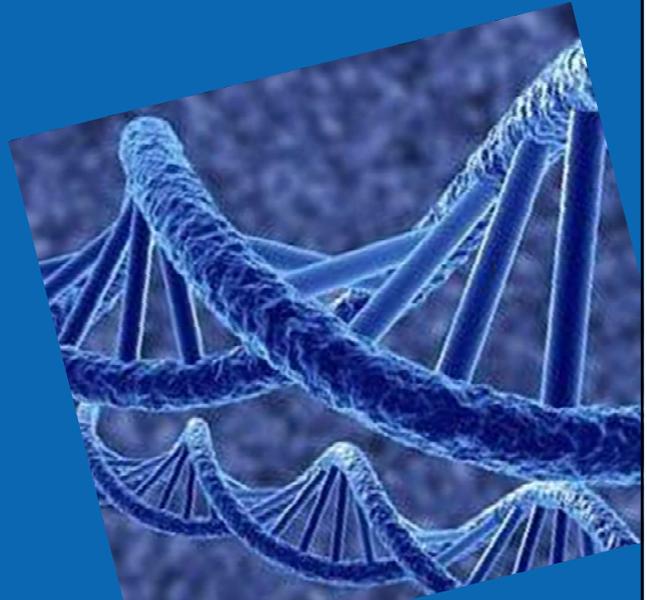


# Prédispositions héréditaires au développement de tumeurs chez les enfants

Cours 2<sup>e</sup> licence pédiatrie

09/04/2025

A. De Leener

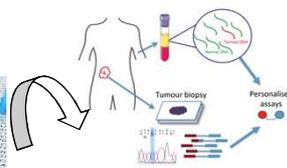


## Génétique?

- Maladies métaboliques
- Syndromes
- Hypercholestérolémie
- Maladies cardiaques
- Malformations congénitales
- Surdité
- Maladies rares < 1/2000 individus
- Fertilité
- Diabète
- Maladies neuromusculaires
- Déficit intellectuel
- Cécité
- Prédisposition héréditaires aux cancers
- Pancréatites héréditaires
- Mucoviscidose



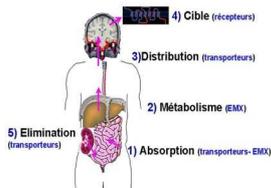
### Analyse génétique constitutionnelle



### Analyse génétique tumorale

- Marqueurs pronostics
- Réponse au traitement
- Besoin ou non de chimiothérapie

### Pharmacogénétique



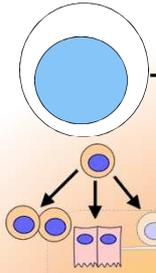
### Pharmacogénétique

- Réponse au traitement (immunosuppresseur)
- Effets secondaires
- Médecine personnalisée

# Le cancer est une maladie génétique?

## Génétique constitutionnelle

Cellules normales



>10-20 ans

## Génétique de la tumeur

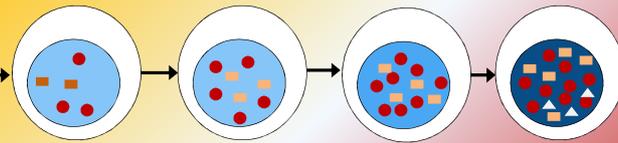
Sélection darwinienne des cellules cancéreuses (mutation conductrice)

Lésion pré maligne

Lésion in situ

Cancer

Résistance au traitement



Accumulation de changements génétiques somatiques

Age

Carcinogènes, inflammation chronique, stress oxydatif

Traitement

Caractéristiques liées à l'accumulation d'altérations génétiques somatiques

Le cancer est une maladie qui se caractérise par une division cellulaire incontrôlée.

- ✓ Perturbation de l'homéostasie cellulaire
- ✓ Déséquilibre entre prolifération / différenciation / apoptose

Prolifération monoclonale: Prolifération anormale de cellules originaire de la même cellule ancestrale.

Accumulation de modifications génétiques pendant la carcinogénèse.

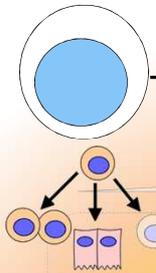
Il s'agit d'une **maladie génétique** au niveau cellulaire.

Stratton MR, et al. Nature 2009

# Le cancer est une maladie génétique?

## Génétique constitutionnelle

Cellules normales



>10-20 ans

## Génétique de la tumeur

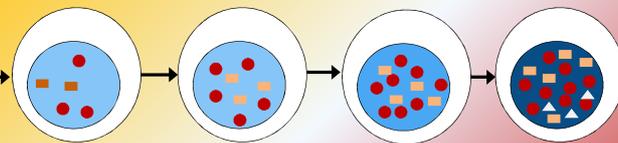
Sélection darwinienne des cellules cancéreuses (mutation conductrice)

Lésion pré maligne

Lésion in situ

Cancer

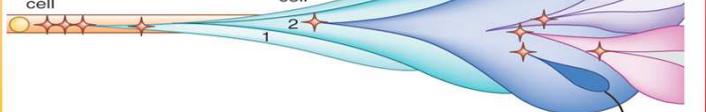
Résistance au traitement



Accumulation de changements génétiques somatiques

Normal cell

Tumor cell



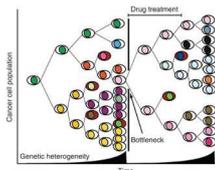
Caractéristiques liées à l'accumulation d'altérations génétiques somatiques

Séquençage des tumeurs

Sélection darwinienne des cellules cancéreuses

Hétérogénéité cellulaire dans une tumeur

Il s'agit d'une **maladie génétique** au niveau cellulaire.



Stratton MR, et al. Nature 2009

British Journal of Cancer

(2010)103,1139-1143

## Génétique et cancer ?

### Somatique:

Mutations versus réarrangements dans une cellule / un ensemble de cellules

-> notion de mosaïque versus chimérisme



### Héréditaire (constitutionnelle):

Présente dès la fécondation et dans l'ensemble des cellules

-> notion de mutation germinale

Responsable ou non du développement tumoral

-> notion de Mutation « de passage » ou « driver »

Transmission généralement dominante

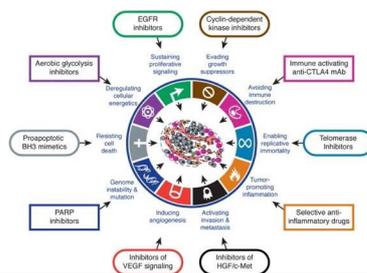
Un mosaïcisme est également possible

Risque accru de développement de cancer MAIS ne prédit pas quand / si une tumeur se développera

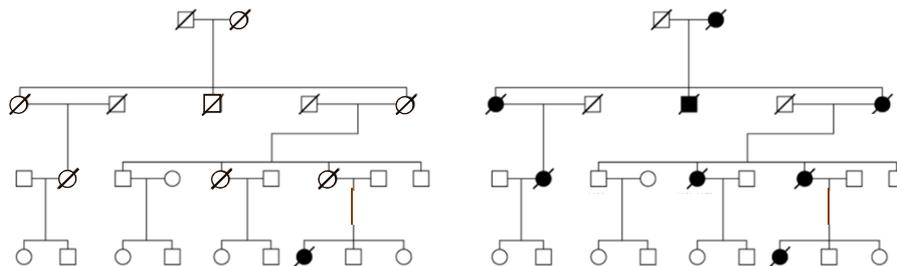


Facteur Diagnostic  
Facteur Pronostic  
Réponse au traitement

Suivi (maladie résiduelle)



## Hérédité des cancers (de l'enfant)



- 90% des cancers sont sporadiques.
- Il est estimé que 5 à 10% des cancers sont liés à une mutation ou délétion héréditaire.
  - La majorité se transmettent de manière dominante.
  - Certaines affections sont récessives.
- Une nettement plus grande proportion de cancers (30-40%) serait liée à un gène de susceptibilité à pénétrance modérée couplé à l'exposition à des agents carcinogènes.
- La prise en charge de ces affections est pluridisciplinaire.

