

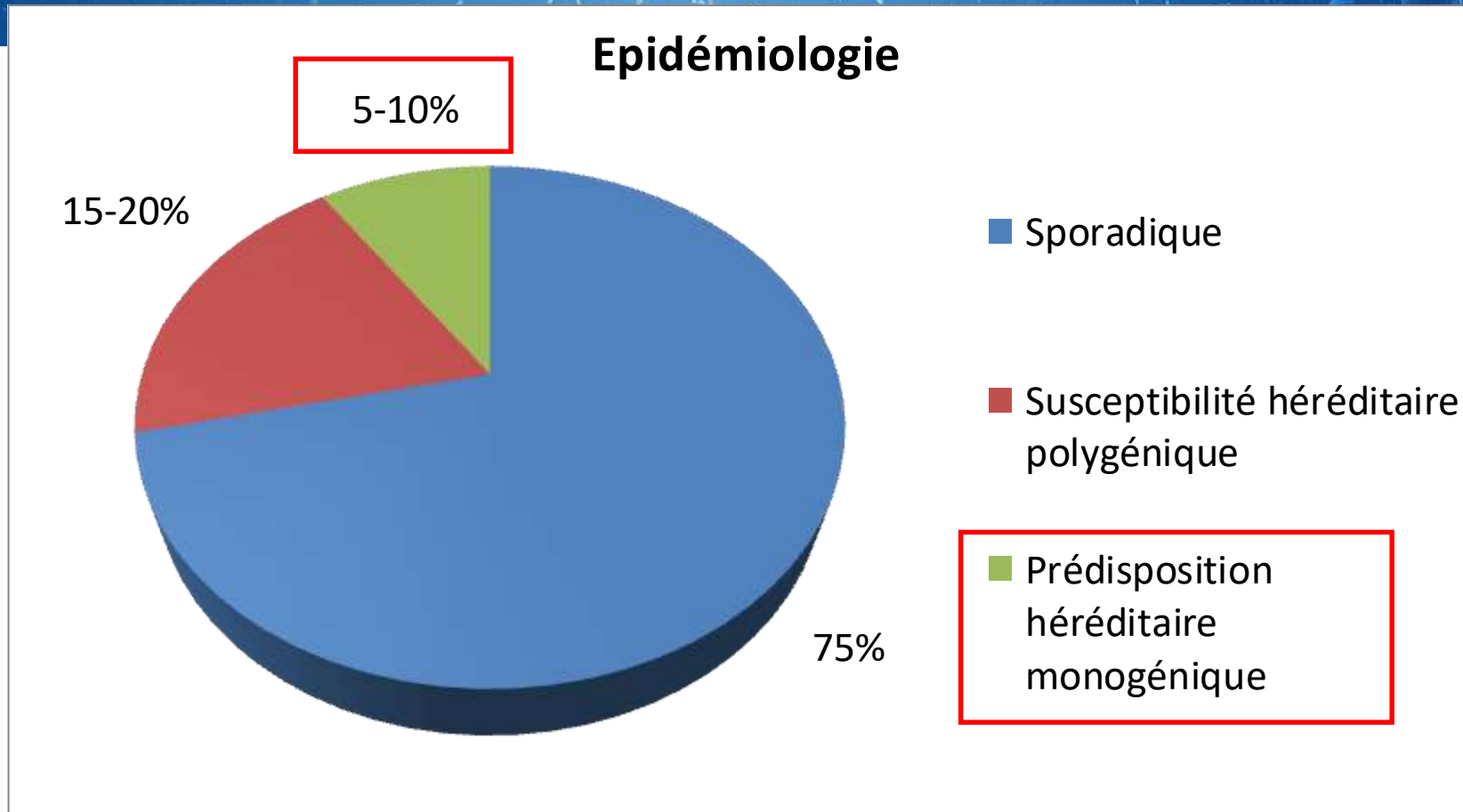
Oncogénétique et séquençage à très haut débit :

Principes généraux - Aspects éthiques et réglementaires

Pr. Yves-Jean BIGNON

Dr. Mathias CAVAILLE

Département d'oncogénétique, Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand

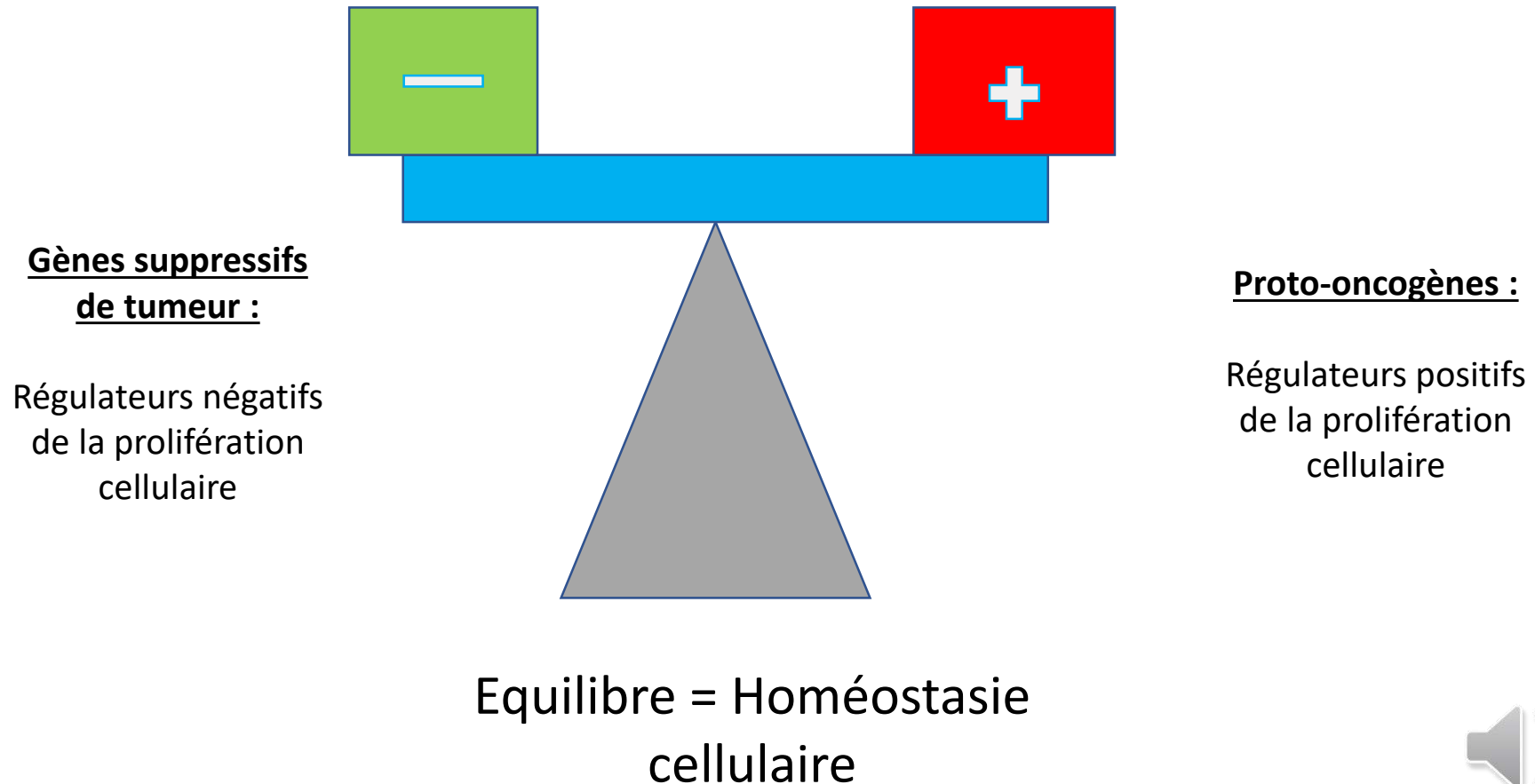


400 000 cancers / an en France (Inca, 2017)

