



**HAL**  
open science

# Consultations d'oncogénétique pédiatrique : quelles indications et quelles pratiques dans un service spécialisé de cancérologie pédiatrique ? Enquête dans le centre spécialisé du CHU de Bordeaux en 2011-2012

Stéphanie Gourdon

## ► To cite this version:

Stéphanie Gourdon. Consultations d'oncogénétique pédiatrique : quelles indications et quelles pratiques dans un service spécialisé de cancérologie pédiatrique ? Enquête dans le centre spécialisé du CHU de Bordeaux en 2011-2012. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01103420

**HAL Id: dumas-01103420**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01103420>**

Submitted on 14 Jan 2015

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux  
U.F.R DES SCIENCES MEDICALES

**Année 2014**

**N° 3099**

Thèse pour l'obtention du  
**DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
Le 30 Octobre 2014

Par **GOURDON Stéphanie**  
Née le 29 Avril 1984 à Marseille

**Consultations d'oncogénétique pédiatrique :  
Quelles indications et quelles pratiques dans un service  
spécialisé de cancérologie pédiatrique ?**

Enquête dans le centre spécialisé du CHU de Bordeaux en 2011-2012

**Directeur de Thèse**  
Docteur Stéphane DUCASSOU

**Rapporteur**  
Professeur Yves PEREL

**Membres du Jury**

Mr le Professeur Didier LACOMBE  
Mr le Professeur Jean-Bernard GOUYON  
Mme le Docteur Bérénice DORAY  
Mme le Docteur Virginie BUBIEN  
Mr le Docteur Yves REGUERRE

Président du Jury  
Membre  
Membre  
Membre  
Membre

## *RESUME*

**Introduction :** Les prédispositions génétiques au cancer de l'enfant sont rares avec une proportion de 10 % des cas retenue actuellement. La mise en évidence de ces prédispositions fait partie des « indispensables » pour améliorer la prise en charge de ces patients. Pour porter des indications justes il convient de répertorier précisément les points d'appel qui permettent de s'interroger sur une prédisposition génétique au cancer.

**Problématique :** Devant la nécessité de tester les enfants les plus à risque de prédisposition en priorité, un outil d'aide à l'orientation pourrait être utile au dépistage des facteurs de risque dans un service d'oncologie pédiatrique généraliste. La description et la quantification de ces situations à risque génétique ainsi que leur modalité de prise en charge, permettra de créer cet outil.

**Matériels et méthodes :** Ce travail a été réalisé dans le centre spécialisé du CHU de Bordeaux sur tous les enfants pris en charge avec un diagnostic de cancer entre 2011 et 2012. Les facteurs de risque utilisés, comprenait l'âge de moins d'un an au diagnostic, la multifocalité des lésions, le type de cancer présenté (spécifique de syndrome de prédisposition), le caractère secondaire de la tumeur, l'histoire familiale de cancer et enfin les points d'appels de l'examen clinique.

**Résultats :** 223 patients avec un diagnostic de cancer ont été pris en charge au centre spécialisé du CHU de Bordeaux entre 2011 et 2012. Pour 76 patients soit 33,9 %, il existait au moins un facteur de risque de prédisposition génétique au cancer. Les 2 facteurs de risques les plus rencontrés étaient l'âge de moins d'un an au diagnostic (26 soit 34,2%) et une histoire familiale de cancer (37 soit 48,7%). Pour 65,8% des patients présentant un risque de prédisposition, celui-ci était porté sur un seul facteur de risque. Au total 23 patients ont été pris en charge en oncogénétique soit 30 % des patients avec facteur de risque. Il s'agissait en priorité des patients avec une atteinte multifocale ou plusieurs facteurs de risque.

**Conclusion :** Il existe une large proportion (33,9%) de patients pour qui une consultation d'oncogénétique serait nécessaire. Ceci justifie pleinement la mise en place d'une consultation dédiée d'oncogénétique pédiatrique. Les consultations d'oncogénétique ont été réalisées chez des patients présentant des critères visibles pour le clinicien. Une fiche systématique de recueil de données à mettre dans les dossiers des patients pour améliorer l'accès à cette prise en charge faciliterait le dépistage de ces patients à risque.

## SUMMARY

**Title:** Oncogenetic pediatric consultations: What indications and which practices in a specialized pediatric cancer? Investigation in the specialized center of Bordeaux University Hospital during 2011-2012 period.

**Background:** Genetic predispositions to cancer in children are rare, with a proportion of 10%, currently accepted. The identification of such susceptibility is one of the "essential requirements" to improve the management of these patients. The call points that allow considering genetic predisposition to cancer should be specifically identified to make accurate indications.

**Objectives:** Given the need to test first and foremost the children most at risk of predisposition, a tool to help children guidance may be useful in screening for risk factors in pediatric oncology service. The description and quantification of these genetic risk situations and their modality of care will help to create this tool.

**Methods:** This study was conducted in the specialized center of Bordeaux University Hospital on all children in care with a diagnosis of cancer between 2011 and 2012. The chosen risk factors, included age less than one year when diagnosed, multifocal lesions, the type of cancer presented (specific syndrome predisposition), having a secondary tumor, family history of cancer and finally the call of the clinical examination points.

**Results:** 223 patients with a diagnosis of cancer were treated at specialized center of Bordeaux University Hospital between 2011 and 2012. For 76 patients (33.9%), there was at least one risk factor for genetic susceptibility to cancer. The two risk factors most frequently encountered were the age of less than one year at diagnosis (26 or 34.2%) and a family history of cancer (37 or 48.7%). For 65.8% of patients with predisposing risk, there was only a single risk factor. A total of 23 patients were treated in an oncogenetic unit, which corresponds to 30% of the patients with risk factors. These children were primarily patients with multifocal disease or multiple risk factors.

**Conclusion:** There is a large proportion (33.9%) of patients for whom an oncogenetic consultation would be necessary. This fully justifies the establishment of a dedicated pediatric cancer genetic consultation. The oncogenetic consultations were conducted in patients with visible criteria for clinicians. A systematic data collection file to put in the patient records to improve access to this course of care, would facilitate the screening of patients at risk.

**Mots clés / Key words:** Oncogénétique/ Oncogenetics; Oncopédiatrie/ Pediatric oncology; predisposition aux cancers/ predisposition to cancer; enfants /children.

# REMERCIEMENTS

## **A notre Président du jury, Monsieur le Professeur Didier LACOMBE,**

Docteur en Médecine  
Professeur des universités, Université Victor Segalen, Bordeaux 2  
Praticien Hospitalier, Service de Génétique Médicale, CHU de Bordeaux  
Chef de Service

*Vous nous faites l'honneur d'avoir accepté la présidence de cette thèse.  
Soyez assuré de notre respect et de notre profonde reconnaissance.*

## **A notre Directeur de thèse, Monsieur le Docteur Stéphane DUCASSOU,**

Docteur en Médecine  
Praticien Hospitalier, CHU de Bordeaux  
Unité INSERM 1035

*Vous nous avez fait l'honneur de diriger cette thèse.  
Nous vous remercions de l'aide que vous nous avez apportée dans l'accomplissement de ce travail ainsi que de vos conseils et de votre disponibilité.  
Soyez assuré de notre sincère reconnaissance.*

## **A notre rapporteur, Monsieur le Professeur Yves PEREL**

Docteur en Médecine  
Professeur des universités, Université Victor Segalen, Bordeaux 2  
Praticien Hospitalier, Service d'oncologie et hématologie pédiatrique, CHU de Bordeaux  
Chef de Service

*Vous nous avez fait l'honneur d'accepter d'évaluer ce travail de thèse et nous vous en remercions.  
Nous vous remercions également du temps et de l'attention que vous nous avez consacrés au cours de ce travail. Votre enseignement, vos connaissances et votre rigueur sont pour nous des exemples.  
Soyez assuré de notre profond respect et de notre admiration.*

**A nos juges,**

**Madame le Docteur Bérénice DORAY**

Docteur en Médecine,  
Maitre de Conférences des Universités, Université de La Réunion  
Praticien Hospitalier, Service de Génétique Médicale, CHU de La Réunion

*Nous vous remercions de l'intérêt que vous avez porté à notre travail. Nous sommes très honorés de vous compter parmi nos juges.  
Soyez assurée de notre sincère reconnaissance.*

**Madame le Docteur Virginie BUBIEN**

Docteur en Médecine  
Praticien Hospitalier, Service d'oncogénétique et INSERM U916, Institut Bergonié Bordeaux

*Nous vous remercions d'avoir accepté de juger notre travail.  
Vous nous avez permis nos premiers pas dans le monde de l'oncogénétique avec votre transmission et vos conseils.  
Soyez assurée de notre profonde reconnaissance.*

**Monsieur le Professeur Jean-Bernard GOUYON**

Docteur en Médecine  
Professeur des Universités, Université de La Réunion  
Praticien Hospitalier, Centre d'étude périnatale de l'Océan Indien

*Vous nous faites l'honneur de juger notre thèse.  
Vos conseils et votre écoute durant notre parcours à La Réunion nous ont été d'une grande aide.  
Soyez assuré de notre reconnaissance et de notre profond respect.*

**Monsieur le Docteur Yves REGUERRE**

Docteur en Médecine  
Praticien Hospitalier, Service d'oncologie et hématologie pédiatrique, CHU La Réunion

*Vous nous faites l'honneur de juger notre thèse.  
Nous vous remercions pour vos conseils, votre enseignement et votre disponibilité.  
Soyez assuré de notre sincère reconnaissance et de notre respect.*

**A Alexandre**, avec tout mon amour...

**A mon grand-père qui rêvait de médecine...**

**A ma mère pour son amour pour les stats et surtout pour tout le reste !**

**A mon père pour sa foi en moi**

**A mes grands-parents** pour leur amour et leur confiance,

**A mes parents « rapportés » de toutes sortes**, pour leur présence, leur soutien et leurs conseils

**A tous mes frères et sœurs** pour ce qu'ils sont,

**A ma famille**, tout simplement...

**A Nadia**, pour le soutien moral à toute épreuve

**A tous ceux que je n'ai pas cités** mais qui comptent pour moi...

*Consultations d'oncogénétique pédiatrique : Quelles indications et quelles pratiques dans un service spécialisé de cancérologie pédiatrique ?*  
*Enquête dans le centre spécialisé du CHU de Bordeaux en 2011-2012*

## **TABLE DES MATIERES**

<b>Résumé.....</b>	<b>2</b>
<b>Summary.....</b>	<b>3</b>
<b>Remerciements.....</b>	<b>4</b>
<b>Table des Matières.....</b>	<b>7</b>
<b>Table des figures.....</b>	<b>9</b>
<b>Table des tableaux.....</b>	<b>10</b>
<b>Abréviations utilisées.....</b>	<b>11</b>
<b>Avant Propos.....</b>	<b>12</b>
I.    La génétique du cancer.....	12
A.    Le cancer comme une maladie génétique.....	12
B.    Modèle du Knudson : modèle de prédisposition aux cancers.....	16
C.    Le cancer comme une maladie avec des prédispositions génétiques : les gènes de prédisposition aux cancers.....	17
II.   Les antécédents familiaux : degrés de parenté.....	18
III.  Naissance de la stratégie oncogénétique.....	20
A.    But d'une consultation d'oncogénétique.....	20
B.    Déroutement d'une prise en charge en oncogénétique.....	21
C.    Quand demander la consultation d'oncogénétique : limites de cette prise en charge ?.....	23
IV.  Etat des lieux de l'oncogénétique en France.....	24
<b>Introduction.....</b>	<b>27</b>
I.    Généralités.....	27
II.   Consultations d'oncogénétique.....	29
III.  Objectif du Travail.....	30
<b>Matériel et méthodes.....</b>	<b>31</b>
I.    Population étudiée.....	31
II.   Les FDR retenus comme prédisposant aux tumeurs de l'enfant.....	31
A.    L'âge de survenue précoce de la tumeur : âge au diagnostic < 1 an.....	32
B.    La multifocalité des tumeurs primitives : cancer multiples ou bilatéraux.....	32
C.    Cancer secondaire.....	32
D.    L'existence d'une histoire familiale de cancer : antécédents familiaux aux premier et second degrés.....	33

E. Cancers spécifiques connus pour être très présents dans des syndromes de prédisposition aux cancers .....	33
F. L'existence d'une maladie sous-jacente.....	35
III. Méthodes .....	37
<b>Résultats.....</b>	<b>38</b>
I. Descriptifs des patients de la population .....	38
A. Age au diagnostic.....	38
B. Sex Ratio .....	38
C. Type de cancer .....	39
II. Facteurs de risque de prédisposition génétique au cancer.....	40
A. Facteurs de risque présents dans la cohorte.....	40
B. Facteurs de risque les plus fréquemment rencontrés : l'âge et les antécédents familiaux de cancer....	41
C. Association de facteurs de risque.....	42
D. Corrélation entre le type de tumeur présenté et la présence de facteurs de risque .....	42
III. Prise en charge en oncogénétique des patients présentant des facteurs de risque de prédisposition génétique aux cancers .....	46
A. Démarche génétique entreprise chez les patients avec facteurs de risque (Tableau 8) .....	46
B. Facteurs de risque présentés chez les patients pris en charge en oncogénétique .....	47
C. Nombre de facteurs de risque présentés par les patients ayant bénéficié d'une prise en charge en génétique .....	49
<b>Discussion.....</b>	<b>50</b>
I. A propos de nos résultats.....	50
A. Notre cohorte .....	50
B. Une large population nécessitant une consultation ? .....	50
C. 34% de patients nécessitant une consultation : un taux sous-évalué ?.....	51
D. Les facteurs de risque de prédisposition .....	52
E. La prise en charge réelle en oncogénétique.....	52
II. Vers un outil d'aide au dépistage des enfants à risque de prédisposition .....	53
<b>ONCOGENETIQUE : Recherche de facteurs de prédisposition génétique au cancer (A remplir au diagnostic de tumeur) .....</b>	<b>55</b>
<b>Références Bibliographiques .....</b>	<b>56</b>
<b>Bases de Données informatiques .....</b>	<b>62</b>
<b>Notes personnelles .....</b>	<b>62</b>
<b>Annexes.....</b>	<b>63</b>
Annexe 1 : ICCC classification .....	63
Annexe 2 : Syndromes « malformatifs » associés au cancer chez les 11 patients .....	65
<b>Serment d'Hippocrate .....</b>	<b>66</b>

## *TABLE DES FIGURES*

- **Figure 1** : Les quatre phases du cycle cellulaire et le stade G0
- **Figure 2** : La transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse
- **Figure 3** : Les caractéristiques de la cellule cancéreuse
- **Figure 4** : Modèle de prédisposition aux cancers : Modèle de Knudson
- **Figure 5** : Antécédents familiaux : définition du degré de parenté
- **Figure 6** : Le dispositif d'oncogénétique clinique en France en 2012
- **Figure 7** : Activité de consultation d'oncogénétique : les différentes indications en 2012

## *TABLE DES TABLEAUX*

- **Tableau 1:** Critères de consultation d'oncogénétique retenus
- **Tableau 2:** Répartition des types de tumeurs (classification ICCC) rencontrées dans la cohorte comparées aux données de l'INCa
- **Tableau 3 :** Facteurs de risque de prédisposition génétique au cancer chez les patients de notre cohorte
- **Tableau 4 :** Corrélation âge au diagnostic et antécédents familiaux de cancer
- **Tableau 5 :** Nombre de facteurs de risque présentés par chaque patient de la cohorte
- **Tableau 6 :** Tumeurs présentées par les patients considérés comme à risque
- **Tableau 7:** Facteurs de risque présents selon le type de cancer diagnostiqué
- **Tableau 8 :** Patients ayant bénéficié d'une prise en charge en génétique
- **Tableau 9:** Démarche d'oncogénétique en fonction des facteurs de risque
- **Tableau 10 :** Démarche d'oncogénétique en fonction du nombre de facteur de risque présentés

## *ABBREVIATIONS UTILISEES*

- ATCD : Antécédent
- ATRT :Tumeurs neuro-ectodermiques primitives centrales
- FDR : Facteur de risque
- ICCC : *International Classification of Childhood Cancer*
- INCa :Institut National du Cancer
- GVO : Gliome des voies optiques
- MMR : *Mismatchrepair system*
- SFCE : Société Française de lutte contre les Cancers et leucémies de l'Enfant et de l'adolescent
- SNC : Système nerveux central
- SNPS : Système nerveux para-sympathique

# AVANT PROPOS

## I. LA GENETIQUE DU CANCER

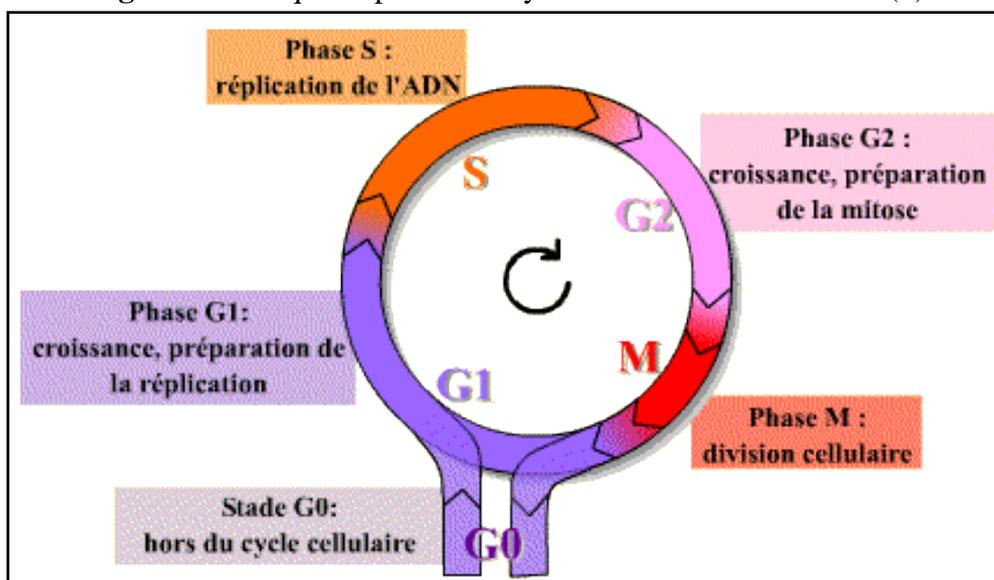
### A. LE CANCER COMME UNE MALADIE GENETIQUE

Le cancer est toujours une maladie génétique au sens moléculaire du terme c'est-à-dire à l'échelle de la cellule. En effet, il est toujours lié à une accumulation d'évènements chromosomiques ou génétiques (mutations causales), mais, le plus souvent, celles-ci sont restreintes à une cellule particulière du corps, conduisant à son instabilité génétique (1,2). Le résultat en est une tumeur sporadique, isolée, faite de cellules tumorales avec une instabilité génétique. Le cancer est donc une maladie génétique somatique représentant un exemple de mosaïque (présence dans un même organisme de tissus génétiquement différents mais provenant du même zygote). Le cancer n'est donc, le plus souvent, pas une maladie génétique au sens « mendélien » du terme dans la mesure où celui-ci n'est pas héréditaire.

### 1. CYCLE CELLULAIRE ET PROPRIETES ACQUISES PAR LA CELLULE CANCEREUSE

Toutes les cellules du corps suivent un cycle de vie. Lorsque les cellules normales forment de nouvelles cellules, elles traversent des phases successives appelées cycle cellulaire.

