



# Génétique Médicale

## Tour été 2023

**Thomas COURTIN** CCA en Génétique Médicale, UPC, Paris

**Camille PORTERET** DES de Génétique Médicale, Poitiers

**Clément SAUVESTRE** DES de Génétique Médicale, Bordeaux

# DES de Génétique Médicale

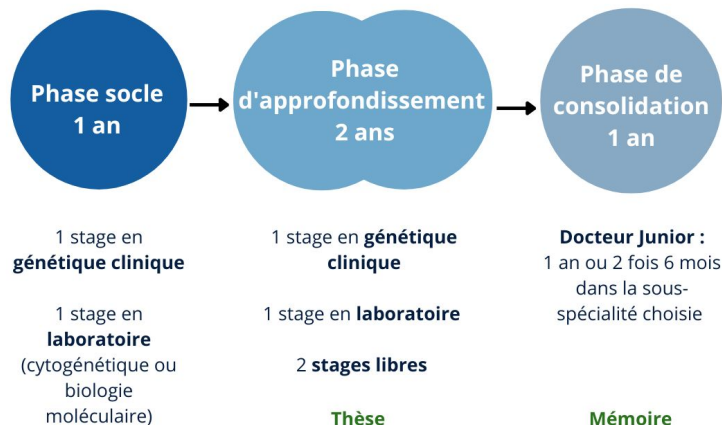


SIGF - Société des Internes et jeunes Généticiens de France



## DES de Génétique Médicale

4 ans



+ DU/DIU, Master 2 Recherche... (optionnels)



Boîte contact : [contact@interne-genetique.org](mailto:contact@interne-genetique.org)  
VP formation : [formation@interne-genetique.org](mailto:formation@interne-genetique.org)  
Présidence : [presidence@interne-genetique.org](mailto:presidence@interne-genetique.org)



Site internet : <https://interne-genetique.org>



Page FB : SIGF - Société des Internes et jeunes Généticiens de France  
<https://www.facebook.com/sigf.genetique>



Instagram : [sigf\\_genetique](https://www.instagram.com/sigf_genetique)



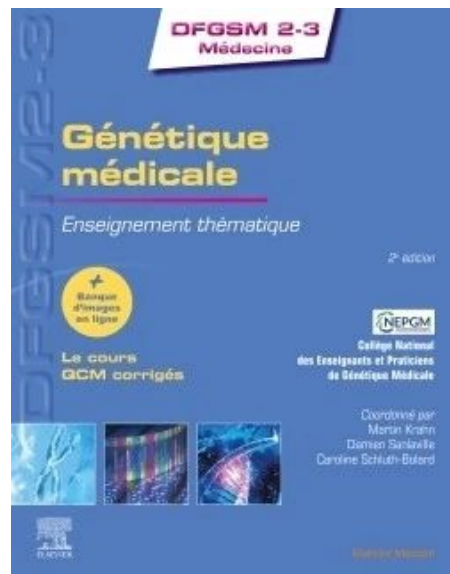
Twitter : [SIGF\\_genetique](https://mobile.twitter.com/sigf_genetique)  
[https://mobile.twitter.com/sigf\\_genetique](https://mobile.twitter.com/sigf_genetique)



LinkedIn : Société des Internes et Jeunes Généticiens de France  
<https://www.linkedin.com/company/80384675/>



# Items de Génétique Médicale



N°	Titre	Collège en écriture	Collège en relecture
22	Maladies rares	Génétique médicale (CNEPGM)	
45	Spécificités des maladies génétiques. (voir item 9)	Génétique médicale (CNEPGM)	Pédiatrie (CNPU)
46	Médecine génomique	Génétique médicale (CNEPGM)	
291	Cancer : cancérogénèse, oncogénétique	Médecine moléculaire (CNBBMM)	Biologie Cellulaire (ANEBC) • Cancérologie (CNEC)

28. Trisomie 21 (syndrome de Down)

29. Mucoviscidose : du gène à la médecine de précision

30. Syndrome de l'X fragile

31. Maladies rares

32. Médecine génomique

# Le diagnostic prénatal



Le dépistage combine :

- Age maternel
- Clarté nucale
- Marqueurs sanguins

DPN si :

- Risque  $>1/50$
- ATCD génétiques
- Signes d'appels écho

Modalités :

- Choriocentèse (11SA)
- Amniocentèse (14SA)
- Sang foetal (20 SA)



# DPN : cadre législatif (1)



*«le diagnostic prénatal s'entend des pratiques médicales, y compris l'échographie obstétricale et fœtale, ayant pour but de détecter in utero chez l'embryon ou le fœtus une affection d'une particulière gravité ». Article L2131-1 du code de la santé publique.*

- s'appuie à la fois sur l'imagerie fœtale (échographie, IRM, scanner) et/ou sur des **analyses génétiques réalisées à partir d'un prélèvement fœtal.**

a pour objectif **d'établir un diagnostic afin de proposer aux parents des thérapeutiques pour l'enfant à naître, de les aider à se préparer à l'accueillir ou de leur laisser la possibilité d'interrompre la grossesse.**

- si la femme enceinte en fait la demande une interruption médicale de la grossesse (IMG) pourra être **réalisée « s'il existe une forte probabilité que l'enfant à naître soit atteint d'une affection d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic ».** lois de bioéthique n° 94-654 du 29 juillet 1994 révisée en 2004, 2011 et 2013 et le Décret n° 2002-778 du 3 mai 2002

## DPN : cadre législatif (2)



Les équipes pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN) : seules compétentes pour délivrer, le cas échéant, une attestation de gravité qui rendrait licite une interruption médicale de grossesse.

agrées par l'ABM : composées obligatoirement un gynécologue-obstétricien, un généticien, un pédiatre, un pédiatre exerçant en néonatalogie, un échographiste, un psychiatre ou un psychologue et un conseiller en génétique.

Il n'existe pas de limite de terme pour l'IMG.

# La Trisomie 21



## Notions à connaître :

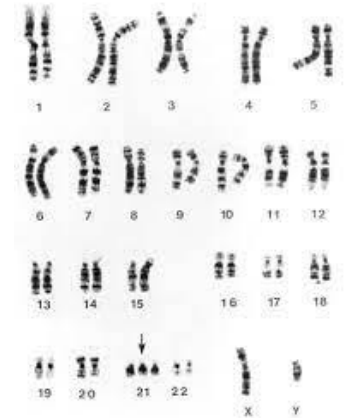
Dépistage prenatal

Bases génétiques

T21 libre (le plus fréquent) / robertsonienne / mosaïque (variabilité phénotypique)

Clinique

- Dysmorphie
- Présentation neurologique initiale : hypotonie et hyperlaxité (Moro ~)
- Développement : Retard psycho-moteur / intellectuel
- Bilan malformatif +++ (cardio/digestif)



# Le syndrome de l'X Fragile (1/2)



## SYNDROME DE L'X FRAGILE - 45

2<sup>e</sup> cause génétique de déficience intellectuelle (DI) après la trisomie 21

1<sup>ère</sup> cause de déficience intellectuelle familiale

Cause de 2 % des DI chez les ♂ et 1 % des DI chez les ♀

1<sup>ère</sup> cause génétique de TSA

Diagnostic difficile sur des bases cliniques (signes discrets et peu spécifiques) → **recherche systématique devant toute DI**

*Dysmorphie : tout est « grand », pas d'anomalies au niveau des yeux*

Macrocéphalie relative  
Front haut et large

Visage allongé et étroit  
Grandes oreilles décollées

Lèvres épaisses et éversées  
Palais ogival  
Malpositions dentaires

Prognathisme  
Menton pointu en avant



## Chez l'homme porteur d'une mutation complète

A

- *Déficience intellectuelle constante*
  - Retard de développement prédominant sur le langage
  - DI modérée à sévère (QI < 50)
  - Troubles des apprentissages
- *Troubles du comportement*
  - TDAH, impulsivité, intolérance à la frustration
  - Anxiété, timidité
- *Troubles du spectre autistique* (50 %)
- *Troubles du sommeil*
- *Macro-orchidie* (APRÈS la puberté)
- *Dysmorphie faciale*
- Epilepsie (20%)
- Avance staturale
- Otites répétées
- Hyperlaxité articulaire
- Pieds plats
- Scoliose
- Prolapsus mitral
- Reflux vésico-urétéral
- Strabisme, myopie