# Prédisposition au cancers pédiatriques?

1120 patients < 20 ans

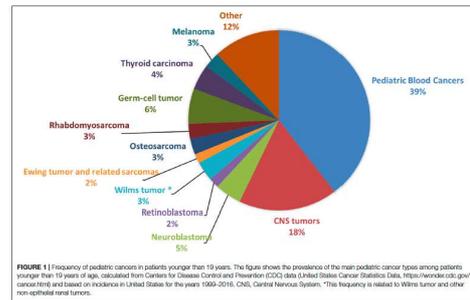
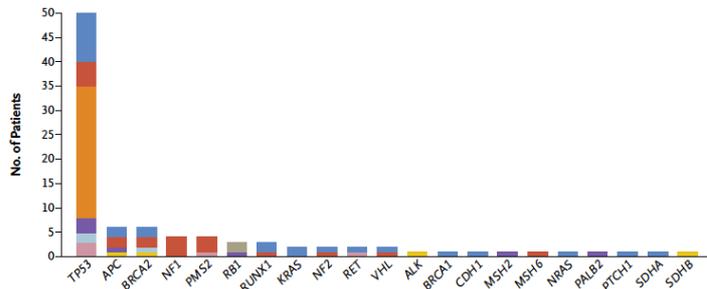
Screening de 565 gènes de prédisposition aux cancers

8,5% de mutation germinale

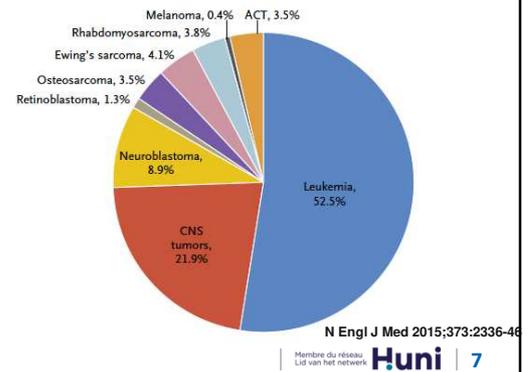
Histoire familiale positive dans 40%

■ Leukemia    ■ CNS tumor    ■ Retinoblastoma    ■ ACT  
■ Osteosarcoma    ■ Rhabdomyosarcoma    ■ Ewing's sarcoma    ■ Neuroblastoma

## A Mutations in 21 Genes Associated with Autosomal Dominant Cancer-Pre-disposition Syndromes



Cancers. *Front. Oncol.* 10:590033.



## Définitions

Prédisposition héréditaire au développement de cancer:

- Notion **relative**: correspond à l'augmentation du risque (hérité), chez un individu, de développer un/des cancer(s) par rapport au risque moyen de la population générale. Cette augmentation s'exprime en **risque relatif**.
- **Test génétique** : peut être proposé en cas de prédisposition génétique au cancer si le risque de développer une tumeur a été établi et s'il existe une stratégie de **prise en charge** établie pour les individus affectés. Le but est de réduire la mortalité et la morbidité. La surveillance précoce est l'approche la plus commune.

# Définitions

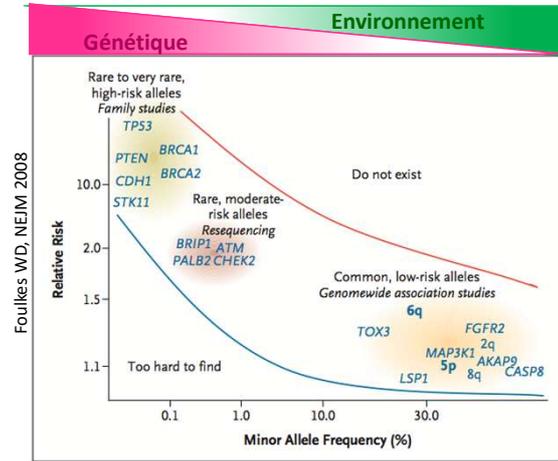
Pénétrance = risque que le portage d'une mutation d'un gène résulte en un cancer (une maladie).

Gènes à haute pénétrance:

- Mutations rares
- Haut risque de développer la maladie (cancer)
- Indépendant d'autres facteurs de risques? Influence de gènes modificateurs et de facteurs exogènes (tabac et syndrome de Lynch)

Gènes à pénétrance faible ou modérée

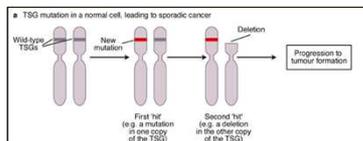
- Fréquent dans la population générale
- Interaction avec les facteurs environnementaux exogènes



# Gène suppresseur de tumeur vs Oncogènes:

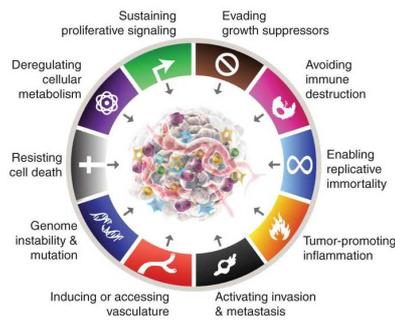
## Gène suppresseur de tumeur :

Mutations «perte de fonction»  
Effet récessif



**Gatekeepers:** régule directement le cycle cellulaire  
*RB1, TP53*

**Caretakers:** Maintien l'intégrité du génome  
MMR complex, *ATM, BRCA1/BRCA2*



## Oncogènes:

Mutations «Gain de fonction»  
Effet Dominant

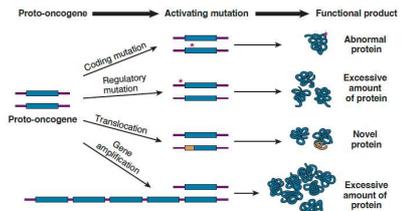


Figure 15-3 Different mutational mechanisms leading to proto-oncogene activation. These include a single point mutation leading to an amino acid change that alters protein function, mutations or translocations that increase expression of an oncogene, a chromosome translocation that produces a novel product with oncogenic properties, and gene amplification leading to excessive amounts of the gene product.