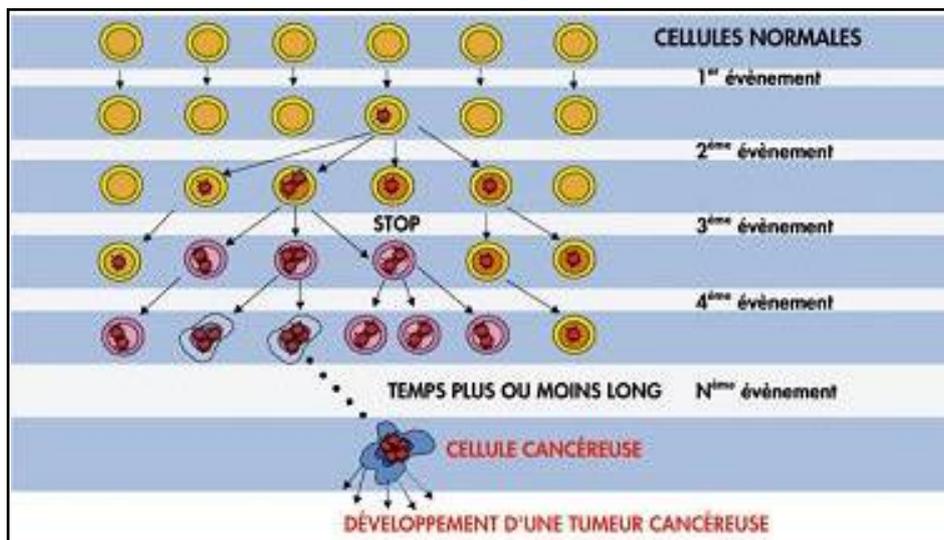
**Figure 1 :** Les quatre phases du cycle cellulaire et le stade G0(3)



Dans les tissus sains, les cellules sont dans la phase de repos ( $G_0$ ) et, pour quelques-unes, en processus de division cellulaire ou de mort cellulaire. Il existe donc un équilibre entre les cellules qui se reproduisent et les cellules qui meurent (4–7). Des points de contrôle sont programmés entre chaque phase du cycle cellulaire, afin de vérifier que le processus suit son cours. La cellule peut donc, lors de ses contrôles, identifier la survenue d'éventuelles anomalies dans son cycle cellulaire et déclencher soit une action de correction de ces erreurs soit son autodestruction (apoptose).

Ces erreurs ne sont pas toujours réparées et peuvent s'accumuler au fil des divisions et ainsi provoquer le processus de cancérisation. On considère qu'il faut environ une dizaine de mutations dites « driver » pour que le phénomène de cancérisation apparaisse(8,9).

**Figure 2 :** La transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse (Source :site de l'INCa)

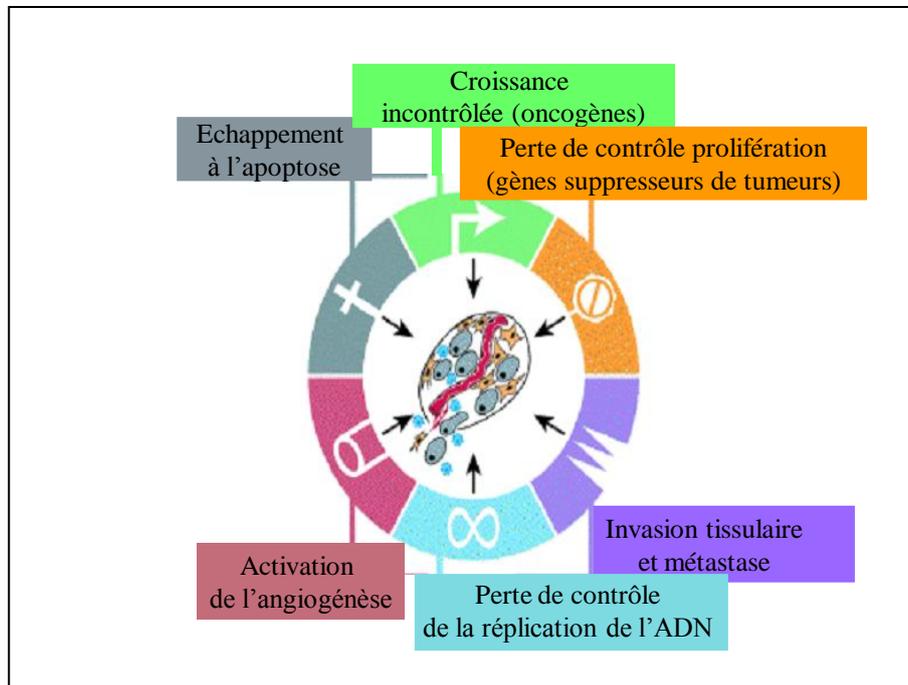


Il existe des mutations « driver » et des mutations « passager » au sein d'une même cellule cancéreuse permettant à celle-ci d'acquérir certaines fonctions. Ainsi, dans une tumeur, il existe en moyenne 100 mutations dont moins de 15 mutations « drivers », qui permettent l'initiation, la progression et la survie de la tumeur et plus de 80 mutations reflétant l'instabilité génétique de celle-ci. En effet, le système de réparation de l'ADN étant touché dans les cellules cancéreuses, les mutations sont conservées d'une génération à l'autre (1,2). Les cellules cancéreuses sont habituellement incapables d'entrer dans la phase  $G_0$  du cycle cellulaire, commencent donc à se diviser de façon incontrôlée et acquièrent un état dédifférencié et des capacités de prolifération locale et métastatique. Elles ont par définition des propriétés qui leur sont propres apportées par l'accumulation de ces mutations qui sont :

- Une indépendance aux facteurs de croissance
- Une insensibilité aux signaux anti-prolifératifs
- Un échappement à l'apoptose

- Une réplication illimitée
- Une induction de l'angiogénèse
- Une invasion tissulaire et avec la capacité de métastaser

**Figure 3 :** Les caractéristiques de la cellule cancéreuse(10)



## 2. GENES ET CANCEROGENESE

La cancérogénèse est l'aboutissement d'une succession d'altérations géniques et chromosomiques qui touchent successivement la cellule. Il existe plusieurs types de mutations qui aboutissent à l'oncogénèse : les mutations activatrices de fonction définissant les proto-oncogènes (mutations gain de fonction) et les mutations inactivatrices (perte de fonction). Ces mutations inactivatrices peuvent se produire sur 2 types de gènes : les « *gatekeepers* » (gènes suppresseurs de tumeur) qui correspondent aux points de contrôle du cycle cellulaire et les « *care takers* » (gènes « gardien du génome ») qui sont les gènes responsables de la réparation de l'ADN (11).

### ➤ LES MUTATIONS ACTIVATRICES : LES PROTO-ONCOGENES(12,13)

Les oncogènes sont des gènes qui commandent la synthèse d'oncoprotéines (protéines stimulant la division). Ils ont donc pour rôle de favoriser la prolifération des cellules. Une mutation sur ces gènes, qui deviennent alors des « oncogènes », peut avoir pour conséquence

une activation de leur fonctionnement (mutation activatrice), ce qui entraîne une stimulation anormale de la prolifération cellulaire. L'activité des oncogènes est normalement régulée de façon à ce que ces oncogènes se limitent à un rôle d'activateurs du cycle cellulaire dans un tissu donné et à un moment précis de la différenciation ou du développement. Les oncoprotéines font ainsi partie intégrante de la signalisation de la cellule en déclenchant une cascade intracellulaire de signaux en réponse à la stimulation par un facteur de croissance extracellulaire.

L'altération d'un allèle est suffisant pour entraîner une activation anormale du proto-oncogène, ils ont donc un mode d'action dominant, qui permet d'expliquer l'absence de mutation germinale au niveau des proto-oncogènes qui serait létale pour le fœtus.

Une hyperactivation de ces gènes entraîne donc une stimulation de la prolifération par la transduction du signal avec une augmentation de la synthèse des facteurs de croissance (PDGF), des protéines transductrices et des facteurs de transcription.

#### ➤ LES MUTATIONS INACTIVATRICES

Elles sont donc présentes dans 2 types de gènes : les gènes « gatekeepers » et les gènes « *care takers* ».

#### ❖ LES « GATEKEEPERS » OU GENES SUPPRESSEURS DE TUMEUR (14–17)

Les gènes suppresseurs de tumeurs sont des régulateurs négatifs de la prolifération cellulaire. Contrairement aux oncogènes qui deviennent hyperactifs dans les cellules cancéreuses, les gènes suppresseurs de tumeurs perdent leur fonction dans les cancers humains, ce qui provoque la prolifération. Ces gènes ont une action sur les cellules qui présentent un risque de transformation en induisant la quiescence, l'apoptose ou la sénescence des cellules et donc en freinant la prolifération normale ou non des cellules. Ces gènes ont donc une action positive sur la longévité en inhibant le développement de cancer mais induisent à long terme le vieillissement avec la diminution en nombre de cellules mais également en nombre de cellules fonctionnelles.

Le caractère transformant de ces gènes nécessite l'inactivation ou la diminution du fonctionnement de la protéine correspondante, entraînant une stimulation anormale de la prolifération cellulaire. Il faut alors une action cellulaire récessive et donc des mutations inactivatrices portant sur les deux allèles du gène pour obtenir la perte d'activité.

#### ❖ LES « CARE TAKERS » OU GENES « GARDIENS » DU GENOME(6,7,18)

Les « *care takers* » sont des gènes de réparation qui sont capables de détecter et de réparer les lésions de l'ADN qui ont modifié les oncogènes ou les gènes suppresseurs de tumeur. Ils

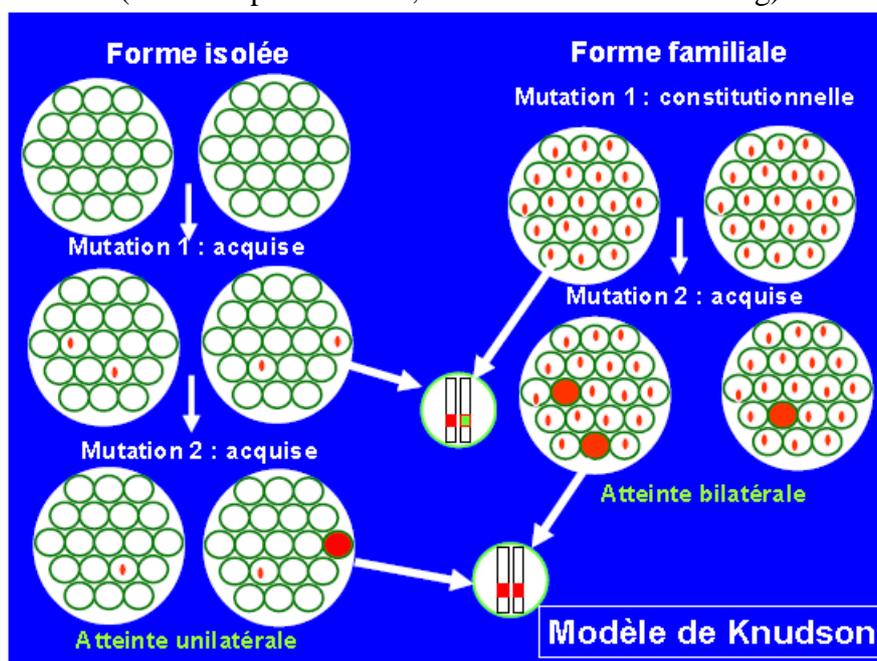
interviennent donc indirectement dans le processus de cancérisation. Ils ont donc une fonction de protection du génome contre les mutations en prévenant des dommages faits à l'ADN. Il arrive également que ces systèmes de réparation soient inactivés dans les cellules cancéreuses. Les gènes « *caretakers* » se comportent comme les gènes suppresseurs de tumeurs et nécessitent l'inactivation des deux allèles.

Les cancers sont des pathologies génétiques, c'est-à-dire qu'ils ont pour origine une modification quantitative et/ou qualitative des gènes décrits ci-dessus. Comme il s'agit d'altérations génétiques somatiques qui ne sont présentes que dans le tissu malade, la plupart des cancers ne sont donc pas héréditaires. Les cancers familiaux (10 % des cancers humains) sont associés à une altération constitutionnelle (ou germinale) d'un gène. Cette altération est donc présente dans toutes les cellules de notre organisme, gamètes incluses, elle peut donc être transmise à la descendance.

### B. MODELE DU KNUDSON : MODELE DE PREDISPOSITION AUX CANCERS

Un modèle de cancérogénèse par 2 mutations successives sur les deux allèles d'un même gène localisées sur la bande 13q14 qui correspond à un gène suppresseur de tumeur (le gène Rb) a été mis en évidence par Knudson et Comings dans le rétinoblastome héréditaire entre 1971 et 1973. Il s'agit de la première mise en évidence d'une prédisposition génétique aux cancers mais il est aussi valable dans les formes isolées, sporadiques de cancer (19–21).

**Figure 4 :** Modèle de prédisposition aux cancers : Modèle de Knudson  
(Données personnelles, cours DIUOP Dr Frébourg)



Dans ce modèle, Knudson a montré que l'existence d'une altération constitutionnelle entraîne la perte de fonction d'un allèle, et est associée dans la tumeur, à l'inactivation du second allèle. Cette prédisposition est liée à des altérations du gène *RBI*, gène suppresseur de tumeurs qui a été identifié en 1986 (22). Pour développer un rétinoblastome, l'inactivation des deux allèles du gène *RBI* est nécessaire dans le rétinoblaste. Il y a alors une très faible probabilité que deux mutations somatiques inactivant les deux allèles de *RBI* se retrouvent dans la même cellule de la rétine et cela explique donc la plupart des atteintes unilatérales. Par contre, dans le cas des rétinoblastomes bilatéraux, il existe, le plus souvent une première mutation constitutionnelle et il suffit alors d'une seule mutation pour provoquer le développement d'un rétinoblastome, ce qui est un évènement fréquent. Dans ce modèle, la première mutation est donc transmise par un des deux parents et la 2ème mutation est acquise. Cela explique donc que les enfants ayant hérités d'une mutation constitutionnelle d'un allèle de *RBI*, ou une néo mutation survenue précocement pendant l'embryogénèse, ont un risque important d'avoir non seulement une, mais deux ou plusieurs localisations tumorales.

Avec cette première description de modèle de transmission héréditaire de cancer, à partir d'une étude de physiopathologie de la survenue du cancer en général, Knudson a permis de passer de l'état de cancer comme maladie génétique au sens cellulaire du terme au cancer comme maladie avec des prédispositions génétique au sens médical.

### C. *LE CANCER COMME UNE MALADIE AVEC DES PREDISPOSITIONS GENETIQUES : LES GENES DE PREDISPOSITION AUX CANCERS*

Le modèle de Knudson a donc permis de passer du modèle de cancérisation des tumeurs sporadiques au modèle des cancers avec prédisposition génétique avec un rôle d'une mutation germinale dans la genèse du cancer rendant la probabilité de cancérisation plus fréquente dans le sens où il ne faut plus qu'un évènement pour arriver à la transformation.

En effet, chez certains individus, le quota d'altérations nécessaires à la cancérisation, est atteint plus rapidement, soit du fait de l'existence d'une mutation constitutionnelle d'un gène participant au processus tumoral via le contrôle du cycle cellulaire (gènes *gatekeepers*), soit du fait d'une mutation d'un gène de réparation de l'ADN et donc impliquée dans la stabilité du génome (gènes *caretakers*), mutation qui va augmenter le risque de survenue de mutations dans un gène *gatekeeper* (12).

L'« hyper mutabilité » du génome humain est un élément indispensable à la survie de l'espèce puisqu'elle lui confère la propriété d'adaptabilité au sein de son environnement et donc la possibilité d'évolution. Il existe ainsi un taux élevé de mutation de novo (innée) chez un enfant par rapport à ses parents (environ 200) (23). Cependant cette hyper mutabilité entraîne des mutations constitutionnelles parfois conservées qui confèrent ces prédispositions génétiques qu'elles soient transmises ou non (mutation de novo ou non). Ces dernières présentent un mode de transmission mendélien et donc une origine génétique au sens médical du terme, c'est-à-dire à l'échelle de l'individu. Ces mutations ne sont pas toujours « parlantes » à la première génération, ou passées inaperçues du fait de la survenue d'un

cancer « courant » à un âge avancé de la vie et donc non recherchées. On parle alors de pénétrance incomplète et d'expressibilité variable. Dans le modèle de cancérisation, l'expressibilité est variable obligatoirement devant la nécessité de survenue d'une deuxième mutation dans le processus (mutation somatique) qui peut survenir à différents moments de la vie par divers mécanismes ou ne jamais se produire(24).

Lorsque des sujets sont porteurs de ces altérations génétiques constitutionnelles, ils ont donc un risque tumoral plus important que le risque moyen de la population générale. De plus, ils possèdent un risque potentiel de transmettre ces altérations à leurs enfants comme dans le modèle de génétique mendélienne accessible au dépistage et donc aux consultations de génétique. Les localisations tumorales sont différentes d'une situation de prédisposition à l'autre. Il existe plusieurs situations de prédispositions différentes avec des conseils génétiques différents. En effet, le spectre tumoral peut être dépendant de la fonction du gène et de son expression tissulaire (comme la mutation du gène RET dans le carcinome médullaire de la thyroïde(25). Cependant, dans la plupart des cas, le spectre tumoral a une spécificité spatiale, voire temporelle alors que l'altération provient dans un gène d'expression ubiquitaire impliqué soit dans le contrôle du cycle cellulaire comme le gène RB1(26), soit dans la réparation de l'ADN comme le gène BRCA1 qui est impliqué dans le syndrome de prédisposition sein-ovaire (27). En oncogénétique, cette relative spécificité tissulaire des risques tumoraux reste souvent encore inexplicée.

On connaît actuellement déjà plus d'une centaine d'oncogènes et de gènes suppresseurs de tumeurs, ainsi que de nombreux gènes de réparation de l'ADN impliqués dans différentes prédispositions, plus ou moins bien élucidées. Chez l'enfant, on décrit une vingtaine de prédispositions génétiques au cancer. Ces prédispositions, comme chez l'adulte, correspondent à des altérations constitutionnelles monoalléliques et sont transmises selon le mode dominant. Les localisations tumorales sont différentes d'une situation de prédisposition à l'autre.

## *II. LES ANTECEDENTS FAMILIAUX : DEGRES DE PARENTE*

De nombreuses consultations d'oncogénétiques sont motivées par la présence d'antécédents familiaux de cancer, d'une histoire familiale. Une prédisposition familiale peut être due au hasard, à un mode de vie partagé au sein de la famille ou à un facteur héréditaire transmissible de génération en génération ou encore à une association de ces éléments.

Un facteur important, revenant en question lorsque l'on fait un arbre généalogique, est le degré de parenté de chaque individu avec le cas index pour calculer un risque de prédisposition plus précis. En effet, un parent atteint au premier degré ne confèrera pas le même risque de prédisposition qu'un parent à un degré plus éloigné.