## Chez les ♀ mutation complète :

- 50% de difficultés cognitives (sévérité variable)
- 50% QI partie basse de la normale
- *Troubles relationnels, anxiété*
- Pas ou peu d'éléments dysmorphiques

**Compensation partielle** par le X normal (biais d'inactivation)



# Le syndrome de l'X Fragile (2/2)



Nombre de triplets CGG	Etat	Phénotype	
		Homme	Femme
6 – 44	Normal	RAS	
4 – 54	Intermédiaire	Normal, risque de transmission d'une prémutation	
55 – 200 sans hyperméthylation	<b>Prémutation</b>	<b>FXTAS (40%)</b> Risque de transmission d'une prémutation à une fille	<b>IOP (20 %)</b> <b>FXTAS (16%)</b> Risque de transmission d'une prémutation ou d'une mutation (si $\geq 100-110$ ) <b>= <u>risque d'avoir un fils atteint d'X-fragile</u></b>
$\geq 200$ avec hyperméthylation	<b>Mutation complète</b>	<b>X-fragile (100 %)</b>	<b>Troubles cognitifs (50 %)</b> <b><u>Risque d'avoir un fils atteint d'X-fragile</u></b>

## Prémutation = instabilité lors de la transmission

- Tendence à l'expansion = augmentation du nombre de répétitions
- **Passage d'une prémutation à une mutation complète = que si transmission par la mère** (corrélé à la taille de la prémutation chez la mère)

Dans de rares cas, syndrome de l'X fragile non lié à une expansion mais à une délétion du gène ou une mutation ponctuelle

# ECN test Avril 2023 QI 26



Quelles propositions relatives aux maladies rares sont exactes ? (une ou plusieurs réponses exactes)

- A – La majorité des maladies rares sont d'origine génétique.
- B – Les maladies rares touchent environ 3000 personnes en France.
- C – A l'échelle mondiale, le nombre de patients atteints de maladie rare est de 3 millions.
- D – L'impasse diagnostique peut être due à la méconnaissance du gène responsable de la maladie.
- E – L'expression clinique d'une maladie génétique est habituellement congénitale.

# ECN test Avril 2023 QI 26



Quelles propositions relatives aux maladies rares sont exactes ? (une ou plusieurs réponses exactes)

- Item 22**
- A – La majorité des maladies rares sont d'origine génétique. -> 80% d'origine génétique
  - B – Les maladies rares touchent environ 3000 personnes en France.
  - C – A l'échelle mondiale, le nombre de patients atteints de maladie rare est de 3 millions.
  - D – L'impasse diagnostique peut être due à la méconnaissance du gène responsable de la maladie.
  - E – L'expression clinique d'une maladie génétique est habituellement congénitale. -> Faux, les maladies génétiques les plus courantes (drépanocytose, hémochromatose, polykystose rénale...) sont d'expression plus tardive.

Définition de la maladie rare : <1/2000  
8000 maladies rares  
80% d'origine génétique  
50% sans diagnostic précis

Prévalence des maladies rares:  
**300 millions** de personnes dans le monde  
**30 millions** de personnes en Europe  
**3 millions** de personnes en France

Impasse diagnostique : pas de diagnostic malgré l'utilisation de tous les moyens disponibles pour le trouver  
Errance diagnostique : temps entre les premiers symptômes et le diagnostic, souvent longue dans les maladies rares (multiples consultations avec des spécialistes, délai d'examen...)

# ECN test Avril 2023 QI 35



Dans le cadre du bilan de syncopes à répétition chez un adolescent de 16 ans, le diagnostic de syndrome du QT long congénital a été porté. Il n'existe aucun antécédent familial sur le plan cardiaque. Il est l'ainé d'une fratrie de 3, son frère a 12 ans et sa sœur a 8 ans. L'analyse génétique chez l'adolescent a mis en évidence un variant pathogène dans le gène KCNH2 : c.2647G>A ; p.(Val882Met) induisant le remplacement de la Valine par une Méthionine. Ce résultat confirme sur le plan moléculaire le diagnostic de syndrome du QT long. L'analyse des deux parents montre que la mère asymptomatique est porteuse du variant. Quelles sont les propositions exactes ? (une ou plusieurs réponses exactes)

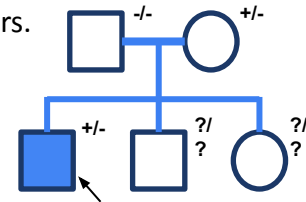
- A – Il s'agit d'une mutation faux-sens.
- B – L'histoire familiale est en faveur d'une affection autosomique dominante à pénétrance incomplète.
- C – La mère présente un risque de syndrome du QT long dans l'évolution.
- D – Le frère et la sœur présentent une probabilité de 25% d'être porteur du variant.
- E – L'analyse génétique du frère et de la sœur est interdite car ils sont mineurs.

# ECN test Avril 2023 QI 35



Dans le cadre du bilan de syncopes à répétition chez un adolescent de 16 ans, le diagnostic de syndrome du QT long congénital a été porté. Il n'existe aucun antécédent familial sur le plan cardiaque. Il est l'aîné d'une fratrie de 3, son frère a 12 ans et sa sœur a 8 ans. L'analyse génétique chez l'adolescent a mis en évidence un variant pathogène dans le gène KCNH2 : c.2647G>A ; p.(Val882Met) induisant le remplacement de la Valine par une Méthionine. Ce résultat confirme sur le plan moléculaire le diagnostic de syndrome du QT long. L'analyse des deux parents montre que la mère asymptomatique est porteuse du variant. Quelles sont les propositions exactes ? (une ou plusieurs réponses exactes)

- A – Il s'agit d'une mutation faux-sens.
- B – L'histoire familiale est en faveur d'une affection autosomique dominante à pénétrance incomplète.
- C – La mère présente un risque de syndrome du QT long dans l'évolution.
- D – Le frère et la sœur présentent une probabilité de 25% d'être porteur du variant. -> 50%
- E – L'analyse génétique du frère et de la sœur est interdite car ils sont mineurs.



# Type de mutations et classification



KCNH2	NM_000238.4	c.2647G>A	p.(Val882Met) ou p.V883M
Nom du gène	Référence pour le transcrit	Changement de nucléotide dans l'ADN codant <i>Ici la Guanine en position 2647 de l'ADN codant devient une Adénine</i>	Changement d'acide aminé dans la protéine - <b>Mutation faux-sens</b> = changement d'acide aminé : <i>Ici une valine en position 882 de la protéine devient une méthionine</i> - <b>Mutation non-sens</b> = apparition d'un Codon stop * ou <b>Ter</b> - <b>Frameshift</b> = décalage du cadre de lecture <b>fs</b>

## Classification ACMG

Ceux qui apparaissent dans les compte-rendu

Classe I	Variant bénin
Classe II	Variant probablement bénin
Classe III	Variant de Signification Inconnue (VSI ou VUS/VUS)
Classe IV	Variant probablement pathogène
Classe V	Variant pathogène

Item 46

# ECN test Avril 2023 QI 27



Quelles propositions relatives à la médecine prédictive en France sont exactes ? (une ou plusieurs propositions exactes)

- A – Un test génétique prédictif peut être prescrit par tout médecin déclaré au Conseil de l'Ordre.
- B – Un test génétique prédictif ne peut être prescrit qu'en cas de mesure thérapeutique immédiate disponible.
- C – Le résultat d'un test génétique prédictif doit être restitué lors d'une consultation.
- D – Les compagnies d'assurance et organismes de crédit peuvent demander le résultat d'un test génétique prédictif.

# ECN test Avril 2023 QI 27



Quelles propositions relatives à la médecine prédictive en France sont exactes ? (une ou plusieurs propositions exactes)

- A – Un test génétique prédictif peut être prescrit par tout médecin déclaré au Conseil de l'Ordre.
- B – Un test génétique prédictif ne peut être prescrit qu'en cas de mesure thérapeutique immédiate disponible.
- C – Le résultat d'un test génétique prédictif doit être restitué lors d'une consultation.
- D – Les compagnies d'assurance et organismes de crédit peuvent demander le résultat d'un test génétique prédictif.



