

44<sup>th</sup> JOURNÉES DE LA  
SOCIÉTÉ FRANÇAISE  
DE GÉNÉTOLOGIE ET  
DE PATHOLOGIE  
MAMMAIRE

DU 08 AU 10  
NOVEMBRE  
2023  
Le Corum,  
Montpellier

CONGRÈS  
HYBRIDE

**Pourquoi tant de  
disparités malgré  
les consensus  
La Sénologie dans  
tous ses États**

Organisateurs  
Philippe Rouanet, Krishna B. Clough

INSTITUT  
NATIONAL  
DU CANCER

www.senologie.com

44<sup>èmes</sup> journées de la SFSPM

8 Nov – 10 nov 2023

Le Corum,  
Montpellier

## GÉNÉTIQUE CONSTITUTIONNELLE, GÉNÉTIQUE TUMORALE : UNE NOUVELLE ÈRE

Enquête génétique : enjeux familiaux

Dr Catherine Noguès  
noguesc@ipc.unicancer.fr

**Pas de lien d'intérêt**

**Dr Catherine Noguès**  
Institut Paoli-Calmettes, Marseille  
noguesc@ipc.unicancer.fr

# GÉNÉTIQUE CONSTITUTIONNELLE, GÉNÉTIQUE TUMORALE : UNE NOUVELLE ÈRE

**Années 1980** : épidémiologie (RR, OR), analyse de liaison génétique

**Années 1990** : épidémiologie génétique, BRCA1/2, MMR, réseau consultations OG et laboratoires OG

**Années 2000** : 1<sup>er</sup> plan cancer structurant, montée en puissance du dispositif OG, analyses gènes par gènes

**Années 2010** : 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> plans cancer, arrivée techniques séquençage haut débit, panels de gènes, analyses pangénomiques, arrivée des thérapies ciblées (BRCA1/2 : KO puis KS et autres loc...)

**Années 2020** ... PFMG...A écrire...

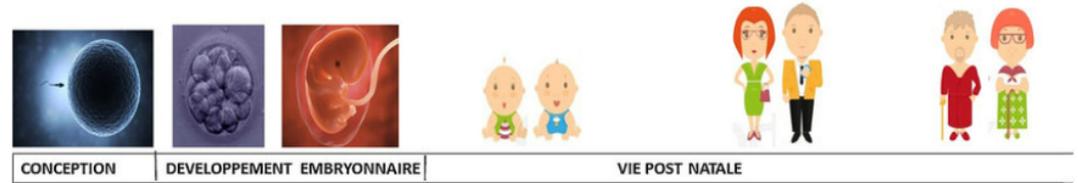
- Une trentaine d'années ont été nécessaires pour que les recherches de prédispositions génétique à des cancers s'installent dans le paysage médical français et international
- Enjeux actuels des tests génétiques: traitement, prévention et conseil génétique pour les apparentés

- Révolution : essor des techniques NGS, amélioration de la sensibilité des techniques d'analyse, du nombre de gènes analysés simultanément (panel de gènes, analyse pangénomique)

- Challenge sur l'interprétation des variants biologiques identifiés

- Challenge sur l'utilité clinique des informations données (monogénique et au delà, PRS...)

# GÉNÉTIQUE CONSTITUTIONNELLE, GÉNÉTIQUE TUMORALE : UNE NOUVELLE ÈRE



Evolution des frontières/ des indications/ porosité entre génétique constitutionnelle et tumorale

Evolution du nombre de gènes analysés simultanément



Prise en compte dans la nouvelle Loi de Bioéthique



## Check list analyse génétique :

- ✓ A partir de quel matériel biologique ? Qui prescrit ?
- ✓ Quels type et TK d'analyse sont réalisés ? Taille panel utilisé, analyse pan génomique ?
- ✓ Pour quelle utilité clinique ?
- ✓ Quels circuits d'information sont organisés?

# Les principes juridiques en vigueur en matière de recours aux tests génétiques

### Circonscription du champ des prescriptions:

- ✓ **En limitant la finalité de tels examens uniquement à des fins médicales ou de recherche scientifique : détournement à d'autres fins pénalement sanctionné, recours aux tests en dehors du cadre médical prohibé par le code pénal**
- ✓ **En entourant de garanties spécifiques la réalisation de ces examens : information préalable et consentement pour un examen des caractéristiques génétiques d'un individu, possibilité de refus de communication des résultats, autorisation des laboratoires, agrément des praticiens biologistes, résultat rendu seulement par médecin prescripteur, déclaration des équipes pluridisciplinaires**
- ✓ **En organisant un système d'information obligatoire de la famille : par le patient ou anonymement par la médiation du médecin en cas de refus (dit « information à la parentèle »)**
- ✓ **En interdisant que l'utilisation des tests puissent être dévoyée : discrimination interdite**

# LOIS

LOI n° 2021-1017 du 2 août 2021  
relative à la bioéthique (1)

NOR : SSAX1917211L

- **Différents points nouveaux à suivre pour notre pratique**
  - **Analyses somatiques pouvant révéler des caractéristiques constitutionnelles**
  - **Données incidentes**
  - **Passerelle recherche - soin**
  - **Analyses personnes décédées**
  - **Conseiller en génétique**
  
- **Groupes de travail en cours Agence de Biomédecine / préparation règles de bonnes pratiques**
  
