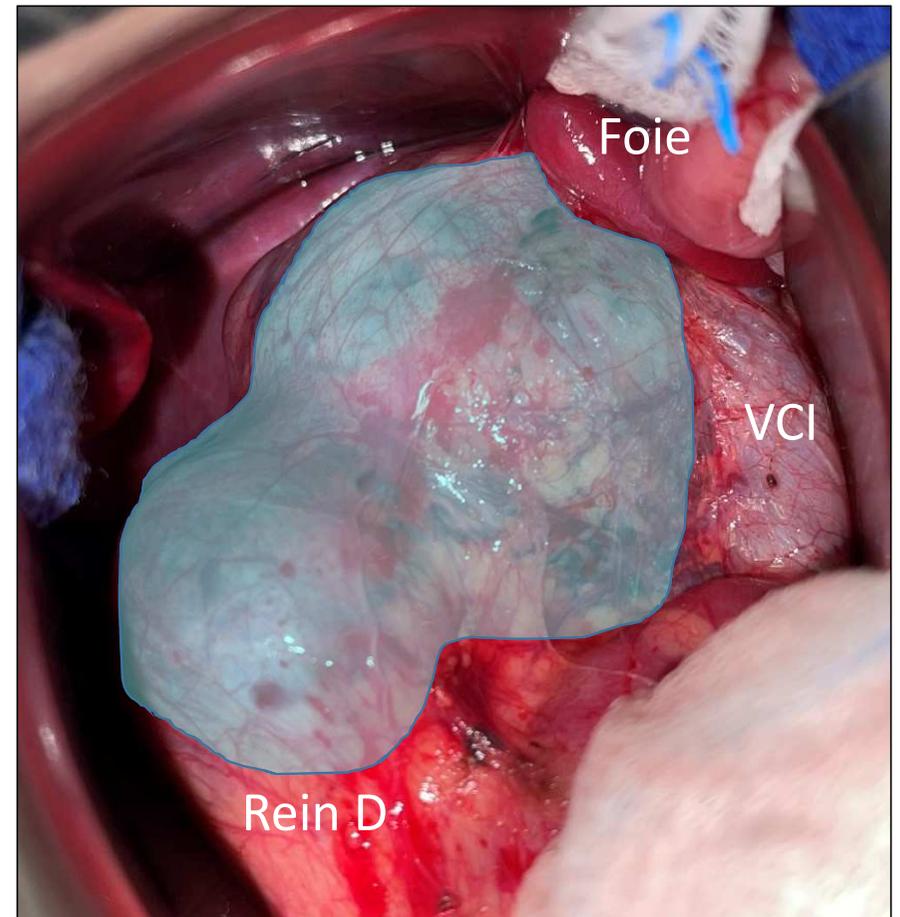


Ecrites par D Orbach, L Brugières, F Brioude, H Brisse, C Teinturier, Y Reguerre, P Leblond, G Bougeard, S Bolle, B Fresneau, F Hameury, S Sarnacki. Septembre 2016, Version 4 finale.

