
L'oncogénétique pédiatrique et les facteurs de prédisposition

9^{ème} JOURNÉE RÉGIONALE DE FORMATION DU
RÉSEAU Onco Normandie PEDIATRIQUE,
antenne de Caen

Vendredi 29 septembre 2023

Docteur Aude Marie Cardine

Docteur Pascaline Berthet



Epidémiologie des cancers pédiatriques, données registre, INCa 2022
https://www.e-cancer.fr/ressources/cancers_en_france/

- **2200** nouveaux cas/an, enfants de 0 à 18 ans
- Incidence globalement stable entre 2000 et 2014, 0,6% de l'ensemble des cancers
- 4^{ème} cause de mortalité entre 0 et 15 ans
- 2^{ème} cause de mortalité après 1 an, hors accident
- Deux registre nationaux: hémopathies et tumeurs solides

Epidémiologie des cancers pédiatriques

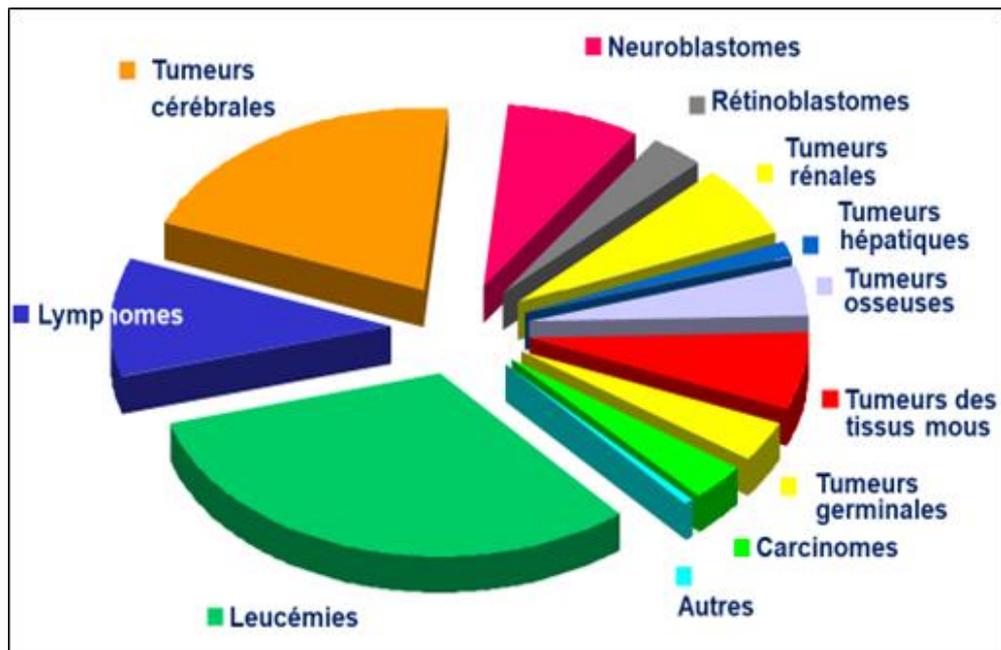
2 types de tumeurs avec des classifications histologiques spécifiques

- Hémopathies: leucémies, lymphomes
- Tumeurs solides: système nerveux central, sarcomes, tumeurs embryonnaires (néphroblastomes, neuroblastomes, rétinoblastomes...)

Particularités en fonction de la tranche d'âge

- Tranche d'âge 0-14 ans: leucémies (29 % dont LAL 80%), SNC (25 %), lymphomes (10%)
- Tranche d'âge 15-17 ans: lymphomes (27 %, dont Hodgkin 80%), SNC (17 %), leucémies (16 %, LAL 53%)

Epidémiologie des cancers pédiatriques, *données SFCE 2021*



Particularités des cancers pédiatriques

- Phénotype très variable
- Evolution souvent très rapide
- Parfois dans un contexte syndromique ex syndrome de Gorlin
 - Tumeurs malignes: médulloblastome, carcinomes basocellulaires, sarcomes
 - Tumeurs bénignes: nævi, kystes odontogéniques, méningiomes, fibromes cardiaques et ovariens
 - Malformations squelettiques: macrocéphalie, anomalies costales, vertébrales, scoliose, malformations des doigts
 - Atteinte oculaire: cataracte, hypertélorisme, strabisme, glaucome ...
 - Calcifications cérébrales