# ECN test Avril 2023 QI 27



## Diagnostic prédictif

= **Diagnostic présymptomatique (DPS)**

- Chez un individu à risque (ATCD familial et calcul de risque)
- Pathologie confirmée moléculairement
- Pathologie à pénétrance élevée ou complète au cours de la vie
- Par une équipe pluridisciplinaire (médecin généticien, psychologue) déclarée auprès de l'**Agence de biomédecine (ABM)**
- Si **mesures de prévention et/ou de traitement** pour la maladie ou par **choix personnel** (orientation des choix de vie, procréation...)

### Cas particulier :

DPS chez un mineur si bénéfice **immédiat** (sinon cela attendra une décision libre et éclairée quand il sera majeur)

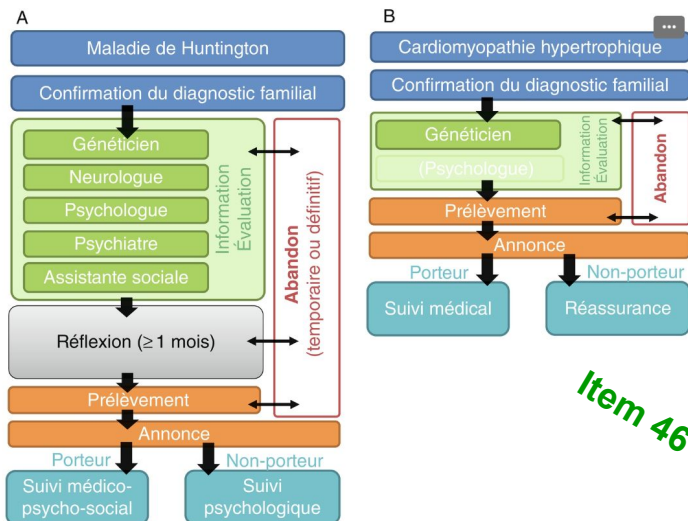


FIGURE 17.1 Vue schématique des protocoles types de diagnostic présymptomatique pour la maladie de Huntington (A) et les cardiomyopathies hypertrophiques (B).

### Test génétique et assurances :

#### Article L1141-1 Code de la Santé publique

Les entreprises et organismes qui proposent une garantie des risques d'invalidité ou de décès **ne doivent pas tenir compte** des résultats de l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne demandant à bénéficier de cette garantie, **même si ceux-ci leur sont transmis par la personne concernée ou avec son accord**. En outre, **ils ne peuvent poser aucune question relative aux tests génétiques** et à leurs résultats, ni demander à une personne de se soumettre à des tests génétiques avant que ne soit conclu le contrat et pendant toute la durée de celui-ci.

Item 46

# ECN test avril 2023 / UC1 / QI37



Quelles sont les 5 affections faisant l'objet d'un conseil génétique ?

- A. Sclérose en plaques
- B. Hémophilie A
- C. Phénylcétonurie
- D. Diabète de type I
- E. Diabète de type II
- F. Maladie de Huntington
- G. Syndrome d'alcoolisation foetale
- H. Hypertension artérielle
- I. Maladie d'Alzheimer du sujet âgé
- J. Maladie de Crohn
- K. Syndrome du QT-long congénital
- L. Maladie de Basedow
- M. Syndrome de Lynch

# ECN test avril 2023 / UC1 / QI37



Quelles sont les 5 affections faisant l'objet d'un conseil génétique ?

A. Sclérose en plaques

**B. Hémophilie A : déficit en facteur VIII de la coagulation, transmission liée à l'X** (items 22 et 216)

**C. Phénylcétonurie : dépistage néonatal, déficit en phénylalanine hydroxylase** (item 32)

D. Diabète de type I

E. Diabète de type II (par contre les diabètes monogéniques : oui !)

**F. Maladie de Huntington : expansion de triplet CAG du gène *HTT*, transmission autosomique dominante** (item 107)

G. Syndrome d'alcoolisation foetale

H. Hypertension artérielle

I. Maladie d'Alzheimer du sujet âgé (cela aurait été vrai si c'était du sujet jeune)

J. Maladie de Crohn

**K. Syndrome du QT-long congénital** (item 231)

L. Maladie de Basedow

**M. Syndrome de Lynch : prédisposition au cancer dont cancer colorectal** (items 291 et 301)

# 45 - Maladies génétiques



A

**CONSEIL GÉNÉTIQUE** = informer le patient et/ou les parents et/ou les personnes de la famille du risque de survenue ou de récurrence d'une **maladie génétique**

## INFORMER ET CONSEILLER SUR :

- la **nature** et les **conséquences** de la maladie génétique
- la **probabilité de la développer**
- la **probabilité de la transmettre** à sa descendance
- les options en matière de planification de vie et de planification familiale, de manière à **prévenir la maladie** ou à **améliorer leur situation**

# 46 - Médecine génomique



## QUAND PENSER À UNE MALADIE GÉNÉTIQUE ?

- Contexte familial de récurrence
- Syndrome polymalformatif
- Trouble neurodéveloppemental (anomalie du développement psychomoteur, autisme...) et déficience intellectuelle
- Anomalies de la croissance staturo-pondérale
- Forme atypique d'une maladie : âge de survenue précoce (cancer, maladie d'Alzheimer...), symptômes très sévères
- Infertilité
- Convulsions, épilepsie
- Surdité
- Association de symptômes ne répondant à aucune maladie connue

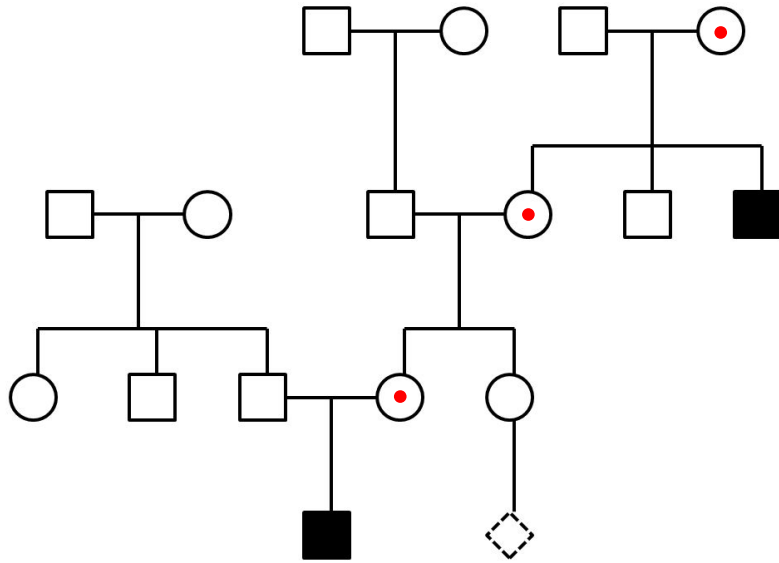
Un couple vous consulte en raison d'un projet de grossesse. La femme a 32 ans et l'homme est en hémodialyse chronique en raison d'un syndrome d'Alport lié à l'X.

- A. l'homme ne peut pas transmettre la maladie s'ils ont un fils
- B. l'enfant portera nécessairement un trait de la maladie
- C. il est préférable de recourir à un diagnostic post-natal si c'est un fils
- D. il est préférable de recourir à un diagnostic pré-natal si c'est une fille
- E. l'hémodialyse du mari contre-indique le projet de grossesse