Version validée

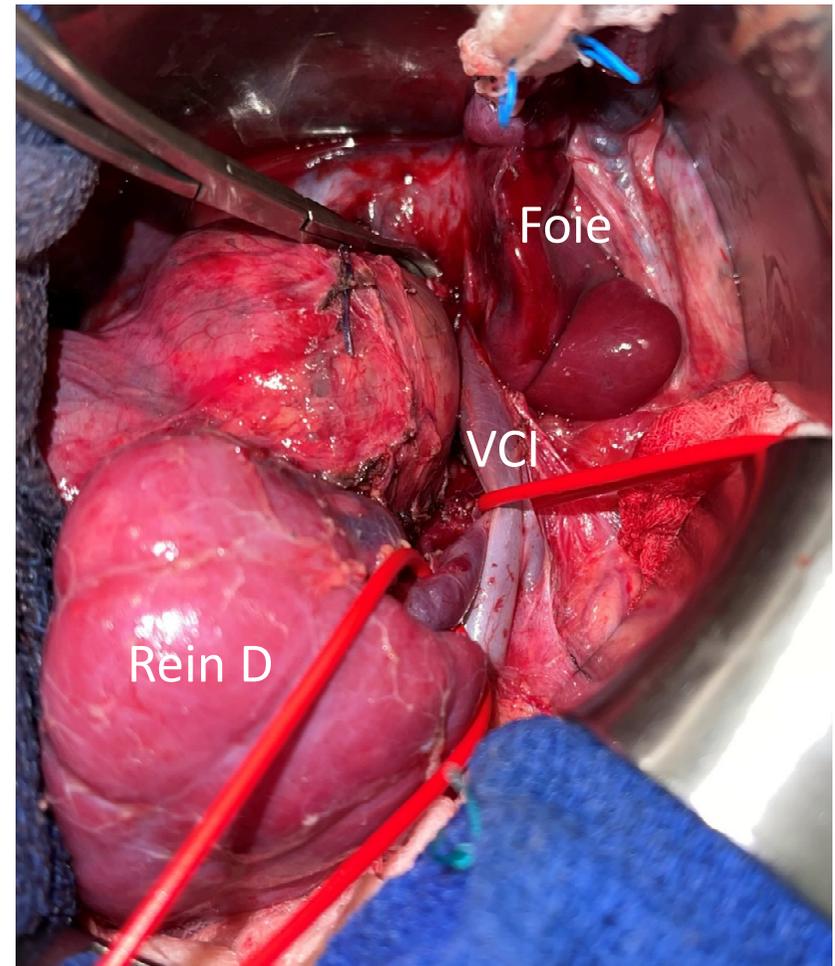
# Lucie, 15 mois

- Corticothérapie substitutive
  - Débutée la veille
- Laparotomie transverse droite



# Lucie, 15 mois

- Exérèse tumorale et de l'ensemble de la loge surrénalienne droite
- Suture veine cave inférieure (origine de la veine surrénalienne moyenne)
- Néphrectomie atypique polaire supérieure droite limitée
- Anapath
- Drainage



# Lucie, 15 mois

- Suites simples
- Anapath
  - T. cortico-surrénalienne D de 9.5 cm de grand axe pesant 139 g
  - Présence de critères histologiques de malignité
  - Index de prolifération élevé
  - Respect du tissu adipeux et du parenchyme rénal
  - **Exérèse complète**
  - **CARCINOME CORTICO-SURRENALIEN**

# Atteintes justifiant une consultation d'oncogénétique

Prédispositions aux cancers liés au gène TP53 (Sd Li Fraumeni) :

60%

## Critères PERSONNELS :

Cancer du sein < 31ans

Corticosurréalome,

Tumeur des plexus choroïdes,

Rhabdomyosarcome de type embryonnaire

## ENFANTS/ADO :

LAL hypo diploïde,

Ostéosarcome mandibulaire

Médulloblastome type SHH

## Critères FAMILIAUX :

Cancer du sein

Sarcome des tissus mous

OstéoSarcome

Tumeur du SNC

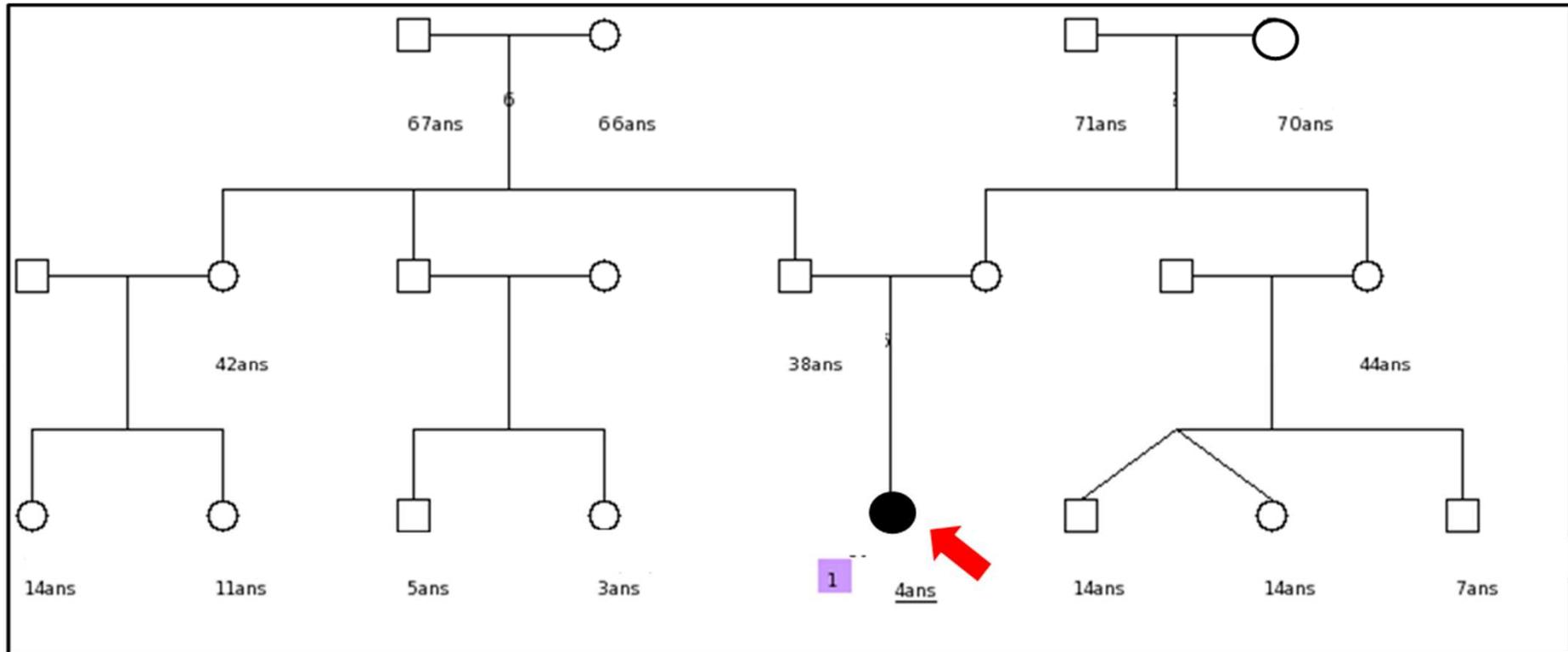
Corticossurréalome

2 cas parmi ces atteintes :