- **En attente des décrets d'application**

## GÉNÉTIQUE SOMATIQUE (ARTICLE L. 1130-2 DU CSP)

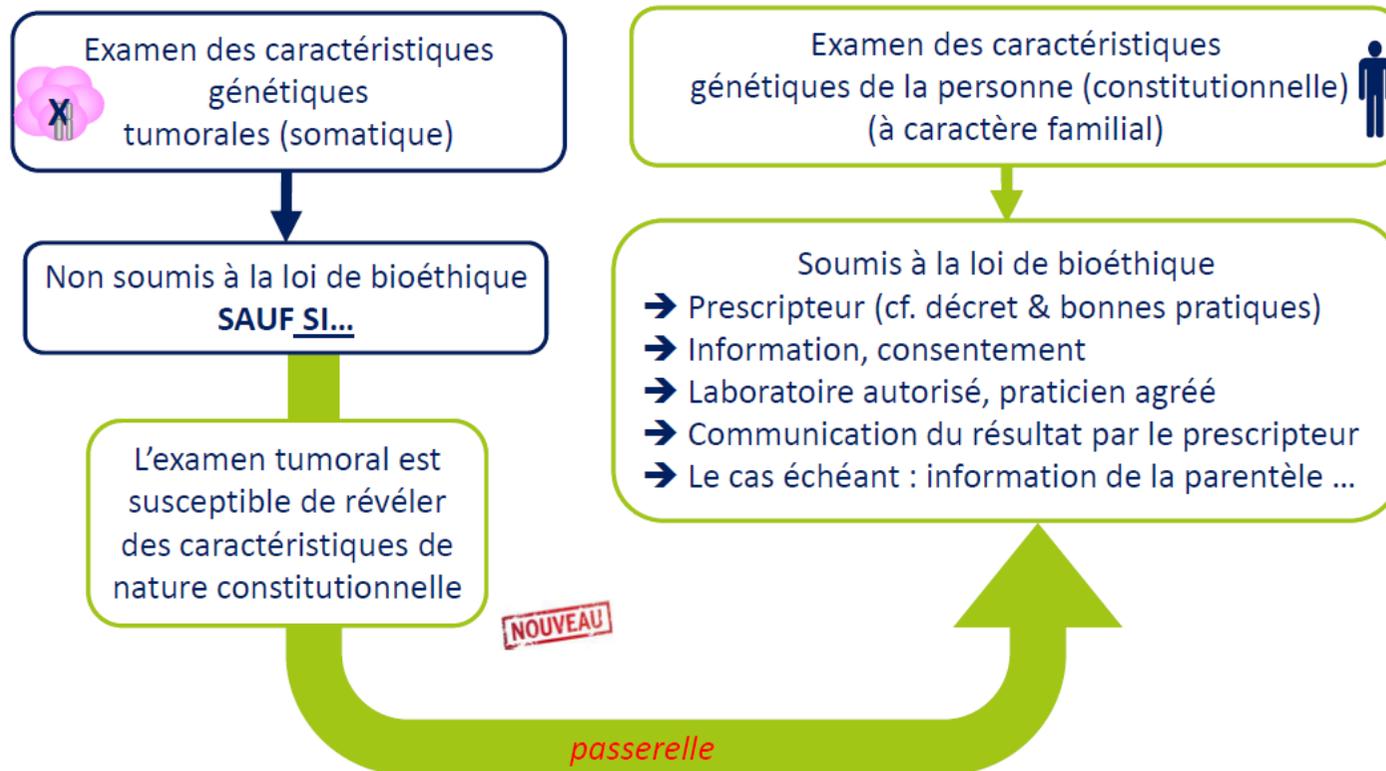
**NOUVEAU**



## Renforcement des enjeux familiaux

- « L'examen des caractéristiques génétiques somatiques consiste à rechercher et à analyser les caractéristiques génétiques dont le caractère hérité ou transmissible est en première intention inconnu. »

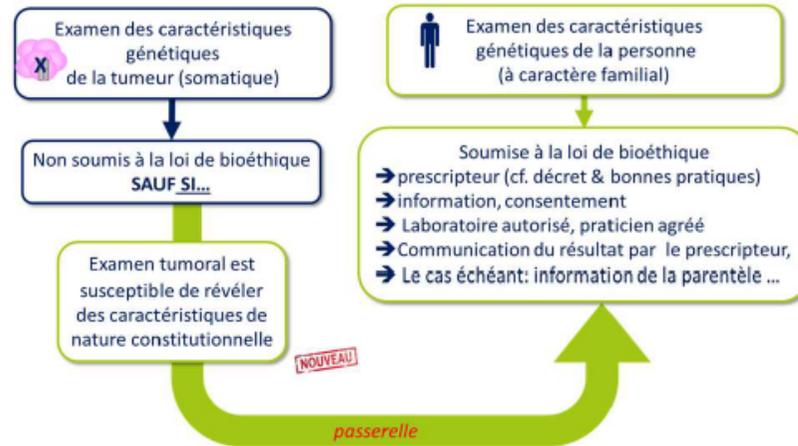
## GÉNÉTIQUE TUMORALE / GÉNÉTIQUE CONSTITUTIONNELLE



# « PASSERELLE » GÉNÉTIQUE TUMORALE → GÉNÉTIQUE CONSTITUTIONNELLE

- (Art L. 1131-2 du code de la santé publique)

## GÉNÉTIQUE TUMORALE / GÉNÉTIQUE CONSTITUTIONNELLE



- ➔ Lorsque les résultats des examens des caractéristiques génétiques somatiques sont susceptibles de révéler des caractéristiques (constitutionnelles) [...] ou rendent nécessaire la réalisation d'examens (constitutionnels), **la personne est invitée à se rendre à une consultation chez un médecin qualifié en génétique pour une prise en charge réalisée dans les conditions de la génétique constitutionnelle.** La personne est informée de la possibilité d'une telle orientation avant la réalisation de l'examen.