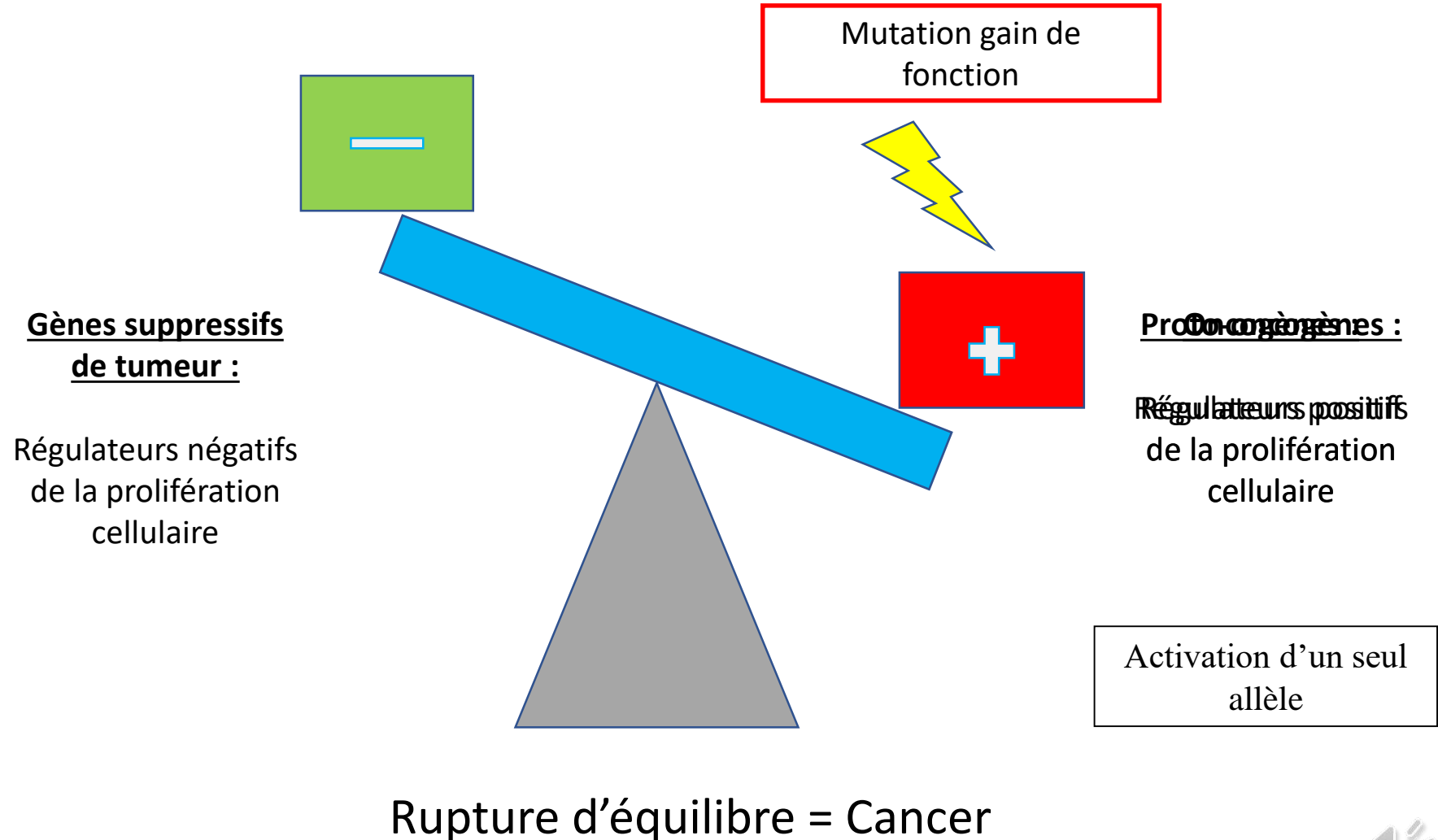
20 000 - 40 000 cancers sont secondaires à une prédisposition héréditaire monogénique