1 < 46ans

1 < 56ans

# Consultation d'oncogénétique pour Lucie



■ Tumeur maligne de la surrénale

Indication d'une analyse du gène TP53 :  
Explications données aux parents  
Signature du consentement « éclairé »  
Prélèvement sanguin

6 mois plus tard : Rendu des résultats en consultation

MUTATION du gène TP53 identifiée chez Lucie

*Mutation non présente chez ses parents : mutation « de novo »*

# 6 mois plus tard : Rendu des résultats en consultation

**MUTATION** du gène TP53 – *de novo*

Risque de cancer élevé tout au long de sa vie, en particulier :

Risque de cancer du sein pré ménopausique

Sarcome

Tumeur cérébrale

...

6 mois plus tard : Rendu des résultats en consultation

## MUTATION du gène TP53

Risque de cancer élevé tout au long de sa vie

### SURVEILLANCE A VIE :

IRM corps entier + cérébrale annuelle

Echographie abdominale/6mois

Dosage stéroïdes urinaires/6mois

IRM mammaire annuelle (dès 20ans)

Mesures de **PREVENTION** :  
Eviter IRRADIATION  
Mastectomie préventive ? Age ?

Conseil Génétique pour la famille /  
Sa descendance

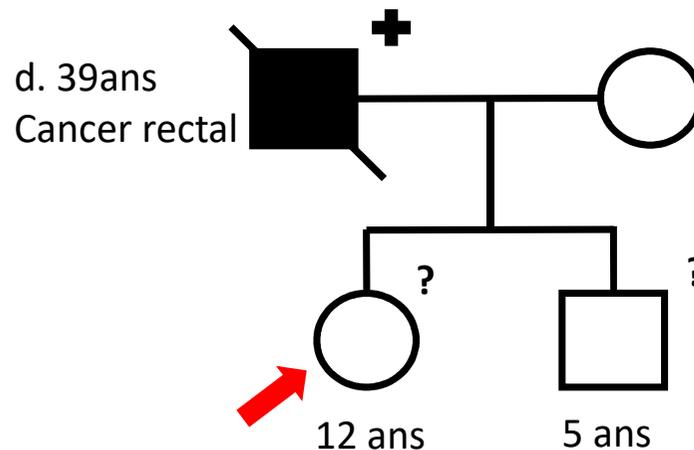
# Mathilde : 12ans, en bonne santé

**Père** : Coloscopie à 39ans

Diagnostic d'un cancer rectal associé à une polypose colique profuse

Devant toute Polypose digestive : test génétique

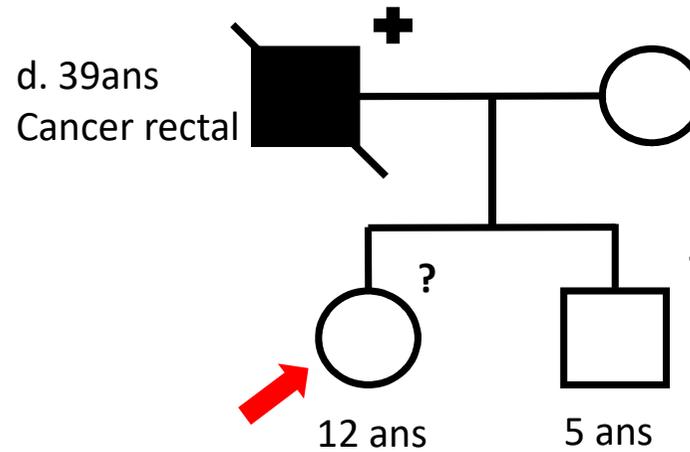
➔ MUTATION du gène APC chez son père



Coloscopie

Résection impossible  
Transformation des polypes en K

# Mathilde



Risque : 50% de transmission de la mutation APC à chaque grossesse

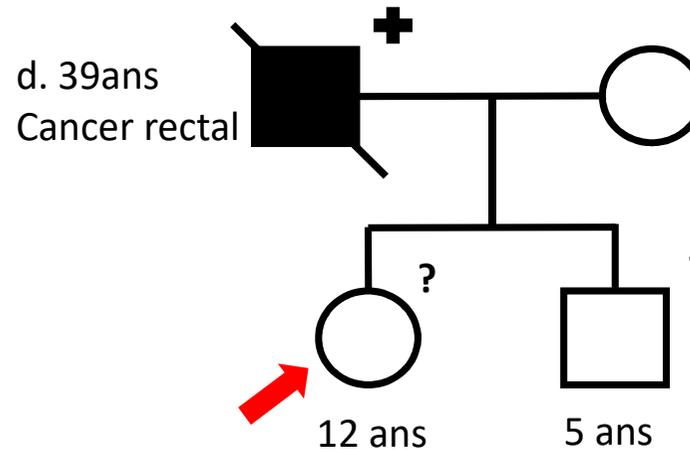
➔ TEST GENETIQUE « CIBLÉ » proposé à la descendance