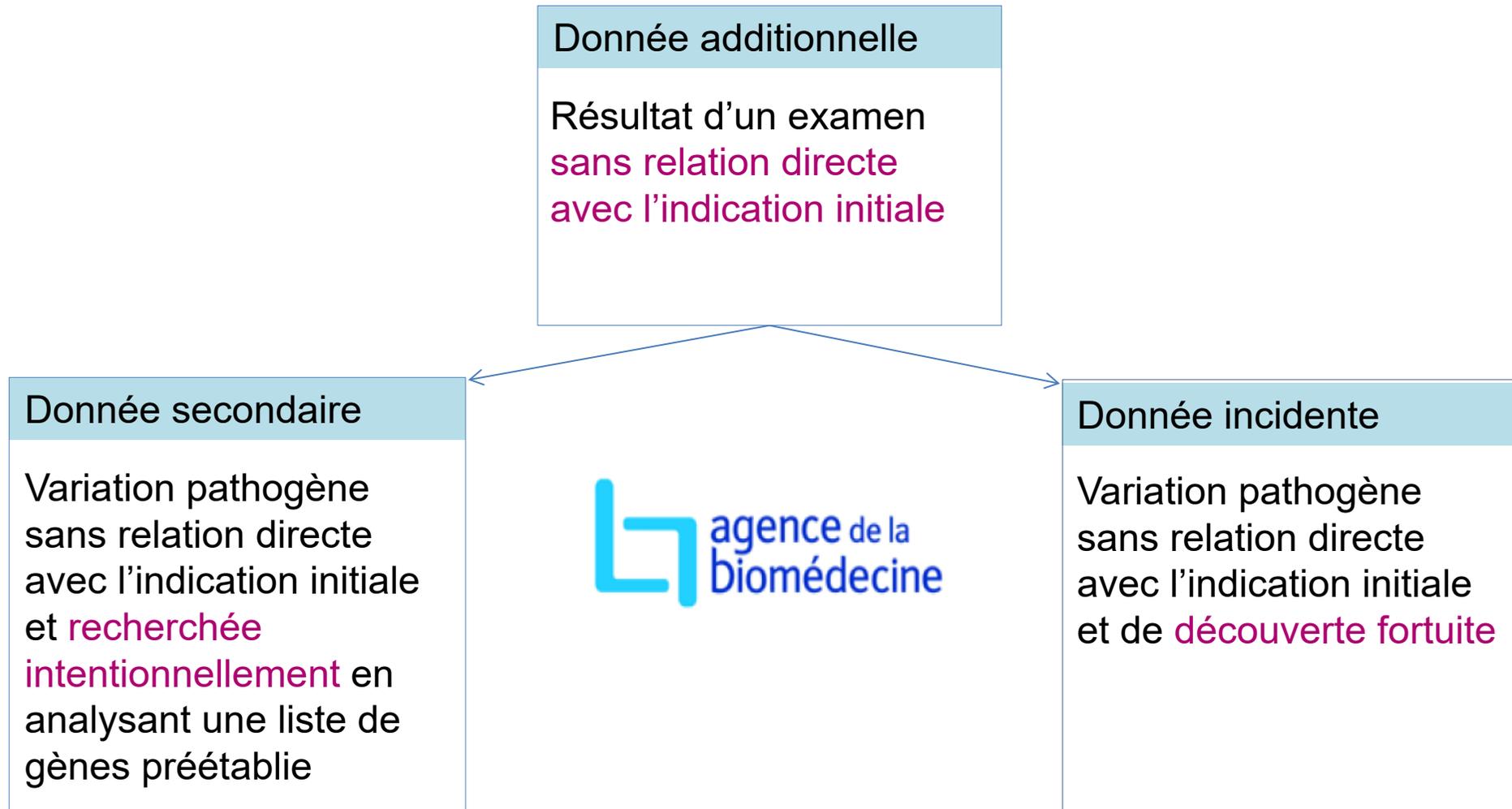
# GÉNÉTIQUE TUMORALE / GÉNÉTIQUE CONSTITUTIONNELLE :

## CE QU'IL FAUT RETENIR DE CETTE PASSERELLE

- **Savoir expliquer ce qui est fait au niveau de la tumeur et les implications éventuelles (orientation en génétique) ; le tracer dans le dossier (*sous réserve décret*)**  
Testing simple *BRCA1/2* versus panel de gènes
- **Adresser en consultation d'oncogénétique ;**
- ✓ **VP identifié sur la tumeur**
  - Vérification caractère germinale (test ciblé)
  - Prise en charge des apparentés
- ✓ **Pas de VP identifié mais critères familiaux** (modalités à voir avec l'équipe référente d'OG)  
Voir si analyse génétique doit être complétée et évaluer niveau risque pour les apparentés pour vous aider ensuite à la prise en charge en ville,
- **Prévoir enquêtes de pratique**

# Définitions données additionnelles

## Renforcement des enjeux familiaux



Groupe de travail préfigurant les BPC en matière de gestion des résultats d'un examen de séquençage pangénomique

### Donnée additionnelle

Résultat d'un examen  
sans relation directe  
avec l'indication initiale

### Donnée secondaire

Variation pathogène  
sans relation directe  
avec l'indication initiale  
et **recherchée**  
**intentionnellement** en  
analysant une liste de  
gènes préétablie

### Donnée incidente

Variation pathogène

GENETICS in MEDICINE | Volume 21 | Number 7 | July 2019  
© American College of Medical Genetics and Genomics  
**ACMG STATEMENT** | Genetics  
inMedicine

The use of ACMG secondary findings recommendations for  
general population screening: a policy statement of the  
American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)

ACMG Board of Directors<sup>1</sup>

- Listes de gènes ACMG seulement établies pour aider à rendre des résultats incidents dans un contexte clinique particulier
- Ne pas les utiliser pour du dépistage en population générale +++  
(« not endorsed by ACMG »)

**Rappel : la Loi de Bioéthique  
n'autorise pas le dépistage  
génétique préconceptionnel ou  
en population**

# ACMG SF v3.2 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: A policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)



David T. Miller<sup>1</sup>, Kristy Lee<sup>2</sup>, Noura S. Abul-Husn<sup>3,4</sup>, Laura M. Amendola<sup>5</sup>, Kyle Brothers<sup>6</sup>, Wendy K. Chung<sup>7</sup>, Michael H. Gollub<sup>8</sup>, Adam S. Gordon<sup>9</sup>, Steven M. Harrison<sup>10</sup>, Ray E. Hershberger<sup>11</sup>, Teri E. Klein<sup>12</sup>, C. Sue Richards<sup>13</sup>, Douglas R. Stewart<sup>14</sup>, Christa Lese Martin<sup>15</sup>; on behalf of the ACMG Secondary Findings Working Group<sup>16,\*</sup>

## ACMG Statement

3

**Table 1** ACMG SF v3.2 gene and associated phenotypes recommended for return as secondary findings from clinical exome and genome sequencing

Phenotype	ACMG SF List Version	MIM Disorder	Gene	Inheritance	Variants to Report <sup>a</sup>
<u>Genes related to cancer phenotypes</u>					
Familial adenomatous polyposis	1.0	175100	<i>APC</i>	AD	All P and LP
Familial medullary thyroid cancer/multiple endocrine neoplasia 2	1.0	155240 171400 162300	<i>RET</i>	AD	All P and LP
Hereditary breast and/or ovarian cancer	1.0 1.0 3.0	604370 612555 114480	<i>BRCA1</i> <i>BRCA2</i> <i>PALB2</i>	AD	All P and LP
Hereditary paraganglioma-pheochromocytoma syndrome	1.0 1.0 1.0 1.0 3.0 3.0	168000 601650 605373 115310 171300 171300	<i>SDHD</i> <i>SDHAF2</i> <i>SDHC</i> <i>SDHB</i> <i>MAX</i> <i>TMEM127</i>	AD	All P and LP
Juvenile polyposis syndrome	2.0	174900	<i>BMPR1A</i>	AD	All P and LP
Juvenile polyposis syndrome/hereditary hemorrhagic telangiectasia syndrome	2.0	175050	<i>SMAD4</i>	AD	All P and LP
Li-Fraumeni syndrome	1.0	151623	<i>TP53</i>	AD	All P and LP
Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer)	1.0	609310 120435 614350 614337	<i>MLH1</i> <i>MSH2</i> <i>MSH6</i> <i>PMS2</i>	AD	All P and LP
Multiple endocrine neoplasia type 1	1.0	131100	<i>MEN1</i>	AD	All P and LP
<i>MUTYH</i> -associated polyposis	1.0	608456	<i>MUTYH</i>	AR	P and LP (2 variants)
NF2-related schwannomatosis	1.0	101000	<i>NF2</i>	AD	All P and LP
Peutz-Jeghers syndrome	1.0	175200	<i>STK11</i>	AD	All P and LP
<i>PTEN</i> hamartoma tumor syndrome	1.0	158350	<i>PTEN</i>	AD	All P and LP
Retinoblastoma	1.0	180200	<i>RB1</i>	AD	All P and LP
Tuberous sclerosis complex	1.0 1.0	191100 613254	<i>TSC1</i> <i>TSC2</i>	AD	All P and LP
von Hippel-Lindau syndrome	1.0	193300	<i>VHL</i>	AD	All P and LP
<i>WT1</i> -related Wilms tumor	1.0	194070	<i>WT1</i>	AD	All P and LP