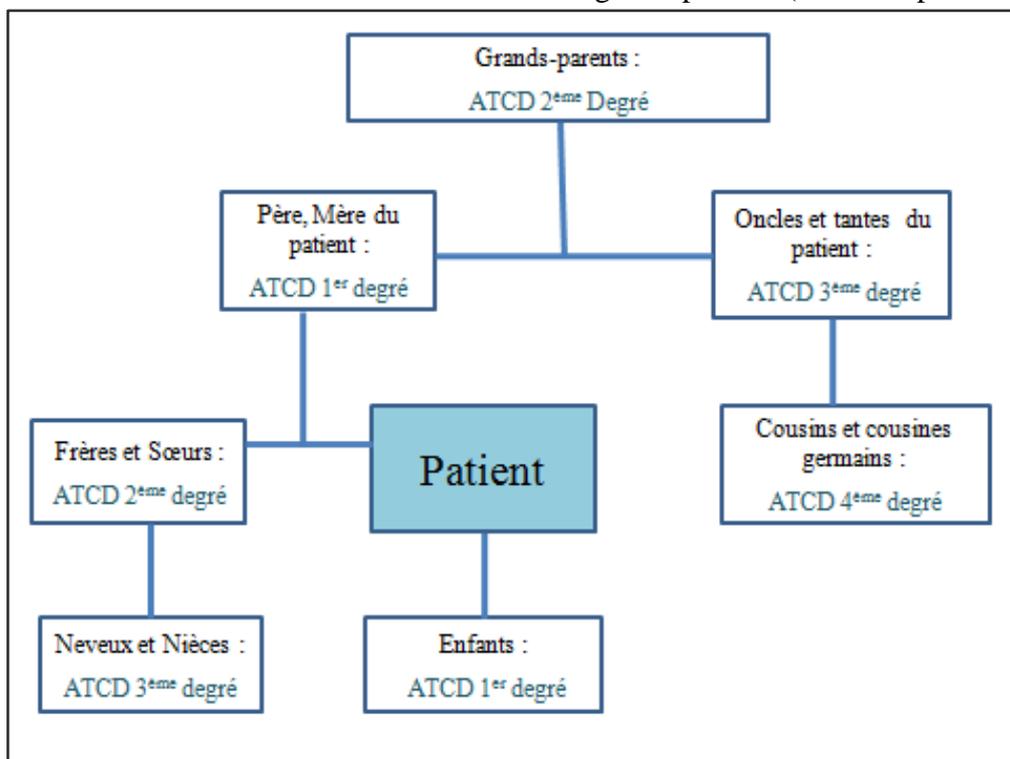
Le degré de parenté se définit par le nombre de générations présentes entre le cas index et les membres de sa famille. Pour calculer ce degré, il suffit de calculer le nombre d'intermédiaire entre le patient et son parent et d'y ajouter le nombre 1 comme le montre la figure 5.

Ainsi, sont parents :

- *au premier degré*: les enfants du cas index, et ses père et mère.
- *au deuxième degré*: ses petits-enfants et ses grands-parents. Les frères et sœurs du cas index sont aussi parents à ce même degré.
- *au troisième degré*, nous trouvons les arrière-grands-parents du cas index, ses oncles et tantes ou ses neveux et nièces.
- *au quatrième degré*, se trouvent les cousins et cousines du cas index.

Lorsque l'on parle de famille avec des enfants jeunes actuellement, il est important de définir le degré de parenté chez les demi-frères et sœurs du sujet atteint, en cas de famille recomposée. Ces enfants sont considérés comme au second degré au même titre que les frères et sœurs s'ils ont le même père ou la même mère que le patient à partir du moment où l'histoire familiale de cancer se trouve dans cette branche de la famille ou qu'elle est absente.

**Figure 5:** Antécédents familiaux : définition du degré de parenté (Données personnelles)



Il faut noter tout de même que la fratrie, considérée au second degré aux yeux de la loi et de la génétique, est souvent rapprochée au premier degré en cas de consultation de génétique.

### III. *NAISSANCE DE LA STRATEGIE ONCOGENETIQUE*

Les gènes de susceptibilité à certains cancers ou à des syndromes associés à certains cancers ont été découverts à partir du début des années 1980, permettant la confirmation de l'existence d'une prédisposition génétique pour le cancer. Le premier gène relié à la prédisposition au cancer a été le gène TP53 en 1980(28,29), qui a été suivi par RB1 en 1986, WT1 et NF1 en 1990(30,31), APC en 1991 (32–34), NF2(35), VHL et RET en 1993(36–38). Cette succession de découvertes s'est accélérée entre 1994 et 1995, avec la découverte de sept gènes (MSH2, MLH1, PMS1, PMS2, BRCA1, BRCA2, P16) prédisposant à des cancers fréquents (cancers du côlon avec les gènes du complexe MMR (*MISMATCH REPAIR SYSTEM*)(39,40), de l'endomètre, de l'estomac, de l'ovaire, du sein et mélanomes) qui ont été identifiés, tournant ainsi l'une des premières pages de la recherche sur les prédispositions aux tumeurs(41,42). Ces avancées très rapides mais finalement récentes dans la recherche ont fait naître une nouvelle « spécialité », l'oncogénétique. Ainsi, la recherche de la prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire qui est la première source de consultation d'oncogénétique en France a débuté en Europe et aux Etats-Unis, à partir du début des années 90 avec la localisation d'un premier gène de prédisposition aux cancers du sein, par l'équipe de Mary-Claire King(43). Ensuite la prise en charge a commencé à se structurer avec des pratiques liées à la spécificité de la génétique (encadrement législatif...) mais également liées, par la suite, à la prise en charge d'une maladie souvent chronique mais surtout très fréquente dans la population générale avec seulement une infime partie, entrant dans le cadre de la génétique mendélienne.

#### A. *BUT D'UNE CONSULTATION D'ONCOGENETIQUE*

La consultation d'oncogénétique, a pour vocation d'évaluer un risque héréditaire de cancer pour le retenir ou l'infirmier, proposer des recherches moléculaires sur les gènes de prédisposition au cancer, conseiller une attitude de surveillance et une prise en charge adaptée au risque en assurant un suivi à long terme des individus et de leurs familles et enfin d'assurer une prise en charge psychologique. Ces objectifs concernent donc la personne atteinte mais aussi tous ces apparentés et permettent une aide des équipes soignantes prenant en charge ces patients.

La prise en charge en oncogénétique s'est formée autour de tests biologiques qui sont proposés selon l'histoire personnelle et familiale, évoquant une transmission héréditaire de prédisposition au cancer. Ces tests ne peuvent être pratiqués que dans le cadre de ces consultations conduites par des onco-généticiens à la fois spécialistes de génétique et de cancérologie avec une démarche bien particulière. En effet, les tests génétiques doivent préférentiellement être prescrits par un généticien au décours d'une consultation etcela devient même légalement obligatoire lorsqu'il s'agit de tests pré symptomatiques c'est-à-dire chez des sujets indemnes de la maladie(44,45).

## B. *DEROULEMENT D'UNE PRISE EN CHARGE EN ONCOGENETIQUE*

Les prises en charge en oncogénétiques'appuient sur plusieurs axes pour permettre une démarche complète. Elles commencent par le recueil des données, avant une première consultation médicale avec plus ou moins la prescription d'une analyse génétique. Enfin les résultats sont rendus au cours d'une deuxième consultation encadrée par une prise en charge psychologique, de surveillance du reste de la famille.

### 1. PREPARATION DU DOSSIER ET INDICATIONS DE LA CONSULTATION

La première consultation commence donc par un recueil des informations familiales les plus précises possibles avec l'aide souvent d'une conseillère en génétique. Les informations primordiales à collecter sont les membres de la famille ayant eu un cancer, ainsi que son type, avec le degré de parenté par rapport au consultant, l'âge au diagnostic, les éventuelles récurrences ou les décès liés aux cancers. Ces informations vont permettre dans un premier temps d'établir un diagnostic différentiel.

Lors de ce premier tri, la possibilité d'une prédisposition génétique va être évoquée de façon différente selon le cancer présenté par le cas indexet les recommandations se modifient avec les nouvelles découvertes par pathologie(46–53). Mais d'une manière générale on peut évoquer une prédisposition:

- Lorsque trois cas de cancers de même localisation (sein, côlon...) sont retrouvés chez des personnes apparentées dans une même branche parentale,
- Lorsque deux cas de cancers sont retrouvés chez des personnes apparentées au premier degré, dès que l'un d'eux s'est produit à un âge précoce (avant 50 ans) ou encore dès que l'un d'eux était un cancer bilatéral ou avec une forme multifocale ;
- Lorsque plusieurs cas de cancers sont apparus chez une même personne (syndromes de tumeurs primitives multiples) de la famille ;
- Lorsqu'un cancer associé à une maladie prédisposante (polypose recto colique familiale, ataxie téléangiectasie...) existe dans la famille.

Chez l'adulte, l'HAS et les sociétés savantes ont éditées des recommandations selon les pathologies en cause (pour les cancers du sein, colorectaux, gastriques...) qui s'approchent de ces recommandations générales(54).

### 2. PREMIERE CONSULTATION

Avec l'aide des données familiales, cette consultation permet de suggérer une prédisposition familiale correspondant à un syndrome identifié associé à une description de la nature du

risque familial, du risque « à priori » de développer un cancer mais aussi, de restituer sur un arbre généalogique, les personnes concernées par d'éventuelles mesures de dépistage.

Cette première consultation se doit également de permettre au patient d'exposer les motivations de sa démarche ainsi que ses interrogations sur les mutations génétiques prédisposant au cancer.

De plus, une explication sur les possibles tests à réaliser ainsi que leurs conséquences, entre autres psychologiques, est primordiale. En effet, avec ses explications sur les différents résultats possibles, le patient pourra choisir, de manière éclairée, de réaliser ou non, le test proposé avec les retombées possibles pour lui et ses apparentés. Ce consentement éclairé est d'autant plus difficile et soulève des questions spécifiques à l'enfant, quant à son éclairage et sa capacité à effectuer ce choix.

Enfin, cette consultation permet de désigner le « cas index » qui sera testé, c'est-à-dire la personne la plus à risque de révéler un test positif ou avec les données les plus simples à interpréter.

Pour finir, pour ceux qui ne présentent pas de risque connu, ce rendez-vous permet tout de même de mieux les informer, de faire de la prévention et de les rassurer.

### 3. TEST GENETIQUE

Le test génétique se fait à partir d'une prise de sang ou de cellules de la muqueuse jugale. La technique en elle-même n'est pas compliquée mais la démarche de réaliser le test génétique n'est pas anodine. Un formulaire de consentement éclairé est donc obligatoire pour tous les patients. La première consultation est essentielle pour choisir le cas index qui effectuera ce test. Il s'agit de l'individu atteint vivant qui a présenté un cancer à l'âge le plus précoce s'il l'accepte et donc non obligatoirement le consultant initial. Lorsqu'une prédisposition est suspectée avec un premier test, un deuxième prélèvement de confirmation est obligatoire.

### 4. LE RENDU DES RESULTATS

Le rendu des résultats doit également se faire au cours d'une consultation que le test soit positif ou négatif pour pouvoir éclairer le patient sur les conséquences du résultat dans un sens ou l'autre, même si ce n'est pas légalement défini. Actuellement, autant que possible, la plupart des services de génétique clinique essaient d'avoir les résultats des deux prélèvements avant le rendu du résultat au patient pour éviter tout risque d'erreur.

- *Si le test est positif* : c'est au cours de cette consultation qu'un deuxième prélèvement est demandé (s'il n'a pas pu être fait avant) et commence alors une enquête pour appréhender le risque familial de cancer avec recherche de la mutation identifiée chez les apparentés indemnes. Cette consultation est alors propice à la proposition d'une prise en charge psychologique de ces familles.

- *Si le test est négatif*, c'est-à-dire qu'aucune mutation n'est identifiée chez le cas index, le résultat de l'étude génétique est dit non informatif. Cette consultation peut permettre des explications sur la potentialité d'une prédisposition non retrouvée avec si possible la poursuite de l'enquête génétique. Elle permet également de mettre en place les mesures de dépistage et de surveillance chez les apparentés au 1er degré des sujets atteints, si les antécédents familiaux sont importants.

## 5. RETENTISSEMENTS FAMILIAUX, SOCIAUX ET PSYCHOLOGIQUES

L'identification d'un syndrome héréditaire de prédisposition au cancer a bien entendu des conséquences sur le patient, mais aussi sur sa famille. La communication des résultats aux apparentés est essentielle pour avoir un conseil génétique complet et utile. Cependant les membres de la famille ne sont pas les demandeurs d'informations et celle-ci peut être traumatisante. Les explications sont alors primordiales faites par le patient ayant reçu les résultats et leurs conséquences mais aussi par les oncogénéticiens. Ainsi la rencontre avec un psycho-oncologue peut être proposée au cas index mais est systématiquement proposée lors de tests pré-symptomatiques, c'est-à-dire lorsque la mutation est déjà connue dans la famille(55,56). Le retentissement social est également extrêmement important à prendre en charge. En effet un patient prédisposé génétiquement aura des complications sociales en termes de travail mais aussi et surtout d'assurances, de prêts immobiliers...

### C. *QUAND DEMANDER LA CONSULTATION D'ONCOGENETIQUE : LIMITES DE CETTE PRISE EN CHARGE ?*

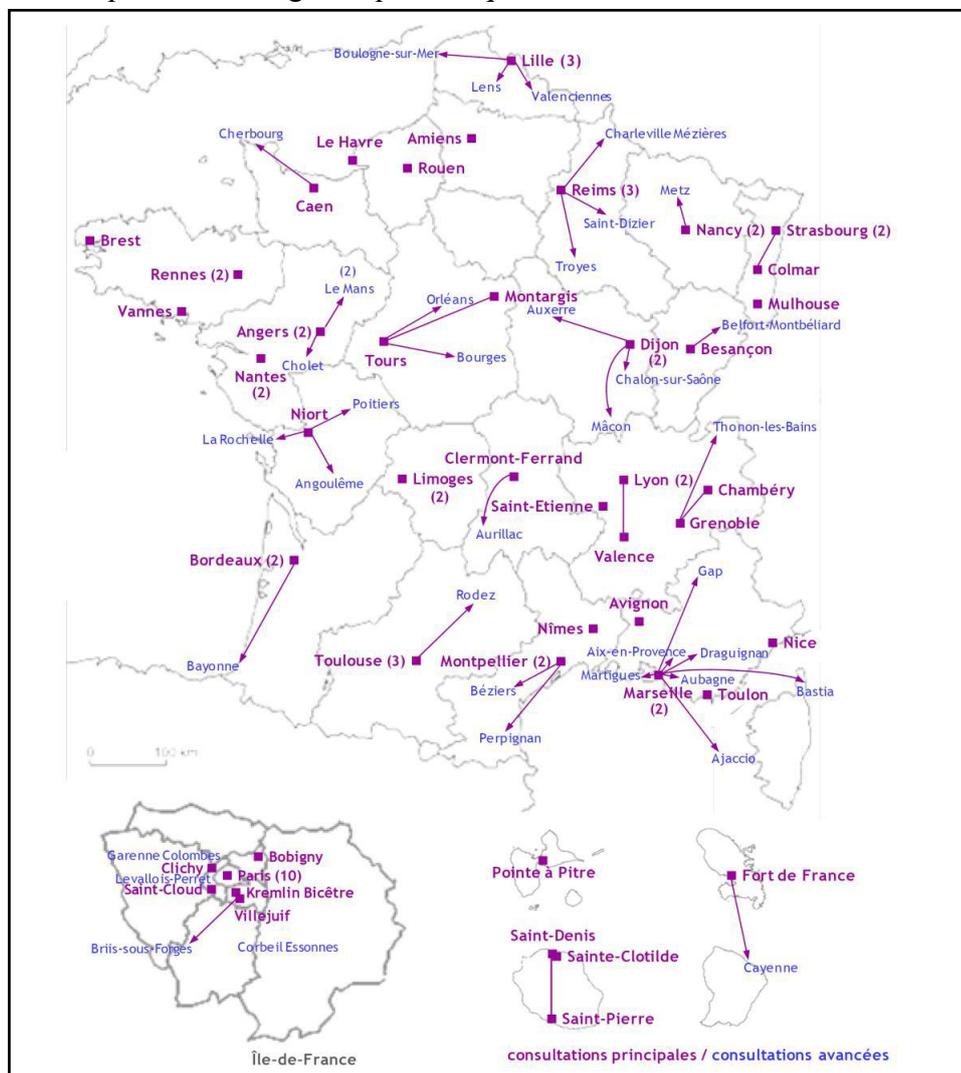
L'oncogénétique est une médecine fondée sur l'évaluation des risques et qui peut impliquer les membres de toute une famille. Elle entraîne donc un certain nombre de difficultés nouvelles en rapport avec une prise en charge non plus d'un individu mais d'une famille mais aussi avec l'émergence des problèmes posés par la disponibilité d'un diagnostic pré-symptomatique dans des maladies à révélation tardive. Ainsi la légitimité de cette démarche médicale s'appuie sur les avantages attendus d'un diagnostic précoce, voire d'une prévention primaire proposée aux sujets identifiés comme porteurs d'une prédisposition génétique majeure, mais reste encore à la frontière entre recherche et clinique. Le débat est actuellement très présent chez le grand public, orienté vers les limites actuelles et à venir des tests génétiques, l'absence de certitudes sur l'efficacité de la prise en charge proposée et le risque de stigmatisation (57). Les connaissances sont encore récentes et devraient continuer à augmenter tant sur les aspects les plus fondamentaux que sur l'optimisation de la prise en charge médicale des sujets prédisposés, le retentissement psychologique du résultat d'un test génétique et l'adhésion à des recommandations de surveillance (58,59). Une consultation d'oncogénétique peut donc être proposée à tout moment du parcours de soin du patient et cela

doit toujours être guidé par les souhaits du patient mais en donnant à celui-ci toutes les explications sur les enjeux d'un tel dépistage(60).

#### IV. ETAT DES LIEUX DE L'ONCOGENETIQUE EN FRANCE

Le développement des consultations d'oncogénétique orientées vers les prédispositions aux cancers du sein et de l'ovaire a débuté en Europe et aux Etats-Unis dans les années 80. Les tests sont pratiqués exclusivement au sein de ces consultations dont la demande augmente progressivement. Ces consultations sont principalement localisées dans les centres de lutte contre le cancer et les centres hospitalo-universitaires. Au total, en 2012, elles sont accessibles dans 83 villes en France, avec un total de 122 sites de consultations (figure 6)(61).

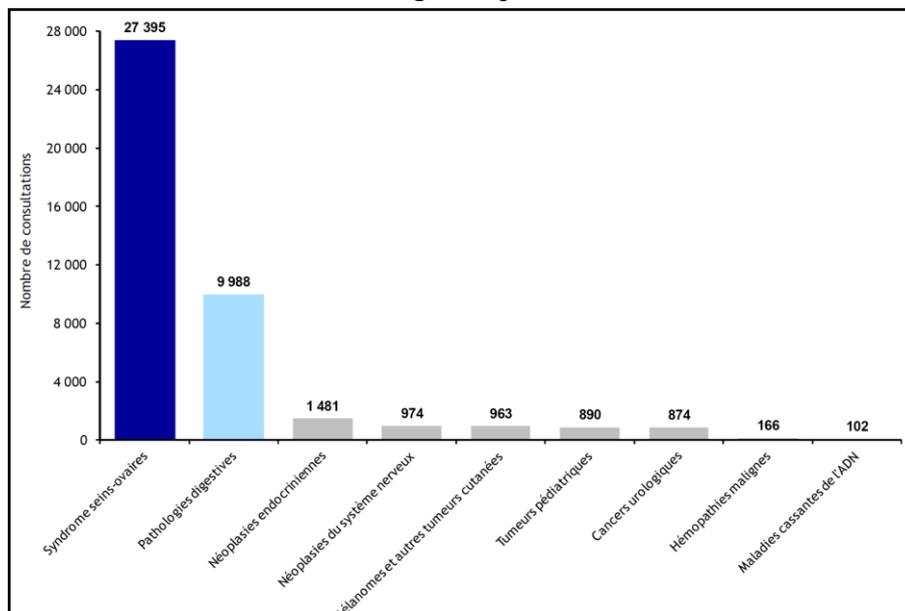
Figure 6 : Le dispositif d'oncogénétique clinique en France en 2012. Source INCa(61).