Tests génétiques interdits chez les mineurs asymptomatiques, sauf bénéfice individuel à court terme

Pour les mutations APC : test génétique à l'âge de 12ans (âge proche du début de la surveillance)

# Mathilde



Parcours de « DIAGNOSTIC GENETIQUE PRE SYMPTOMATIQUE CHEZ LES MINEURS »

4 étapes :

- **Consultation avec les parents**
- **Consultation avec l'enfant et ses parents**, puis entretien avec un **psychologue**
- Délai de réflexion d'1 mois minimum
- **2<sup>e</sup> consultation avec l'enfant et ses parents**
- Prise de sang
- **Rendu des résultats à l'enfant et ses parents**, puis entretien avec psychologue

# Mathilde

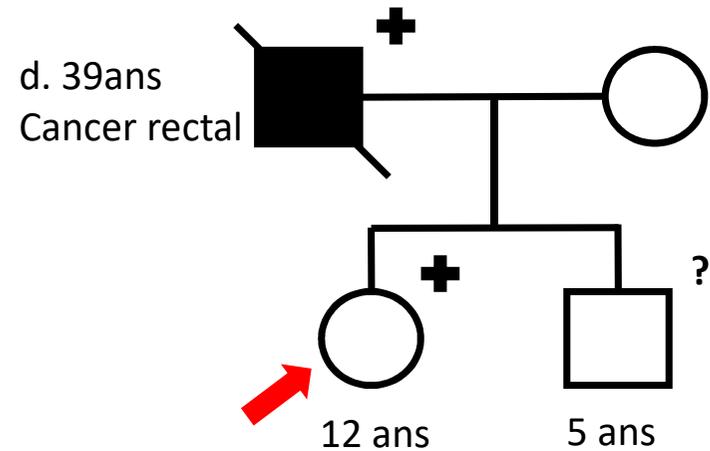
Parcours de « DIAGNOSTIC GENETIQUE PRE SYMPTOMATIQUE CHEZ LES MINEURS »

Résultats (≈2 mois) :

➔ Porteuse de la mutation APC

Surveillance :

Coloscopie + Gastroskopie / 2ans  
dès l'âge de 12ans



# Mathilde, 14 ans

- Endoscopie haute et basse
  - Atteinte diffuse de l'estomac jusqu'au rectum avec présence d'une **dysplasie légère** sur les biopsies de polypes colorectaux
- Recommandations : colectomie totale / coloproctectomie totale (plusieurs interventions possibles) vers l'âge de **20 ans**
- Prise de décisions difficile pour Mathilde
  - Inquiétudes fortes en lien avec le décès de son père
  - **Choix de faire se faire opérer tôt et de ne pas conserver le rectum**
  - Choix d'une hospitalisation en pédiatrie
  - S'oriente vers une coloproctectomie totale avec réservoir iléal en J et anastomose iléo-anale après mucosectomie