## Gènes du processus tumoral : **gatekeepers** (1)

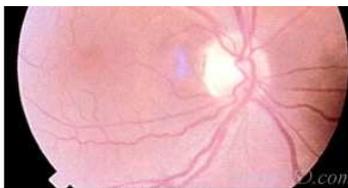
### Mutations «Perte de fonction»

### Gènes suppresseurs de tumeur

- Transduction du signal :
  - **APC (PAF)**
  - **PTCH (Gorlin)**
  - **CDH1** (E. Cadherine, Ca Gastrique), **NF1**
- Interaction matrice-membrane :
  - **PTEN (Cowden)**
  - **NF2**
- Cycle cellulaire :
  - **RB1 (Rétinoblastome)**
  - **CDKN2A (Mélanome Malin)**
  - **TP53 (Li Fraumeni)**

Répond au modèle de Knudson:  
Première mutation constitutionnelle  
Seconde mutation somatique dans la tumeur

## Rétinoblastome :



Retinoblastoma



1<sup>er</sup> signe: Leucocorie



90% des cas: pas d'histoire familiale  
60% unilatéral  
30% bilatéral  
10% des cas: histoire familiale

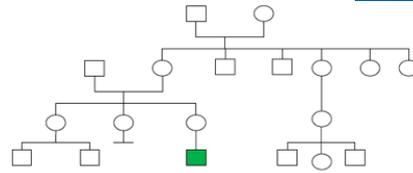
Tumeur des cellules souches de la rétine  
(précurseur des photorécepteurs)

1/15.000 à 1/20.000 enfant (0-8a)



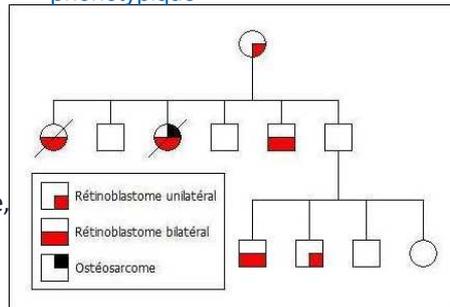
## Rétinoblastome :

- **Cas sporadiques (80-90% des cas)**
  - ✓ Unique, tardif, unilatéral
  - ✓ Pas (peu) de risque pour la fratrie
  - ✓ Pas de risque d'autre cancer
- **Cas héréditaires (10-20% des cas)**
  - ✓ A.D. transmission à haute pénétrance mais incomplète (90%)
  - ✓ Précoce, bilatéral, multifocal
  - ✓ Les formes sporadiques précoces bilatérales sont liées à la présence de mutation de novo / en mosaïque
  - ✓ Risque d'autre tumeur: ostéosarcome, sarcome des tissus mous, tumeur épiphysaire, mélanome
  - ✓ Eviter radiation



### Rétinoblastome familial

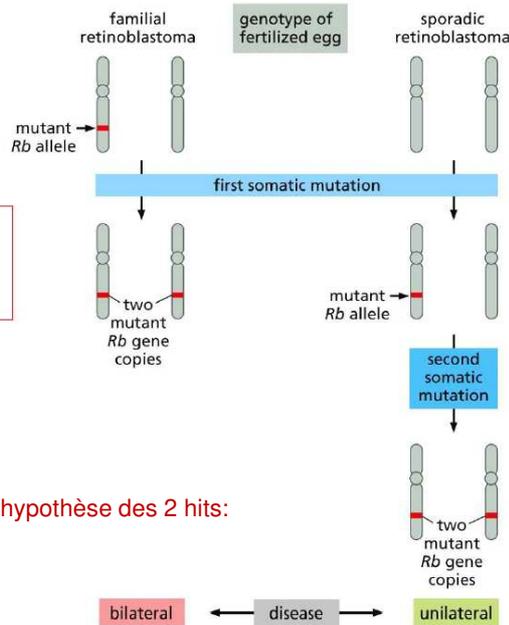
- Mécanisme **DOMINANT** sur le plan phénotypique



Arbre famille Dr N. Janin

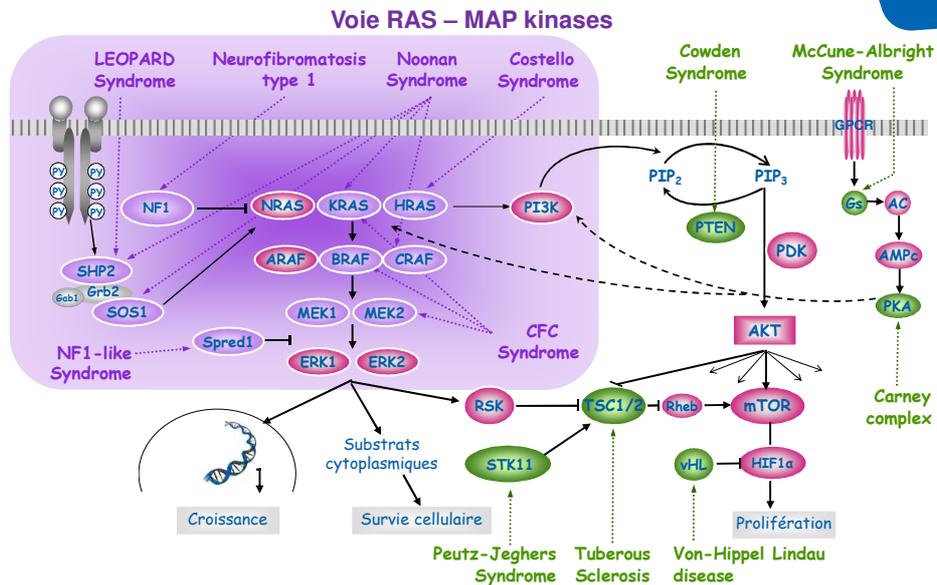
### Rétinoblastome familial

- Mécanisme **RECESSIF** sur le plan moléculaire



1971: théorie de Knudson: hypothèse des 2 hits:

## Mutation inactivatrice d'un gène suppresseur de tumeur



## Mutation inactivatrice d'un gène suppresseur de tumeur Neurofibromatose de type 1 (NF1) ou maladie de Von Recklinghausen

1/3500-7000  
Pénétrance complète à 8 ans  
50% sporadique (de novo)



### Critères : >2/7 critères

- ✓ >2 Nodules de Lisch (lampe à fente)
- ✓ >6 Taches CAL (présentes dès la naissance) > 0,5 cm enfant, > 1,5 cm adulte
- ✓ >2 Neurofibromes : tumeur bénigne neuroectodermique gaines des nerfs périphériques
- ✓ Lentigines axillaires ou inguinales
- ✓ Lésion osseuse caractéristique : pseudarthrose, scoliose
- ✓ Gliomes nerfs/voies optiques : 15-20%
- ✓ HF : 1 FDR atteint