Ce déploiement des centres de consultation provient de sept expériences pilotes mises en place en 2009, visant à favoriser la prise en charge globale des personnes prédisposées héréditairement au cancer. Ces expériences avaient pour objectifs de mettre en œuvre un suivi individualisé des personnes prédisposées héréditairement au cancer, de coordonner leur prise en charge au niveau régional, voire interrégional, de faciliter l'accès aux compétences multidisciplinaires en interne ou à l'extérieur et d'assurer une activité de recours et d'expertise pour les cas difficiles.

Ces expériences ont permis de recenser les activités de consultations avec leurs indications propres. Ces indications restent très largement dominées par les syndromes de prédisposition seins-ovaires et digestifs mais on peut voir l'émergence des autres types de prédispositions en particulier des pathologies pédiatriques (Figure 7)(62,63).

**Figure 7** : Activité de consultation d'oncogénétique : les différentes indications en 2012(63)



En 2012, au sein de la société française de lutte contre les cancers et leucémies de l'enfant et de l'adolescent (SFCE), s'est organisé un comité d'oncogénétique pour répondre aux besoins spécifiques en pédiatrie. La situation est, en effet, particulière du fait que les pathologies tumorales y sont très rares (1800 à 2000 nouveaux cas/an en France), particulières (tumeurs de blastème), ultra-minoritaires par rapport aux carcinomes, survenant dans le cadre d'affections génétiques inhabituelles en oncologie adulte, chez un propositus mineur et dont les parents sont à la fois les représentants et animés d'un objectif propre. Un premier état des lieux a montré que peu de consultations étaient dédiées à l'oncogénétique pédiatrique. La mise en place de ces consultations est rendue difficile du fait de la double compétence souhaitée : spécificité oncologique pédiatrique et spécificité oncogénétique/génétique constitutionnelle. Ainsi le choix aquitain a privilégié une approche mixte avec la présence d'un généticien et d'un oncologue pédiatre depuis avril 2013. En 2012, il n'existait qu'une

consultation conjointe de la sorte en France mais, d'autres initiatives émergent comme le rappellent les réunions du comité d'oncogénétique de la SFCE.

Dans ce travail, nous nous proposons d'analyser le besoin « oncogénétique pédiatrique » dans notre région, de le confronter à la satisfaction de ce besoin avant la mise en œuvre d'une consultation officielle dédiée et d'étudier l'existence de freins éventuels à cette prise en charge.

# INTRODUCTION

## I. GENERALITES

Le cancer de l'enfant est une pathologie rare (moins de 1% des cancers) avec 1800 à 2000 nouveaux cas par an en France chez l'enfant de moins de 15 ans. Son incidence annuelle est stable avec 155 nouveaux cas par million d'enfant de moins de 15 ans. Il s'agit néanmoins de la deuxième cause de mortalité entre 1 an et 20 ans, après les accidents. Des progrès considérables ont été réalisés dans la prise en charge du cancer de l'enfant, grâce, en partie, à la rationalisation des stratégies thérapeutiques. Ainsi, aujourd'hui environ 75% des enfants atteints, guérissent de leur maladie. La question de la prise en charge globale de l'enfant au cours de cette pathologie reste néanmoins primordiale. En effet comme dans toutes les pathologies chroniques de l'enfant la compréhension de la famille, passant par cette prise en charge globale est indispensable pour créer une alliance thérapeutique entre les parents, l'enfant et les soignants pour le suivi mais aussi pour la prévention de toute la famille (64,65).

Ainsi, lorsque le diagnostic de cancer est fait chez un enfant, quel que soit le type de cancer, les parents se posent très rapidement la question de l'origine du cancer, de la possibilité de transmission de celui-ci avec une notion de culpabilité mais aussi une peur du risque pour les autres enfants de la fratrie et pour la famille en général. D'un point de vue médical, le risque de récurrence familiale, les modifications induites par un tel contexte dans la stratégie thérapeutique (pour la radiothérapie par exemple en cas de syndrome de Li Fraumeni) ainsi que l'opportunité éventuelle de dépistage dans des situations à risque sont autant de données définissant le risque objectif pour ces familles prédisposées. Cela soulève donc chez le personnel médical et les familles, des problèmes médicaux, éthiques, psychologiques et juridiques (66). De nombreuses études ont été menées pour étudier ce risque et la majorité d'entre elles montrent une légère augmentation du risque de cancer, variable en fonction du type de cancer (risque entre 1,2 et 1,5 fois plus élevé que dans la population générale du même âge). La plupart des frères et sœurs touchés par un cancer dans ces études, le sont à l'âge adulte (59,67,68). En pratique, l'évaluation du risque de cancer dans la fratrie repose sur l'existence ou non d'éléments faisant évoquer la possibilité d'une prédisposition génétique au cancer(69).

Le pourcentage de cancer de l'enfant soumis à une prédisposition est très variable d'une étude à l'autre. Cependant, il est surtout en constante augmentation grâce à l'émergence de techniques de plus en plus sensibles pour la recherche de ces prédispositions d'une part mais aussi grâce à une meilleure connaissance de celles-ci(70). Ainsi, déjà en 1991, Narod, en examinant le registre des tumeurs du Royaume-Uni et en repérant les rétinoblastomes et les néphroblastomes bilatéraux, a tenté d'évaluer les maladies génétiques associées à un risque tumoral et les histoires familiales évocatrices de prédispositions génétiques connues. Il a ainsi

été le premier à avancer un pourcentage des cancers de l'enfant pouvant correspondre à une prédisposition génétique(71). Dans cette étude, 4,2 % des tumeurs de l'enfant semblaient liées à une prédisposition génétique, ce que Narod considérait déjà comme un pourcentage sous-évalué. Et ce, d'autant plus qu'il n'a pris en compte que les prédispositions génétiques connues correspondant le plus souvent à un déterminisme génétique simple avec une situation monogénique associée à un risque tumoral majeur et donc à une pénétrance forte.

Il semble actuellement évident que des situations plus complexes restent à expliquer, avec l'identification de gènes dont les altérations donneraient de façon isolée une faible augmentation du risque tumoral, mais pourraient interagir avec d'autres gènes de susceptibilité et entraîner un risque tumoral élevé. Ces prédispositions héréditaires aux cancers sont passées de 4,2% dans les études de Narod à 10% selon Stoppa-Lyonnet avec, dans la majorité des cas, un risque de tumeur solide (71–75).

Les tumeurs impliquées dans ces prédispositions génétiques peuvent être très rares comme le corticosurréalome (incidence annuelle  $0,3/10^6$ ) ou l'hépatoblastome ( $1,1/10^6$ ) les tumeurs rhabdoïdes ( $1,2/10^6$ ), le gliome des voies optiques ( $1,2/10^6$ ), rares comme le rétinoblastome ( $4,8/10^6$ ), le médulloblastome ( $5,7/10^6$ ) ou plus fréquentes comme les sarcomes ( $9/10^6$ ), le neuroblastome ( $12,6/10^6$ ) ou les leucémies ( $38/10^6$ ) (76).

L'existence d'antécédents familiaux de cancers a été rapportée comme un facteur de risque dans la survenue de cancer (67). Ainsi, Friedman et al., en 2005, ont tenté de déterminer le risque de cancer chez les parents au premier degré de survivants à 5 ans de leucémies, lymphomes, tumeurs du système nerveux central, sarcomes, néphroblastomes et neuroblastomes. Dans cette étude appelée Childhood Cancer Survivor, ils ont recensé 13703 participants. Les antécédents familiaux ont été recueillis sur 56759 parents au premier degré. Les résultats sur les frères et sœurs des survivants ont montré un risque accru de cancer de 1,5 fois plus élevé que la normale (rapport d'incidence standardisé (SIR)= 1,5 ; IC<sub>95%</sub> [1,35 à 1,7]).

Ainsi, actuellement, certains cancers de l'enfant, comme les rétinoblastomes, les gliomes des voies optiques, les corticosurréalomes... sont plus « suspects » que d'autres dans cette recherche de prédisposition.

De même, l'apparition d'une tumeur à un âge très jeune ou la plurifocalité des lésions primitives est un argument en faveur d'une possible prédisposition sous-jacente(77).

Enfin l'existence d'une maladie génétique sous-jacente peut évoquer l'existence de prédispositions génétiques devant un cancer de l'enfant, comme c'est le cas pour la neurofibromatose de type 1, la trisomie 21, le syndrome de Denys Drash, le xerodermapigmentosum(78)...

Avec toutes ces données et ces pistes de recherches, la mise en évidence d'une prédisposition génétique devant un cancer de l'enfant doit être une démarche codifiée par les lois de bioéthique et guidée par les recommandations de bonnes pratiques des groupes de travail en oncogénétique pour améliorer la prise en charge des enfants et de leur famille.

La démarche d'oncogénétique fait ainsi partie de la prise en charge multidisciplinaire de l'enfant et passe par l'amélioration du dépistage de facteurs de risque chez l'enfant lui-même d'une part et de sa famille d'autre part (79).

## II. CONSULTATIONS D'ONCOGENETIQUE

Les prédispositions héréditaires aux tumeurs de l'enfant sont rares mais il est impératif de les rechercher pour qu'une prise en charge adaptée soit mise en place (pour l'enfant atteint, ses apparentés et les futures grossesses). Cependant ces prédispositions ne touchent pas tous les patients avec un diagnostic de cancer, il est donc impératif de porter des indications justes permettant d'aider à la prise en charge de ces patients

Pour cela, tous les éléments évocateurs d'une telle prédisposition sont à prendre en compte pour que les indications soient bien portées. Pour certaines prédispositions, des modalités de surveillance sont très bien établies (rétinoblastome par exemple), pour d'autres, elles restent à définir, mais encore faut-il connaître cette prédisposition. D'autant plus qu'avec les nouvelles technologies d'analyse, comme le séquençage de nouvelle génération, vont probablement être identifiées d'autres prédispositions dans les années à venir.

Dans le cadre de la SFCE (Société de lutte contre les Cancers et leucémies de l'Enfant et de l'adolescent), un comité d'oncogénétique a été créé en 2012, regroupant les différents centres affiliés à la SFCE, pour faire un état des lieux des pratiques cliniques françaises en ce qui concerne les consultations d'oncogénétique chez l'enfant. Cet état des lieux montre que peu de consultations dédiées à l'oncogénétique pédiatrique sont réalisées. Cela met aussi en avant les difficultés du fait en particulier de la spécificité oncologique pour des consultations réalisées par des généticiens à orientation majoritairement « pédiatrique ». En effet, l'oncogénétique pédiatrique se situe à un carrefour entre l'oncogénétique plutôt tournée vers les problématiques de cancer du sein et du colon (d'incidence très élevée, s'observant essentiellement chez l'adulte) et la génétique pédiatrique plutôt tournée vers la génétique constitutionnelle et dysmorphologique. De plus, il existe une particularité importante en pédiatrie concernant les analyses génétiques : en effet, un examen génétique chez un mineur asymptomatique ne peut être prescrit, selon la loi, que par une consultation de génétique agréée. Il existe des difficultés, en pédiatrie, à recueillir un consentement de manière éclairée à une analyse génétique selon son âge, ce qui explique cette obligation de passage par une consultation de génétique expliquant ces analyses. Dans le cadre du cancer de l'enfant, la question du mineur asymptomatique (fratrie) peut se poser, mais il n'en reste pas moins que même en dehors de ces situations où une fratrie existe, pour obtenir un conseil génétique approprié, cette prise en charge spécialisée est indispensable(80,81).

L'option serait alors une consultation « mixte » regroupant un généticien et un oncologue pédiatre avec ainsi une prise en compte des difficultés éthiques, psychologiques et juridiques d'un tel diagnostic (82). Cette option a été choisie par le centre spécialisé de cancérologie pédiatrique d'Aquitaine, depuis avril 2013.

Devant les difficultés de mise en place d'une telle consultation qui demande beaucoup de moyens humains, et la spécificité de l'oncogénétique en pédiatrie, il est indispensable de mettre un cadre aux indications des consultations d'oncogénétique pédiatrique. La première question qui se pose est donc l'indication d'une telle consultation chez les patients avec un diagnostic de cancer de l'enfant.

Il semble exister à l'heure actuelle un début de consensus des pratiques, dicté par le comité d'oncogénétique de la SFCE sur les indications d'une telle consultation. Cependant, devant des difficultés de faisabilité d'un centre à l'autre selon son recrutement et ses moyens, chaque centre SFCE a des pratiques différentes proches mais encore différentes. Notre travail rentre dans le cadre de la déclinaison régionale d'une mise place de consultation d'oncogénétique et de son évaluation.

### III. *OBJECTIF DU TRAVAIL*

Devant les rares consultations d'oncogénétique mises en place actuellement, mais surtout la nécessité de tester les enfants les plus à risque de prédisposition en priorité, un outil d'aide à l'orientation pourrait être utile au dépistage des facteurs de risque dans un service d'oncologie pédiatrique généraliste pour permettre une orientation plus rapide vers ces consultations dédiées.

Le but de ce travail est donc triple :

- Il est en premier lieu de décrire et quantifier les situations qui relèveraient d'une consultation d'oncogénétique, avant la mise en place d'une consultation spécifique organisée d'oncogénétique pédiatrique. Pour cela, une cohorte exhaustive des patients du Centre Spécialisé de la région Aquitaine doit être utilisée.
- Une fois, cette cohorte analysée, ce travail permet de décrire la réalité de la prise en charge en oncogénétique de ces patients.
- L'objectif final étant de proposer un document de recueil de données qui puisse être intégré dans le dossier et qui permette d'alerter sur la nécessité d'une enquête oncogénétique pédiatrique. Ce questionnaire « d'aide à l'orientation » vers un service de génétique via des recommandations de bonnes pratiques, permettrait alors d'orienter au mieux les patients vers une prise en charge la plus adaptée à leur pathologie en harmonisant les pratiques en France.

# MATERIEL ET METHODES

## I. POPULATION ETUDIEE

Cette étude s'est intéressée à tous les enfants pris en charge dans le service d'onco-hématologie pédiatrique du CHU de Bordeaux, inscrit comme centre spécialisé de cancérologie pédiatrique avec un recrutement généraliste, du 1er janvier 2011 au 31 décembre 2012 (nouveaux patients 2011 et 2012) quelle que soit la pathologie tumorale au diagnostic.

## II. LES FDR RETENUS COMME PREDISPOSANT AUX TUMEURS DE L'ENFANT

Actuellement, mis à part quelques cas de prédispositions aux cancers de l'adulte (côlon), les cellules tumorales des cancers liés à une prédisposition génétique n'ont aucune caractéristique particulière. La présentation clinique de la maladie tumorale (type mais aussi histoire du patient) représente donc un apport essentiel pour dépister une prédisposition génétique sous-jacente.

Plusieurs types d'arguments conduisant à évoquer une prédisposition génétique ont été mis en évidence par les équipes de génétiques d'adultes et plus récemment par le comité d'oncogénétique pédiatrique. Il est à noter qu'il s'agit d'arguments d'orientation et qu'aucun de ces critères n'est suffisant ou indispensable au diagnostic de prédisposition.

Les critères repris par le comité d'oncogénétique de la SFCE et présentés dans le tableau 1, ont été utilisés dans notre cohorte pour déterminer le besoin d'une consultation d'oncogénétique, devant un risque de prédisposition génétique au cancer.

**Tableau 1:** Critères de consultation d'oncogénétique retenus

<b>Critères de consultation d'oncogénétique retenus dans cette cohorte</b>
Age au diagnostic < 1 an
La multifocalité des tumeurs primitives : cancers multiples ou bilatéraux
Cancer secondaire
L'existence d'une histoire familiale de cancer
L'existence d'une maladie sous-jacente connue ou suspectée : <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Syndrome génétique connu</li><li>▪ Examen clinique<ul style="list-style-type: none"><li>• Dysmorphie</li><li>• Association syndromique</li></ul></li></ul>
Cancers spécifiques de syndromes de prédisposition

#### A. *L'AGE DE SURVENUE PRECOCE DE LA TUMEUR : AGE AU DIAGNOSTIC < 1 AN*

En tenant compte des recommandations du comité d'oncogénétique de la SFCE, nous avons fixé un âge « frontière » dans notre cohorte. Un âge de survenue de la tumeur inférieur à un an est devenu un critère de consultation d'oncogénétique

En effet, chez l'adulte, comme chez l'enfant, l'apparition précoce d'une tumeur, par rapport à l'âge moyen habituel de survenue de cette tumeur peut suggérer une prédisposition héréditaire, comme suggéré dans le modèle de Knudson(20), démontré dans le rétinoblastome. En effet, il existe une prédisposition de type monogénique dans cette maladie qui est visible chez les enfants atteints de manière bilatérale et à un jeune âge. Cette tumeur est secondaire à l'altération des deux allèles du gène RB1. La probabilité que deux mutations somatiques surviennent dans une même cellule de la rétine étant faible, l'apparition d'un rétinoblastome bilatéral ou unilatéral multifocal impose l'existence d'une mutation présente d'emblée, c'est-à-dire d'une mutation constitutionnelle.

Un autre exemple typique est celui, chez l'adulte, des tumeurs du sein des femmes jeunes qui sont fréquemment liées à une mutation des gènes BRCA1 ou 2 contrairement aux tumeurs développées à un âge plus avancé de la vie(83).

#### B. *LA MULTIFOCALITE DES TUMEURS PRIMITIVES : CANCER MULTIPLES OU BILATERAUX*

Au diagnostic d'une tumeur, l'atteinte bilatérale d'organes pairs comme les reins mais aussi toute atteinte multifocale d'un organe ou encore l'existence de tumeurs multiples de sites différents sont toujours évocateurs d'une prédisposition génétique. Ainsi, dans l'exemple du syndrome de Li-Fraumeni, 6,2 % des enfants ayant été atteints de tumeurs multiples sont porteurs d'une mutation constitutionnelle du gène TP53 [67]. La multifocalité des tumeurs est un argument important surtout pour les prédispositions génétiques liées à des néo-mutations et pour lesquelles une histoire familiale est absente.

#### C. *CANCER SECONDAIRE*

La survenue d'une deuxième tumeur ou cancer secondaire entre également dans le cadre de la multifocalité des lésions, avec la survenue de façon décalée de tumeurs multiples précédemment citées. Ce cancer, dit secondaire peut être favorisé tant par un « background » génétique que par le rôle clastogène des thérapeutiques de la première tumeur ou encore par l'association des 2.

#### *D. L'EXISTENCE D'UNE HISTOIRE FAMILIALE DE CANCER : ANTECEDENTS FAMILIAUX AUX PREMIER ET SECOND DEGRES*

Les antécédents familiaux de cancers sont un élément majeur d'orientation et sont le motif principal de consultation en oncogénétique chez l'adulte. En effet c'est souvent la répétition de cancers au sein d'une famille qui fait demander aux patients ce type de consultation. Cette histoire familiale de cancer est surtout présente lorsque la prédisposition répond à un mode de transmission simple, monogénique, dominant et à forte pénétrance.