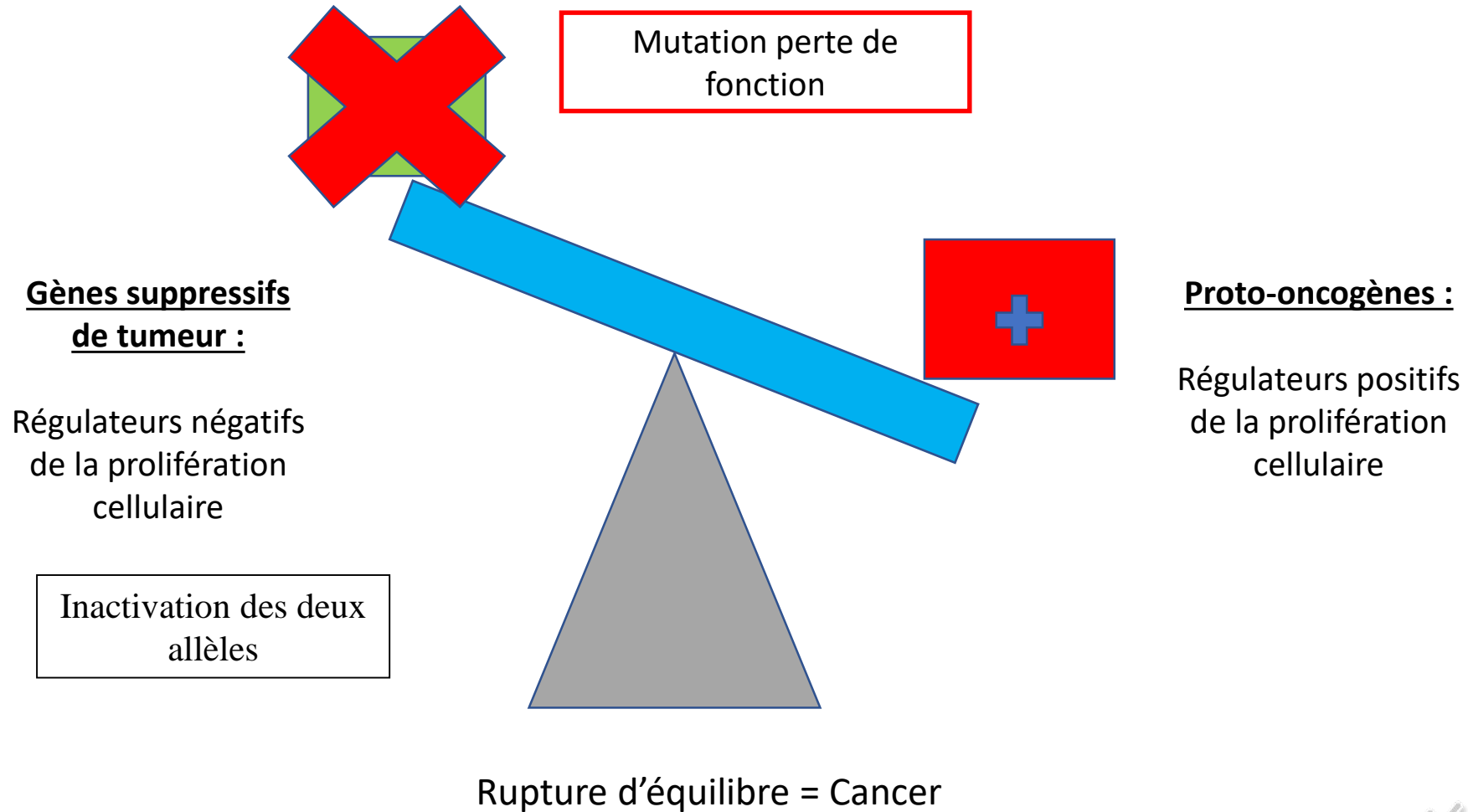
Situation physiologique



Oncogenèse



Oncogenèse



Mutations somatiques et constitutionnelles

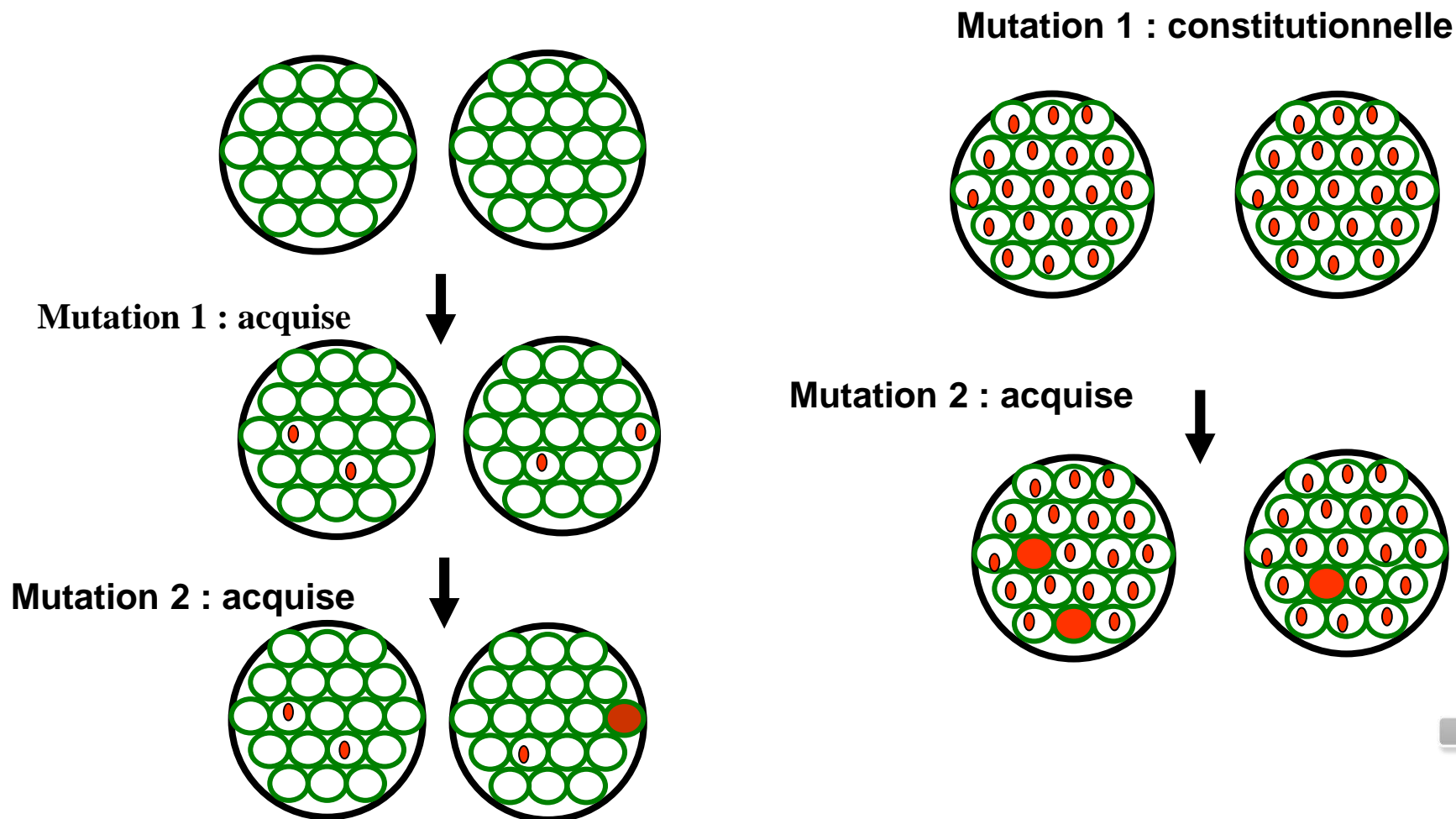
Mutation Somatique Tumorale	Mutation Constitutionnelle
Acquise au cours de la vie	Innée, présente dès la conception
Une ou quelques cellules	Toutes les cellules de l'organisme
Non transmissible à la descendance	Transmissible à la descendance
Cancers sporadiques	Maladies héréditaires