Liste volontairement courte  
Mise à jour annuelle

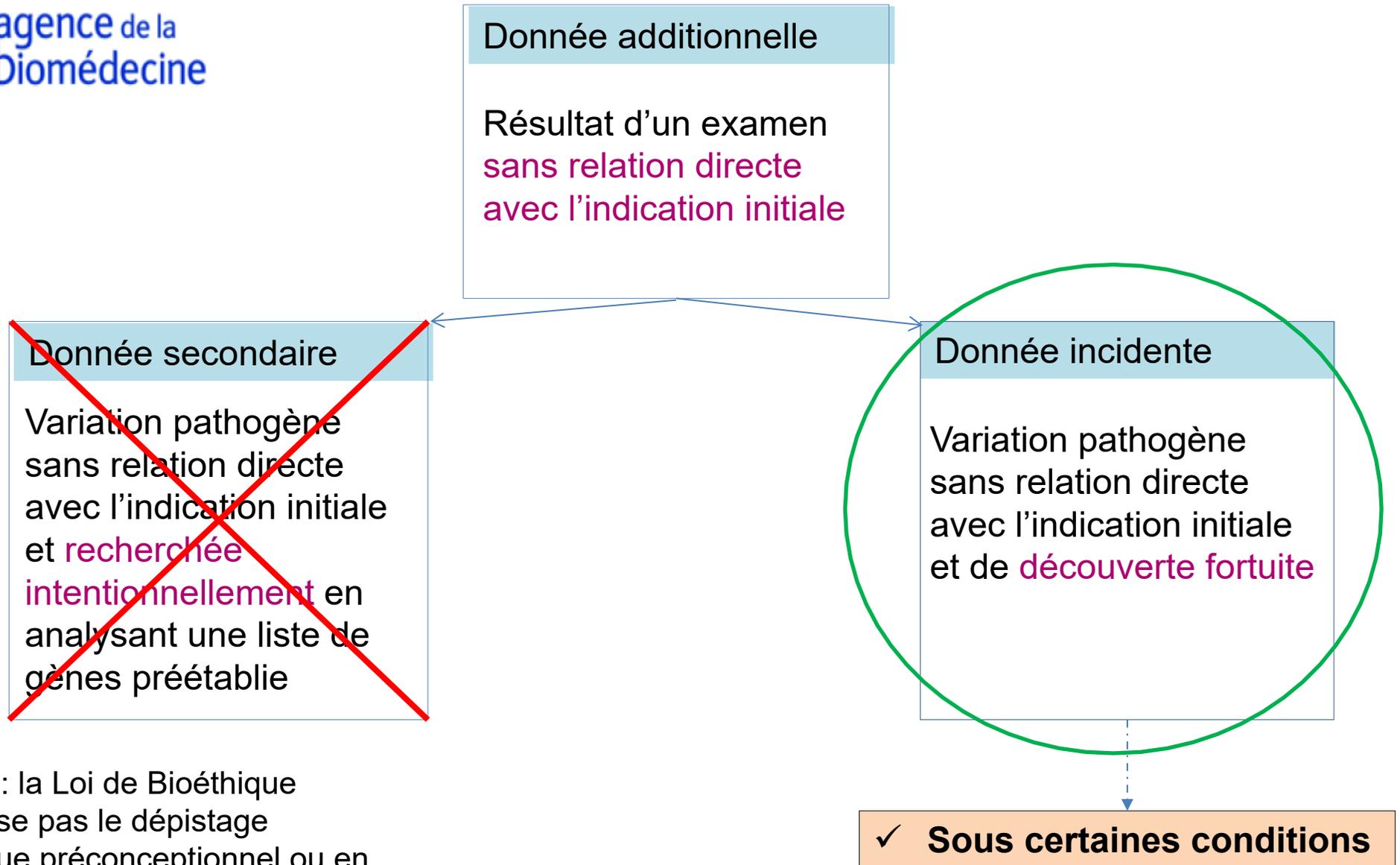
V3.2 : 78 gènes

28 pour phénotype cancer

37 pour cardiovasculaire

4 pour erreurs innées du métabolisme

9 divers phénotypes



Rappel : la Loi de Bioéthique  
n'autorise pas le dépistage  
génétique préconceptionnel ou en  
population

# DONNÉES INCIDENTES ARTICLE 16-10 DU CODE CIVIL

- Le consentement est recueilli après que la personne a été dûment informée :
  - 1° De la nature de l'examen ;
  - 2° De l'indication de l'examen, s'il s'agit de finalités médicales, ou de son objectif, s'il s'agit de recherches scientifiques ;

**NOUVEAU**

3° Le cas échéant, de la possibilité que l'examen révèle incidemment des caractéristiques génétiques sans relation avec son indication initiale ou avec son objectif initial mais dont la connaissance permettrait à la personne ou aux membres de sa famille de bénéficier de mesures de prévention, y compris de conseil en génétique, ou de soins ;

4° De la possibilité de refuser la révélation des résultats [ incidents ] ainsi que des risques qu'un refus ferait courir **aux membres de sa famille** potentiellement concernés, dans le cas où une anomalie génétique pouvant être responsable d'une affection grave justifiant de mesures de prévention, y compris de conseil génétique, ou de soins serait diagnostiquée.