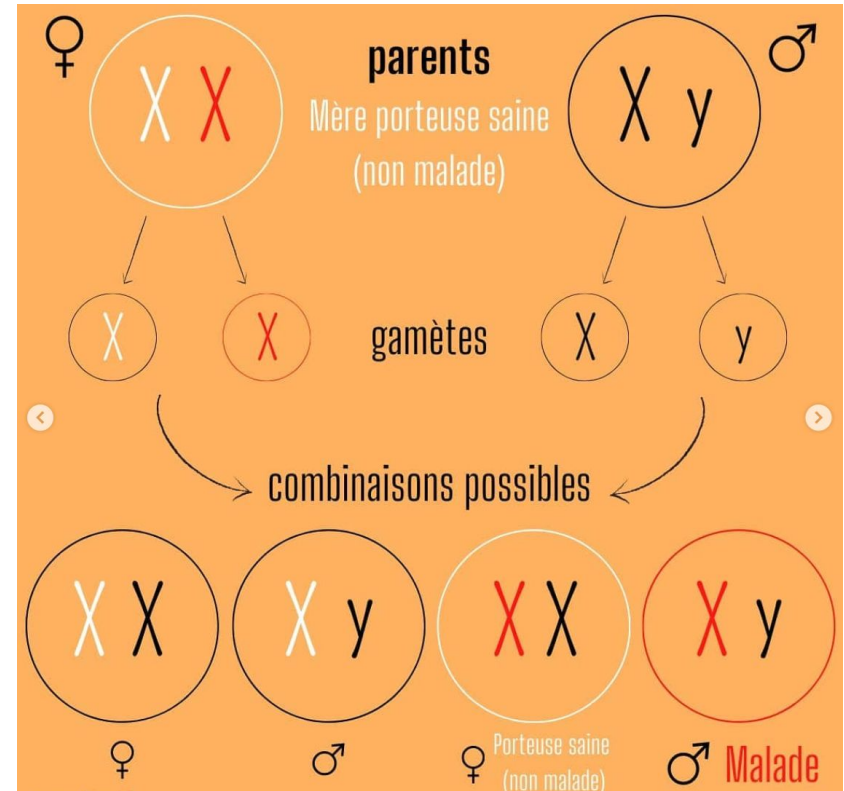
Un couple vous consulte en raison d'un projet de grossesse. La femme a 32 ans et l'homme est en hémodialyse chronique en raison d'un syndrome d'Alport **lié à l'X**.

- A. l'homme ne peut pas transmettre la maladie s'ils ont un fils
- B. l'enfant portera nécessairement un trait de la maladie
- C. il est préférable de recourir à un diagnostic post-natal si c'est un fils
- D. il est préférable de recourir à un diagnostic pré-natal si c'est une fille
- E. l'hémodialyse du mari contre-indique le projet de grossesse

# Transmission liée à l'X



Jamais de transmission père fils

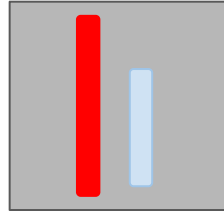




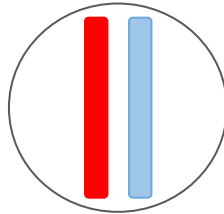
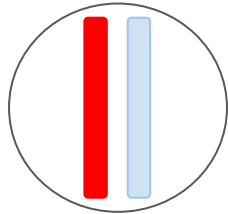
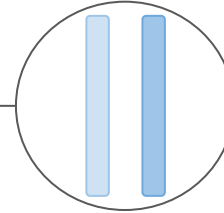
# Transmission liée à l'X



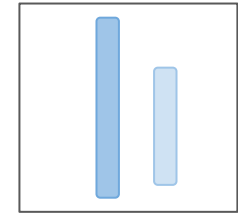
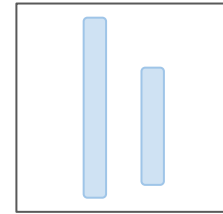
Père :  
**ChrX** porteur de la  
mutation responsable  
de la maladie  
ChrY normal



Mère :  
2 ChrX normaux

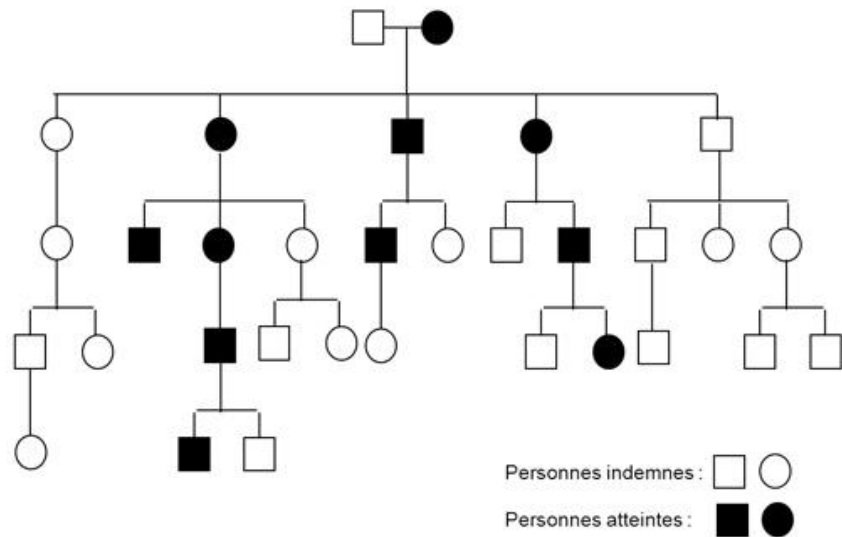


Le père transmet son ChrX (ici porteur de la  
mutation) à ses filles  
Donc toutes ses filles seront conductrices



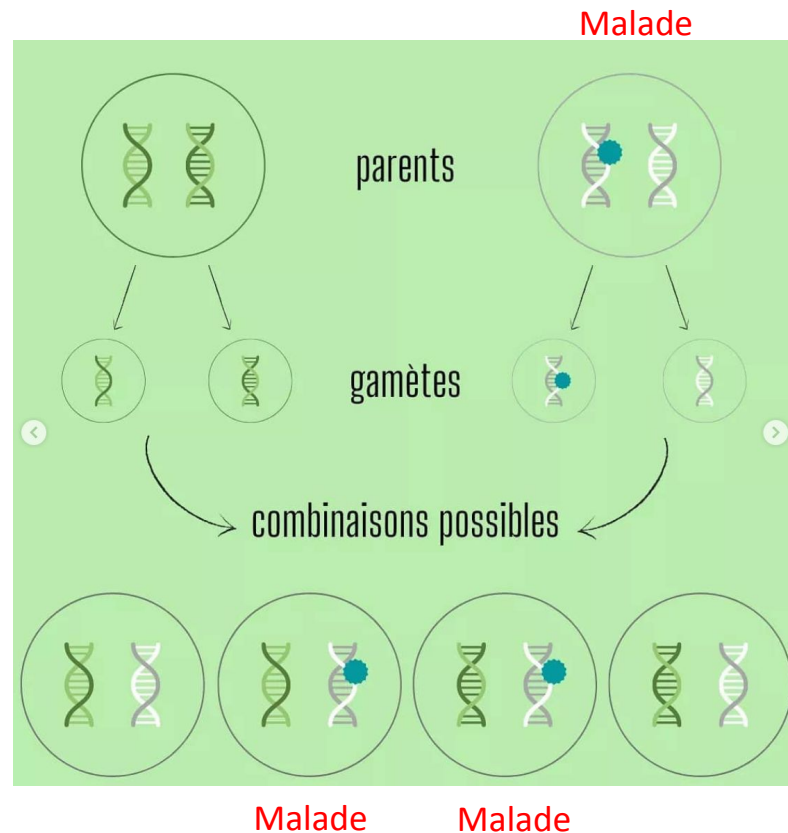
Le père transmet son ChrY à ses fils  
Donc aucun de ses fils ne sera atteint

