Génétique Oncologique
Ou Oncogénétique

Prise en charge de la prédisposition héréditaire au cancerdu sein

DU Maladies du sein
Nov 2017-Jan 2018

Dr Odile Cohen-Haguenauer
Hôpital Saint-Louis : 01 42 49 47 98
odile.cohen-haguenauer@aphp.fr

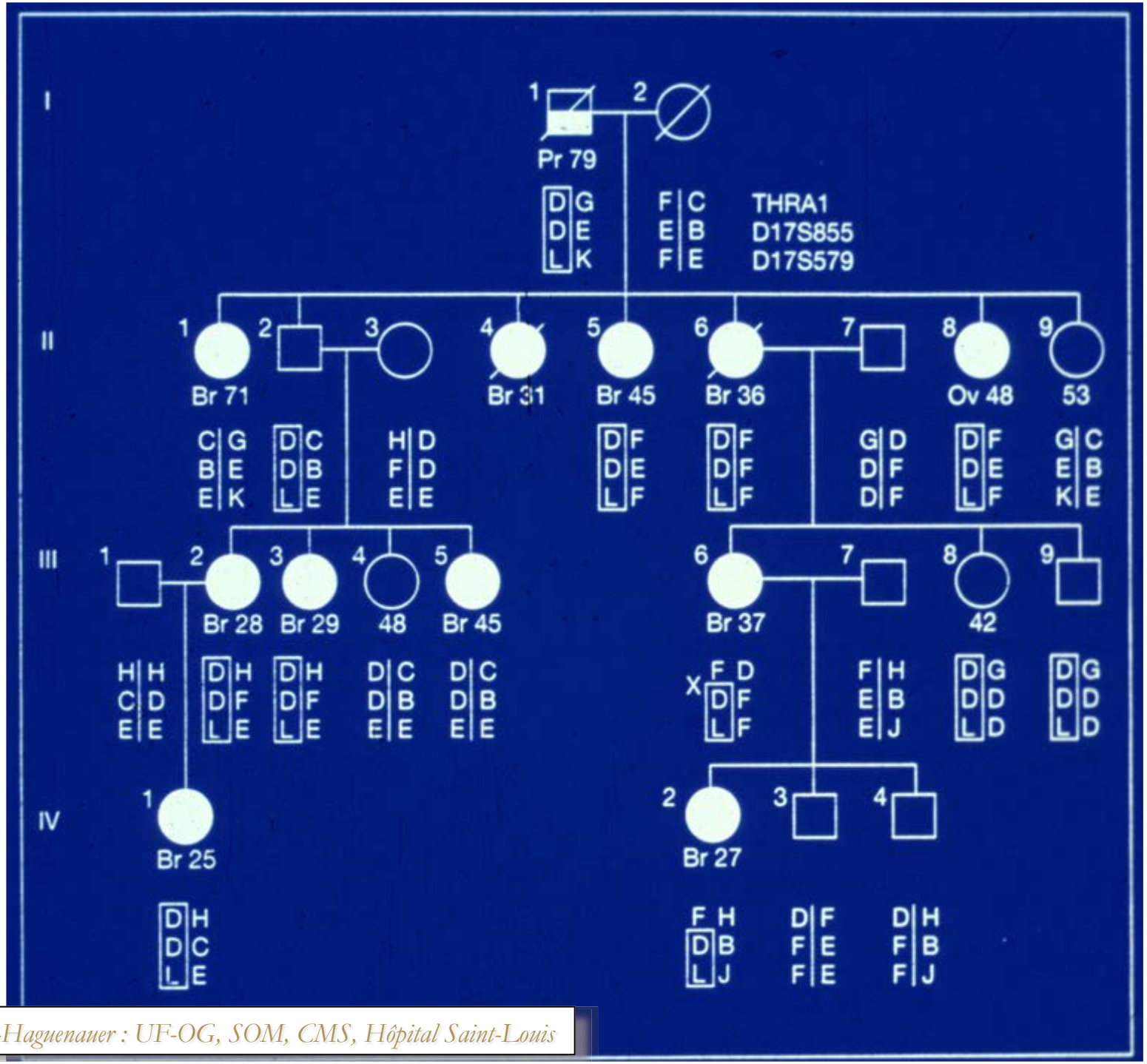
Génétique Oncologique
Ou Oncogénétique

De quoi s'agit il ?

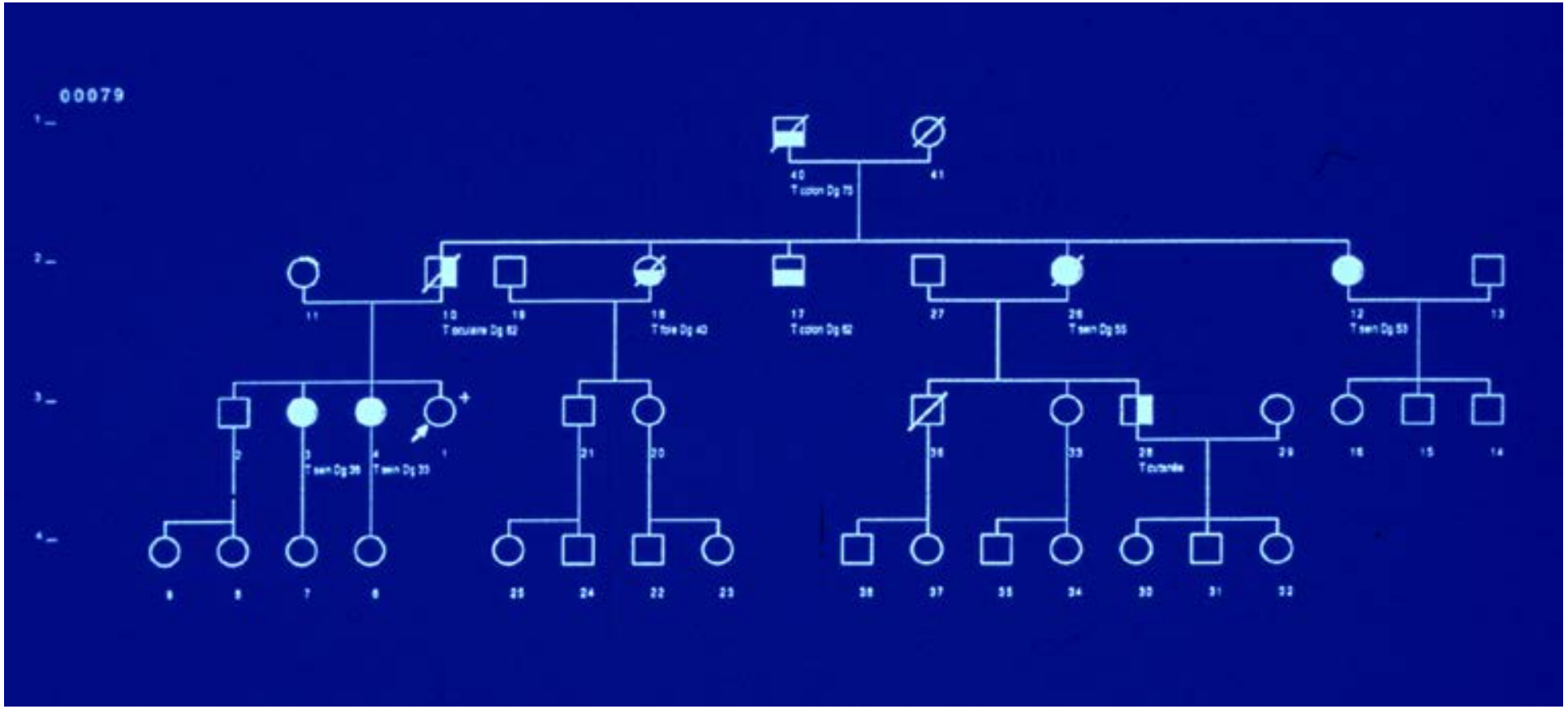
Exemple d'arbre généalogique

Mutation du gène BRCA1

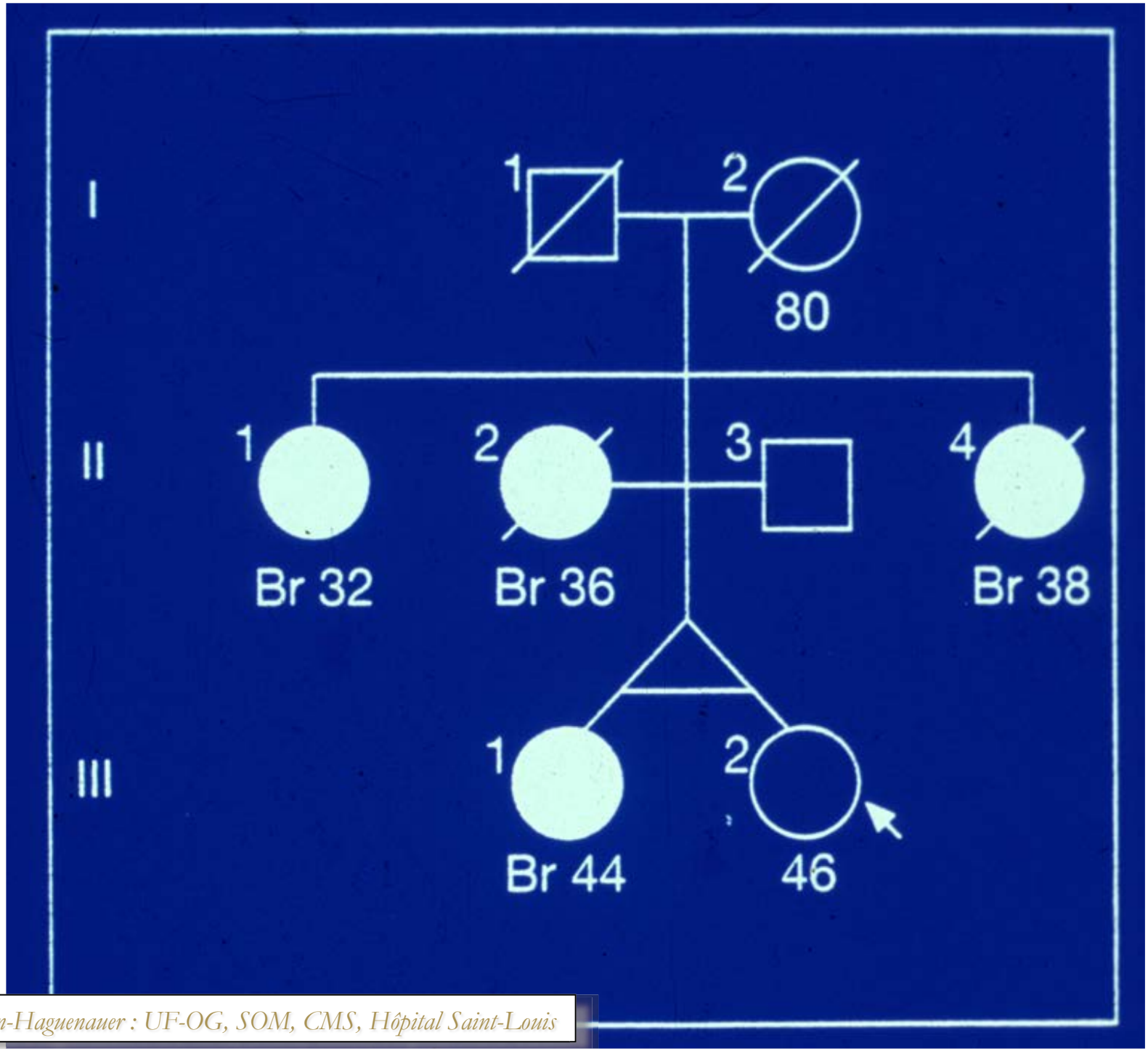
Odile Cohen-Haguenauer : UF-OG, SOM, CMS, Hôpital Saint-Louis



Odile Cohen-Haguenauer : UF-OG, SOM, CMS, Hôpital Saint-Louis



Odile Cohen-Haguenauer : UF-OG, SOM, CMS, Hôpital Saint-Louis



Odile Cohen-Haguenauer : UF-OG, SOM, CMS, Hôpital Saint-Louis

Distinction Fondamentale

Génétique et cancer

Prédisposition héréditaire :

Lignée germinale : constitutionnelle

versus

Anomalies moléculaires somatiques :

Mutations au niveau des tumeurs

Odile Cohen-Haguenauer : UF-OG, SOM, CMS, Hôpital Saint-Louis

Recouvrement des concepts

au niveau Tumeur, ex Retinoblastome

Mutations/Deletions sur les DEUX Allèles

Lignée germinale : hypothèse de Knudson

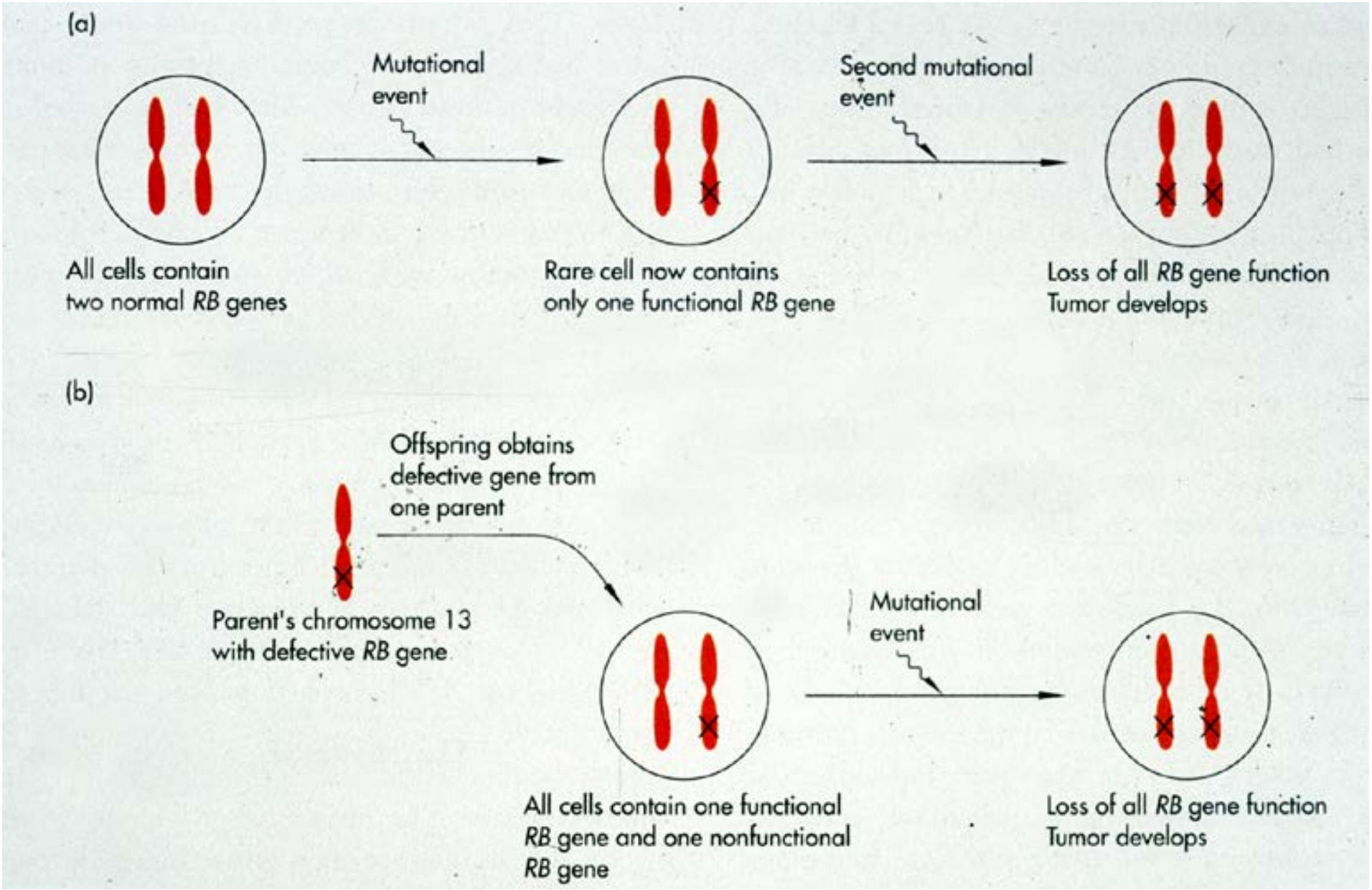
Mutation Héréditaire:

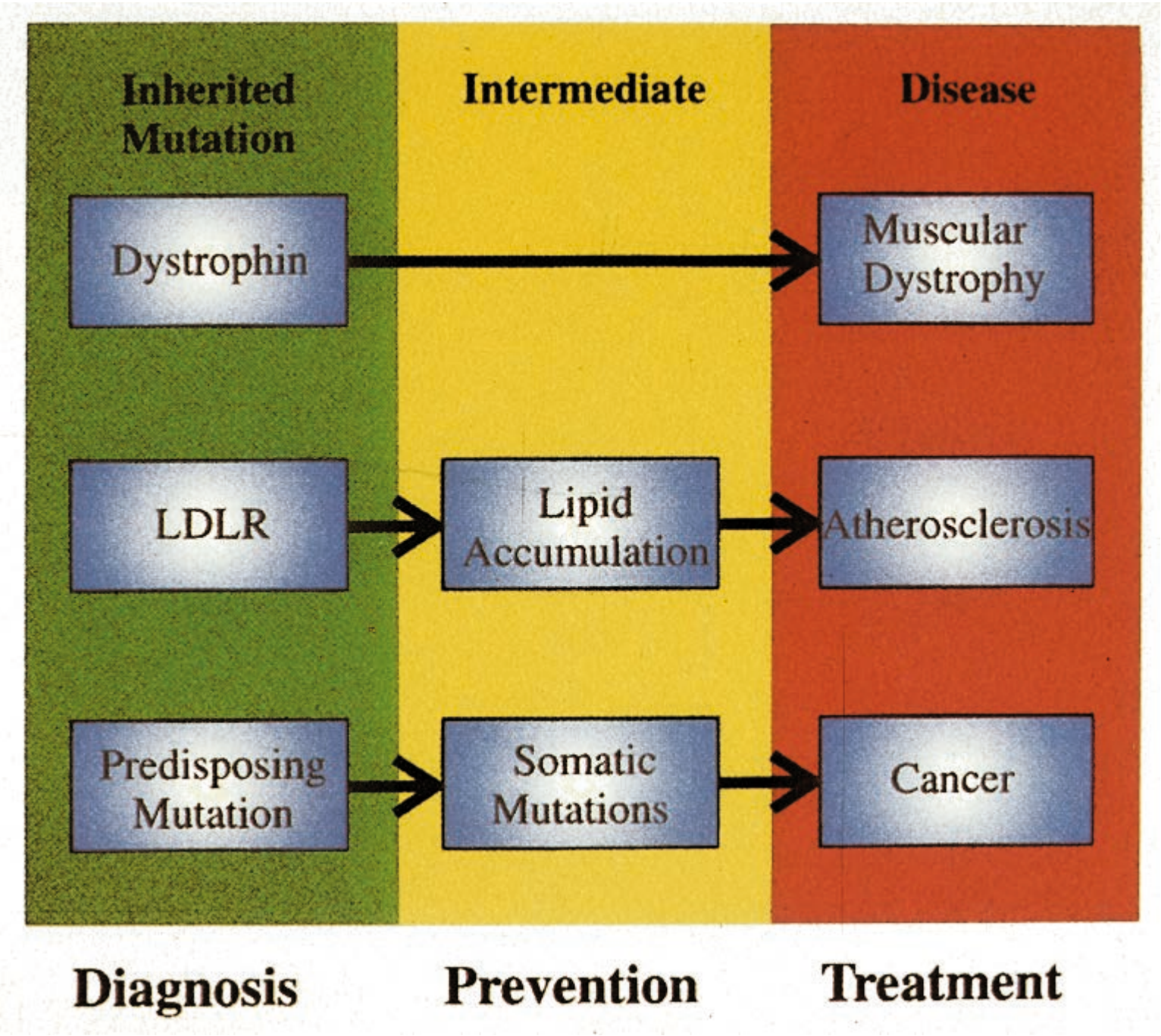
Anomalie moléculaire

Constitutionnelle = UN seul allèle

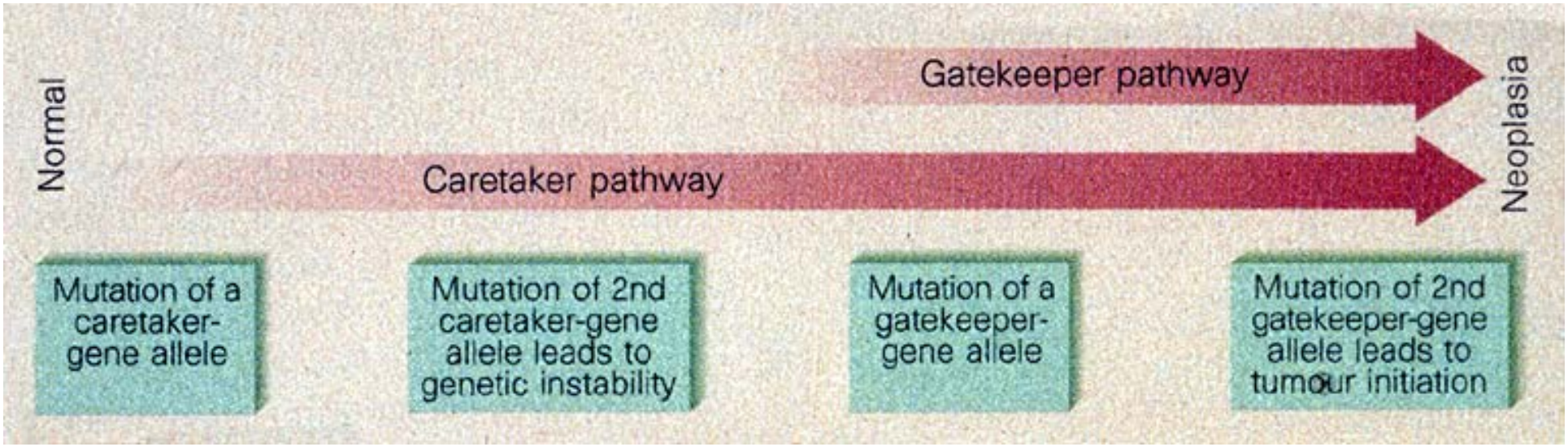
Site tumoral = Mutation Second Allèle

Odile Cohen-Haguenauer : UF-OG, SOM, CMS, Hôpital Saint-Louis


(a)
Mutational event
Second mutational event
All cells contain two normal RB genes
Rare cell now contains only one functional RB gene
Loss of all RB gene function Tumor develops
(b)
Offspring obtains defective gene from one parent
Parent's chromosome 13 with defective RB gene
Mutational event
All cells contain one functional RB gene and one nonfunctional RB gene
Loss of all RB gene function Tumor develops



Odile Cohen-Haguenauer : UF-OG, SOM, CMS, Hôpital Saint-Louis


Normal
Gatekeeper pathway
Caretaker pathway
Neoplasia
Mutation of a caretaker-gene allele
Mutation of 2nd caretaker-gene allele leads to genetic instability
Mutation of a gatekeeper-gene allele
Mutation of 2nd gatekeeper-gene allele leads to tumour initiation

Prédisposition Héréditaire au cancer

Autosomique Dominant

Distribution Aléatoire Allèle muté :

un Enfant sur deux PORTEUR

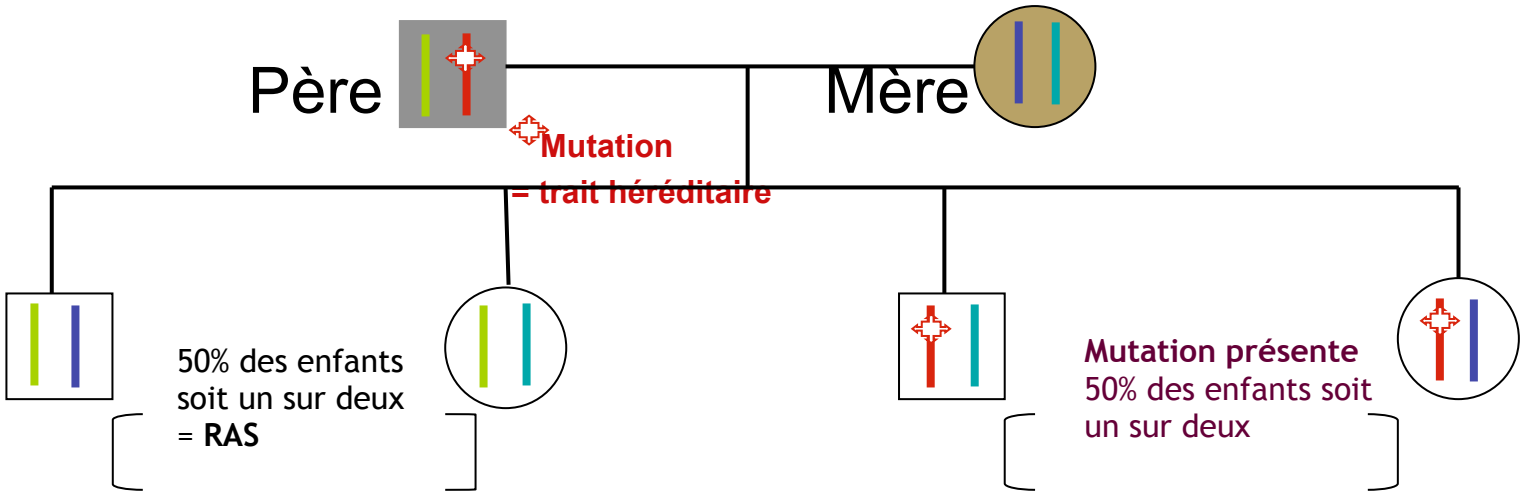
Pénétrance incomplète

Variable selon le Gène en cause

5-20% Porteurs asymptomatiques

Odile Cohen-Haguenauer : UF-OG, SOM, CMS, Hôpital Saint-Louis

Hérédité au cancer du sein/ovaire : autosomie dominante



1° / Pas d'augmentation du risque de développer un cancer

2° / Pas de transmission à la descendance

3° / Risque de cancer : identique à la population générale

1° / Augmentation du risque de cancer

Gène	*Risque sein*	*Risque ovaire*
BRCA1	≥ 80%	≥ 40 %
BRCA2	≥ 60%	20-40% selon topographie

20% des porteurs de mutation indemnes de cancer : espoir pour la recherche d'un traitement préventif

2° / Mesures de prise en charge spécifiques et de dépistages indispensables chez personnes à risque d'avoir hérité de la mutation: Recommandations

3° / Transmission à un enfant sur deux

Risque cumulé jusqu'à l'âge de 70 ans de cancer du sein et de l'ovaire en cas de mutation de *BRCA1* ou de *BRCA2*

	BRCA1	*BRCA2*
Breast *Antoniou, 2003* *Chen, 2007*	65% (CI: 44-78%) 57% (CI : 47-66%)	45% (CI : 31-56%) 49% (CI : 40-57%)
Ovary *Antoniou, 2003* *Chen, 2007*	39% (CI : 18-54%) 40% (CI : 35-46%)	11% (CI : 2,4-19%) 18% (CI : 13-23%)

Antoniou AC et al, Am J Human Genet 2003
Chen and Parmigiani, JCO 2007

Critères d'orientation vers une consultation d'oncogénétique

&

Démarche Oncogénétique

Odile Cohen-Haguenauer : UF-OG, SOM, CMS, Hôpital Saint-Louis

Predisposition Génétique Cancer : Agrégation Familiale de tumeurs communes

- **ARGUMENTS INDIRECTS**
  - 1) Au moins trois sujets atteints : parenté de premier ou de deuxième degré
  - 2) Age précoce par rapport à la population générale ex : préménopausique pour le sein
  - 3) excès de cas bilatéraux ou multifocaux
  - 4) multiplicité de cancers primitifs chez un même individu
  - 5) rareté de la tumeur ou de son type histo
  - 6) localisation inhabituelle

Quand un test génétique est'il approprié ?

Critères familiaux

- Présence de plusieurs cas de cancers du sein dans une même famille
  - Même branche (paternelle ou maternelle)
- Précocité de survenue du cancer du sein
  - 40 ans ou moins
- Diagnostic d'un second cancer sur le sein controlatéral et/ou cancer multifocal
- Présence d'un cancer de l'ovaire
- Survenue d'un cancer du sein chez l'homme

Critères étendus

- Histoire familiale : cancer du Pancréas
- Individuel: (i) cancer du sein triple négatif avant 51 ans ; (ii) cancer du sein isolé avant 36 ans ; (iii) cancer de l'ovaire isolé avant 70 ans ou séreux de haut grade quelque soit l'âge

Critères de l'expertise collective de 1998

Critères familiaux d'indication au test:

- ≥ 3 cas de cancers du sein diagnostiqués chez apparentés au premier ou au second degré, appartenant à même branche parentale (quels que soient les âges au diagnostic)

- 2 cas de cancers du sein diagnostiqués chez apparentés au premier degré ou second degré passant par un homme, dont :
  - 1 cas avant 40 ans, ou
  - 1 cas masculin

- 1 cas de cancer de l'ovaire et 1 cas de cancer du sein diagnostiqués chez apparentés au premier degré ou second degré passant par un homme (quels que soient les âges au diagnostic)

Sensibilité 64%, VPP 14%, spécificité 88%

Inserm-FNCLCC. Risques héréditaires de cancer du sein et de l'ovaire : quelle prise en charge ? Paris: Editions Inserm 1998

Extension des critères

Critères familiaux :

- Au moins 2 cas de cancer du sein ou ovaire, quel que soit l'âge
- et au moins un cas de **cancer du pancréas**
- chez un apparenté du 1er ou du 2è degré.

Critères individuels:

- Cancer de l'ovaire < 61 ans
- Cancer du sein isolé < 36 ans
- Cancer du sein triple négatif (RE-, RP-, Her2-) <51 ans
- Cancer du sein chez l'homme quel que soit l'âge

» *Sensibilité 77%, VPP 11%, spécificité 82%*

» *mais augmentation de 49% du nombre de tests…*

Bonaïti B et al, Bull Cancer 2011;98(7):779-795

Eléments d'orientation

Système
de scores familiaux
d'orientation

ATTENTION : Calculé dans une seule branche parentale

Score d'Eisinger : orientation

Situation:	Poids
• Mutation BRCA identifiée dans famille	5
• Cancer du sein c/ femme < 30 ans	4
• Cancer du sein c/ femme 30-40 years	3
• Cancer du sein c/ femme 40-50 years	2
• Cancer du sein c/ femme 50-70 years	1
• Cancer du sein chez l'homme	4
• Cancer ovarien	3

Indication: >5: excellente ; 3-4: indication possible ; <2 : intérêt faible

Eléments d'orientation

Rappels préliminaires

1) Le score d'Eisinger est un score familial d'analyse de l'arbre généalogique, utilisé pour valider l'indication de la consultation d'oncogénétique (cf. recommandation de l'INCa de 2009 sur la prise en charge des femmes porteuses d'une mutation BRCA1/2). Il doit être réévalué dans une même famille si de nouveaux cas de cancers surviennent. Il peut permettre également de graduer le risque de prédisposition génétique au cancer du sein en l'absence de mutation familiale identifiée. La probabilité de prédisposition héréditaire est plus élevée pour les scores d'au moins 5 que pour les valences 3 ou 4.
2) En cas de score d'Eisinger < 3, il est rappelé que la femme doit être incitée à participer au programme national de dépistage organisé.