## La donnée incidente : un résultat particulier

- Par définition, en amont de l'analyse, l'information ne pourra être donnée sur la ou les maladies susceptibles d'être diagnostiquée
- La variation incidente est identifiée le plus souvent en situation présymptomatique en dehors de tout contexte familial
- Le biologiste ne peut se voir reprocher de ne pas avoir vu de donnée incidente
- L'utilité clinique de la variation incidente en terme de mesures de prévention, de possibilités de soins et de conseil génétique, devra être soigneusement évaluée, en particulier si elle sort du champ d'expertise du circuit clinico-biologique habituel

## UN PARCOURS DE SOINS MULTIDISCIPLINAIRE

Prescription

Réalisation  
interprétation

Communication du  
résultat

- Quelle information ?
- Qui prescrit notamment l'examen pangénomique ?

- Le praticien agréé peut faire appel à une expertise d'un autre praticien pour l'interprétation de la donnée incidente
- 2 comptes rendus distincts

- Communication du résultat mentionné au compte-rendu
- Revoir les antécédents et la clinique au regard du nouveau diagnostic
- Le cas échéant, orientation vers une consultation spécialisée en lien avec le résultat incident
- Le cas échéant, mise en œuvre du dispositif d'information de la parentèle

→ **discussion clinico-biologique**

Pour la validation de la pertinence d'un résultat incident à mettre au compte rendu (sous réserve du consentement)

# GÉNÉTIQUE CONSTITUTIONNELLE, GÉNÉTIQUE TUMORALE : CE QU'IL FAUT RETENIR POUR LES DONNÉES INCIDENTES

## Situations à risque de mutations incidentes :

### Oncogénéticiens

- Prescription analyse constitutionnelle le plus fréquemment (sang)
- Examen de première intention :
  - A priori non, si utilisation panel HBOC standard
  - Attention si utilisation analyse plus large
- Examen de seconde intention : analyse pangénomique (PFMG) constitutionnelle : **possible (cardiogénétique, maladies récessives ou liées à l'X...)**

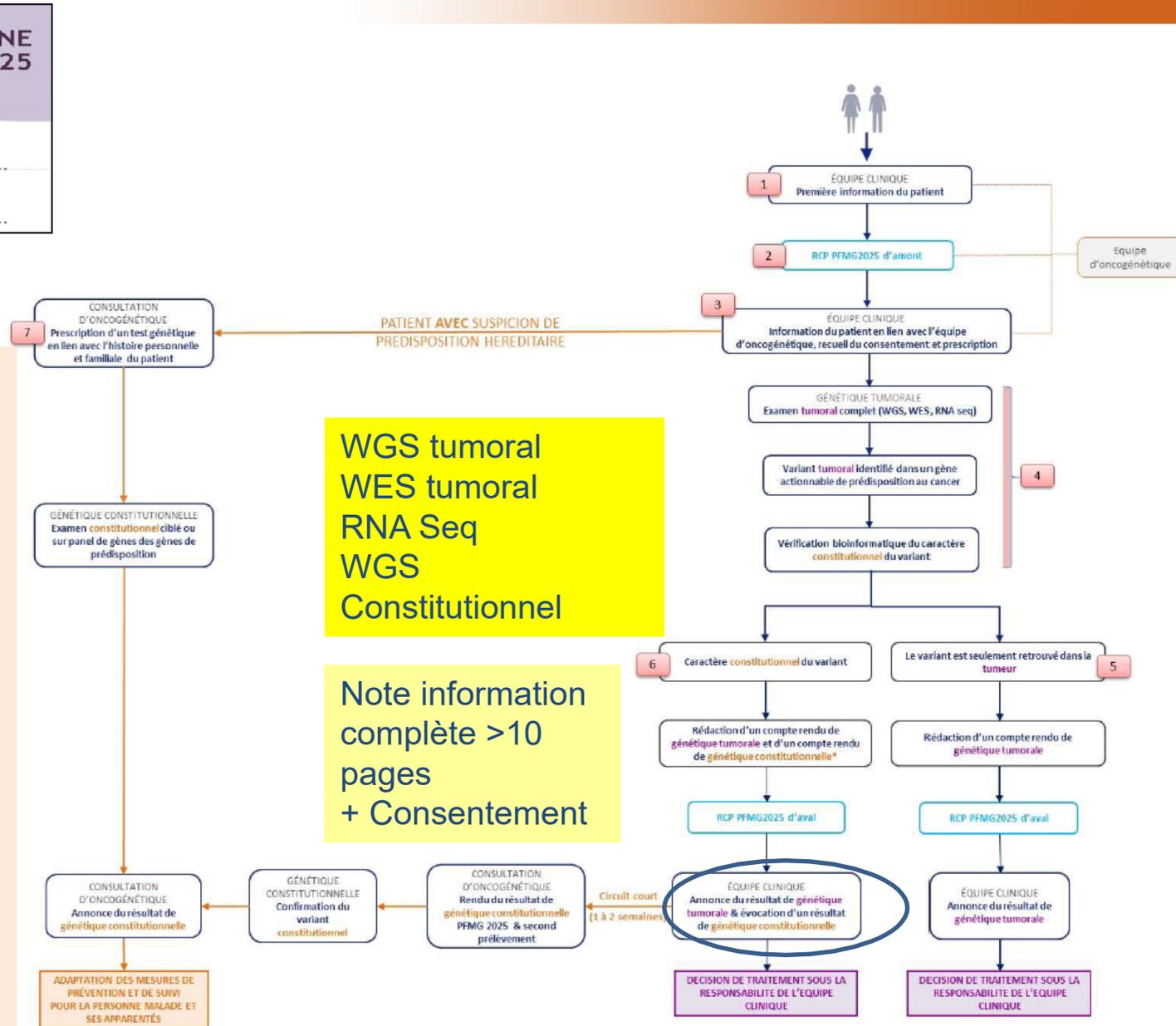
### Oncologues

- Prescription analyse pour caractérisation moléculaire le plus fréquemment (tumeur)
- Vérifier gènes analysés dans les panels tumoraux (en général ciblés cancer)
- Attention si utilisation analyse plus large (ex recherche – tumeur + sang)
- Cancers avancés en échec thérapeutique : analyse pangénomique (PFMG) tumoral + constitutionnelle : **possible**

## PRE INDICATIONS CANCER

- Cancers avancés en échec thérapeutique
- Cancers de primitif inconnu
- Cancers rares pris en charge dans les réseaux cliniques de l'INCa
- Leucémies aiguës en rechute éligibles à un traitement curatif
- Lymphomes B diffus à grandes cellules en rechute ou réfractaire
- Lymphomes de diagnostic incertain
- Cancers et leucémies pédiatriques en échec des traitements curateurs
- Cancers et leucémies pédiatriques au diagnostic