# Autosomique dominant

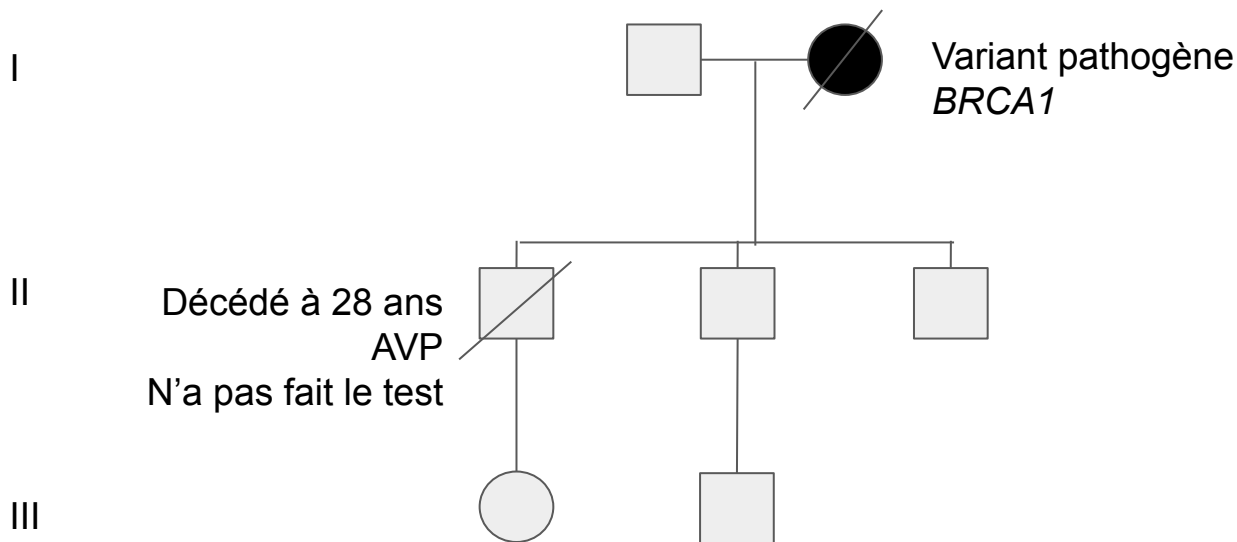


1 risque / 2 de transmettre la mutation à chaque grossesse

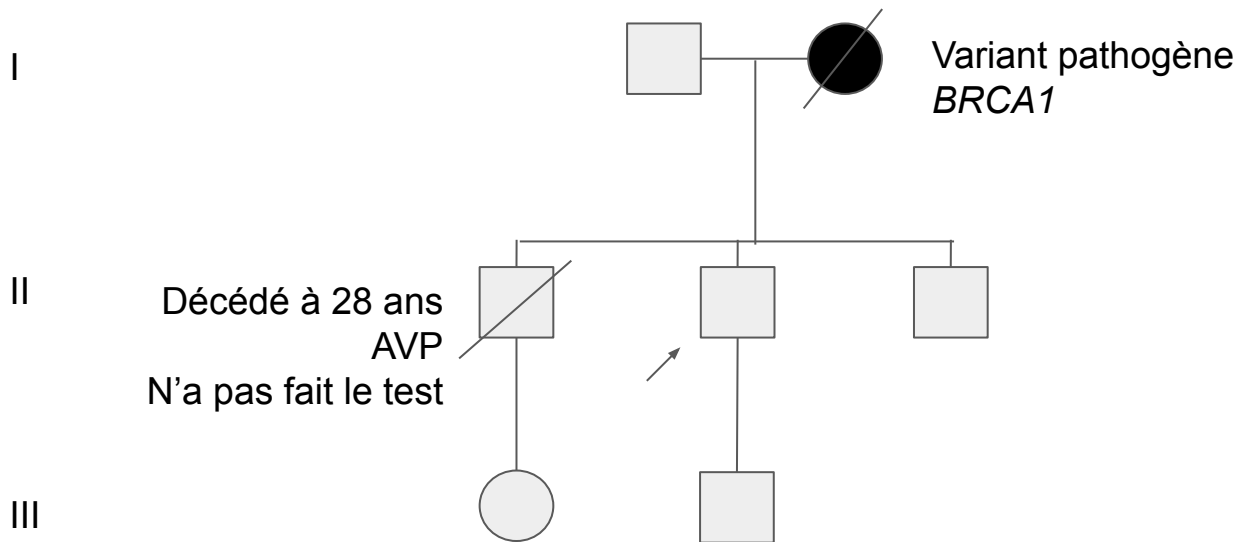
Exemples : syndrome de Marfan, neurofibromatose de type 1 ...



