DU Maladies du sein Jan 2023

Cancer du sein et oncogénétique

Partie 1 : prédisposition génétique - parcours patient

Dr Odile Cohen-Haguenauer
Unité d'Oncogénétique AP-HP.Nord-Université de Paris,
Co-coordinatrice Réseau INCa « Sein à risque APHP »
Hôpital Saint-Louis, Paris
odile.cohen-haguenauer@aphp.fr

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

Discipline hautement évolutive caractérisée par trois aspects cliniques essentiels:

1. Prise en charge individuelle haut risque de cancer :
   - précocité de survenue
   - et possibilité d'atteintes controlatérales ou multiples
2. Bénéfice thérapies ciblées, ex : antiPARP
3. Dimension familiale : tests pré-symptomatiques
   - Arbre généalogique = celui de la FAMILLE
   - Conséquences sur la prise en charge et le dépistage précoce, anticipé chez les apparentés

Importance information et consentement éclairé

Prédisposition héréditaire au cancer

Démarche Oncogénétique et prise en charge du Haut risque tumoral

A l'heure actuelle, objectifs tests génétiques recommandés INCa/NCCN selon deux axes :

1. Santé publique : pré-symptomatique
   - Histoire familiale +++
   - Proposer surveillance à haut risque chez apparentés indemnes porteurs de mutation
2. Circuit court dit « théranostique »
   - Statut mutationnel conditionne PEC/ Traitement
   - Tant chirurgical que thérapies ciblées

Δ Deux entrées : test tumoral vs constitutionnel

Orientation en oncogénétique
deux portes d'entrée distinctes

1. Agrégation familiale cancer du sein

- **Prise en charge du haut risque génétique de cancer**
- **Conseil génétique : indispensable**
  - **Dimension familiale des analyses constitutionnelles et de leurs conséquences**

2. Contexte théranostique

- **Quand urgence rentre dans champ OG**
- **Indication des thérapies ciblées**

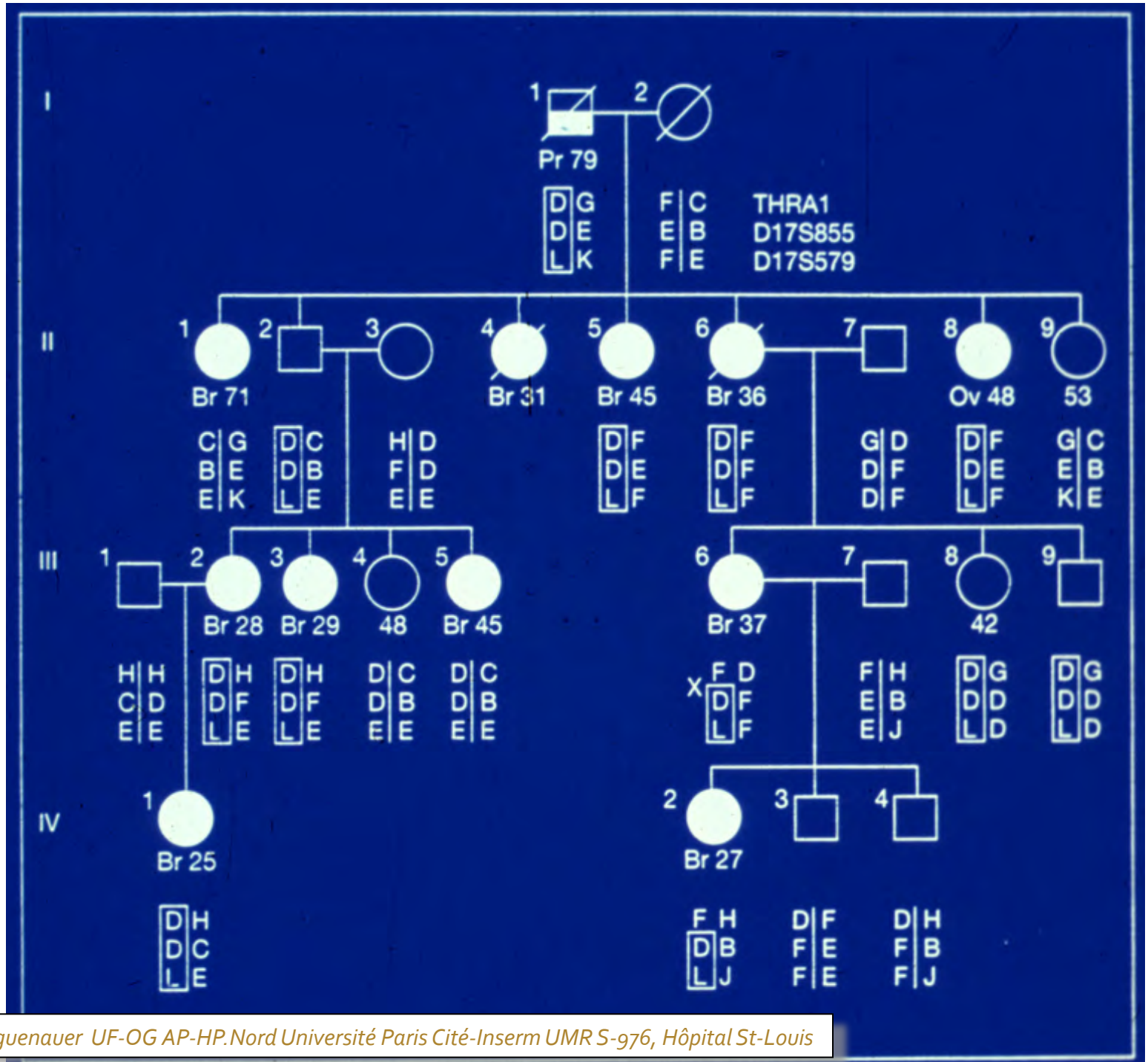
Génétique Oncologique
Ou Oncogénétique

De quoi s' agit' il ?

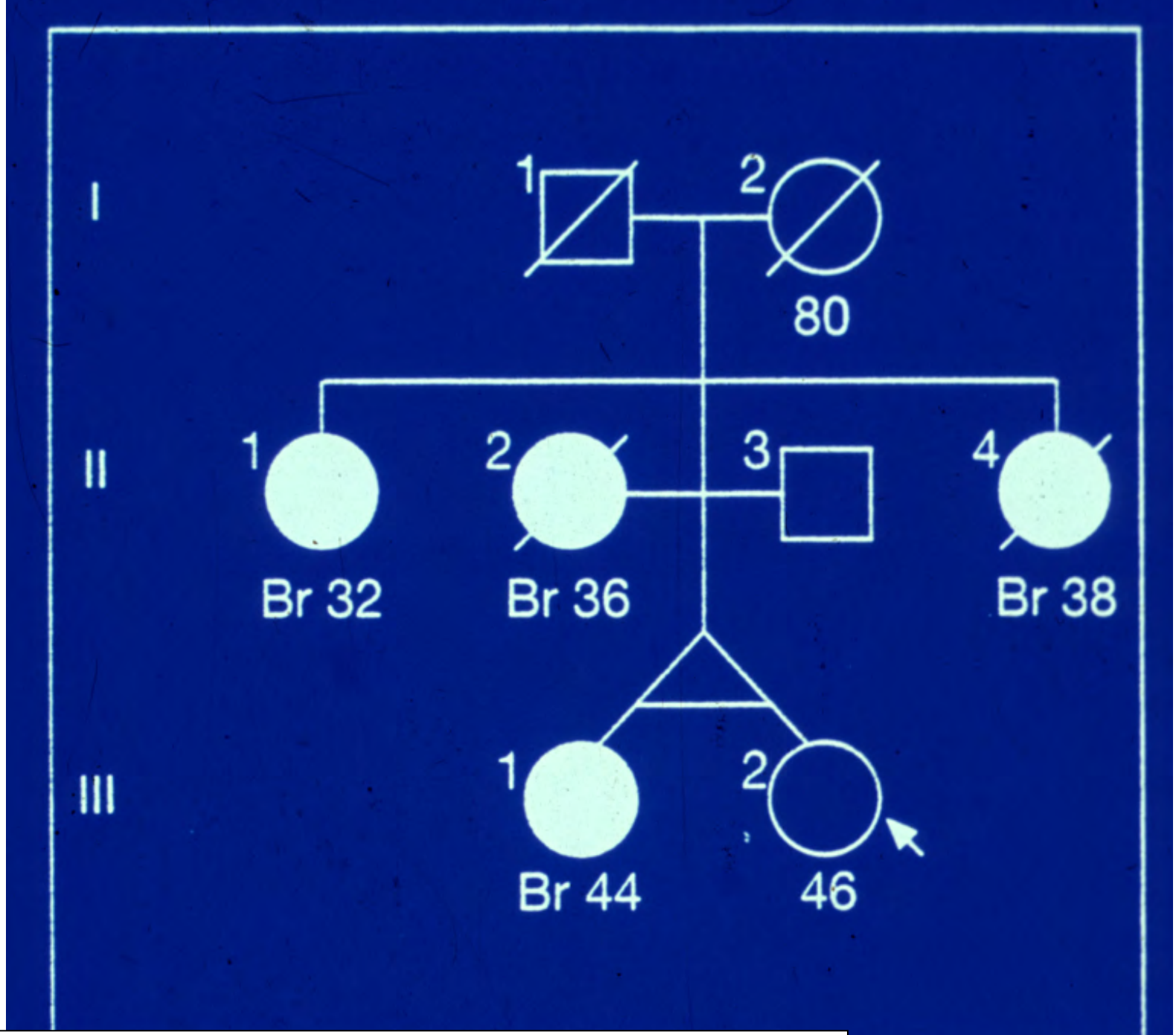
Exemple d'arbre généalogique

Mutation du gène BRCA1

O Cohen-Haguenauer UF-OG AP-HP.Nord Université Paris Cité-Inserm UMR S-976, Hôpital St-Louis



O Cohen-Haguenauer UF-OG AP-HP.Nord Université Paris Cité-Inserm UMR S-976, Hôpital St-Louis


I
1
2
80
II
1
Br 32
2
Br 36
3
4
Br 38
III
1
Br 44
2
46

Distinction Fondamentale

Génétique et cancer

Prédisposition héréditaire :

Lignée germinale : constitutionnelle

versus

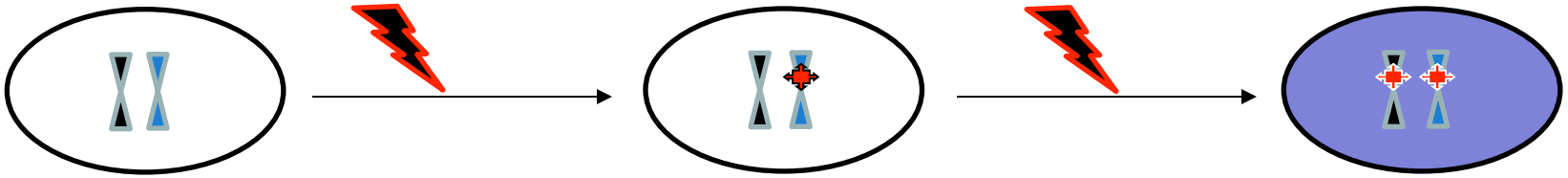
Anomalies moléculaires somatiques :

Mutations au niveau des tumeurs

Mécanisme génétique de la prédisposition au cancer

Perte d'hétérozygotie et cancérogénèse = Hypothèse de Knudson

Cas d'un cancer sporadique



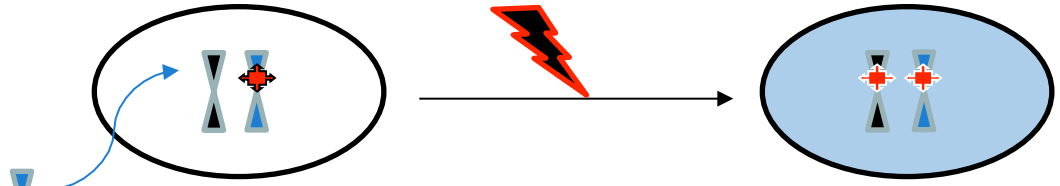
Dès la fécondation, les deux chromosomes portent le gène *RB* fonctionnel