Système de score : score d'Eisinger

Indicateurs selon le seuil pour le score d'Eisinger

- **Seuil de 4**
  - Sensibilité 77%
  - VPP 11%
  - Spécificité 82%

- **Seuil de 5**
  - Sensibilité 66%
  - VPP 18%
  - Spécificité 91%

Bonaïti B et al, Bull Cancer 2011;98(7):779-795

Variante : «Manchester» Family score

Evans DG, J Med Genet, 2004 & 2005

- Woman breast cancer < 30 years 11
- Woman breast cancer 30-39 years 8
- Woman breast cancer 40-49 years 6
- Woman breast cancer 50-59:2, >60: 2
- Man Breast cancer > 60: 10, <60: 13
- Ovarian cancer > 60: 10, <60: 13
- Prostate cancer > 60: 1, <60: 2
- Pancreas cancer 1

Indication: either 20 (or 16) in total

Objectifs des Consultations d'Oncogénétique

- 1°- Evaluer la probabilité de prédisposition héréditaire
- 2°- identifier les sujets à risque
- 3°- préciser des probabilités de prédisposition par des données moléculaires
- 4°- Modalités de prise en charge médicale et psychologique sujets à risque
- 5°- Prévention

Odile Cohen-Haguenauer : UF-OG, SOM, CMS, Hôpital Saint-Louis

Stratégie pour ces objectifs

- 1°- Consultations : responsabilité Généticien
- 2°- Recrutement des familles à risque
  - Information et sensibilisation de médecins spécialistes d'organe ou de cancérologues : réseau Information et sensibilisation du public
- 3°- liaison consultation de génétique/ laboratoire/médecin traitant
  - choix des gènes à analyser conditionné par expertise du dossier
- 4°- Expertise médicale locale et nationale
  - prise en charge du suivi des individus à risque

Démarche Oncogénétique cadrée
incluant dispositions légales éthiques et de confidentialité des données génétiques

La consultation initiale vise à informer le consultant et/ou ses apparentés :

- sur la notion de prédisposition héréditaire,
- du risque de cancers associé à la présence d'une variation génétique, appelée mutation,
- des analyses moléculaires possibles en fonction du diagnostic familial
  - A l'aune des tests en PANEL multigènes
- et du bénéfice attendu en terme de prise en charge
- Y compris thérapie ciblée du cancer : antiPARP

L'ÉQUIPE DE L'UNITÉ D'ONCOGÉNÉTIQUE

Dr Odile COHEN-HAGUENAUER
Médecin Généticien – Responsable de l'Unité
Co-coordinatrice du réseau **Sein à risque AP-HP** labellisé par l'INCa

Secrétariat et Rendez-Vous
- Karine CLEMENCE
Tél : 01.42.49.47.98
Fax : 01.42.38.52.68
oncogenetique.saint-louis@aphp.fr

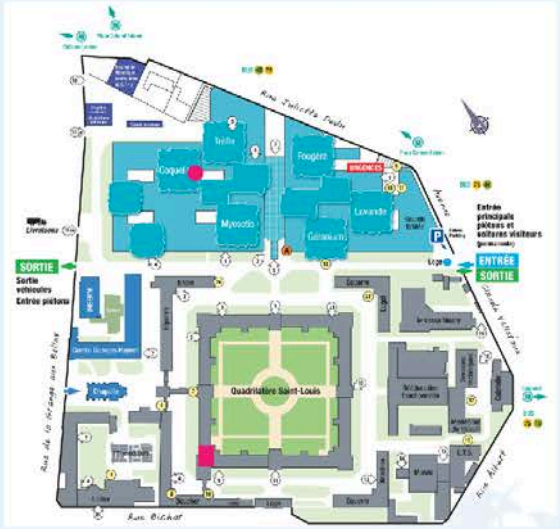
Conseillers en Génétique
- Rabia BENKORTEBI
rabia.benkortebi@aphp.fr
- Aurélien PALMYRE
aurelien.palmyre@aphp.fr
Tél : 01.42.49.45.93

Ingénieure Réseau
- Caroline DUROS
caroline.duros@aphp.fr
Tél : 01 42 49 96 87

MEDIAS

Vidéos d'information
Scanner avec votre téléphone pour découvrir.

Site Internet du Réseau Sein à Risque AP-HP
Scanner avec votre téléphone pour découvrir.



- **Consultations et accueil des patients :**
Policlinique d'Onco-Hématologie,
Sénopôle Saint-Louis

- **Bureaux et local d'archives :**
Carré historique de l'hôpital
Porte 9, Aile Nelaton, 1er étage

RESEAU SEIN A RISQUE AP-HP

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS
CANCER AP-HP

INSTITUT NATIONAL DU CANCER

INFORMER

Guide parcours en oncogenetique

Prise de rendez-vous : 01 42 49 47 98
Fax : 01 42 38 52 68
E-mail : oncogenetique.saint-louis@aphp.fr

Unité Fonctionnelle d'Oncogénétique
Service d'Oncologie Médicale
Sénopôle Saint-Louis - Pôle HOR
Hôpital Saint-Louis
1 avenue Claude Vellefaux, 75010 Paris

Hôpitaux Universitaires SAINT-LOUIS LARIBOISIÈRE FERNAND-WIDAL

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

Odile Cohen-Haguenauer : UF-OG, SOM, CMS, Hôpital Saint-Louis

QU'EST CE QU'UNE CONSULTATION D'ONCOGÉNÉTIQUE ?

A qui s'adresse la consultation d'oncogénétique ?

L'enquête oncogénétique peut être initiée sur la recommandation ou à la demande du médecin traitant, de l'oncologue ou du gynécologue ou bien à l'initiative du patient. La consultation s'adresse à des patients ayant eu un cancer à un âge particulièrement précoce et/ou ayant des antécédents familiaux de cancer. Elle s'adresse également à des personnes indemnes ayant des antécédents familiaux de cancer.

La consultation initiale vise à informer le consultant et/ou ses apparentés sur la notion de prédisposition héréditaire, du risque de cancers associé à la présence d'une variation génétique, appelée mutation, des analyses moléculaires possibles en fonction du diagnostic familial et du bénéfice attendu en terme de prise en charge.

Comment se déroule la première consultation ?

La consultation se déroule en plusieurs étapes.
Tout d'abord, une pré-consultation est organisée avec un conseiller en génétique : un arbre généalogique le plus complet possible est constitué. Plusieurs informations seront demandées : *quels sont les membres de la famille atteints de cancer ? Quel âge avaient-ils au moment du diagnostic ?* L'enquête va ainsi porter sur l'histoire des cancers des deux branches de la famille, maternelle et paternelle. Il convient de réunir les dossiers médicaux, dans la mesure du possible.

La transmission héréditaire est expliquée au patient et des documents d'information lui sont remis. Dans la majorité des cas, la prédisposition héréditaire au cancer relève d'un risque de transmission à un enfant sur deux à la génération suivante (mode dit « autosomique dominant »).

Ensuite, vient la consultation avec le médecin oncogénéticien. Celui-ci émet un avis quant à une éventuelle prédisposition héréditaire au cancer, propose ou non un test génétique et transmet les recommandations de prise en charge et de suivi du patient et de ses proches apparentés, en cas de haut risque génétique.

Le cas échéant, l'analyse génétique initiale est réalisée à partir d'une prise de sang faite chez le membre de la famille affecté ayant la plus forte probabilité d'être porteur d'une mutation (= cas index). Le médecin recueille le consentement éclairé signé du patient (obligatoire).
Un accompagnement psychologique est systématiquement proposé.

LA CONSULTATION DE RENDU DU RÉSULTAT INITIAL

En dehors d'indications spécifiques d'urgence, le délai entre la première consultation et le rendu de résultat est variable et peut être long (au moins 6 à 9 mois).

Une fois les analyses génétiques achevées, la personne concernée reçoit un courrier l'informant de la disponibilité des résultats. Une consultation est indispensable pour la remise de ces résultats, leur explication par le médecin oncogénéticien et la prise en considération des suites éventuelles à y donner.

Cas où aucune anomalie génétique n'est identifiée

L'analyse est dite négative, cela signifie que les gènes mis en cause ne semblent pas responsables de l'histoire familiale. En fonction de l'histoire familiale, le médecin préconisera une surveillance médicale adaptée ainsi qu'aux apparentés. D'autres gènes peuvent éventuellement être testés.

Cas où une mutation génétique est identifiée

Une telle mutation est donc responsable d'une augmentation du risque de développer un cancer dans la famille chez ceux des apparentés qui se sont vu transmettre la mutation. Une surveillance régulière et une prise en charge spécifiques des personnes à risque génétique seront alors proposées pour un dépistage le plus précoce possible [remise d'un Programme Personnalisé de Suivi (PPS) ; cf : recommandations INCa].
Un accompagnement psychologique est systématiquement recommandé.
S'agissant du syndrome Sein/Ovaire, l'inclusion dans le Centre de suivi du réseau « Sein à Risque AP-HP » (base de données Medifirst-Genetics) est proposée avec signature d'un consentement éclairé. Pour les cancers de la sphère digestive, il s'agira du réseau PRED-IdF.
Cette anomalie génétique se transmet de génération en génération : la personne porteuse a l'obligation légale * d'informer ses apparentés - au mieux directement, ou par l'intermédiaire du médecin oncogénéticien - de la branche d'hérédité concernée (si elle peut être précisée) afin que leur soit proposé de réaliser un test pour déterminer s'ils sont porteurs ou non de cette même mutation. Ils rentreront dans ce cas, dans le cadre d'un test présymptomatique.

** décret n° 2013-527 du 20 juin 2013 relatif aux conditions de mise en œuvre de l'information de la parentèle dans le cadre d'un examen des caractéristiques génétiques à finalité médicale)*

TEST PRÉ-SYMPTOMATIQUE

C'est à dire chez des personnes indemmes de cancer

Un test pré-symptomatique permet de déterminer le statut d'un individu indemne de pathologie tumorale vis-à-vis d'une mutation significative identifiée au préalable dans sa famille.
Il se déroule en 3 étapes.

1ÈRE ÉTAPE : Consultation avec l'oncogénéticien

Il s'agit d'une consultation d'information qui explique les caractéristiques de cette anomalie. Il répondra à un grand nombre de questions telles que : *Comment se transmet cette anomalie ? Quelle est la probabilité d'en avoir hérité ? Quel risque cela va-t-il engendrer ? Quelle surveillance va être proposée ?...*
Il est aussi possible que ces informations préliminaires soient transmises par le cas index ou l'apparenté en charge de l'information familiale.

2ÈME ÉTAPE : le temps de la réflexion

Un délai de réflexion est indispensable. Lorsque la décision est prise, un nouveau contact est établi qui permet d'engager les investigations le plus rapidement possible car le risque d'être porteur est de 50%.

Participe à la réflexion l'intervention du psychologue qui s'avère très utile et complémentaire de celle de l'équipe médicale. Elle permet d'apporter une réflexion sur les motivations et les conséquences d'un tel test sur la vie personnelle et la façon de communiquer à ce sujet avec ses proches.

3ÈME ÉTAPE : le rendu de résultat

Le délai entre la première consultation et le rendu de résultat est en général de 2 à 3 mois au maximum.

C'est le médecin oncogénéticien qui en rend les résultats lors d'une consultation d'annonce.

- en l'absence de la mutation familiale (statistiquement une personne sur 2) alors la personne présente un risque de cancer comparable à la population générale.

- si la mutation est présente alors la personne a un risque plus élevé que la population générale de développer un cancer. Elle va pouvoir bénéficier d'une surveillance spécifique qui sera mise en place au décours de la consultation (PPS). L'inclusion dans le suivi du réseau « Sein à Risque AP-HP » ou PRED-IdFest alors proposée.

Odile Cohen-Haguenauer : UF-OG, SOM, CMS, Hôpital Saint-Louis

Europa Donna France:

Brochure information dédiée (actualisation programmée)

Odile Cohen-Haguenauer : UF-OG, SOM, CMS, Hôpital St-Louis

Parcours du patient en OncoGénétique

1ère étape : Première consultation

1. **Précédée par pré-consultation** avec le conseiller en génétique
   - Dessin de l'arbre généalogique des deux côtés tant paternel que maternel
   - Explication du mode de transmission autosomique dominant
   - Remise de documents d'information
2. **Consultation médicale**
   - Démarche collective : dossiers familiaux à rassembler
   - Recommandations et articulation de prise en charge : contact médecins correspondants
   - Décision test génétique et lequel
   - Consentement éclairé
3. **Accompagnement psychologique systématiquement proposé**

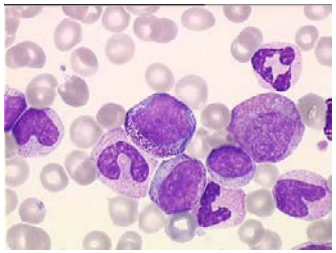
Odile Cohen-Haguenauer : UF-OG, SOM, CMS, Hôpital Saint-Louis

Réalisation d'un test génétique constitutionnel

Prélèvement sanguin et jugal

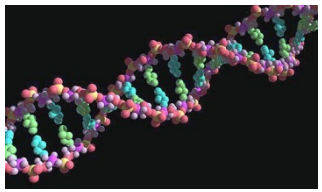
+

isolement des globules blancs / cellules nucléées : cellules buccales



Extraction de l'ADN du noyau des cellules

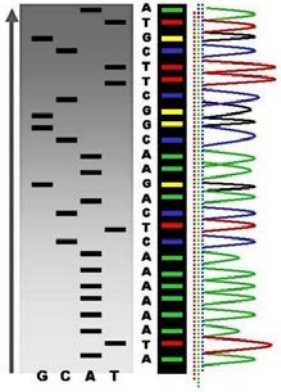
ADN purifié en suspension

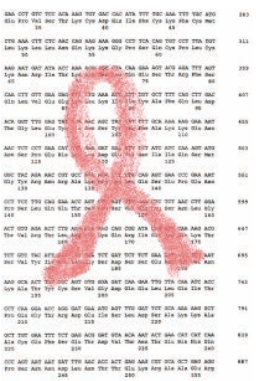


Structure en double hélice de l'ADN

Séquençage de l'ADN

Lecture de la séquence de l'ADN





Test génétique
Encadré par lois
De Bioéthique :
Signature d'un
Consentement
éclairé

Parcours du patient en OncoGénétique

2ème étape : Consultation d'annonce du résultat

- La personne concernée reçoit un courrier l'informant de la disponibilité des résultats.
- Consultation exclusivement par le médecin oncogénéticien indispensable pour la remise de ces résultats,
  leur explication
- Prise en considération des suites éventuelles à donner

2-1) Cas où aucune anomalie génétique n'est identifiée

- D'autres gènes peuvent éventuellement être testés.
- En fonction de l'histoire familiale, le médecin préconisera une surveillance médicale adaptée ainsi qu'aux apparentés en référence aux recommandations de la HAS 2014

Parcours du patient en OncoGénétique

Consultation d'annonce du résultat

2-2) Cas où une mutation génétique est identifiée

- Haut risque génétique : **PPS** (programme personnalisé de suivi)
- Suites à donner : recommandations INCa, accompagnement mesures spécifiques suivi, prise en charge voire de traitement
- Accompagnement psychologique systématiquement recommandé
- Inclusion dans le Centre de suivi du réseau « Sein à Risque AP-HP » (base de données Medifirst-Genetics sis à Saint-Louis)
- **Avis multidisciplinaires rendus en RCP**
- Information des apparentés par proposant : Lois de Bioéthique *

** décret n° 2013-527 du 20 juin 2013 relatif aux conditions de mise en œuvre de l'information de la parentèle dans le cadre d'un examen des caractéristiques génétiques à finalité médicale)*

Odile Cohen-Haguenauer : UF-OG, SOM, CMS, Hôpital Saint-Louis

Base de données Sein à risque APHP

Patientes porteuses de mutations

Gérée sur logiciel MediFirst-Genetics

Confidentialité +++

Groupe Hospitalier Universitaire
SAINT-LOUIS LARIBOISIÈRE FERNAND-WIDAL

HOPITAL SAINT-LOUIS
1, Avenue Claude Vellefaux
75475 PARIS CEDEX 10
Standard : 01 42 49 49 49
International : 33 1 42 49 49 49

Policlinique Onco-Hématologique
Centre des Maladies du Sein
Docteur Marc ESPIE
Responsable

Oncologie médicale
Professeur Stéphane CULINE

ONCOGENETIQUE
Docteur O. COHEN-HAGUENAUER
Responsable
odile.cohen-haguenauer@sls.aphp.fr
Fax : 01 42 49 94 64

F.F. de Conseiller en génétique
Aurélien PALMYRE
Tél: 01 42 49 45 93
Fax: 01 42 38 52 68
aurelien.palmyre@ sls.aphp.fr

Secrétariat oncogénétique
Anne CONAN-FRAYSSE
Tél : 01 42 49 47 98
Fax : 01 42 49 44 73
anne.conan-frayssse@sls.aphp.fr

Ingénieur Réseau FAR-APHP
Caroline Duros
caroline.duros@sls.aphp.fr

Médecins
Professeur M. MARTY
Docteur S. BONFILS
Docteur E. BOURSTYN
Docteur F. CALVO
Docteur P. CHARVERIAT
Docteur C. CUVIER
Docteur S. FRANK
Docteur S. GIACCHETTI
Docteur H. HOCINI
Docteur I. KLOSS
Docteur M. LALLOUM
Docteur F. PERRET
Docteur L. TEIXEIRA
Docteur B. TOURNANT

Psychiatre
Docteur M. FAFOUTI

Rendez vous de consultation
01 42 49 42 62

Psychologues
K. MEBRAK
D. YOUSFI CANO
01 42 49 44 32

Cadre Supérieur Infirmier
M. RANDRIAMALALA
01 42 49 97 08

Assistante Sociale
01 42 49 93 08

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

PROGRAMME PERSONNALISE DE SUIVI
Syndrome Sein/ ovaire

Nom :

Prénom :

Date de Naissance :

Type de risque :

Date d'établissement du programme :

SURVEILLANCE/ DÉPISTAGE	Fréquence	Date prochain examen
Au niveau mammaire		
Examen clinique mammaire	Semestrielle	
IRM mammaire en seconde semaine de cycle	Annuelle	
Mammographie numérisée dans une même période de deux mois que l'IRM +/- échographie	Annuelle	
Au niveau ovarien		
Echographie pelvienne	Annuelle	
Facultatif : Ca 125	Annuelle	
Discuter d'une chirurgie de réduction du risque		
Annexectomie bilatérale à partir de … … (année) (en fonction de la fiche et de l'histoire familiale)		
Mastectomie à partir … … (année)		
Un bilan complet est nécessaire avant toute grossesse		

Ce programme personnalisé de suivi sera adapté en fonction des résultats des examens, de l'évolution de votre histoire familiale, et de l'amélioration des connaissances scientifiques.

Le cas échéant, Il ne remplace pas la surveillance mise en place après un cancer mais vient en complément de celle-ci.

Dr Odile Cohen-Haguenauer
Responsable des consultations d'oncogénétique
MCU-PH de Cancérologie-1ère classe

RCP OncoGénétique Saint-Louis

Inscription auprès Conseiller en Génétique

Réunion de concertation pluridisciplinaire : Décisions collectives et consensuelles

Groupe Hospitalier Universitaire SAINT-LOUIS LARIBOISIÈRE FERNAND-WIDAL

HOPITAL SAINT-LOUIS
1, Avenue Claude Vellefaux
75475 PARIS CEDEX 10
Standard : 01 42 49 49 49
International : 33 1 42 49 49 49

Policlinique Onco-Hématologique
Centre des Maladies du Sein
Docteur Marc ESPIE
Responsable

Oncologie médicale
Professeur Stéphane CULINE

Oncogénétique
Docteur O. COHEN-HAGUENAUER
Responsable
odile.cohen-haguenauer@sls.aphp.fr
Fax : 01 42 49 94 64

Secrétariat oncogénétique
Anne CONAN-FRAYSSE
Tél : 01 42 49 47 98
Fax : 01 42 49 44 73
anne.conanfraysse@sls.aphp.fr

F.F. de Conseiller en génétique
Aurélien PALMYRE
Tél: 01 42 49 45 93
Fax: 01 42 38 52 68
aurelien.palmyre@sls.aphp.fr

Ingénieur Réseau FAR-APHP
Caroline Duros
caroline.duros@sls.aphp.fr

Médecins
Professeur M. MARTY
Docteur S. BONFILS
Docteur E. BOURSTYN
Docteur F. CALVO
Docteur P. CHARVERIAT
Docteur C. CUVIER
Docteur S. FRANK
Docteur S. GIACCHETTI
Docteur H. HOCINI
Docteur I. KLOSS
Docteur M. LALLOUM
Docteur F. PERRET
Docteur L. TEIXEIRA
Docteur B. TOURNANT

Psychiatre
Docteur M. FAFOUTI

Rendez vous de consultation
01 42 49 42 62

Psychologues
K. MEBRAK
D. YOUSFI CANO
01 42 49 44 32

Cadre Supérieur Infirmier
M. RANDRIAMALALA

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

Réunion de concertation multidisciplinaire OncoGénétique

Secrétariat et inscription des dossiers : info.oncogenetique@sls.aphp.fr ou anne.conanfraysse@sls.aphp.fr ; Tel : 01 42 49 47 98 ou x 45 93

Date : XX/XX/XXXX **N° famille STL :** XXXX
Médecin présentant le dossier :
Médecin référent si différent :
Participants : ***CMS-OncoMed*** *: Marc Espié, Luis Teixeira, Christine Le Maignan,* ***OncoGénétique*** *: Caroline Duros, Aurélien Palmyre, Odile Cohen-Haguenauer* ***Radio*** *: Marcela Albiter et Cedric de Bazelaire ;* ***Oncopsy*** *: Keira Mebrak, Dalila Cano, Dr Fafouti, Natacha Espié ;* ***Chirurgie*** *: Edwige Bourstyn, Equipe Marc Revol, Equipe Maurice Mimoun, Equipe Emile Sarfati*

DONNEES D'IDENTIFICATION DU PATIENT : **NIP**
NOM usuel **Autre nom** **Prénom**
Date de Naissance

Médecin traitant
Autre correspondant

STATUT DE L'ENQUETE ONCOGENETIQUE
1. PERSONNELLE
En cours gènes étudiés :
Description mutation : **Gène** : XXXX **Ortho** : XXXX
Score individuel de risque BOADICEA :
2. FAMILIALE : SUIVI APPARENTE,
Préciser autre Centre : **Reference N° Famille**
Description mutation : Gène : XXXX **Ortho : XXXX:**
Score Familial de risque EISINGER : **MANCHESTER :**

SITUATION CLINIQUE
1. Statut : Asymptomatique **Affecté(e)**
2. Résumé clinique : histoire de la maladie

QUESTION POSEE A LA RCP
Diagnostique **Thérapeutique** **Prévention du risque**

DECISION DE LA RCP

Exonération
Ticket modérateur :

décret no 2016-1185
du 30 août 2016

Référence HAS 2014 :
Recommandations

1. Haut risque Génétique avec mutation
2. Haut risque Génétique sans mutation
3. Risque élevé

Groupe Hospitalier Universitaire SAINT-LOUIS LARIBOISIÈRE FERNAND-WIDAL

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

HOPITAL SAINT-LOUIS
1, Avenue Claude Vellefaux
75475 PARIS CEDEX 10
Standard : 01 42 49 49 49
N° F.I.N.E.S.S. 750100075

Unité Fonctionnelle d'ONCOGENETIQUE
Docteur O. COHEN-HAGUENAUER
Responsable ; Co-coordinatrice du Réseau INCa SAR-APHP
odile.cohen-haguenauer@aphp.fr
Service d'Oncologie médicale
Pr Stéphane CULINE & Pôle HOR

Secrétariat oncogénétique
et rendez-vous de consultation
Karine CLEMENCE
Tél. 01.42.49.47.98
Fax : 01.42 38 52 68
oncogenetique.sls@aphp.fr

Conseillers en génétique
Rabia BENKORTEBI
rabia.benkortebi@aphp.fr
Tél : 01.42.49.45.93 / 98.36
Fax : 01.42.38.52.68

Ingénieur Réseau FAR-APHP
Caroline DUROS
caroline.duros@aphp.fr
Tél : 01.42.49.96.87
Fax : 01.42.38.52.68

Cadre de Santé
Tél : 01.42.49.97.08

Centre Maladies du Sein
Responsable Docteur Marc ESPIÉ
Psychologues
L. LOCATELLI
K. MEBRAK
D. YOUSFI CANO

Assistante Sociale
Tél. 01.42.49.93.08

Paris, le

A l'attention du
Service du contrôle médical
Caisse d'assurance maladie

CERTIFICAT MEDICAL

Je soussignée, Docteur Odile COHEN-HAGUENAUER, spécialiste en oncogénétique et responsable de l'Unité Fonctionnelle de l'hôpital Saint-Louis, certifie que les éléments du dossier de ----------
---------- **né(e)**----------,
justifient l'exonération du ticket modérateur pour les examens de dépistage du cancer du sein (IRM mammaire haute résolution ; mammographie et en particulier numérisée plein champ ; et/ou échographie laissée à l'évaluation du radiologue) au titre du décret paru au journal officiel le 01/09/2016 selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) relatives : (i) au plan administratif, à ne plus astreindre certaines personnes à risque à une participation aux frais relatifs aux actes de techniques de dépistage ; (ii) au plan médical, à l'indication de ces examens (recommandations HAS de mai 2014).

Certificat établi à la demande de l'intéressé(e) pour faire valoir ce que de droit.

CONFIDENTIEL

Dr Odile Cohen-Haguenauer
Responsable de l'Unité Fonctionnelle d'Oncogénétique
MCU-PH de Cancérologie-hors classe

Démarche Oncogénétique : tests

Démarche prédictive multi-étapes

- **Etape 1.** Recherche primaire :
  - Recherche mutation responsable chez « **cas index** » affecté par la maladie : 1ére étape longue limitante, technologiquement lourde et parfois infructueuse
- **Etape 2.** Identification d'une mutation
- **Etape 3.** Recherche secondaire « ciblée »
  - Après identification chez le cas index, recherche altération précise chez apparentés candidats asymptomatiques (voire affectés)
    - Résultat négatif : affranchit sujet de l'hérédité familiale
    - **Résultat avec mutation présente :**
      - prise en charge médicale multidisciplinaire du risque tumoral élevé chez un sujet asymptomatique
      - risque de transmission descendance 1 enfant sur 2

Parcours du patient en OncoGénétique

3ème étape démarche familiale : « pré-symptomatique » chez des personnes indemnes de cancer

Un test pré-symptomatique permet de déterminer le statut d'un individu indemne de pathologie tumorale vis-à-vis d'une mutation significative identifiée au préalable dans sa famille

1ère phase: Consultation avec l'oncogénéticien

- Remise de documents d'information
- Présentation des risques et des modalités de surveillance
- Proposition d'accompagnement psychologique

2nde phase: le temps de la réflexion et la mise en route du test

3ème étape : le rendu du résultat peut intervenir en 10-12 semaines

- En consultation médicale ; seulement deux possibilités :

1. Soit absence de la mutation familiale : risque population Gale
2. Soit Présence de la mutation familiale
   - PPS : haut risque génétique
   - Inclusion Centre de suivi

Odile Cohen-Haguenauer : UF-OG, SOM, CMS, Hôpital Saint-Louis

Fiche de synthèse OncoGénétique

1. Systématiquement établie lorsque décision de test génétique

2. Pour communication confidentielle au médecin référent

Référence aux Lois de Bioéthique :

Confidentialité des données génétiques

+++

Groupe Hospitalier Universitaire
SAINT-LOUIS
LARIBOISIÈRE
FERNAND-WIDAL

Fiche individuelle d'Oncogénétique standardisée

Dr Odile Cohen-Haguenauer, Hôpital Saint-Louis
Secrétariat : 01 42 49 47 98 ; Rendez-vous : 01 42 49 42 62

Date : **Numéro de famille STL:**

Données d'identification du patient

Nom Usuel : Deuxième nom: Prénom(s) :

Date de naissance :

Adresse :

Médecin traitant :

Autres correspondants :

Optionnel : **Suivi apparenté, préciser autre Centre :** Reference N° Famille :

Situation clinique

- **Proposant:** O **Cas index** O **Apparenté**
- **Phénotype du proposant** *-Indemne:* O Oui O Non

Si non : *-Siège et caractéristiques de la tumeur primaire :*

-Co-morbidités :

Description shématique de l'arbre généalogique

Génération I :
Génération II :
Génération III :
Génération IV :
Génération V :

Conclusion de l'analyse syndromologique

Score de risque chiffré de développer un cancer (BOADICEA) :

Analyses moléculaires préconisées en première intention :
Résultats :

Analyses moléculaires préconisées en seconde intention :
Résultats :

Question(s) posée(s):

Proposition du comité RCP:

Cancer du sein héréditaire :

Quels risques, quel dépistage, quel suivi et quels traitements chez les femmes avec risque génétique prouvé ?