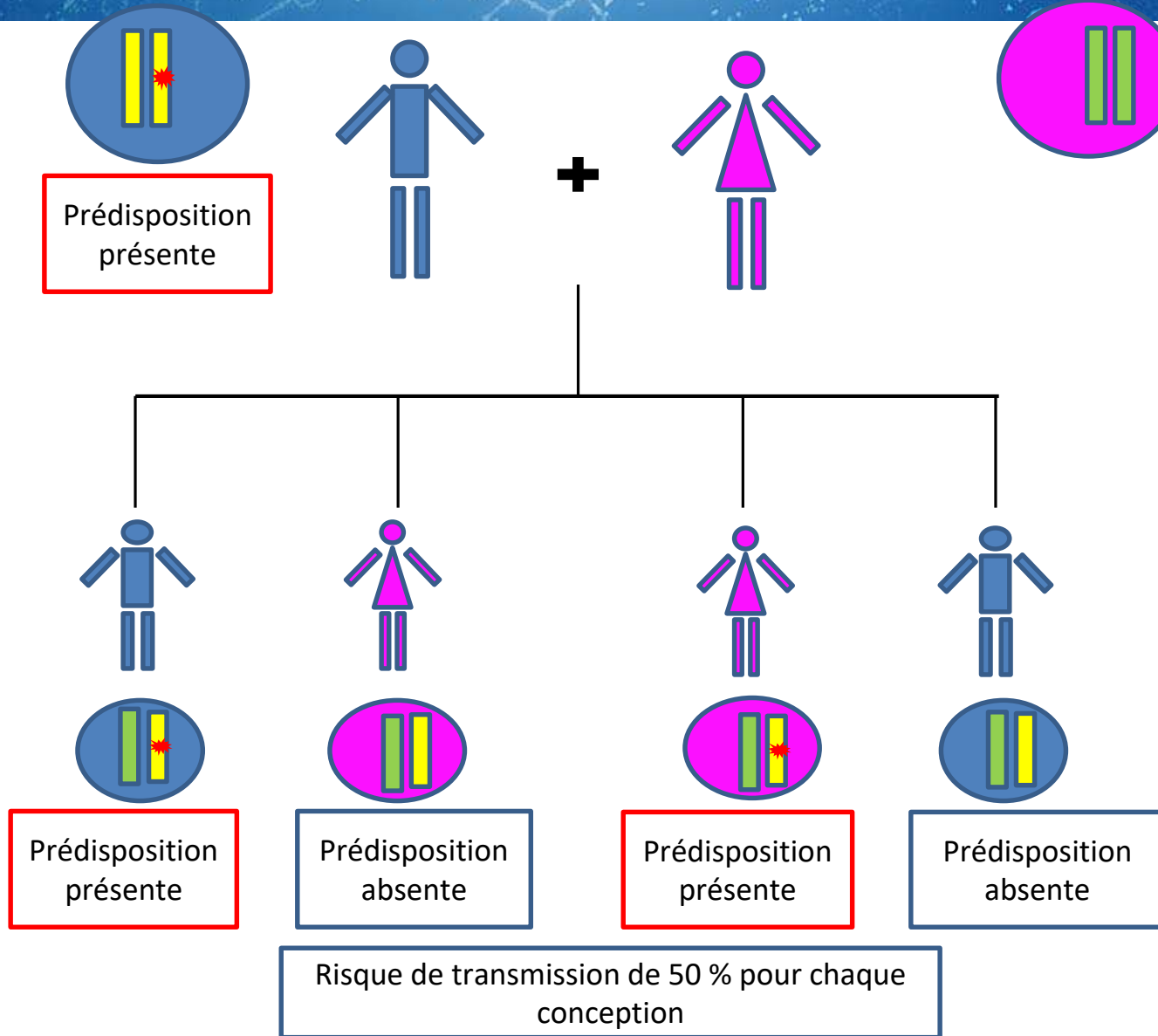
Modèle de Knudson et Comings

Forme sporadique, sans prédisposition

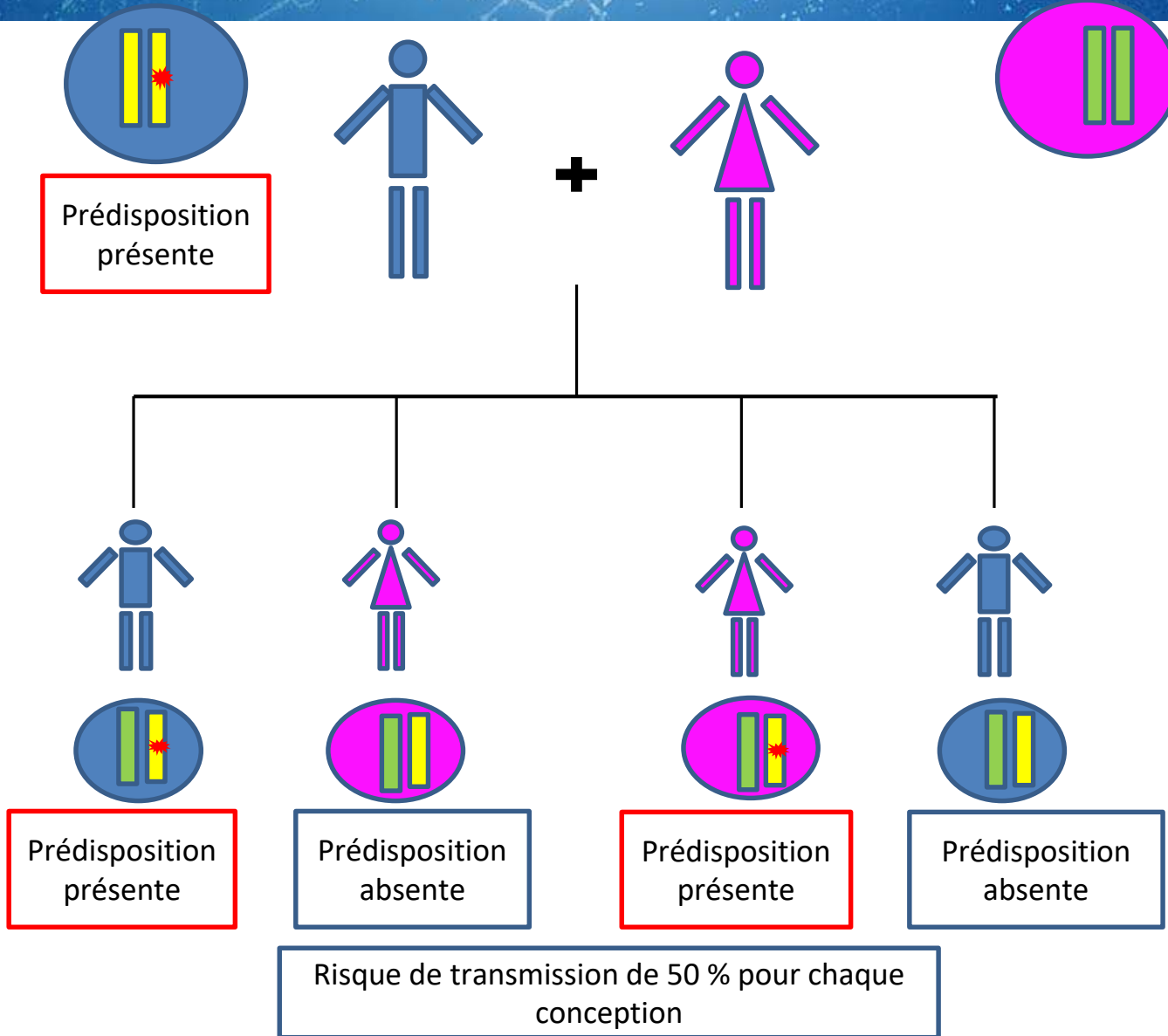
Forme avec prédisposition



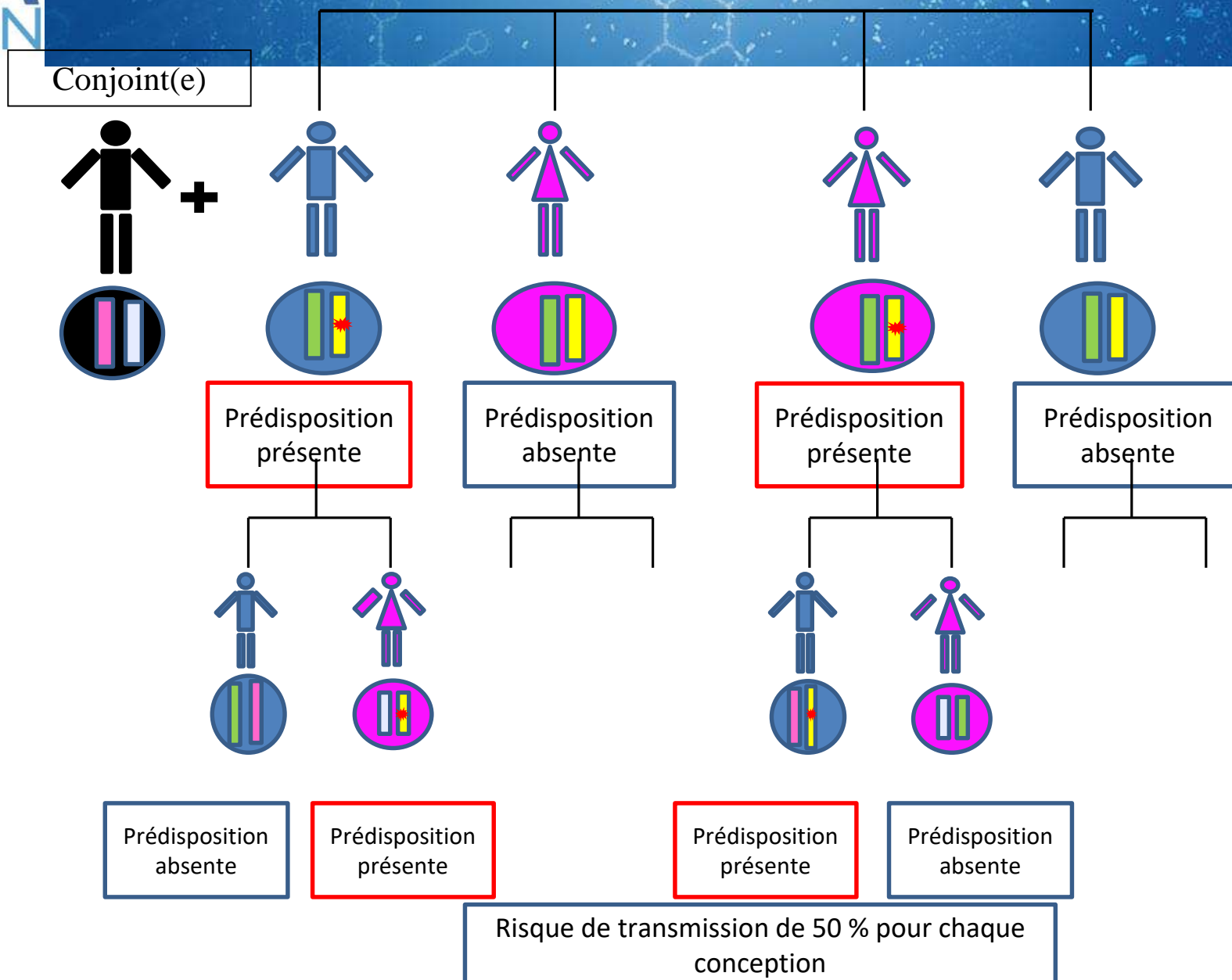
La prédisposition héréditaire au cancer : Mode de transmission autosomique dominant