Dans de rares cellules, le gène *RB* n'est fonctionnel que sur un seul chromosome

La perte de fonction du gène *RB* sur les deux chromosomes d'une même cellule entraîne le développement d'un tumeur

Cas d'un cancer héréditaire

L'enfant hérite d'un chromosome portant le gène *RB* défectueux de l'un de ses parents



Dès la fécondation, sur l'ensemble des cellules, le gène *RB* n'est fonctionnel que sur un seul chromosome

Un seul évènement de mutation conduit à la perte de fonction du gène *RB* sur les deux chromosomes et au développement d'une tumeur

Evènement mutationnel

Gène non fonctionnel

O Cohen-Haguenauer UF-OG AP-HP.Nord Université Paris Cité-Inserm UMR S-976, Hôpital St-Louis

Recouvrement des concepts

au niveau Tumeur, ex Retinoblastome

Mutations/Délétions sur les DEUX Allèles

- **Lignée germinale : hypothèse de Knudson**

Mutation Héréditaire/ Anomalie moléculaire

Constitutionnelle = UN seul allèle

- **Site tumoral : mutation du second allèle appelé « perte d'hétérozygotie » ou « LOH »**

Prédisposition Héréditaire au cancer

Autosomique Dominant

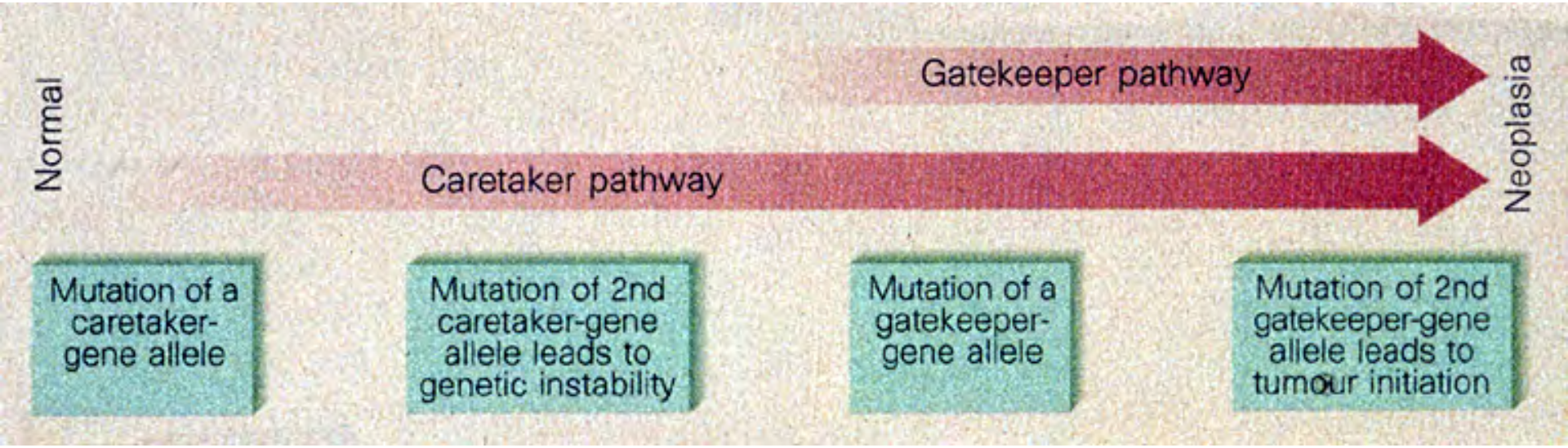
Distribution Aléatoire Allèle muté :

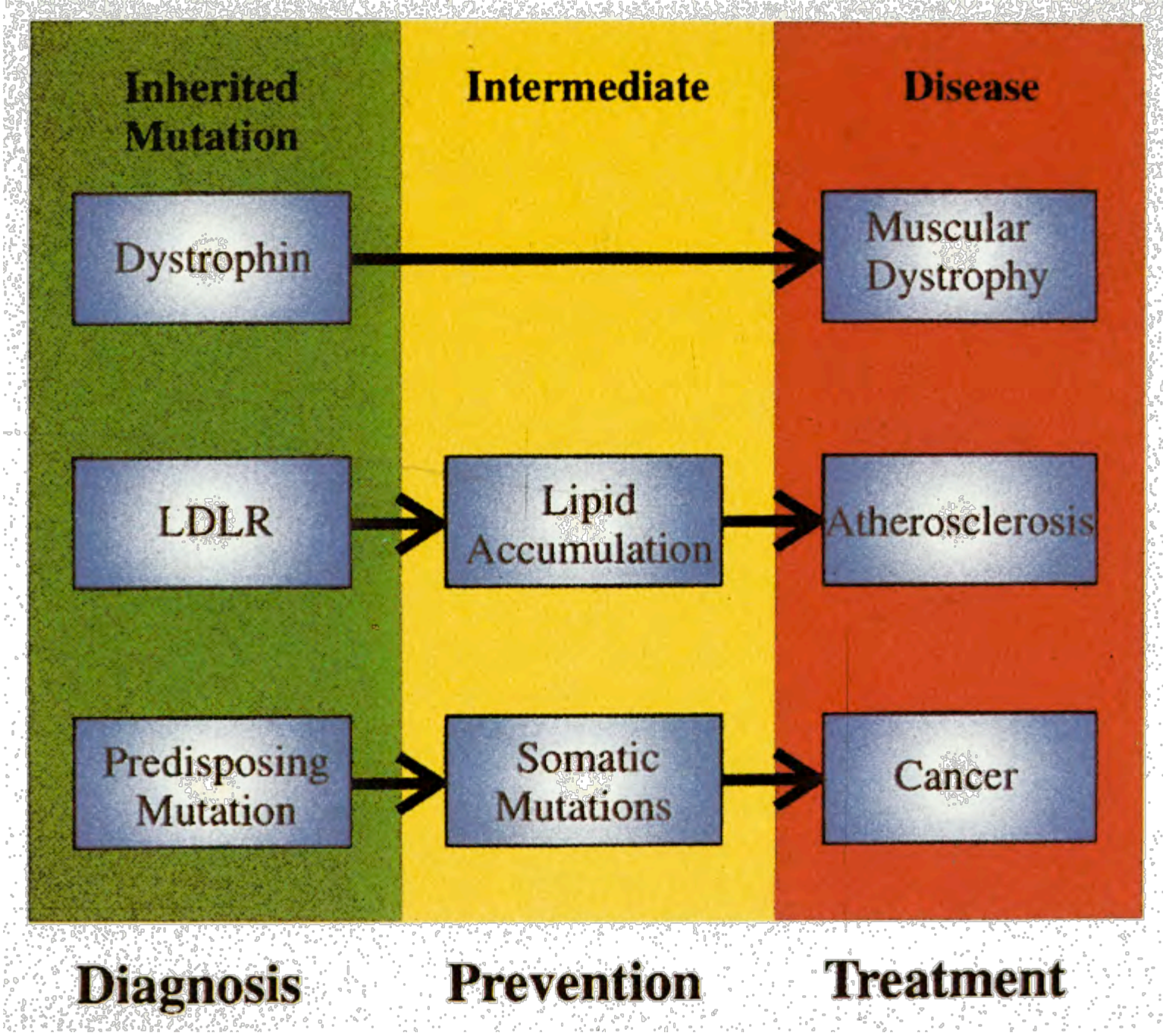
un Enfant sur deux PORTEUR

Pénétrance incomplète

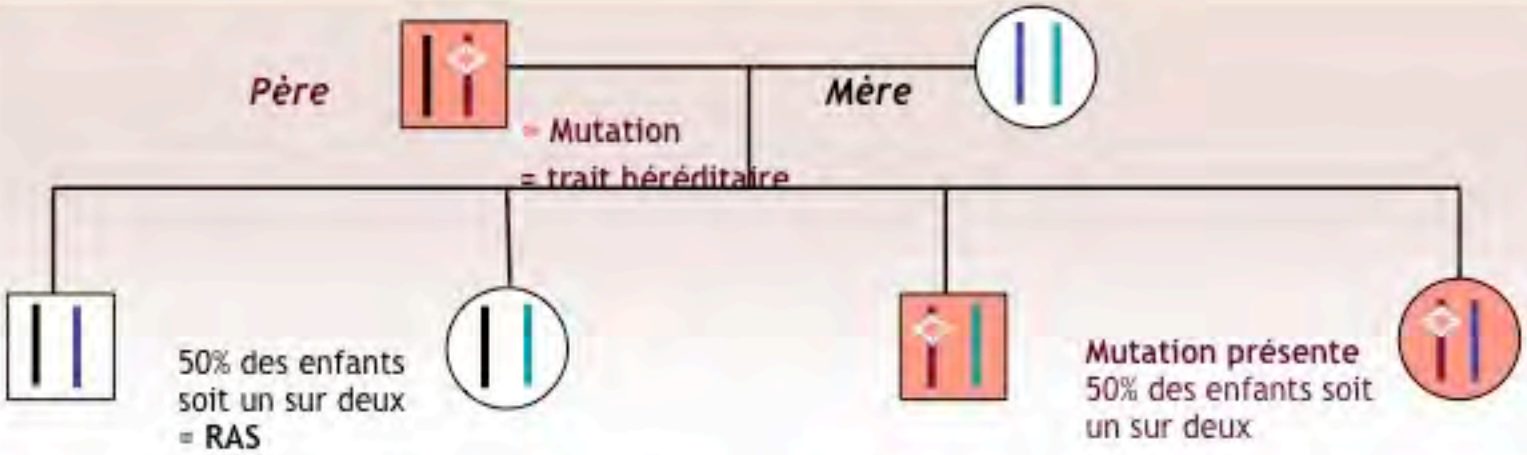
Variable selon le Gène en cause

5-20% Porteurs asymptomatiques


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


Inherited Mutation
Intermediate
Disease
Dystrophin
Muscular Dystrophy
LDLR
Lipid Accumulation
Atherosclerosis
Predisposing Mutation
Somatic Mutations
Cancer
Diagnosis
Prevention
Treatment