Particularités des cancers pédiatriques

Liens entre anomalies du développement et cancers de l'enfant

- **Mécanismes cellulaires impliqués dans la différenciation et la croissance cellulaire identiques à ceux de la prolifération tumorale:** facteurs de transcription, facteurs de croissance, facteurs de signalisation, gènes de régulation du cycle cellulaire...
- **Corrélation possible entre un type de cancer et un type de malformation,** par ex anomalies du développement urogénital et risque de néphroblastome

Le cancer est une maladie génétique liée à des mutations qui perturbent le contrôle de la croissance cellulaire

- Plusieurs étapes mutationnelles sont nécessaires pour transformer le phénotype d'une cellule
- Chaque étape de la progression tumorale correspond à une expansion clonale des cellules cancéreuses: sélection d'une mutation qui confère à la cellule une plus grande agressivité

Quand le cancer est une maladie héréditaire? Fréquence anormale et prématurée de mutations

- **Transmission mendélienne dominante le plus souvent: risque d'être porteur de 1/2**
 - inactivation d'un gène suppresseur de tumeur: gène APC et polypose adénomateuse familiale, gène RB1 et rétinoblastome ...)
 - Activation d'un protooncogène, situation rare: gène RET, néoplasies endocrines multiples et cancer médullaire de la thyroïde
- **Transmission récessive rare, mutation sur les gènes de réparation de l'ADN**
 - Gènes MMR, gènes du syndrome de Lynch, CMMRD cancer colorectal très précoce, hémopathies et tumeurs cérébrales dans l'enfance
 - Gènes XP: Xeroderma pigmentosum, hypersensibilité aux UV, cancers de la peau < 2 ans
- **Mosaïcisme:** mutation présente dans un nombre restreint de tissus

Quand le cancer est une maladie héréditaire ...

Partie émergée de l'iceberg sur l'ensemble des cancers dus à des gènes hérités

- gènes fréquents en population générale
- de faible pénétrance,
- dépendants de l'environnement, système HLA et virus, polymorphismes sur les voies de détoxification cellulaire
- Modèles oligogéniques, multigéniques
- Hérité mitochondriale

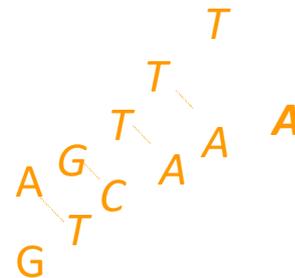
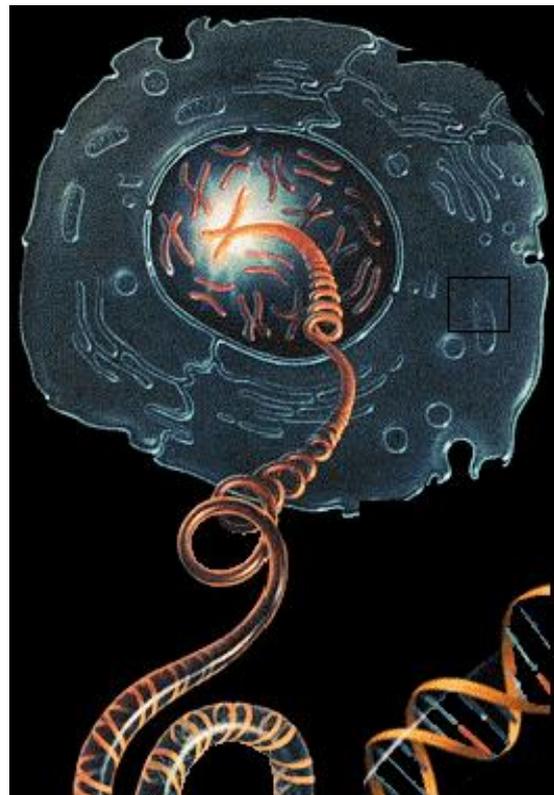


Prédisposition héréditaire au cancer de l'enfant

- 10 % des cancers de l'enfant en lien avec l'implication d'un gène majeur de prédisposition
- Situations cliniques très hétérogènes, type de cancer, risques
- Quelle part de l'environnement dans la survenue d'un cancer de l'enfant ?
- Place de l'épigénétique?