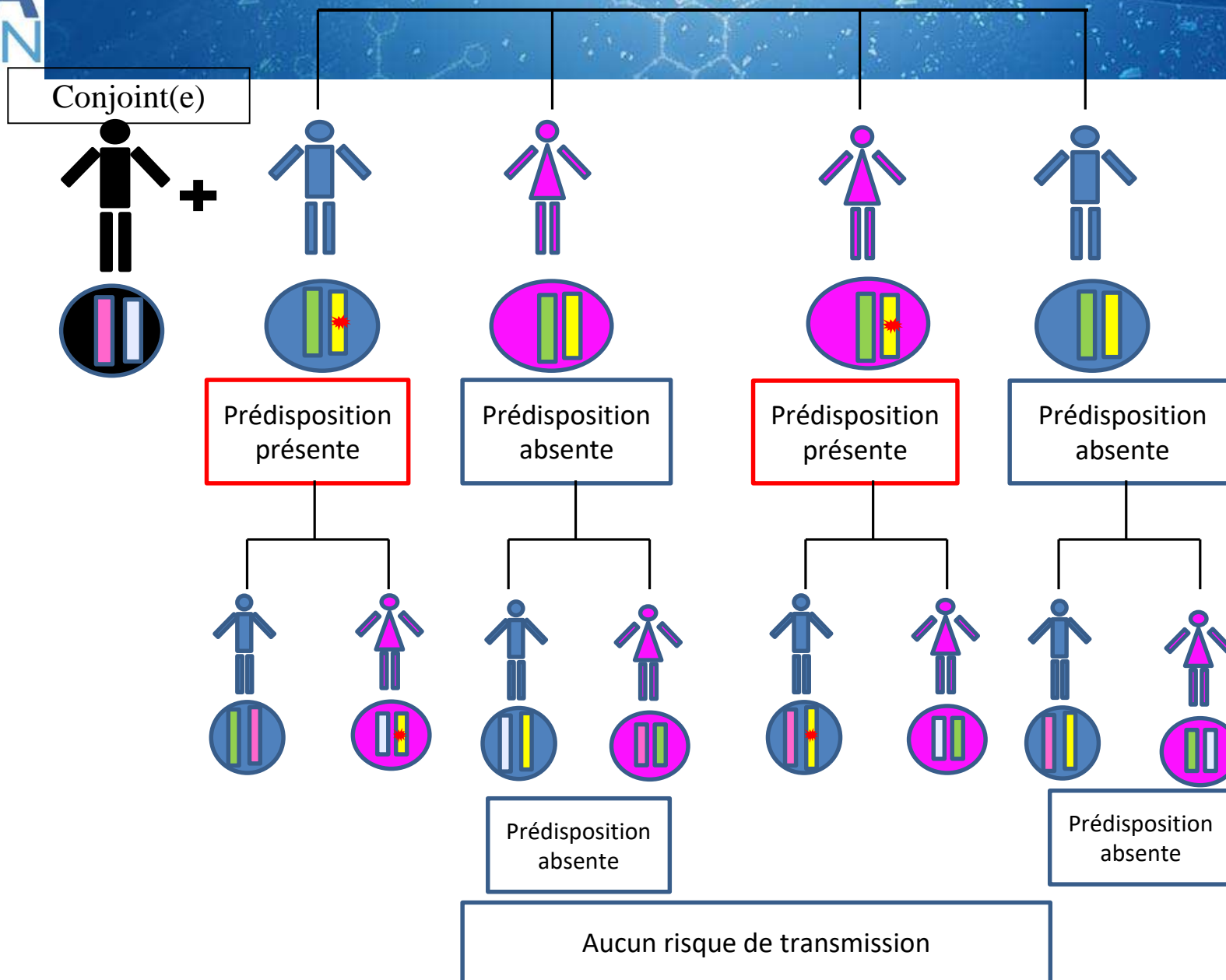
La prédisposition héréditaire au cancer : Mode de transmission autosomique dominant



La prédisposition héréditaire au cancer : Mode de transmission autosomique dominant

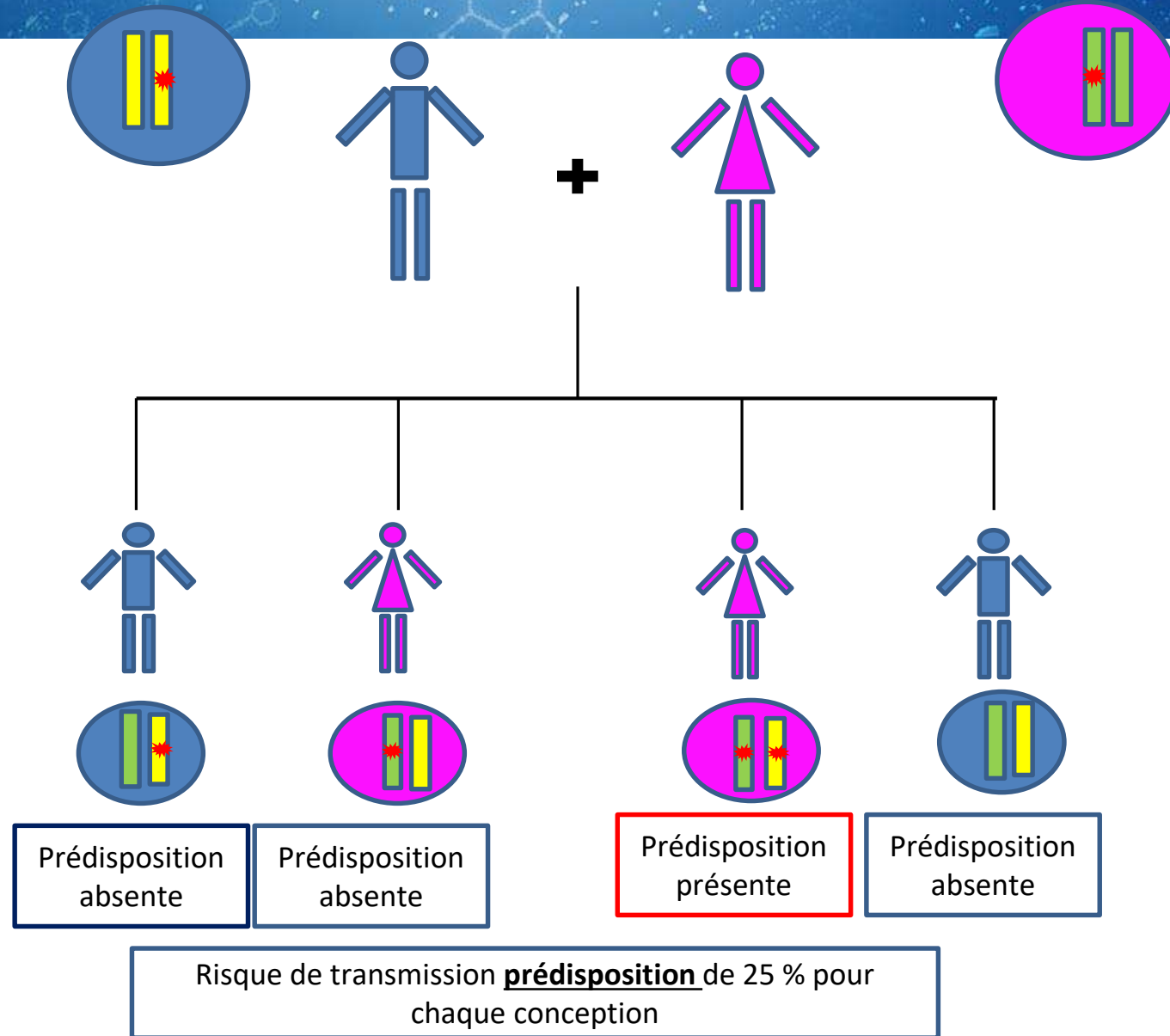


La prédisposition héréditaire au cancer : Mode de transmission autosomique dominant