## Mutation inactivatrice d'un gène suppresseur de tumeur

### Neurofibromatose de type 1 (NF1) ou maladie de Von Recklinghausen

#### Risques tumoraux chez les personnes porteuses d'une mutation NF1 :

5-10% de tumeurs malignes

Gliome des voies optiques -> 1% de malignité

**MPNST:** tx malignes des gaines nerveuses : 8-13%

**Leucémie:** rare (juvenile myelomonocytic leukaemia)

**Phéochromocytome:** (PHEO) à l'âge adulte 0,1-13%

**Rhabdomyosarcome, neurofibrosarcome:** 1-6%

**GIST:** 5-30%, tumeur stromale RR X5-150 pas de mutation cKIT

**Cancer du sein:** 8,4% à 50a, risque X10 < 40a



## Mutation inactivatrice d'un gène suppresseur de tumeur

### Scélrose tubéreuse de Bourneville: gènes TSC1 et TSC2

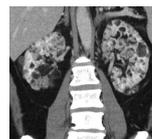
1/8000 à 1/10.000

#### Critères majeurs :

taches hypomélanotique, angiofibrome, fibrome unguéal, hamartome rétinien, plaque chagrin, tubers corticaux, dysplasie corticale, nodules sous épendymaires (NSE), astrocytome à cellule géante sous épendymaire, rhabdomyome intra cardiaque, angiomyolipome (rénaux), Lymphangioliomyomatose (LAM)

Critères mineurs : lésion cutanée en confetti, pits email dentaire, fibrome intraoculaire, patch rétinien achromique, kystes rénaux, hamartomes non rénaux

2 majeurs OU 1 majeur et 2 mineurs



Angiomyolipomes rénaux  
Risque de cancer rénal



Rhabdomyome IC



Lymphangioliomyomatose

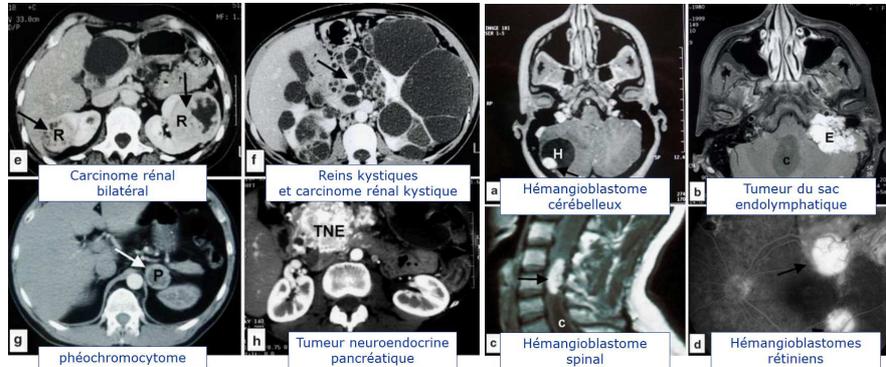
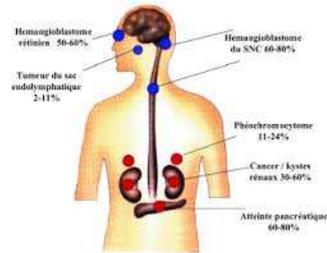
## Mutation inactivatrice d'un gène suppresseur de tumeur

### VHL et maladie de Von Hippel Lindau

1/35000

1<sup>er</sup> cause cancer rénal héréditaire

La surveillance des porteurs débute à 16 ans (Echo abdo /an, IRM abdo + cérébrale + moelle épinière /2ans)



E.R.Maher et al, *European Journal of Human Genetics* (2011) **19**, 617–623 | **Huni** | 19

## Mutation inactivatrice d'un gène suppresseur de tumeur

### Peutz – Jeghers syndrome :

- fréquence : 1/25000 à 1/30000
- Mutation germinale hétérozygote de *STK11* (gène suppresseur de tumeur)
- association :
  - **polypes** gastro-intestinaux (hamartomes) IG (jéjunum proximal) > côlon > Rectum > Estomac
  - Pigmentation anormale de la peau et des muqueuses (! atténuation à l'adolescence)
  - Risque augmenté de cancer (adulte)
    - **cancer du sein** (carcinome canalaire) :
      - 45% à 70a
    - Cancer du col et de l'endomètre (9-10%)
    - Cancer digestif: du **côlon** (39%) > Estomac (29%) > Grêle (13%)
    - Cancer du pancréas (11-36%)
    - Cancer du poumon (15-17%)
    - Cancer de l'ovaire (18-21%) ou testicule
      - Sex cord tumors with annular tubules (SCTAT)

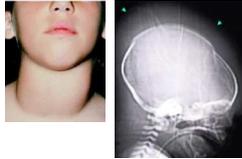
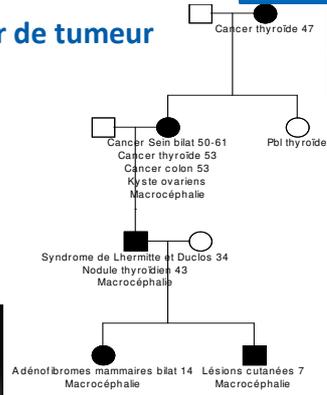
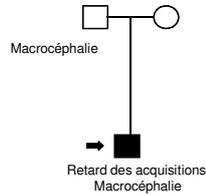


Analyse proposée si >2 polypes grêles et/ou hyperpigmentation / histoire familiale suggestive

## Mutation inactivatrice d'un gène suppresseur de tumeur

### Cowden syndrome

- fréquence : 1/200.000 (?)
- Mutation germinale de **PTEN** (gène suppresseur de tumeur), fait partie de l'entité PTEN Hamartoma tumor syndrome (PHTS)
- association :
  - **Macrocéphalie & autisme**
  - multiples **hamartomes** (peau, sein, thyroïde, gastro-intestinaux, endomètre, cerveau)
  - **Lésions cutané-muqueuses** (trichilemmome, lipome, papillomatose buccale, keratose acrale palmo plantaire,
  - **Malformations vasculaires** ou hémangiomes
  - **Risque augmenté de cancers:**
    - Sein : 30-50% à 70a
    - Thyroïde (carcinome) ! enfants
    - Endomètre



## Mutation d'un gène suppresseur de tumeur

### P53: le gardien du génome

TP53: situé sur le bras court du chromosome 17p13.1

11 exons -> Protéine P53 de 393 AA

Facteur de transcription

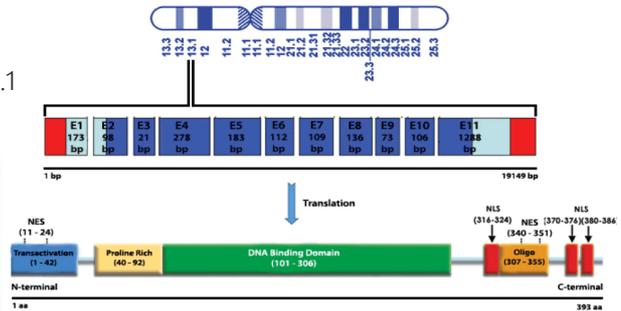
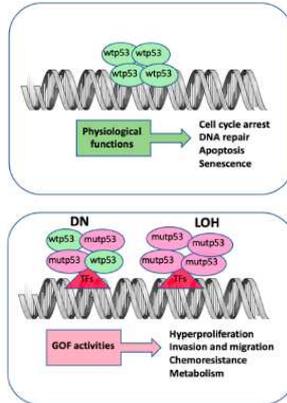
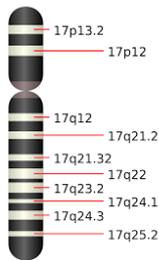


Figure 2. TP53 locus, gene organization and protein domains [36].