Dr Odile COHEN-HAGUENAUER

Hôpital Saint Louis

1.Quels risques pathologiques (i) femmes

	BRCA1	***BRCA2***
Breast *Antoniou, 2003* *Chen, 2007*	65% (CI: 44-78%) 57% (CI : 47-66%)	45% (CI : 31-56%) 49% (CI : 40-57%)
Ovary *Antoniou, 2003* *Chen, 2007*	39% (CI : 18-54%) 40% (CI : 35-46%)	11% (CI : 2,4-19%) 18% (CI : 13-23%)

Antoniou AC et al, Am J Human Genet 2003
Chen and Parmigiani, JCO 2007

1. Quels risques pathologiques (ii) ?

Statistiquement un enfant/2 mais genre +++

Femmes distincts selon BRCA1 et 2

Sein : 50-80% versus 10 %

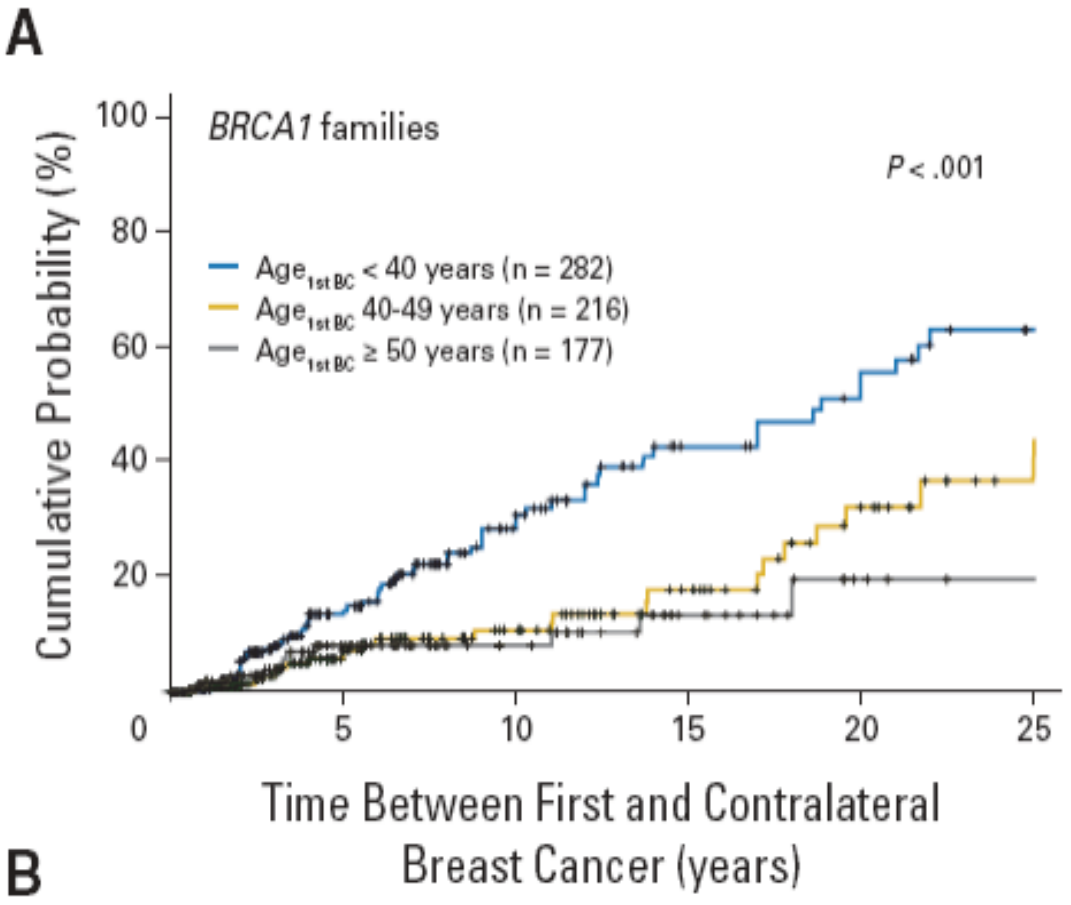
Ovaire :→ 40% versus 0,9%

Précocité de survenue

17 à 18 ans < Pop. générale

à 50 ans → 60% cancer +

Risque de cancer controlatéral en cas de mutation de BRCA1



Graeser et al, 2010

Caractéristiques histologiques des cancers du sein en cas de mutation BRCA1/2

- **BRCA1 :**
  - Forte proportion tumeurs triples négatives (ER-, PR-, Her2-) (57%)
  - Grade élevé (85% des grade III)
  - *NB : pas de protection allaitement*

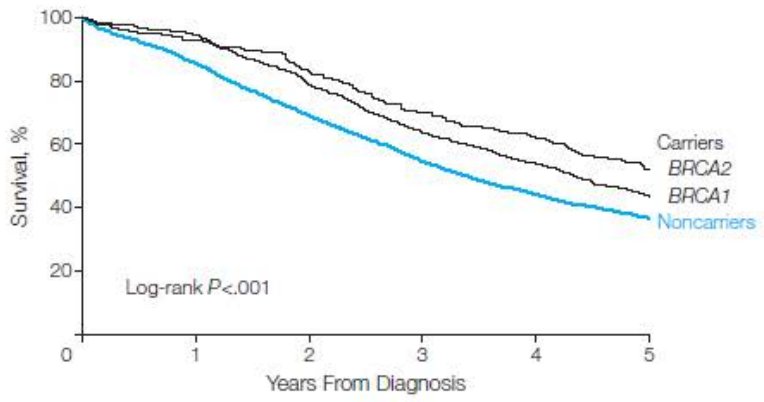
- BRCA2
  - Formes histologiques plus proches de la population générale
  - Fréquence des formes hormono-dépendantes

Atchley et al, JCO 2008;26:4282-90

Particularités des cancers de l'ovaire en cas de mutation *BRCA1/2*

- Pas de différence notable en cas de mutation *BRCA1* ou de *BRCA2*
- Tumeurs épithéliales : adénocarcinome
- Principalement adénocarcinome séreux le plus souvent de haut grade et de stade avancé
- Sous-représentation des adénocarcinomes mucineux
- Bonne réponse sels de Platine
- NB : *BRCA2* et cancer de l'ovaire corrélation génotype/phénotype

Figure. Kaplan-Meier Estimates of Cumulative Survival According to *BRCA1/2* Status



No. at risk						
Noncarriers	1047	1687	1540	1395	1225	1044
Carriers						
BRCA1	327	593	569	490	408	342
BRCA2	117	199	192	179	164	125

Kaplan-Meier analysis was adjusted for year of diagnosis and study.

Bolton *KL, JAMA 2012;307(4):382-90*

1. Quels risques pathologiques (iii) BRCA2 au delà syndrome Sein/ovaires

Autres localisations liées à BRCA2

BRCA2 locus 13q12-13

Risque évalué à environ 5% pour chaque localisation :

- **Pancréas (familles particulières)**
- **Mélanome**
- **Chez sujet masculin, risque de :**
  - **Cancer de la prostate : sévérité particulière : surveillance dès 45 ans**
  - **Cancer du sein**

2. Quel dépistage : annuel

Mammaire

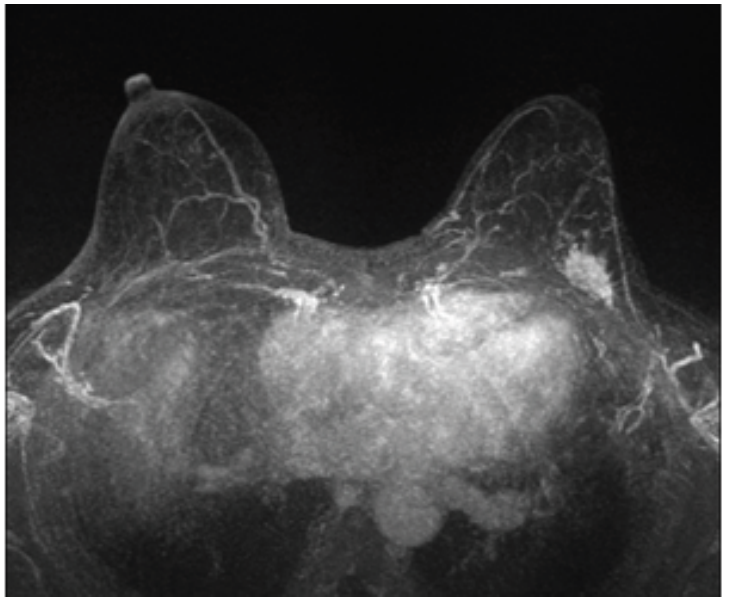
- Examen clinique semestriel dès 20 ans

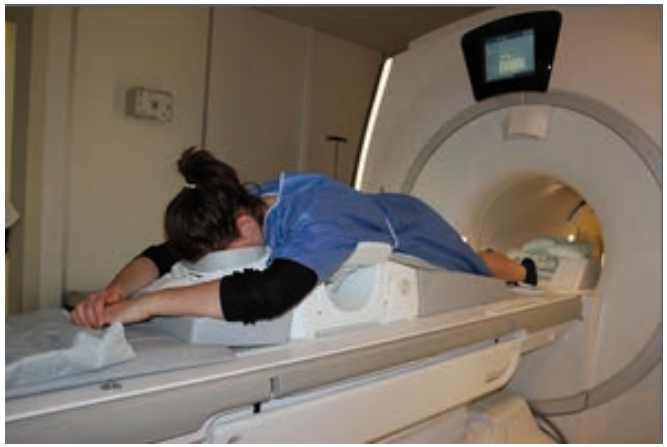
- Dès 30 ans ou 5 a < Dic le + précoce
  - IRM hte résolution
  - Mammographie +/- Echographie
  - Informer de l'option de mastectomie prophylactique
    Proposée à partir de l'âge de 30 ans

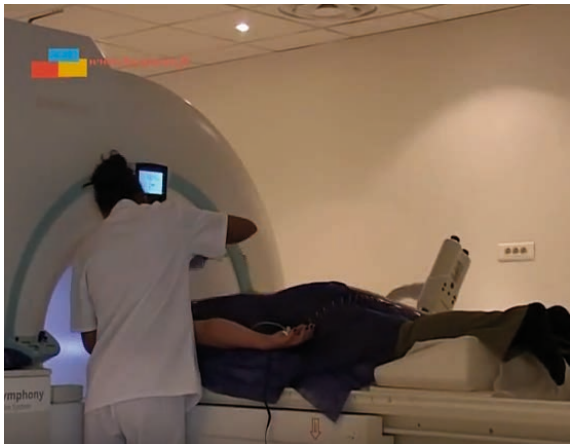
Ovaires :

- Examen clinique gynécologique annuel
- écho-endovaginale (sensibilité médiocre)

Gold Standard Surveillance : IRM mammaire







Odile Cohen-Haguenauer : UF-OG, SOM, CMS, Hôpital Saint-Louis

AVRIL 2017

RECOMMANDATIONS ET RÉFÉRENTIELS

FEMMES PORTEUSES D'UNE MUTATION DE BRCA1 OU BRCA2

/Détection précoce du cancer du sein et des annexes et stratégies de réduction du risque

e-cancer.fr

INSTITUT NATIONAL DU CANCER

INSTITUT NATIONAL DU CANCER

FEMMES PORTEUSES D'UNE MUTATION DE BRCA1 OU BRCA2

/Détection précoce du cancer du sein et des annexes et stratégies de réduction du risque

Actualisation recommandations 2009 sur chirurgie réduction risque

En complément des recommandations de la HAS 2014

Coordination scientifique INCa

En collaboration avec le GGC (UNICANCER)
La Société Française d'imagerie de la Femme (SIFEM)
et la Société Française de sénologie et pathologie mammaire SFSPM

C Nogues S Giard

4 Groupes de travail : épidémiologie, chirurgie, imagerie,
approches hormonales et une psychologue par groupe

Sociétés savantes et collèges impliqués :

Oncologie SFOG; CNGOF, Chirurgie (SFC),
Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique (SoF CPRE)
Pathologie (SPF, endocrinologie (SFE), psycho oncologie (SFPO),
Médecine prédictive personnalisée (SFMPP)
Médecine générale (CMG)

Ce document doit être cité comme suit : © *Femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou BRCA2 /Détection précoce du cancer du sein et des annexes et stratégies de réduction du risque*, Collection recommandations et référentiels, INCa, avril 2017.

INSTITUT NATIONAL DU CANCER

FEMMES PORTEUSES D'UNE MUTATION DE BRCA1 OU BRCA2

/ Détection précoce du cancer du sein et des annexes et stratégies de réduction du risque

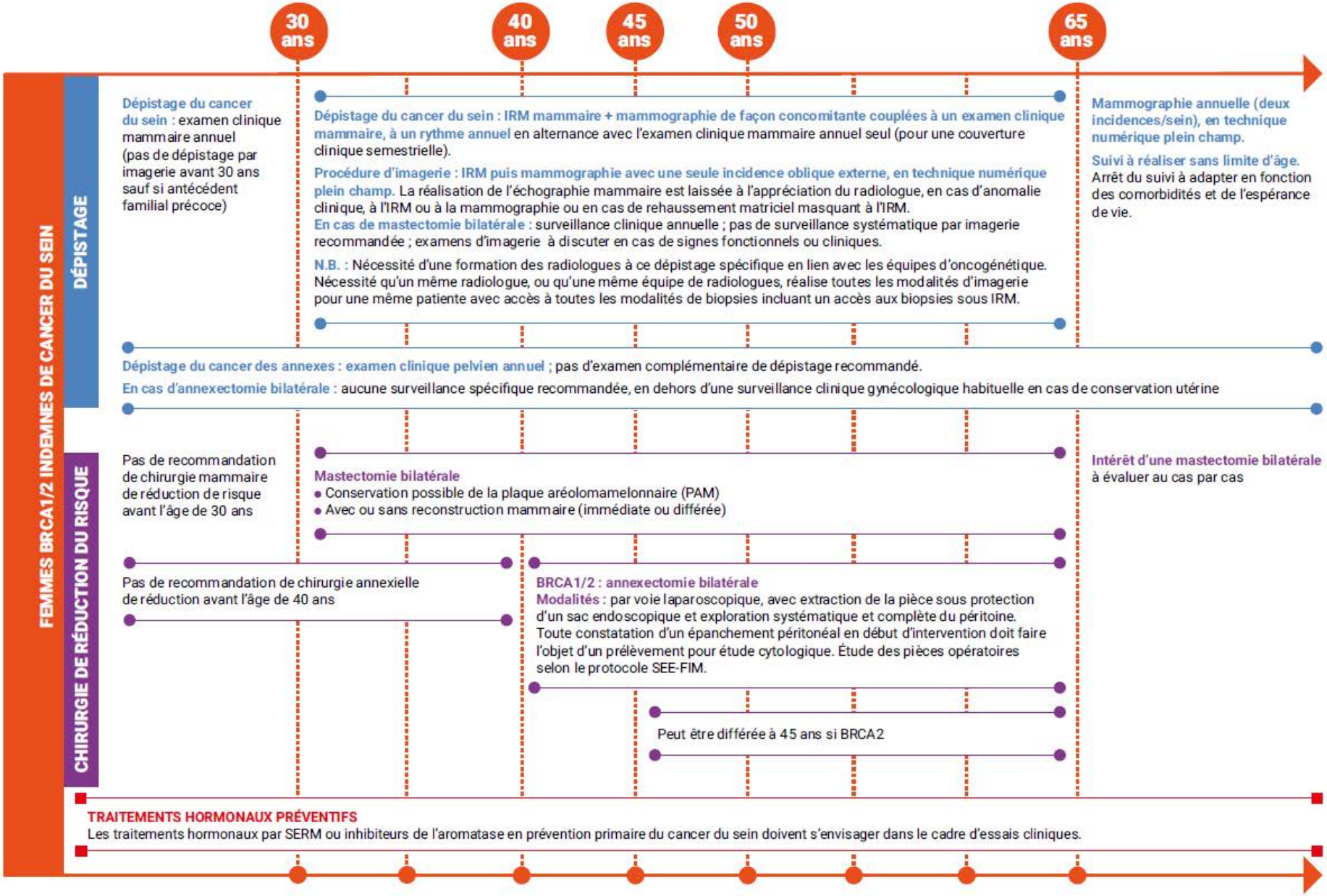
RECOMMANDATIONS DÉTECTION PRÉCOCE DU CANCER DU SEIN ET DES ANNEXES ET STRATÉGIES DE RÉDUCTION DE RISQUE

Schéma 1 FEMMES PORTEUSES D'UNE MUTATION BRCA1/2 ET INDEMNES DE CANCER

Schéma 2 FEMMES PORTEUSES D'UNE MUTATION DE BRCA1/2 ET ATTEINTES D'UN CANCER DU SEIN

2. Quel dépistage mammaire : indemnes

SCHÉMA 1 FEMMES PORTEUSES D'UNE MUTATION BRCA1/2 ET INDEMNES DE CANCER



Recommandations contraception & infertilité

CONTRACEPTION CHEZ LES FEMMES INDEMNES DE CANCER

L'utilisation d'une contraception, oestroprogestative ou progestative, quelle que soit sa voie d'administration, peut être proposée chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 indemnes de cancer du sein.

Les règles de prescription de la contraception sont les mêmes que pour les femmes de la population générale.

TRAITEMENTS DE L'INFERTILITÉ CHEZ LES FEMMES INDEMNES DE CANCER

Les règles de prise en charge de l'infertilité sont les mêmes que pour les femmes de la population générale.

Préservation de la fertilité avant chimio

PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ AVANT CHIMIOTHÉRAPIE CHEZ LES FEMMES PORTEUSES D'UNE MUTATION DE BRCA1/2 ET ATTEINTES D'UN CANCER DU SEIN

La greffe du cortex ovarien, après cryoconservation, n'est pas indiquée chez les patientes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 en raison du principe de précaution.
Les autres techniques de préservation de la fertilité peuvent être proposées en informant des limites des connaissances scientifiques.

Traitement hormonal de la ménopause

TRAITEMENT HORMONAL DE LA MÉNOPAUSE (THM)

Femmes indemnes de cancer :

- le THM peut être proposé chez les femmes symptomatiques après annexectomie bilatérale, qu'elles aient eu ou non une mastectomie;
- le THM peut se discuter chez les femmes sans symptômes climatériques mais ayant eu une annexectomie avant l'âge de 45 ans.

Femmes ayant un antécédent de cancer du sein : le THM est contre-indiqué.

Les règles de prescription du THM sont les mêmes que pour les femmes de la population générale.

Recommandations accompagnement Psy +++

ACCOMPAGNEMENT PSYCHOLOGIQUE

Une information sur la nécessité d'un accompagnement psychologique dans ces situations doit être délivrée par le clinicien à la patiente au cours du suivi lié au risque de cancer.

Cet accompagnement psychologique doit être systématiquement proposé tout au long du parcours chirurgical (prise de décision chirurgicale, vécu de l'intervention, difficultés psychiques postopératoires) et doit être effectué par un onco-psychologue ayant une connaissance approfondie de ces interventions chirurgicales.

3. Quel suivi ?

Réseau multidisciplinaire

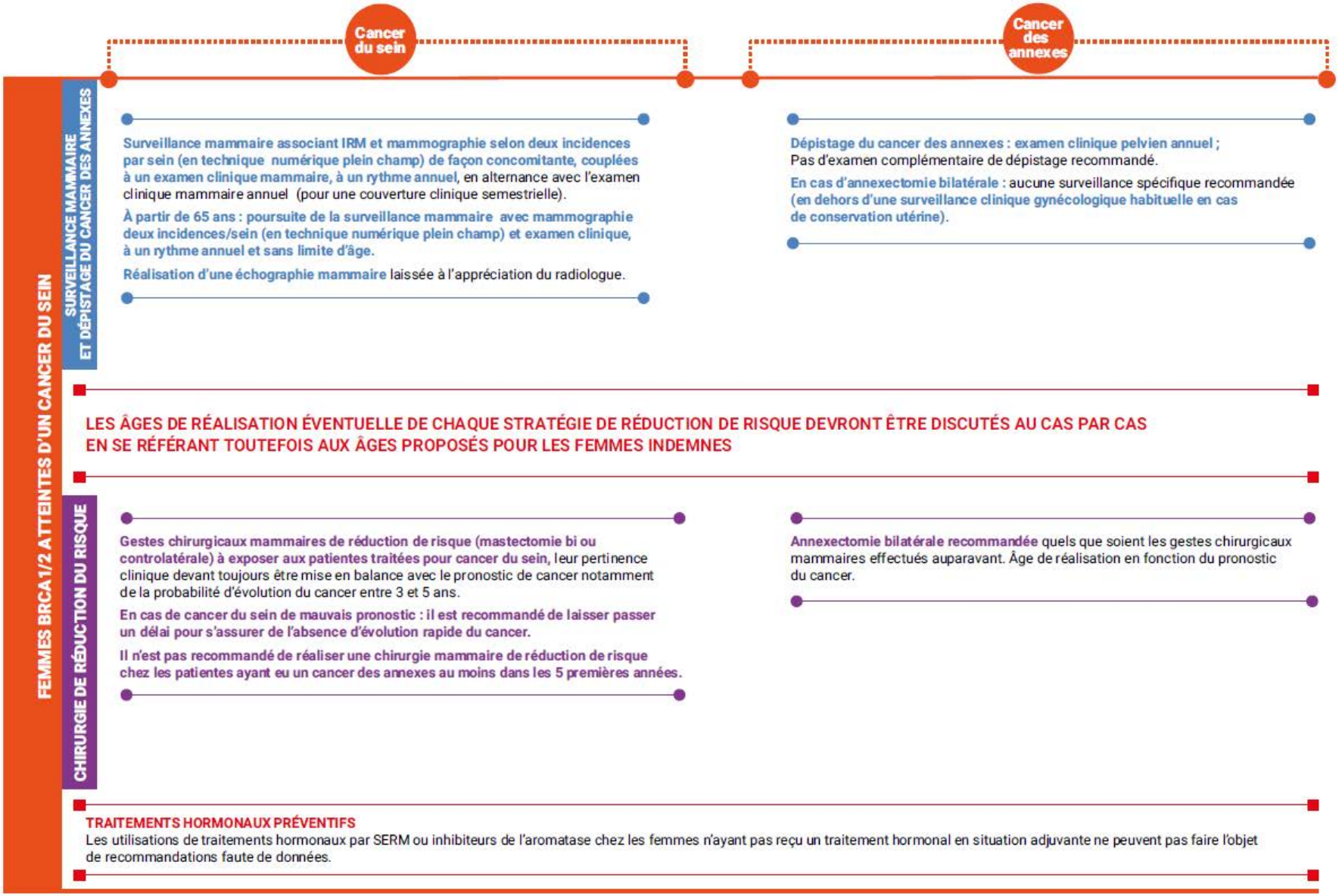
- ➔ Cancéro / Séno / Gynécologue
- ➔ Radiologue
- ➔ Chirurgien et Anapath
- ➔ Psychologue

Evaluation +++

Prise en charge APPARENTES

3. Quelle prise en charge : affectées

SCHÉMA 2 FEMMES PORTEUSES D'UNE MUTATION DE BRCA1/2 ET ATTEINTES D'UN CANCER DU SEIN



RCP OncoGénétique Saint-Louis

Inscription auprès Conseiller en Génétique

Réunion de concertation pluridisciplinaire : Décisions collectives et consensuelles

Groupe Hospitalier Universitaire SAINT-LOUIS LARIBOISIÈRE FERNAND-WIDAL

HOPITAL SAINT-LOUIS
1, Avenue Claude Vellefaux
75475 PARIS CEDEX 10
Standard : 01 42 49 49 49
International : 33 1 42 49 49 49

Policlinique Onco-Hématologique
Centre des Maladies du Sein
Docteur Marc ESPIE
Responsable

Oncologie médicale
Professeur Stéphane CULINE

Oncogénétique
Docteur O. COHEN-HAGUENAUER
Responsable
odile.cohen-haguenauer@sls.aphp.fr
Fax : 01 42 49 94 64

Secrétariat oncogénétique
Anne CONAN-FRAYSSE
Tél : 01 42 49 47 98
Fax : 01 42 49 44 73
anne.conanfraysse@sls.aphp.fr

F.F. de Conseiller en génétique
Aurélien PALMYRE
Tél: 01 42 49 45 93
Fax: 01 42 38 52 68
aurelien.palmyre@sls.aphp.fr

Ingénieur Réseau FAR-APHP
Caroline Duros
caroline.duros@sls.aphp.fr

Médecins
Professeur M. MARTY
Docteur S. BONFILS
Docteur E. BOURSTYN
Docteur F. CALVO
Docteur P. CHARVERIAT
Docteur C. CUVIER
Docteur S. FRANK
Docteur S. GIACCHETTI
Docteur H. HOCINI
Docteur I. KLOSS
Docteur M. LALLOUM
Docteur F. PERRET
Docteur L. TEIXEIRA
Docteur B. TOURNANT

Psychiatre
Docteur M. FAFOUTI

Rendez vous de consultation
01 42 49 42 62

Psychologues
K. MEBRAK
D. YOUSFI CANO
01 42 49 44 32

Cadre Supérieur Infirmier
M. RANDRIAMALALA

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

Réunion de concertation multidisciplinaire OncoGénétique

Secrétariat et inscription des dossiers : info.oncogenetique@sls.aphp.fr ou anne.conanfraysse@sls.aphp.fr ; Tel : 01 42 49 47 98 ou x 45 93

Date : XX/XX/XXXX **N° famille STL :** XXXX
Médecin présentant le dossier :
Médecin référent si différent :
Participants : ***CMS-OncoMed*** *: Marc Espié, Luis Teixeira, Christine Le Maignan,* ***OncoGénétique*** *: Caroline Duros, Aurélien Palmyre, Odile Cohen-Haguenauer* ***Radio*** *: Marcela Albiter et Cedric de Bazelaire ;* ***Oncopsy*** *: Keira Mebrak, Dalila Cano, Dr Fafouti, Natacha Espié ;* ***Chirurgie*** *: Edwige Bourstyn, Equipe Marc Revol, Equipe Maurice Mimoun, Equipe Emile Sarfati*

DONNEES D'IDENTIFICATION DU PATIENT : **NIP**
NOM usuel **Autre nom** **Prénom**
Date de Naissance

Médecin traitant
Autre correspondant

STATUT DE L'ENQUETE ONCOGENETIQUE
1. PERSONNELLE
En cours gènes étudiés :
Description mutation : **Gène** : XXXX **Ortho** : XXXX
Score individuel de risque BOADICEA :
2. FAMILIALE : SUIVI APPARENTE,
Préciser autre Centre : **Reference N° Famille**
Description mutation : Gène : XXXX **Ortho : XXXX:**
Score Familial de risque EISINGER : **MANCHESTER :**

SITUATION CLINIQUE
1. Statut : Asymptomatique **Affecté(e)**
2. Résumé clinique : histoire de la maladie

QUESTION POSEE A LA RCP
Diagnostique **Thérapeutique** **Prévention du risque**

DECISION DE LA RCP

Programme Personnalisé de Suivi (PPS)

&

Démarche Nationale INCa

Maillage de réseaux dont Femmes à Risque APHP

Odile Cohen-Haguenauer : UF-OG, SOM, CMS, Hôpital Saint-Louis

Base de données Sein à risque APHP

Patientes porteuses de mutations : « PPS » (Programme Personnalisé de Suivi)

Gérée sur logiciel MediFirst-Genetics

Confidentialité +++

Groupe Hospitalier Universitaire SAINT-LOUIS LARIBOISIÈRE FERNAND-WIDAL

HOPITAL SAINT-LOUIS
1, Avenue Claude Vellefaux
75475 PARIS CEDEX 10
Standard : 01 42 49 49 49
International : 33 1 42 49 49 49

Policlinique Onco-Hématologique
Centre des Maladies du Sein
Docteur Marc ESPIE
Responsable

Oncologie médicale
Professeur Stéphane CULINE

ONCOGENETIQUE
Docteur O. COHEN-HAGUENAUER
Responsable
odile.cohen-haguenauer@sls.aphp.fr
Fax : 01 42 49 94 64

F.F. de Conseiller en génétique
Aurélien PALMYRE
Tél: 01 42 49 45 93
Fax: 01 42 38 52 68
aurelien.palmyre@ sls.aphp.fr

Secrétariat oncogénétique
Anne CONAN-FRAYSSE
Tél : 01 42 49 47 98
Fax : 01 42 49 44 73
anne.conan-frayse@sls.aphp.fr

Ingénieur Réseau FAR-APHP
Caroline Duros
caroline.duros@sls.aphp.fr

Médecins
Professeur M. MARTY
Docteur S. BONFILS
Docteur E. BOURSTYN
Docteur F. CALVO
Docteur P. CHARVERIAT
Docteur C. CUVIER
Docteur S. FRANK
Docteur S. GIACCHETTI
Docteur H. HOCINI
Docteur I. KLOSS
Docteur M. LALLOUM
Docteur F. PERRET
Docteur L. TEIXEIRA
Docteur B. TOURNANT

Psychiatre
Docteur M. FAFOUTI

Rendez vous de consultation
01 42 49 42 62

Psychologues
K. MEBRAK
D. YOUSFI CANO
01 42 49 44 32

Cadre Supérieur Infirmier
M. RANDRIAMALALA
01 42 49 97 08

Assistante Sociale
01 42 49 93 08

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

PROGRAMME PERSONNALISE DE SUIVI
Syndrome Sein/ ovaire

Nom :

Prénom :

Date de Naissance :

Type de risque :

Date d'établissement du programme :

SURVEILLANCE/ DÉPISTAGE	Fréquence	Date prochain examen
Au niveau mammaire		
Examen clinique mammaire	Semestrielle	
IRM mammaire en seconde semaine de cycle	Annuelle	
Mammographie numérisée dans une même période de deux mois que l'IRM +/- échographie	Annuelle	
Au niveau ovarien		
Echographie pelvienne	Annuelle	
Facultatif : Ca 125	Annuelle	
Discuter d'une chirurgie de réduction du risque		
Annexectomie bilatérale à partir de … … (année) (en fonction de la fiche et de l'histoire familiale)		
Mastectomie à partir … … (année)		
Un bilan complet est nécessaire avant toute grossesse		

Ce programme personnalisé de suivi sera adapté en fonction des résultats des examens, de l'évolution de votre histoire familiale, et de l'amélioration des connaissances scientifiques.

Le cas échéant, Il ne remplace pas la surveillance mise en place après un cancer mais vient en complément de celle-ci.

Dr Odile Cohen-Haguenauer
Responsable des consultations d'oncogénétique
MCU-PH de Cancérologie-1ère classe

Exonération
Ticket modérateur :

décret no 2016-1185
du 30 août 2016

Référence HAS 2014 :
Recommandations

1. Haut risque Génétique avec mutation
2. Haut risque Génétique sans mutation
3. Risque élevé

Groupe Hospitalier Universitaire SAINT-LOUIS LARIBOISIÈRE FERNAND-WIDAL

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

HOPITAL SAINT-LOUIS
1, Avenue Claude Vellefaux
75475 PARIS CEDEX 10
Standard : 01 42 49 49 49
N° F.I.N.E.S.S. 750100075

Unité Fonctionnelle d'ONCOGENETIQUE
Docteur O. COHEN-HAGUENAUER
Responsable ; Co-coordinatrice du Réseau INCa SAR-APHP
odile.cohen-haguenauer@aphp.fr
Service d'Oncologie médicale
Pr Stéphane CULINE & Pôle HOR

Secrétariat oncogénétique
et rendez-vous de consultation
Karine CLEMENCE
Tél. 01.42.49.47.98
Fax : 01.42 38 52 68
oncogenetique.sls@aphp.fr

Conseillers en génétique
Rabia BENKORTEBI
rabia.benkortebi@aphp.fr
Tél : 01.42.49.45.93 / 98.36
Fax : 01.42.38.52.68

Ingénieur Réseau FAR-APHP
Caroline DUROS
caroline.duros@aphp.fr
Tél : 01.42.49.96.87
Fax : 01.42.38.52.68

Cadre de Santé
Tél : 01.42.49.97.08

Centre Maladies du Sein
Responsable Docteur Marc ESPIÉ
Psychologues
L. LOCATELLI
K. MEBRAK
D. YOUSFI CANO

Assistante Sociale
Tél. 01.42.49.93.08

Paris, le

A l'attention du
Service du contrôle médical
Caisse d'assurance maladie

CERTIFICAT MEDICAL

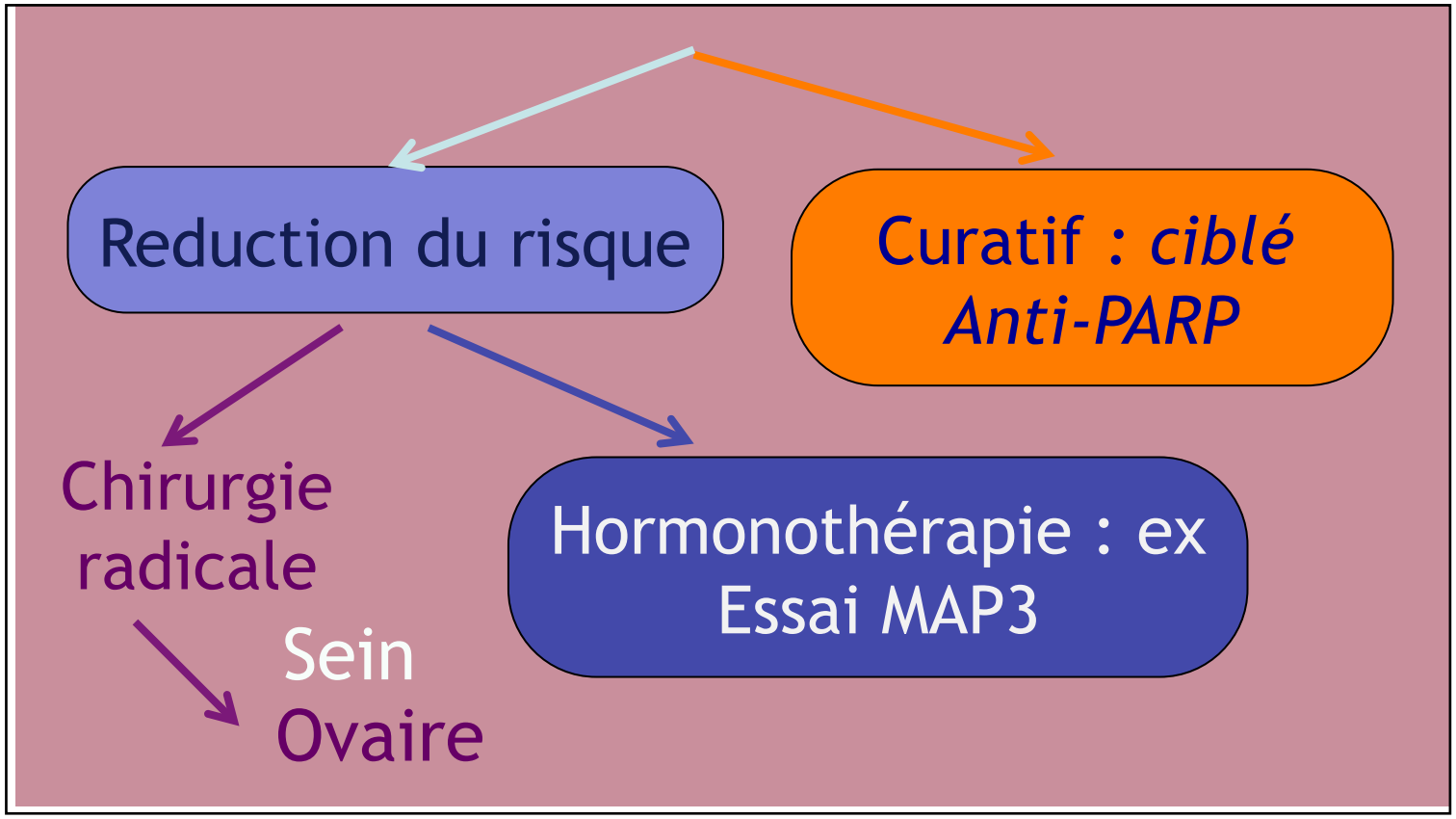
Je soussignée, Docteur Odile COHEN-HAGUENAUER, spécialiste en oncogénétique et responsable de l'Unité Fonctionnelle de l'hôpital Saint-Louis, certifie que les éléments du dossier de ----------
---------- **né(e)**----------,
justifient l'exonération du ticket modérateur pour les examens de dépistage du cancer du sein (IRM mammaire haute résolution ; mammographie et en particulier numérisée plein champ ; et/ou échographie laissée à l'évaluation du radiologue) au titre du décret paru au journal officiel le 01/09/2016 selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) relatives : (i) au plan administratif, à ne plus astreindre certaines personnes à risque à une participation aux frais relatifs aux actes de techniques de dépistage ; (ii) au plan médical, à l'indication de ces examens (recommandations HAS de mai 2014).