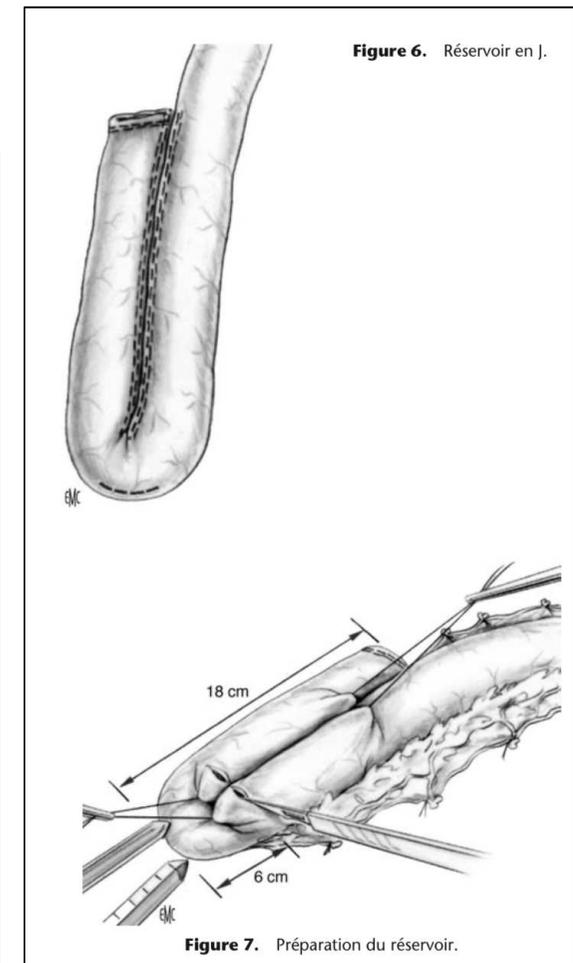
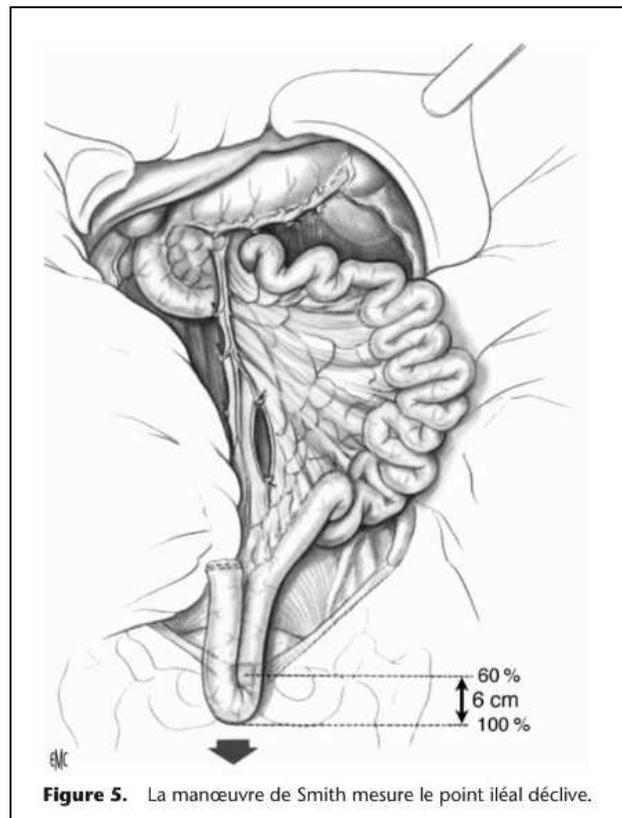
# Mathilde, 15 ans

Chirurgie par laparoscopie + incision sus-pubienne

Coloprotectomie totale

Confection d'un réservoir iléal en J

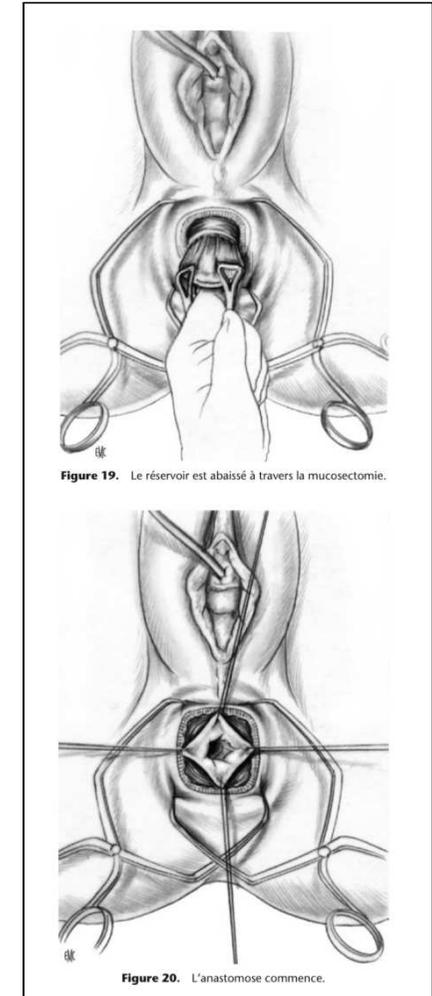
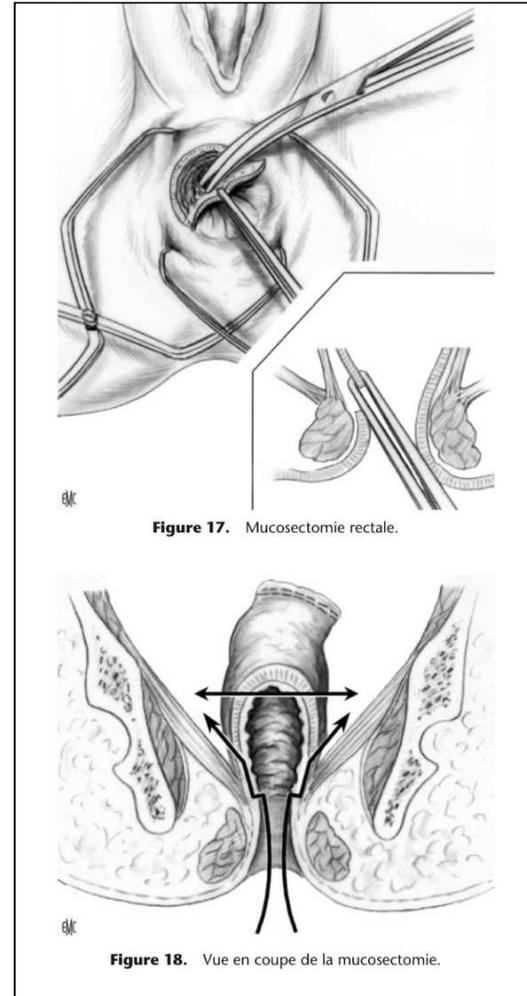
Couchard AC, Panis Y, Alves A, Mariani P, Valleur P.  
Techniques d'anastomoses iléo-anales avec réservoir. EMC  
(Elsevier SAS, Paris), Techniques chirurgicales – Appareil  
digestif, 40-669, 2005.