- Les 10 mutations somatiques les plus fréquentes sont retrouvées dans 33% des cancers humains
- Effet dominant négatif (capte la protéine wt)
- Perte d'hétérozygotie (LOH) de l'allèle wt

→ Pfs mutation « gain de fonction » contrairement aux autres gènes « suppresseurs de tumeur ».

Cancers 2022, 14, 3664

J Mol Genet Med, Volume 15:6, 2021



## Gènes du processus tumoral : **gatekeepers** (2) Mutations «Gain de fonction» Gènes oncogènes

Transduction du signal :

- o **c.RET (Cancer médullaire thyroïden MEN2A et B)**
- o *c.MET* (Estomac)
- o *c-Kit* (GIST)
- o *Alk* (Neuroblastome)
- o *RAS*, voie MAP kinase

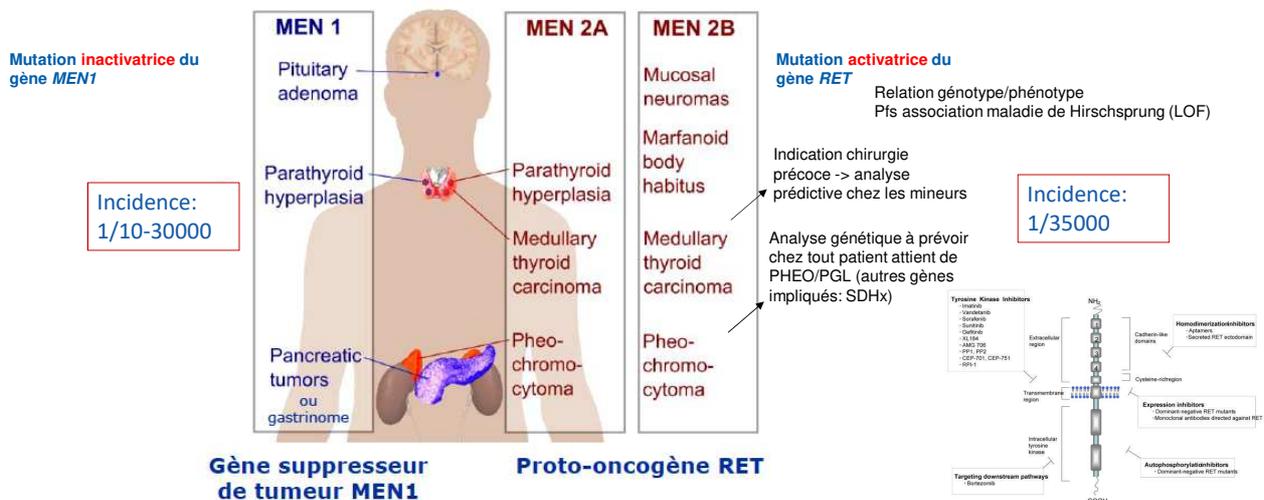
La mutation à elle seule est suffisante pour l'oncogénèse.

Cycle cellulaire :

- o *CDK-4* (Mélanome Malin)

## Tumeurs neuro endocrines multiples

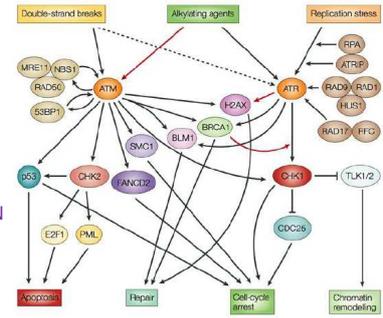
Multiple Endocrine Neoplasia (MEN)-1 (*MEN1*), MEN2A (*RET*), MEN2B (*RET*), MEN4 (*CDKN1B*), von Hippel Lindau (*VHL*), hereditary paraganglioma/ pheochromocytoma syndrome (*SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *SDHAF2*, *TMEM127*, *MAX*) familial thyroid cancer (*RET*, *NTRK1*), parathyroid cancer syndrome (*CDC73*)



## Gènes de réparation de l'ADN : caretaker Mutations «Perte de fonction»

- **Transmission récessive avec maladie associée**
  - Ataxie Téléangiectasie : ATM, MRE11
  - Bloom : BLM
  - Fanconi : FANC (15 gènes: A, B, C, BRCA2 (D1), D2, E, F, G, .....)
  - Syndrome de Nijmegen (NBS1)
  - Xeroderma pigmentosum : (9 gènes: XP-A, XP-B, XP....)
- **Transmission dominante (âge adulte)**
  - LYNCH : MLH1, MSH2, MSH6
  - Sein-Ovaire : BRCA1, BRCA2
- **Transmission récessive sans maladie associée**
  - prédispositions tumeurs de l'enfant : CMMMRD (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2)

Maladies cassantes de l'ADN



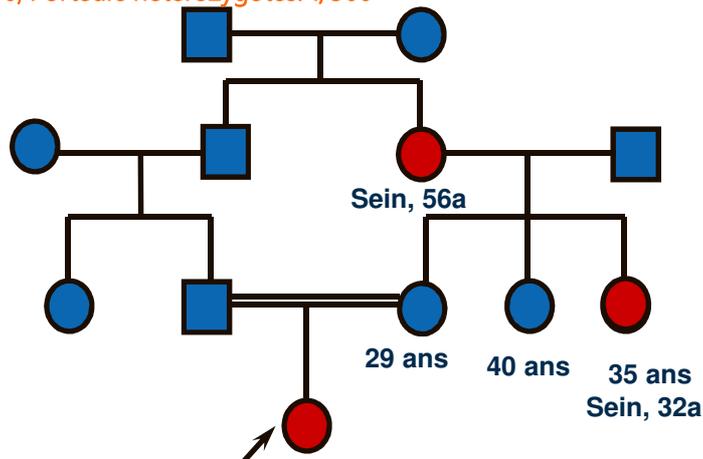
MUTAGENIC SOURCE	Oxygen radicals Intercellular reactions Alkylating agents Ionizing radiation	UV light Crosslinking agents	Replication errors	Replication stress Alkylating agents Ionizing radiation	Crosslinking agents
DNA LESION	Base modifications, Ablasic sites	Intra-strand crosslinks Bulky adducts (CPDs, 6-4PPs)	Mismatches Indels	Double strand breaks (DSBs)	Inter-strand crosslinks
REPAIR PATHWAY	Base Excision Repair (BER)	Nucleotide Excision Repair (NER)	Mismatch Repair (MMR)	Homologous Recombination (HR) Non-Homologous End Joining (NHEJ)	Fanconi Anemia (FA)
CANCER SYNDROMES	Not yet reported	Xeroderma Pigmentosum ERCC1/2 Deficiency	Constitutional MMR Syndrome	Ataxia Téléangiectasia Nijmegen Breakage Bloom Syndrome Rothmund-Thomson	Fanconi Anemia

FIGURE 1 | DNA repair disorders associated with cancer predisposition in pediatric population. Several DNA damage sources cause unique DNA lesions that are repaired by specific DNA repair pathways. Pathologic mutations in NER, MMR, HR, NHEJ, and FA/HR cause cancer predisposition syndromes of childhood.