Certificat établi à la demande de l'intéressé(e) pour faire valoir ce que de droit.

CONFIDENTIEL

Dr Odile Cohen-Haguenauer
Responsable de l'Unité Fonctionnelle d'Oncogénétique
MCU-PH de Cancérologie-hors classe

4. Quels traitements ?



Traitements chirurgicaux

&

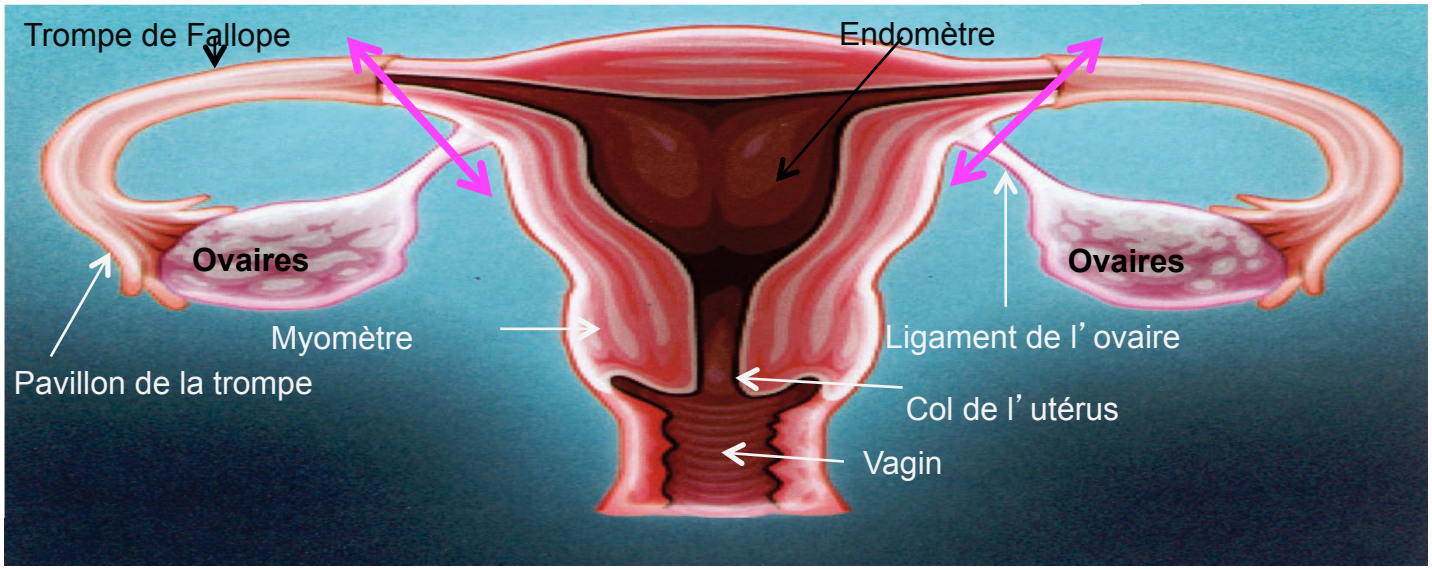
Démarche Oncogénétique

Odile Cohen-Haguenauer : UF-OG, SOM, CMS, Hôpital Saint-Louis

L'annexectomie bilatérale prophylactique

Ablation bilatérale des ovaires et des trompes de Fallope, dans un contexte de syndrome Sein/Ovaire à titre de prévention du risque de cancer de l'ovaire

- Peut être proposée à titre prophylactique dans un contexte de mutation génétique identifiée sur les gènes BRCA1 ou BRCA2*;
  Conséquence: Ménopause immédiate et arrêt de la surveillance radiologique.
- Démarche pluridisciplinaire, rigoureuse avec implication de la patiente à tous les stades de la réflexion (délai de 4 mois minimum) ;



Recommandation de surveillance du Réseau Sein à risque APHP :

Age de la recommandation	Facteurs modulant l'âge de la recommandation
À partir de 40 ans dans le cas d'une mutation du gène BRCA1	Age adapté selon l'âge de survenue du ou des cancer(s) de l'ovaire dans la famille : •dans l'éventualité d'ATCD documenté avant 45 ans, peut être discutée dès 35 ans (si projet parental accompli) ne pas discuter en absence de cas précoces
A partir de 45 ans dans le cas d'une mutation du gène BRCA2	À partir de 50 ans en l'absence de cancer de l'ovaire documenté dans la famille

Note importante : les informations précises et de référence concernant ces interventions délicates **relèvent d'une consultation avec un spécialiste de chirurgie gynécologique**. Les schémas qui figurent ici sont transmis en réponse à une demande, à titre indicatif et de façon informelle, à l'occasion d'un rendu de résultat d'oncogénétique, conjointement aux recommandations de suivi personnalisé clinique et d'imagerie spécialisée annuelle indispensables sous forme d'un Programme Personnalisé de Suivi (PPS).

Dr Odile Cohen-Haguenauer, OncoGénétique, Hôpital Saint-Louis, RV: 01 42 49 42 62 ; secret : 01 42 49 47 98

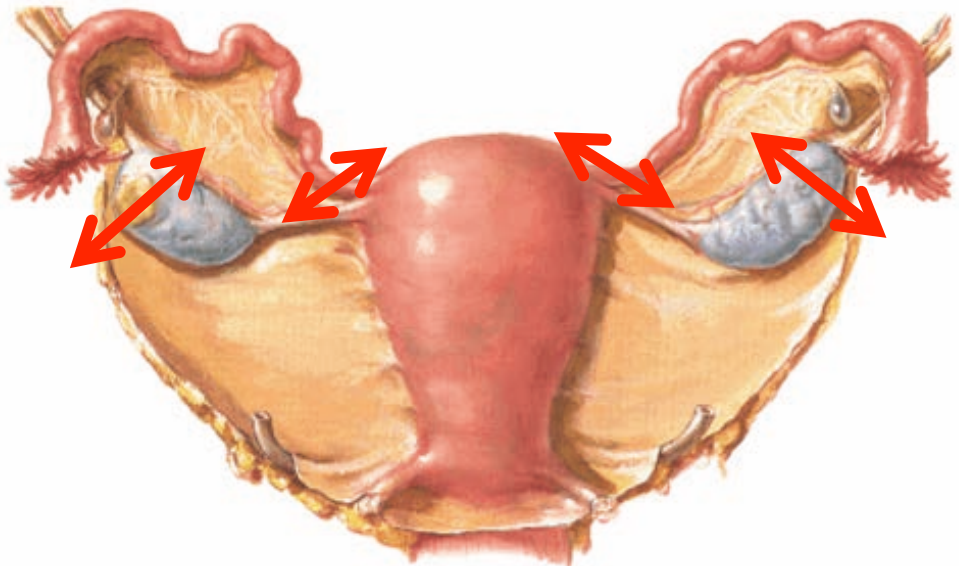
Odile Cohen-Haguenauer : UF-OG, SOM, CMS, Hôpital Saint-Louis

Fimbriectomie radicale ?

- PHRC national 2011 : ≥ 35 ans, BRCA1/2 ou famille sein/ovaire refusant l'annexectomie bilatérale
  - Réalisation d'une fimbriectomie
  - Ovariectomie à 50 ans

- Fimbriectomie = Résection trompe + portion de l'ovaire au contact de la fimbria en préservant au maximum l'apport sanguin infindibulo-pelvien

- Objectif principal : taux de survenue de cancer séreux après fimbriectomie



Leblanc E et al., Gynecol Oncol 2011

Mastectomie de réduction du risque

Pour qui ?

1. Femme mutée indemne
2. Femme mutée avec antécédent de cancer
3. Femmes sans mutation ?
    i. Après test génétique
    ii. Sans test génétique

Mastectomie de réduction du risque

Quand ?

1. Temps de la patiente avant temps médical
2. IRM préalable
    i. Susceptible de hâter ou de différer les indications
3. Femme mutée avec antécédent de cancer
    i. Avant ou après traitement ?
    ii. Contemporain de la reconstruction
4. Femme mutée sans antécédent de cancer
    i. Quelles lésions trouve t'on et où ?
    ii. Modalités au cas par cas

Mastectomie de réduction du risque

Comment : Mastectomie?

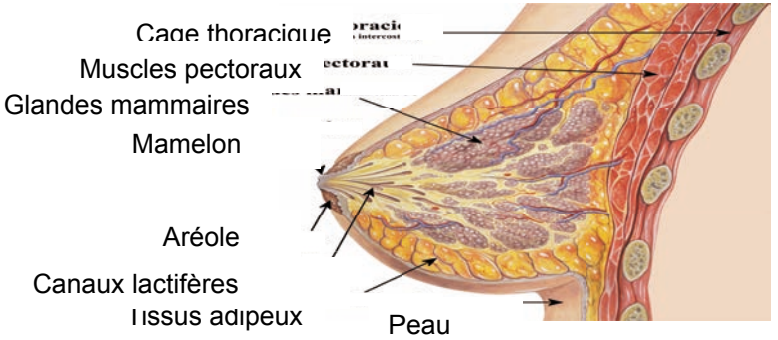
1. Modalité mastectomie et reconstruction varie selon traitement antérieur ou indemne
2. Trois types de Mastectomie
    i. Radicale
    ii. Mastectomie sous-cutanée avec conservation de la peau SANS la PAM
    iii. Mastectomie sous-cutanée avec conservation de la peau ET de la PAM

Odile Cohen-Haguenauer : UF-OG, SOM, CMS, Hôpital Saint-Louis

Les différents types de mastectomie préventive

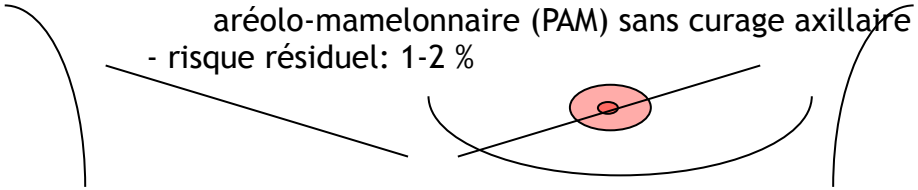
Note importante : les informations précises et de référence concernant ces interventions délicates **relèvent d'une consultation avec un spécialiste de chirurgie plastique et reconstructrice**. Les schémas qui figurent ici sont transmis en réponse à une demande, à titre indicatif et de façon informelle, à l'occasion d'un rendu de résultat d'oncogénétique, conjointement aux recommandations de suivi personnalisé clinique et d'imagerie spécialisée annuelle indispensables.

Dr Odile Cohen-Haguenauer, OncoGénétique, Hôpital Saint-Louis, RV: 01 42 49 42 62 ; secret : x 47 98



Mastectomie radicale :

- ablation de la glande mammaire emportant la peau et la plaque aréolo-mamelonnaire (PAM) sans curage axillaire
- risque résiduel: 1-2 %



Reconstruction par prothèse mammaire, lambeau dorsal ou lambeau abdominal (DIEP) associée à une reconstruction de la PAM (aréole + mamelon)

Mastectomie avec conservation de l'étui cutané et de la PAM :

- ablation de la glande mammaire
- conservation de la peau et de la PAM
- risque résiduel: 5-7 %

Reconstruction par prothèse mammaire

Mastectomie avec conservation de l'étui cutané sans la PAM :

- ablation de la glande mammaire et de la plaque aréolo-mamelonnaire
- conservation de la peau
- risque résiduel: 2-5 %

Reconstruction par prothèse mammaire, puis de l'aréole par tatouage bilatéral ou greffe de peau autologue, et du mamelon par greffe d'une partie du mamelon controlatéral ou enroulement d'un petit lambeau cutanéo-graisseux local

Pour info, Mastectomie radicale modifiée de Patey : uniquement en cas de cancer avéré, ablation glandes mammaires, curage des ganglions lymphatiques du creux axillaire, co

Mastectomie de réduction du risque

Comment : reconstruction ?

1. Après chirurgie radicale +/- RTE
    1. Lambeau grand dorsal
    2. DIEP
    3. BRAVA
2. Sur sein non traité
    1. Prothèse
    2. Tissus autologues : lipofilling
    3. Matrices synthétiques : Effets secondaires

Traitements médicaux

&

Démarche Oncogénétique

Odile Cohen-Haguenauer : UF-OG, SOM, CMS, Hôpital Saint-Louis

Alternatives en prévention du risque mammaire : (chimio) hormonoprévention

◉ Tamoxifène : Essai randomisé : *NSABP-1*

- 13388 femmes Gail ≥1,67% en 5 ans : 5 ans Tamoxifène vs placebo
- Suivi 4,2 ans; **RR= 0.56, (95% CI: 0.43 -0.72)**

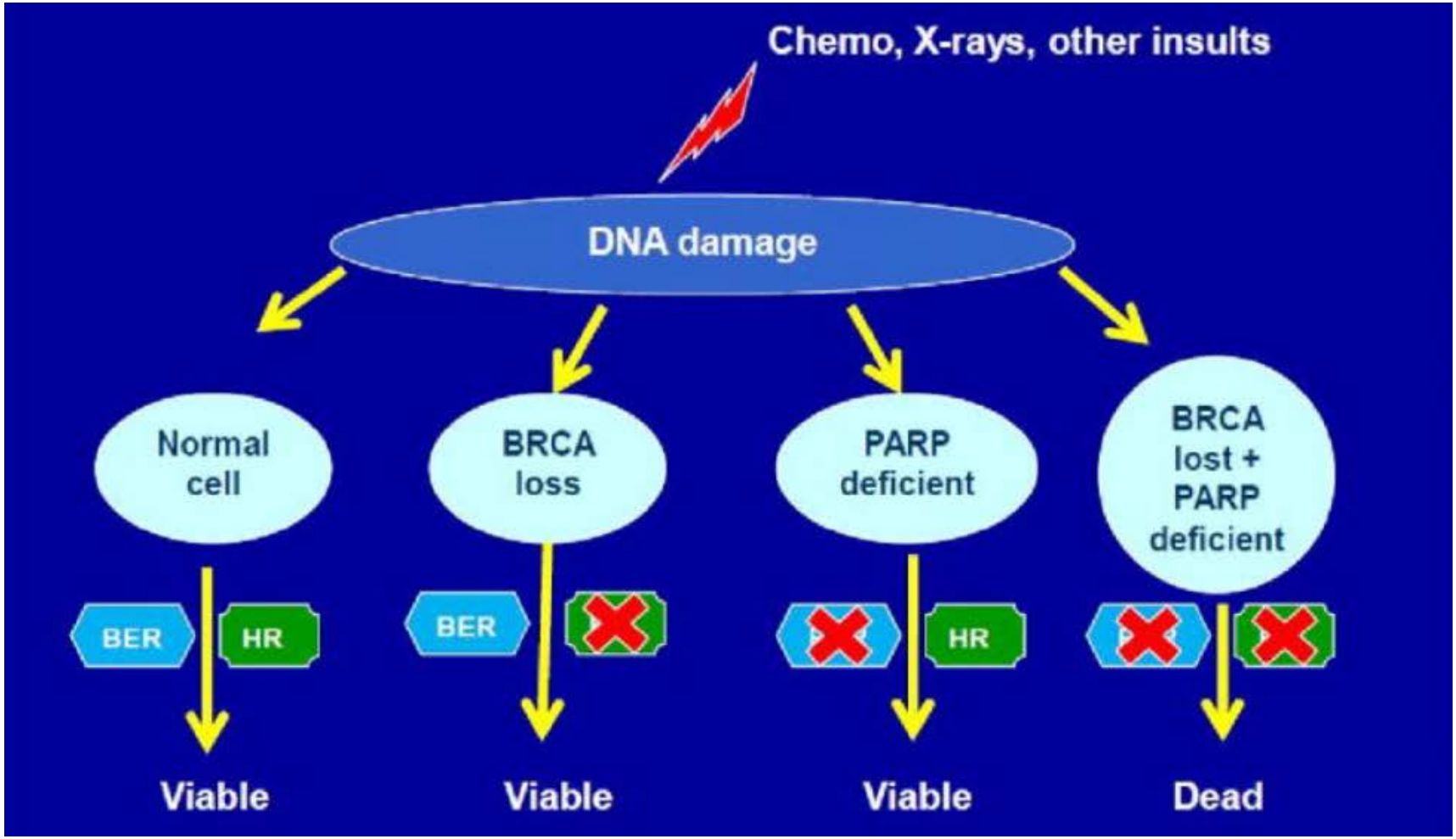
◉ Inhibiteurs d'aromatase (patientes ménopausées)

- Essai MAP3
  - Exemestane, non mutées à risque
  - HR=0,35 (0,18-0,70)
- Essais IBIS2 (*Cuzick J, ASCO 2013*) (anastrozole) : randomisé vs placebo; 3864 femmes incluses avec facteurs de risque personnels et/ou familiaux, HR=0,47 (0,32-0,68)
- Essai LIBER (letrozole) : randomisé vs placebo, patientes porteuses de mutation BRCA1/2; résultats en attente

Pas d'AMM en prévention en France

Odile Cohen-Haguenauer : UF-OG, SOM, CMS, Hôpital Saint-Louis

Thérapies ciblées : Inhibiteurs de PARP induisant une létalité synthétique



Anders CK, Clin Cancer Res 2010

Inhibiteurs de PARP : essais réalisés

- **Ovaire** (*Sessa C, Ann Oncol 2011*) : essais de phase I et de phase II
  - En combinaison tumeurs platinosensibles
  - En combinaison tumeurs platinorésistantes
  - En traitement d'entretien : essai de phase II pour cancer de l'ovaire séreux platino-sensible en rechute
    - Augmantation survie sans progression (8,4 vs 4,8 mois)
    - Pas d'augmentation survie totale
    - Congrès American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2013 : étude en sous-groupe essai de phase II olaparib en entretien : patients porteurs de mutation BRCA avec tumeurs platino-sensibles en récidive : population tirant le plus de bénéfice de l'olaparib en entretien ➔ planification des essais de phase III

- **Sein** : essais de phase I et de phase II dans des tumeurs triples négatives, et/ou chez des patients porteurs de mutation BRCA

Inhibiteurs de PARP essais réalisés /en cours

- **Ovaire**
  - **SOLO**: olaparib monothérapie randomisé vs placebo ; mutation BRCA; tumeurs platino-sensibles **: SOLO1** entretien 1è ligne ; **SOLO2** : 2è ligne
  - **PAOLA**
  - **ARIEL 3** (avec ou sans mutation BRCA): rucaparib monothérapie (randomisé vs placebo) tumeurs platino-sensibles en rechute
  - **TESARO** (mutation BRCA constitutionnelle ou haut grade séreux) : niraparib en entretien (randomisé vs placebo) pour tumeurs platinosensibles
- **Sein**
  - **BROCADE** (mutation BRCA constitutionnelle) : 1ère ligne métastatique ou récidive locale : essai randomisé association veliparib + chimiothérapie vs chimio seule
  - **EMBRACA** (mutation BRCA constitutionnelle): BMN 673(randomisé vs placebo) en nième ligne métastatique
  - **OLYMPIA :** (mutation BRCA constitutionnelle) : **Olaparib en entretien, cancer du sein localement avancé**
  - **et OLYMPIAD :** (mutation BRCA constitutionnelle) : 1ère ligne métastatique : essai randomisé association Olaparib + chimiothérapie vs chimio seule EFFICACITÉ publication Robson et al, 2017

Réseaux INCa de prise en charge, Maillage national :

PPS &

Harmonisation des pratiques

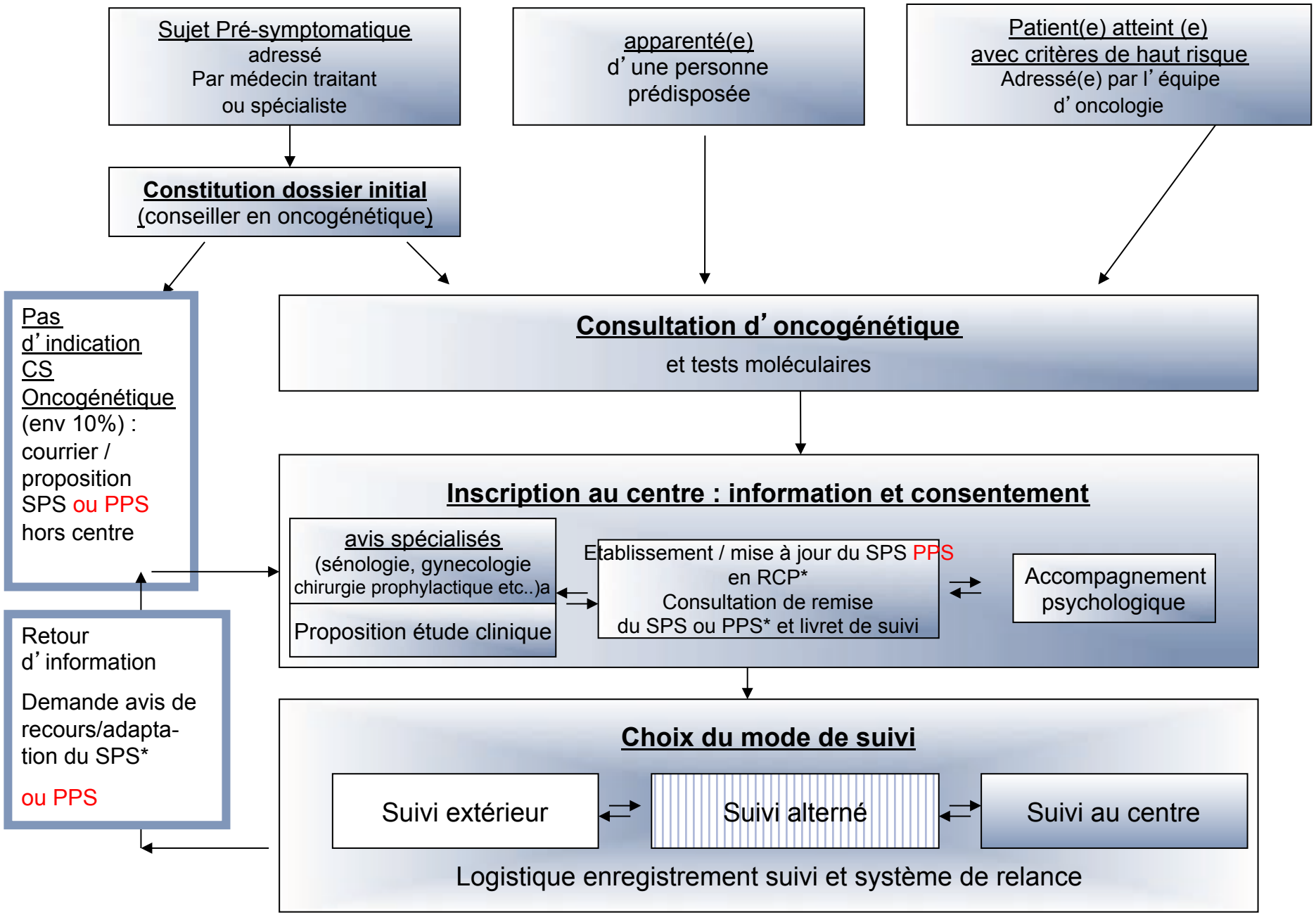
Odile Cohen-Haguenauer : UF-OG, SOM, CMS, Hôpital Saint-Louis

Harmonisation des pratiques

- 1°PPS (projet personnalisé de suivi) harmonisé
- 2°RCP oncogénétique Sein APHP
  - Trimestrielle : Dossiers les plus complexes
  - Logiciel institutionnel ARKDOS
- 3°Harmonisation nationale
  - Réseau GPCOSAT
  - Réseau PHARE (Bretagne & Poitou-Charentes)
  - Groupe Génétique et Cancer
  - Synthèse nationale réseaux labellisés INCa

- Importance de la veille bibliographique

Parcours du patient et PPS: recrutement prospectif centre APHP Sein héréditaire



* SPS : ou PPS = terminologie INCa schéma personnalisé de suivi, RCP: réunion ce concertation pluridisciplinaire

Cancer du sein familial:

Prise en charge chez les femmes sans Mutation retrouvée ?

Recommandations HAS 2014

Odile Cohen-Haguenauer : SOM, CMS, Hôpital Saint-Louis

Famille à haut risque BRCA1/2 neg

1. Priorité à la prise en charge : référence aux recommandations de la HAS 2014

i. Hiérarchie des données génétique formelle
ii. Situation assimilable au haut risque génétique
iii. Situation de Risque élevé

Odile Cohen-Haguenauer : UF-OG, SOM, CMS, Hôpital Saint-Louis

Recommandations HAS mai 2014

Maintien d'une surveillance à haut risque dans le contexte d'une histoire familiale saillante :

- Critères pré-requis a priori remplis pour un test génétique constitutionnel BRCA1/2
- Pas de mutation identifiée
- Selon les indicateurs professionnels, haut risque en rapport avec l'histoire familiale à prendre en considération
- Maintien de la surveillance, essentiel en particulier modalités chez la femme jeune (mammo seule inopérante)

Recommandations HAS Mai 2014

La notion de risque très élevé ou élevé couvre les situations où :

- il y a eu consultation d'Oncogénétique avec des critères d'orientation appropriés
- et un résultat de test génétique non concluant, c-a-d sans identification de mutations sur les gènes BRCA1/2 associés au risque le plus élevé de cancers du sein et/ou de l'ovaire
- On considère donc qu'un risque d'ordre familial demeure soit « très élevé » soit « élevé » selon des indicateurs professionnels

Recommandations HAS 2014 : Focus

HAS Actualités & Pratiques

FOCUS

Cancer du sein : modalités spécifiques de dépistage pour les femmes à haut risque

Quelles sont les situations qui imposent des modalités spécifiques de dépistage du cancer du sein ?

Parmi l'ensemble des facteurs de risque de cancer du sein étudiés, quatre situations ont été identifiées pour lesquelles des modalités de dépistage spécifiques différentes du programme de dépistage organisé sont recommandées. En dehors des femmes porteuses d'une mutation des gènes BRCA 1 ou 2 (recommandations de l'Inca en cours d'actualisation sur cette situation), ce dépistage spécifique concerne les femmes qui ont un antécédent personnel de cancer du sein, de carcinome canalaire ou lobulaire *in situ* ou d'hyperplasie canalaire ou lobulaire atypique, les femmes qui ont subi une irradiation thoracique médicale à haute dose (notamment dans le cadre du traitement d'une maladie de Hodgkin) et celles qui présentent certains antécédents familiaux de cancer du sein.

En cas d'antécédent de lésions mammaires, en quoi consiste la surveillance ?

Si la femme a eu un cancer du sein ou un carcinome canalaire *in situ*, un examen clinique doit être réalisé tous les 6 mois pendant les 2 ans qui suivent la fin du traitement puis tous les ans. Une mammographie annuelle unilatérale ou bilatérale doit aussi être effectuée, éventuellement suivie d'une échographie.

En cas d'antécédent d'hyperplasie canalaire ou lobulaire atypique ou de carcinome lobulaire *in situ*, la réalisation d'une mammographie annuelle pendant 10 ans, en association éventuelle avec une échographie, est recommandée.

Si, au terme de cette période de 10 ans, la femme a 50 ans ou plus, elle est incitée à participer au programme national de dépistage organisé.

Si, au terme de cette période de 10 ans, la femme a moins de 50 ans, une mammographie en association éventuelle avec une échographie lui sera proposée tous les 2 ans jusqu'à l'âge de 50 ans. La femme sera ensuite incitée à participer au programme national de dépistage organisé.

En cas d'antécédent d'irradiation thoracique à haute dose, quels sont les examens préconisés ?

En cas d'antécédent d'irradiation thoracique médicale à haute dose (pour maladie de Hodgkin), il est recommandé d'effectuer un examen clinique et une IRM tous les ans, à partir de 8 ans après la fin de l'irradiation (au plus tôt à 20 ans pour l'examen clinique et 30 ans pour l'IRM). Et, en complément, une mammographie annuelle (une incidence oblique) et une éventuelle échographie sont recommandées.

En cas d'antécédent familial de cancer du sein, quelles sont les modalités de dépistage recommandées ?

En cas d'antécédent familial de cancer du sein avec score d'Eisinger d'indication de la consultation d'oncogénétique ≥ 3 et en l'absence d'identification d'une mutation BRCA 1 ou 2 dans la famille (ou en cas de recherche non réalisée), c'est à l'oncogénéticien d'évaluer le niveau de risque personnel de cancer du sein de la femme, au vu de son arbre généalogique et de son âge. Le risque peut être considéré comme élevé ou très élevé.