Quelles sont les objectifs du conseil génétique

- Evaluation du risque familial de cancer
- Réalisation des analyses génétiques selon le type de tumeur et l'existence éventuelle d'une histoire familiale
- Mise en place d'un suivi adapté pour l'enfant et ses apparentés
- Questionnement DPN/DPI



Etapes du conseil génétique: évaluation du risque

- Evaluation du risque familial de cancer
 - Recueil des données cliniques, compte-rendu histologique, imagerie si besoin
 - Recueil des données familiales avec l'accord des personnes concernées
 - Etablissement d'un arbre généalogique
 - Consultations longues



Etapes du conseil génétique: analyses de biologie moléculaire

- Analyse initiale par séquençage haut débit en panel de gènes définis selon l'indication, analyse cas index
- Analyses exploratoires: exome, génome
- Test pré symptomatique chez les apparentés analyse ciblée à la recherche de la mutation caractérisée chez le cas index



Analyses d'interprétation complexe

Nouveau métier indispensable: Bio informaticien

Enjeu majeur: interprétation des variants de signification inconnue

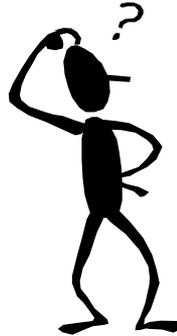
Objectifs d'une prise en charge oncogénétique

● En cas de prédisposition caractérisée

- Mise en place d'un suivi adapté
- Impact éventuel sur les choix de traitement
- Prise en charge des apparentés selon leur statut porteur ou non porteur

● En l'absence de prédisposition caractérisée

- Poursuite éventuelle d'analyses à titre exploratoire
- Mise en place éventuelle d'un suivi selon l'histoire familiale



Importance majeure d'un accompagnement psychologique à tous les stades de la démarche oncogénétique

Quand se poser la question d'un risque héréditaire de cancer chez un enfant?

● Critères individuels

- Selon le type de cancer

Tumeurs cérébrales, sarcomes, paragangliomes...

Rétinoblastome: Risque majeur pour un enfant porteur de développer un rétinoblastome souvent bilatéral. Héréditaire dans 50% des cas d'où analyse génétique systématique.

Age inhabituellement précoce au diagnostic

- Cancers multiples, synchrones ou métachrones

● Agrégation familiale de cancer dans une même branche d'hérédité

- Spécifiques de tissu, tumeurs cérébrales, rénales, rétinoblastome....

- Non spécifiques de tissu par ex syndrome de Li-Fraumeni, syndrome de Cowden

Indications définies dans la majorité des syndromes connus et révisées en fonction de l'avancée des connaissances