# Mathilde, 15 ans

- Mucosectomie rectale
- Anastomose iléo-anale
- Suites
  - Immédiates simples
  - **Sténose anastomose iléo-anale**, dilatations sous AG puis plastie anastomose (M15 postop)
  - Arrêt suivi pédiatrique à 18 ans, consultation de transition proposée en gastro adulte

Couchard AC, Panis Y, Alves A, Mariani P, Valleur P.  
Techniques d'anastomoses iléo-anales avec réservoir. EMC  
(Elsevier SAS, Paris), Techniques chirurgicales – Appareil  
digestif, 40-669, 2005.



# Mathilde, 25ans

## Poursuite de la surveillance

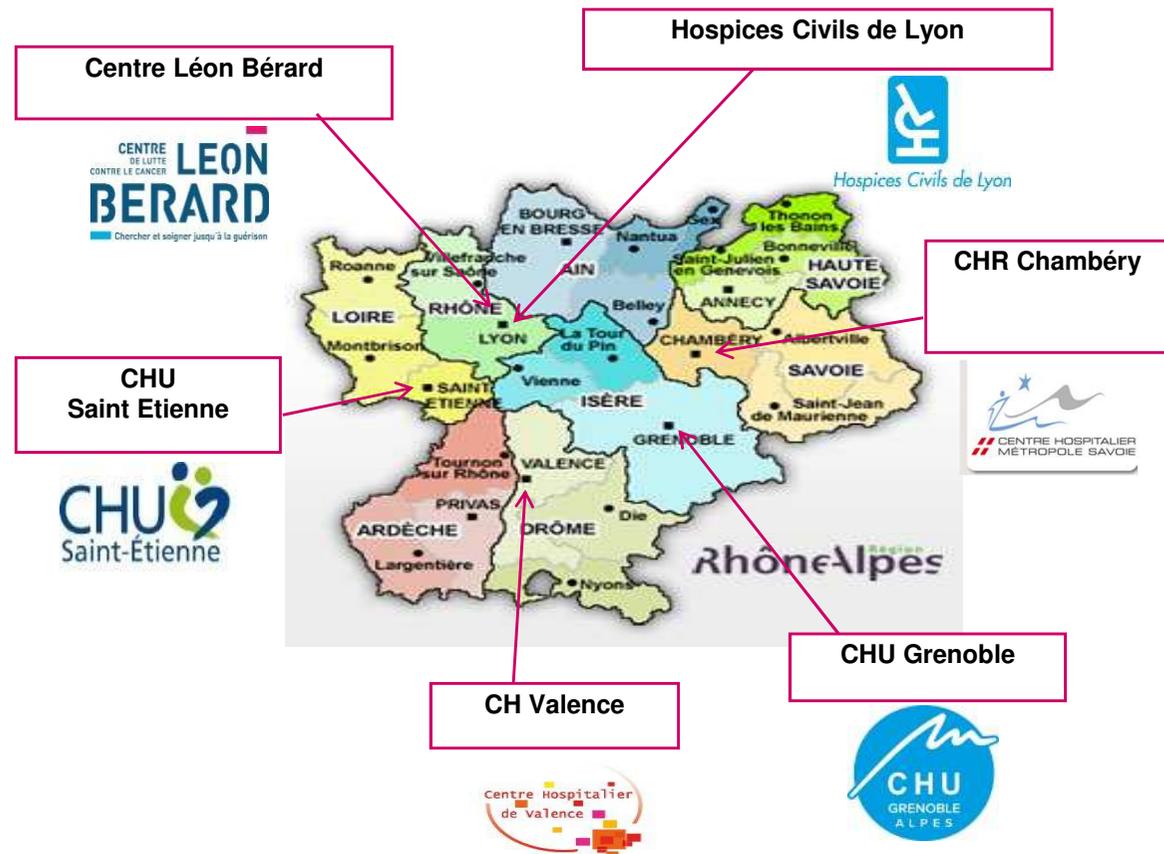
- Surveillance digestive haute / 4ans
- Surveillance du rectum ou réservoir iléal / 1 à 2ans
- Surveillance thyroïde
- Palpation à la recherche de tumeurs desmoides

