

Unité d'oncogénétique

L'oncogénétique est une discipline médicale récente, axée sur la prise en charge du risque familial de cancers. En effet, près de 5% des cancers diagnostiqués sont liés à la présence d'altérations génétiques constitutionnelles, c'est-à-dire présentes dans toutes les cellules de l'organisme.

CETTE DISCIPLINE CONNAIT UN RÉEL ESSOR, CHAQUE ANNÉE LE NOMBRE DE CONSULTATIONS D'ONCOGÉNÉTIQUE ET D'ANALYSES MOLÉCULAIRES AUGMENTE.

L'Institut Bergonié est reconnu pour le diagnostic génétique des formes héréditaires de cancers du sein et de l'ovaire (gènes *BRCA1*, *BRCA2* et *PALB2*), du syndrome de Lynch prédisposant aux cancers colorectal et de l'endomètre (gènes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* et *PMS2*), du syndrome de Cowden (gène *PTEN*) et du syndrome de Gorlin (gène *PTCH1*).



Clinique

Les consultations d'oncogénétique sont réalisées par des médecins et des conseillères en génétique. La plupart du temps, un patient est invité à consulter en oncogénétique par un médecin (oncologue, généraliste...) qui a noté une agrégation familiale de cancers plus importante qu'en population générale.



La consultation débute alors par une enquête génétique avec la constitution d'un arbre généalogique le plus complet possible. Plusieurs questions sont posées :

Quels sont les membres de la famille atteints de cancer ?

Quel âge avaient-ils au moment du diagnostic ?

Quel lien de parenté ?

L'enquête va ainsi porter sur l'histoire des cancers des deux branches de la famille, maternelle et paternelle.

Au terme de cette enquête familiale, le risque individuel peut être évalué. Au sein de la famille, le praticien recherche le membre dont la probabilité est la plus forte de trouver une altération génétique prédisposant au cancer, rendant ainsi compte du phénotype tumoral familial. Ce membre est alors appelé « Cas Index ». Une analyse des gènes de prédisposition au cancer sera préférentiellement entreprise chez cette personne. Selon les résultats de l'analyse génétique du Cas Index, ses apparentés pourront être invités à consulter en oncogénétique.



AVANT D'ENTREPRENDRE UNE ANALYSE GÉNÉTIQUE CONSTITUTIONNELLE, IL EST INDISPENSABLE DE FAIRE SIGNER AU PATIENT UN FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ POUR L'ANALYSE DE SES CARACTÉRISTIQUES GÉNÉTIQUES.

Biologie



Au terme de la consultation, un prélèvement est réalisé, habituellement constitué d'un échantillon sanguin et d'un recueil jugal, ce dernier permettant de confirmer, si nécessaire, le résultat obtenu sur un échantillon biologique indépendant.

Après extraction de l'ADN (c'est-à-dire de l'information génétique) contenu dans les noyaux des cellules sanguines, celui-ci va être amplifié à l'aide d'un automate par système de PCR (Polymerase Chain Reaction).

Cette technique permet d'obtenir d'importantes quantités des fragments d'ADN d'intérêt qui pourront alors être analysés à la recherche de deux types d'altérations : les mutations ponctuelles d'une part (substitution, duplication, suppression d'une base de l'ADN par exemple) et les réarrangements de grande taille d'autre part (délétion ou duplication de larges fragments de gènes).



Thermocycleur de PCR



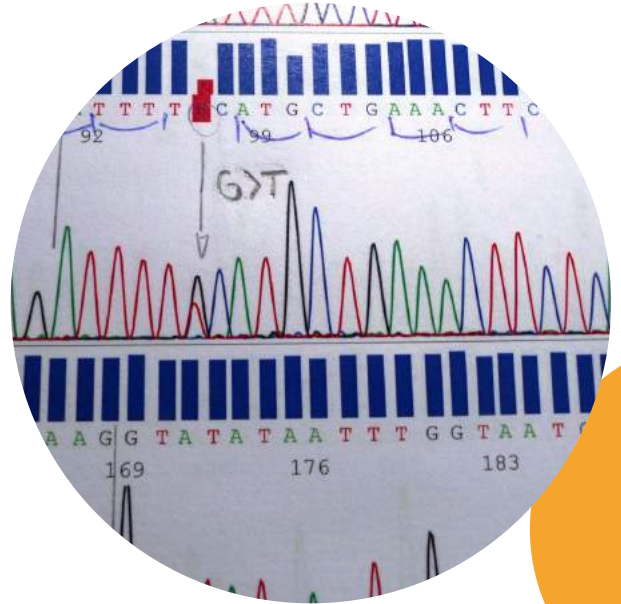
Séquenceur de Nouvelle Génération

Après amplification, un séquençage de nouvelle génération par NGS est réalisé sur le prélèvement sanguin du Cas Index afin d'analyser un large panel de gènes impliqués dans les prédispositions héréditaires au cancer.

Biologie

A l'issue de cette analyse, deux types de résultats sont possibles : présence ou absence d'une variation génétique. Dans le cas où une altération est mise en évidence, le rôle de l'oncogénéticien est alors d'interpréter cette variation et de lui attribuer l'une des 5 classes suivantes de pathogénicité :

- Classe 1 : variant bénin
- Classe 2 : variant probablement bénin
- Classe 3 : variant de signification inconnue
- Classe 4 : variant probablement pathogène
- Classe 5 : variant pathogène



Substitution d'un G par un T

Cas Index :

Dans le cas où aucune altération délétère n'est détectée chez le Cas Index, l'origine génétique constitutionnelle ne peut pas être prouvée. Cela ne permet pas d'exclure définitivement une origine génétique (présence d'une mutation dans un autre gène non analysé, connaissances en génétique non exhaustives à l'heure actuelle...) mais permet néanmoins d'exclure une altération dans les gènes majeurs de prédisposition.

Dans le cas où une altération délétère ou probablement délétère est mise en évidence dans un gène majeur de prédisposition au cancer, cela permet d'expliquer la cause du cancer.

Ce résultat autorise alors la recherche ciblée de cette mutation chez les apparentés après consultation d'oncogénétique et consentement de ces derniers.

Biologie

Apparentés :

Si l'altération présente chez le Cas Index est retrouvée chez l'apparenté testé, ce dernier est donc porteur de la prédisposition héréditaire au cancer, l'exposant alors à une majoration des risques tumoraux et justifie l'orientation vers un programme de suivi adapté.

Dans le cas contraire, cet apparenté n'est pas porteur de la prédisposition héréditaire familiale et son risque de développer un cancer est équivalent à celui de la population générale.

Quel que soit le résultat, celui-ci est rendu au cours d'une consultation d'oncogénétique spécifique et un programme personnalisé de soin est proposé avec notamment le soutien d'une équipe de psychologues.

Le laboratoire d'oncogénétique réalise également des analyses somatiques, c'est-à-dire sur des cellules tumorales et non sur des cellules germinales, à la recherche d'une mutation délétère dans certains gènes majeurs de prédisposition au cancer dans un but théranostique. En effet, en cas de mutation délétère caractérisée, le patient pourra bénéficier d'un traitement personnalisé.