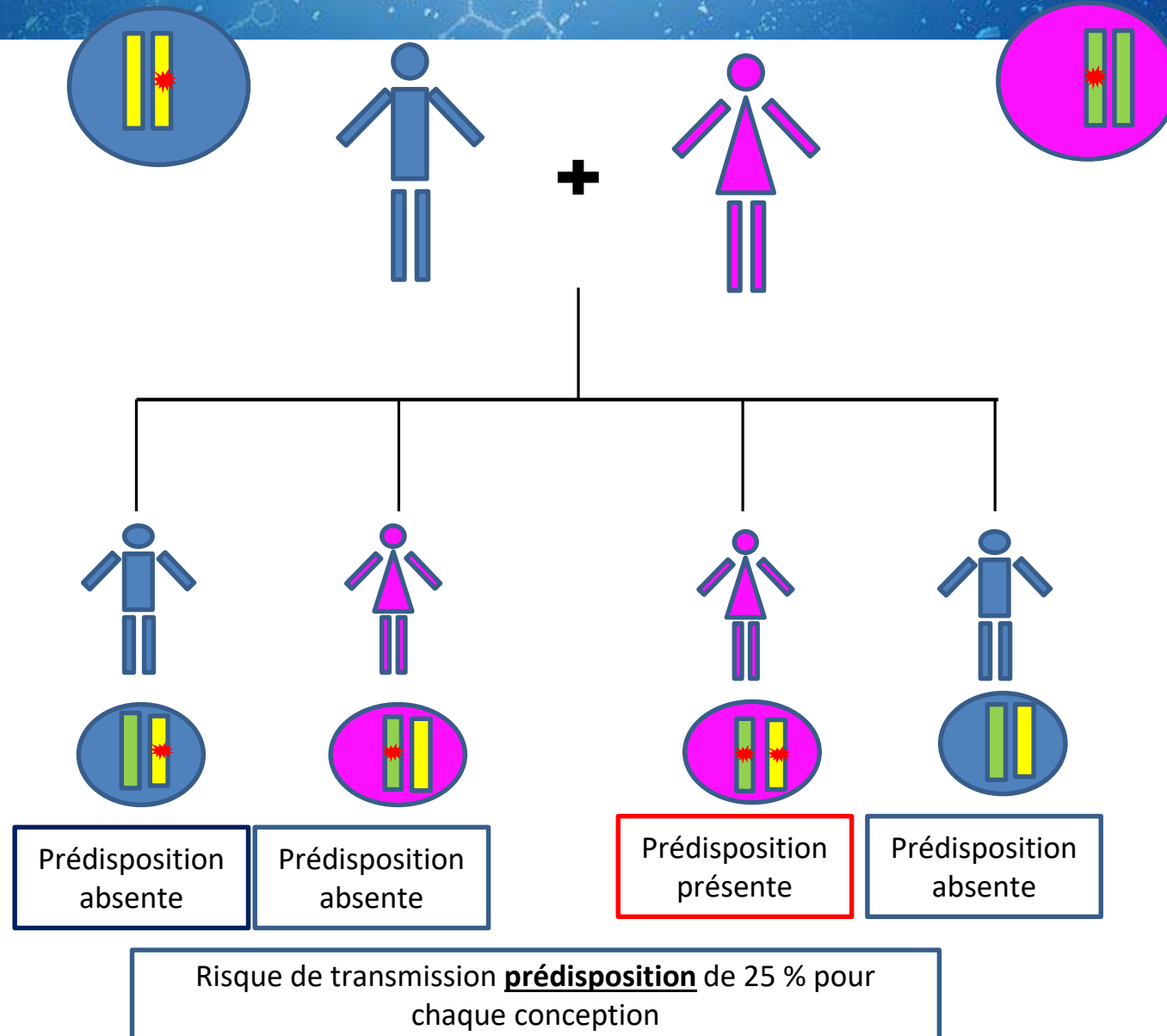
La prédisposition héréditaire au cancer

Mode de transmission autosomique récessif



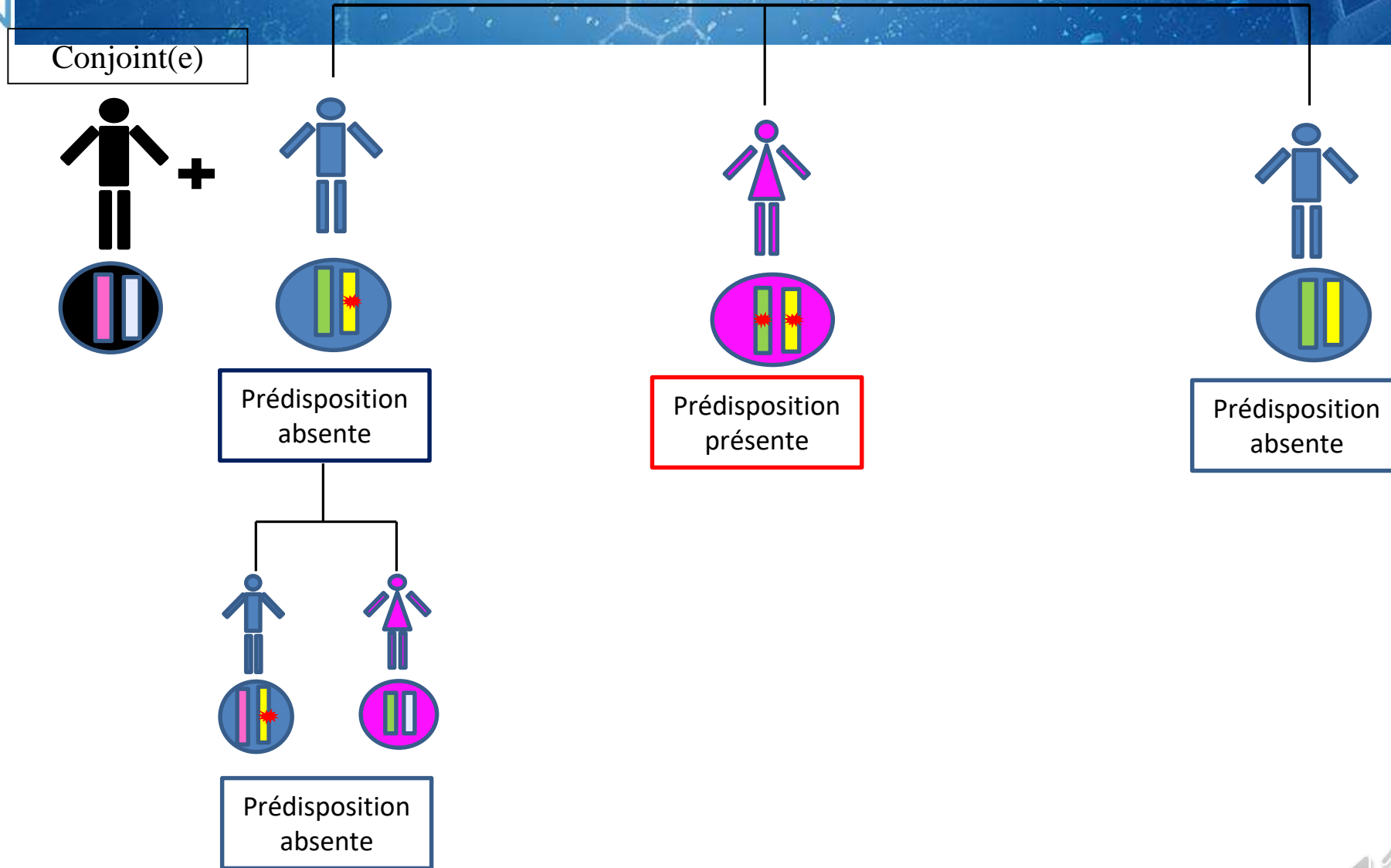
La prédisposition héréditaire au cancer

Mode de transmission autosomique récessif



La prédisposition héréditaire au cancer

Mode de transmission autosomique récessif

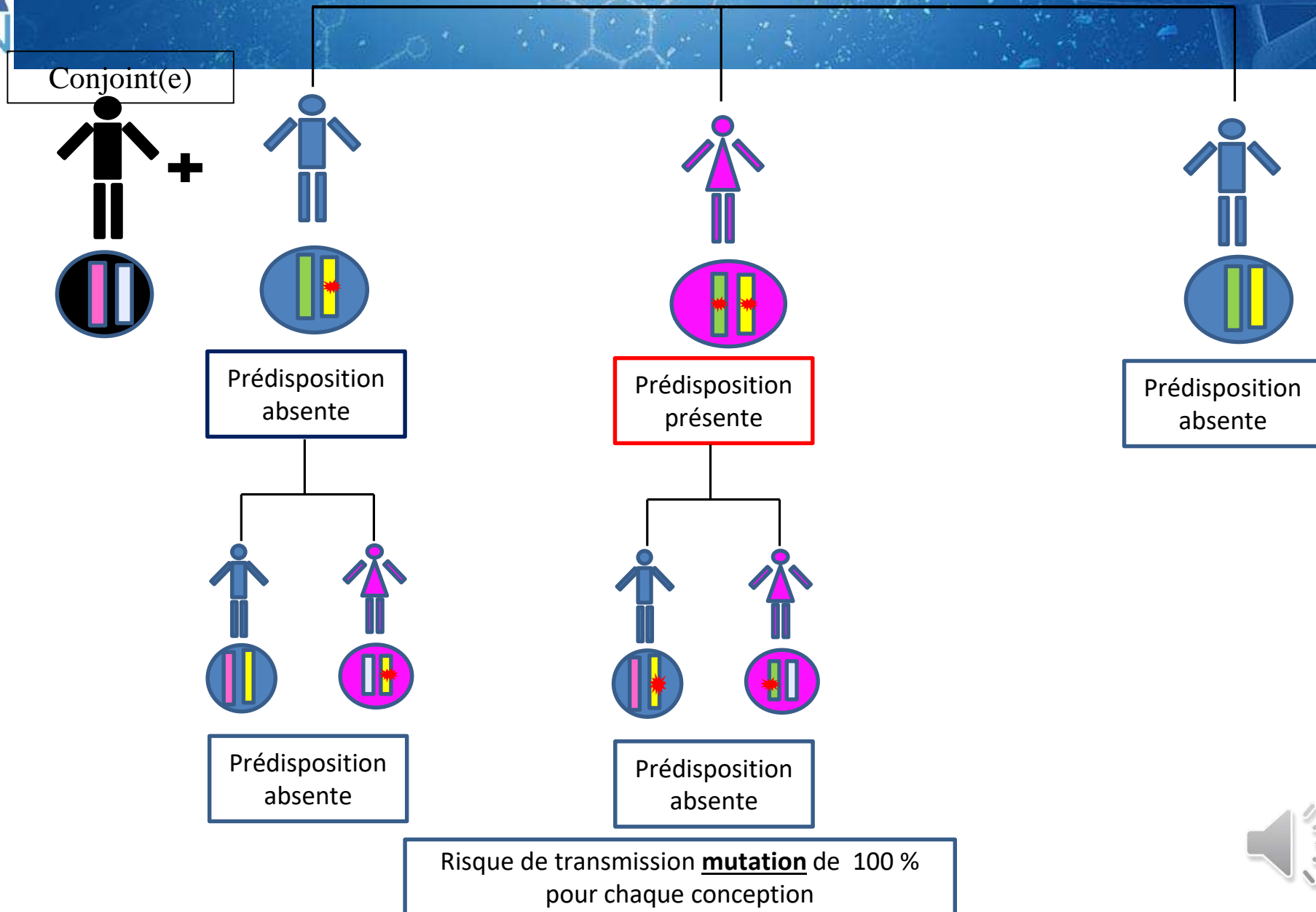


Risque de transmission **mutation** de 50 % pour chaque conception



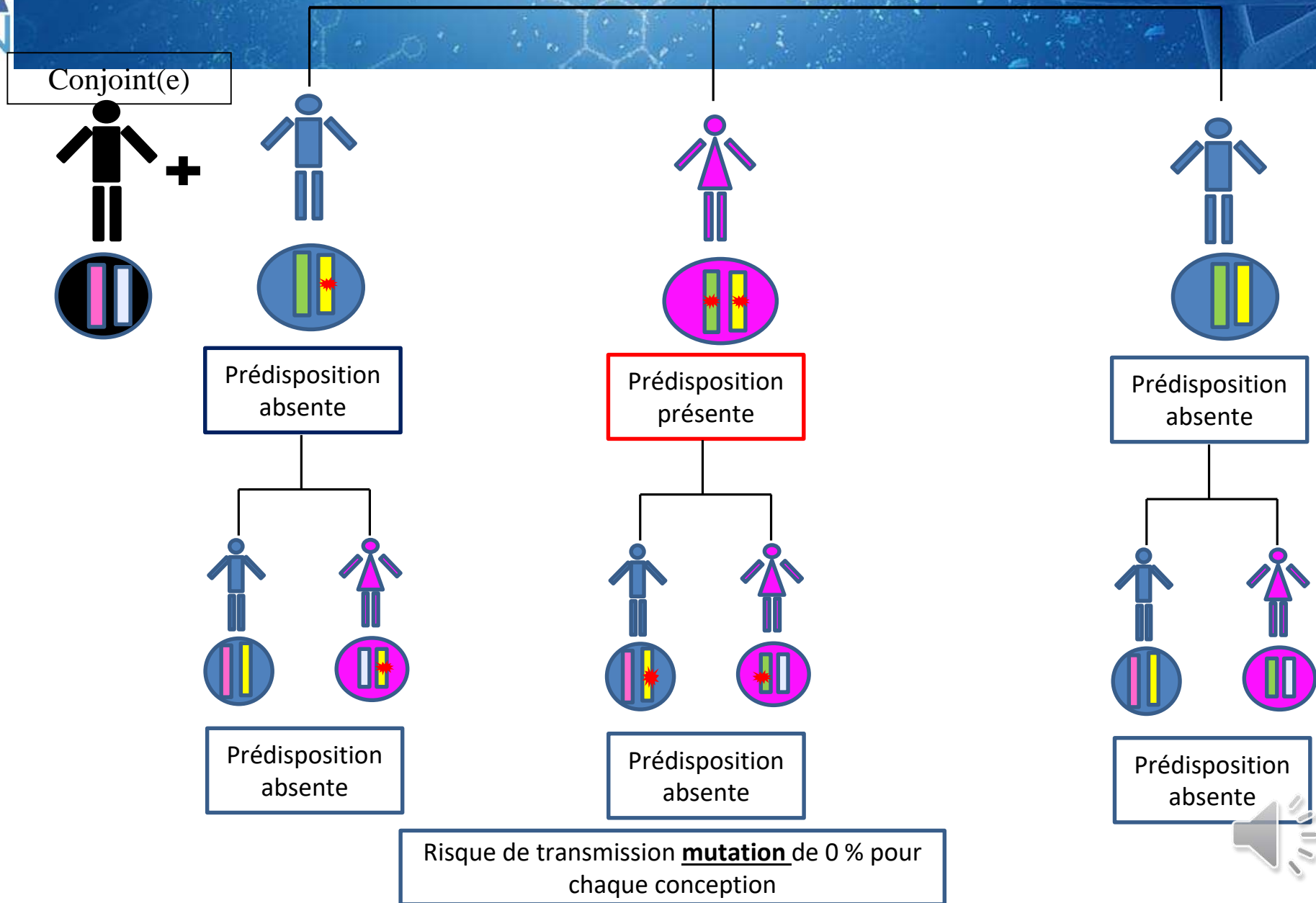
La prédisposition héréditaire au cancer

Mode de transmission autosomique récessif



La prédisposition héréditaire au cancer

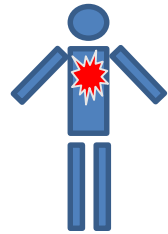
Mode de transmission autosomique récessif



Pénétrance et expressivité

► Pénétrance

Probabilité que la mutation délétère identifiée dans un gène prédisposant soit associée au phénotype correspondant



Risque de cancer (%)

► Expressivité

Présentation phénotypique associée à une mutation délétère dans un gène prédisposant donné (spectre tumoral)



Quels cancers ?



PRÉDISPOSITIONS GÉNÉTIQUES	PRINCIPAUX GÈNES ASSOCIÉS
SYNDROME SEINS-OVAIRES	BRCA1, BRCA2, PALB2, RAD51
SYNDROME DE LYNCH	MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM
ADÉNOMES HYPOPHYSAIRES FAMILIAUX	AIP
ATAXIE-TÉLANGIECTASIE	ATM, MRE11A
CANCER GASTRIQUE DIFFUS FAMILIAL	CDH1
CARCINOME PAPILLAIRE RÉNAL HÉRÉDITAIRE	FH, MET
HYPERPARATHYROÏDISME	CDC73, CASR
MALADIE DE COWDEN	PTEN, PIK3CA, AKT1
MALADIE DE FANCONI	FANC