Vers des thérapies ciblées agnostiques



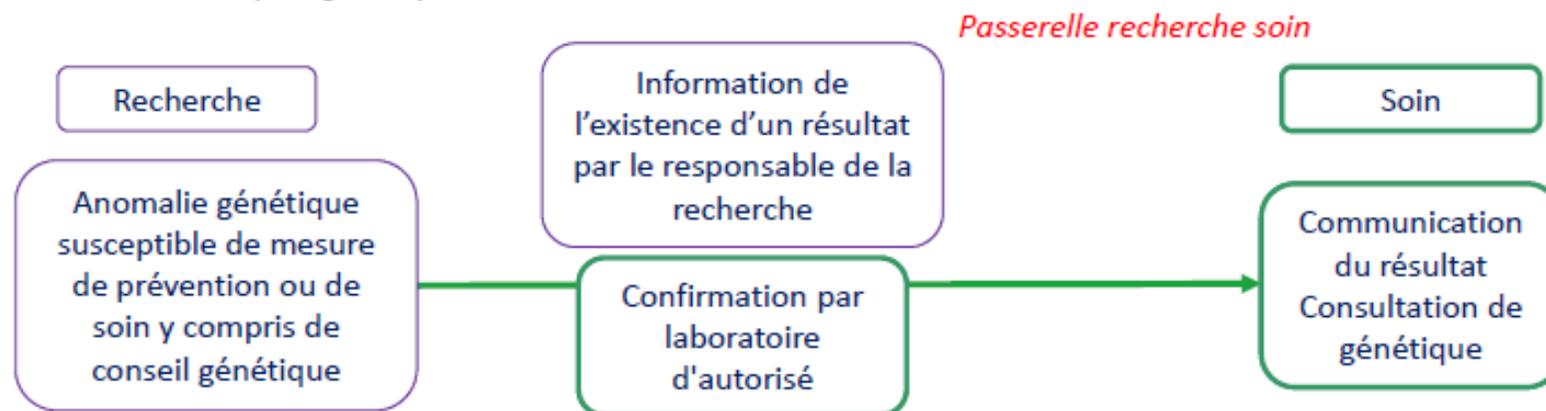
# GÉNÉTIQUE CONSTITUTIONNELLE, GÉNÉTIQUE TUMORALE : CE QU'IL FAUT RETENIR POUR LES DONNÉES INCIDENTES

- En amont analyse, savoir expliquer ce qui est fait et les implications éventuelles (orientation en génétique) ; l'illustrer par des exemples en dehors du champ de la cancérologie ; Recueillir le consentement
- Connaitre les circuits d'aval en génétique (à discuter avec son équipe référente en OG) ; identifier les expertises spécifiques à la donnée incidente (laboratoires et clinique, filières maladies rares)
- Pas d'ouverture au dépistage en population générale sur des listes de gènes préétablies type ACMG

## GÉNÉTIQUE ET RECHERCHE (ARTICLE L.1130-5 DU CSP)

NOUVEAU

- En cas de découverte dans le cadre de la recherche de caractéristiques génétiques pouvant être responsables d'une affection justifiant **des mesures de prévention ou de soins au bénéfice de la personne ou de membres de sa famille** potentiellement concernés, la personne en est informée, sauf si elle s'y est préalablement opposée.
- si ce résultat est **confirmé par un laboratoire de biologie médicale autorisé** [...], le médecin détenteur de l'identité de la personne, contacté par le responsable du programme de recherche, porte alors à la connaissance de la personne, si elle ne s'y est pas opposée, l'existence d'une information médicale la concernant et l'invite à se rendre à une consultation chez un médecin qualifié en génétique pour une prise en charge, sans lui faire part ni des caractéristiques génétiques en cause ni des risques qui lui sont associés. La personne peut sans forme et à tout moment s'opposer à être informée de telles découvertes.
- Le médecin consulté par la personne est informé par le responsable du programme de recherche des caractéristiques génétiques en cause.



# GÉNÉTIQUE CONSTITUTIONNELLE, GÉNÉTIQUE TUMORALE : DE NOUVELLES EXIGENCES ?

## Pourquoi tant de précautions avec l'élargissement des analyses et l'augmentation des prescripteurs ?

- **Expertise des variants identifiés cruciale et évolutive**
  - ✓ Dispositif intégrant les re analyses en fonction des connaissances (moyens)
  - ✓ Bases internationales ; en France, base FrOG pour l'oncogénétique, CAD pour le PFMG
  - ✓ Retour vers les patients en cas de modification classification VSI en VP
- **Expertise discutée et évolutive de l'utilité clinique des VP identifiés**
  - ✓ Les données d'épidémiologie génétique ne sont pas encore consolidées pour un grand nombre de gènes inclus dans certains panels
  - ✓ Pour les gènes les plus connus, estimation des pénétrances en population non sélectionnée à consolider; *attention à l'information à donner aux patients (en particulier chez les indemnes); plus complexe ; utilisation des référentiels habituels, à moduler, bien peser les indications de chirurgie préventive par exemple*
  - ✓ Utiliser Panels de référence (ex panel HBOC - GGC) pour faciliter l'information pour les apparentés des familles.

**Attention à l'hétérogénéité des pratiques en génétique**

**Répercussions décuplées par la dimension familiale ; mauvaise compréhension familiale, méfiance vis-à-vis de professionnels.**

**Savoir expliquer des différences de pratique (international)**

**Importance des référentiels cliniques et de leur mise à jour**

# Estimation des risques tumoraux (pénétrance): des formes familiales aux risques en population

- **Etude Kuchenbaecker (IBCCS++) : 6038 femmes BRCA1, 3820 BRCA2, Etude prospective chez les femmes indemnes ayant une histoire familiale de cancer du sein (3866)**
  - *BRCA1*, risque T Sein à 80 ans : 72% [95%CI: 65-79]
  - *BRCA2*, risque T Sein à 80 ans : 69% [95%CI: 61-77]
- **Etude européenne BCAC : étude d'association à partir de cas consécutifs de cancers du sein non sélectionnés sur l'âge et l'histoire familiale (>50 000 cas, >50 000 témoins)**
  - *BRCA1*, risque T Sein à 80 ans : 53% [95%CI: 42-63]
  - *BRCA2*, risque T Sein à 80 ans : 43% [95%CI: 37-51]
- **Etude « Genotype-first approach in medicine » : cohortes BioMe Biobank et UK Biobank (> 72 000 participants, 3069 familial BC)**
  - *BRCA1*, risque T Sein à 70 ans : 32% [95%CI: 20-45]
  - *BRCA2*, risque T Sein à 70 ans : 32% [95%CI: 23-46]