## Conseil génétique pour sa descendance

# Programme GENERA

Suivi des personnes à risque **GENE**tique de cancer en **R**hône-**A**lpes

Projet Régional  
Depuis **2016**



# Programme GENERA

Suivi des personnes à risque GENETique de

## Les différentes étapes du programme :

- Inclusion des personnes par l'équipe d'oncog
- Elaboration du Plan personnalisé de suivi (P

Programme GENERA

Plan Personnalisé de Suivi (PPS)  
(Edité le 10/02/2021)

Etabli pour

Date naissance :

Age : 42 ans

N° famille interne : F2019-452

Statut génétique

Mutation MSH6

Modalités de surveillance

### PRISE EN CHARGE SYNDROME DE LYNCH (FEMME)

Examens / interventions recommandé(e)s	Age début de réalisation	Périodicité recommandée	Date recommandée prochain(e) examen / intervention
Endoscopie basse	Dès à présent	Tous les 2 ans	03/02/2022
Endoscopie oesogastroduodénale	Dès à présent	Tous les 4 ans	03/02/2022
Vidéocapsule endoscopique	Dès à présent	Tous les 4 ans	01/06/2021
Cytologie urinaire avec recherche d'hématurie microscopique et de cellules anormales/néoplasiques	Dès à présent	Tous les 2 ans	19/04/2021
NFS et Ferritinémie	Dès à présent	Tous les 2 ans	19/04/2021
Echo vésico-rénale	Dès à présent	Tous les 2 ans	19/04/2021
Suivi dermatologique	Dès à présent	Tous les 4 ans	19/04/2021
Examen gynécologique	Dès à présent	Tous les ans	06/04/2021
Echographie endovaginale	Dès à présent	Tous les ans	06/04/2021
Prélèvement endométrial par pipelle de Cornier	Dès à présent	Tous les 2 ans	06/04/2021

# Programme GENERA

Suivi des personnes à risque **GENE**tique de cancer en **Rhône-Alpes**

## Les différentes étapes du programme :

- **Inclusion** des personnes par l'équipe d'oncogénétique
- Elaboration du **Plan personnalisé de suivi (PPS)**
- Transmission au patient et à ses médecins en charge du suivi
- Rappels au patient avant chaque examen
- Mise à jour selon nouvelles recommandations

### 5 prédispositions :

- **Sein / Ovaire**
- **Sd de Lynch**
- **Polyposes** (APC, MUTYH et Peutz Jeghers)

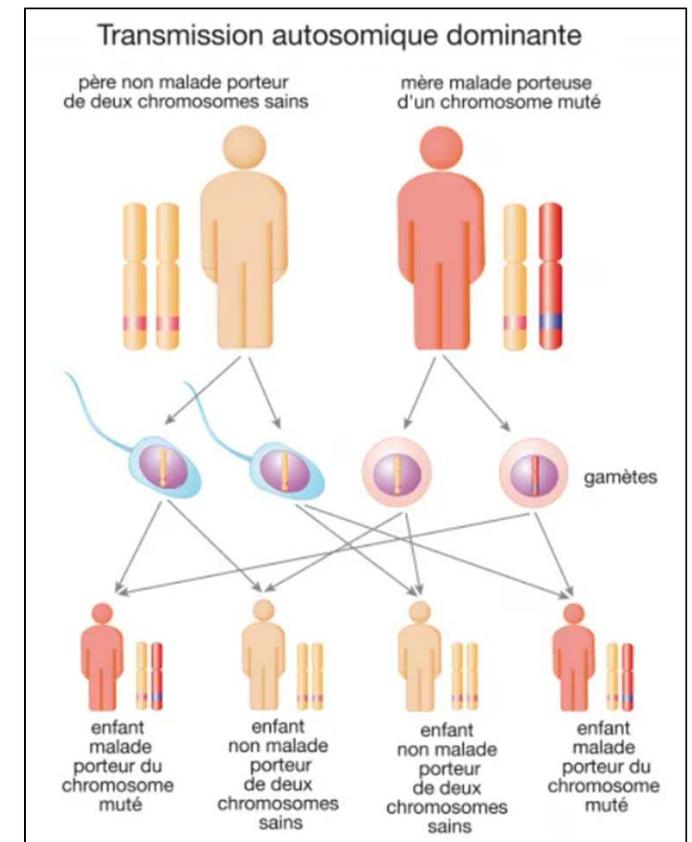
# Et pour leur descendance ?

Pour la plupart des prédispositions au cancer :  
Risque de **50%** de transmettre la mutation  
à chaque grossesse (quel que soit le sexe)

Souhait de ne pas transmettre cette mutation ?