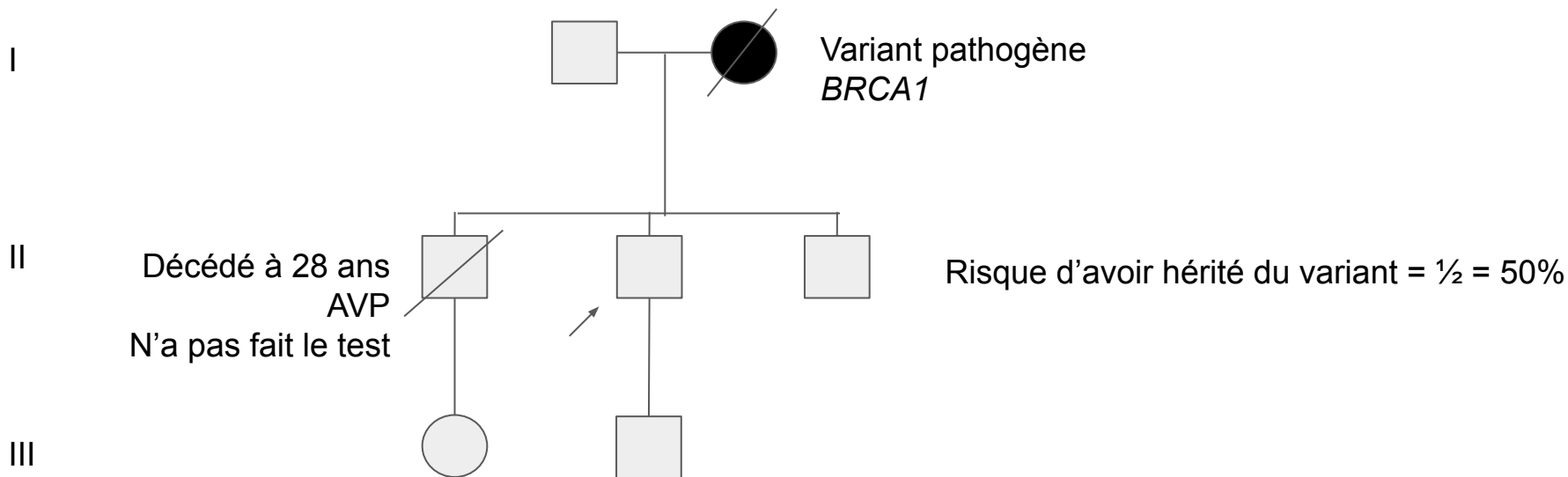
# Autosomique dominant



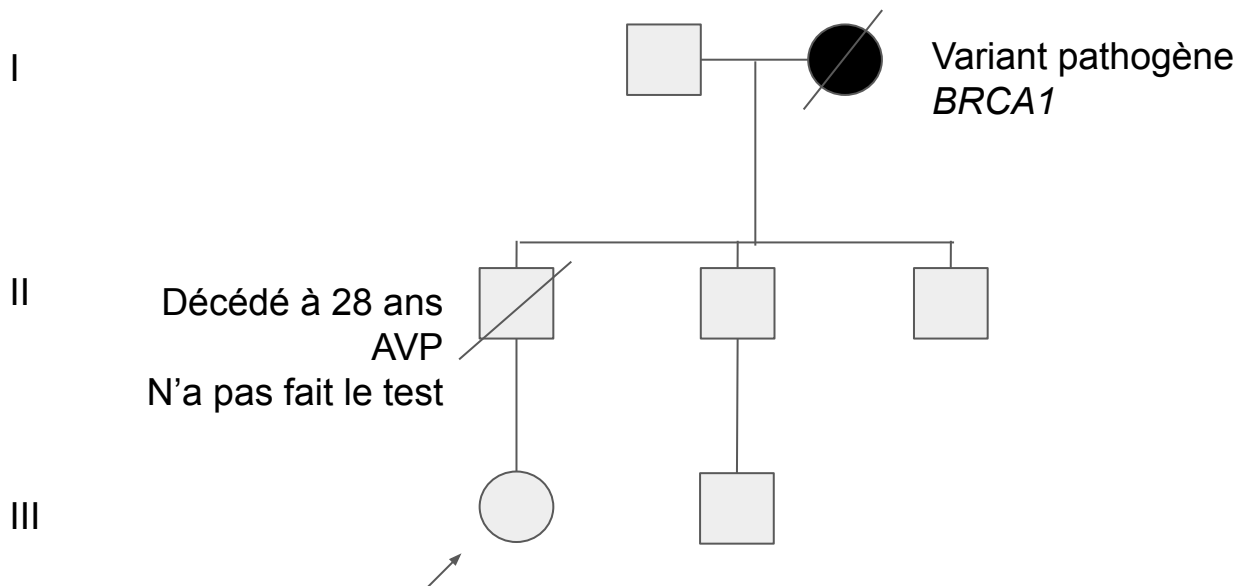
# Autosomique dominant



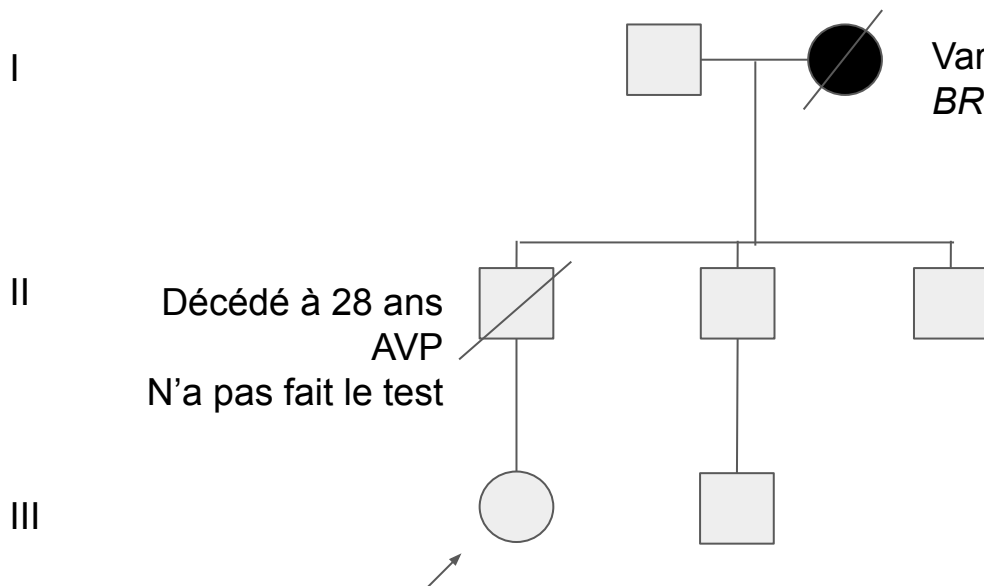
# Autosomique dominant



# Autosomique dominant



# Autosomique dominant

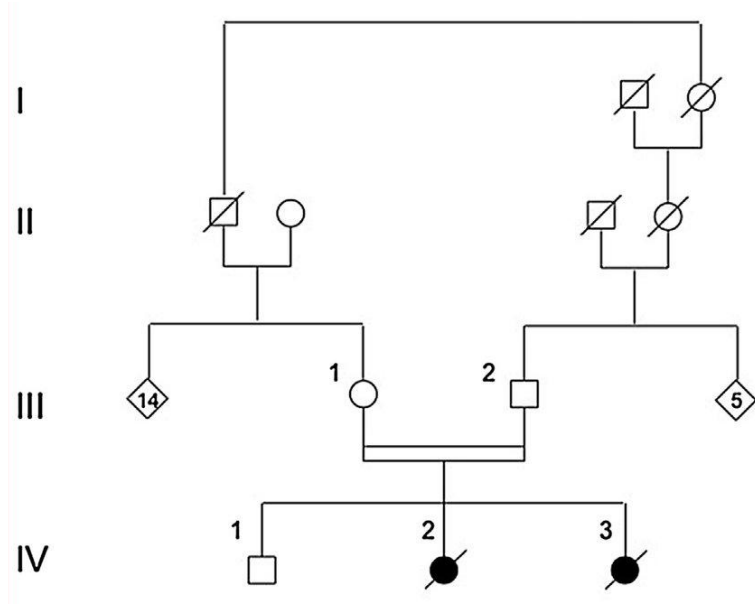


Risque pour son père d'avoir hérité du variant =  $\frac{1}{2}$  = 50%

Risque pour elle d'avoir hérité du variant si son père était porteur =  $\frac{1}{2}$

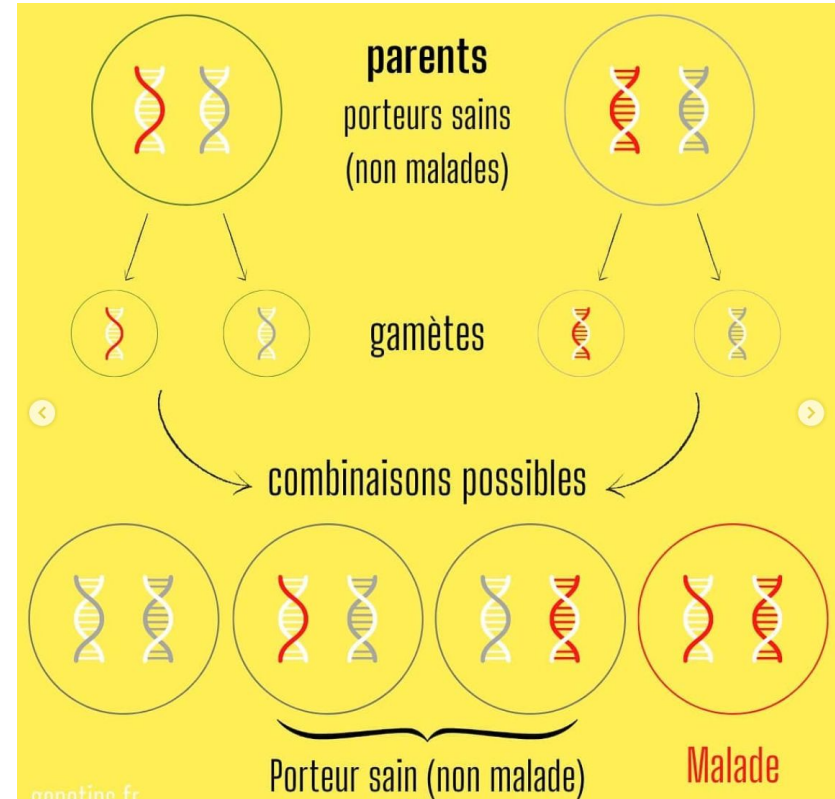
Donc le risque qu'elle soit porteuse est de  
 $\frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{4} = 25\%$

# Autosomique récessif



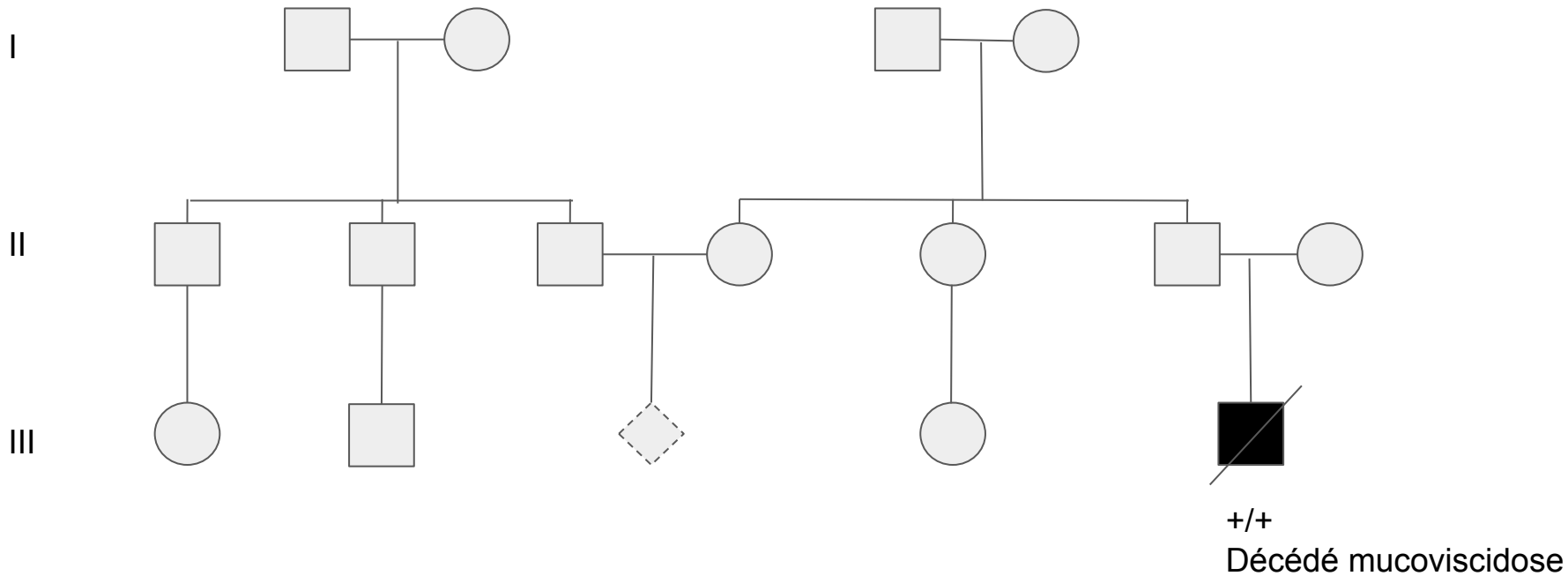
1 risque / 4 de transmettre la maladie à chaque grossesse