# Influence of family history on penetrance of hereditary cancers in a population setting

Leigh Jackson,\* Michael N. Weedon, Harry D. Green, Bethan Mallabar-Rimmer, Jamie W. Harrison, Andy R. Wood, Kate S. Ruth, Jess Tyrrell, and Caroline F. Wright

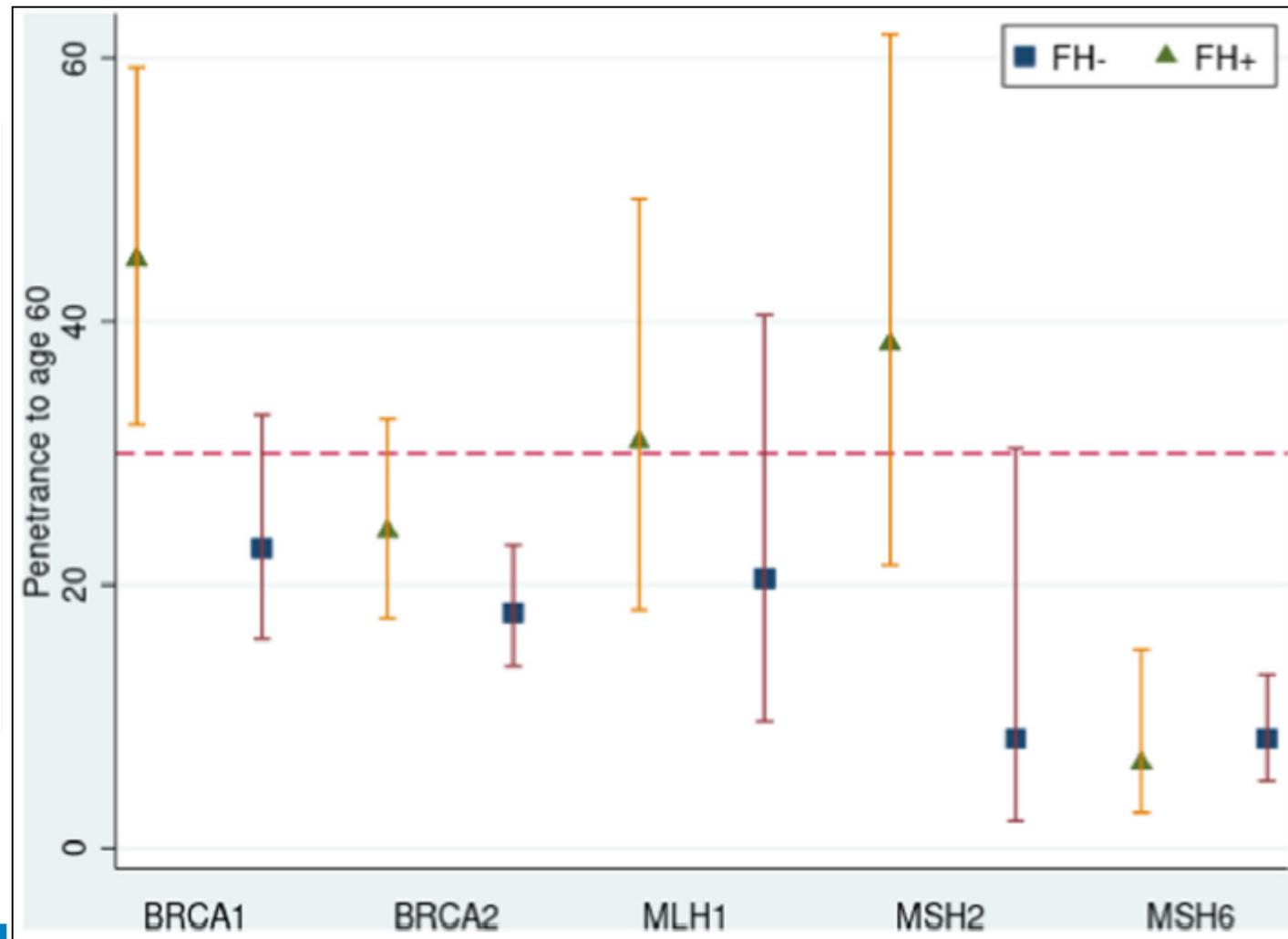
Institute of Biomedical and Clinical Science, University of Exeter College of Medicine and Health, RILD Building, Royal Devon & Exeter Hospital, Barrack Road, Exeter, EX2 5DW, UK

www.thelancet.com Vol 64 October, 2023

eClinicalMedicine  
2023;64: 102159  
Published Online 14  
September 2023  
<https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.102159>

**Background** : We sought to investigate how penetrance of familial cancer syndromes varies with family history using a **population-based cohort**.

**Methods** : We analysed **454,712 UK Biobank participants with exome sequence and clinical data** (data collected between March 2006 and June 2021). We identified participants with a self-reported family history of breast or colorectal cancer [FDR] and a pathogenic/likely pathogenic variant in the major genes responsible for hereditary breast cancer or Lynch syndrome.



# UNE GÉNÉTIQUE PLUS COMPLEXE ?

- De rares variants pathogènes (cancers héréditaires) à des polymorphismes fréquents, facteurs de susceptibilité
- Vers des estimations individuelles de risque combinant des facteurs modificateurs génétiques ou non
- Personnaliser la prise en charge

A prendre en compte :

- ✓ VP de gènes mendéliens
- ✓ Histoire familiale
- ✓ Année de naissance
- ✓ Fdr non génétique
- ✓ PRS
- ✓ ...