Ainsi, lorsque 2 tumeurs identiques sont retrouvées chez deux apparentés, la probabilité que cette situation familiale soit fortuite est faible : une prédisposition génétique est d'emblée évoquée.

La situation est plus difficile à appréhender lorsqu'il existe chez des individus apparentés plusieurs cas de tumeurs de sites et d'anatomopathologie différent(e)s, ce qui est la situation la plus fréquente en pédiatrie devant la faible proportion de tumeurs chez l'enfant. Ce sont alors des études épidémiologiques qui ont mis en évidence certaines associations tumorales comme dans le cas du rhabdomyosarcome de l'enfant dans le syndrome de Li-Fraumeni(84–86).

#### *E. CANCERS SPECIFIQUES CONNUS POUR ETRE TRES PRESENTS DANS DESSYNDROMES DE PREDISPOSITION AUX CANCERS*

##### *1. LE RETINOBLASTOME*

Le rétinoblastome est le premier cancer de l'enfant à avoir été décrit avec des prédispositions génétiques. Ainsi il existe « 2 maladies » dans le rétinoblastome, celle sporadique et celle répondant au modèle de Knudson décrit précédemment. Ainsi dans ce modèle, la totalité des cas de rétinoblastomes bilatéraux ou lorsqu'il existe des cas familiaux, proviennent d'une prédisposition génétique avec la mutation constitutionnelle du gène RB1. Cependant certains cas de rétinoblastomes unilatéraux isolés au sein d'une famille (5 à 10 %) possèdent également une mutation constitutionnelle. Ces derniers n'ont pas de particularités permettant de les individualiser. Des recommandations de surveillance strictes sont édictées pour les patients, voire leur fratrie, présentant cette mutation (fonds d'œil réguliers sous anesthésie générale dès la période néonatale) et elles sont guidées par le résultat du test génétique. Il est donc indispensable de réaliser une recherche de mutation constitutionnelle du gène RB1 chez tous les patients atteints d'un rétinoblastome uni- ou bilatéral (87).

## 2. LE GLIOME DES VOIES OPTIQUES

L'astrocytomepilocytaire est une tumeur qui évolue le plus souvent de manière bénigne dans l'enfance avant 6 ans classiquement. Le gliome des voies optiques fait partie des astrocytomepilocytaires qui peuvent être totalement bénins, pouvant pourtant avoir des évolutions plus agressives avec des risques de cécité en particulier. Ces gliomes entrent, pour 25 à 50 % d'entre eux dans le cadre d'une pathologie plus globale, la neurofibromatose de type 1. Devant cette forte prévalence d'une maladie génétique plus générale, une enquête génétique est encore une fois indispensable après la découverte d'un gliome des voies optiques. La pénétrance étant complète avant l'âge de 5 ans, le diagnostic est en général aisé et essentiellement clinique(88,89).

## 3. LE MEDULLOBLASTOME DESMOPLASIQUE

Le médulloblastome est la tumeur cérébrale la plus fréquente de l'enfant. Il existe différents types anatomopathologiques et 5 syndromes de prédispositions ont été identifiés dans sa survenue : syndrome de Li-Fraumeni, mutations du gène SNF5, syndrome de Turcot, syndrome de Gorlin et mutations du gène SUFU. Dans le cas du syndrome de Gorlin, les patients présentent un risque de 3 à 5% de développer un médulloblastome. Il s'agit toujours de cette forme anatomopathologique particulière de médulloblastome, la forme desmoplasique qui arrive avant l'âge de 2 ans (90,91).

## 4. LES TUMEURS NEURO-ECTODERMIQUES PRIMITIVES CENTRALES (ATRT)

Les tumeurs neuro-ectodermiques centrales sont rares mais de pronostic très sombre chez des très jeunes enfants et une étude génétique est importante chez ces patients si un nouveau projet parental est envisagé, car il semblerait qu'environ 1/3 d'entre elles seraient liées à une mutation constitutionnelle du gène INI1 ou SNF5(92,93). Un diagnostic anténatal est donc envisageable.

## 5. LE CORTICOSURRENALOME

Quatre-vingt pourcent des corticosurrénales précoces sont liés à une mutation du gène TP53(94,95), ainsi le diagnostic de corticosurrénales isolé fait partie des critères diagnostiques (équivalent à une histoire familiale) dans le cadre du syndrome de Li-Fraumeni. Même s'il s'agit d'une pathologie très rare chez l'enfant, il convient donc d'évoquer de façon systématique devant tout cas de corticosurrénales de l'enfant isolé et a fortiori lorsqu'il existe une histoire familiale de cancers, un syndrome de Li-Fraumeni(86). Cette pathologie

entre également dans le cadre d'autres syndromes de prédisposition génétique comme le syndrome de Beckwith-Wiedemann(96–98).

## 6. LE NEUROBLASTOME AVEC MUTATION DU GENE ALK

Le neuroblastome est la tumeur solide la plus fréquente après les tumeurs cérébrales chez l'enfant. Au milieu des années 2000, la mise en évidence de formes familiales de cette pathologie associées à des syndromes malformatifs congénitaux provenant d'une anomalie des cellules des crêtes neurales (maladie de Hirschsprung ou syndrome d'Ondine) ont permis de suspecter l'existence de formes génétiques héréditaires. En 2008, Janoueix-Lerosey, en étudiant ces rares formes familiales et en découvrant un gène dont l'altération est un événement fondateur du développement du neuroblastome, a montré l'existence d'au moins un gène de prédisposition nommé ALK pour anaplastic lymphoma receptor tyrosine kinase. Une mutation constitutionnelle du gène ALK (2p23) a été décrite dans environ 12 % des cas(99,100).

## F. L'EXISTENCE D'UNE MALADIE SOUS-JACENTE

### 1. SYNDROME GENETIQUE CONNU

Certains diagnostics de syndromes génétiques précèdent le diagnostic de tumeur de l'enfant et prédisposent au cancer de l'enfant. Ainsi la découverte de tumeur de l'enfant peut être la porte d'entrée dans un syndrome particulier mais peut aussi être secondaire à une surveillance organisée devant la présence de ce syndrome.

Ce syndrome génétique peut être suspecté devant des anomalies de l'examen clinique à la naissance ou dans l'évolution de l'enfant ce qui est souvent le cas dans les pathologies chromosomiques comme la trisomie 21 où les enfants sont à risque de développer des tumeurs (risque de leucémies et en particulier de leucémies mégacaryocytaires avec un risque multiplié par 20) en dehors des autres symptômes de la maladie(101,102).

Il existe aussi des syndromes suspectés, identifiés et suivis chez des enfants asymptomatiques où des sujets apparentés sont atteints

On peut ainsi citer l'exemple de la neurofibromatose de type 1 qui est une maladie autosomique dominante avec forte pénétrance. Ainsi la maladie est présente chez 50% des enfants qui ont un parent porteur de la maladie. Ces enfants présentent un risque important de développement de tumeurs dans les jeunes années(103–106).

## 2. EXAMEN CLINIQUE

A la découverte d'une tumeur, des particularités cliniques et de développement peuvent être découvertes ou mises en exergue.

### ➤ ANOMALIES DE DEVELOPPEMENT ET MALFORMATIONS

Une malformation congénitale est une anomalie du développement embryonnaire ; elle correspond à « toute condition présente avant la naissance, déterminant une déviation de nombre, de siège, de forme, de volume ou de fonction de tout segment, organe, cellule ou constituant cellulaire, suffisante pour désigner cette déviation comme anormale ».

La malformation congénitale résulte de l'action d'un évènement génétiquement déterminé (intrinsèque) pouvant survenir à tout stade du développement intra-utérin. Il en résulte des modifications morphologiques (lesquelles, si elles sont externes, correspondent aux « dysmorphies ») et/ou des altérations fonctionnelles. Selon leur gravité, sont distinguées, les malformations majeures, qui compromettent la santé ou la survie, et les malformations mineures, variantes anatomiques sans conséquence sur la survie, de prise en charge simple et parfois méconnues.

L'existence d'une malformation doit faire rechercher d'autres pathologies sous-jacentes. En effet, dans le cas des syndromes de prédisposition génétique aux cancers, on peut prendre l'exemple des néphroblastomes où ces signes sont souvent associés. Ainsi, il existe des anomalies de développement dans environ 7 % des cas de néphroblastome. Et inversement, le risque de développer un néphroblastome est variable en fonction du syndrome présenté, proche de 30 % dans le syndrome WAGR (syndrome associant aniridie, anomalies génito-urinaires et retard mental) ; il est seulement de l'ordre de 4 % dans le syndrome de Wiedemann-Beckwith faisant partie des syndromes de « croissance excessive » et de 50% dans le syndrome de Denys Drash (néphropathie de type sclérose mésangiale diffuse, trouble de la différenciation sexuelle et néphroblastome). C'est aussi le cas dans certaines tumeurs osseuses associées aux maladies exostosantes par exemple.

### ➤ ASSOCIATION SYNDROMIQUE :

Ces anomalies de développement peuvent être isolées ou entrer dans un cadre poly malformatif (séquence, association ou syndrome) comme dans le cas des syndromes exposés ci-dessus, mais le point d'appel clinique fait souvent rechercher les autres associations syndromiques.

La recherche de syndrome de prédisposition aux tumeurs de l'enfant est encore aux prémices et d'autres données cliniques pourraient y faire penser comme l'existence d'un retard mental, d'une obésité syndromique ou encore d'un autisme.

Dans cette optique-là, une étude est actuellement en cours menée par le Pr Sarnacki à l'hôpital Necker (protocole TED) concernant l'association des tumeurs de l'enfant et les anomalies de développement avec l'utilisation de la base de données CEMARA (centre des maladies rares).

### III. METHODES

Le recueil de données s'est effectué en juillet 2013, à partir des dossiers médicaux créés entre le 1<sup>er</sup> janvier 2011 et le 31 décembre 2012, soit pendant 2 ans, au sein du service d'oncologie pédiatrique du CHU de Bordeaux chez tous les nouveaux patients diagnostiqués d'une maladie cancéreuse de l'enfant.

Il s'agit donc d'une étude rétrospective sur cette population à partir des feuilles réalisées dans le service pour les réunions de concertation pluridisciplinaires, associées aux comptes rendus d'hospitalisation et de consultations des patients.

Après le recueil de données, des analyses ont donc dans un premier temps porté sur la population totale pour faire une description de celle-ci et la comparer aux données de la littérature.

Ensuite, les facteurs de risques développés ci-dessus ont été répertoriés pour chaque patient pris en charge pour les « classer » en 2 groupes selon la nécessité d'une prise en charge en consultation génétique. Sur la population totale, 2 groupes distincts se sont donc distingués avec d'une part les patients qui devraient avoir une consultation d'oncogénétique, selon les données des comités d'oncogénétique, et les autres. Nous nous sommes donc ensuite intéressés aux différents facteurs de risques selon leur type, leur association avec une pathologie tumorale particulière mais aussi leur nombre pour un même patient.

Enfin une deuxième partie du travail a consisté à répertorier parmi tous les patients, les patients ayant bénéficiés d'une consultation dans le service de Génétique du Pr Lacombe au CHU de Bordeaux et les patients qui ont bénéficié d'un test génétique même sans consultation génétique à proprement parler.

Ce recueil s'est fait, avec l'aide du service de génétique, par le recensement des consultations, chez les patients de la cohorte, réalisées dans le service de génétique du CHU de Bordeaux du Pr Lacombe. Enfin, dans les dossiers du service de cancérologie, ont été recensées les annotations d'une proposition de génétique pour les patients que le service de génétique ne connaissait pas. Les patients connus du service de génétique et ceux dont le dossier mentionnait une proposition de consultation d'oncogénétique, sont définis comme étant entrés dans la « démarche d'oncogénétique ». Cette démarche a ensuite été considérée comme étant débutée pour les premiers (connus du service de génétique), ou seulement proposée pour les seconds.

Les analyses statistiques ont été réalisées avec des tests statistiques du Chi 2 et de Fisher selon les effectifs. Le degré de significativité a été fixé à  $p < 0,05$ .

# RESULTATS

## I. DESCRIPTIFS DES PATIENTS DE LA POPULATION

Ce travail s'est intéressé à une cohorte de patients ayant eu un diagnostic de tumeur posé dans le service d'oncologie pédiatrique du CHU de Bordeaux (centre régional de lutte contre le cancer d'Aquitaine) entre le 1<sup>er</sup> janvier 2011 et le 31 décembre 2012. Il s'agit donc de tous les enfants reçus par des pédiatres oncologues dans le service ou en consultation envoyés de tous les centres périphériques d'Aquitaine pour un nouveau diagnostic sur cette période. Il s'agit d'une population considérée comme étant pédiatrique et donc âgée de 0 à 18 ans.

Durant ces 2 années, **223 patients** ont été pris en charge pour un diagnostic de tumeur. Il faut noter qu'au total 224 diagnostics ont été effectués mais il existe un enfant dont la tumeur primitive mais aussi le cancer secondaire ont, tous deux, été diagnostiqués au cours de ce laps de temps. Ce patient est donc comptabilisé pour 2 diagnostics différents au sein de l'étude de la population mais reste un seul patient pour l'étude de l'intérêt d'une consultation d'oncogénétique.

Les 224 patients ont été étudiés sur des critères démographiques (types de la tumeur, âge, sex ratio ...) et comparés avec les données de la littérature (Données de l'Institut Nationale du Cancer, INCa).

### A. AGE AU DIAGNOSTIC

L'âge de découverte de la tumeur est très variable, allant d'une découverte néonatale (avec même un doute en anténatal sur les dernières échographies morphologiques) à l'âge de 18 ans, 7 mois et 28 jours pour le plus vieux patient pris en charge dans le service. La moyenne d'âge des enfants au diagnostic est de 7 ans 9 mois et 8 jours avec une médiane proche de 7 ans.

### B. SEX RATIO

Parmi les 224 patients du service il y a 101 filles (45%) pour 123 garçons (55%), soit un sex ratio de 1.2 garçons pour une fille comme dans les données de la littérature retrouvées dans le Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire de décembre 2010(107).

### C. TYPE DE CANCER

Parmi les 224 patients de la cohorte, nous avons ensuite pu trier les diagnostics par pathologie selon la classification ICCC (*International classification of childhood cancer*) qui est la classification la plus utilisée pour décrire les cancers de l'enfant(108)(Voir annexe 1 pour la classification ICCC).

Les données de ce tri par pathologie sont présentées dans le tableau2.

**Tableau 2** : Répartition des types de tumeurs (classification ICCC) rencontrées dans la cohorte comparées aux données de l'INCa

Type de Tumeur	Nombre de patients de la cohorte		Répartition dans la littérature (*)	
	Nombre absolu	Pourcentage	Effectif annuel moyen	Pourcentage
I. Leucémies, syndromes myéloprolifératifs et myélodysplasiques	62	27.7	500	29
II. Lymphomes et néoplasmes réticulo-endothéliaux	33	5.1	196	11.4
III. Tumeurs du système nerveux central et diverses tumeurs intracrâniennes et spinales	51	22.8	409	23.7
IV. Tumeurs du système nerveux sympathique	18	8	141	8.2
V. Rétinoblastome	1	0.4	51	3
VI. Tumeurs rénales	16	7,1	101	5.9
VII. Tumeurs hépatiques	4	1.8	19	1.1
VIII. Tumeurs malignes osseuses	10	4.5	79	4.6
IX. Sarcomes des tissus mous et extra-osseux	12	5.4	108	6.3
X. Tumeurs germinales, trophoblastiques et gonadiques	6	2.7	67	3.9
XI. Mélanomes malins et autres tumeurs malignes épithéliales	4	1,8	51	3
XII. Autres Tumeurs malignes : (Histiocytose)	7	3.1	4	0.2
<b>TOTAL</b>	<b>224</b>	<b>100</b>	<b>1726</b>	<b>100</b>

(\*) Répartition en fréquence des cancers de l'enfant en France métropolitaine chez les enfants < 14 ans (2004-2008)(69,108,109)

## II. FACTEURS DE RISQUE DE PREDISPOSITION GENETIQUE AU CANCER

### A. FACTEURS DE RISQUE PRESENTS DANS LA COHORTE

Il existe 76 patients dans la cohorte qui présentent un ou des facteurs de risque de prédisposition génétique au cancer. Cela signifie qu'environ 34 % de la cohorte justifient, selon les critères que nous avons retenus, la recherche d'un risque de prédisposition héréditaire à développer une tumeur quelle qu'elle soit.

Parmi ces patients, les critères qui font supposer un éventuel syndrome de prédisposition génétique au cancer sont un cancer spécifique pour 6 patients, un âge au diagnostic inférieur à un an chez 26 patients, un cancer multifocal pour 6 enfants, l'apparition d'un deuxième cancer pour 2 patients, 10 patients avec un antécédent familial de cancer au premier degré, 26 patients avec un antécédent familial de cancer au second degré, une consanguinité pour 3 patients, un syndrome génétique connu pour 11 patients, un retard des acquisitions découvert au moment du diagnostic de la tumeur ou antérieur à celui-ci chez 7 patients et enfin un syndrome malformatif associé chez 13 patients.

**Tableau 3** : Facteurs de risque de prédisposition génétique au cancer chez les patients de notre cohorte

Indication de consultation d'oncogénétique	Nombre absolu	Pourcentage
Cancer spécifique	6	7.9%
Age au diagnostic < 1 an	26	34.2%
Cancer multifocal	6	7.9%
Cancer Secondaire	2	2.6%
Antécédents familiaux au premier degré	10	13.2%
Antécédents familiaux au second degré	26	34,2%
Antécédent familial de la même pathologie > 2 <sup>ème</sup> degré	3	3,9%
Consanguinité	3	3,9 %
Syndrome génétique connu	11	14.5%
Clinique : retard des acquisitions	7	9.2%
Clinique : syndrome malformatif associé	13	14.5%

Nous avons dans le même temps, cherché à déterminer avec plus de détails les pathologies diagnostiquées en fonction de ces facteurs de risque.

Parmi les 6 patients présentant un cancer spécifique, il ya 4 patients atteints d'un gliome des voies optiques (GVO), 1 patient avec un rétinoblastome et enfin 1 patient présentant une ATRT.

Il existe 26 patients avec un diagnostic de tumeur avant l'âge de 1 an. Les pathologies retrouvées chez ces patients sont en priorité des neuroblastomes pour 7 patients, des néphroblastomes pour 3 enfants, des sarcomes des tissus mous pour 4 patients, des tumeurs cérébrales pour 6 patients (dont 2 GVO), des leucémies pour 3 patients, un hépatoblastome pour un patient, une histiocytose pour un patient et un rétinoblastome pour le dernier patient.

Concernant les cancers multifocaux au diagnostic de la maladie, nous retrouvons 3 cas de néphroblastomes bilatéraux, 1 rétinoblastome bilatéral et 2 cas de tumeurs pluri focales dans le cadre de syndromes génétiques connus : un syndrome de Von Hippel Lindau avec atteinte concomitante cérébelleuse, pancréatique et hépatique ainsi qu'un cas de sclérose tubéreuse de Bourneville avec plusieurs lésions intracrâniennes de diagnostic simultané. Cela aboutit à un total de 6 patients avec une atteinte multifocale au diagnostic du cancer.

Parmi les 11 patients avec un syndrome génétique connu au moment du diagnostic de tumeur, on peut retrouver 3 patients avec un diagnostic de trisomie 21, 2 patients suivis pour une neurofibromatose de type 1, 1 patient avec une achondroplasie familiale, 1 patient surveillé pour un syndrome de Beckwith–Wiedemann, 1 patient avec un syndrome de Lennox Gastaut, 1 patient avec une sclérose tubéreuse de Bourneville, 1 patient avec une maladie de Von Hippel Lindau et 1 patient traité pour une maladie orpheline, la leucinose.