## Mutation inactivatrice d'un gène réparateur de l'ADN

### Anémie de Fanconi

Incidence: 1/200.000, Porteurs hétérozygotes: 1/500

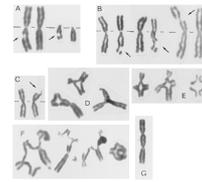


- Anémie de Fanconi**
- T Wilms, 6 mois
  - Neuroblastoma, 10 mois
  - Medulloblastoma, 18 mois

## Mutation inactivatrice d'un gène réparateur de l'ADN

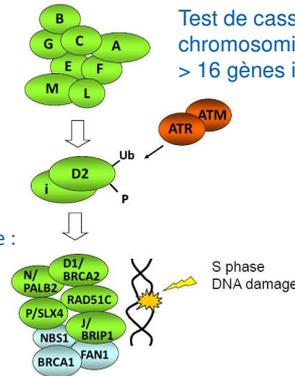
### Anémie de Fanconi

- ✓ RCIU / petite taille
- ✓ Malformations osseuses
- ✓ Dysmorphie
- ✓ Absence pouce
- ✓ Hypo/hyperpigmentation, TCL
- ✓ Pancytopenie
  - ✓ LAM / SMD
- ✓ Tx épithéliales: ORL
- ✓ Tx solides : sein, côlon



Test de cassures chromosomiques ->  
> 16 gènes impliqués

Groupe complémentation rare :  
Neuroblastome  
Néphroblastome  
Médulloblastome  
Astrocytome



## Quelle prise en charge, pour qui?

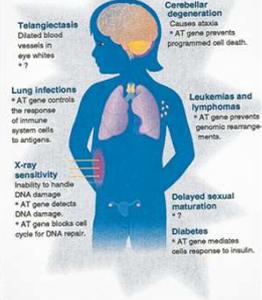
### Enfant porteur de mutations bi-alléliques dans un des gènes FANC:

- ✓ Risque accru de cancers
  - Leucémies aiguës myéloïdes
  - Tumeurs solides: carcinomes squameux sphère ORL, carcinome hépatocellulaires
- ✓ Traitement des manifestations.
- ✓ Prise en charge de la famille
  - Dépistage prénatal ou postnatal précoce de la fratrie. ! Prise en charge des parents à risque
- ✓ Surveillance:
  - monitoring de la croissance et du développement
  - Monitoring des signes d'aplasie médullaire (incluant biopsie médullaire annuelle)

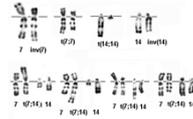
# Mutation inactivatrice d'un gène réparateur de l'ADN

Autres maladies « cassantes » de l'ADN

## Ataxie télangiectasie (ATM)



se traduit du point de vue CYTOGENETIQUE par des cassures / anomalies chromosomiques spontanées.



- ✓ Syndrome dysmorphique congénital : petite taille, microcéphalie, anomalie pouces ou avant bras, visage, phanères, signes neuro ou rétinien  
! Prise en charge des parents à risque
- ✓ Predisposition au **cancer** (leucémies, lymphomes, carcinomes...)
- ✓ +/- insuffisance médullaire
- ✓ +/- anomalie immunité

## Syndrôme de Nijmegen (NBN)



- ✓ Rare (pop europe centrale): 90% homozygote c.657\_661del5 fondatrice
- ✓ Microcéphalie et dysmorphie faciale
- ✓ Retard de croissance,
- ✓ Infections sino-pulmonaires récurrentes
- ✓ Fréquence extrêmement élevée de tumeurs malignes

## S. De Bloom (BLM)

- ✓ retard de croissance pré- et post-natale,
- ✓ éruption érythémateuse télangiectasique (zones exposées au soleil),
- ✓ résistance à l'insuline
- ✓ prédisposition aux cancers précoces et récurrents affectant plusieurs systèmes organiques

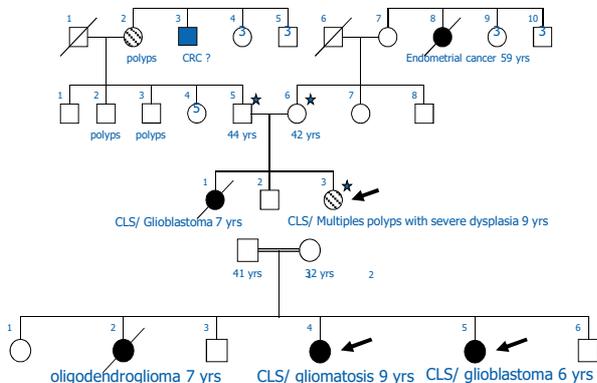
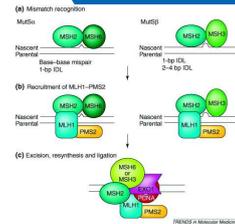


Erythème photosensible  
Membre du réseau Huni | 31

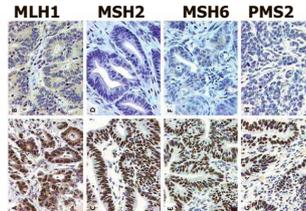
# Mutation inactivatrice d'un gène réparateur de l'ADN

## CMMRD: mutation homozygote dans un gène MMR

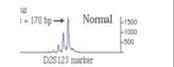
- ✓ Multiples polypes
- ✓ Taches café au lait
- ✓ Cancers hématologiques (Leucémie, lymphome diffus)
- ✓ Tumeurs cérébrales (gliomes, médulloblastomes)
- ✓ Survenue précoce



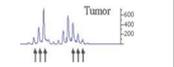
Perte d'expression des protéines MMR ! Même sur tissus sain  
Instabilité des microsatellites



Corresponding normal DNA



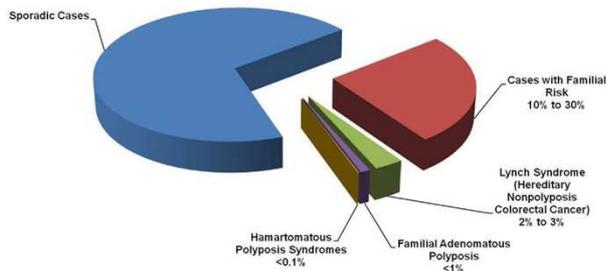
Tumor DNA



! Prise en charge des parents à risque (syndrome de Lynch)