MALADIE DE VON HIPPEL-LINDAU	VHL
MÉLANOME MALIN FAMILIAL	CDKN2A, MITF, BAP1, POT1, CDK4
NÉOPLASIES ENDOCRINIENNES	MEN1, RET, CDKN1B
NEUROFIBROMATOSES	NF1, NF2, LZTR1, SMARCB1, SPRED1, SMARCE1
PHÉOCHROMOCYTOME-PARAGANGLIOME HÉRÉDITAIRE	SDH, TMEM127, MAX, EPAS1
POLYPOSES ADÉNOMATEUSES FAMILIALES	APC, MUTYH, POLE, POLD1, NTHL1
RÉTINOBLASTOME	RB1
SYNDROME DE BIRT-HOGG-DUBÉ	FLCN
SYNDROME DE BLOOM	BLM
SYNDROME DE CARNEY	PRKAR1A, ARMC5
SYNDROME DE GORLIN	PTCH1, PTCH2, SUFU
SYNDROME DE LI-FRAUMENI	TP53, CHEK2
SYNDROME DE NIJMEGEN	NBN
SYNDROME DE PEUTZ-JEGHERS	STK11
SYNDROME DE POLYPOSE JUVÉNILE	BMPR1A, SMAD4
SYNDROME DE WERNER	WRN
XERODERMA PIGMENTOSUM	XP



Syndromes de prédisposition héréditaire au cancer

PRÉDISPOSITIONS GÉNÉTIQUES	PRINCIPAUX GÈNES ASSOCIÉS
SYNDROME SEINS-OVAIRES	BRCA1, BRCA2, PALB2, RAD51
SYNDROME DE LYNCH	MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM
ADÉNOMES HYPOPHYSIAIRES FAMILIAUX	AIP
ATAXIE-TÉLANGIECTASIE	ATM, MRE11A
CANCER GASTRIQUE DIFFUS FAMILIAL	CDH1
CARCINOME PAPILLAIRE RÉNAL HÉRÉDITAIRE	FH, MET
HYPERPARATHYROÏDISME	CDC73, CASR
MALADIE DE COWDEN	PTEN, PIK3CA, AKT1
MALADIE DE FANCONI	FANC
MALADIE DE VON HIPPEL-LINDAU	VHL
MÉLANOME MALIN FAMILIAL	CDKN2A, MITF, BAP1, POT1, CDK4
NÉOPLASIES ENDOCRINIENNES	MEN1, RET, CDKN1B
NEUROFIBROMATOSES	NF1, NF2, LZTR1, SMARCB1, SPRED1, SMARCE1
PHÉOCHROMOCYTOME-PARAGANGLIOME HÉRÉDITAIRE	SDH, TMEM127, MAX, EPAS1
POLYPOSES ADÉNOMATEUSES FAMILIALES	APC, MUTYH, POLE, POLD1, NTHL1
RÉTINOBLASTOME	RB1