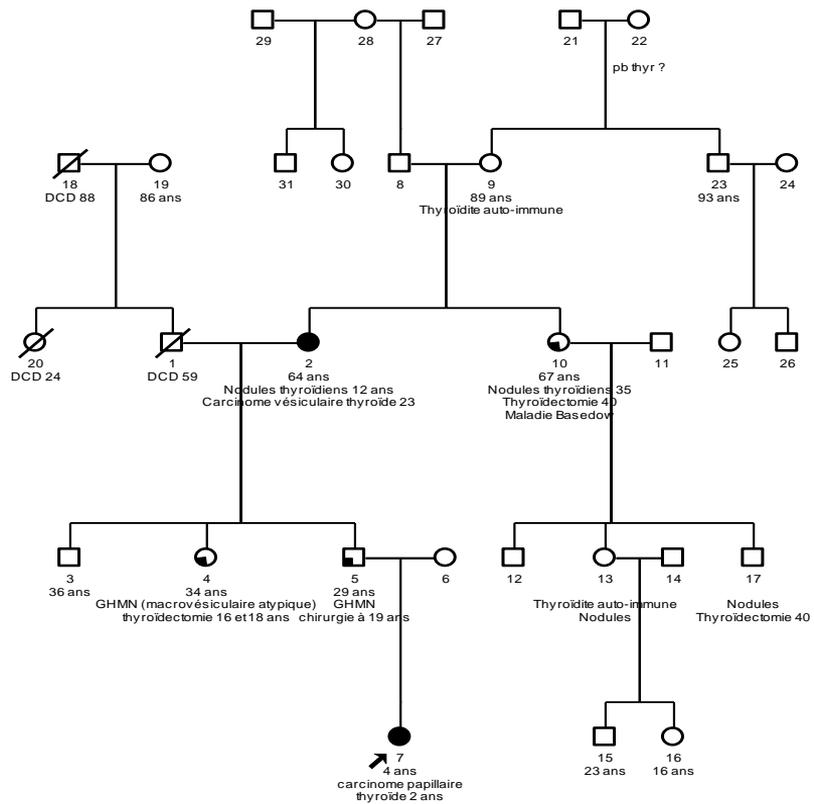
Oncogénétique pédiatrique

- Plus de 60 syndromes de prédisposition identifiés
- Situations rares donc finalement assez peu de données
- Questions cruciales
 - évaluation du risque tumoral en fonction de l'âge
 - recommandations de surveillance, programmes de dépistage
 - Besoin majeur de développer la recherche pour améliorer les prises en charge, dont le développement de nouvelles cibles thérapeutiques, immunothérapie..
- Registre national PREDCAP: Observatoire des syndromes de prédisposition génétique au cancer des enfants et des adolescents, créé en 2022, Gustave Roussy et CHU de Rouen
- Réunions de Concertation Pluridisciplinaire nationales
 - RCPOP: oncogénétique pédiatrique toutes tumeurs
 - RCP Li-Fraumeni
- Plans Cancer, nationaux, européens

Une situation rare de prédisposition, gène DICER1

- Code pour une protéine régulatrice de très nombreux gènes dont gènes du développement rénal
- Macrocéphalie
- Risque tumoral marqué avec un spectre large
 - Pleuropneumoblastome (PPB): tumeur pulmonaire dysembryonnaire très rare de la petite enfance < 7 ans, atteinte multikystique et tumeurs solides
 - Atteinte thyroïdienne précoce: GHMN, cancer différencié
 - tumeurs du stroma et des cordons sexuels, tumeurs à cellules de Sertoli Leydig essentiellement ET chez les petites filles
 - Atteinte rénale: néphrome kystique, rarement, sarcomes anaplasiques, néphroblastome
 - Autres atteintes plus rares: rhabdomyosarcomes, tumeurs pinéales bénignes ou malignes, médulloépithéliome du corps ciliaire
- Analyse génétique recommandée avant 4 mois, surveillance pendant la grossesse

Famille 12-22117 Mutation DICER1



Syndrome de Li-Fraumeni, gène TP53

Avec une pensée particulière pour le Professeur Thierry Frébourg, son humanité, son expertise, il reste présent dans la mémoire de tous ceux qui l'ont connu.

- Gène gardien de l'intégrité du génome, rôle dans la transcription de nombreux gènes impliqués dans le cycle cellulaire, la réparation de l'ADN, le métabolisme cellulaire, la sénescence, l'apoptose
- Risque tumoral dès la petite enfance essentiellement: sarcomes, corticosurrénalome, tumeurs cérébrales (dont carcinome des plexus choroïdes), cancer du sein de survenue précoce
- Les mutations du gène TP53 confèrent de plus une radiosensibilité particulière qui conduit à éviter dans la mesure du possible les irradiations à visée médicale.

Syndrome de Li-Fraumeni, indication d'analyse. *Critères de Chompret 2015*

I. **Cas index** atteint d'une **tumeur appartenant au spectre LFS** (sarcome des tissus mous, ostéosarcome, tumeur cérébrale, corticosurréalome, cancer du sein, leucémie, cancer du poumon de type bronchoalvéolaire), développé **avant l'âge de 46 ans**

et au moins un apparenté du premier ou du second degré atteint d'une **tumeur appartenant au spectre du 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 de **multiples tumeurs**.

II. Patient atteint de **cancers primitifs multiples**, dont **2 appartiennent au spectre du LFS** (à l'exclusion des cancers du sein multiples), la première de ces tumeurs étant survenue **avant l'âge de 46 ans**.

III. Patient atteint d'un **corticosurréalome**, d'une **tumeur des plexus choroïdes** ou d'un **rhabdomyosarcome embryonnaire anaplasique**, quelle que soit l'histoire familiale.