## Prédisposition héréditaire au cancer du côlon

Colon Cancer Cases Arising in Various Family Risk Settings



**Somatic mutations**

- Occur in nongermline tissues
- Cannot be inherited

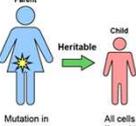


Mutation in tumor only  
(for example, breast)

Adapted from the National Cancer Institute and the American Society of Clinical Oncology

**Germline mutations**

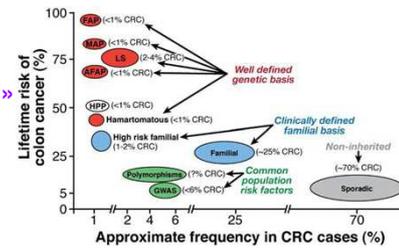
- Present in egg or sperm
- Can be inherited
- Cause cancer family syndrome



### Les formes « polyposiques » « non polyposiques »



- **Affections rares:** <10% de l'ensemble des cancers colorectaux
- **Risques tumoraux majeurs:** Incidence cumulée CCR:
  - 40 - 50 % à 70 ans pour syndrome de Lynch et P. hamartomateuses
  - 100% à 40 ans pour PAF liée à APC
- **Nécessité d'une prise en charge spécifique d'efficacité démontrée**
- **Possibilité de dépistage chez les apparentés indemnes à risque**



Gastroenterology, Vol. 119, No. 3, Randall W. Burt. Colon Cancer Screening, Pages 837-853

## Polypose digestive héréditaire de l'enfant:

### Polypose hamartomateuse:

Peutz-Jeghers syndrome (*STK11, LKB1*)

Juvenile polyposis syndrome (*SMAD4, BMPR1A*)

### Polypose adénomateuse familiale (*APC, MUTYH*)

Cancer du côlon chez l'enfant: **CMMRD**

## La polypose juvénile:

- Mutation germinale du gène **MADH4 = SMAD4** (20% des cas) ou du gène **BMPR1A** (20% des cas)
- Transmission autosomique dominante

- Pénétrance très élevée



- Corrélations phénotype/génotype décrites

! Rendu Osler (**SMAD4**): tégangiectasie hémorragique héréditaire (MAV)

Polypose digestive colorectale ou disséminée

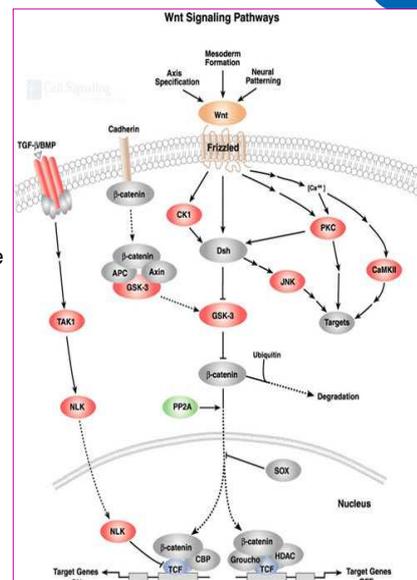
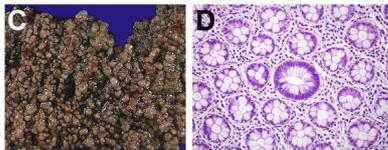
Manifestations extradigestives: > Macrocéphalie; retard mental; hypertélorisme  
> CIA; CIV  
> Sténoses pulmonaires  
> Cryptorchidie  
> Malrotation intestinale

## La « polypose adénomateuse familiale » ou FAP

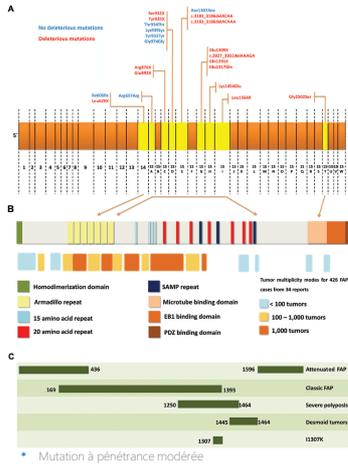
- **Incidence:** 1 pour 7000 à 1 pour 14000 naissances
- **Prévalence:** 26 (± 4) malades pour 1 000 000
- Pourvoyeuse de **1% des cancers colorectaux**

- Mutation germinale du gène **APC** (5q21-22)
- ✓ Gène suppresseur de tumeur: maintien **β-caténine** (CTNNB1) en dehors du noyau cellulaire
- ✓ Activation de la voie **Wnt/β-caténine-APC**

- Transmission autosomique dominante
- Pénétrance très élevée (mais pas toujours)



# La « polypose adénomateuse familiale » ou FAP/PAF Relation génotype phénotype



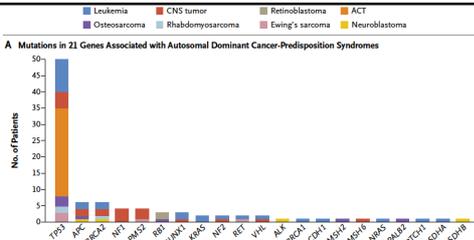
**Polypose rectocolique +++**  
**Risque de cancer: 100% à 40a**

- Atteintes digestives extra-colorectale:**
- Polypose duodénale
  - Polypose fundique glandulokystique
  - Adénomes gastriques

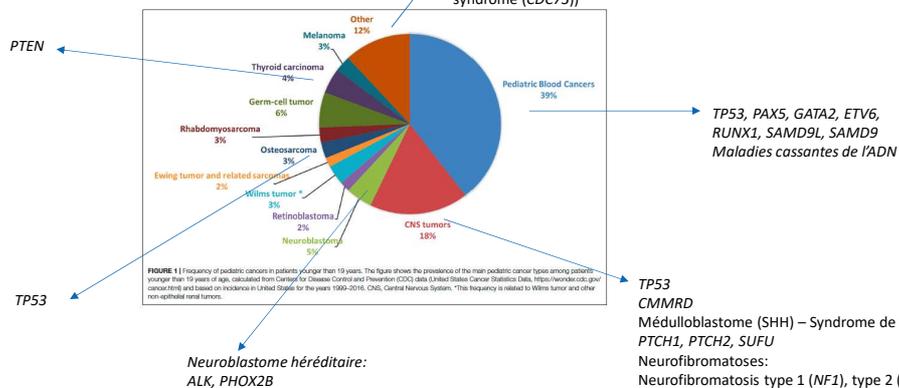
- Manifestations extra-digestives**
- Tumeurs desmoïdes
  - Lésions dermatologiques (kystes épidermoïdes, lipomes etc)
  - Ostéomes; anomalies dentaires
  - Divers types tumoraux: carcinomes de la thyroïde, du pancréas ...