Les syndromes malformatifs associés à la découverte de la tumeur cancéreuse sont très différents pour les 11 patients en question avec parfois des associations poly malformatives associant des atteintes des extrémités pour un patient, des malformations cardiaques ou intracérébrales, des troubles de la croissance, qu'ils soient un retard ou une avance avec hémihypertrophie, des anomalies cutanées ou des fentes palatines. Le détail de ces malformations sont données en annexe 2 pour ces 11 patients.

## ***B. FACTEURS DE RISQUE LES PLUS FREQUEMMENT RENCONTRES : L'AGE ET LES ANTECEDENTS FAMILIAUX DE CANCER***

Le tableau 3 rapporte les facteurs de risque les plus fréquemment rencontrés dans la cohorte, l'histoire familiale de cancer ainsi que le jeune âge au moment du diagnostic. Seulement 4 enfants, avec un diagnostic de cancer avant l'âge de un an, possèdent également une histoire familiale significative. Il s'agit pour un enfant d'un antécédent au premier degré et pour les 3 autres, d'un antécédent au second degré. Il n'existe pas de corrélation entre ces 2 facteurs de risque (Test de Fisher  $p=1$ , Odds Ratio : 0.9095, IC<sub>95%</sub>[0.2139 ; 2.9323]). Ces 4 enfants présentant les 2 types de facteurs de risque présentent par ailleurs d'autres facteurs de risque de prédisposition génétique (multifocalité, syndrome malformatif). Les enfants avec histoire familiale de cancer semblent donc être différents des enfants avec un diagnostic précoce de cancer.

**Tableau 4:** Corrélation âge au diagnostic et antécédents familiaux de cancer

	Patients de moins de 1 an	Patients de plus de 1 an	
Antécédents familiaux de cancer	4	33	37(*)
Absence d'antécédents familiaux	22	165	187
	26	198	224

(\*) 2 patients présentent plusieurs types d'antécédents : second degré et supérieur au second degré mais même pathologie tumorale), ce qui explique la différence de total par rapport au tableau précédent.

### C. ASSOCIATION DE FACTEURS DE RISQUE

Chaque patient de ce travail peut présenter un ou plusieurs facteurs de risque. Dans notre cohorte de patients, il existe 50 patients avec un seul facteur de risque défini, 19 avec 2 facteurs de risque et enfin 7 patients présentant au moins 3 facteurs de risque (Tableau5).

**Tableau 5 :** Nombre de facteurs de risque présentés par chaque patient de la cohorte

Nombre de Facteur de risque (FDR)	Nombre absolus	Pourcentage dans la population totale	Pourcentage chez les patients à risques
Aucun FDR	148	66.1%	-
1 seul FDR	50	22.3%	65.8%
2 FDR	19	8.5%	25%
3 FDR ou plus	7	3.1%	9.2%

### D. CORRELATION ENTRE LE TYPE DE TUMEUR PRESENTE ET LA PRESENCE DE FACTEURS DE RISQUE

Tous les types de diagnostic de cancer sont représentés sauf les tumeurs épithéliales et mélanomes, chez les patients porteurs d'un facteur de risque de prédisposition génétique au cancer, comme le montre le tableau 6. Cependant il semble que certains types anatomopathologiques soient plus représentés que d'autres.

Ainsi, dans notre cohorte parmi les 33,9% des patients considérés comme à risque d'avoir une prédisposition génétique, 50% des patients atteints de sarcomes, 38,9% de ceux traités pour un neuroblastome, 35,8% des patients souffrant d'une leucémie, 30% des patients avec une tumeur osseuse, 24,2% des patients avec un lymphome, 29,6% présentant une tumeur cérébrale, la moitié des tumeurs rénales et des tumeurs hépatiques, 2 des 3 tumeurs germinales, aucun des patients avec une tumeur épithéliale, le rétinoblastome et

14,3% des patients présentant un autre type tumoral, présentent des facteurs de risque laissant supposer un syndrome de prédisposition au cancer.

Ainsi, il semble que les tumeurs de blastème (tumeur rénale, du système nerveux orthosympathique, hépatique et les rétinoblastomes) ainsi que les tumeurs germinales et les sarcomes des tissus mous semblent plus représentés chez les patients présentant des facteurs de risque de prédisposition génétique au cancer sans que cela ne soit confirmé par une analyse statistique.

Dans le tableau 6 est également rapporté l'âge médian au diagnostic de chaque type tumoral. Il est de moins de 2 ans pour les tumeurs hépatiques et les neuroblastomes alors qu'il est supérieur à 12 ans pour les lymphomes, les tumeurs germinales, les tumeurs osseuses et les tumeurs épithéliales.

Les patients présentant un risque de prédisposition ne semblent pas avoir les mêmes FDR en fonction de leur pathologie tumorale diagnostiquée. Le tableau 7 décrit les différents facteurs de risque étudiés dans notre cohorte de patient en fonction de la pathologie présentée. Il existe une grande variété de FDR différents qui sont pris en compte pour des pathologies comme la leucémies, les lymphomes, les tumeurs du système nerveux central et les tumeurs rénales pour poser une indication de consultation d'oncogénétique (> 4 FDR différents) tandis que pour les tumeurs du système nerveux orthosympathiques (neuroblastomes), les tumeurs osseuses et les sarcomes, peu de facteurs de risques différents apparaissent et il s'agit du jeune âge au diagnostic pour les neuroblastomes et les sarcomes des tissus mous ou les antécédents familiaux pour les tumeurs osseuses. Le mode d'entrée dans les indications d'une consultation d'oncogénétique semble donc différent selon le cancer diagnostiqué même si toutes ces pathologies présentent des possibles syndromes de prédisposition génétique.

Certains facteurs de risque se trouvent représentés dans toutes les pathologies tumorales comme c'est le cas pour l'histoire familiale, ou les syndromes malformatifs associés qui ne semblent pas être spécifiques d'une pathologie tandis que d'autres semblent plus spécifiques comme le cas du cancer secondaire qui est, pour les 2 cas de la cohorte, une leucémie.

**Tableau 6** : Tumeurs présentées par les patients considérés comme à risque

Type de Tumeur	Nombre chez les patients à risque	Nombre dans la cohorte	Age médian au diagnostic	Pourcentage ou fraction des sujets à risque sur la tumeur considérée	Test d'hétérogénéité
I. Leucémies, syndromes myéloprolifératifs et myélodysplasiques	22 (28.9%)	62	6ans 4 mois	35,8%	p=ns (*)
II. Lymphomes et néoplasmes réticulo-endothéliaux	8 (10.5%)	33	13ans8mois	24,2%	
III. Tumeurs du système nerveux central et diverses tumeurs intracrâniennes et spinales	16 (21.1%)	54	7ans 1 mois	29,6%	
IV. Tumeurs du système nerveux sympathique	7 (9.2%)	18	1an 4mois	38,9%	
V. Rétinoblastome	1 (1.3%)	1	-	1/1	
VI. Tumeurs rénales	8 (10.5%)	16	3ans 4mois	50%	
VII. Tumeurs hépatiques	2 (2.6%)	4	1an4mois	2/4	
VIII. Tumeurs malignes osseuses	3 (3.9%)	10	12ans5mois	30%	
IX. Sarcomes des tissus mous et extra-osseux	6 (7.9%)	12	4ans 1mois	50%	
X. Tumeurs germinales, trophoblastiques et gonadiques	2 (2.6%)	3	14ans 1mois	2/3	
XI. Mélanomes malins et autres tumeurs malignes épithéliales	0	4	13ans 10mois	0%	
XII. Autres Tumeurs malignes : (Histiocytose)	1 (1.3%)	7	2ans 7mois	1/7	
TOTAL	76	224	-	33,9%	

(\*) ns= non significatif

**Tableau 7** : Facteurs de risque présents selon le type de cancer diagnostiqué

Pathologies	Facteurs de Risque										
	Cancer Spécifique	Age au diagnostic < 1 an	Cancer multifocal	Cancer Secondaire	ATCD familiaux 1 <sup>er</sup> degré	ATCD familiaux 2 <sup>nd</sup> degré	ATCD >2 <sup>ème</sup> degré	Consanguinité	Sd Génétique	Retard des acquisitions	Sd malformatif
Leucémies	0	3 (11.5%)	0	2 /2	3 (30%)	8 (30.8%)	2/2	1/3	3 (27.3%)	4/7	3 (23.1%)
Lymphomes	0	0	0	0	3 (30%)	4 (15.4%)	0	0	1 (9.1%)	0	1(7.7%)
Tumeurs SNC	5/6	6 (23.1%)	2 /6	0	1 (10%)	1 (3.8%)	0	0	6 (54.5%)	1/7	3 (23.1%)
Tumeurs SNPS	0	7 (26.9%)	0	0	0		0	1/3	0	0	2 (15.4%)
Rétinoblastome	1/6	1(3.8%)	1/6	0	1 (10%)		0	0	0	0	0
Tumeurs rénales	0	3 (11.5%)	3/6	0	1 (10%)	5 (19.2%)	0	0	1 (9.1%)	1/7	3 (23.1%)
Tumeurs hépatiques	0	1 (3.8%)	0	0	0	1(3.8%)	0	0	0	0	1 (7.7%)
Tumeurs osseuses	0	0	0	0	1 (10%)	4(15.4%)	0	0	0	0	0
Sarcomes des tissus mous	0	4 (15.4%)	0	0	0	2 (7.8%)	0	0	0	0	0
Tumeurs germinales	0	0	0	0	0	1 (3.8%)	0	1/3	0	1/7	0
Tumeurs malignes épithéliales	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Autres	0	1 (3.8%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>TOTAL</b>	<b>6</b>	<b>26</b>	<b>6</b>	<b>2</b>	<b>10</b>	<b>26</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>11</b>	<b>7</b>	<b>13</b>

### *III. PRISE EN CHARGE EN ONCOGENETIQUE DES PATIENTS PRESENTANT DES FACTEURS DE RISQUE DE PREDISPOSITION GENETIQUE AUX CANCERS*

#### *A. DEMARCHE GENETIQUE ENTREPRISE CHEZ LES PATIENTS AVEC FACTEURS DE RISQUE (TABLEAU 8)*

Il existe 19 patients de la cohorte soit 25% des enfants présentant un facteur de risque, qui ont été vus au sein du service de génétique de Bordeaux, soit en consultation de génétique soit en consultation d'oncogénétique pédiatrique dédiée. Ce résultat a été confirmé par le service de génétique de Bordeaux. Ces 19 patients de notre travail connus du service de génétique, font partie des 76 patients définis comme porteurs de facteurs de risque de prédisposition génétique au cancer.

Il existe également 1 patient pour lequel la consultation n'a pas eu lieu mais une analyse génétique a été effectuée. Il s'agit d'une patiente qui a présenté une ATRT avec une évolution défavorable très rapidement, ce qui n'a pas permis de réaliser une consultation de génétique. Les prélèvements génétiques ayant été envoyés à l'Institut Curie, le service de génétique clinique ne possède pas de dossier pour cette patiente.

Ainsi, il y a 20 patients pour lesquels une démarche d'oncogénétique est en cours, les 19 consultants et le patient avec une analyse en cours sans consultation réalisée par faute de temps.

Il faut noter également qu'il existe pour 2 patients, une documentation de refus consignée dans le dossier, les patients et leur entourage ayant reçu l'information et la proposition d'une telle consultation. Ces 2 patients ont demandé à reporter cette consultation à une date ultérieure sans la refuser définitivement. Dans les dossiers des patients, il existe également une notification de proposition de consultation pour un patient non suivie de consultation effective au moment du recueil de données. Ces 3 patients ne sont donc pas connus du service de génétique.

Au total il y a donc 23 patients, soit environ 30% des patients présentant des facteurs de risque, pour lesquelles une démarche d'oncogénétique a été proposée selon les informations que nous avons pu recueillir dans les dossiers des patients de notre cohorte.

Il existe également au sein de la cohorte des 224 patients, 3 patients pour lesquels une proposition de prise en charge en oncogénétique a été envisagée, même si ces patients ne remplissaient pas les critères retenus pour une consultation génétique dans notre cohorte. Il s'agit de 2 patients présentant une tumeur rare de l'enfant (Carcinome à cellules acineuses de bas grade de la parotide et paragangliome du X) et d'un enfant avec une sœur jumelle monozygote.

**Tableau 8** : Patients ayant bénéficié d'une prise en charge en génétique

	Patients avec un facteur de risque de prédisposition au cancer	Patients sans facteur de risque connu
Patients connus du service de génétique clinique	19 (25%)	0
Proposition de consultation de génétique réalisée	3	2
Analyse génétiques en cours sans consultation	1	1
Total	23 (30.3%)	3

**B. FACTEURS DE RISQUE PRESENTES CHEZ LES PATIENTS PRIS EN CHARGE EN ONCOGENETIQUE**

La démarche de consultation génétique en fonction des facteurs de risque présentés par les patients est indiquée dans le tableau 9.

Les patients présentant une tumeur multifocale sont ceux dont le taux de consultation oncogénétique est le plus élevé (5/6). Pour la plupart des autres facteurs de risque, le taux d'obtention de consultation et prise en charge oncogénétique varie entre 25 et 40%.

Les enfants de moins de un an au diagnostic de cancer, ont été orientés vers une consultation d'oncogénétique, quant à eux, dans 26,8% des cas.

Près d'un enfant sur 2 (45%) présentant une anomalie clinique (retard des acquisitions ou syndrome malformatif) ont été vus en consultation d'oncogénétique ou de génétique.

Les patients souffrant d'un syndrome génétique connus n'ont, pour leur part, eu accès à cette consultation de génétique ou d'oncogénétique que dans 36,4% des cas. De plus, la consultation de génétique a parfois devancé le diagnostic de cancer pour les enfants avec des syndromes génétiques connus comme les patients présentant une achondroplasie familiale ou un syndrome de Wiedemann-Beckwith. Les 3 patients porteurs d'une trisomie 21 et les 2 patients avec une neurofibromatose de type 1 n'ont pas été vus en consultation spécifique à Bordeaux.

Concernant l'histoire familiale de cancer, 37,8% des enfants présentant ce facteur de risque ont été orientés. Il s'agissait pour 3 enfants sur les 11 d'un antécédent familial au premier degré (un parent du patient également traité pour un cancer quel qu'il soit : cancer du sein, de la thyroïde ou rénal respectivement), 7 enfants sur 11 d'un antécédent familial au second degré et le seul enfant avec une histoire familiale de cancer de même type (leucémie) chez une cousine germaine (4<sup>ème</sup> degré de parenté) dans l'enfance. On peut noter que les patients présentant un antécédent de cancer au second degré présentaient tous un autre facteur de risque de prédisposition en dehors de 2 patients (2 frères présentant un cancer pédiatrique à une année d'intervalle).

**Tableau 9** : Démarche d'oncogénétique en fonction des facteurs de risque

Démarche oncogénétique		Cancer spécifique	Age < 1 an	Multifocalité	Cancer secondaire	Histoire familiale	Syndrome génétique connu	Données cliniques
Envisagée	Débutée (*)	1 2/7	6 7 (26.9%)	4 5/6	0 0/2	11 14 (37.8%)	4 4 (36.4%)	9 9 (45%)
	Proposée (*)	1	1	1	0	3	0	0
Non faite		5	19	1	2	23	7	11
Total		7	26	6	2	37	11	20

(\*) Démarche d'oncogénétique proposée : avec une proposition de consultation consignée dans le dossier

Démarche d'oncogénétique débutée : ayant eu une première consultation ou des tests génétiques en cours

**C. NOMBRE DE FACTEURS DE RISQUE PRESENTES PAR LES PATIENTS  
AYANT BENEFICIE D'UNE PRISE EN CHARGE EN GENETIQUE**

Le nombre de facteurs de risque dans la population des patients à risque peut varier de un seul FDR pour 50 patients, 2 FDR pour 19 patients et enfin 3 ou plus FDR pour 7 patients. Les patients avec un seul FDR sont 18 % à avoir eu une prise en charge en oncogénétique tandis qu'ils sont 47,4% avec 2 FDR et enfin 57,1% des patients avec 3 FDR ou plus. Les patients avec 2 FDR ou plus ont significativement été plus pris en charge par une démarche en oncogénétique que les patients présentant un seul facteur de risque (p=0,004).

**Tableau 10** : Démarche d'oncogénétique en fonction du nombre de facteur de risque présentés

Démarche d'oncogénétique		1 FDR	2FDR	≥ 3FDR	Total
Envisagée	Débutée	7	9	3	20
	Proposée	9 (18%)	9 (47,4%)	4 (57,1%)	23 (30, 3%)
Non faite		2	0	1	3
Total		41	10	3	53
Total		50	19	7	76

# *DISCUSSION*

## *I. A PROPOS DE NOS RESULTATS*

### *A. NOTRE COHORTE*

Nous rapportons l'expérience de l'accès en situation réelle à une prise en charge oncogénétique dans un Service Spécialisé de Cancérologie Pédiatrique avant la mise en place d'une consultation dédiée. Cette évaluation initiale permettra de mesurer les progrès effectués dans ce domaine avec la structuration de cette activité.

L'analyse a été menée sur une cohorte exhaustive de patients pris en charge dans le centre spécialisé de Bordeaux. Cette cohorte, est parfaitement représentative de la répartition des patients selon les diagnostics anatomo-pathologiques de l'ICCC chez l'enfant (tableau 2) ; les données pourront ainsi fournir des indications précieuses pour une stratégie nationale.

Nous identifions 33.9% de patients chez lesquels une enquête oncogénétique est indiquée selon les critères que nous nous sommes fixés (histoire personnelle ou familiale : tableau 1) et qui correspondent à l'attitude générale proposée en France depuis 2012. Pour un service comme celui de Bordeaux, cela correspond à une quarantaine de patients par an ; la mise en place d'une consultation d'oncogénétique pédiatrique mensuelle (Dr Bubien, Dr Ducassou) peut ainsi anticiper recevoir une moyenne de 4 patients/familles par mois.

### *B. UNE LARGE POPULATION NECESSITANT UNE CONSULTATION ?*

Ce taux de 33.9% est extrêmement élevé si on le compare au taux de 10% donné récemment par Stoppa-Lyonnet(75,110), désormais généralement avancé lorsqu'une évaluation de la part de prédisposition génétique aux cancers pédiatriques est effectuée même si cette proportion se modifie progressivement avec la découverte de nouvelles prédispositions. Nous pouvons ainsi rappeler qu'en 1990, Easton parlait de 0.1% des cancers de l'enfant(111), alors que Narod rapportait en 1991 une proportion de 4.2% qu'il jugeait lui-même sous évaluée(71). Cependant, ce taux de 33.9% retrouvé dans notre étude ne répertorie pas les patients avec un risque génétique accru mais le pourcentage de patients chez lesquels il faut chercher des arguments cliniques ou biologiques pour un risque éventuellement accru. Il s'agit alors d'une démarche de dépistage dans la population des enfants atteints d'un cancer et pas d'une proportion de syndromes de prédispositions établie. Le but étant de ne pas omettre de patients potentiellement à risque de ce type de prédisposition.