Exemples : mucoviscidose

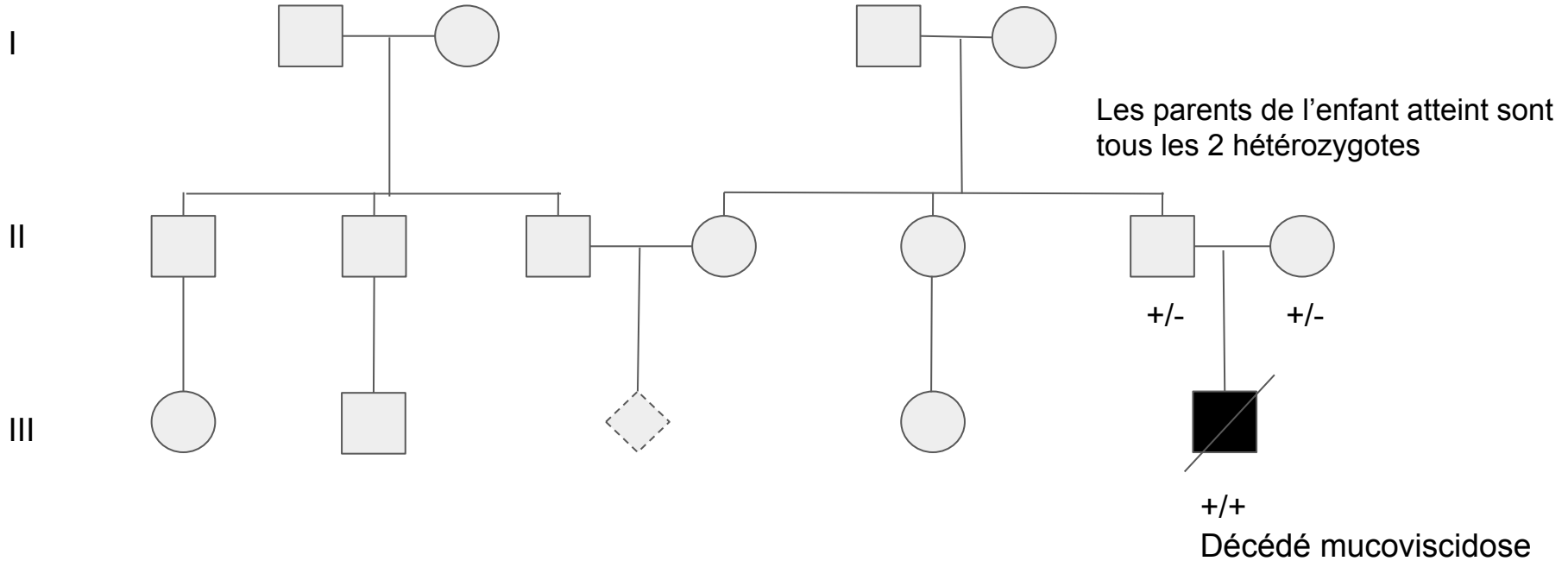




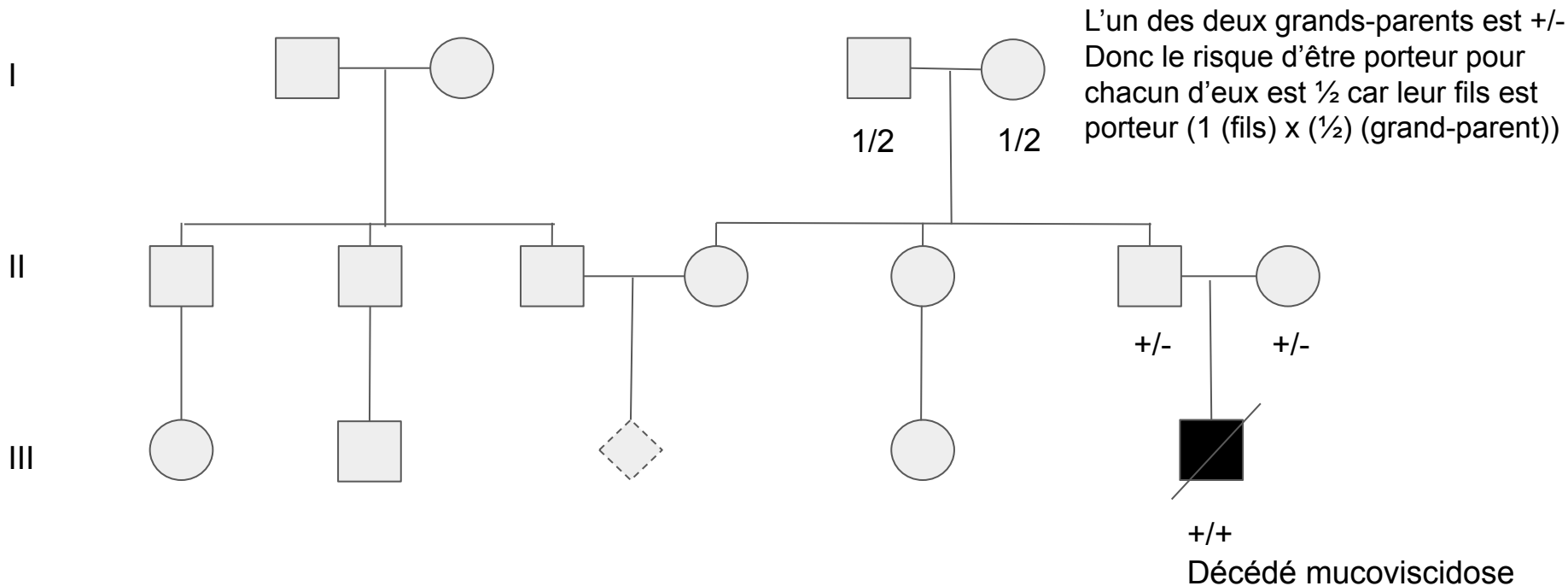
# Autosomique récessif



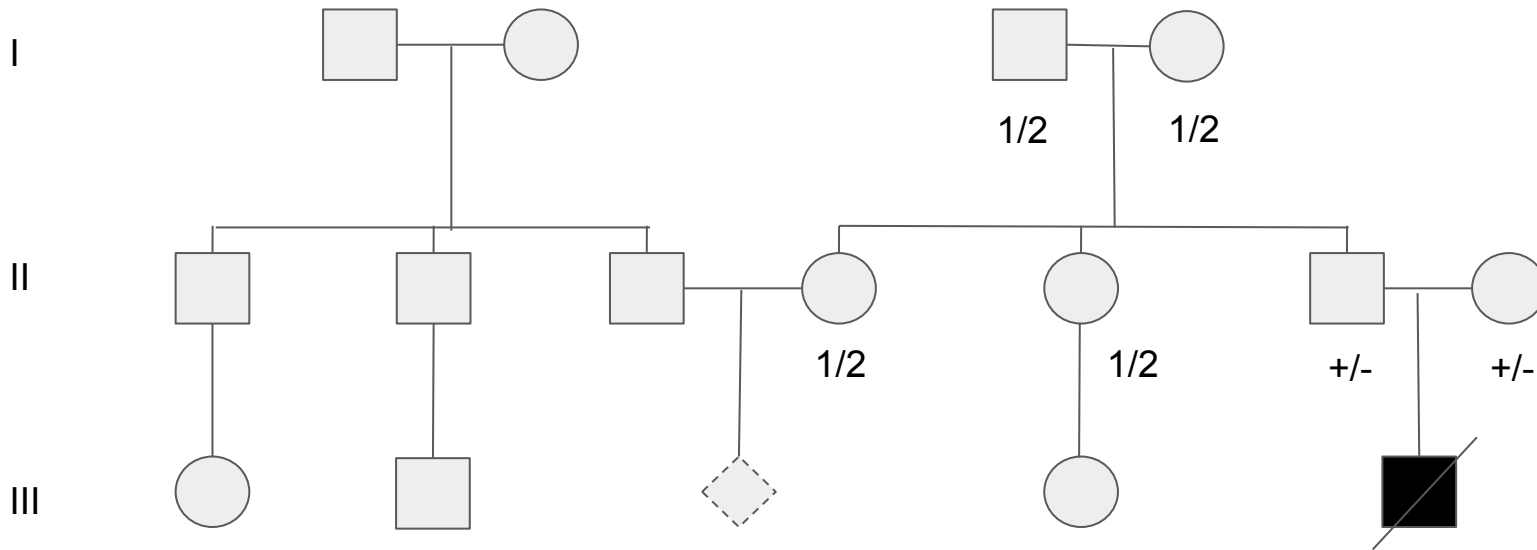
# Autosomique récessif



# Autosomique récessif



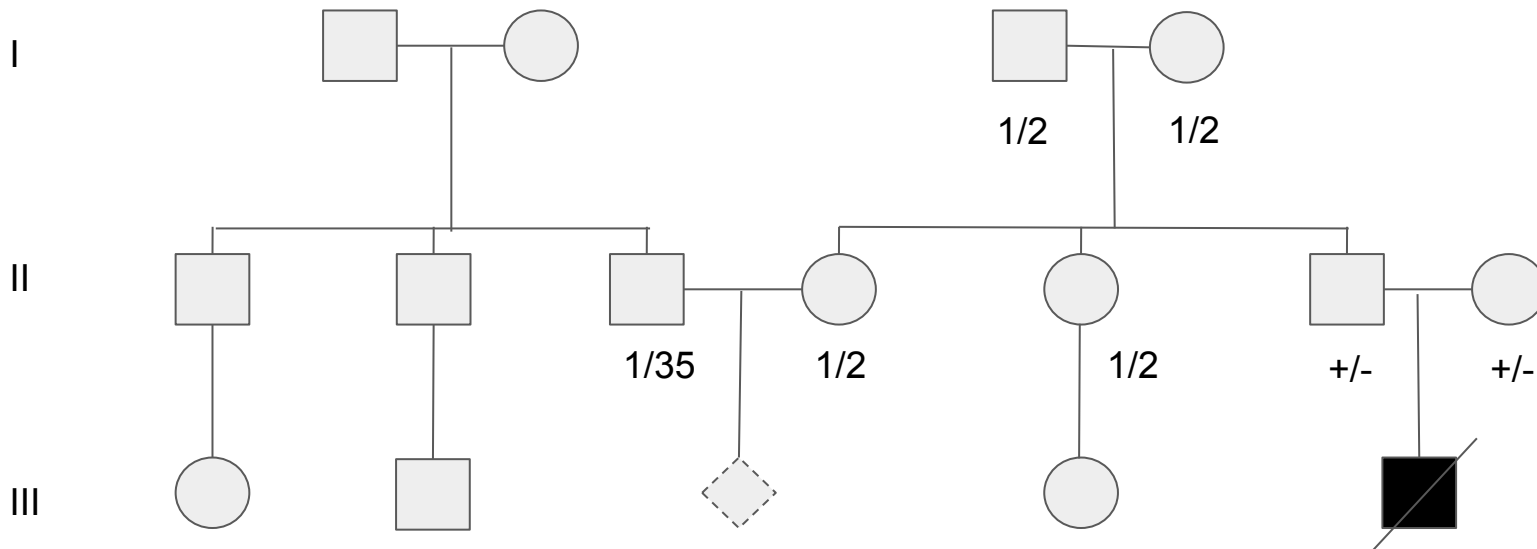
# Autosomique récessif



Les tantes de l'enfant décédé ont 1 risque sur 2 d'être porteuses du variant à l'état hétérozygote

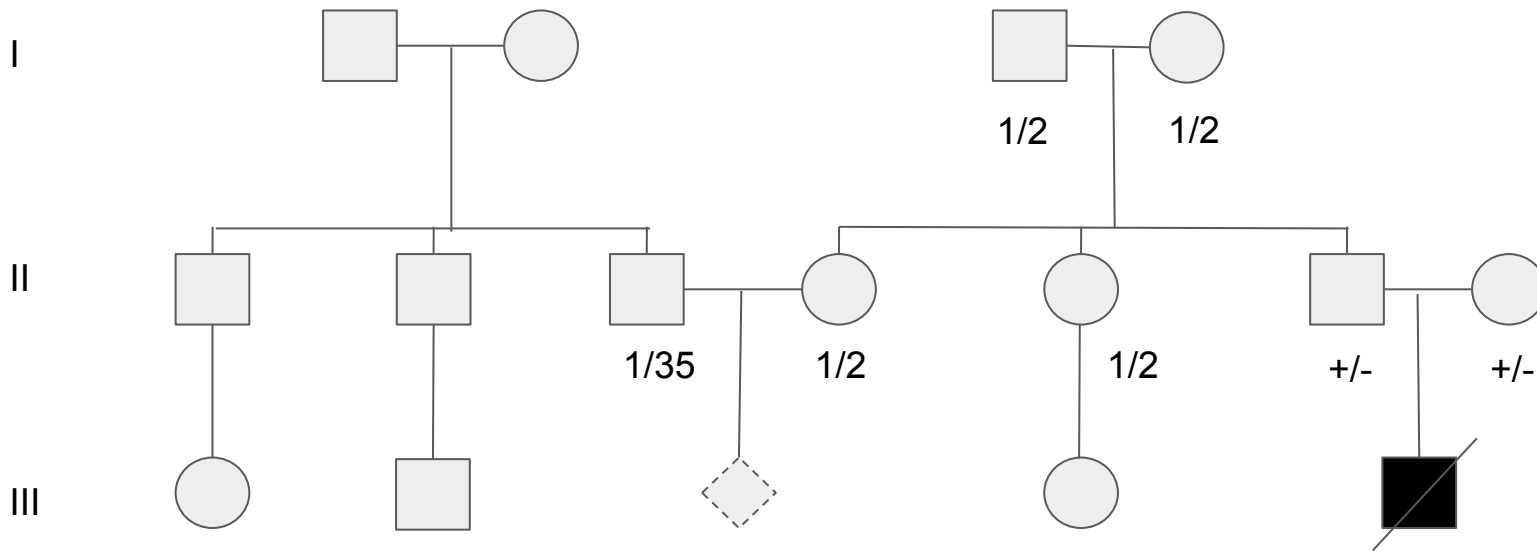
$+/+$   
Décédé mucoviscidose

# Autosomique récessif



Dans la branche paternelle de l'enfant à naître, il n'y a pas d'antécédents familiaux de mucoviscidose. Donc le risque que le futur père soit porteur (hétérozygote sain) est celui de la population générale =  $1/35$  (rang B)

# Autosomique récessif



Le risque que l'enfant à naître soit atteint de mucoviscidose est de