IV. **Cas index** atteint d'un **cancer du sein avant l'âge du 31 ans**.

Syndrome de Li-Fraumeni suite

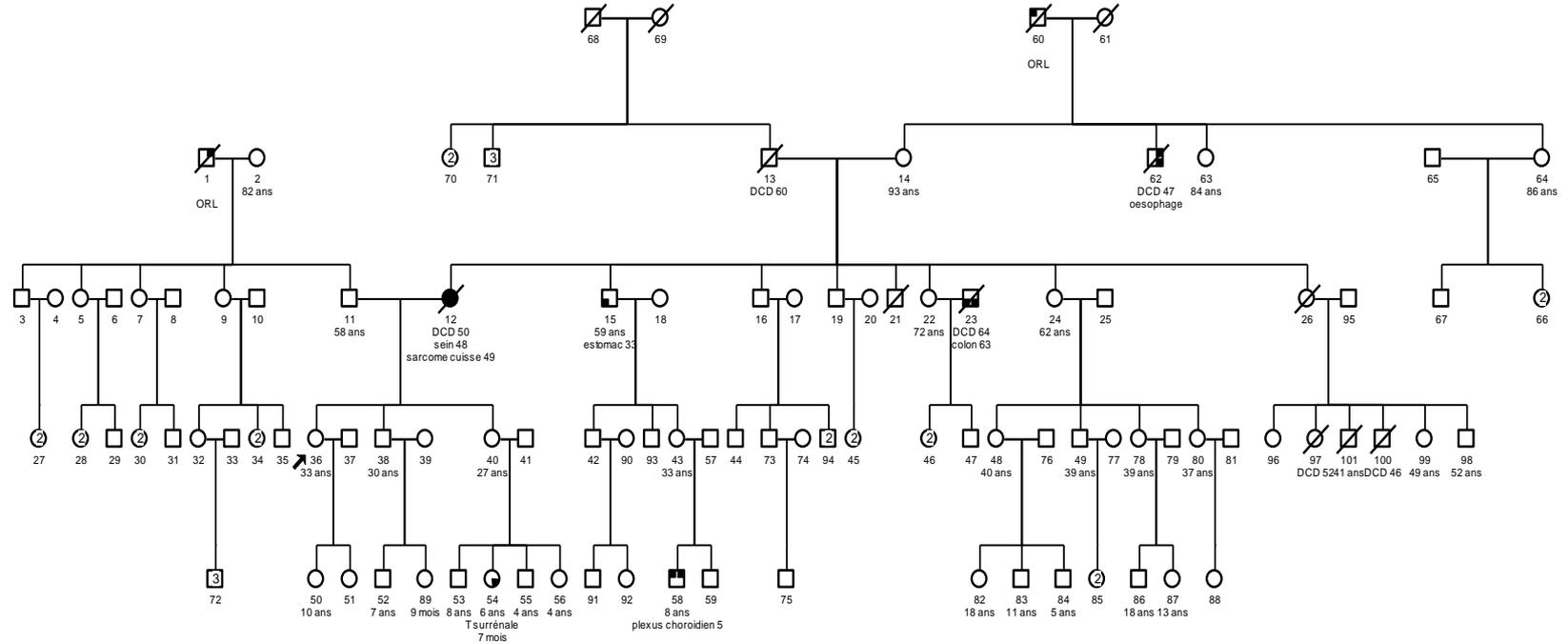
● **Autres indications d'analyse cas index**

- Situations particulières: LAL hypo diploïde, médulloblastome SHH (activation de la voie de signalisation sonic hedge hog), ostéosarcome de la mâchoire
- Cancer radio induit <46 ans
- Enfant originaire du sud, sud-est du Brésil (mutation fondatrice)