HEREDITE AU CANCER SEIN/OVAIRE = AUTOSOMIQUE 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

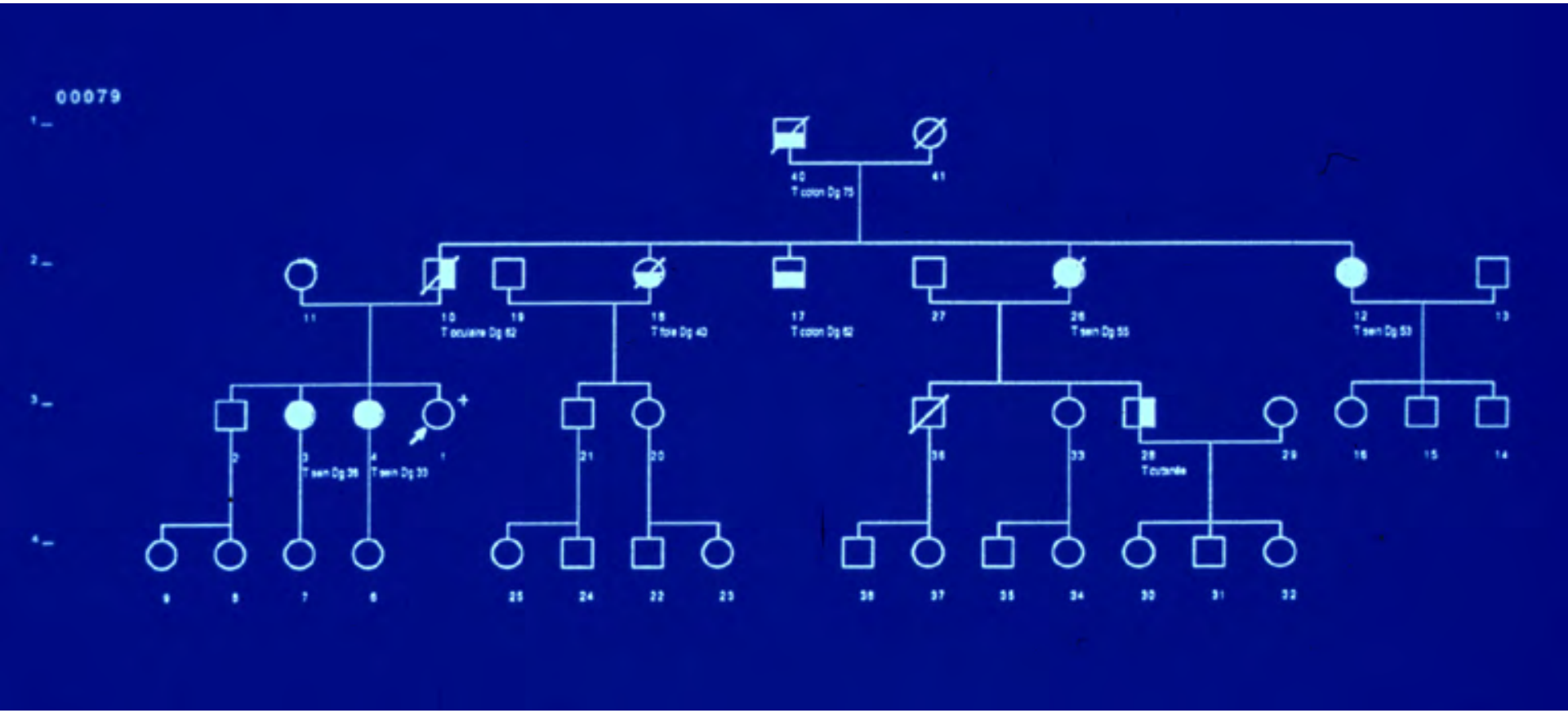
1° / Augmentation du risque de cancer

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


00079
40
T colon Dg 75
41
11
10
T oculaire Dg 62
19
18
T foie Dg 40
17
T colon Dg 62
27
26
T sein Dg 55
12
T sein Dg 53
13
2
3
T sein Dg 36
4
T sein Dg 33
1
21
20
36
33
28
T cutanée
29
16
15
14
9
8
7
6
25
24
22
23
38
37
35
34
30
31
32

Predisposition héréditaire au Cancer

SCHEMATIQUEMENT QUATRE GROUPES

1. **Les syndrômes héréditaires rares**
   - Caractère familial facilement identifiable
2. **Agrégations familiales de tumeurs communes**
   - Arguments indirects +++
   - Fréquence/ Santé publique
3. **Prédisposition sans agrég. familiale évidente**
   - composante héréditaire difficile à démontrer
   - influence de l'interaction avec l'environnement
4. **Sd dysmorphiques/ aberrations chromosom.**

Predisposition Génétique Cancer : Agrégation Familiale de tumeurs communes

- Agrégation Familiale de Cancers : 5 à 10% des cancers
- Age 25-40 facteurs génétiques > 1/3 cas
- Hérédité autosomique dominante à pénétrance variable
- Gènes impliqués :
  - Gènes suppresseurs de tumeurs
  - gènes de réparation de l' ADN
  - métabolisme des toxiques

Prédisposition Héréditaire au cancer

Agrégation familiale de tumeurs communes

ARGUMENTS INDIRECTS

1. au moins trois sujets atteints : parenté de premier ou de deuxième degré
2. âge précoce par rapport à la population générale : argument majeur et raison d'être
3. excès de cas bilatéraux ou multifocaux
4. multiplicité de cancers primitifs

   Poursuivre le dépistage précoce après un 1er cancer
5. rareté de la tumeur ou du type histologique
6. localisation inhabituelle

Predisposition Génétique Cancer : Agrégation Familiale de tumeurs communes

DANS TOUS LES CAS : ELEMENT -CLÉ :

- Identification d'un syndrôme évocateur de prédisposition héréditaire
  - Cancer sein/ovaire : *BRCA1/2, PALB2, pRAD51*
  - Cancer colon : *APC, Sd Lynch-MMR, MUTYH*
  - Syndromes rares :
    - Tumeurs multiples : *TP53/ MTS-CDKN2A/ PTEN*
    - Rétinoblastome (Rb) ; néoplasies endocriniennes multiples (MEN) ; cancers papillaires du rein (*Met* ; *FH*)

Quand le cancer du sein devient familial

- Pourquoi penser au caractère héréditaire ?
- Quand recourir à un test génétique constitutionnel (ou germinal) ?
  - Comment quantifier les risques
  - Quelle est la personne qui doit être testée ?
  - Comment le test génétique est-il réalisé ?
- Quelle prise en charge lorsqu'une mutation est mise en évidence ?
- Quelles conséquences thérapeutiques ?

Prédisposition génétique au cancer du sein

Eléments d'orientation

O Cohen-Haguenauer UF-OG AP-HP.Nord Université Paris Cité-Inserm UMR S-976, Hôpital St-Louis

Quand un test génétique est-il approprié ?

Critères familiaux

- Présence de 3 cas de cancers du sein dont un au moins avant 60 ans chez des apparentées au premier ou au second degré
  - Même branche de la famille (paternelle ou maternelle)
- Présence de 2 cas de cancers du sein dont un avant 45-50 ans ou de forme bilatérale chez des apparentées au 1er ou au 2nd degré
  - Même branche de la famille (paternelle ou maternelle)
- 2nd cancer sein controlatéral si le 1er <50 ans et/ou cancer multifocal
- Cancer du Pancréas
- Agrégation évocatrice de formes syndromiques : Cowden/ LFS/ CDH1

Critères individuels

- Précocité : cancer du sein isolé avant 41 ans
- Cancer du sein triple négatif avant 51 ans ;
- Cancer du sein chez l'homme quel que soit l'âge
- Cancer de l'ovaire isolé < 76 ans ou séreux de haut grade quelque soit l'âge
- Tumeurs primitives multiples
- Altération tumorale des gènes *BRCA* ou *HRD*

SÉNORIF
Référentiel Francilien de Pathologie Mammaire

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

« 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

Eléments d'orientation

Scores individuels de risque

Risk Score: Gail-NCI model

1. Personal history of breast K including *in situ*
2. What is the woman's age (not-valid if < 35 ans)
3. Age of first mentrual period
4. Age first live birth of a child
   - not valid in BRCA mutation carriers
5. Nb of first degree * relatives with breast cancer (*mother, daughters, sisters)
6. Personal history of breast biopsy?
   1. How many in total
   2. Is there at least one with atypical hyperplasia ?
7. What is the woman race/ethnicity

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

National Cancer Institute — U.S. National Institutes of Health | www.cancer.gov

Breast Cancer Risk Assessment Tool

An Interactive Tool For Measuring the Risk of Invasive Breast Cancer

Risk Calculator

(Click a question number for a brief explanation, or read all explanations.)

1. Does the woman have a medical history of any breast cancer or of ductal carcinoma in situ (DCIS) or lobular carcinoma in situ (LCIS)? — Select
2. What is the woman's age? *This tool only calculates risk for women 35 years of age or older.* — Select
3. What was the woman's age at the time of her first menstrual period? — Select
4. What was the woman's age at the time of her first live birth of a child? — Select
5. How many of the woman's first-degree relatives - mother, sisters, daughters - have had breast cancer? — Select
6. Has the woman ever had a breast biopsy? — Select
   - 6a. How many breast biopsies (positive or negative) has the woman had? — Select
   - 6b. Has the woman had at least one breast biopsy with atypical hyperplasia? — Select
7. What is the woman's race/ethnicity? — Select

Calculate Risk >

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.

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				■	■	■

«PRS»

Polygenic Risk Scores

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 of small effect; Antoniou et al., 2004, 2008

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

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

© 2006 Department of Public Health and Primary Care, University of Cambridge
Cancer Research UK Centre for Genetic Epidemiology

Local intranet | 100%

boadicea_bjc08.pdf - A...

Risk scores: improvements ?

PRS: Polygenic risk scores

- Compilation de 313 gènes/ jalons constitutionnels [Kuchenbaecker KB et al (Antoniou), JNCI 2017]
- Essai européen MyPebs : mieux évaluer le risque mammaire pour paramétrer le niveau de surveillance clinique

Intérêt :

- **Apparentés indemnes non porteurs de la mutations constitutionnelle familiale**
- **Risque résiduel de niveau élevé**

Europa Donna France:

Brochure information dédiée (actualisation programmée)

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

BRCA2 locus 13q12-13

A côté du syndrome Sein / Ovaires

Risque chiffré à environ 3-5% pour chaque localisation :

- **Pancréas (familles particulières)**
- **Mélanome**
- **Chez sujet masculin, risque aussi de :**
  - **Cancer prostate (attention sévérité)**
  - **Cancer du sein 3-4%**

1. Quel risque pathologique chez la femme ?

- Statistiquement un enfant/2 néanmoins, il convient de tenir compte du genre +++