POUR EN SAVOIR PLUS

« Cancer du sein : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage »

Recevez gratuitement Actualités & Pratiques
ABONNEZ-VOUS SUR LE WEBZINE DE LA HAS
www.has-sante.fr

En revanche en cas de mutation BRCA 1 ou 2 identifiée au sein de la famille mais non retrouvée chez la femme, aucun dépistage spécifique n'est recommandé.

Quid du suivi en cas de risque très élevé ?

En cas de risque très élevé, il est recommandé de proposer aux femmes atteintes de cancer du sein (ou de l'ovaire), à leurs apparentées au premier degré et à leurs nièces par un frère, une surveillance mammaire identique à celle réalisée chez les femmes ayant une mutation des gènes BRCA 1 ou 2. La recommandation de l'Inca pour cette prise en charge est en cours de modification. Jusqu'à ce qu'elle soit actualisée, les modalités de suivi prévoient :

- à partir de l'âge de 20 ans, une surveillance clinique tous les 6 mois ;
- à partir de l'âge de 30 ans, un suivi annuel par imagerie mammaire (examen par IRM et mammographie ± échographie en cas de seins denses sur une période de 2 mois maximum).

Les situations justifiant d'un suivi radiologique plus précoce sont discutées au cas par cas.

Quid du suivi en cas de risque élevé ?

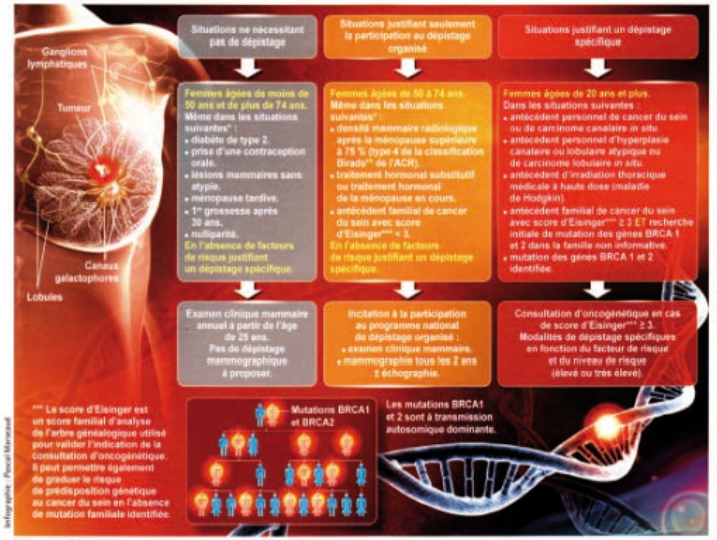
En cas de risque élevé, il convient de commencer la surveillance radiologique 5 ans avant l'âge du diagnostic de cancer du sein chez l'apparentée la plus jeune (apparentée au premier degré ou nièce par un frère).

Les modalités de cette surveillance sont modulées selon l'âge de la patiente.

Elles prévoient :

- à partir de l'âge de 20 ans, un examen clinique annuel ;
- avant l'âge de 50 ans (et au plus tôt à partir de 40 ans), une mammographie annuelle (en association éventuelle avec une échographie mammaire). Les situations justifiant d'un suivi radiologique plus précoce (avec IRM mammaire éventuelle) sont discutées au cas par cas ;
- à partir de 50 ans, une mammographie, en association éventuelle avec une échographie mammaire, est proposée tous les 2 ans (c'est-à-dire participation au programme national de dépistage organisé). ■

Cancer du sein : modalités de dépistage en fonction du risque



*** Le score d'Eisinger est un score familial d'analyse de l'arbre généalogique utilisé pour valider l'indication de la consultation d'oncogénétique. Il peut permettre également de graduer le risque de prédisposition génétique au cancer du sein en l'absence de mutation familiale identifiée.

Infographie : Pascal Marchand

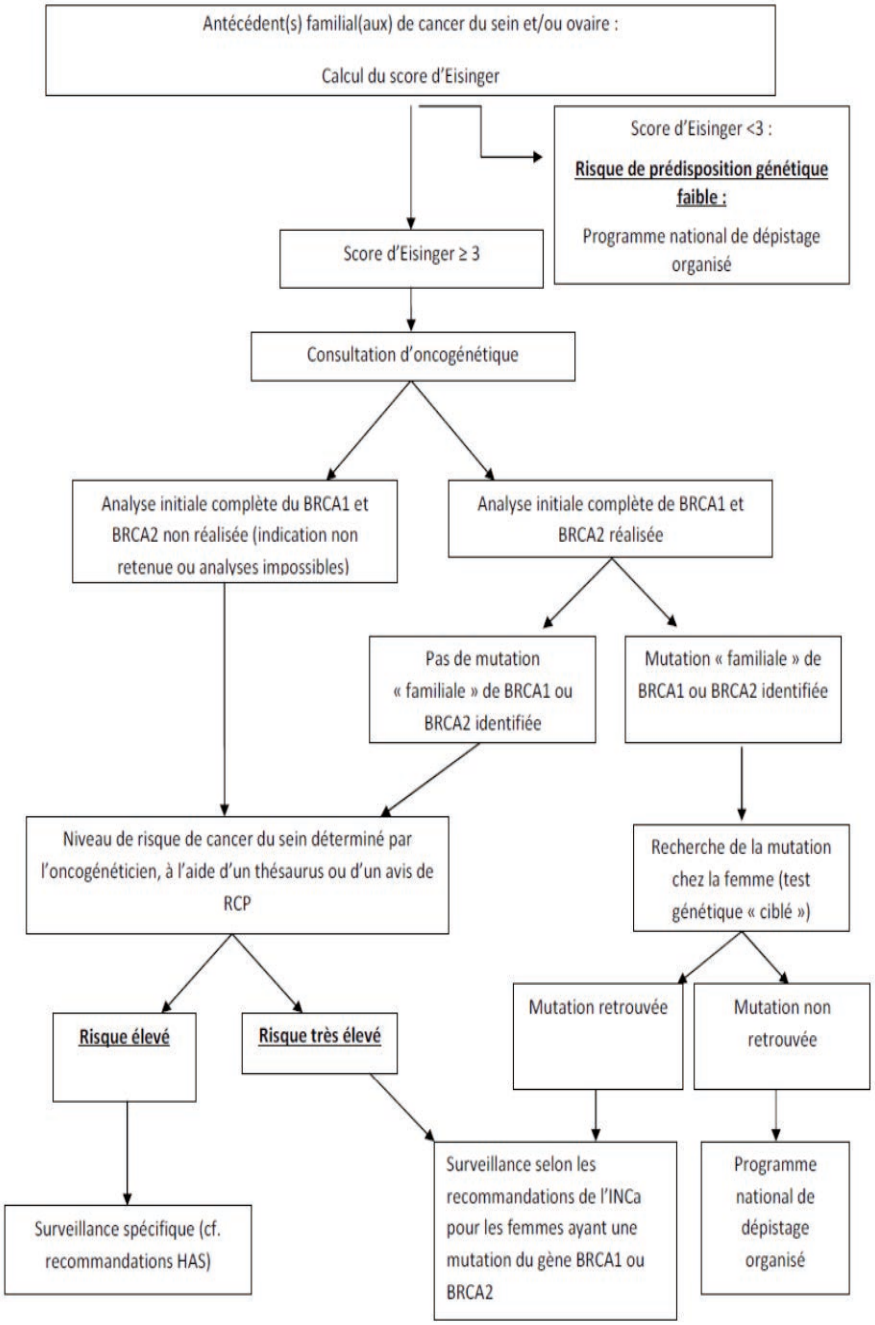
* Listes non exhaustives.

** Birads (*Breast Imaging Reporting And Data System*) : classification internationale établie par l'*American College of Radiology* (ACR). Les images mammographiques sont classées en catégories dites ACR en fonction du degré de suspicion de leur caractère pathologique.

Éditeur : Haute Autorité de santé – 2, avenue du Stade-de-France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX – Tél. : 01 55 93 70 00 – www.has-sante.fr – Directeur de la publication : Pr Jean-Luc Harousseau – Comité éditorial : Pr Jean-Michel Chabot, Arielle Fontaine, Dr Cédric Grouchka, Dr Michel Laurence, Thomas Le Ludec, Dominique Maigne, Christiane Rossatto, Dr Jean-Patrick Sales, Dr Frank Stora, Dr Jean-François Thébaut – Conception-rédaction : Arielle Fontaine – Réalisation maquette : Valérie Combe – Dépôt légal : juin 2014 – ISSN : 1968-9268.

HAS Mai 2014

Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage



Odile Cohen-Haguenauer : UF-OG, SOM, CMS, Hôpital Saint-Louis

RECOMMANDATIONS HAS 2014

DÉPISTAGE DU CANCER DU SEIN EN FRANCE : IDENTIFICATION DES FEMMES À HAUT RISQUE* ET MODALITÉS DE DÉPISTAGE

** HORS MUTATION DES GÈNES BRCA1 & 2*

Odile Cohen-Haguenauer : UF-OG, SOM, CMS, Hôpital Saint-Louis

Situations nécessitant un dépistage spécifique

1. Antécédent personnel de cancer du sein ou de carcinome canalaire in situ :

- Un examen clinique tous les 6 mois pendant 2 ans puis annuellement.
- Une mammographie annuelle, unilatérale ou bilatérale selon le type de chirurgie réalisé en association avec une éventuelle échographie mammaire en fonction du résultat de la mammographie.
- Dans l'attente d'études de niveau de preuve suffisant, ce suivi est recommandé sans limite de durée.

2. Antécédent d'irradiation thoracique médicale à haute dose (antécédent d'irradiation pour maladie de Hodgkin)

•Un examen clinique annuel à partir de 8 ans après la fin de l'irradiation et au plus tôt à 20 ans.

•Une IRM mammaire annuelle doit être effectuée à partir de 8 ans après la fin de l'irradiation et au plus tôt à 30 ans.

•En complément de l'IRM réalisée en premier examen, la HAS recommande la réalisation d'une mammographie annuelle (une incidence oblique) en association avec une éventuelle échographie mammaire.

•Dans l'attente d'études de niveau de preuve suffisant, ce suivi est recommandé sans limite de durée

3. Antécédent personnel d'hyperplasie canalaire atypique, d'hyperplasie lobulaire atypique ou de carcinome lobulaire in situ

•réalisation d'une mammographie annuelle pendant 10 ans, en association éventuelle avec une échographie mammaire en fonction du résultat de la mammographie.

•Si, au terme de cette période de 10 ans, la femme a 50 ans ou plus, elle doit être incitée à participer au programme national de dépistage organisé.

•Si, au terme de cette période de 10 ans, la femme a moins de 50 ans, une mammographie en association éventuelle avec une échographie mammaire lui sera proposée tous les 2 ans jusqu'à l'âge de 50 ans. La femme sera ensuite incitée à participer au programme national de dépistage organisé.

4. Antécédent familial de cancer du sein : avec score d'Eisinger d'indication de la consultation d'oncogénétique ≥ 3 ET recherche initiale de mutation des gènes BRCA1 et BRCA2 non informative dans la famille

c'est-à-dire en l'absence d'identification d'une mutation BRCA1 ou 2) OU recherche initiale non réalisée

➢ ***En cas de risque très élevé,*** la HAS recommande que soit proposée, chez les femmes atteintes de cancer du sein (ou de l'ovaire) et chez leurs apparentées au premier degré et leurs nièces par un frère une surveillance mammaire identique à celle réalisée chez les femmes ayant une mutation des gènes BRCA1 ou 2.

•une surveillance clinique tous les 6 mois à partir de l'âge de 20 ans ;

•un suivi par imagerie mammaire annuel à partir de l'âge de 30 ans, consistant en la réalisation d'un examen par IRM et d'une mammographie ± échographie en cas de seins denses, et, le tout sur une période n'excédant pas 2 mois.

•L'examen IRM doit être réalisé en premier pour permettre d'orienter les autres examens en cas d'anomalie détectée. Les cas justifiant d'un suivi radiologique plus précoce sont discutés au cas par cas.

➢ *En cas de risque élevé,*

➢ la HAS recommande de débuter la surveillance radiologique 5 ans avant l'âge du diagnostic de cancer du sein le plus jeune, chez les apparentées au premier degré et les nièces par un frère des personnes ayant développé un cancer du sein. Les modalités de cette surveillance doivent être modulées en fonction de l'âge de la patiente :

- Un examen clinique annuel à partir de l'âge de 20 ans ;
- Une mammographie, en association éventuelle avec une échographie mammaire, sera réalisée annuellement avant l'âge de 50 ans (et au plus tôt à partir de 40 ans) ; les cas justifiant d'un suivi radiologique plus précoce (avec IRM mammaire éventuelle) sont discutés au cas par cas.
- A partir de 50 ans, une mammographie, en association éventuelle avec une échographie mammaire tous les 2 ans (c'est-à-dire participation au programme national de dépistage organisé) ; les cas justifiant d'un suivi radiologique annuel sont discutés au cas par cas. Dans les cas les plus difficiles, les modalités de surveillance proposées à la femme peuvent être discutées dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire.

SUPPRESSION DU TICKET MODÉRATEUR POUR LES EXAMENS DE DÉPISTAGE DU CANCER DU SEIN EN CAS DE RISQUE ÉLEVÉ

- **Le décret no 2016-1185 du 30 août 2016 relatif à la participation des assurés pour les frais liés au dépistage spécifique du cancer du sein en cas de risque élevé** est entré en vigueur le vendredi 2 septembre 2016.

- Il vient en application de l'article 65 de la loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) pour 2016 prévoyant la prise en charge à 100% des mammographies et échographies de dépistage du cancer du sein pour les femmes ayant un risque élevé.

- La loi ajoute les frais de dépistage à la liste des situations pouvant donner lieu à l'exonération du ticket modérateur, lorsque l'assuré se trouve dans une situation clinique nécessitant un dépistage spécifique du cancer du sein, fixée par décret en Conseil d'Etat.

Le décret définit les situations cliniques pour lesquelles les assurés sont exonérés des frais relatifs à certains actes techniques nécessaires au dépistage du cancer du sein :

a. En cas d'antécédent familial de cancer du sein ou de l'ovaire et lorsque l'assuré est porteur d'une mutation constitutionnelle prédisposant au cancer du sein ;

b. En cas d'antécédent familial de cancer du sein ou de l'ovaire et lorsqu'une évaluation par un onco- généticien démontre un risque personnel élevé ou très élevé de cancer du sein ;

c. En cas d'antécédent personnel d'hyperplasie canalaire atypique, d'hyperplasie lobulaire atypique ou de carcinome lobulaire in situ

La suppression de la participation est accordée au vu d'une demande établie :

- sur une ordonnance réalisée en application de l'article R. 161-45,
- adressée, sous pli confidentiel, au service du contrôle médical placé près de l'organisme local d'assurance maladie de l'assuré
- par un onco-généticien dans les situations mentionnées aux a et b
- par un gynécologue, un gynécologue-obstétricien ou un oncologue dans la situation mentionnée au c.

Après avoir vérifié que l'assuré relève de l'une des situations mentionnées, le service du contrôle médical lui délivre une attestation de prise en charge à présenter au médecin pratiquant les actes techniques.

Indications
Tests Moléculaires
BRCA1 & 2

Encadrés par les lois de Bioéthique

Odile Cohen-Haguenauer : UF-OG, SOM, CMS, Hôpital Saint-Louis

Indication retenue pour un test *BRCA1/2* : critères pré-requis

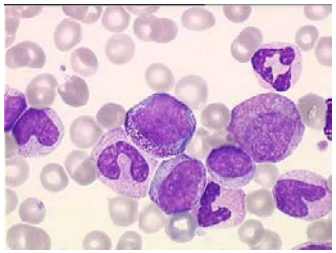
- Présence de plusieurs cas de cancers du sein dans une même famille
  - Même branche (paternelle ou maternelle)
- Précocité de survenue du cancer du sein
  - 40 ans ou moins
- Cancer multifocal et/ou diagnostic second cancer sur le sein controlatéral (bilatéral)
- Présence d'un cancer de l'ovaire
- Survenue d'un cancer du sein chez l'homme

Réalisation d'un test génétique constitutionnel

Prélèvement sanguin et jugal

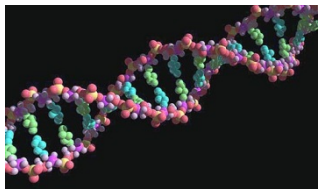
+

isolement des globules blancs / cellules nucléées : cellules buccales



Extraction de l'ADN du noyau des cellules

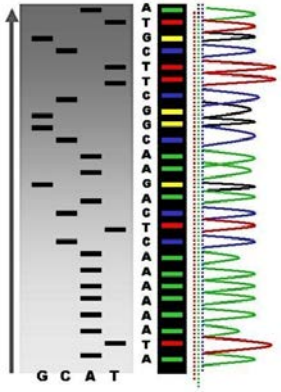
ADN purifié en suspension

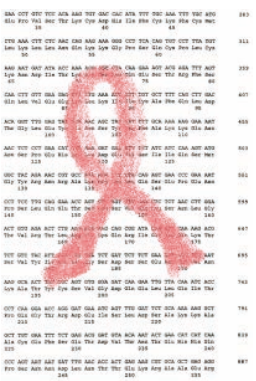


Structure en double hélice de l'ADN

Séquençage de l'ADN

Lecture de la séquence de l'ADN





Test génétique
Encadré par lois
De Bioéthique :
Signature d'un
Consentement
éclairé

Syndrome prédisposition Sein/ovaires

1. Site/ Sphère spécifique

   Syndrome Sein / Ovaires : RR majeur 10-20

   - BRCA 1 locus 17
   - tumeur prédominante voire exclusive dans une famille donnée
   - atteintes Bilatérales / Préménopausiques
   - Associations rares et diagnostics tardifs :
     - mélanome oculaire
     - Cancers du colon> 60 ans
     - Cancers du rein > 60 ans

Syndrome prédisposition Sein/ovaires

2. Autres localisations liées à BRCA2

BRCA 2 locus 13q12-13

A côté du syndrome Sein / Ovaires

Risque chiffré à environ 5% pour chaque localisation :

- **Pancréas**
- **Mélanome**
- **Chez le sujet masculin, risque :**
  - **Cancer de la prostate**
  - **Cancer du sein**

Intérêt et limites du diagnostic moléculaire chez un apparenté

Mutation identifiée chez un sujet atteint

- Signification d'un résultat négatif :
  - risque comparable à la population générale
- Signification d'un résultat positif :
  - risque de cancer élevé
  - estimé au cas par cas en tenant compte de la pénétrance en fonction de l'âge

En absence mutation identifiée cas index

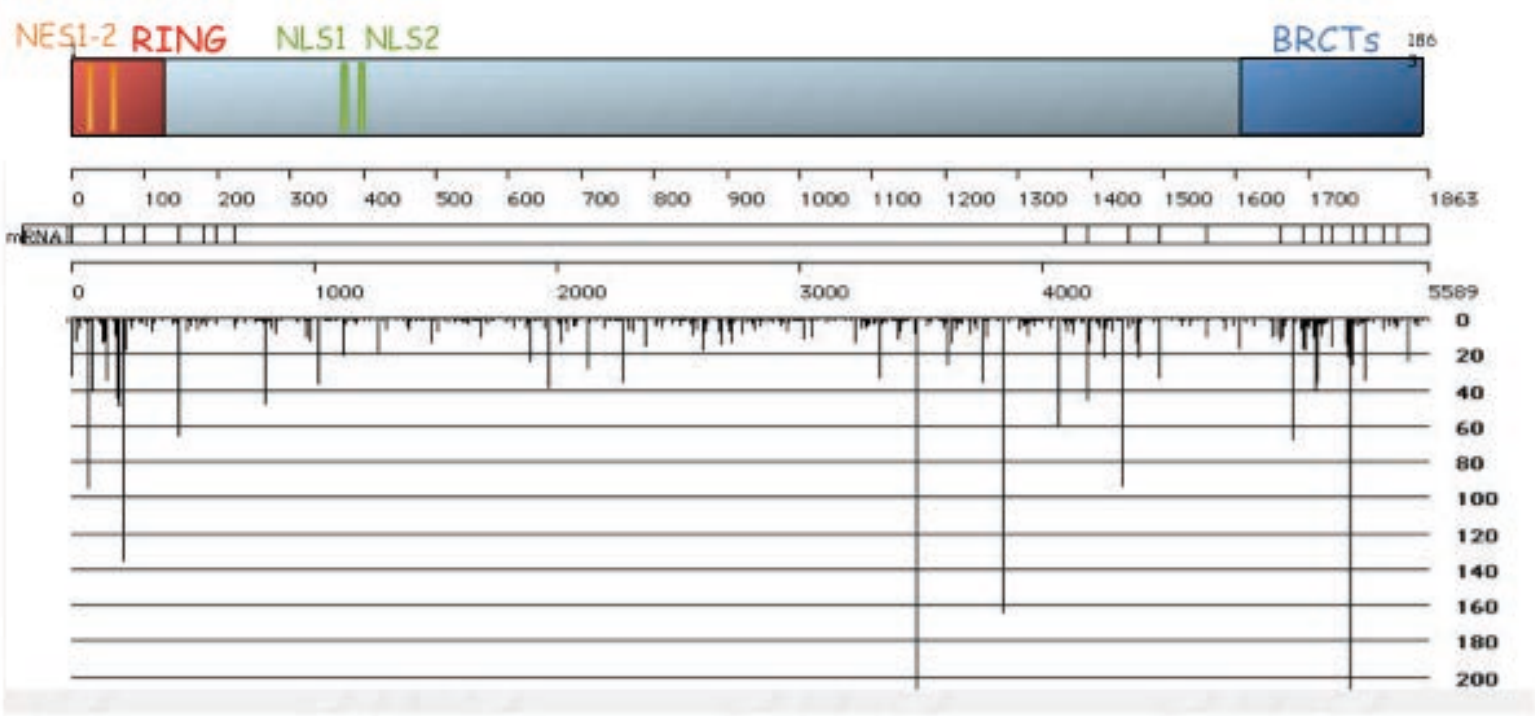
- Estimation des risques des apparentés

Odile Cohen-Haguenauer : UF-OG, SOM, CMS, Hôpital Saint-Louis

Isolement de gènes de prédisposition aux cancers fréquents

- Cancer du Sein et de l'Ovaire
  - Liaison génétique
  - Clonage Positionnel BRCA1 : 17q12-21
    - Cadre de lecture où mutations constitutionnelles
  - Localisation gène BRCA2 : 13q12-13
- Cancer du colon non-polyposique : HNPCC
  - Analogie gène de réparation de l'ADN / levure
  - mutL analog : hMLH1 : 3p21-23 / hPMS1 2q31-33 / hPMS2 : 7 q22
  - mutS homol : hMSH2 : 2p22-21

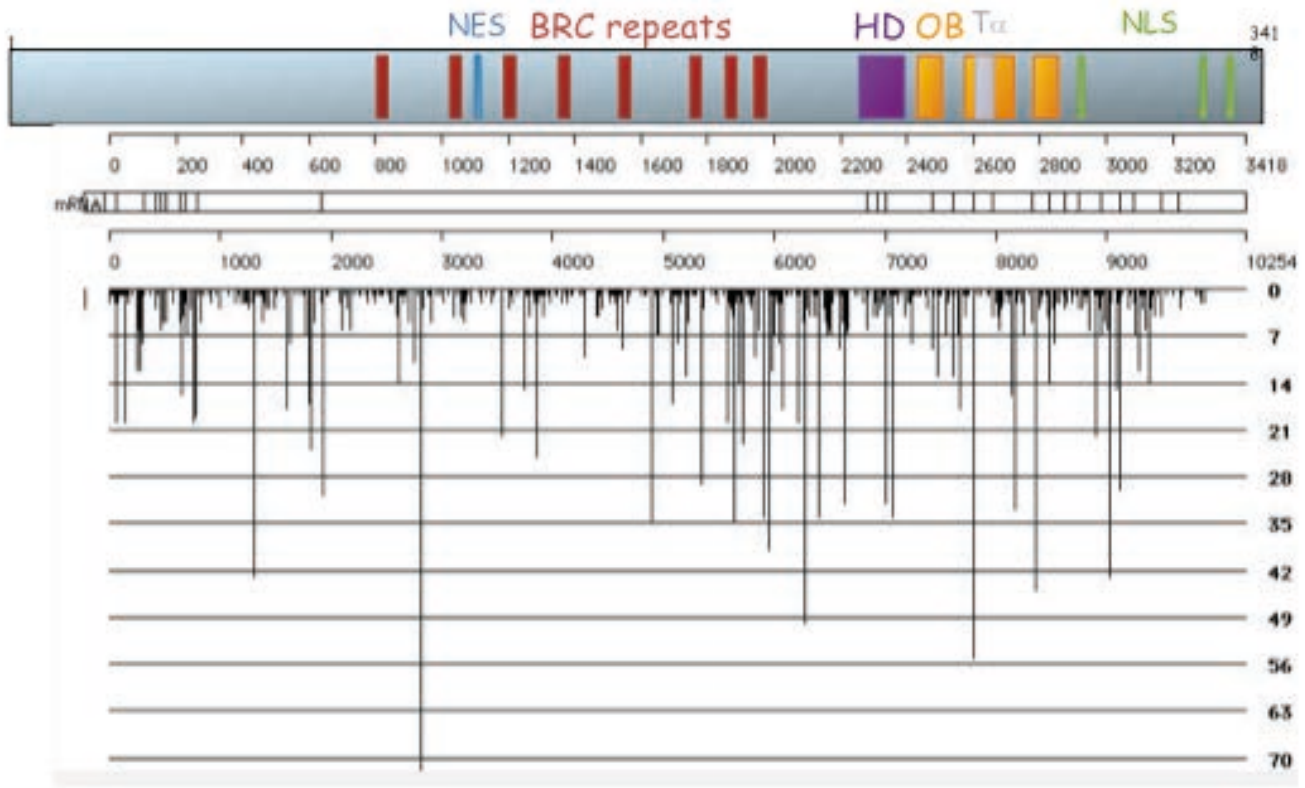
Base internationale BIC : plus de 1000 mutations causales différentes pour le gène *BRCA1*



En 2014, près de 700 mutations différentes dénombrées dans la base de données française, parmi plus de 3500 familles portant une mutation inactivatrice du gène BRCA1

Odile Cohen-Haguenauer : UF-OG, SOM, CMS, Hôpital Saint-Louis

Base internationale BIC : plus de 1000 mutations causales différentes pour le gène *BRCA2*



En 2014, près de 700 mutations différentes dénombrées dans la base de données française, parmi près de 2500 familles portant une mutation inactivatrice du gène BRCA2

Odile Cohen-Haguenauer : UF-OG, SOM, CMS, Hôpital Saint-Louis

Mutations du gène BRCA2 : corrélations génotype/phénotype

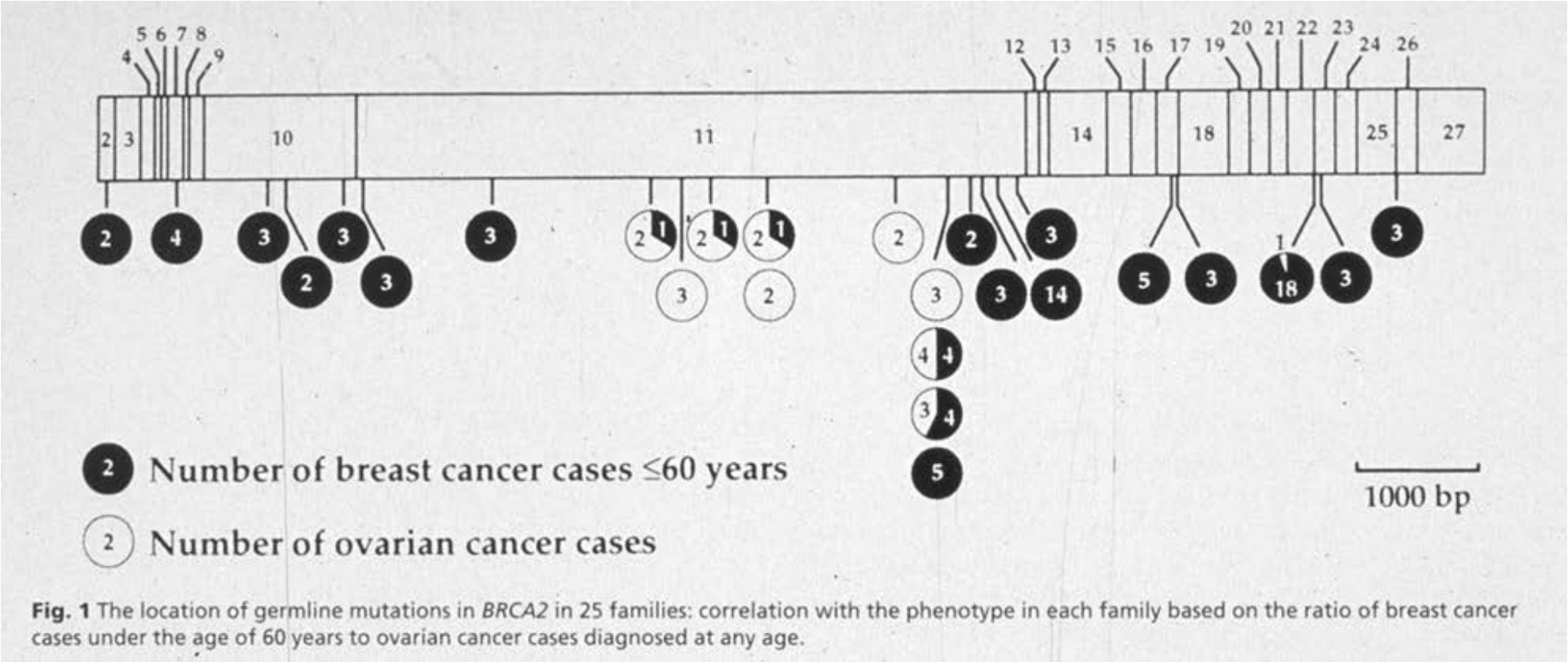


Fig. 1 The location of germline mutations in *BRCA2* in 25 families: correlation with the phenotype in each family based on the ratio of breast cancer cases under the age of 60 years to ovarian cancer cases diagnosed at any age.