-> Diagnostic Pré Natal

-> Diagnostic Pré Implantatoire



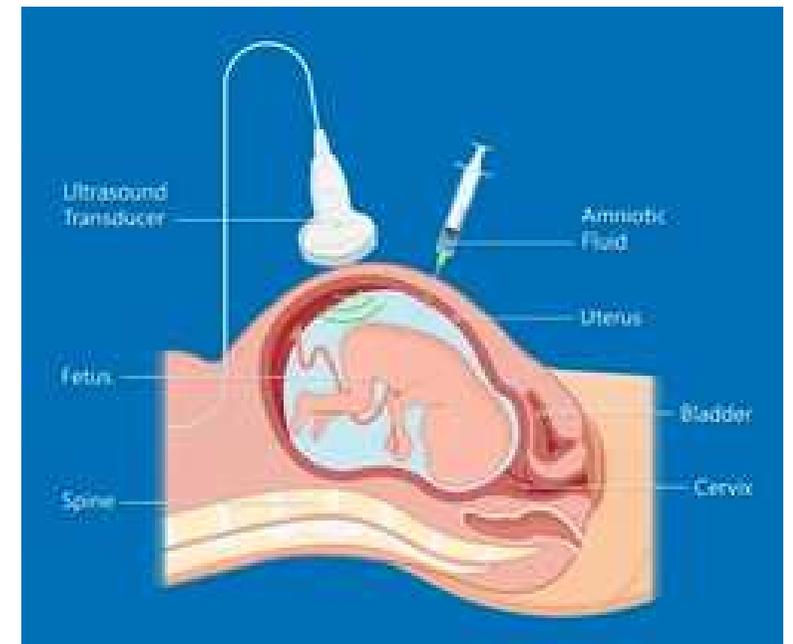
# Diagnostic Pré Natal

Objectif : Connaitre le statut génétique du foetus avant la naissance

Grossesse spontanée -> **AMNIOCENTÈSE**

Enfant porteur de la mutation :

IMG peut être demandée par le couple

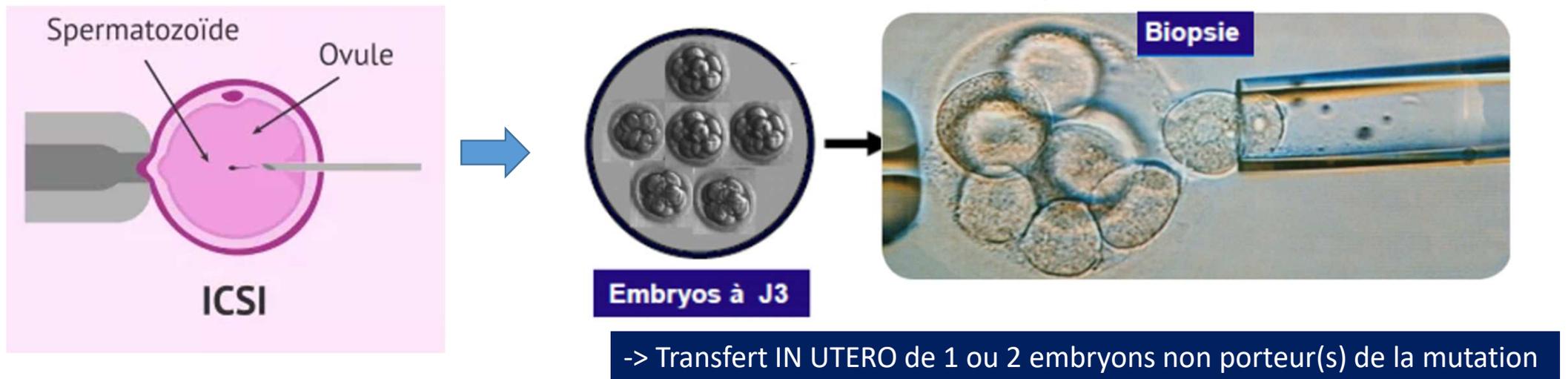


# Diagnostic Pré Implantatoire

Objectif : **Sélection** des embryons **indemnes** de la mutation avant implantation

Parcours lourd de PROCREATION MEDICALEMENT ASSISTEE

- Ponction ovocytaire / recueil sperme
- FIV ICSI



# Aspects réglementaires / législatifs

Forte probabilité que l'enfant à naître soit atteint d'une **affection d'une particulière gravité** réputée comme **incurable** au moment du diagnostic

Examen de chaque dossier au **CPDPN**

« Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Pré Natal »

Le DPN et le DPI sont « **indissociables** »

Gènes TP53, APC : indications validées

Gènes BRCA : ??? Selon les antécédents familiaux ?

-> Questionnements ETHIQUES

# En pratique

## Comment solliciter une consultation d'oncogénétique ?

Démarche personnelle +++ (le patient prendra lui-même rdv)

Démarche théranostique (selon les centres)

### **GRENOBLE-ANNECY-THONON**

Mail : [oncogenetique@chu-grenoble.fr](mailto:oncogenetique@chu-grenoble.fr)

Tel : 04 76 76 84 67

### **CHAMBERY**

Mail : [labo.cyto@ch-metropole-savoie.fr](mailto:labo.cyto@ch-metropole-savoie.fr)

Tel : 04 79 96 52 77

Si besoin d'un AVIS (Indication d'une consultation ? Modalités de surveillance d'un patient ?)

TELE-EXPERTISE via MonSISRA