Femmes distincts selon BRCA1 et 2

Sein : 50-80% versus 10 %

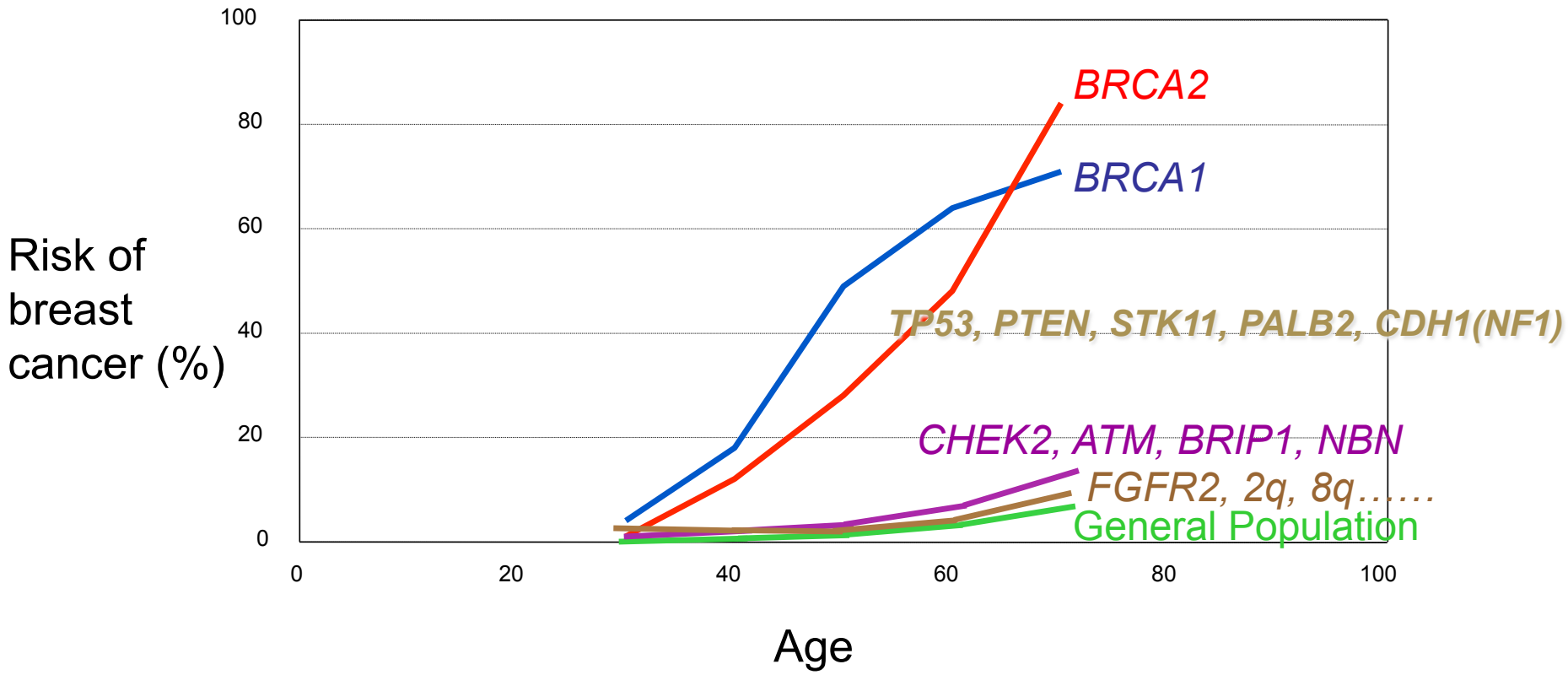
Ovaire : → 40% versus 0,9%

Précocité de survenue

17 à 18 ans < Pop. générale

à 50 ans → 60% cancer +

Risk of breast cancer in carriers of predisposition genes

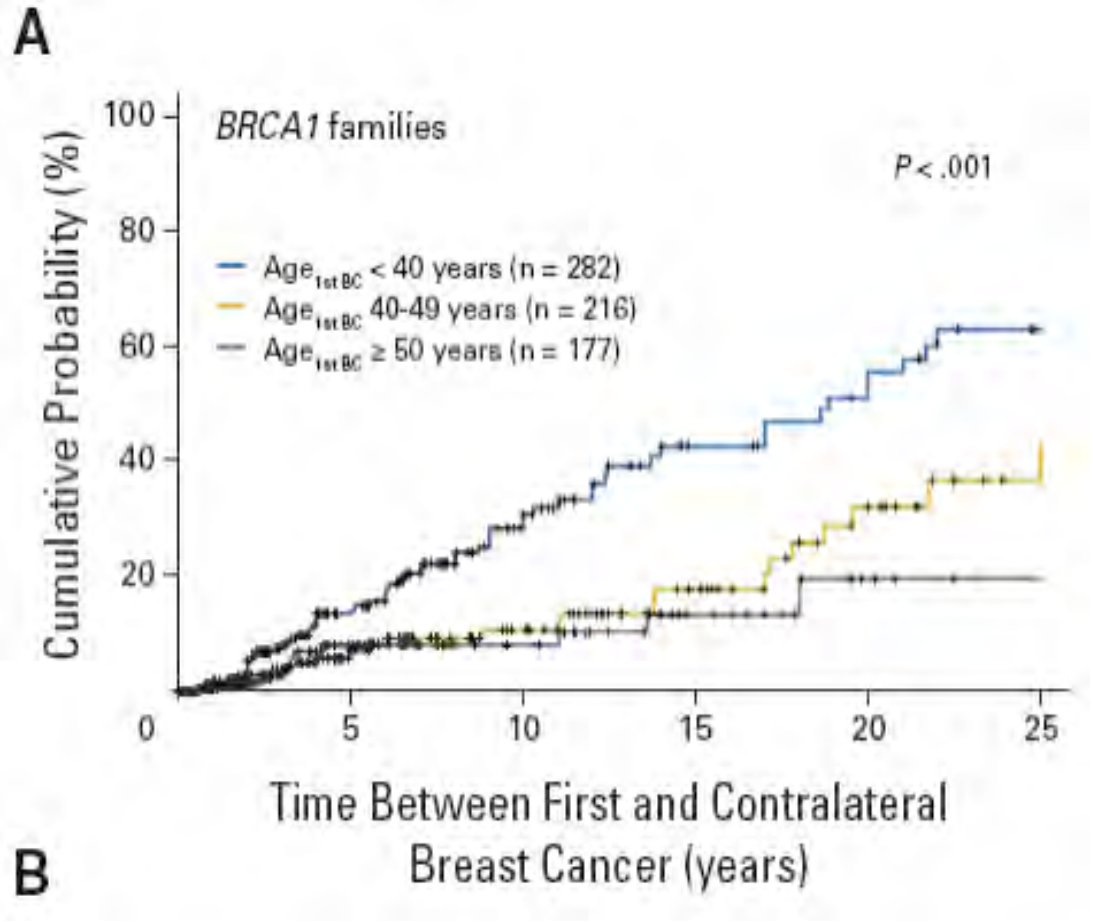


Risque cumulé jusqu'à l'âge de 70 ans de cancer du sein et de l'ovaire en cas de mutation de *BRCA1* ou de *BRCA2*

	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

Risque de cancer controlatéral en cas de mutation de BRCA1



Graeser et al, 2010

2.Autres risques associés gène *BRCA2*

Indépendemment du genre :

- Mélanome
- Cancer du pancréas

Chez l'homme :

- Augmentation du risque de cancer prostate RR=2
  - prognostic beaucoup plus sévère : x14
  - comparé à celui des hommes en population générale
- Augmentation du risque de cancer du sein

Le parcours du patient en oncogénétique

L'enquête oncogénétique s'initie sur les recommandations ou à la demande du médecin traitant ou de l'oncologue.

1 Pré-consultation avec le conseiller en génétique

- Dessin de l'arbre généalogique
- Explication de la transmission héréditaire
- Remise des documents d'informations

2 Consultation oncogénétique avec le médecin spécialiste

- Emet un avis quand à une éventuelle prédisposition héréditaire au cancer ;
- Propose ou non un test génétique ;
- D'un commun accord, recueil d'un consentement éclairé signé du patient ;
- Transmission des recommandations de prise en charge et de suivi du patient et de ses proches apparentés.

Un accompagnement psychologique est systématiquement proposé.

3 Consultation d'annonce du résultat du test génétique avec le médecin spécialiste

En absence de mutation :

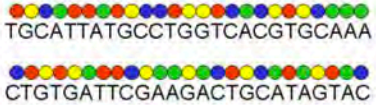
(résultat rassurant)

- possibilité de tester d'autres gènes
- en fonction de l'histoire familiale, on préconise des mesures de surveillance adaptées selon les recommandation de la HAS (mai 2014).

En présence d'une mutation :

- Mise en place d'une surveillance et d'une prise en charge spécifique des personnes à risques génétiques (remise d'un PPS)
- indication des apparentés pouvant bénéficier du test génétique de façon ciblée
- Proposition d'inclusion dans le Centre de Suivi « Sein à Risque APHP » (base de données Medifirst-Genetics) avec recueil d'un consentement éclairé signé.

Un accompagnement psychologique est systématiquement recommandé.



Conception et réalisation : Caroline Duros, Odile Cohen-Haguenauer, direction de la communication - juin 2016

Hôpitaux Universitaires SAINT-LOUIS LARIBOISIÈRE FERNAND-WIDAL

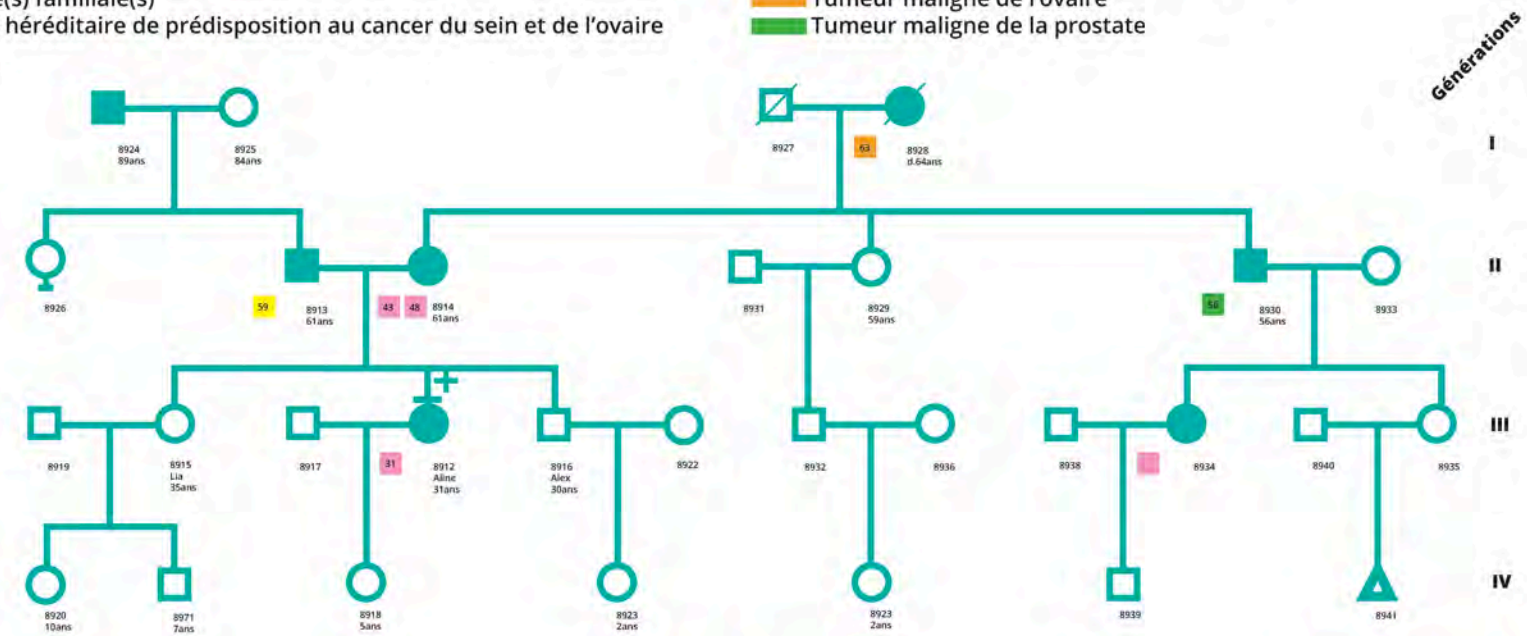
ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

O Cohen-Haguenauer UF-OG AP-HP.Nord Université Paris Cité-Inserm UMR S-976, Hôpital St-Louis

Exemple d'arbre généalogique avec prédisposition héréditaire au cancer du sein

AP-HP Saint-Louis : Arbre généalogique de la famille (189-612)
Gènes analysés : BRCA1, BRCA2
Anomalies identifiées : BRCA2
Pathologie(s) familiale(s)
Syndrome héréditaire de prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire

Légende
- Tumeur maligne du sein, sans précision
- Tumeur maligne du côlon, sans précision
- Tumeur maligne de l'ovaire
- Tumeur maligne de la prostate



Conception et réalisation : Caroline Duros, direction de la communication - Juin 2016

Hôpitaux Universitaires SAINT-LOUIS LARIBOISIÈRE FERNAND-WIDAL

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

Le conseil génétique : indispensable
= Dimension familiale des analyses constitutionnelles

La consultation d'oncogénétique 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
- Du spectre de tumeurs concerné selon le gène muté
- Des analyses moléculaires possibles orientées par l'histoire familiale
- Du bénéfice attendu en terme de prise en charge
- Y compris thérapie ciblée du cancer, ex : 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
Tél : 01.42.49.47.98 / Fax : 01.42.49.48.11
oncogenetique.sls@aphp.fr

Médecin assistant spécialiste
- **Dr Daniel TOLEDANO**
daniel.toledano2@aphp.fr

Conseillère en Génétique
- **Rabia BENKORTEBI**
rabia.benkortebi@aphp.fr
Tél : 01 42 49 45 93

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

Attachées de Recherche Clinique
- **Myriam RÔLE**
myriam.role@aphp.fr

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 :**
Secteur Policlinique Oncologie Médicale, suivre le marquage au sol, depuis le hall vers le sous-sol, hôpital Saint-Louis.