Famille à haut risque BRCA1/2 neg : CAT

1. Priorité à la prise en charge
   i. Hiérarchie des données génétique formelle
   ii. Situation assimilable au haut risque génétique
   iii. Situation de Risque élevé
2. Investigations biologiques complémentaires
   i. Orienter les étapes ultérieures d'identification d'anomalies moléculaires responsables
   ii. Cancer du sein familial et autres gènes
   iii. Le cas des cancers de l'ovaire endomètrioides
   iv. Actualité PALB2 : « BRCA3-équivalent ? »
      - Données NEJM : risque assimilable à BRCA2 chez la femme
   v. NGS (New Generation Sequencing) : panels de gènes
   vi. Protocoles de recherche, ex : GENESIS @ I. Curie

Odile Cohen-Haguenauer : UF-OG, SOM, CMS, Hôpital Saint-Louis

Famille à haut risque BRCA1/2 neg

2. Investigations biologiques complémentaires

i. Orienter les étapes ultérieures d'identification d'anomalies moléculaires responsables : syndromologie

ii. Cancer du sein familial et autres gènes

iii. NGS (New Generation Sequencing) : panels de gènes

iv. Actualité PALB2 : « BRCA3-équivalent ? »

- Données NEJM : risque assimilable à BRCA2 chez la femme

v. Le cas des cancers de l'ovaire endomètrioides

vi. Protocoles de recherche, ex : GENESIS @ I. Curie

Tests Moléculaires
au-delà de
BRCA1 & 2

Encadrés par les lois de Bioéthique

Odile Cohen-Haguenauer : UF-OG, SOM, CMS, Hôpital Saint-Louis

Si indication retenue pour un test BRCA1/2 = a priori critères pré-requis remplis

- Présence de plusieurs cas de cancers du sein dans une même famille
  - Même branche (paternelle ou maternelle)
- Précocité de survenue du cancer du sein
  - 40 ans ou moins
- Cancer multifocal et/ou diagnostic second cancer sur le sein controlatéral (bilatéral)
- Présence d'un cancer de l'ovaire
- Survenue d'un cancer du sein chez l'homme

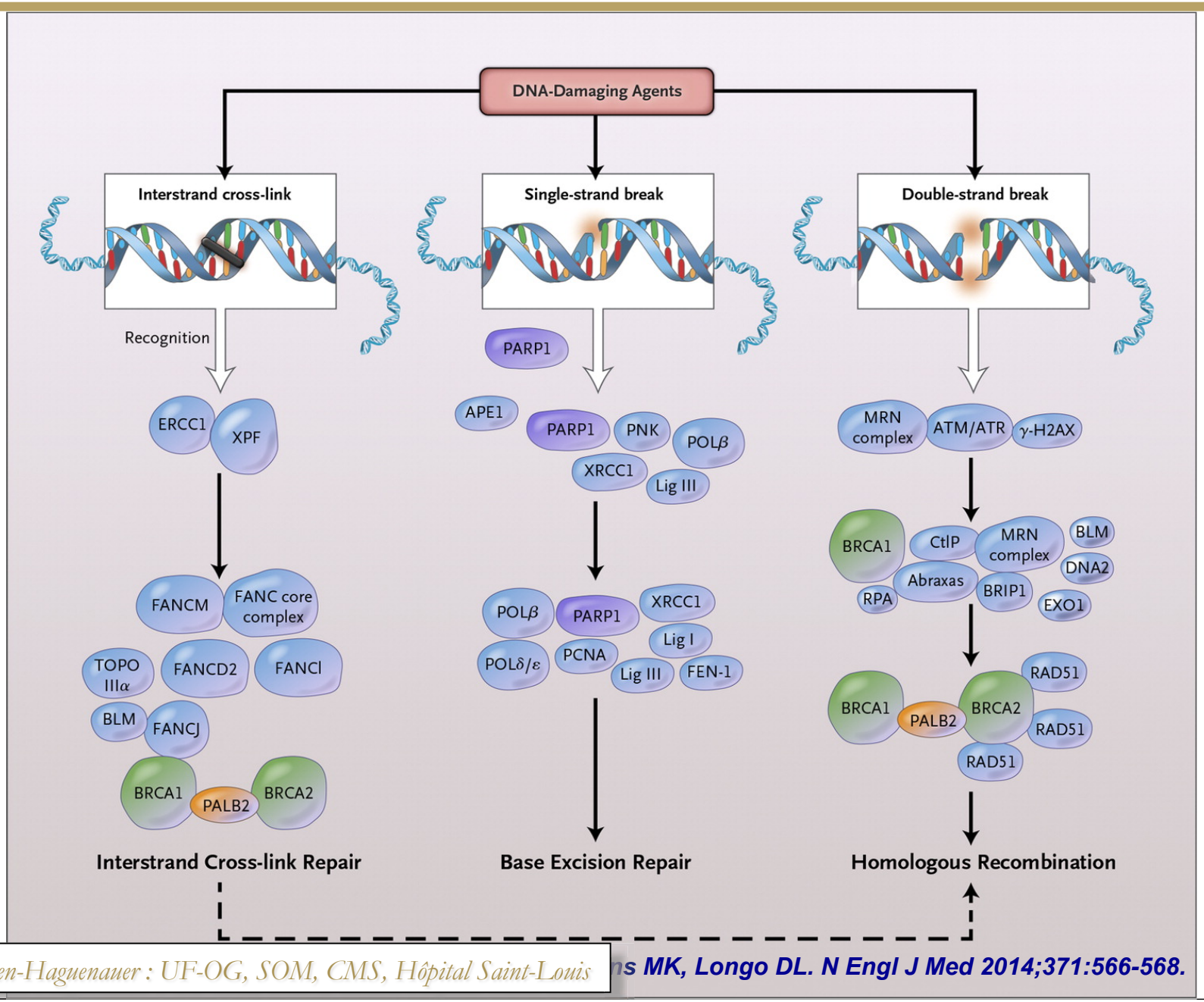
Situation prise en considération HAS mai 2014

Génes de susceptibilité au cancer du sein

3 classes de gènes
&
Syndromologie

Odile Cohen-Haguenauer : UF-OG, SOM, CMS, Hôpital Saint-Louis

Voies de réparation de l'ADN



ns MK, Longo DL. N Engl J Med 2014;371:566-568.

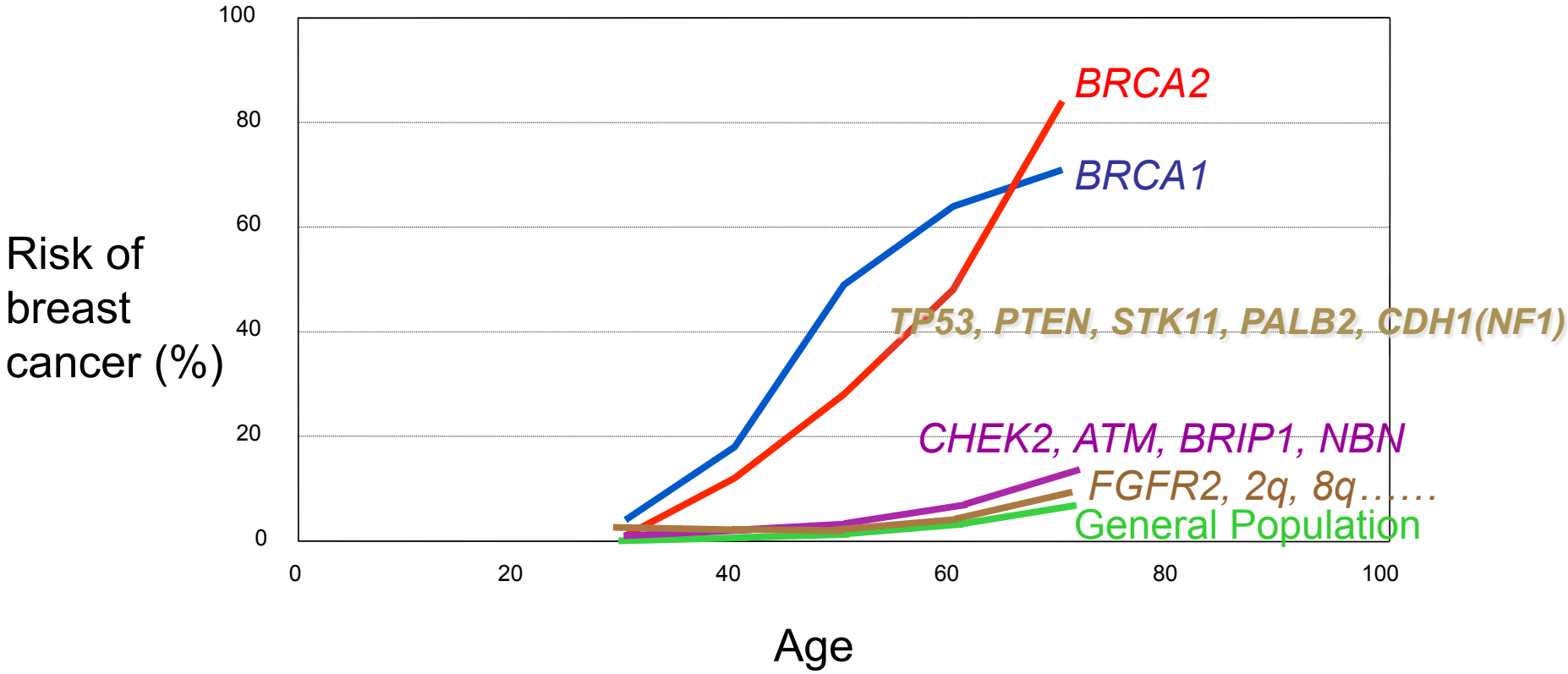
Panorama prédisposition KS: 3 classes gènes

1. Rares (~1: 500-1000), RR élevé 5-20 et diagnostics précoces : BRCA1/2, TP53, PTEN, STK11, PALB2, CDH1, (NF1) ;

2. Rares (~1: 500-1000), RR modéré : 2-3 et diagnostics précoces, mutations inactivatrices : BRIP1, ATM, ~~PALB2~~, CHEK2, NBN

3. Etudes d'association genome entier : SNPs communs (1:10 à 8:10), RR faible: 1-1.3 age diagnostic= popul gale, variants activateurs, ex :
   - FGFR2, LSP1, TGFB1, TOX3, MAP3K1, TNP1/IGFBP5 (2q), 8q
   - Intérêt : modificateurs risque cancer chez BRCA1/2 mutés

Risk of breast cancer in carriers of predisposition genes



GWAS: Principaux loci confirmés

Single nucleotide polymorphisms: SNPs

- *FGFR2*
- *LSP1*
- *TGFB1*
- *TOX3 (ex : TNRC9)*
- *MAP3K1*
- *TNP1/IGFBP5*
- 2q35*
- 8q*

Intérêt principal : modificateurs risque cancer chez BRCA1/2 mutés

Facteurs modificateurs risque mutées BRCA1/2

Association	Locus/ SNP	Effet	Phénotype Tumeurs
BRCA2	FGFR2	Multiplicatif Risque cumulé à 70 ans moyen : 50% passe de 41% à 70% selon variants SNPs	RE positives
	MAP3K1		
	TOX3		
	LSP1		
	2q35/ TNP1		
BRCA1	TOX3		RE négatives
	2q35/ TNP1		
Pas d'association	8q24/ FAM84B	N/A	

Famille à haut risque BRCA1/2 neg

2. Investigations biologiques complémentaires

i. Orienter les étapes ultérieures d'identification d'anomalies moléculaires responsables : syndromologie

ii. Cancer du sein familial et autres gènes

iii. NGS (New Generation Sequencing) : panels de gènes

iv. Actualité PALB2 : « BRCA3-équivalent ? »

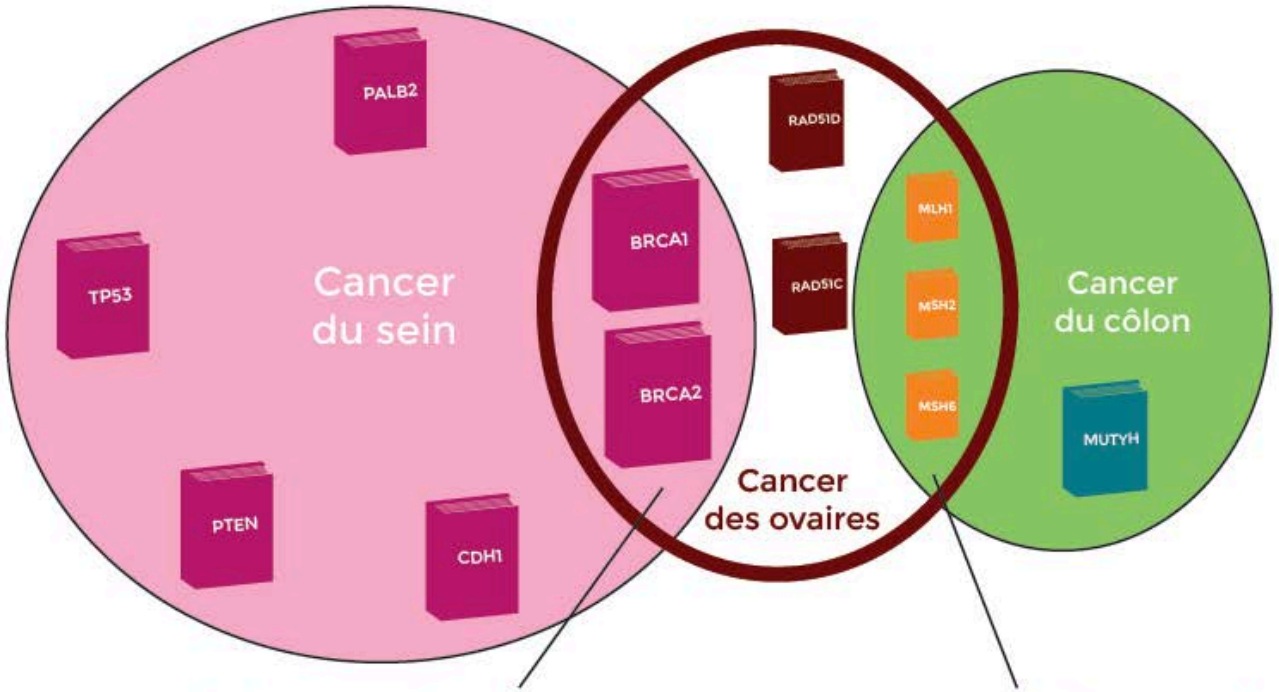
- Données NEJM : risque assimilable à BRCA2 chez la femme

v. Le cas des cancers de l'ovaire endomètrioides

vi. Protocoles de recherche, ex : GENESIS @ I. Curie

Test génétique constitutionnel en PANEL multigènes
= une étape unique pour explorer la prédisposition au cancer du sein

Chaque livre = 1 gène particulier avec une fonction spécifique



Gènes communs : cancer du sein et cancer des ovaires

Gènes communs : cancer du côlon et cancer des ovaires

Gènes à risque de cancer associé modéré ou mal déterminé

ATM	BARD1	BLM	BRIP1	CHEK2
MRE11A	NB1	RAD50	STK11	XRCC2

Hôpitaux Universitaires SAINT-LOUIS LARIBOISIÈRE FERNAND-WIDAL

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

AP-HP - Conception : Dr Odile Cohen-Haguenauer et Rabia Benkortebi - Direction de la communication du Groupe Hospitalier Saint-Louis, Lariboisière, Fernand - Widal - Avril 2017

Communiqué de presse 09/11/2017 :

Groupe Génétique et Cancer national

« Recommandations relatives aux gènes à analyser face à un risque héréditaire de cancer du sein et de

COMMUNIQUE DE PRESSE

UNICANCER

Quels gènes analyser face à un risque de cancer héréditaire du sein et de l'ovaire ?

Une analyse critique de la littérature a été réalisée par le Groupe Génétique et Cancer (GGC) – UNICANCER afin d'établir le panel des gènes devant être étudié face à un risque héréditaire du cancer du sein et de l'ovaire. Les résultats ont permis d'établir une liste de 13 gènes pour lesquels le groupe a conclu à une utilité clinique et des recommandations de prévention et de dépistage des cancers sont données. Pour les gènes non retenus, une conduite à tenir est définie.

L'apport technique du séquençage nouvelle génération permet d'analyser simultanément un nombre important de gènes (analyse en panel de gènes). Ces techniques sont maintenant implémentées dans l'ensemble des laboratoires français d'oncogénétique. Devant un contexte familial ou personnel évocateur d'une prédisposition héréditaire au cancer du sein ou de l'ovaire, il est maintenant possible d'analyser- en plus des gènes *BRCA1* et *BRCA2* et *PALB2*, gènes clairement reconnus à très haut risque de cancer– d'autres gènes pour lesquels une augmentation de risque a été rapportée. En l'absence de référentiel, il existe une disparité dans le choix des gènes analysés en panel ainsi que dans le dépistage et la prévention des personnes porteuses d'une mutation de l'un de ces gènes. Pourtant des recommandations nationales adaptées au niveau de risque de cancer de sein ou de l'ovaire (HAS2014, INCa2017) pourraient être mieux utilisées.

Des recommandations de prise en charge pour les familles concernées

« La singularité du GGC-UNICANCER repose sur un dispositif soutenu par l'INCa avec des interactions fortes et anciennes entre biologistes et onco-généticiens, ce qui a permis ce travail original pour le choix de gènes à analyser dans les situations évocatrices de risque héréditaire. » indique le Dr Catherine Noguès, onco-généticienne à l'Institut Paoli-Calmettes, Centre de lutte contre le cancer (CLCC) de Marseille et Présidente du GGC- UNICANCER.

« Après sélection des articles et une relecture critique et collégiale, une fiche a été produite pour chacun des gènes étudiés. Un gène a été reconnu d'utilité clinique quand le sur-risque de cancer du sein ou de l'ovaire était au moins 4 fois supérieur au risque en population générale. Cela nous a permis d'établir des recommandations de prise en charge pour les familles concernées » poursuit le Pr Christine Lasset onco-généticienne et médecin de santé publique au Centre Léon Bérard, CLCC de Lyon et secrétaire du GGC-UNICANCER.

Un panel de 13 gènes reconnus d'utilité clinique

A l'issue de l'expertise, le GGC – UNICANCER a établi un panel de 13 gènes pour lesquels il a conclu à une utilité clinique. Il s'agit de *BRCA1, BRCA2, PALB2, TP53, CDH1, PTEN, RAD51C, RAD51D, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 et EPCAM*. L'analyse de ce panel est recommandée devant tout contexte évocateur d'une prédisposition héréditaire aux cancers du sein ou de l'ovaire. Le groupe publie également l'argumentaire qui a conduit à ne pas retenir les 7 autres gènes : *CHEK2, ATM, BARD1, BRIP1, NBN, RAD51B*, STK11 ainsi que des recommandations de dépistage, de prévention et de conseil génétique pour chacun des 20 gènes expertisés.

Compte tenu de la rapidité d'évolution des connaissances, une mise à jour annuelle des données est prévue par le groupe pour faire évoluer le panel si nécessaire.
Afin d'établir une estimation précise des risques de cancer associés aux gènes non retenus dans le panel, l'étude TUMOSPEC du groupe génétique et cancer est promue par UNICANCER.

>> voir les fiches et recommandations en ligne du groupe GGC

Recommandations nationales du Groupe Génétique et Cancer d'UNICANCER sans valeur légale

	IRM mammaire recommandée	Discuter option de mastectomie R.R.	Recommandation Annexectomie R.R.
Intervention justifiée par le niveau de risque	*BRCA1* *BRCA2* *CDH1* *PALB2* *PTEN* *TP53*	*BRCA1* *BRCA2* *CDH1* *PALB2* *PTEN* *TP53*	*BRCA1* *BRCA2* *Sd de Lynch* *RAD51C* *RAD51D*
Niveau de preuve insuffisant pour intervention	*BARD1* *BRIP1* *CHEK2* *NBN* *RAD51B* *ATM** *STK11***	*ATM* *BARD1* *BRIP1* *CHEK2* *NBN* *RAD51B* *STK11***	*ATM* *BARD1* *BRIP1* *CHEK2* *NBN* *PALB2* *RAD51B* *STK11***

** S'agissant du gène ATM, le NCCN américain prend en compte un risque de radiosensibilité et préconise une surveillance par IRM mammaire exclusive*

*** Dans un contexte syndromologique évocateur de syndrome de Peutz-Jeghers lié aux mutations du gène STK11, ces interventions sont considérées comme étant recevables, en tenant compte de l'histoire familiale et faisant suite à une RCP.*

Odile Cohen-Haguenauer : UF-OG, SOM, CMS, Hôpital Saint-Louis

Recommandations nationales NCCN USA

Indications de l'IRM mammaire & de la chirurgie de réduction du risque

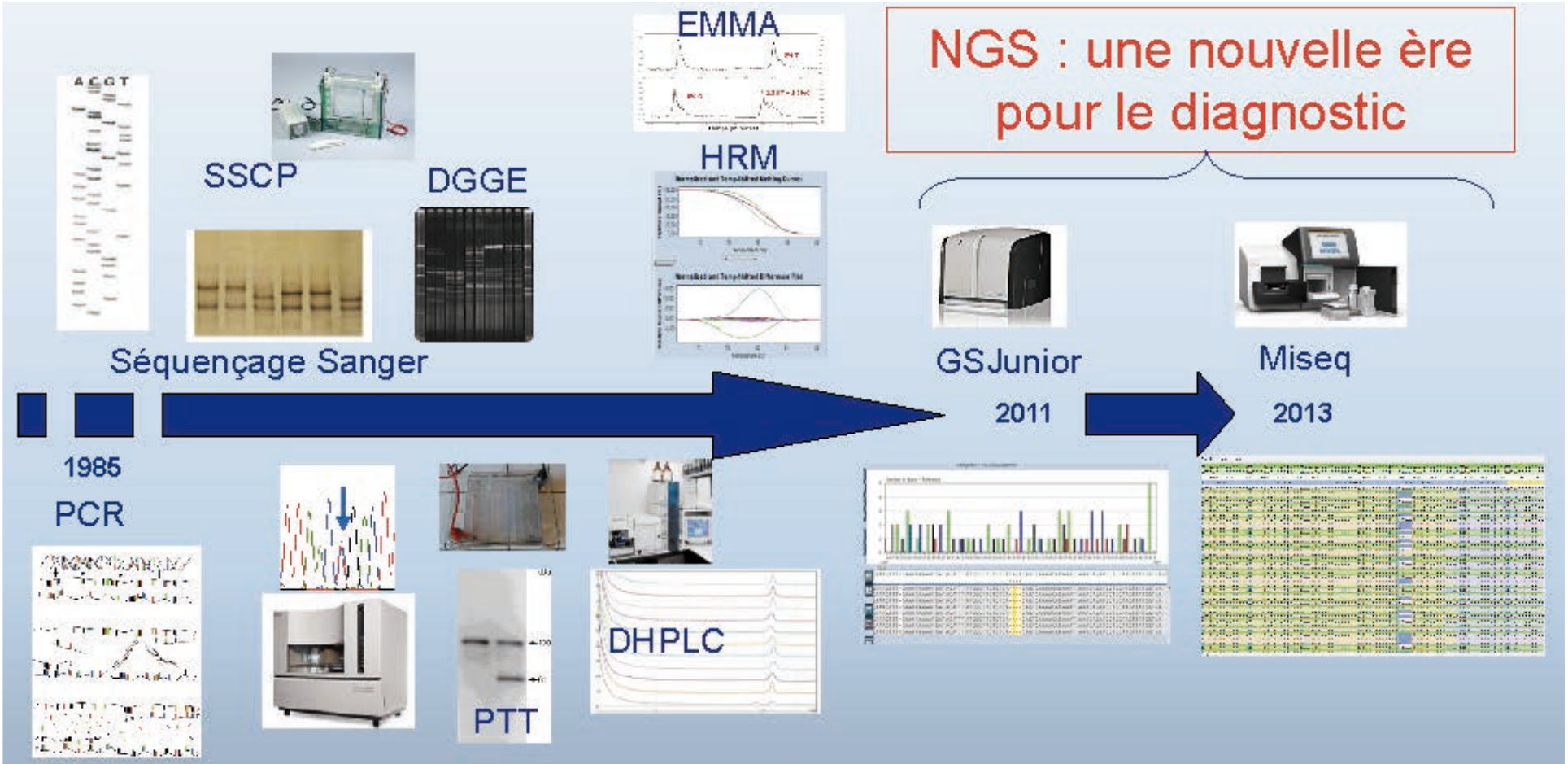
	IRM mammaire recommandée	**Discuter option de mastectomie R.R.**	**Recommandation Annexectomie R.R.**
Intervention justifiée par le niveau de risque	*ATM* *BRCA1* *BRCA2* *CDH1* *CHEK2* *PALB2* *PTEN* *STK11* *TP53*	*BRCA1* *BRCA2* *CDH1* *PALB2* *PTEN* *TP53*	*BRCA1* *BRCA2* *BRIP1* *Sd de Lynch* *RAD51C* *RAD51D*
Niveau de preuve insuffisant pour intervention	*BRIP1*	*ATM* *CHEK2* *STK11*	*PALB2*

Odile Cohen-Haguenauer : UF-OG, SOM, CMS, Hôpital Saint-Louis

Séquençage à haut débit : NGS

Odile Cohen-Haguenauer : UF-OG, SOM, CMS, Hôpital Saint-Louis

Séquençage à haut débit : NGS

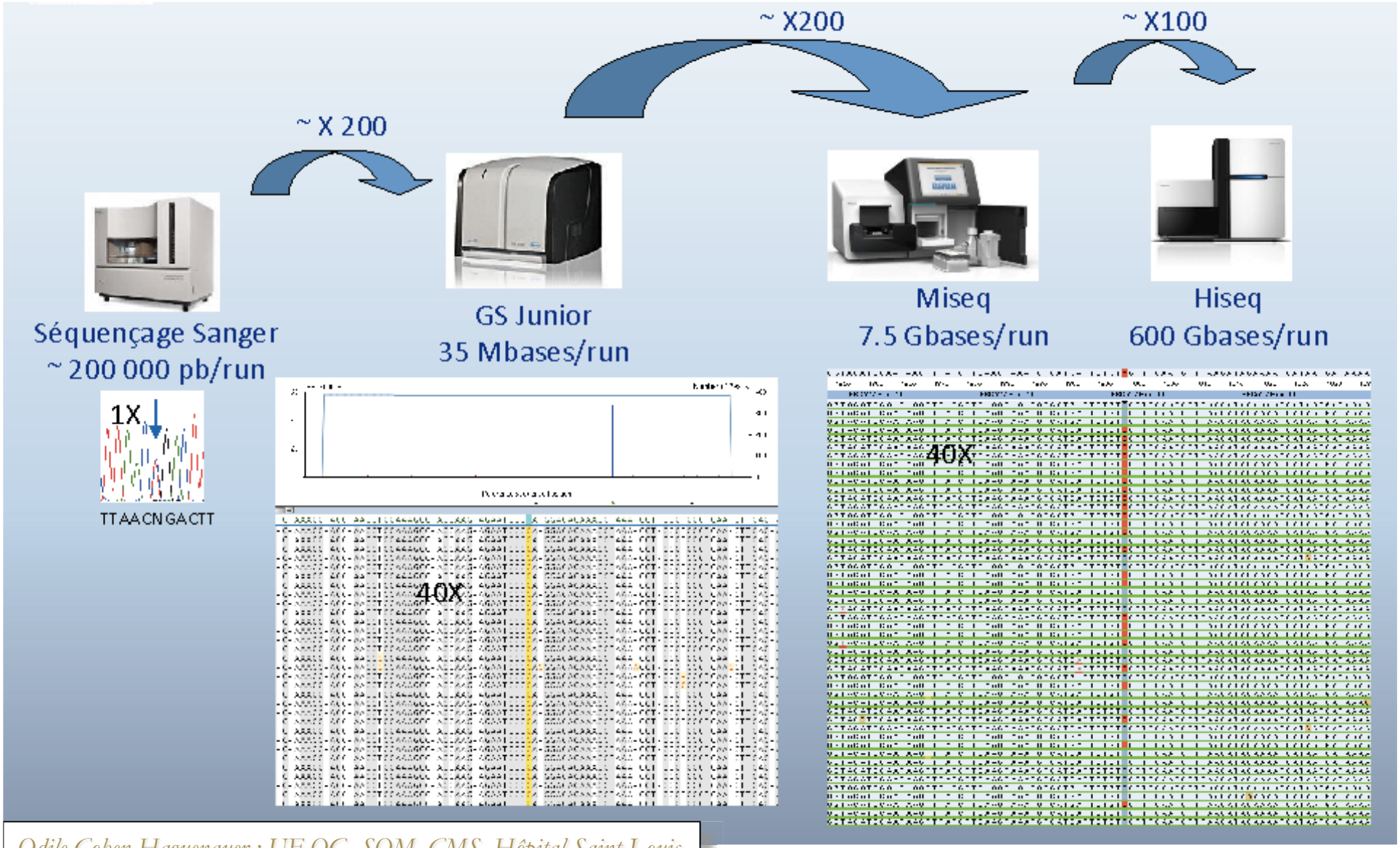


Shendure J, Next-generation DNA sequencing, *Nature Biotechnology* **26**, 1135 - 1145 (2008)

Rusk N, Torrents of sequence, *Nature Methods* **8**, 44 (2011)

Desai A, Next-generation sequencing: ready for the clinics? *Clin Genet* **81**, 503 (2012)

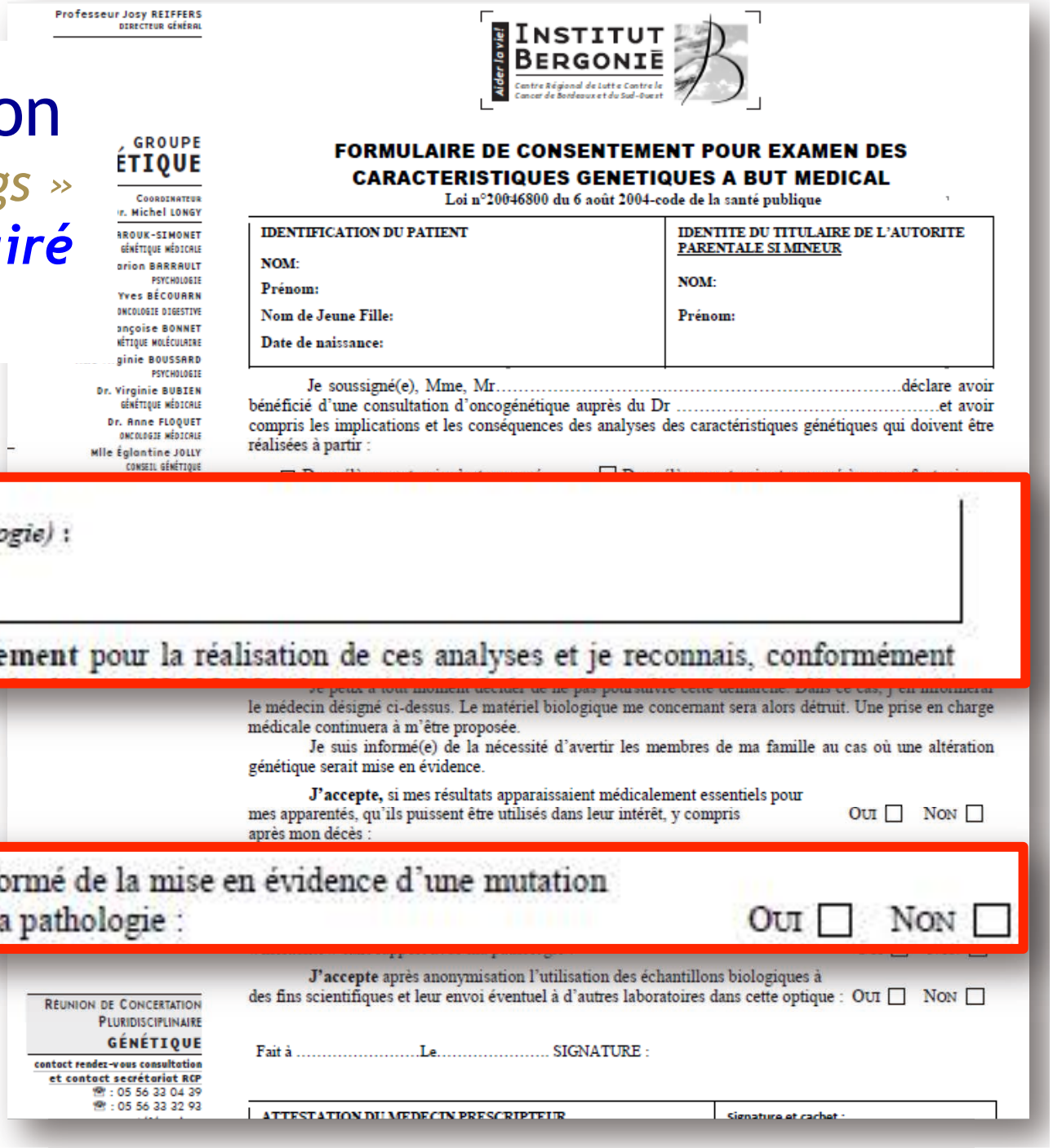
NGS : Evolution du débit par run



Data generation

« *Incidental findings* »

Consentement éclairé actualisé



Professeur Josy REIFFERS
DIRECTEUR GÉNÉRAL

INSTITUT BERGONIÉ
Aider la vie!
Centre Régional de Lutte Contre le Cancer de Bordeaux et du Sud-Ouest

GROUPE ÉTIQUE
Coordinateur
r. Michel LONGY
ROUK-SIMONET
GÉNÉTIQUE MÉDICALE
drion BARRAULT
PSYCHOLOGIE
Yves BÉCOURRN
ONCOLOGIE DIGESTIVE
ançoise BONNET
NÉTIQUE MOLÉCULAIRE
ginie BOUSSARD
PSYCHOLOGIE
Dr. Virginie BUBIEN
GÉNÉTIQUE MÉDICALE
Dr. Anne FLOQUET
ONCOLOGIE MÉDICALE
Mlle Églantine JOLLY
CONSEIL GÉNÉTIQUE

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT POUR EXAMEN DES CARACTERISTIQUES GENETIQUES A BUT MEDICAL

Loi n°20046800 du 6 août 2004-code de la santé publique

IDENTIFICATION DU PATIENT	IDENTITE DU TITULAIRE DE L'AUTORITE PARENTALE SI MINEUR
NOM:	NOM:
Prénom:	Prénom:
Nom de Jeune Fille:	
Date de naissance:	

Je soussigné(e), Mme, Mr.....déclare avoir bénéficié d'une consultation d'oncogénétique auprès du Dr .....et avoir compris les implications et les conséquences des analyses des caractéristiques génétiques qui doivent être réalisées à partir :

Pour *(préciser le nom de la pathologie)* :

Je donne mon consentement pour la réalisation de ces analyses et je reconnais, conformément

le médecin désigné ci-dessus. Le matériel biologique me concernant sera alors détruit. Une prise en charge médicale continuera à m'être proposée.