### C. 34% DE PATIENTS NECESSITANT UNE CONSULTATION : UN TAUX SOUS-EVALUE ?

Ce taux de 33.9% peut également être sous-évalué pour des critères d'inclusion insuffisamment précis comme « troubles du développement » : pour les enfants les plus grands, la scolarité est généralement un critère d'évaluation relativement robuste ; par contre, les troubles du langage, troubles du comportement, troubles précoces de l'interaction, éléments dysmorphiques modérés nécessiteraient une grille d'évaluation prospective plus rigoureuse. Ces troubles du langage sont, de plus très fréquents dans la population générale, parfois mal diagnostiqués et donc difficilement discriminatifs seuls. Des enfants avec notion de trouble du langage isolé sans autre explications dans le dossier du patient n'ont donc pas été répertoriés dans notre cohorte par faute d'informations.

De même, si le recueil des cancers chez les apparentés du premier degré peut être considéré comme exhaustif, devant la présence directe de ces apparentés dans la prise en charge de leur enfant, celui des cancers chez les apparentés du second degré est plus incertain. En effet, au cours du recueil de données, plusieurs patients n'avaient pas les informations des antécédents des apparentés au-delà du premier degré, consignées dans leur dossier médical. Il s'agit, en particulier, des patients non pris en charge dans le service d'hospitalisation complète de cancérologie pédiatrique au diagnostic de leur tumeur, vus en consultations isolément ou encore ceux qui ne dépendent pas de la région Aquitaine-Charentes et sont perdus de vue après leur retour dans leur région d'origine.

Ainsi, en ce qui concerne les antécédents familiaux de cancer par exemple, pour faire un premier recueil de données exhaustif, nous avons pris l'option de comptabiliser tous les antécédents carcinologiques chez les apparentés au premier ou au second degré quel que soit l'âge de survenue du cancer chez ces apparentés ni le type anatomopathologique, même si cela risquait de surévaluer la proportion des sujets à risque de prédisposition.

Il existe également dans les autres facteurs de risque, des éléments pouvant provoquer une sous-évaluation, comme la définition des tumeurs rares, peu étudiées qui pour certaines peuvent participer à des prédispositions peu connues comme le paragangliome du nerf X. Les particularités morphologiques isolées comme des tâches au café au lait peuvent entrer dans le cadre d'une prédisposition sans qu'elles aient été prises en compte isolément dans notre cohorte.

Par ailleurs, signalons que les données biologiques oncogénétiques fines n'apparaissent pas sur DX Care, le logiciel informatique du CHU de Bordeaux, et que la documentation d'un risque génétique accru a pu nous échapper.

#### *D. LES FACTEURS DE RISQUE DE PREDISPOSITION*

Les patients justifiant d'une enquête oncogénétique le sont pour 2/3 d'entre eux sur un seul critère.

Les antécédents familiaux au premier ou second degré et l'âge de moins d'un an au diagnostic sont les arguments les plus fréquemment détectés pour envisager une enquête oncogénétique ; ils intéressent respectivement 15 et 11 % de la totalité des patients avec cancer pédiatrique et 48% et 33 % des patients que nous avons défini comme nécessitant une enquête génétique. Ces deux facteurs ne se recoupent que très faiblement et apportent ainsi des informations très différentes et complémentaires.

La mise en évidence d'un ou plusieurs arguments justifiant une consultation d'oncogénétique est particulièrement fréquente dans les neuroblastomes, les tumeurs rénales, les tumeurs hépatiques, les sarcomes, les tumeurs germinales, et le rétinoblastome ; il existe probablement des facteurs de confusion contribuant à cette fréquence accrue, notamment l'âge jeune au diagnostic pour certaines tumeurs (un âge de moins d'un an était retenu comme une indication à une consultation d'oncogénétique). C'est le cas en particulier pour les neuroblastomes et les tumeurs hépatiques qui ont un âge médian au diagnostic inférieur à 2 ans. Ainsi que dans une moindre ampleur les néphroblastomes et les sarcomes avec un âge médian de moins de 5 ans. Un autre facteur de confusion peut être le caractère bilatéral/multifocal qui est relativement fréquent dans les néphroblastomes. Notons aussi que les anomalies génétiques constitutionnelles font l'objet de recherche systématique ou fréquente dans les rétinoblastomes et néphroblastomes.

Les arguments justifiant d'une enquête onco-génétique ne sont ainsi pas rigoureusement homogènes selon la variété anatomopathologique du cancer pédiatrique. Effectivement on retrouve l'argument du jeune âge, très présent pour les tumeurs du système nerveux orthosympathique, tandis que pour les lymphomes dont la médiane d'âge au diagnostic est plus élevée (13 ans et 7 mois), l'histoire familiale avec des apparentés plus vieux (augmentant le risque de cancer sporadique) est au premier plan. Les leucémies ou les tumeurs du système nerveux central ou encore les tumeurs rénales entrent dans une situation à risque génétique éventuel aussi bien sur l'un que sur l'autre de ces deux arguments principaux.

#### *E. LA PRISE EN CHARGE REELLE EN ONCOGENETIQUE*

En 2011 et 2012, un tiers des patients que nous considérons désormais comme devant bénéficier d'une consultation d'oncogénétique ont effectivement bénéficié de cette approche. Ceci justifie pleinement la mise en place d'une consultation dédiée qui a été mise en place en avril 2013 pour améliorer la lisibilité et l'accessibilité à cette approche.

A priori, plus les facteurs de risque de prédisposition génétique aux cancers sont fréquents (addition de plusieurs facteurs de risque indépendants), plus la probabilité de rencontrer une telle prédisposition serait importante. C'est le principe utilisé dans les consultations d'oncogénétique chez l'adulte mais aussi chez l'enfant pour grader les risques génétiques comme par exemple les critères de Chompret pour le diagnostic de syndrome de Li-Fraumeni mais aussi pour les orientations en oncogénétique des patientes souffrant de tumeurs du sein qui ne pourraient pas, du fait de la fréquence de la pathologie, toutes bénéficier d'une consultation.

Ainsi dans notre cohorte, les patients chez lesquels 3 critères d'avis oncogénétique ont été identifiés sont ceux pour lesquels cet avis a été le plus largement sollicité. Les critères qui ont spontanément le plus mobilisé les familles et cliniciens pour demander cet avis sont le caractère multifocal et l'existence de données cliniques évocatrices en particulier malformatives. Il existe donc des facteurs de risque clairement intégrés et repérés comme tels ; la superposition de ces FDR permet un dépistage efficace avec une bonne orientation. D'autres facteurs comme le cancer spécifique ou l'âge inférieur à un an ont été moins pris en compte. C'est aussi le cas dans une moindre mesure de l'histoire familiale du patient qui est pourtant un FDR primordial chez l'adulte.

Le faible recours oncogénétique en cas de syndrome génétique connu est paradoxal ; il tient peut-être, quant à lui, à l'absence (contestable) d'interrogations chez les patients/familles/médecins puisque le syndrome génétique était « connu ».

Une limite à cette observation de prise en charge en oncogénétique, provient du fait que les propositions d'une démarche ne sont probablement pas exhaustives devant la faible inscription de celles-ci dans le dossier. Elles sont donc probablement sous évaluées dans notre cohorte.

## *II. VERS UN OUTIL D'AIDE AU DEPISTAGE DES ENFANTS A RISQUE DE PREDISPOSITION*

La proposition d'enquête oncogénétique à un enfant et à sa famille est complexe ; les bénéfices secondaires en sont possibles mais incertains à l'échelle individuelle. Il est important de proposer cette prise en charge aux enfants et leurs familles présentant un facteur de risque de cette prédisposition au sens large et à tous ceux qui souhaiteraient l'information. Des familles très touchées par ces pathologies sans gène de prédisposition retrouvé restent dans l'attente. Grâce à l'émergence de nouvelles technologies d'analyses prometteuses, plus précises et ciblées, telles que le séquençage de nouvelle génération, il est probable que de

nouveaux gènes de prédisposition génétique au cancer soient découverts et permettent d'expliquer de nouveaux cas familiaux, avec une ouverture sur un conseil génétique. L'importance de cette démarche d'oncogénétique est renforcée par son inscription comme priorité du plan cancer 2014-2019.

La problématique du « timing » d'une telle enquête est également primordiale. Ce moment dédié à une proposition de prise en charge en oncogénétique est clairement une difficulté : trop tôt et proche du diagnostic, il peut être vécu comme traumatisant et intrusif, plus tardif, il expose au risque d'oubli progressif et de perte d'information définitive en cas de progression tumorale rapide.

Nous suggérons que la décision et la proposition ou non d'une enquête oncogénétique s'effectue avant la fin des traitements les plus intensifs réalisés au CHU permettant des explications en plusieurs temps et une réflexion des parents.

Dans un souci de clarté et pour faciliter le dépistage des indications d'une consultation d'oncogénétique, nous proposons d'intégrer dans le dossier patient une fiche systématique de recueil de données. Elle permettra de tracer le besoin ou non d'une consultation d'oncogénétique, sa réalisation ou non, la mise en œuvre ou non d'une exploration biologique. Nous souhaitons ainsi améliorer le recueil prospectif des arguments pour une prédisposition génétique accrue, la communication entre les secteurs de soins et préparer sereinement les enfants et leurs familles à la consultation d'oncogénétique spécifique. Cette fiche, présentée ci-après, est un document de travail qui nécessitera d'être remanié puis validé par les différents acteurs de soins dans cette thématique afin de définir plus précisément le « seuil » de proposition d'une consultation d'oncogénétique (nombre de FDR, « poids » de chaque FDR).

# **ONCOGENETIQUE : RECHERCHE DE FACTEURS DE PREDISPOSITION GENETIQUE AU CANCER (A REEMPLIR AU DIAGNOSTIC DE TUMEUR)**

**Nom :**

**Prénom :**

**Date de naissance:**

**Date de diagnostic :**

Critères de consultation d'oncogénétique	OUI	NON
<b><u>Critères liés à la tumeur :</u></b>		
• Diagnostic spécifique (1) :		
• Multifocalité de la tumeur :		
• Cancer secondaire :		
• Cancer spécifique d'un syndrome de prédisposition (2) :		
<b><u>Critères liés au patient :</u></b>		
• Age au diagnostic inférieur à 1 an:		
• Syndrome génétique sous-jacent connu (3):		
• Examen clinique		
▪ Avance staturale :		
▪ Trouble du comportement, Retard des acquisitions :		
▪ Retard de langage :		
▪ Malformations, Dymorphie :		
<b><u>Critères liés à l'histoire familiale du patient :</u></b>		
• Consanguinité des parents :		
• Antécédents de cancer au premier degré (4) :		
• Antécédents de cancer survenant avant l'âge de 50 ans chez les apparentés au 2 <sup>nd</sup> degré (5) :		
• Autres antécédents carcinologiques (6):		
<p><b>Arbre généalogique</b></p>		
Date proposée consultation oncogénétique le .....		
Consultation oncogénétique effectuée le .....		
Prélèvement constitutionnel effectué pour gène .....		

(1) Le plus précis possible : type anatomopathologique

(2) Rétinoblastome, corticosurréalome...

(3) BWS, WAGR, Drash, NF1, Gorlin, Costello, APC, BRCA, p53...

(4) Parents et fratrie

(5) Grands parents, oncles et tantes

(6) notamment cancer identique dans arbre généalogique, à quelque degré que ce soit

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Sjöblom T, Jones S, Wood LD, Parsons DW, Lin J, Barber TD, et al. The consensus coding sequences of human breast and colorectal cancers. *Science*. 2006 Oct 13;314(5797):268–74.
2. Wood LD, Parsons DW, Jones S, Lin J, Sjöblom T, Leary RJ, et al. The genomic landscapes of human breast and colorectal cancers. *Science*. 2007 Nov 16;318(5853):1108–13.
3. Lebart M-C, Mariani J. *Biologie et Multimédia Sciences de la Vie Jussieu*.
4. Kleinsmith LJ. *Science Behind the News : Understanding Cancer*. Bethesda: National Cancer Institut;
5. Ecsedy J. *Textbook of cancer epidemiology The origin of cancer*. 2nd edition. Oxford; 2008.
6. Erson A, Petty EM. Molecular and Genetic Events in Neoplastic Transformation. *J Natl Cancer Inst*. 2009 Mar 18;
7. Liu G, Robins HJ. The natural history and biology of cancer UICC Manual of Clinical Oncology. 8ème ed. New Jersey: Wiley and sons, Inc; 2004. pp1-18 p.
8. Futreal PA, Wooster R, Stratton MR. Somatic mutations in human cancer: insights from resequencing the protein kinase gene family. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*. 2005;70:43–9.
9. Greenman C, Stephens P, Smith R, Dalgliesh GL, Hunter C, Bignell G, et al. Patterns of somatic mutation in human cancer genomes. *Nature*. 2007 Mar 8;446(7132):153–8.
10. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000 Jan 7;100(1):57–70.
11. Kinzler KW, Vogelstein B. Cancer-susceptibility genes. Gatekeepers and caretakers. *Nature*. 1997 Apr 24;386(6627):761, 763.
12. Chial H. Proto-oncogènes to oncogènes to cancer. *Nature Education*; 2008.
13. Vogelstein B, Kinzler KW. Cancer genes and the pathways they control. *Nat Med*. 2004 Aug;10(8):789–99.
14. Campisi J. Suppressing cancer: the importance of being senescent. *Science*. 2005 Aug 5;309(5736):886–7.
15. Collado M, Serrano M. Senescence in tumours: evidence from mice and humans. *Nat Rev Cancer*. 2010 Jan;10(1):51–7.
16. Lowe SW, Cepero E, Evan G. Intrinsic tumour suppression. *Nature*. 2004 Nov 18;432(7015):307–15.
17. Kuilman T, Michaloglou C, Mooi WJ, Peeper DS. The essence of senescence. *Genes Dev*. 2010 Nov 15;24(22):2463–79.
18. Sarasin A. Les gènes Humains de la réparation de l'ADN. *Médecine/Sciences*; 1994.
19. Knudson AG. Cancer genetics. *Am J Med Genet*. 2002 Jul 22;111(1):96–102.
20. Knudson AG. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1971 Apr;68(4):820–3.
21. Comings DE. A general theory of carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1973 Dec;70(12):3324–8.
22. Friend SH, Bernards R, Rogelj S, Weinberg RA, Rapaport JM, Albert DM, et al. A human DNA segment with properties of the gene that predisposes to retinoblastoma and osteosarcoma. *Nature*. 1986 Oct 16;323(6089):643–6.

23. Machens A, Niccoli-Sire P, Hoegel J, Frank-Raue K, van Vroonhoven TJ, Roehrer H-D, et al. Early malignant progression of hereditary medullary thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2003 Oct 16;349(16):1517–25.
24. Schuffenecker I, Chambe B, Lenoir G. [Analysis of the RET gene and medullary cancer of the thyroid. Contribution to the diagnosis and treatment]. *Ann Endocrinol*. 1996;57(1):9–14.
25. Sidle A, Palaty C, Dirks P, Wiggan O, Kiess M, Gill RM, et al. Activity of the retinoblastoma family proteins, pRB, p107, and p130, during cellular proliferation and differentiation. *Crit Rev BiochemMol Biol*. 1996 Jun;31(3):237–71.
26. Manning AL, Dyson NJ. pRB, a tumor suppressor with a stabilizing presence. *Trends Cell Biol*. 2011 Aug;21(8):433–41.
27. Boulton SJ. BRCA1-mediated ubiquitylation. *Cell Cycle Georget Tex*. 2006 Jul;5(14):1481–6.
28. Harris CC. p53: at the crossroads of molecular carcinogenesis and risk assessment. *Science*. 1993 Dec 24;262(5142):1980–1.
29. Malkin D, Li FP, Strong LC, Fraumeni JF, Nelson CE, Kim DH, et al. Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science*. 1990 Nov 30;250(4985):1233–8.
30. Haber DA, Buckler AJ, Glaser T, Call KM, Pelletier J, Sohn RL, et al. An internal deletion within an 11p13 zinc finger gene contributes to the development of Wilms' tumor. *Cell*. 1990 Jun 29;61(7):1257–69.
31. Menon AG, Gusella JF, Seizinger BR. Progress toward the isolation and characterization of the genes causing neurofibromatosis. *Brain Pathol Zurich Switz*. 1990 Sep;1(1):33–40.
32. Bodmer WF, Bailey CJ, Bodmer J, Bussey HJ, Ellis A, Gorman P, et al. Localization of the gene for familial adenomatous polyposis on chromosome 5. *Nature*. 1987 Aug 13;328(6131):614–6.
33. Groden J, Thliveris A, Samowitz W, Carlson M, Gelbert L, Albertsen H, et al. Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene. *Cell*. 1991 Aug 9;66(3):589–600.
34. Nakamura Y, Nishisho I, Kinzler KW, Vogelstein B, Miyoshi Y, Miki Y, et al. Mutations of the adenomatous polyposis coli gene in familial polyposis coli patients and sporadic colorectal tumors. *Princess Takamatsu Symp*. 1991;22:285–92.
35. Narod SA, Parry DM, Parboosingh J, Lenoir GM, Ruttledge M, Fischer G, et al. Neurofibromatosis type 2 appears to be a genetically homogeneous disease. *Am J Hum Genet*. 1992 Sep;51(3):486–96.
36. Latif F, Tory K, Gnarr J, Yao M, Duh FM, Orcutt ML, et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science*. 1993 May 28;260(5112):1317–20.
37. Whaley JM, Naglich J, Gelbert L, Hsia YE, Lamiell JM, Green JS, et al. Germ-line mutations in the von Hippel-Lindau tumor-suppressor gene are similar to somatic von Hippel-Lindau aberrations in sporadic renal cell carcinoma. *Am J Hum Genet*. 1994 Dec;55(6):1092–102.
38. Mulligan LM, Kwok JB, Healey CS, Elsdon MJ, Eng C, Gardner E, et al. Germ-line mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A. *Nature*. 1993 Jun 3;363(6428):458–60.
39. Baker SM, Plug AW, Prolla TA, Bronner CE, Harris AC, Yao X, et al. Involvement of mouse Mlh1 in DNA mismatch repair and meiotic crossing over. *Nat Genet*. 1996 Jul;13(3):336–42.
40. Wyman C, Ristic D, Kanaar R. Homologous recombination-mediated double-strand break repair. *DNA Repair*. 2004 Sep;3(8-9):827–33.
41. Bishop DT. BRCA1, BRCA2, BRCA3 ... a myriad of breast cancer genes. *Eur J Cancer OxfEngl* 1990. 1994;30A(12):1738–9.