# Diagnostic différentiel

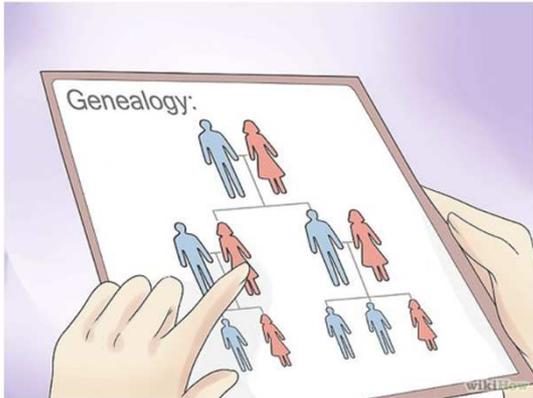


TNE: Multiple Endocrine Neoplasia (MEN)-1(*MEN1*), MEN2A (*RET*), MEN2B (*RET*), MEN4 (*CDKN1B*), von Hippel Lindau (*VHL*), hereditary paraganglioma/pheochromocytoma syndrome (*SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *SDHAF2*, *TMEM127*, *MAX*) familial thyroid cancer (*RET*, *NTRK1*), parathyroid cancer syndrome (*CDC73*)



**FIGURE 1** | Frequency of pediatric cancers in patients younger than 15 years. The figure shows the prevalence of the main pediatric cancer types among patients younger than 15 years of age, calculated from Cancer for Disease Control and Prevention (CDC) data (United States Cancer Statistics Data, <https://www.cdc.gov/cancer/nbr/>) and based on incidence in United States for the years 1999-2016. CNS, Central Nervous System. \*This frequency is related to Wilms tumor and other non-epithelial renal tumors.

# Conseil génétique et cancer: comment?



De manière générale: 2 ou 3 visites

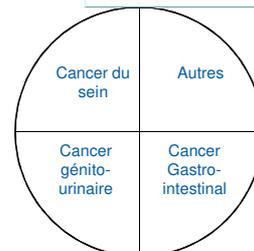
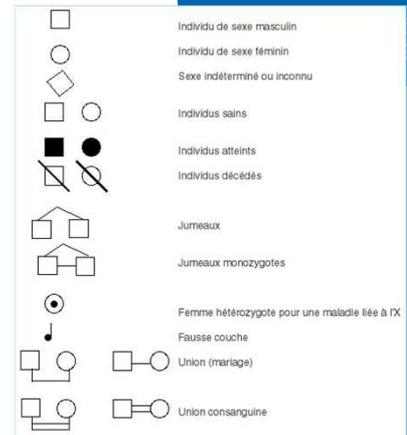
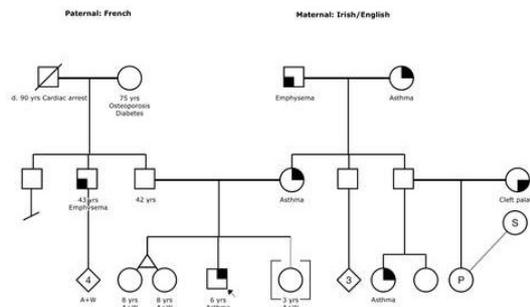
- ✓ Définition du risque
- ✓ Test génétique
- ✓ Remise des résultats et suivi

## Définition du risque:

Reprise des antécédents cancéreux personnels et familiaux

Reprise des antécédents sur 3 générations  
Obtenir un maximum d'informations précises et validées

- ✓ comptes rendus médicaux



## Test génétique ([www.beshg.be](http://www.beshg.be)): comment?



- Un consentement éclairé est nécessaire (! Mineur)
- Discussion sur:
  - ✓ les différentes possibilités de résultat
  - ✓ Information précise sur les gènes testés (panels)
  - ✓ Les limitations des tests
  - ✓ Le délai de réponse
  - ✓ Le coût/bénéfice de réaliser le test (pour le patient, sa famille)
  - ✓ L'information à la parentèle
- Discuter de la manière de transmettre les résultats



## Remise des résultats

- Le résultat de tests génétiques liés au cancer est de préférence transmis lors d'une consultation spécifique.
- Il est préférable de transmettre le résultat dès le début de la conversation (angoisse du patient/famille +++)
- Utiliser un langage clair et précis
- Laisser le temps de réagir aux intervenants.

## Tests génétiques: pour qui?

❖ **Test diagnostic: confirme ou exclu une affection génétique chez un individu qui a développé un cancer et présente des manifestations suggestives d'un syndrome de cancer héréditaire.**

- ✓ Il y a une grande probabilité que le test revienne négatif
- ✓ Certains syndromes peuvent être liés à l'altération de différents gènes

❖ **Quand une mutation est présente dans la famille, un test chez une personne asymptomatique est possible:**

- ✓ Le dépistage **présymptomatique** détermine si une personne asymptomatique porte une mutation dans un gène qui est associé de manière absolue au développement du cancer (ou d'autres manifestations du syndrome héréditaire). Le gène APC, par exemple.
- ✓ Le dépistage **prédictif** détermine si une personne asymptomatique porte une mutation dans un gène qui augmente le risque relatif de développer un cancer mais pas de manière absolue. Les gènes BRCA1 ou 2, par exemple.

## Dépistages présymptomatiques ou prédictifs

Les règles de bonne pratique médicale en génétique recommandent de **ne pas tester les mineurs** d'âge, **sauf si le test génétique oriente la prise en charge médicale**, ou si une grossesse est en cours (Belgian Society of Human Genetics - [www.beshg.be](http://www.beshg.be))

- ✓ Importance de la consultation pré-test: discussion du risque potentiel et du bénéfice du test.
- ✓ Entretien psychologique (avant et après l'analyse génétique)
- ✓ Test génétique: 2 prises de sang indépendantes, pas le même jour.
- ✓ Remise des résultats
- ✓ Suivi et prise en charge.

# Prise en charge des prédisposition héréditaires

## Prédispositions héréditaires à développement tardif:



- Les plus fréquentes
- Prise en charge à l'âge adulte
- Syndrome Sein-Ovaire = mutation dans les gènes BRCA1 ou BRCA2
- Cancer du côlon = Syndrome de LYNCH (mutation dominante dans un des gènes MMR\*)



**PAS de test prédictif pour les mineurs** car pas de prise en charge avant l'âge adulte

## Prédispositions héréditaires chez les enfants:

- Prise en charge spécifique en fonction du risque de cancer associé.
- Il existe plus de 114 syndromes décrits, dont 16 gènes se transmettent à la fois sur le mode récessif et dominant, avec un risque de cancer sévère chez les enfants porteurs de mutations bi-alléliques (*BRCA2*, *PALB2*, *MLH1\**, *MSH2\**, *MSH6\** et *PMS2\**).

**Ne pas oublier de prendre en charge le risque pour les parents et la famille, si nécessaire!**

## Conclusion:

1. La majorité des cancers ne sont pas héréditaires, mais la détection des mutations germinales est fondamentale pour la prise en charge (multidisciplinaire) des patients et des familles.
2. Importance du conseil génétique:
  - ✓ Pour le cas index
  - ✓ Pour la famille
3. Plan de dépistage personnalisé:
  - ✓ Diminution de la mortalité et morbidité.
  - ✓ Accès à de nouvelles thérapeutiques.