Je suis informé(e) de la nécessité d'avertir les membres de ma famille au cas où une altération génétique serait mise en évidence.

J'accepte, si mes résultats apparaissaient médicalement essentiels pour mes apparentés, qu'ils puissent être utilisés dans leur intérêt, y compris après mon décès : OUI ☐ NON ☐

Je souhaite être tenu informé de la mise en évidence d'une mutation « incidente » sans rapport avec ma pathologie : OUI ☐ NON ☐

J'accepte après anonymisation l'utilisation des échantillons biologiques à des fins scientifiques et leur envoi éventuel à d'autres laboratoires dans cette optique : OUI ☐ NON ☐

Fait à .....Le..... SIGNATURE :

RÉUNION DE CONCERTATION PLURIDISCIPLINAIRE
GÉNÉTIQUE
contact rendez-vous consultation
et contact secrétariat RCP
☎ : 05 56 33 04 39
☎ : 05 56 33 32 93

ATTESTATION DU MEDECIN PRESCRIPTEUR | Signature et cachet :

Credit Nicolas Sevenet

NGS : panel de gènes, *ex : King et coll*

	Genes	Chromo-some	Genomic start	Genomic end	Strand orientation	Number of Exons	Total Exon size (bp)	NCBI RefSeq mRNA Nomenclature[1]
HBOC genes	**ATM**	11	108 091 559	108 241 826	+	63	13147	NM_000051.3
	BARD1	2	215 676 428	215 591 262	-	11	2607	NM_000465.2
	BRCA1	17	41 279 500	41 194 312	-	23	7207	NM_007294.3
	BRCA2	13	32 887 617	32 975 809	+	27	11386	NM_000059.3
	BRIP1	17	59 942 920	59 754 547	-	20	8166	NM_032043.2
	CDH1	16	68 769 195	68 871 444	+	16	4815	NM_004360.3
	CHEK2	22	29 139 822	29 081 731	-	14	1858	NM_007194.3
	MRE11A	11	94 229 040	94 148 466	-	20	5164	NM_005591.3
	PALB2	16	23 654 678	23 612 483	-	13	4058	NM_024675.3
	PTEN	10	89 621 195	89 730 532	+	9	5547	NM_000314.4
	RAD50	5	131 890 616	131 982 313	+	25	6597	NM_005732.3
	RAD51C	17	56 767 963	56 813 692	+	9	1282	NM_058216.1
	STK11	19	1 203 798	1 230 434	+	10	3276	NM_000455.4
	TP53	17	7 592 868	7 569 720	-	11	2586	NM_000546.5
OTHER genes	**APC**	5	112 005 202	112 219 936	+	16	10730	NM_000038.5
	EPCAM	2	47 594 287	47 616 167	+	9	1718	NM_002354.2
	MLH1	3	37 032 841	37 094 337	+	19	2662	NM_000249.3
	MSH2	2	47 628 263	47 712 360	+	16	3145	NM_000251.2
	MSH6	2	48 008 221	48 036 092	+	10	4328	NM_000179.2
	MUTYH	1	45 808 142	45 792 914	-	16	1921	NM_012222.2
	PIK3CA	3	178 864 311	178 954 500	+	21	3712	NM_006218.2
	PMS2	7	6 050 737	6 010 870	-	15	2836	NM_000535.5
	PTCH1	9	98 281 247	98 203 264	-	24	7943	NM_000264.3
	PTCH2	1	45 310 616	45 283 516	-	22	4298	NM_003738.4
	SUFU	10	104 261 719	104 395 214	+	12	4948	NM_016169.3
	25 genes					**451**	**125937**	

The same set of 25 genes is used for capture library in routine setting regardless the clinical indication from oncogenetic consultation

Genes are divided among their involvment mostly in breast carcinoma (HBOC) or other tumor types (OTHER)

Credit Nicolas Sevenet

NGS panel de gènes, *résultats Vaur et coll*

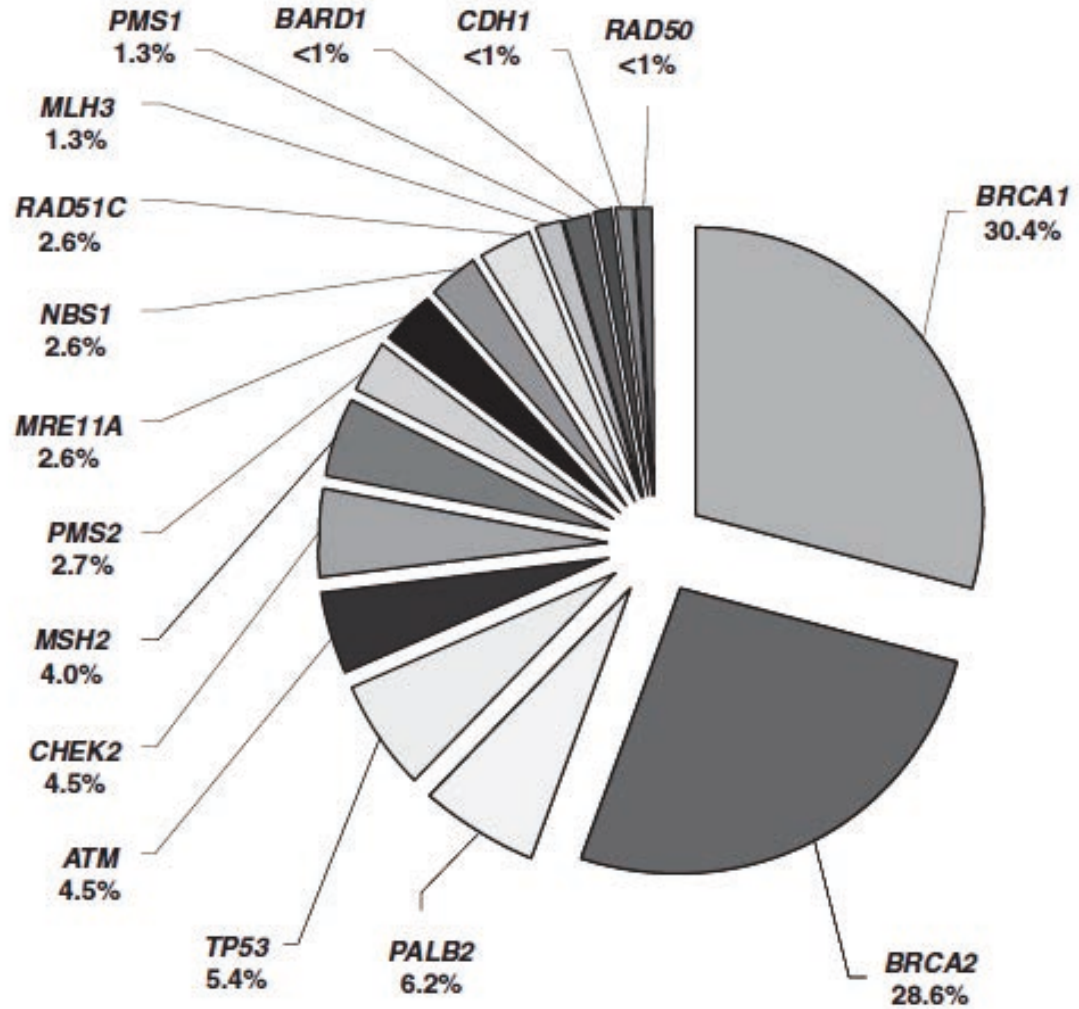


Figure 1 Relative distribution of variants detected with NGS in 708 HBOC patients. Percentages were based on the number of time the gene was sequenced depending on the version of the capture design.

Syndromes de prédisposition héréditaire au cancer du seins :

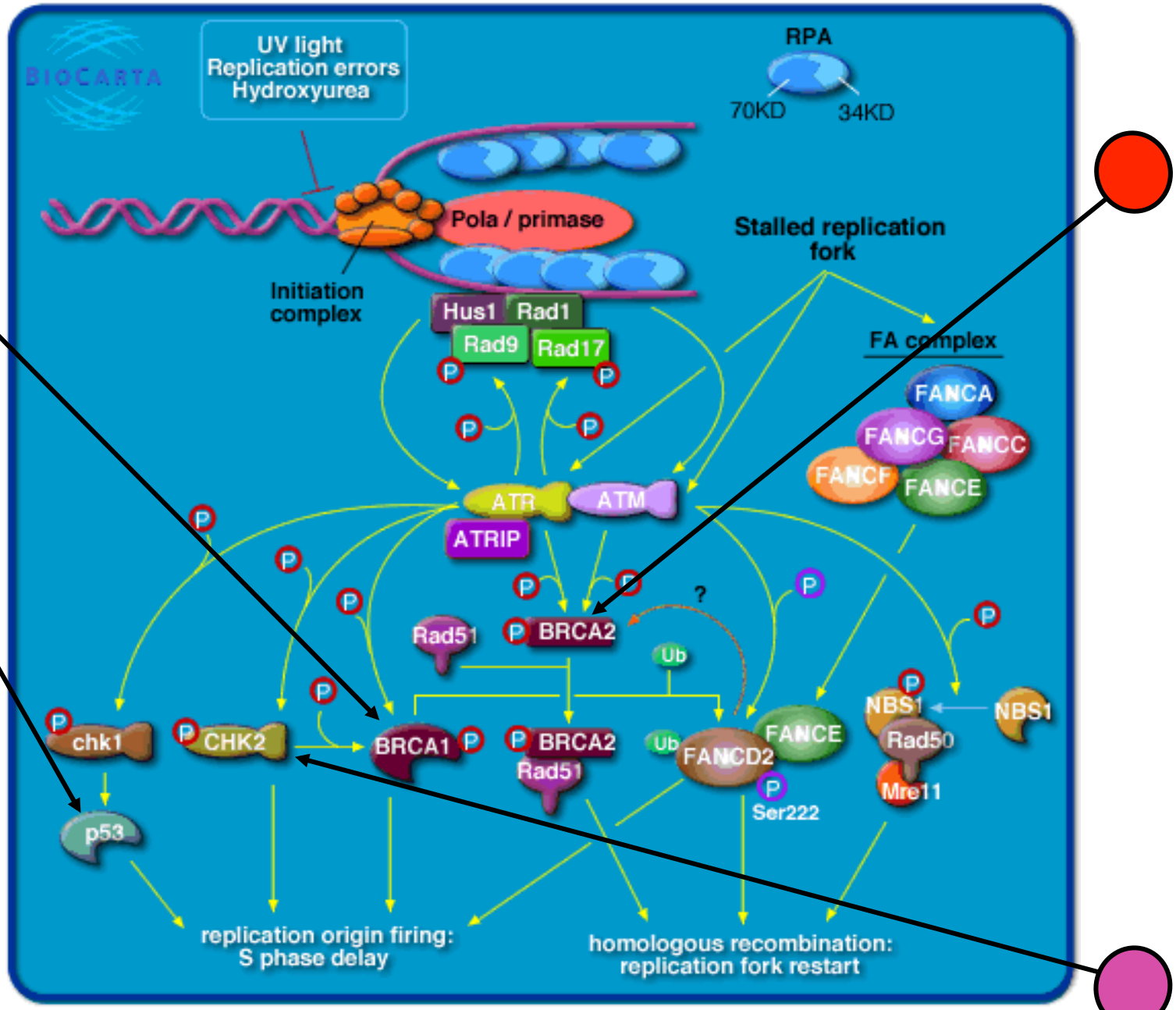
Autres que Sein/Ovaire BRCA1/2

Odile Cohen-Haguenauer : UF-OG, SOM, CMS, Hôpital Saint-Louis

Inherited predisposition to BK besides *BRCA*

Syndrome (alpha)	Gene	Name	Location	Syndrome prevalence[b]	Estimated breast cancer risk
Cowden syndrome	PTEN	Phosphatase and tensin homologue	10q23.3	1-9/1 000 000	30-50% risk by the age of 70 years
Hereditary diffuse gastric cancer/familial lobular breast cancer	CDH1	Cadherin 1, E-cadherin	16q22.1	-	52% risk by the age of 75 years for 2398delC
Li–Fraumeni syndrome 1	TP53	Transformation-related protein 53	17p13.1	1–9/100 000	50–60% risk by the age of 45 years
Neurofibromatosis type I	NF1	Neurofibromin	17q11.2	1–5/10 000	SIR : 3.5
Nijmegen breakage Syndrome	NBN *ex NBS1*	Nibrin	8q21–24	Exceptional	OR: 2.8 for 657del5
Peutz–Jeghers Syndrome	STK11 *ex LKB1*	Serine/threonine protein kinase 11	19p13.3	1–9/100 000	45% risk by the age of 70 years

OR: odds ratio; SIR : standardized incidence ratio.



ay.asp#history

1. *PALB2*

Référentiels
Sein à risque APHP

Odile Cohen-Haguenauer : UF-OG, SOM, CMS, Hôpital Saint-Louis

PALB2-NEJM Aug 2014 Discussion

- Effet cohorte : le risque est plus élevé chez les femmes nées après 1960 (style de vie, traitements hormonaux…)
- Modèle tenant compte d'un risque familial résiduel
  - Selon cette étude, le risque de cancer du sein chez les porteurs de mutation de PALB2 est de 35%
  - Pénétrance difficilement évaluable car d'autres facteurs entrent probablement en jeu : → le génotype de *PALB2* et l'histoire familiale doivent être pris en compte pour estimer un risque de cancer du sein
- Fréquence allélique (porteurs de mutations de *PALB2*) = 0,08%
- Mutations délétères dans 2,4% des formes familiales de cancer du sein (attention variations vraisemblables d'une étude à l'autre)

En conclusion

- PALB2 doit être ajouté au screening car le risque de cancer du sein est classé comme niveau de haut risque génétique.

Caractéristiques et pronostic des tumeurs chez les sujets porteurs de mutations du gène *PALB2*
étude polonaise/canadienne Juin 2015

En conclusion

- Les porteuses de mutation de PALB2 ont un risque accru de développer des cancers du sein, proche de celui de BRCA2
- Le pronostic est plus sévère que les non-mutées ou mutées BRCA1
- Le pronostic est fonction de la taille tumorale
- On observe un excès de formes triple négatives (30%)
- Des cas précoces sont observés autour de 30 ans
- Le risque de tumeur bilatérale est significatif

Position du groupe Génétique et cancer national

- **Un diagnostic biologique de PALB2 en constitutionnel, contemporain et simultané de BRCA1 et 2 est préconisé**
- **Ainsi qu'une surveillance du type haut risque de cancer avec IRM chez la femme jeune**

Odile Cohen-Haguenauer : UF-OG, SOM, CMS, Hôpital Saint-Louis

2. *TP53*

Référentiels
Sein à risque APHP

Odile Cohen-Haguenauer : UF-OG, SOM, CMS, Hôpital Saint-Louis

Sd Li-Fraumeni : tumeurs du spectre

- Spectre étroit
  - Sarcomes des tissus mous
  - Ostéosarcomes
  - Tumeurs du système nerveux central
  - Cortico-surrénalome
  - Cancer du sein précoce (sauf si seul type de cancer)
- Spectre étendu
  - Leucémies
  - Lymphomes
  - Adénocarcinomes gastriques
  - Tumeurs germinales
  - (Mélanomes ; cancers du rein et du pancréas)

Sd Li-Fraumeni : Modalités surveillance

Modalités de surveillance = problèmatique

- **Sein :** surveillance annuelle par IRM, échographie dès 25-30 ans ou 5 ans avant diagnostic le plus précoce ; **EVITER mammographie**
- **Examen interniste ou pédiatre annuel** avec praticien informé des risques de tumeurs multiples
- **Examens complémentaires (IRM privilégiée)** au moindre doute
- Questionnement : cas pédiatriques

Diagnostique moléculaire = problèmes éthiques et techniques

- Questionnement : cas pédiatriques ; accord conjoint deux parents indispensable

•Mutations du gène TP53 17p13.1 : Transformation Related Protein

Sd Li-Fraumeni : Modalités surveillance

2015 : deux entités potentiellement distinctes

- **Forme de l'adulte prédominante**
  - Sein : surveillance annuelle par IRM, échographie dès 25-30 ans ou 5 ans avant diagnostic le plus précoce ;
    - **EVITER mammographie et radiothérapie**
- **Forme graves avec cancers pédiatriques**
  - Examen interniste ou pédiatre annuel avec praticien informé des risques de tumeurs multiples
  - IRM corps entier
  - Examens complémentaires ; IRM au moindre signe d'appel

LFS : critères Chompret **2015** *(Bougeard et al, 2015)*

Présentation familiale	**Cas index** atteint d'une **tumeur appartenant au spectre LFS** (tel que cancer du sein pré-ménopausique, sarcome des tissus mous, ostéosarcome, tumeur cérébrale, corticosurrénalome, **avant l'âge de 46 ans** *Et* Au moins **un apparenté** du **premier** ou du **second degré** atteint d'une **tumeur appartenant au spectre LFS (**en dehors du cancer du sein si le cas index est lui-même atteint d'un cancer du sein) **avant l'âge de 56 ans,** *ou* avec des tumeurs multiples.
Tumeurs primitives multiples	Patient atteint de **cancers primitifs multiples** (à l'exclusion des cancers du sein multiples)**,** dont **deux appartiennent au spectre LFS**, le premier étant survenu **avant l'âge de 46 ans**
Tumeurs rares	Patient atteint d'un **corticosurrénalome,** d'une **tumeur des plexus choroïdes, d'un rhabdomyosarcome** de type anaplasique embryonnaire quelque soit l'histoire familiale.
Cancer du sein de diagnostic précoce	**cancer du sein avant l'âge de 31 ans**

Ref : Bougeard et al, J. Clin Oncol. 2015 : 33(21) : 2345-52

3. *PTEN*

Référentiels
Sein à risque APHP

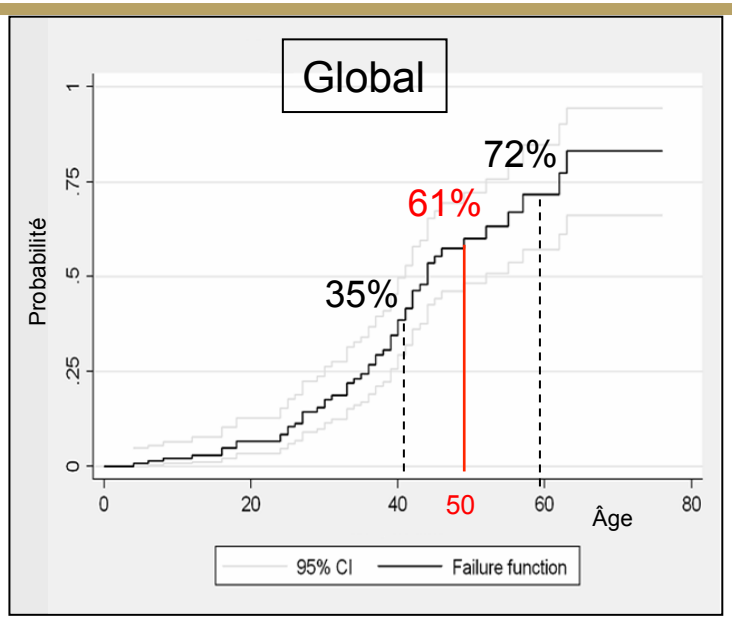
Odile Cohen-Haguenauer : UF-OG, SOM, CMS, Hôpital Saint-Louis

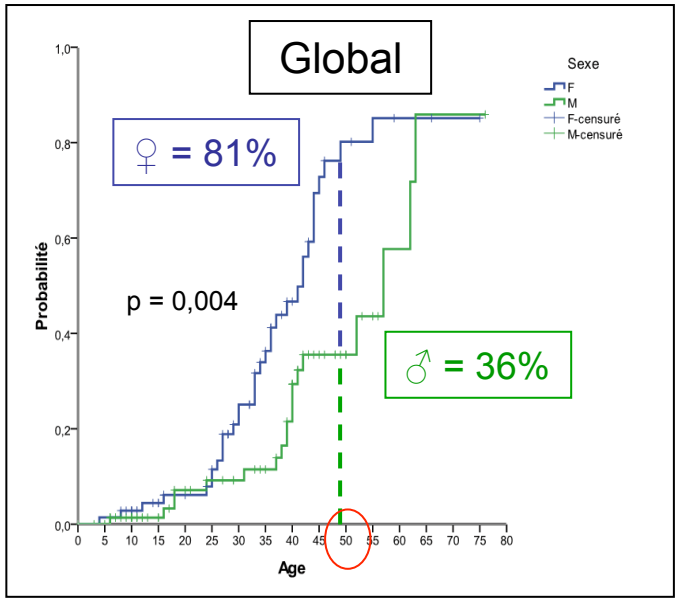
Syndrome de Cowden : 1-9/ 1.000.000

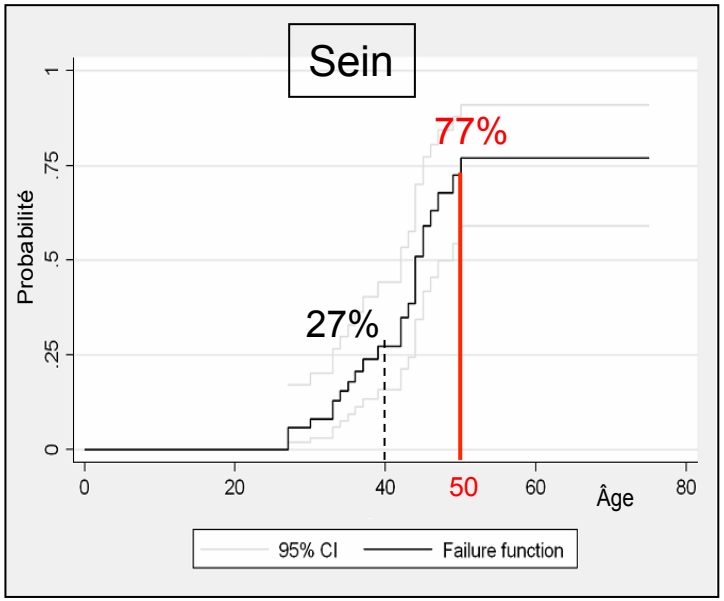
Si rare, pourquoi le prendre en considération ?

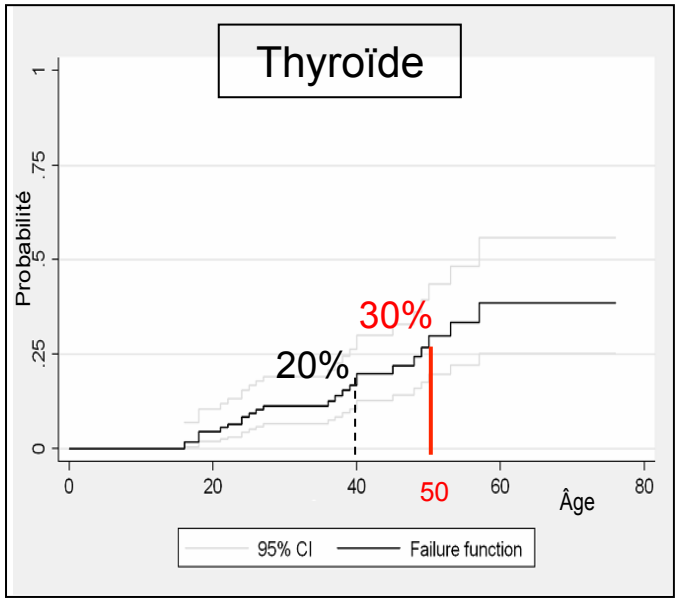
- Cancer du sein (voire ultra-précoce)
- Cancer de l'endomètre
- Patho thyroidienne; cancer <10%
- Signes cutanés (hamart); risque mélanome
- Malformations cérébrales et tumeurs
- Rein et voies urinaires (malfomations et cancer)
- Dégénérescence maligne polypes gastro-intestinaux

Maladie de Cowden : Risque tumoral









Credit Nicolas Sevenet pour MIchel Longy et Stéphanie Gourdon

Syndrome de Cowden : risques et prise en charge

Une maladie grave (cf: 1ère diapo)

- Cancer du sein : 30 voire 50 % femmes : Attention précocité +++
- Cancer de la thyroïde chez 10-15% (carcinomes vésiculaires)
- Cancer de l'endomètre entre 5 et 10%

Le conseil génétique

- Transmission autosomique dominante
- Expression variable
- Pénétrance élevée dès l'âge de 20 ans
- Mutation du gène PTEN (10q23.31) chez 80% des patients

Modalités de prise en charge et surveillance

- Mammaire chez les femmes dès 15 ans : IRM + ECHO
- Thyroïdienne précoce dès 10-12 ans : ECHO ; chir si GMNH
- Surveillance cutanée dès diagnostique : risque de mélanome
- Intestin : coloscopie /5 ans dès 30 ans
- Rein (>30a) ; endomètre (35-40) : ECHO annuelle ;
- Imagerie neuro : si symptômes

Odile Cohen-Haguenauer : UF-OG, SOM, CMS, Hôpital Saint-Louis

Proposition d'un modèle de prise en charge

Dépistage / Prévention		Date de début	Périodicité
Chez les Femmes			
Si mastopathie modérée	Examen clinique mammaire, IRM +/- échographie	20 ans	1x/an
	Mammographie + IRM mammaire	30 ans ou 5 ans avant le plus jeune cas de cancer familial	1x/an
Si mastopathie majeure			
	Mastectomie bilatérale prophylactique	25-30 ans	
Echographie pelvienne endovaginale		35-40 ans ou 5 ans avant le plus jeune cas de cancer familial	1x/an
Hystérectomie si ménorragies de réduction du risque			
Si demande de contraception par DIU, proposer Mirena			Renouvellement tous les 5 ans

RESEAU SEIN A RISQUE AP-HP

Odile Cohen-Haguenauer : UF-OG, SOM, CMS, Hôpital Saint-Louis

Référentiel commun avec PRED-IF

Dépistage / Prévention		Date de début	Périodicité
Chez les Hommes et les Femmes			
Examen clinique complet	Thyroïde, sein, peau	Au diagnostic	2x/an pour le sein
	Surveillance dermato : risque de mélanome	15 ans	1x/an
Echographie thyroïdienne de référence		10 ans	1x/an
Thyroïdectomie totale		Si nodule Si chirurgie de la thyroïde	Après la puberté sauf histoire familiale ou situation particulière
Endoscopie digestive		30 ans	Tous les 3 ans
Surveillance annuelle : alternance IRM et échographie rénale		30 ans si histoire familiale de cancer du rein	1x/an
Education du patient		Consulter au moindre symptôme inhabituel	
Prise en charge psychologique +++		Profil particulier et surveillance anxiogène	

RESEAU SEIN A RISQUE AP-HP

Odile Cohen-Haguenauer : UF-OG, SOM, CMS, Hôpital Saint-Louis

4. *CDH1*

Référentiels
Sein à risque APHP

Odile Cohen-Haguenauer : UF-OG, SOM, CMS, Hôpital Saint-Louis

CDH1: E-cadherin ou Cadhérine-1 *16q22.1*

Freq : 1/10-20 000

Syndrome : « Cancer gastrique invasif à cellules isolées »

- **Estomac : cancers gastriques** de type diffus (<1% à 20 ans – 4% à 30 ans – 67% à 70 ans chez l'homme et 83% à 70 ans chez la femme);
- quelques cas **d'adénocarcinomes coliques** à cellules indépendantes
- **Sein** (lobulaire infiltrant : incidence cumulée 30 à 40% ; 52% à 75 ans pour mutation 2398delC).

CDH1: Recommandations de prise en charge

Organe	Méthode*	Début	Intervalle
Estomac*	Endoscopie ODG avec chromo-endoscopie à l'indigo-carmin	18 ans	/ 1 an
Gastrectomie prophylactique**	Après endoscopie digestive haute	Entre 20 et 30 ans	
Colon	Colonoscopie avec chromo-endoscopie à l'indigo-carmin	Post-gatrectomie	A déterminer
Seins	Examen clinique IRM mammaire, mammographie +/- échographie mammaire	35 ans (voire 30 ans)***	/ 6 mois / 12 mois
	Chirurgie de réduction du risque mammaire discutée au cas par cas	RCP	Après 30 ans

* Avec examen minutieux de la muqueuse (30 minutes). Réalisation de biopsies ciblées sur toute anomalie de relief muqueux et biopsies systématiques multiples (minimum 30 réparties du cardia à l'antre). Recherche d'*Helicobacter pylori*. Eradication en cas de positivité, contrôle systématique de l'efficacité du traitement d'éradication.
** Gastrectomie totale avec omentectomie, curage « D1,5 ». Examen anatomo-pathologique de la pièce opératoire par un centre expert avec échantillonnage de chaque région gastrique à la recherche de foyers de carcinome in situ.
*** Ou 5 ans avant le premier cas de cancer du sein dans la famille.