42. Nicolaides NC, Papadopoulos N, Liu B, Wei YF, Carter KC, Ruben SM, et al. Mutations of two PMS homologues in hereditary nonpolyposis colon cancer. *Nature*. 1994 Sep 1;371(6492):75–80.
43. King M-C. “The race” to clone BRCA1. *Science*. 2014 Mar 28;343(6178):1462–5.
44. Code Santé Publique. Article L.145-15.1.
45. Knoppers BM, Chadwick R. “le projet du génome humain : aspects éthiques sous un angle international” *Recueil international de législation sanitaire*. 1995.
46. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2003 Mar 6;348(10):919–32.
47. Lynch HT, Silva E, Snyder C, Lynch JF. Hereditary breast cancer: part I. Diagnosing hereditary breast cancer syndromes. *Breast J*. 2008 Feb;14(1):3–13.
48. Daly MB, Axilbund JE, Buys S, Crawford B, Farrell CD, Friedman S, et al. Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. 2010 May;8(5):562–94.
49. De Pauw A, Jolissaint L, Fréneaux P, Rouleau E, Stoppa-Lyonnet D, Buecher B. [Hereditary forms of ovarian cancer]. *Bull Cancer (Paris)*. 2012 Apr 1;99(4):453–62.
50. Ramus SJ, Gayther SA. The contribution of BRCA1 and BRCA2 to ovarian cancer. *Mol Oncol*. 2009 Apr;3(2):138–50.
51. Dunlop MG, Farrington SM, Nicholl I, Aaltonen L, Petersen G, Porteous M, et al. Population carrier frequency of hMSH2 and hMLH1 mutations. *Br J Cancer*. 2000 Dec;83(12):1643–5.
52. Bonaiti B, Alarcon F, Bonadona V, Pennec S, Andrieu N, Stoppa-Lyonnet D, et al. [A new scoring system for the diagnosis of BRCA1/2 associated breast-ovarian cancer predisposition]. *Bull Cancer (Paris)*. 2011 Jul;98(7):779–95.
53. Petersen GM, Brensinger JD, Johnson KA, Giardiello FM. Genetic testing and counseling for hereditary forms of colorectal cancer. *Cancer*. 1999 Dec 1;86(11 Suppl):2540–50.
54. Chirurgie prophylactique des cancers avec prédisposition génétique. Recommandations professionnelles. Institut National du Cancer(INCa) Disponible sur <http://www.e-cancer.fr>.
55. Esplen MJ, Madlensky L, Butler K, McKinnon W, Bapat B, Wong J, et al. Motivations and psychosocial impact of genetic testing for HNPCC. *Am J Med Genet*. 2001 Sep 15;103(1):9–15.
56. Vadaparampil ST, Ropka M, Stefanek ME. Measurement of psychological factors associated with genetic testing for hereditary breast, ovarian and colon cancers. *Fam Cancer*. 2005;4(2):195–206.
57. Collins FS. BRCA1--lots of mutations, lots of dilemmas. *N Engl J Med*. 1996 Jan 18;334(3):186–8.
58. Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé “génétique et médecine : de la prédiction à la prévention”. *Avis. Rapports N°46*. 30 Octobre. 1995.
59. American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology policy statement update: genetic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2003 Jun 15;21(12):2397–406.
60. Bonneau D, Marlin S, Sanlaville D, Dupont J-M, Sobol H, Gonzales M, et al. [Genetic testing in the context of the revision of the French law on bioethics]. *Pathol Biol (Paris)*. 2010 Oct;58(5):396–401.
61. Rapport sur l'estimation des besoins de la population pour les 10 années à venir en termes d'accès aux consultations et aux tests d'oncogénétique. INCa disponible sur : <http://www.e-cancer.fr/soins/prises-en-charge-specifiques/oncogenetique/le-dispositif-national-doncogenetique>.

62. Pujol P, Lyonnet DS, Frebourg T, Blin J, Picot MC, Lasset C, et al. Lack of referral for genetic counseling and testing in BRCA1/2 and Lynch syndromes: a nationwide study based on 240,134 consultations and 134,652 genetic tests. *Breast Cancer Res Treat*. 2013 Aug;141(1):135–44.
63. Buecher B., Consultations d'oncogénétique. Journées Francophones d'Hépatogastroentérologie et d'Oncologie Digestive. Mars 2014, Paris.
64. Bourrillon A, Chouraqui J-P. Pédiatrie pour le praticien. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2008.
65. Desandes E, Lacour B, Belot A, Molinie F, Delafosse P, Tretarre B, et al. Cancer incidence and survival in adolescents and young adults in France, 2000-2008. *Pediatr Hematol Oncol*. 2013 May;30(4):291–306.
66. Strahm B, Malkin D. Hereditary cancer predisposition in children: genetic basis and clinical implications. *Int J Cancer J Int Cancer*. 2006 Nov 1;119(9):2001–6.
67. Friedman DL, Kadan-Lottick NS, Whitton J, Mertens AC, Yasui Y, Liu Y, et al. Increased risk of cancer among siblings of long-term childhood cancer survivors: a report from the childhood cancer survivor study. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2005 Aug;14(8):1922–7.
68. Meadows AT, Friedman DL, Neglia JP, Mertens AC, Donaldson SS, Stovall M, et al. Second neoplasms in survivors of childhood cancer: findings from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009 May 10;27(14):2356–62.
69. Sommelet D, Clavel J, Lacour B. Épidémiologie des cancers de l'enfant [Internet]. Paris; New York: Springer; 2009 [cited 2014 Sep 14]. Available from: <http://public.ebib.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=451050>
70. Ganjavi H, Malkin D. Genetics of childhood cancer. *Clin Orthop*. 2002 Aug;(401):75–87.
71. Narod SA, Stiller C, Lenoir GM. An estimate of the heritable fraction of childhood cancer. *Br J Cancer*. 1991 Jun;63(6):993–9.
72. Pakakasama S, Tomlinson GE. Genetic predisposition and screening in pediatric cancer. *Pediatr Clin North Am*. 2002 Dec;49(6):1393–413.
73. Knapke S, Nagarajan R, Correll J, Kent D, Burns K. Hereditary cancer risk assessment in a pediatric oncology follow-up clinic. *Pediatr Blood Cancer*. 2012 Jan;58(1):85–9.
74. Plon SE, Nathanson K. Inherited susceptibility for pediatric cancer. *Cancer J Sudbury Mass*. 2005 Aug;11(4):255–67.
75. Gauthier-Villars M, Stoppa-Lyonnet D. [Genetic predisposition in children cancers in 2011]. *Bull Cancer (Paris)*. 2011 May;98(5):459–75.
76. Abadie C, Gauthier-Villars M, Sirvent N, Coupier I. [Genetic predisposition to childhood cancer]. *Arch Pédiatrie Organe Off Société Fr Pédiatrie*. 2012 Aug;19(8):863–75.
77. Doz F. [Retinoblastoma: a review]. *Arch Pédiatrie Organe Off Société Fr Pédiatrie*. 2006 Oct;13(10):1329–37.
78. Gauthier-Villars M, Schleiermacher G, Coupier I. Prédisposition génétique aux cancers de l'enfant. Le point en 2003. *Médecine thérapeutique/Pédiatrie*. Volume 6, numéro 3, Mai 2003.
79. Teplick A, Kowalski M, Biegel JA, Nichols KE. Educational paper: screening in cancer predisposition syndromes: guidelines for the general pediatrician. *Eur J Pediatr*. 2011 Mar;170(3):285–94.
80. Héron D. Rôle du généticien clinicien en pédiatrie. *Médecine thérapeutique/Pédiatrie*. Volume 17, numéro 1, Janvier 2014.

81. Colas C. Conseils génétiques en oncologie pédiatrique. Médecine thérapeutique/Pédiatrie. Volume 17, numéro 1, Janvier 2014.
82. Tischkowitz M, Rosser E. Inherited cancer in children: practical/ethical problems and challenges. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2004 Nov;40(16):2459–70.
83. G. Jeanblanc, M. Michel, C. Rumeau-Pichon et al. Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage. HAS Avril 2011 ; 53 p.
84. Li FP, Fraumeni JF. Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms. A familial syndrome? *Ann Intern Med*. 1969 Oct;71(4):747–52.
85. Chompret A, Brugières L, Ronsin M, Gardes M, Dessarps-Freichay F, Abel A, et al. P53 germline mutations in childhood cancers and cancer risk for carrier individuals. *Br J Cancer*. 2000 Jun;82(12):1932–7.
86. Frebourg T, Abel A, Bonaiti-Pellie C, Brugières L, Berthet P, Bressac-de Paillerets B, et al. [Li-Fraumeni syndrome: update, new data and guidelines for clinical management]. *Bull Cancer (Paris)*. 2001 Jun;88(6):581–7.
87. Gauthier-Villars F, Doz F, Desjardins. Le conseil génétique du rétinoblastome. 2003;3:35–40.
88. Pinson S, Créange A, Barbarot S, Stalder JF, Chaix Y, Rodriguez D, et al. [Neurofibromatosis 1: recommendations for management]. *Arch Pédiatrie Organe Off Société Fr Pédiatrie*. 2002 Jan;9(1):49–60.
89. Williams VC, Lucas J, Babcock MA, Gutmann DH, Korf B, Maria BL. Neurofibromatosis type 1 revisited. *Pediatrics*. 2009 Jan;123(1):124–33.
90. Evans DG, Farndon PA, Burnell LD, Gattamaneni HR, Birch JM. The incidence of Gorlin syndrome in 173 consecutive cases of medulloblastoma. *Br J Cancer*. 1991 Nov;64(5):959–61.
91. Amlashi SFA, Riffaud L, Brassier G, Morandi X. Nevoid basal cell carcinoma syndrome: relation with desmoplastic medulloblastoma in infancy. A population-based study and review of the literature. *Cancer*. 2003 Aug 1;98(3):618–24.
92. Sévenet N, Lellouch-Tubiana A, Schofield D, Hoang-Xuan K, Gessler M, Birnbaum D, et al. Spectrum of hSNF5/INI1 somatic mutations in human cancer and genotype-phenotype correlations. *Hum Mol Genet*. 1999 Dec;8(13):2359–68.
93. Bourdeaut F, Lequin D, Brugières L, Reynaud S, Dufour C, Doz F, et al. Frequent hSNF5/INI1 germline mutations in patients with rhabdoid tumor. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2011 Jan 1;17(1):31–8.
94. Varley JM, McGown G, Thorncroft M, James LA, Margison GP, Forster G, et al. Are there low-penetrance TP53 Alleles? evidence from childhood adrenocortical tumors. *Am J Hum Genet*. 1999 Oct;65(4):995–1006.
95. Wagner J, Portwine C, Rabin K, Leclerc JM, Narod SA, Malkin D. High frequency of germline p53 mutations in childhood adrenocortical cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1994 Nov 16;86(22):1707–10.
96. Steenman M, Westerveld A, Mannens M. Genetics of Beckwith-Wiedemann syndrome-associated tumors: common genetic pathways. *Genes Chromosomes Cancer*. 2000 May;28(1):1–13.
97. Feinberg AP. Multiple genetic abnormalities of 11p15 in Wilms' tumor. *Med Pediatr Oncol*. 1996 Nov;27(5):484–9.
98. Ward A. Beck-Wiedemann syndrome and Wilms' tumour. *Mol Hum Reprod*. 1997 Feb;3(2):157–68.

99. Janoueix-Lerosey I, Lequin D, Brugières L, Ribeiro A, de Pontual L, Combaret V, et al. Somatic and germline activating mutations of the ALK kinase receptor in neuroblastoma. *Nature*. 2008 Oct 16;455(7215):967–70.
100. Mossé YP, Laudenslager M, Longo L, Cole KA, Wood A, Attiyeh EF, et al. Identification of ALK as a major familial neuroblastoma predisposition gene. *Nature*. 2008 Oct 16;455(7215):930–5.
101. Lane AA, Chapuy B, Lin CY, Tivey T, Li H, Townsend EC, et al. Triplication of a 21q22 region contributes to B cell transformation through HMGN1 overexpression and loss of histone H3 Lys27 trimethylation. *Nat Genet*. 2014 Jun;46(6):618–23.
102. TandonnetAréguí J. Leucémie aiguë myéloblastique de l'enfant trisomique 21. Etude rétrospective en France entre 1990 et 2003. Influence du traitement sur le pronostic. Editions UniversitairesEuropéennes. 2010. 152 p.
103. Shannon KM, O'Connell P, Martin GA, Paderanga D, Olson K, Dinndorf P, et al. Loss of the normal NF1 allele from the bone marrow of children with type 1 neurofibromatosis and malignant myeloid disorders. *N Engl J Med*. 1994 Mar 3;330(9):597–601.
104. Laycock-van Spyk S, Thomas N, Cooper DN, Upadhyaya M. Neurofibromatosis type 1-associated tumours: their somatic mutational spectrum and pathogenesis. *Hum Genomics*. 2011 Oct;5(6):623–90.
105. Patil S, Chamberlain RS. Neoplasms associated with germline and somatic NF1 gene mutations. *The Oncologist*. 2012;17(1):101–16.
106. Yap Y-S, McPherson JR, Ong C-K, Rozen SG, Teh B-T, Lee AS, et al. The NF1 gene revisited - from bench to bedside. *Oncotarget*. 2014 Aug 30;5(15):5873–92.
107. Lacour B, Guyot-Goubin A, Guissou S, Bellec S, Désandes E, Clavel J. Incidence of childhood cancer in France: National Children Cancer Registries, 2000-2004. *Eur J Cancer PrevOff J Eur Cancer Prev Organ ECP*. 2010 May;19(3):173–81.
108. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. International Classification of Childhood Cancer, third edition. *Cancer*. 2005 Apr 1;103(7):1457–67.
109. Kramárová E, Stiller CA. The international classification of childhood cancer. *Int J Cancer J Int Cancer*. 1996 Dec 11;68(6):759–65.
110. Stoppa-Lyonnet D, Stern MH, Soufir N, Lenoir G. [Cancer genetic predisposition: current events and perspectives in 2010]. *PatholBiol (Paris)*. 2010 Oct;58(5):324–30.
111. Easton D, Peto J. The contribution of inherited predisposition to cancer incidence. *Cancer Surv*. 1990;9(3):395–416.

## ***BASES DE DONNEES INFORMATIQUES***

- Institut National du cancer : <http://www.e-cancer.fr/>
- Institut de veille Sanitaire : <http://www.invs.sante.fr/>
- HAS : <http://www.has-sante.fr>
- Société Française de lutte contre les cancers et les leucémies des enfants et adolescents : <http://sfce1.sfpediatrie.com/>
- Registre national des Hémopathies malignes de l'enfant : <https://cesp.inserm.fr/fr/les-equipes/jacqueline-clavel/jc-etudes-en-cours/4750-rnhe-fr-fr.html>
- Registre nationale des tumeurs solides de l'enfant : <http://www.chu-nancy.fr/rntse/>
- Orphanet : <http://www.orpha.net/>
- Base de données CEMARA : <https://cemara.org/presentation/show.jsp>

## ***NOTES PERSONNELLES***

- Diplôme inter-universitaire d'oncologie pédiatrique, année 2011-2012
- Magistère Européen de Génétique. Option Cancérogénèse. Universités Paris-Diderot et Paris-Descartes

# ANNEXES

## ANNEXE 1 : ICCC CLASSIFICATION

<b>I Leukemias, myeloproliferative diseases, and myelodysplastic diseases</b>
(a) Lymphoid leukemias (b) Acute myeloid leukemias (c) Chronic myeloproliferative diseases (d) Myelodysplastic syndrome and other myeloproliferative diseases (e) Unspecified and other specified leukemias
<b>II Lymphomas and reticuloendothelial neoplasms</b>
(a) Hodgkin lymphomas (b) Non-Hodgkin lymphomas (except Burkitt lymphoma) (c) Burkitt lymphoma (d) Miscellaneous lymphoreticular neoplasms (e) Unspecified lymphomas
<b>III CNS and miscellaneous intracranial and intraspinal neoplasms</b>
(a) Ependymomas and choroid plexus tumor (b) Astrocytomas (c) Intracranial and intraspinal embryonal tumors (d) Other gliomas (e) Other specified intracranial and intraspinal neoplasms (f) Unspecified intracranial and intraspinal neoplasms
<b>IV Neuroblastoma and other peripheral nervous cell tumors</b>
(a) Neuroblastoma and ganglioneuroblastoma (b) Other peripheral nervous cell tumors
<b>V Retinoblastoma</b>
<b>VI Renal tumors</b>
(a) Nephroblastoma and other nonepithelial renal tumors (b) Renal carcinomas (c) Unspecified malignant renal tumors
<b>VII Hepatic tumors</b>
(a) Hepatoblastoma (b) Hepatic carcinomas (c) Unspecified malignant hepatic tumors
<b>VIII Malignant bone tumors</b>

- (a) Osteosarcomas
- (b) Chondrosarcomas
- (c) Ewing tumor and related sarcomas of bone
- (d) Other specified malignant bone tumors
- (e) Unspecified malignant bone tumors

**IX Soft tissue and other extraosseous sarcomas**

- (a) Rhabdomyosarcomas
- (b) Fibrosarcomas, peripheral nerve sheath tumors, and other fibrous neoplasms
- (c) Kaposi sarcoma
- (d) Other specified soft tissue sarcomas
- (e) Unspecified soft tissue sarcomas

**X Germ cell tumors, trophoblastic tumors, and neoplasms of gonads**

- (a) Intracranial and intraspinal germ cell tumors
- (b) Malignant extracranial and extragonadal germ cell tumors
- (c) Malignant gonadal germ cell tumors
- (d) Gonadal carcinomas
- (e) Other and unspecified malignant gonadal tumors

**XI Other malignant epithelial neoplasms and malignant melanomas**

- (a) Adrenocortical carcinomas
- (b) Thyroid carcinomas
- (c) Nasopharyngeal carcinomas
- (d) Malignant melanomas
- (e) Skin carcinomas
- (f) Other and unspecified carcinomas

**XII Other and unspecified malignant neoplasms**

- (a) Other specified malignant tumors
- (b) Other unspecified malignant tumors

**Not Classified by ICCC or in situ**

Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. International Classification of Childhood Cancer, Third Edition. *Cancer* 2005;103:1457-67.

## ANNEXE 2 : SYNDROMES « MALFORMATIFS » ASSOCIÉS AU CANCER CHEZ LES 11 PATIENTS

Patient	Malformations présentées au diagnostique	Type tumoral
1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Communication inter-auriculaire</li> <li>• Cholestéatome oreille droite</li> </ul>	Lymphome de Burkitt
2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Canal atrioventriculaire</li> <li>• Communication inter-auriculaire</li> <li>• Hypoplasie vertébrale</li> <li>• Hypoplasie costale</li> </ul>	Néphroblastome
3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tâches Café au lait</li> <li>• Avance staturo-pondérale &gt; +2DS</li> </ul>	GVO
4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Œdème cornéen néonatal</li> <li>• Persistance membrane pupillaire</li> </ul>	GVO
5	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dysplasie du lobe temporal</li> <li>• Foramen ovale persistant</li> </ul>	Papillome des plexus choroïdes
6	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Retard staturo-pondéral &gt;- 2DS</li> <li>• Anomalie OGE</li> </ul>	Réaction leucémigène néonatale
7	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Polydactylie pré axiale bilatérale, de type 1 à gauche et de type 2 à droite</li> <li>• Communication inter-auriculaire</li> </ul>	Tumeur neuro-ectodermique mélanotique infantile
8	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Héli hypertrophie gauche</li> </ul>	Hépatoblastome
9	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RCIU et Retard de croissance staturo-pondéral</li> <li>• Fente palatine avec atteinte du voile du palais et lèvre bifide</li> <li>• Troubles du comportement</li> </ul>	Néphroblastome
10	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Macrosomie et néphromégalie anténatale</li> <li>• Présence de 2 rates accessoires</li> <li>• Avance staturo-pondérale &gt; +2DS</li> <li>• Variations anatomiques avec anomalie de retour veineux profond</li> </ul>	Néphroblastome
11	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Macrosomie</li> <li>• Anomalie des OGE avec hypospadias sévère</li> </ul>	Néphroblastome
12	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Canal atrio ventriculaire</li> </ul>	Leucémie
13	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Canal artériel persistant avec nécessité fermeture chirurgicale</li> </ul>	Leucémie

## SERMENT D'HIPPOCRATE

*Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.*

*Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.*

*Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.*

*J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.*

*Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.*

*Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.*

*Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.*

*J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.*

*Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.*