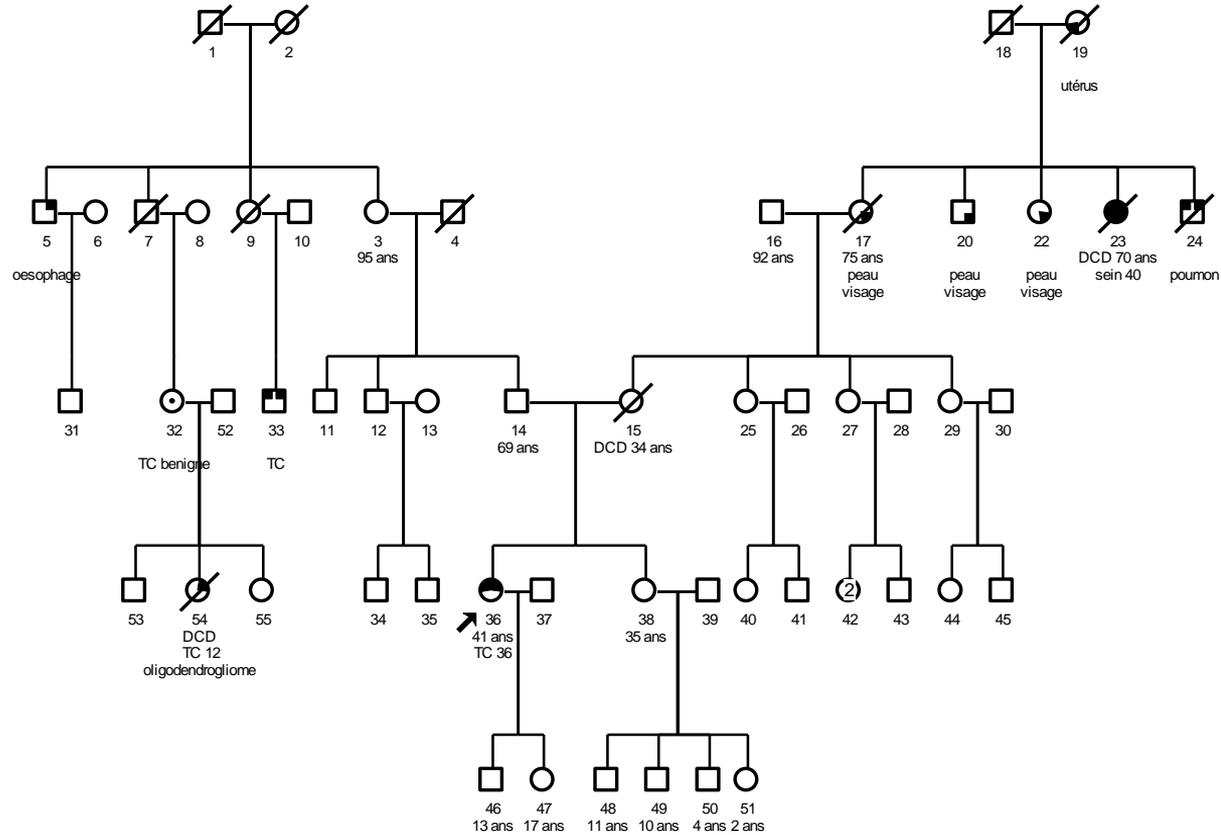
● **Indication test pré symptomatique: apparenté(e) au 1^{er} degré d'une personne porteuse.**

Test possible dans l'enfance: âge à discuter en fonction des caractéristiques de la mutation et de l'expression phénotypique dans la famille

Famille 14331 TP53



Famille 16340 TP53



Tests pré symptomatiques chez les mineurs.

- Lorsqu'une prédisposition a été caractérisée au préalable dans la famille: parents , fratrie
- Age de réalisation du test: dès lors qu'une prise en charge médicale est recommandée chez les enfants porteurs
- Lorsque le statut porteur ou non porteur est suffisamment discriminant pour proposer une surveillance médicale chez les porteurs et ne pas mettre en place de surveillance chez les non porteurs

Connaissances limitées sur les risques et l'efficacité des mesure de prévention

Tests pré symptomatiques chez les mineurs. Rappel de la législation

- Loi n°2007-31 du 4 avril 2008 relatif à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne ou à son identification par empreintes génétiques à des fins médicales
- Arrêté du 27 mai 2013 définissant les règles de bonnes pratiques applicables à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales
- Art. R 1131-4
- Cas des personnes mineures et des personnes majeures sous tutelle (12) : — lorsque la personne concernée est un mineur ou un majeur sous tutelle, le consentement est donné par les titulaires de l'autorité parentale ou par le tuteur ; — en outre, le consentement du mineur ou du majeur sous tutelle est systématiquement recherché s'il est apte à exprimer sa volonté et à participer à la décision ; **une information claire et adaptée à son degré de maturité s'agissant d'un mineur**, ou à ses facultés de discernement s'agissant d'un majeur sous tutelle, doit lui être délivrée à cette fin.
- *(12) Article R. 1131-4 du code de la santé publique*