- **Bureaux :**
Quadrilatère historique de l'hôpital, Aile Nelaton

Réseau Sein à 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 49 48 11
E-mail : oncogenetique.sls@aphp.fr

Unité Fonctionnelle d'Oncogénétique
Service d'Oncologie Médicale
Pôle HI-3RO
Hôpital Saint-Louis
1 avenue Claude Vellefaux, 75010 Paris

Hôpitaux Universitaires SAINT-LOUIS LARIBOISIÈRE FERNAND-WIDAL

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

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.

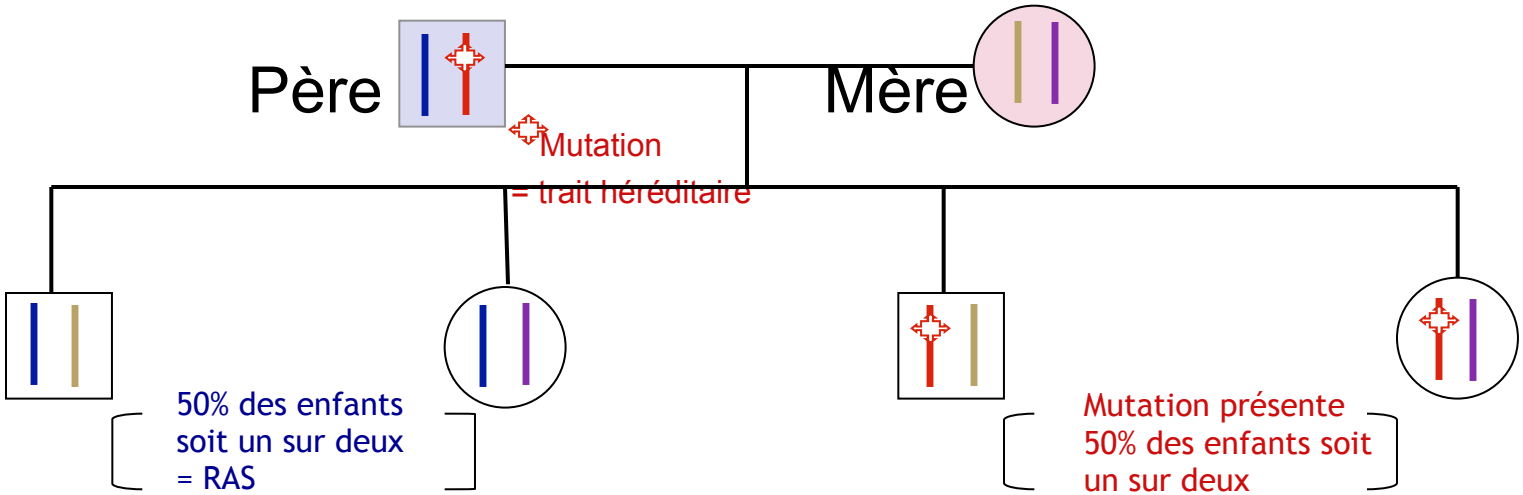
O Cohen-Haguenauer UF-OG AP-HP.Nord Université Paris Cité-Inserm UMR S-976, Hôpital St-Louis

Parcours en OncoGénétique : 1ère étape

1. **Accompagnement par conseiller en génétique (CG)**
   - Tracé de l'arbre généalogique des 2 côtés : paternel/ maternel
   - Explication du mode de transmission autosomique dominant
   - Remise de documents d'information
2. **Consultation médicale (ou CG par délégation)**
   - Recueil et analyse dossiers familiaux
   - Décision test génétique et lequel
     - Consentement éclairé : signature obligatoire
     - Obligation d'informer la parentèle
   - Recommandations prise en charge
     - articulation avec médecins référents
3. **Accompagnement psychologique systématique**

Qui tester en premier : cas index

Hérédité autosomique 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

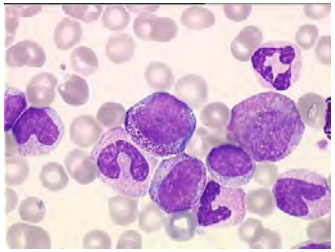
Réalisation d'un test génétique constitutionnel

Prélèvement sanguin et jugal

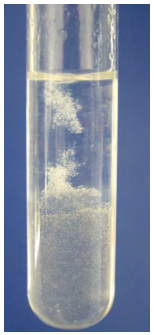
+

isolement des globules blancs

cellules nuclées : / cellules buccales



Extraction de l'ADN du noyau des cellules

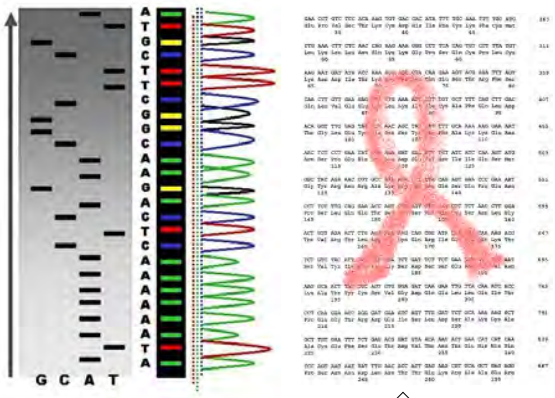


ADN purifié en suspension

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

O Cohen-Haguenauer UF-OG AP-HP.Nord Université Paris Cité-Inserm UMR S-976, Hôpital St-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:

Parcours en OncoGénétique : étape 2

2ème étape : Consultation d'annonce du résultat

- La personne concernée reçoit un courrier l'informant de la disponibilité des résultats.
- Consultation par le médecin oncogénéticien ou par délégation de ce dernier à un conseiller en génétique, conformément au décret du 29/11/22 de la Loi de Bioéthique
- 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 pour le propositus et ses apparentés, en référence aux recommandations de la HAS (sein : 2014 ; tube : 2017)

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)*

Base de données Sein à risque APHP « SAR-APHP »

Patientes porteuses de mutations : « PPS »

Programme Personnalisé de Suivi

Gérée sur logiciel MediFirst-Genetics

Confidentialité +++

AP-HP. Nord Université de Paris

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
AP-HP.Nord Université de Paris
DMU Icare & Institut de Genetique APHP

Docteur O. COHEN-HAGUENAUER
Responsable ; Co-coordinatrice du Réseau INCa SAR-APHP
odile.cohen-haguenauer@aphp.fr
RPSS : 10000429794

Secrétariat oncogénétique et rendez-vous de consultation
Tél. 01.42.49.47.98
Fax : 01.42.49.48.11
oncogenetique.sls@aphp.fr

Médecin Spécialiste
Dr Daniel Toledano
daniel.toledano2@aphp.fr

Praticien attachée
Dr Ralyath Balogoun
abeke-ralyath.balogoun@aphp.fr

Médecin attachée - secteur hémato
Dr Hélène Antoine-Poirel
helene.antoine-poirel@aphp.fr

Conseillère en génétique
Rabia BENKORTEBI
rabia.benkortebi@aphp.fr
Tél : 01.42.49.45.93
Fax : 01.42.49.48.11

Ingénieur Réseau SAR-APHP
Caroline DUROS
caroline.duros@aphp.fr
Tél : 01.42.49.96.87
Fax : 01.42.49.48.11

ARC & Bases de données
Myriam RÔLE
myriam.role@aphp.fr

Ingénieure en Oncogénétique
Mélanie BERNARD-CACCIARELLA
melanie.bernard-cacciarella@aphp.fr

Cadre de Santé
Catherine de Macedo
catherine.demacedo@aphp.fr
Tél : 01.42.49.48.84

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

Assistante Sociale
Tél. 01.42.49.93.08

PROGRAMME PERSONNALISE DE SUIVI

Syndrome Sein/ ovaire

Nom : **N° Famille :**

Prénom :

Date de Naissance :

Type de risque : **SEIN /OVAIRE** Gène muté : **BRCA1**

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 de …… (année) Le cas échéant, type de mastectomie ……		
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 de l'Unité Fonctionnelle d'Oncogénétique

RCP OncoGénétique Saint-Louis

Inscription auprès Conseiller en Génétique

Réunion de concertation pluridisciplinaire :

Expertise et décisions consensuelles entre médecins aux spécialités complémentaires

AP-HP. Nord Université de Paris

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
AP-HP.Nord Université de Paris
DMU Icare & Institut de Genetique APHP

Docteur O. COHEN-HAGUENAUER
Responsable ; Co-coordinatrice du Réseau INCa SAR-APHP
odile.cohen-haguenauer@aphp.fr
RPSS : 10000429794

Secrétariat oncogénétique et rendez-vous de consultation
Tél. 01.42.49.47.98
Fax : 01.42.49.48.11
oncogenetique.sls@aphp.fr

Médecin Spécialiste
Dr Daniel Toledano
daniel.toledano2@aphp.fr

Praticien attachée
Dr Ralyath Balogoun
abeke-ralyath.balogoun@aphp.fr

Médecin attachée - secteur hémato
Dr Hélène Antoine-Poirel
helene.antoine-poirel@aphp.fr

Conseillère en génétique
Rabia BENKORTEBI
rabia.benkortebi@aphp.fr
Tél : 01.42.49.45.93
Fax : 01.42.49.48.11

Ingénieur Réseau SAR-APHP
Caroline DUROS
caroline.duros@aphp.fr
Tél : 01.42.49.96.87
Fax : 01.42.49.48.11

ARC & Bases de données
Myriam RÔLE
myriam.role@aphp.fr

Ingénieure en Oncogénétique
Mélanie BERNARD-CACCIARELLA
melanie.bernard-cacciarella@aphp.fr

Cadre de Santé
Catherine de Macedo
catherine.demacedo@aphp.fr
Tél : 01.42.49.48.84

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

Assistante Sociale
Tél. 01.42.49.93.08

Réunion de concertation multidisciplinaire OncoGénétique

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

Date : **N° famille STL :**
Médecin présentant le dossier :
Médecin référent si différent :
Participants :

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

STATUT DE L'ENQUETE ONCOGENETIQUE CAS INDEX ☐ AUTRE INDEX ☐
En cours ☐ gènes étudiés :
Description mutations : **Gène :** **Ortho :**
Score Familial d'EISINGER :
Protocoles OG : COVAR☐ TUMOSPEC☐ GENEPSO☐ Autre☐

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

QUESTION POSEE A LA RCP
Diagnostique ☐ **Thérapeutique** ☐ **Modalités de prise en charge** ☐
Réduction du risque ☐

DECISION DE LA RCP

Saint-Louis

Démarche prédictive Oncogénétique

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, test pré-symptomatique chez les apparentés candidats asymptomatiques
    - 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

Médecine prédictive : tests apparentés

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

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 chez les apparentés

Cas particulier du parent décédé sans test
Actualisation : Loi de Bioéthique 08/2021

Cas particulier du parent décédé sans test

- Objectif 1 : encourager adhésion au test constitutionnel avant le décès
- Objectif 2 : faciliter l'accès à des résultats chez les ayant-droits directement concernés :
  - tests à la demande de la descendance avec un consentement idoine sauf si opposition préalable du défunt
  - conservation d'un prélèvement

Prédisposition héréditaire au cancer

Démarche Oncogénétique et prise en charge du risque tumoral

Deux axes à prendre en compte :

1. mutation sur un gène avec les différents niveaux de risque associés
2. & l'histoire familiale qui demeure souveraine

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 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.

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 ?