SURLIGNÉ EN JAUNE = AJOUT PAR RAPPORT À PRED-IdF

Ref : van der Post RS et al, J Med Genet 2015: 52: 361-374

RESEAU SEIN A RISQUE AP-HP

Odile Cohen-Haguenauer : UF-OG, SOM, CMS, Hôpital Saint-Louis

5. *STK11*

Référentiels
Sein à risque APHP

Odile Cohen-Haguenauer : UF-OG, SOM, CMS, Hôpital Saint-Louis

Syndrome de Peutz-Jeghers : STK11

Nomenclature : ex LKB1 localisation : *19p13.3*

Prédisposition avérée :

- **cancers sein** (âge adulte ; 45% à 70 ans),
- **colorectaux** (RA 39%)
- et **pancréas** (RA : 10-30%) estomac
- **Signes caractéristiques :**
  - Pigmentation cutanée prédominant à l'adolescence : macules pigmentées pourtour labial (pas intra-buccales)
  - Polypose gastro-intestinale : **polypes hamartomateux** (sans dysplasie épithéliale) pédiculés, localisation préférentielle sur l'intestin grêle, puis côlon, voire digestif haut. Risques d'invagination et saignement.
  - Tumeurs bénignes : **ovaires, testicule, vésicule biliaire et sinus nasaux**

Syndrome de Peutz Jeghers : Référentiel SAR-APHP commun avec PRED-IdF

Surveillance sphère digestive

Sevrage tabagique systématique : en particulier, cancer du pancréas

Organe	Méthode*	Début	Intervalle
Colon/rectum	Coloscopie (avec chromo-endoscopie pancolique à l'indigo carmin)	18 ans	/ 2 ans
Estomac	Endoscopie OGD	à 8 ans puis à partir de 18 ans	/ 2 ans
Intestin grêle	Vidéocapsule endoscopique ou entéro-IRM	à 8 ans puis à partir de 18 ans	/ 2 ans
Pancréas**	TDM + echoendoscopie + IRM Echoendoscopie IRM pancréatique	45 ans ou 5 ans avant le diagnostic le plus précoce dans la famille	1er bilan / 2 ans** / 2 ans** *** en alternance*

RESEAU SEIN A RISQUE AP-HP

Syndrome de Peutz Jeghers : Référentiel SAR-APHP commun avec PRED-IdF :

Surveillance sphère gynécologique et pelvienne

Organe	Méthode*	Début	Intervalle
Sein	Examen clinique annuel IRM mammaire + mammographie +/- échographie mammaire[2]	Début CS gynéco 25 ans Début IRM 25 ans Imagerie mammaire complète après 30 ans	/ 1 an / 1 an / 1 an
Col utérin *(adenoma malignum)*	Examen clinique Frottis cervico-vaginaux	Début CS gynéco 25 ans ? Début CS gynéco	/ 1 an / 1an
Ovaires (K mucineux) *(T cordons sexuels avec tubules annelés++)* Endomètre	**Examen clinique** **Echographie endovaginale = NON pour SAR-APHP**	25 ans 25 ans	/ 1 an / 1 an
Chirurgie de réduction du risque gynécologique	Données insuffisantes pour chirurgie de réduction du risque mammaire (NCCN Feb2016) Chirurgie prophylactique gynécologique : annexectomie bilatérale à partir de 45 ans, à discuter au cas par cas = RCP ; hystérectomie totale évoquée par PRED-IdF non retenue SAR-APHP		
Testicules	Examen clinique Echographie testiculaire	**De 8 à 20 ans** **De 8 à 12 ans**	/ 1 an / 1an

RESEAU SEIN A RISQUE AP-HP

Refs : référentiel PRED-IdF modifié, NCCN 02-2016

6.*ATM*

Référentiels
Sein à risque APHP

Odile Cohen-Haguenauer : UF-OG, SOM, CMS, Hôpital Saint-Louis

Ataxie télangiectasie : 1/100.000

Description clinique:

- ***Atteinte du système nerveux:*** Ataxie cérébelleuse
  - Trouble de l'équilibre → 10-11 ans: fauteuil roulant
  - Troubles de la prononciation et des mouvements oculaires
  - Choréoathétose
  - Tremblements des extrémités
  - Déficience intellectuelle modérée (30%)
- ***Atteinte cutanée***
  - ✓Télangiectasies (début 3-6 ans voire adolescence)
  - ✓Vieillissement prématuré (peau du visage atrophique)
- ***Atteinte immunitaire***
  - ✓Infections pulmonaires et des sinus
  - ✓Bronchectasies
- ***Augmentation relative de la fréquence des cancers:***
  - ✓Risque de développer un cancer: 30-35%
  - ✓Enfants: Leucémies lymphoblastiques aigües et lymphomes
  - ✓Adultes: Tumeurs solides (cancer de la thyroïde, cancer du sein…)
- ***Retard de croissance assez fréquent :*** petite taille (IGF1)

L'ataxie télangiectasie : risque et suivi

Une maladie grave:

•sensibilité aux lésions de l'ADN (ATM impliqué DNA Damage Repair DDR)
•espérance de vie actuellement prolongée jusqu'à entre 25 et 45 ans
•infections respiratoires
•syndrome neurodégénératif
•vieillissement cutanéo-muqueux accéléré
•risque élevé de cancers (35% à l'âge de 20 ans) : en particulier LAL et Lymphomes ; augmentation autres cancers avec prolongation espérance vie

Modalités de prise en charge

•Symptomatique : durée de vie allongée du fait du traitement des infections et des complications pulmonaires
•Kinésithérapie ; orthophonie ; bêtabloquants pour diminuer les tremblements
•Actuellement, traitement de fond par antioxydants en cours d'évaluation ainsi que par certains aminosides qui permettraient de rétablir le cadre de lecture d'ATM dans certaines mutations
•Surveillance en raison du risque d'hémopathies malignes et cancers (+ tardifs)
•radiothérapie et chimiothérapie à utiliser avec prudence

Odile Cohen-Haguenauer : UF-OG, SOM, CMS, Hôpital Saint-Louis

7. *CHEK2*

Référentiels
Sein à risque APHP

Odile Cohen-Haguenauer : UF-OG, SOM, CMS, Hôpital Saint-Louis

Features of *CHEK2**1100delC breast cancer

- Increase of family history: low penetrance breast cancer susceptibility allele or modifier gene ?
- Younger onset
- Increase of bilateral case
- 90% ER + and 82% PR +
- Poorer prognosis
  - Not explained by increase of bilateral cases
- NEVER found together with BRCA1 & BRCA2 mutations
- *Syndrome: cancer spectrum may include COLON, PROSTATE and fewer cases of OVARIAN cancers*

En conclusion

1. Tests génétiques au-delà de BRCA1/2

- Ajout systématique de PALB2 en pratique à partir de Septembre 2015 : niveau national
- NGS et PANELS multigènes :
  - gènes impliqués dans la recombinaison homologue et possibilité de thérapies (sensibilité aux sels de platine) et ciblées (antiPARP)
  - Interprétation et série St-Louis à suivre : NEXT YEAR

2. Dépistage et prise en charge

- Surveillance mutées PALB2 de type femme à haut risque : diagnostics précoces et pronostic sévère
- Modalités CHEK2 : à discuter

Prise en charge oncogénétique

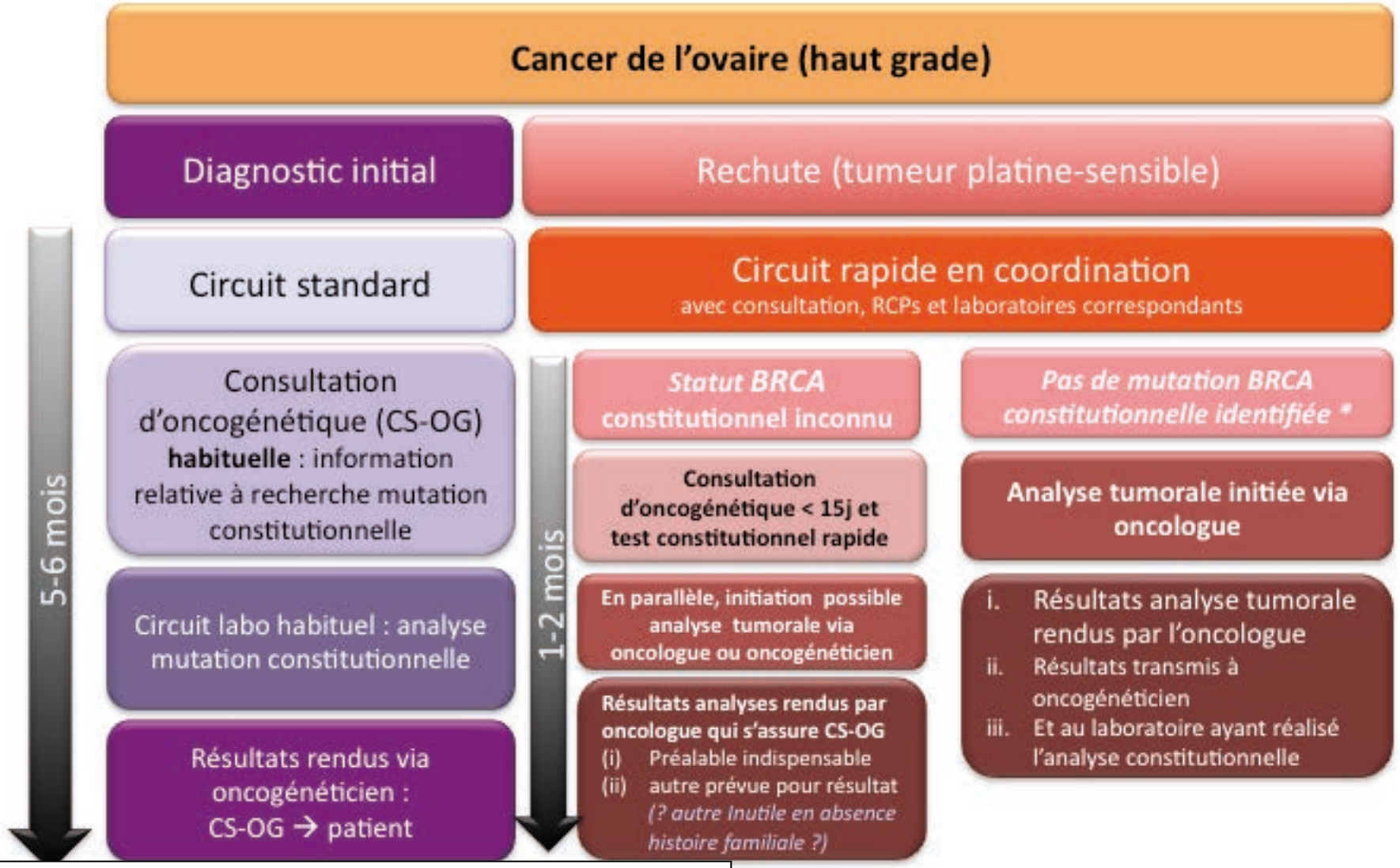
Exemple du cancer de l'ovaire

Recommandations partagées : St-Paul / GGC-Unicancer/ SFOG

Odile Cohen-Haguenauer : UF-OG, SOM, CMS, Hôpital Saint-Louis

Circuit de prescription et de rendu des résultats des tests BRCA dans le cadre de l'AMM Olaparib

Accord d'experts, en lien avec le Groupe Génétique et Cancer ~~BRCA~~



Odile Cohen-Haguenauer : UF-OG, SOM, CMS, Hôpital Saint-Louis

Quantification du risque de cancer du sein chez la femme jeune :

les scores de risque

Faisant intervenir des algorithmes

Les scores tumoraux d'indication pronostique ex : EpClin ou OncotypeDX = sujet indépendant

Odile Cohen-Haguenauer : UF-OG, SOM, CMS, Hôpital Saint-Louis

Objectif des scores de risque de cancer du sein :

mieux cerner risques individuels

- certes au cas par cas
- mais à partir caractéristiques communes à certaines catégories de population
- chez lesquelles mesures spécifiques avantageusement préconisées avec un bénéfice direct

Cancer du sein: facteurs de risque établis

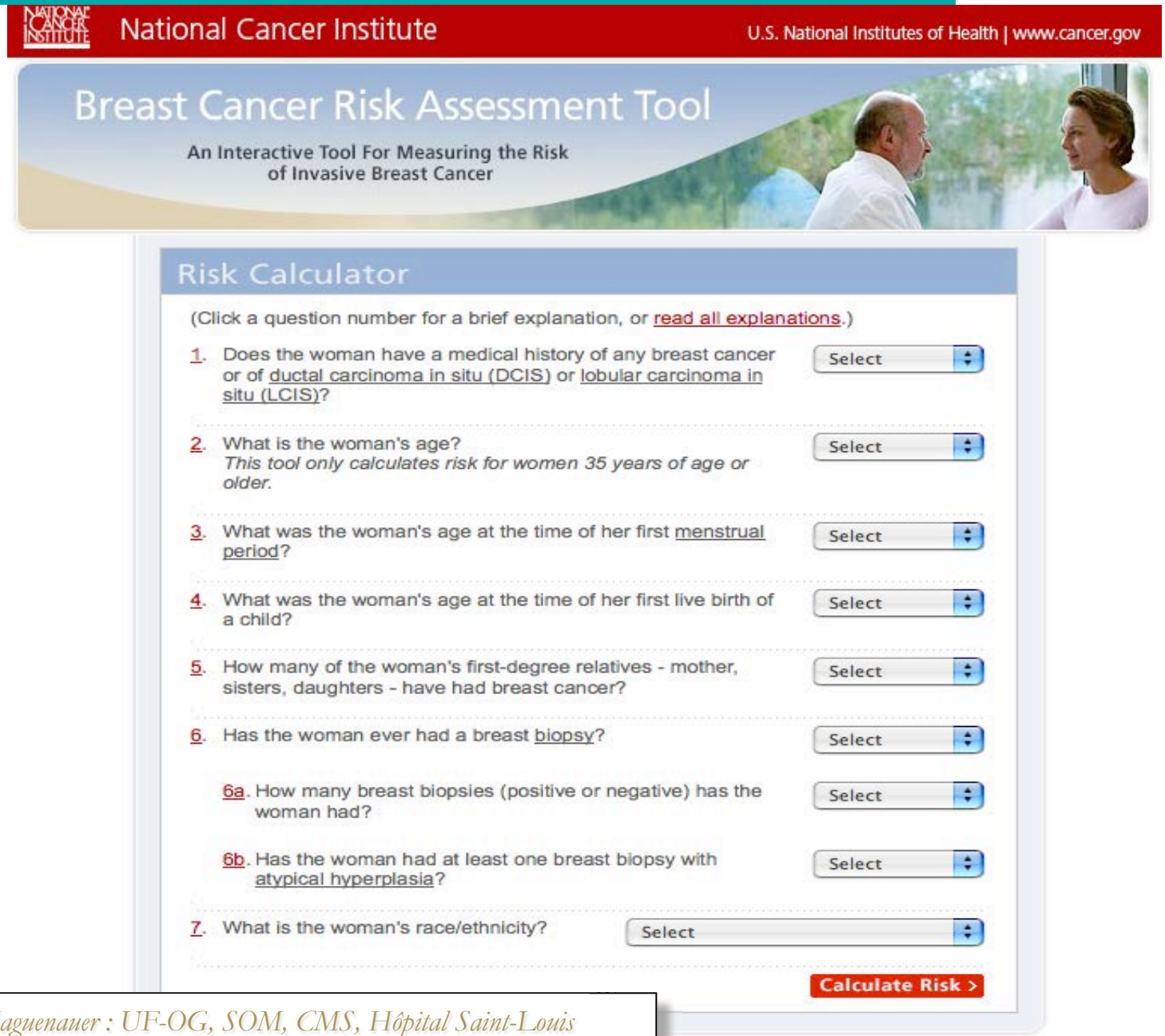
Facteurs de risque	Importance du facteur de risque	Commentaires
Age ≥ 50 *vs* < 50	6,5	Le facteur de risque le plus élevé
Nombre d'apparentés au 1er degré avec cancer du sein	1,4-13,6	L'histoire familiale est le second facteur de risque en importance derrière l'âge
Age de la puberté < 12 *vs* ≥ 14	1,2-1,5	Un âge ménarque à 12-13 ans a un effet mineur sur le risque de cancer du sein et n'est pas mentionné
Age de la ménopause (≥ 55 *vs* < 55)	1,5-2,0	Le nombre d'années depuis la puberté rend compte de l'exposition à long terme aux estrogènes
Age au 1er accouchement > 30 *vs* < 20	1,3-2,2	Un premier accouchement entre les âges de 20 et 30 ans a un effet mineur et n'est pas mentionné
Antécédent de biopsie du sein sans préjuger du résultat	1,5-1,8	
Carcinome lobulaire *in situ*	5,4-11 x population générale 18 % après 20 ans	Un facteur de risque et un préalable optionnel pour un carcinome invasif ou intracanalaire
Au moins une biopsie avec hyperplasie atypique	4,0-4,4	
Traitement hormonal substitutif	1,5	Non confirmé en France
Irradiation thoracique	Augmentation jusqu'à 20 fois à l'âge de 32 ans	Données des survivants à l'exposition à la bombe A (Hiroshima). Risque majoré dans le cas d'une irradiation pour lymphome de Hodgkin
Haute densité mammaire à la mammographie	Risque multiplié par 1,8 à 6	Peut être héréditaire. Un calcul de risque utilisant les modèles de Claus, BRCAPRO, IBIS ou BOADICEA peut donner une indication.
Consommation d'alcool à 15 g/jour	2,5 fois	
Un verre et demi d'alcool par jour	1,3	
Indice de masse corporelle (IMC) postménopausique	Un facteur multiplicatif de 1,19 pour chaque tranche de 5 kg/m² d'augmentation de l'IMC	Pourrait être attribuable à une augmentation contingente en estrogènes, notamment de la biodisponibilité de l'estradiol.

Odile Cohen-Haguenauer : UF-OG, SOM, CMS, Hôpital Saint-Louis

Score de risque : modèle Gail-NCI

1. Antécédent personnel cancer du sein ou *in situ*
2. Age de la femme : non-pertinent si < 35 ans
3. Age ménarque
4. Age de la première maternité
   - non pertinent chez les femmes mutées BRCA
5. Nombre d'apparentées au premier degré* avec cancer du sein (*mére, filles, sœurs)
6. Antécédent personnel de biopsie mammaire ?
   - combien au total
   - Y'en a t'il eu au moins une avec hyperplasie atypique ?
7. Origine de la femme : race/ethnie

http://www.cancer.gov/bcrisktool/: BCRAT



Claus risk model encompasses genetics

1. **Individual factors**
   - Patient's age
2. **Family history**
   - Breast cancer: age of onset
   - Nb of affected relatives *(2 brenches)*
   - Age of onset: First & Second degree
   - Age of non-affected women relatives
   - degree affected: age of onset

Bilateral, man BK & ovarian cancer not considered

Integrates genetic effects: a single dominantly inherited gene low freq.

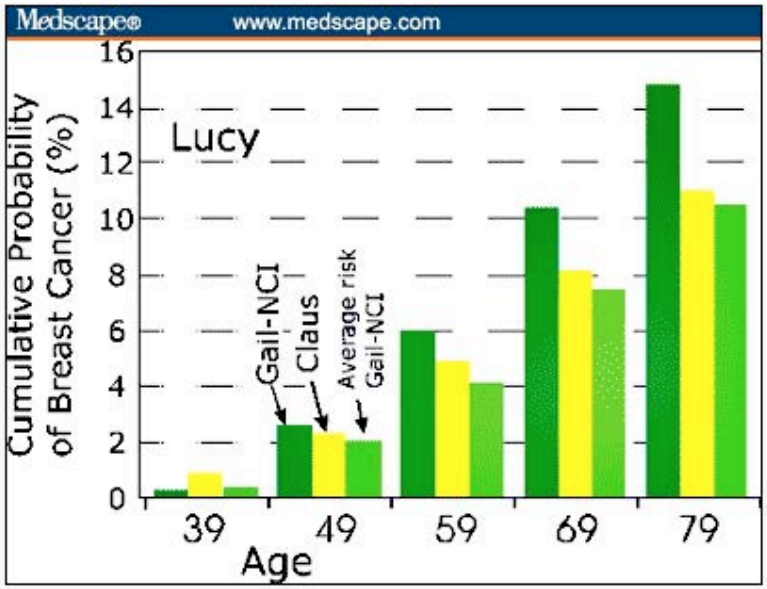


Figure 1

Simultaneous Gail-NCI and Claus risk assessment for Lucy (34 years old with 1 first-degree relative with breast cancer). Risk is graphed as calculated by the 2 models for Lucy at 10-year increments. The last vertical bar at each age is the Gail-NCI calculation for a woman at "average" risk

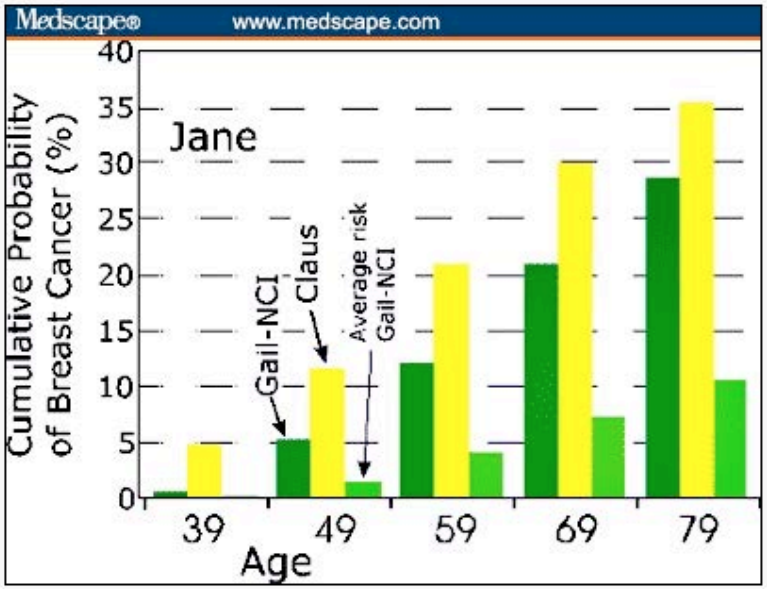


Figure 2

Simultaneous Gail-NCI and Claus risk assessment for Jane (36 years old with 2 first-degree relatives with breast cancer). Risk is plotted after calculation according to the 2 models for Jane at 10-year increments. The last vertical bar at each age is the Gail-NCI calculation for a woman at "average" risk

Facteurs de risque individuel et familiaux pris en compte dans différents scores

	Gail	Claus	BRCAPRO	BOADICEA	IBIS	IBIS mod BCPCG [8]
Facteurs de risque individuels						
Age de la patiente	■	■	■	■	■	■
Age aux premières règles	■				■	■
Age à la ménopause					■	■
Parité	■				■	■
Age à la première naissance	■				■	■
Indice de masse corporelle					■	■
Biopsie mammaire	■					
Antécédent d'hyperplasie atypique	■				■	■
Antécédent de carcinome lobulaire *in situ*	■				■	■
Densité mammaire à la mammographie						■
Taux circulants d'estrogènes et d'androgènes						■
Antécédent de fracture						■
Diminution de la taille						■
Rapport entre le tour de taille et le tour de hanche						■
Densité de l'os de hanche [11]						
Facteurs de risque familiaux						
Cancer du sein, âge au diagnostic		■	■	■	■	■
Nombre d'apparentés atteints de cancer du sein	■	■	■	■	■	■
Premiers degrés atteints, âge au diagnostic		■	■	■	■	■
Deuxièmes degrés atteints, âge au diagnostic		■	■	■	■	■
Troisièmes degrés atteints, âge au diagnostic				■	■	■
Ages des apparentés indemnes			■	■	■	■
Cancer de l'ovaire, âge au diagnostic			■	■	■	■
Cancer du sein chez l'homme, âge au diagnostic			■	■		
Bilatéralité du cancer du sein, âge au diagnostic			■	■	■	■
Cancers multiples (sein et ovaire chez même cas index)			■	■	■	■
Cancer de la prostate, âge au diagnostic				■		
Cancer du pancréas, âge au diagnostic				■		
Effet cohorte (année de naissance)				■		
Origine ashkénaze			■	■	■	■
Présence/absence d'une mutation de BRCA1 ou de BRCA2				■	■	■

The Boadicea model

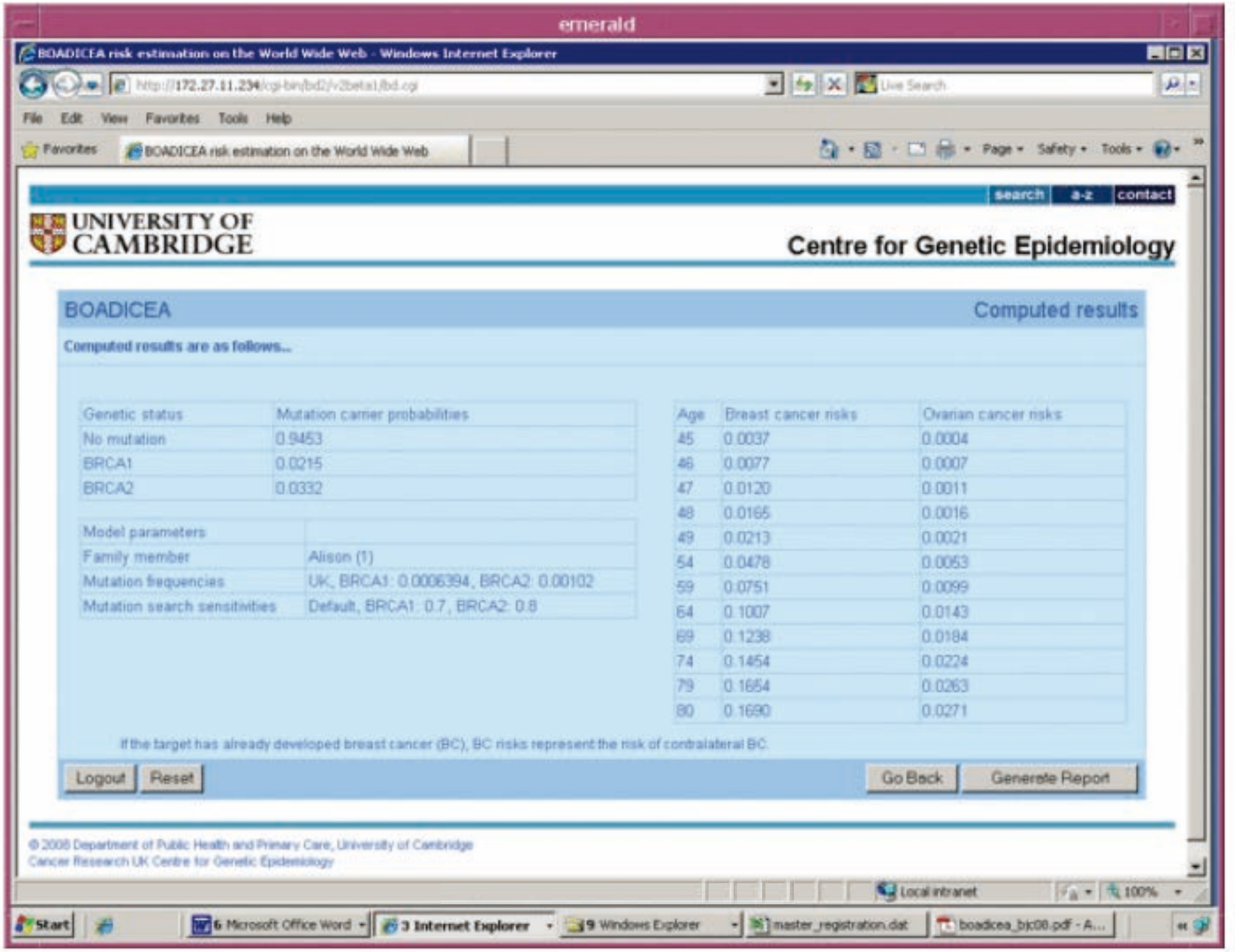
BOADICEA: Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence & Carrier Estimation Algorithm:

- a risk model for familial breast and ovarian cancer
  - used to compute BRCA1 and BRCA2 mutation carrier probabilities
  - and age specific risks for breast & ovarian cancer
- Models simultaneous effects of BRCA1 & 2 mutations and assumes that residual familial clustering of BK explained by a polygenic component* with a variance that decreases linearly with age.
- *large nb of genes each small effect: Antoniou et al.2004-2008*
- *Latest update Nov 2016: Incorporating truncating variants in PALB2, CHEK2 and ATM into the BOADICEA Breast Cancer Risk Model*

Boadicea Computed Results Web page

This Web page shows:

1. BRCA1/BRCA2 mutation carrier probabilities
2. and breast/ovarian cancer risks calculated by the BOADICEA core program.
   - Cancer risks are calculated for the target:
     - index
     - or subject of the risk calculation)
   - at 1-year intervals for the next 5 years, and then at 5-year intervals up until 80 years of age.


emerald
BOADICEA risk estimation on the World Wide Web - Windows Internet Explorer
http://172.27.11.234/cgi-bin/bd2/v2beta1/bd.cgi
File Edit View Favorites Tools Help
Favorites
BOADICEA risk estimation on the World Wide Web
Page Safety Tools
search a-z contact
UNIVERSITY OF CAMBRIDGE
Centre for Genetic Epidemiology
BOADICEA
Computed results
Computed results are as follows...
Genetic status | Mutation carrier probabilities
No mutation | 0.9453
BRCA1 | 0.0215
BRCA2 | 0.0332
Model parameters
Family member | Alison (1)
Mutation frequencies | UK, BRCA1: 0.0006394, BRCA2: 0.00102
Mutation search sensitivities | Default, BRCA1: 0.7, BRCA2: 0.8
Age | Breast cancer risks | Ovarian cancer risks
45 | 0.0037 | 0.0004
46 | 0.0077 | 0.0007
47 | 0.0120 | 0.0011
48 | 0.0165 | 0.0016
49 | 0.0213 | 0.0021
54 | 0.0478 | 0.0053
59 | 0.0751 | 0.0099
64 | 0.1007 | 0.0143
69 | 0.1238 | 0.0184
74 | 0.1454 | 0.0224
79 | 0.1654 | 0.0263
80 | 0.1690 | 0.0271
If the target has already developed breast cancer (BC), BC risks represent the risk of contralateral BC.
Logout
Reset
Go Back
Generate Report
© 2008 Department of Public Health and Primary Care, University of Cambridge
Cancer Research UK Centre for Genetic Epidemiology
Local intranet
100%
Start
6 Microsoft Office Word
3 Internet Explorer
9 Windows Explorer
master_registration.dat
boadicea_bjc08.pdf - A...

Take home message

The price to pay for ignorance is too high

Better not hide one's head into the ground

Unité fonctionnelle d'Oncogénétique

Dr Odile Cohen-Haguenauer
Co-coordinatrice du réseau sein à risque APHP
odile.cohen-haguenauer@aphp.fr

Médecin spécialiste	Daniel TOLEDANO
Conseillers en génétique	Rabia BENKORTEBI
	Myriam ROLE
Ingénieur réseau APHP	Caroline DUROS
Psychologues CMS	D. Cano L. Locatelli K Mebrak
Psychologue réseau APHP	N. Espié (Expert & ED)

Service d'Oncologie Médicale, Pr Stéphane CULINE
Sénopôle, centre des Maladies du Sein, Dr Marc ESPIÉ
Hôpital Saint-Louis