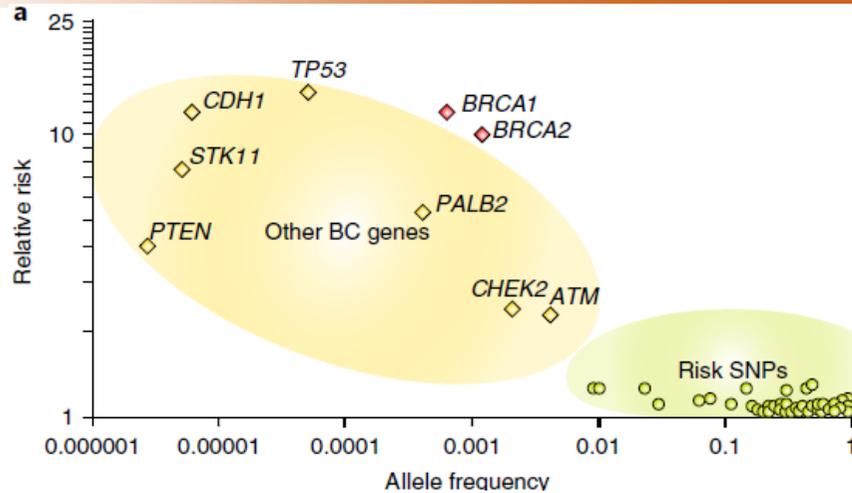
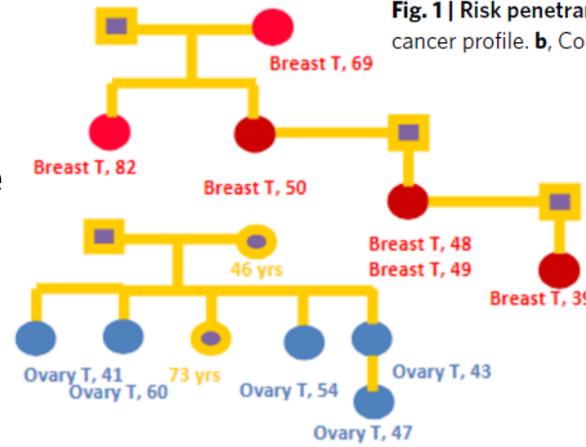
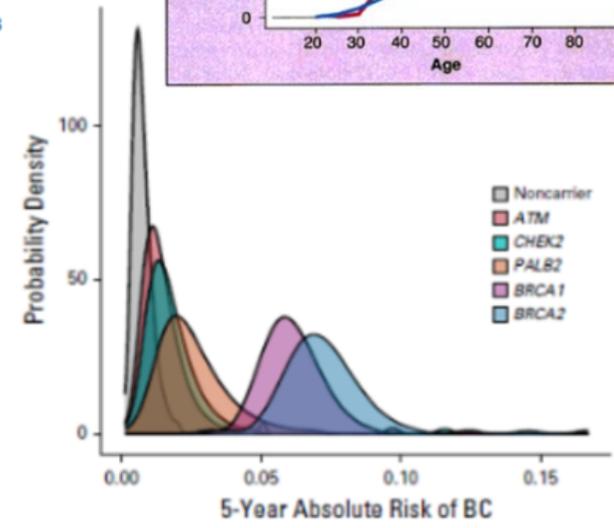
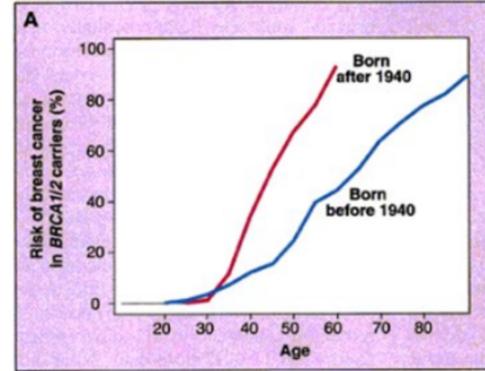


Fig. 1 | Risk penetrance profiles for genetic susceptibility factors. a, Breast cancer profile. b, Colorectal cancer profile.



Turnbull et al, Nature Genetics 2018; King et al, Science 2003; Gao et al, JCO 2021

## Des résultats d'analyse génétique plus complexes

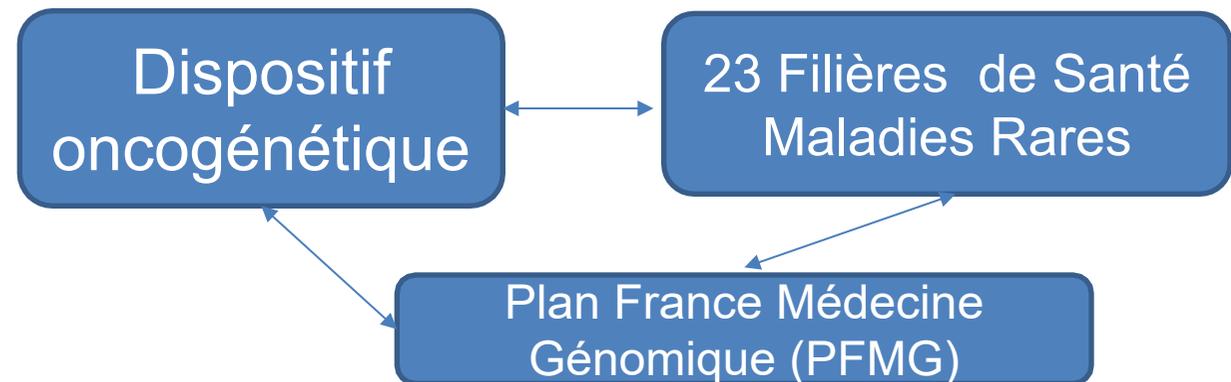
### Savoir orienter vers les circuits adéquats

#### Des conditions nécessaires

- ✓ L'équipe clinique doit être associée à une équipe d'oncogénétique (informations à donner, orientation de la personne malade en cas d'altération tumorale) : formalisation des partenariats très souhaitable
- ✓ Formations spécifiques à encourager : Cours universitaires, Sociétés Savantes, INCa.
- ✓ Respect des exigences réglementaires sur les analyses tumorales et constitutionnelles :

Couverture territoire adéquate et équitable (accès, moyens)

#### Savoir faire enrichi



## Parcours en oncogénétique

# Parcours classique

## Parcours théranostique (testing)

Parcours liée à la découverte d'une mutation dans le cadre d'une **analyse pangénomique** (constitutionnelle ou tumorale) prescrite pour une **indication cancer ; mutation en rapport ou non avec l'indication**

Parcours liée à la découverte d'une mutation dans le cadre d'une analyse **pangénomique** prescrite pour une **autre indication**

Tests génétiques en vente libre

## En conclusion

Evolution importante des modes d'entrée de nos patients

Beaucoup plus d'interactions nécessaires entre cliniciens

Domaine encore très évolutif avec nécessité de MAJ régulière référentiels et d'évaluation scientifique

# Merci de votre attention

**Dr Catherine Noguès**  
Institut Paoli-Calmettes, Marseille  
[noguesc@ipc.unicancer.fr](mailto:noguesc@ipc.unicancer.fr)