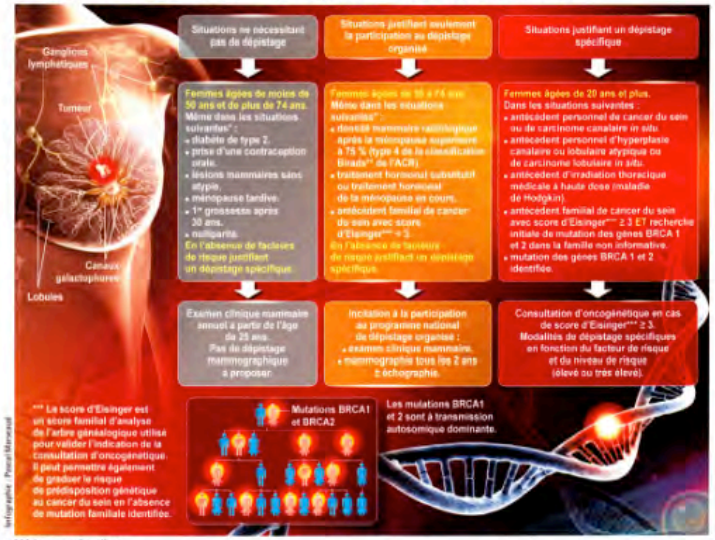
En cas de risque élevé, il convient de commencer la surveillance radiologique 5 ans avant l'âge du diagnostic de cancer du sein chez l'apparentée la plus jeune (apparentée au premier degré ou nièce par un frère).

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



* 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.

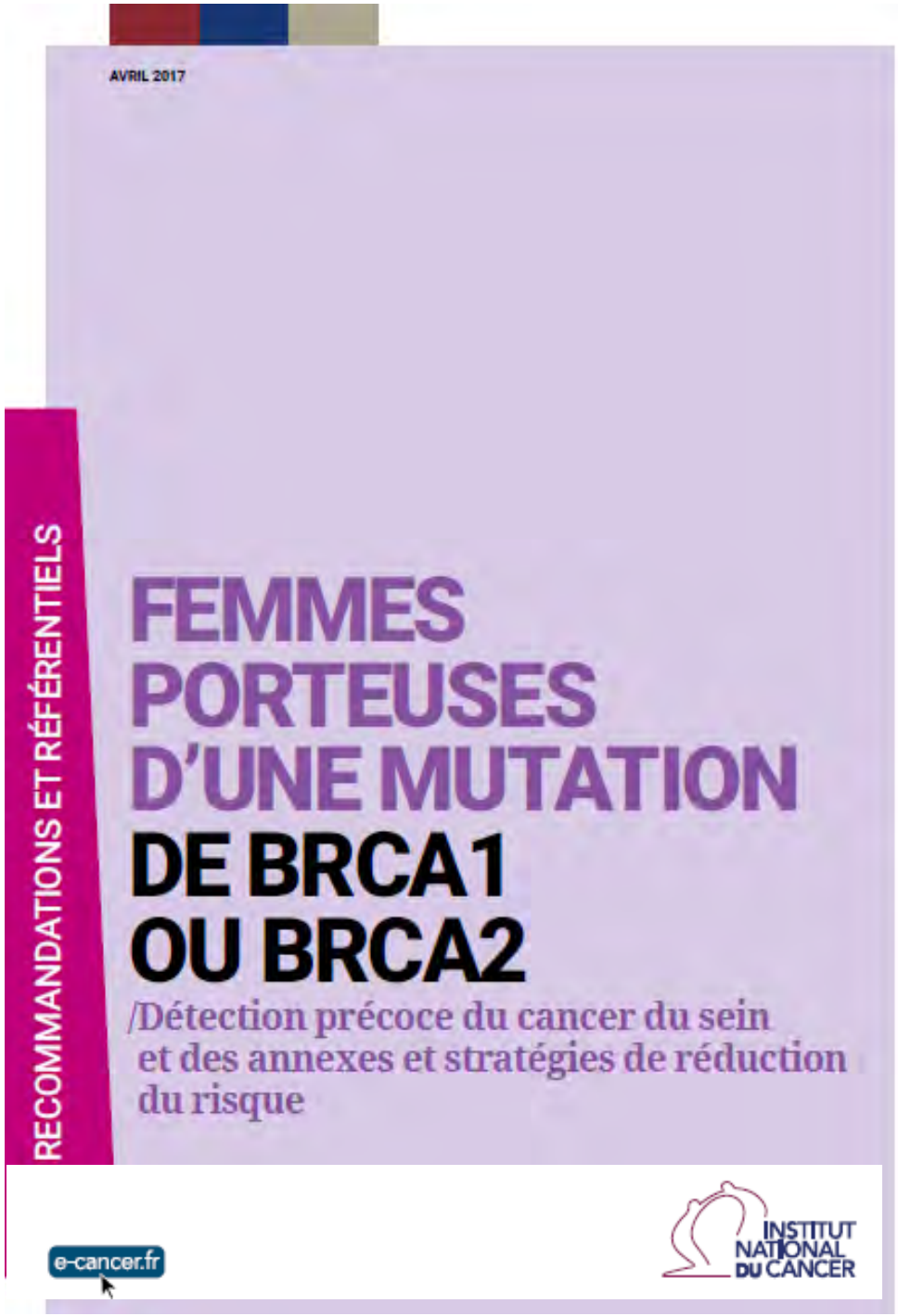
Éditeur : Haute Autorité de santé – 2, avenue du Stade-de-France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX – Tél. : 01 55 93 70 00 – www.has-sante.fr –
Directeur de la publication : Pr Jean-Luc Harousseau – Comité éditorial : Pr Jean-Michel Chabot, Arielle Fontaine, Dr Cédric Grauchka, Dr Michel Laurence,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

POUR EN SAVOIR PLUS

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

Modalités de Prise en charge
du haut risque génétique
des cancers du sein
et de l'ovaire

O Cohen-Haguenauer UF-OG AP-HP.Nord Université Paris Cité-Inserm UMR S-976, Hôpital St-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

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

30 ans | 40 ans | 45 ans | 50 ans | 65 ans

FEMMES BRCA1/2 INDEMNES DE CANCER DU SEIN

DÉPISTAGE

Dépistage du cancer du sein : examen clinique mammaire annuel (pas de dépistage par imagerie avant 30 ans sauf si antécédent familial précoce)

Dépistage du cancer du sein : IRM mammaire + mammographie de façon concomitante couplées à un examen clinique mammaire, à un rythme annuel en alternance avec l'examen clinique mammaire annuel seul (pour une couverture clinique semestrielle).

Procédure d'imagerie : IRM puis mammographie avec une seule incidence oblique externe, en technique numérique plein champ. La réalisation de l'échographie mammaire est laissée à l'appréciation du radiologue, en cas d'anomalie clinique, à l'IRM ou à la mammographie ou en cas de rehaussement matriciel masquant à l'IRM.

En cas de mastectomie bilatérale : surveillance clinique annuelle ; pas de surveillance systématique par imagerie recommandée ; examens d'imagerie à discuter en cas de signes fonctionnels ou cliniques.

N.B. : Nécessité d'une formation des radiologues à ce dépistage spécifique en lien avec les équipes d'oncogénétique. Nécessité qu'un même radiologue, ou qu'une même équipe de radiologues, réalise toutes les modalités d'imagerie pour une même patiente avec accès à toutes les modalités de biopsies incluant un accès aux biopsies sous IRM.

Mammographie annuelle (deux incidences/sein), en technique numérique plein champ.

Suivi à réaliser sans limite d'âge. Arrêt du suivi à adapter en fonction des comorbidités et de l'espérance de vie.

Dépistage du cancer des annexes : examen clinique pelvien annuel ; pas d'examen complémentaire de dépistage recommandé.

En cas d'annexectomie bilatérale : aucune surveillance spécifique recommandée, en dehors d'une surveillance clinique gynécologique habituelle en cas de conservation utérine

CHIRURGIE DE RÉDUCTION DU RISQUE

Pas de recommandation de chirurgie mammaire de réduction de risque avant l'âge de 30 ans

Mastectomie bilatérale
- Conservation possible de la plaque aréolomamelonnaire (PAM)
- Avec ou sans reconstruction mammaire (immédiate ou différée)

Intérêt d'une mastectomie bilatérale à évaluer au cas par cas

Pas de recommandation de chirurgie annexielle de réduction avant l'âge de 40 ans

BRCA1/2 : annexectomie bilatérale

Modalités : par voie laparoscopique, avec extraction de la pièce sous protection d'un sac endoscopique et exploration systématique et complète du péritoine. Toute constatation d'un épanchement péritonéal en début d'intervention doit faire l'objet d'un prélèvement pour étude cytologique. Étude des pièces opératoires selon le protocole SEE-FIM.

Peut être différée à 45 ans si BRCA2

TRAITEMENTS HORMONAUX PRÉVENTIFS

Les traitements hormonaux par SERM ou inhibiteurs de l'aromatase en prévention primaire du cancer du sein doivent s'envisager dans le cadre d'essais cliniques.

O Cohen-Haguenauer UF-OG AP-HP.Nord Université Paris Cité-Inserm UMR S-976, Hôpital St-Louis

2. Quelle prise en charge : affectées

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

FEMMES BRCA1/2 ATTEINTES D'UN CANCER DU SEIN

SURVEILLANCE MAMMAIRE ET DÉPISTAGE DU CANCER DES ANNEXES

Cancer du sein

Surveillance mammaire associant IRM et mammographie selon deux incidences par sein (en technique numérique plein champ) de façon concomitante, couplées à un examen clinique mammaire, à un rythme annuel, en alternance avec l'examen clinique mammaire annuel (pour une couverture clinique semestrielle).

À partir de 65 ans : poursuite de la surveillance mammaire avec mammographie deux incidences/sein (en technique numérique plein champ) et examen clinique, à un rythme annuel et sans limite d'âge.

Réalisation d'une échographie mammaire laissée à l'appréciation du radiologue.

Cancer des annexes

Dépistage du cancer des annexes : examen clinique pelvien annuel ;
Pas d'examen complémentaire de dépistage recommandé.

En cas d'annexectomie bilatérale : aucune surveillance spécifique recommandée (en dehors d'une surveillance clinique gynécologique habituelle en cas de conservation utérine).

LES ÂGES DE RÉALISATION ÉVENTUELLE DE CHAQUE STRATÉGIE DE RÉDUCTION DE RISQUE DEVRONT ÊTRE DISCUTÉS AU CAS PAR CAS EN SE RÉFÉRANT TOUTEFOIS AUX ÂGES PROPOSÉS POUR LES FEMMES INDEMNES

CHIRURGIE DE RÉDUCTION DU RISQUE

Gestes chirurgicaux mammaires de réduction de risque (mastectomie bi ou controlatérale) à exposer aux patientes traitées pour cancer du sein, leur pertinence clinique devant toujours être mise en balance avec le pronostic de cancer notamment de la probabilité d'évolution du cancer entre 3 et 5 ans.

En cas de cancer du sein de mauvais pronostic : il est recommandé de laisser passer un délai pour s'assurer de l'absence d'évolution rapide du cancer.

Il n'est pas recommandé de réaliser une chirurgie mammaire de réduction de risque chez les patientes ayant eu un cancer des annexes au moins dans les 5 premières années.

Annexectomie bilatérale recommandée quels que soient les gestes chirurgicaux mammaires effectués auparavant. Âge de réalisation en fonction du pronostic du cancer.

TRAITEMENTS HORMONAUX PRÉVENTIFS

Les utilisations de traitements hormonaux par SERM ou inhibiteurs de l'aromatase chez les femmes n'ayant pas reçu un traitement hormonal en situation adjuvante ne peuvent pas faire l'objet de recommandations faute de données.

O Cohen-Haguenauer UF-OG AP-HP.Nord Université Paris Cité-Inserm UMR S-976, Hôpital St-Louis

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.