SYNDROME DE BIRT-HOGG-DUBÉ	FLCN
SYNDROME DE BLOOM	BLM
SYNDROME DE CARNEY	PRKAR1A, ARMC5
SYNDROME DE GORLIN	PTCH1, PTCH2, SUFU
SYNDROME DE LI-FRAUMENI	TP53, CHEK2
SYNDROME DE NIJMEGEN	NBN
SYNDROME DE PEUTZ-JEGHERS	STK11
SYNDROME DE POLYPOSE JUVÉNILE	BMPR1A, SMAD4
SYNDROME DE WERNER	WRN
XERODERMA PIGMENTOSUM	XP



Plateforme AURAGEN

- ▶ Plateforme de séquençage à très haut débit
 - ▶ Séquençage d'Exome Entier : ensemble des régions codantes
 - ▶ Séquençage de Génome Entier : ensemble du génome
 - ▶ Transcriptome : ensemble de l'expression génique
- ▶ Indications
 - ▶ Cancer (50 %)
 - ▶ Maladies rares (50 %)
 - ▶ Maladies communes
- ▶ 18 000 génomes / an (2018-2025)
- ▶ Intégration des données génétiques dans la prise en charge du malade



Médecine Génomique



Pré-indication oncologique

- ▶ Cancer pédiatrique en situation de maladie réfractaire ou de rechute avec échec du traitement curatif
 - ▶ Cancers de l'enfant et de l'adolescent
 - ▶ Objectif : orientation vers un essai clinique

- ▶ Cas extrêmes sporadiques
 - ▶ Précoce et / ou Multiples (>3 cancers)
 - ▶ Analyse par panel constitutionnel sans anomalie au préalable

- ▶ Cas extrêmes familiaux
 - ▶ Antécédents familiaux sévères
 - ▶ Analyse par panel constitutionnel sans anomalie au préalable



- ▶ Deux indications en cours de discussion :
 - ▶ Cancer solide de l'adulte < 40 ans, réfractaire au traitement
 - ▶ Leucémie aigue de l'adulte en rechute, éligible à un traitement curatif