Tests pré symptomatiques chez les mineurs. Rappel de la législation suite

- **Art. R 1131-5**
- **Chez une personne asymptomatique mais présentant des antécédents familiaux, la prescription d'un examen des caractéristiques génétiques ne peut avoir lieu dans le cadre d'une consultation médicale individuelle. Cette consultation est effectuée par un médecin œuvrant au sein d'une équipe pluridisciplinaire rassemblant des compétences cliniques et génétiques. Cette équipe se dote d'un protocole type de prise en charge et se déclare auprès de l'Agence de la biomédecine selon des modalités fixées par décision du directeur général de l'agence.**
- **Les examens ne peuvent être prescrits chez un mineur ou chez un majeur sous tutelle que si celui-ci ou sa famille peuvent personnellement bénéficier de mesures préventives ou curatives immédiates.**

Tests pré symptomatiques chez les mineurs. Problématiques rencontrées

- Difficulté pour les parents de parler de la situation familiale à leur enfant, avec la crainte de les perturber en leur parlant des risques de tumeur, de cancer...
- Difficulté à trouver les mots adaptés selon l'âge de l'enfant
- Vécu psychologique des parents différent selon l'histoire familiale, selon lequel est porteur de la mutation
- Expression d'une culpabilité
- Mais parfois difficulté à comprendre l'intérêt d'un accompagnement psychologique
- Position différente des parents par rapport à la réalisation du test
- Réticence par rapport à la réalisation du test de l'un ou des deux parents
- A contrario, parents désireux de connaître le statut génétique de leur enfant avant l'âge où l'analyse est recommandée

Tests pré symptomatiques chez les mineurs. Problématiques rencontrées

- Anxiété pour l'enfant, quelque soit son âge, en fonction de la situation et du vécu familial
- Quel niveau d'information a l'enfant?
- Difficulté pour expliquer aux enfants les notions de risque, de prévention
- Difficile pour un enfant de faire la différence entre un risque et une maladie
- Difficile d'envisager les contraintes d'une surveillance prolongée
- Parfois difficile pour un enfant d'accepter l'accompagnement psychologique
- Désaccord potentiel entre l'enfant et ses parents à l'adolescence
- Impact psychologique du résultat sur l'estime de soi, les projets de vie, le risque de transmission à ses propres enfants, le retentissement social

Tests pré symptomatiques dans une fratrie d'enfants mineurs.

- Question de la temporalité, par rapport à la réalisation des tests
 - Tenir compte de la singularité de chaque enfant.
 - Prise en compte de la charge psychique pour les parents lorsqu'il faut accompagner au mieux leurs enfants avec des résultats différents, des enfants qui seront rassurés, d'autres qui ne le seront pas.
Besoin d'être disponible sur le plan psychique
 - Gestion affective parfois difficile entre les enfants d'une même fratrie qui reçoivent des résultats différents
- Demande des parents parfois prédéterminée et difficile à remettre en cause
- Préserver l'autonomie des mineurs dans une même fratrie

Tests pré symptomatiques chez les mineurs. Aide à la décision, axes de réflexion

- Construire le dialogue avec les parents et l'enfant dans une dynamique partagée, prendre le temps
- Accompagnement psychologique indispensable
- Partage de l'information, aider les parents à trouver les mots pour expliquer les notions de risque, de prévention... à leurs enfants selon leur âge et leur maturité
- Importance d'un temps de réflexion pour bien évaluer la position des parents par rapport à la réalisation du test. Anticiper en rencontrant les parents sans l'enfant dans un premier temps
- Préserver l'autonomie des mineurs en tenant compte de la singularité de chacun
- Tenir compte des particularités de chaque situation familiale, et de chaque personne de la famille, état de santé du parent, évènements importants dans la vie de la famille et de l'enfant