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)

Quel dépistage *BRCA1/2* : annuel

Au niveau mammaire

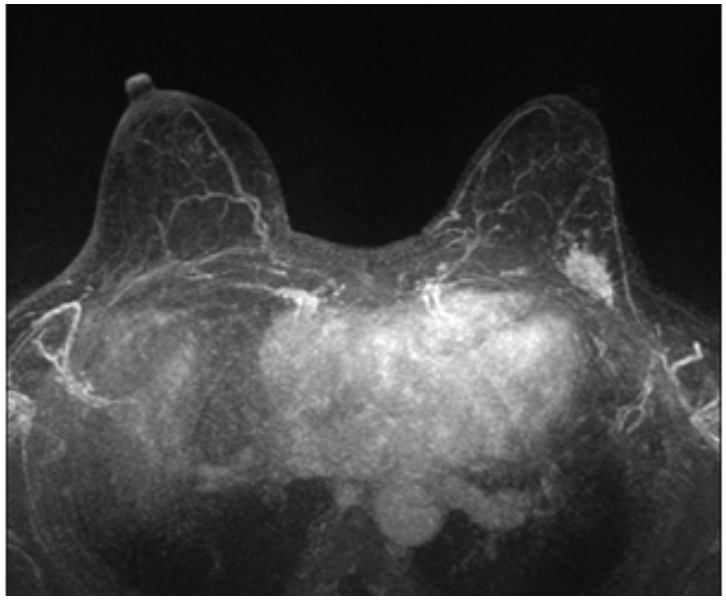
- Examen clinique semestriel dès 20 ans
- Imagerie dès 30 ans ou 5 a < Dic le + précoce
  - IRM hte résolution
  - Mammographie +/- Echographie
  - Informer option mastectomie prophylactique

    Proposée à partir de 30 ans et jusqu'à 60 ans

Au niveau des Ovaires :

- Examen clinique gynécologique annuel
- écho-endovaginale : sensibilité <u>médiocre</u>
- <u>Recommander chirurgie de réduction du risque</u>

Gold Standard Surveillance : IRM mammaire



Exonération Ticket modérateur Imagerie sein

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

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

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

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.

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

3. Quel suivi ?

Réseau multidisciplinaire

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

Evaluation +++

Prise en charge APPARENTES

Prise en charge lorsqu'une mutation est mise en évidence

1. RCP-OG clinico-biologique
2. Programme Personnalisé de Suivi (PPS) : recos INCa 2017
3. Réseau de suivi
   - Dispositif national INCa
     - Maillage de réseaux dont
     - SAR (Sein à Risque) AP-HP

Base de données Sein à risque APHP « SAR-APHP »

Patientes porteuses de mutations : « PPS »

Programme Personnalisé de Suivi

Gérée sur logiciel MediFirst-Genetics

Confidentialité +++

AP-HP. Nord Université de Paris

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
AP-HP.Nord Université de Paris
DMU Icare & Institut de Genetique APHP

Docteur O. COHEN-HAGUENAUER
Responsable ; Co-coordinatrice du Réseau INCa SAR-APHP
odile.cohen-haguenauer@aphp.fr
RPSS : 10000429794

Secrétariat oncogénétique et rendez-vous de consultation
Tél. 01.42.49.47.98
Fax : 01.42.49.48.11
oncogenetique.sls@aphp.fr

Médecin Spécialiste
Dr Daniel Toledano
daniel.toledano2@aphp.fr

Praticien attachée
Dr Ralyath Balogoun
abeke-ralyath.balogoun@aphp.fr

Médecin attachée - secteur hémato
Dr Hélène Antoine-Poirel
helene.antoine-poirel@aphp.fr

Conseillère en génétique
Rabia BENKORTEBI
rabia.benkortebi@aphp.fr
Tél : 01.42.49.45.93
Fax : 01.42.49.48.11

Ingénieur Réseau SAR-APHP
Caroline DUROS
caroline.duros@aphp.fr
Tél : 01.42.49.96.87
Fax : 01.42.49.48.11

ARC & Bases de données
Myriam RÔLE
myriam.role@aphp.fr

Ingénieure en Oncogénétique
Mélanie BERNARD-CACCIARELLA
melanie.bernard-cacciarella@aphp.fr

Cadre de Santé
Catherine de Macedo
catherine.demacedo@aphp.fr
Tél : 01.42.49.48.84

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

Assistante Sociale
Tél. 01.42.49.93.08

PROGRAMME PERSONNALISE DE SUIVI

Syndrome Sein/ ovaire

Nom : **N° Famille :**

Prénom :

Date de Naissance :

Type de risque : **SEIN /OVAIRE** Gène muté : **BRCA1**

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 de …… (année) Le cas échéant, type de mastectomie ……		
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 de l'Unité Fonctionnelle d'Oncogénétique

RCP OncoGénétique Saint-Louis

Inscription auprès Conseiller en Génétique

Réunion de concertation pluridisciplinaire :

Expertise et décisions consensuelles entre médecins aux spécialités complémentaires

AP-HP. Nord Université de Paris

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
AP-HP.Nord Université de Paris
DMU Icare & Institut de Genetique APHP

Docteur O. COHEN-HAGUENAUER
Responsable ; Co-coordinatrice du Réseau INCa SAR-APHP
odile.cohen-haguenauer@aphp.fr
RPSS : 10000429794

Secrétariat oncogénétique et rendez-vous de consultation
Tél. 01.42.49.47.98
Fax : 01.42.49.48.11
oncogenetique.sls@aphp.fr

Médecin Spécialiste
Dr Daniel Toledano
daniel.toledano2@aphp.fr

Praticien attachée
Dr Ralyath Balogoun
abeke-ralyath.balogoun@aphp.fr

Médecin attachée - secteur hémato
Dr Hélène Antoine-Poirel
helene.antoine-poirel@aphp.fr

Conseillère en génétique
Rabia BENKORTEBI
rabia.benkortebi@aphp.fr
Tél : 01.42.49.45.93
Fax : 01.42.49.48.11

Ingénieur Réseau SAR-APHP
Caroline DUROS
caroline.duros@aphp.fr
Tél : 01.42.49.96.87
Fax : 01.42.49.48.11

ARC & Bases de données
Myriam RÔLE
myriam.role@aphp.fr

Ingénieure en Oncogénétique
Mélanie BERNARD-CACCIARELLA
melanie.bernard-cacciarella@aphp.fr

Cadre de Santé
Catherine de Macedo
catherine.demacedo@aphp.fr
Tél : 01.42.49.48.84

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

Assistante Sociale
Tél. 01.42.49.93.08

Réunion de concertation multidisciplinaire OncoGénétique

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

Date : **N° famille STL :**
Médecin présentant le dossier :
Médecin référent si différent :
Participants :

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

STATUT DE L'ENQUETE ONCOGENETIQUE CAS INDEX ☐ AUTRE INDEX ☐
En cours ☐ gènes étudiés :
Description mutations : **Gène :** **Ortho :**
Score Familial d'EISINGER :
Protocoles OG : COVAR☐ TUMOSPEC☐ GENEPSO☐ Autre☐

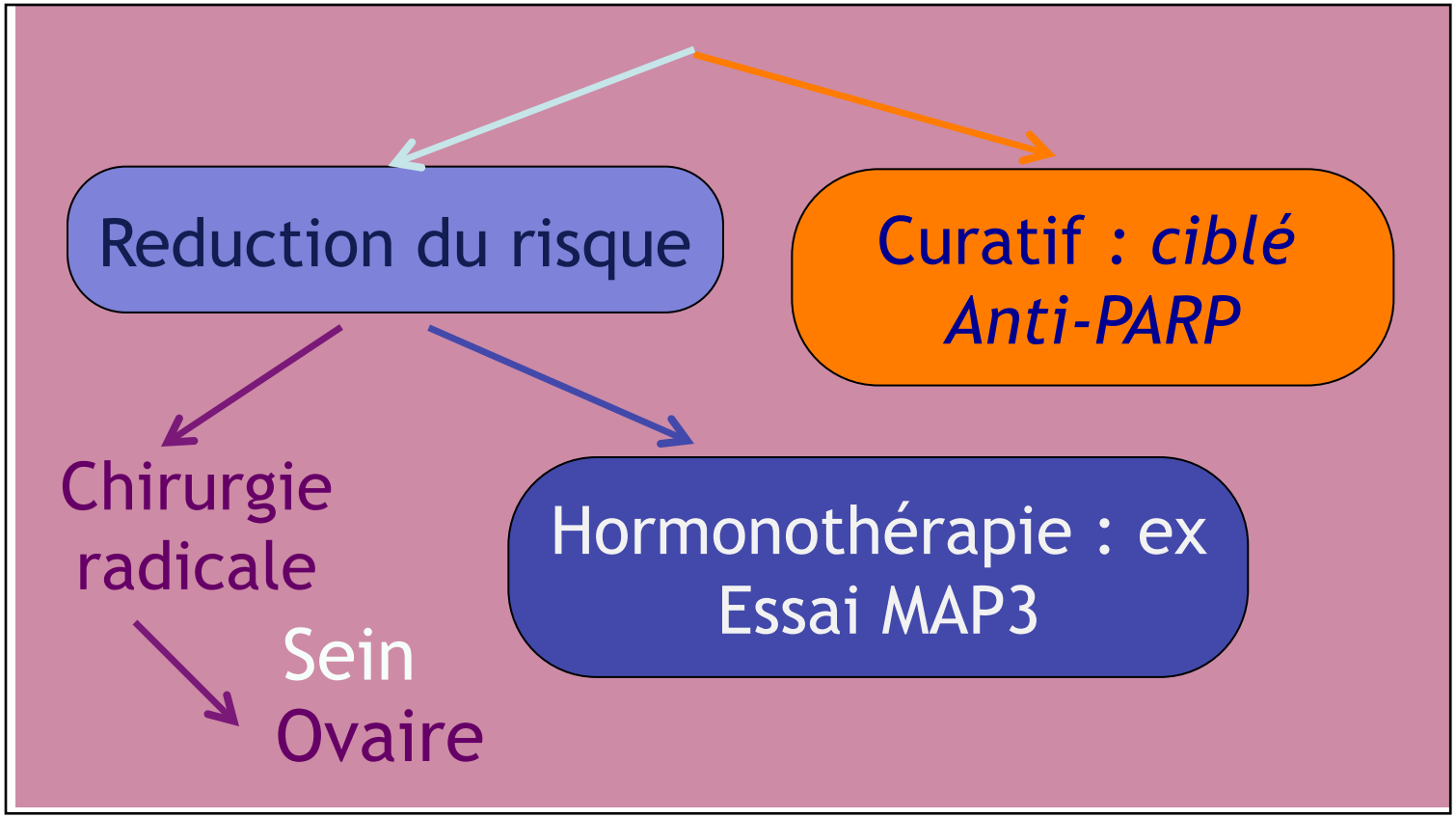
SITUATION CLINIQUE
1. Statut : Asymptomatique ☐ **Affecté(e)** ☐
2. Résumé clinique : histoire de la maladie

QUESTION POSEE A LA RCP
Diagnostique ☐ **Thérapeutique** ☐ **Modalités de prise en charge** ☐
Réduction du risque ☐

DECISION DE LA RCP

Saint-Louis

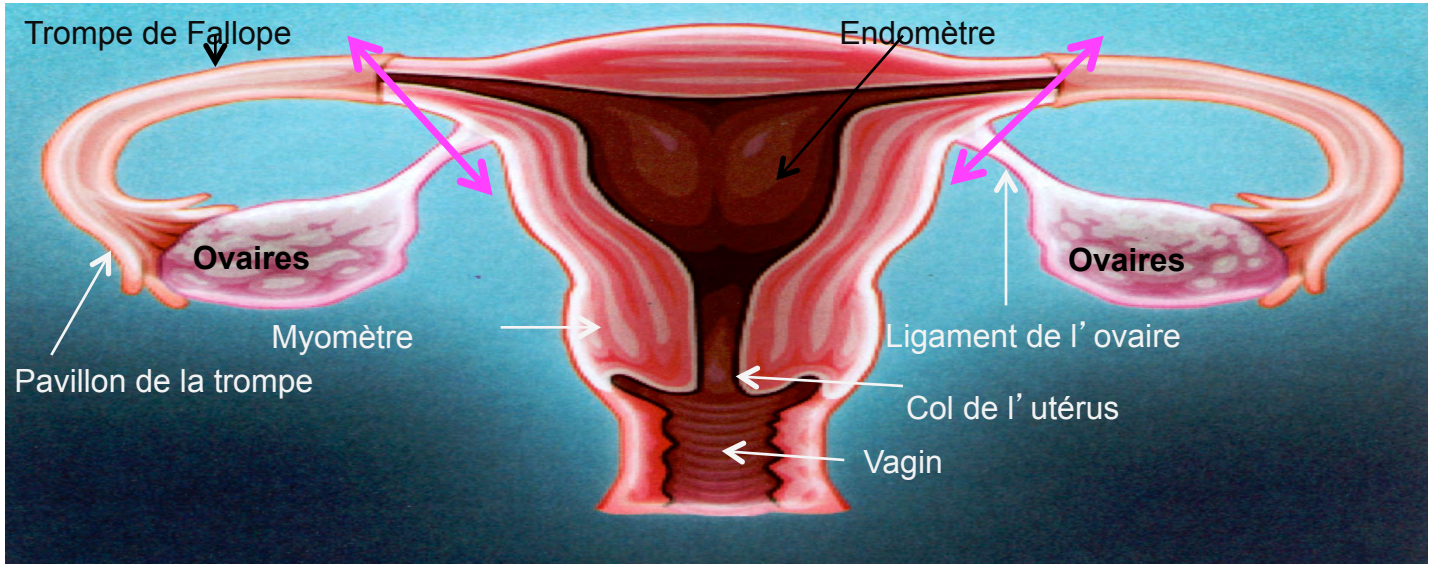
4. Quels traitements ?



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

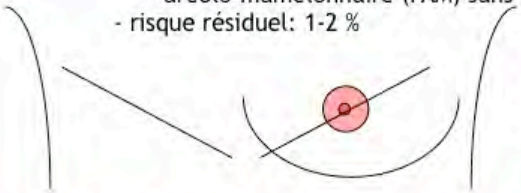
Les différents types de mastectomie préventive

Réseau Sein à Risque AP-HP

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.

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 pédiculé (grand dorsal) ou lambeau libre abdominal (DIEP) associée à une reconstruction de la PAM (aréole + mamelon)

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 ou bien par lambeau, 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

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 : inférieur au risque cumulé chez les femmes en population générale

Reconstruction par prothèse mammaire, lambeau dorsal, DIEP (cf : supra) ou lipofilling ; cicatrices péri-aréolaire ou sillon sous-mammaire ; voire latérales (robot)

Pour information : *(i) La reconstruction mammaire peut nécessiter plusieurs étapes et/ou des ré-interventions* correctives. **(ii)** La mastectomie radicale modifiée de Patey n'est indiquée qu'en cas de cancer avéré : ablation des glandes mammaires, curage des ganglions lymphatiques du creux axillaire, conservation du muscle grand pectoral

Conception : Dr Odile Cohen-Haguenauer, assistée de Caroline Duros
OncoGénétique, UF-OG, Hôpital Saint-Louis, Secrét : 01 42 49 47 98

O Cohen-Haguenauer UF-OG AP-HP.Nord Université Paris Cité-Inserm UMR S-976, Hôpital St-Louis

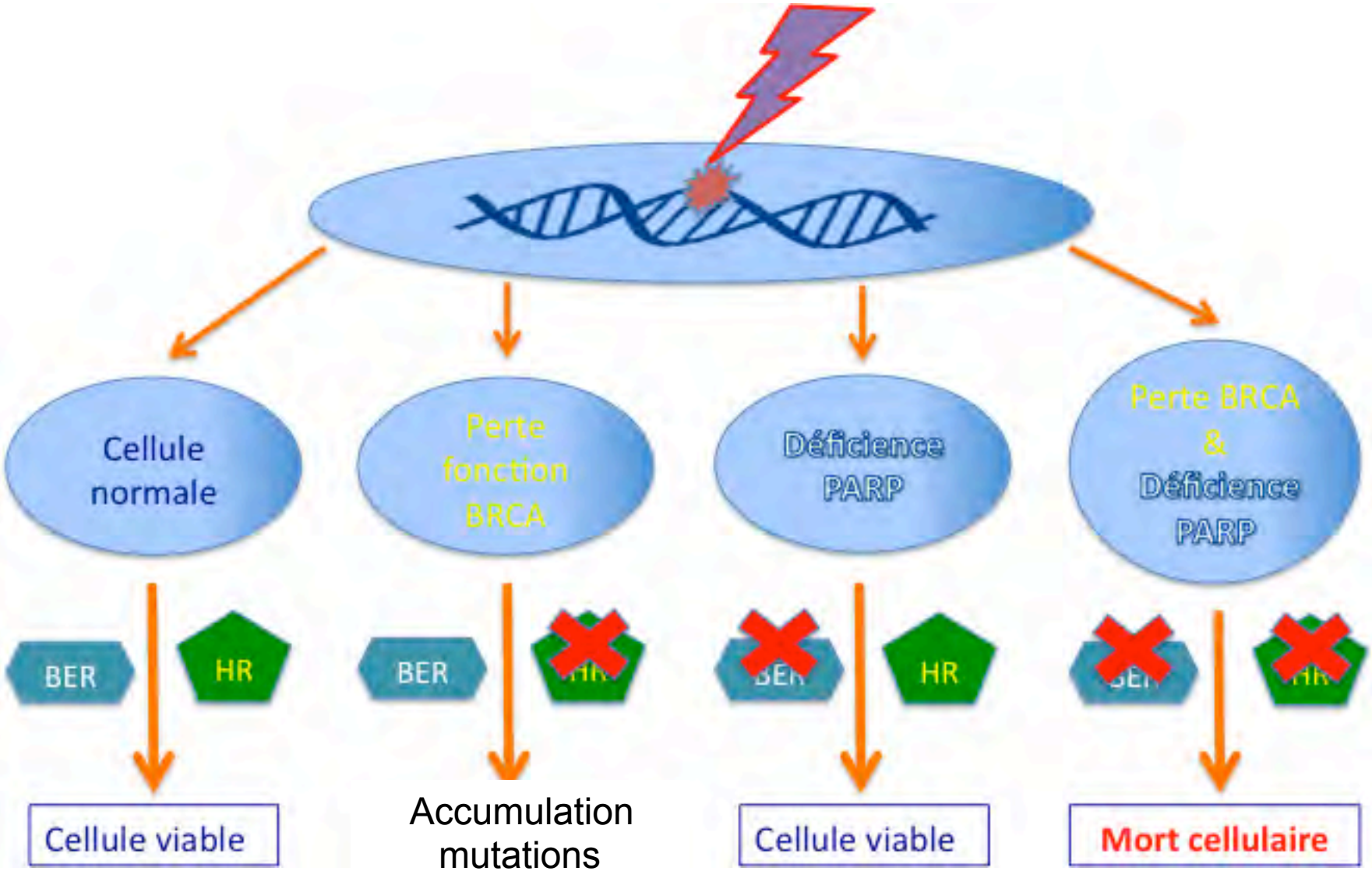
2. Indications « théranostiques »

Thérapies ciblées sur les mécanismes de la recombinaison homologue

Quand l'urgence entre dans champ OG

- Un point cardinal : la temporalité
- Urgences théranostiques
  - Traitement médical
  - Modalités interventions chirurgicales
- UF-OG : au carrefour tests tumoraux et constitutionnels
  - RCP d'oncogénétique : articulation ensemble des informations pour prise en charge optimisée : cas index
  - Prise en charge des apparentés

Thérapies ciblées : Inhibiteurs de PARP induisant une létalité synthétique



Accumulation mutations
= cancérogénèse

O Cohen-Haguenauer UF-OG AP-HP.Nord Université Paris Cité-Inserm UMR S-976, Hôpital St-Louis

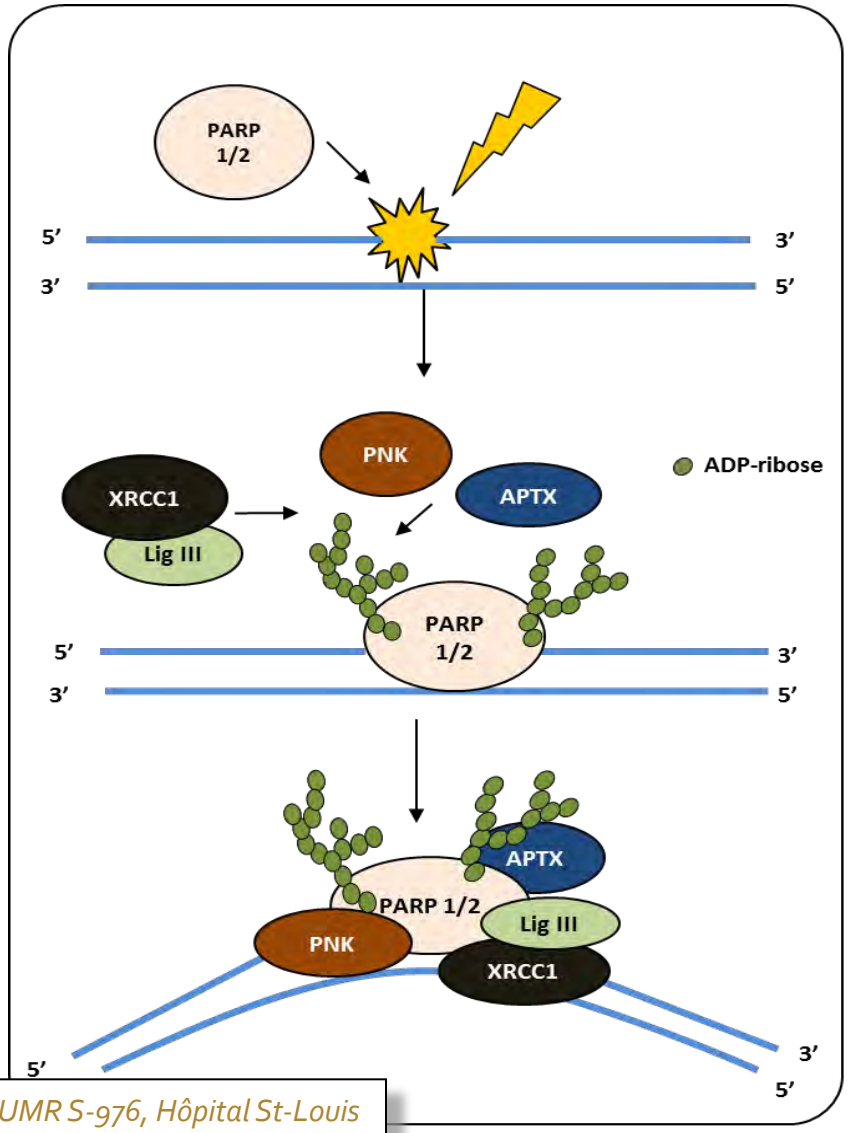
LES MOLÉCULES PARP : CIBLES DES INHIBITEURS DE PARP

- Famille PARP : Poly(adénosine diphosphate [ADP ribose]) polymérase

→ Ajout d'un ou plusieurs ADP ribose à partir d'un NAD+ sur protéines spécifiques → **PARylation**

→ Impliquée dans : régulation de gène, apoptose, remodelage de la chromatine, réparation de l'ADN …

- PARP1 et PARP2 : essentiels au bon déroulement de la voie BER



O Cohen-Haguenauer UF-OG AP-HP.Nord Université Paris Cité-Inserm UMR S-976, Hôpital St-Louis

Take home message

The price to pay for ignorance is too high

Better not hide one's head into the ground