$$\frac{1}{4}(\text{risque récessif}) \times \frac{1}{2}(\text{mère}) \times \frac{1}{35}(\text{père}) = \frac{1}{280}$$

+/+  
Décédé mucoviscidose

# ECNi 2022 / DCP3 / DP5

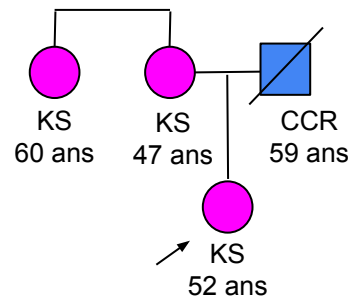


Femme de **52 ans**, G2P0, ménopausée

ATCD perso : obésité, HTA, DNID, hypothyroïdie, PTH gauche à 48 ans

ATCD familiaux :

- Cancer du côlon chez son père dont il est décédé à 59 ans
- Cancer du sein chez sa mère à 47 ans
- Cancer du sein chez sa tante maternelle à 60 ans



Examen sénologique normal.

Mammographies de dépistage : lésion spiculée de 10 mm du QII du sein droit ACR5

Biopsies : carcinome infiltrant TNS, grade II, RE 20% (HT si > 10%), RP 0%, HER2 négatif

Tumorectomie droite + ganglion sentinelle : CI TNS pT1bN0M0, RE 30%, RP 5%, HER2 négatif, Ki67 10%

Radiothérapie externe

Hormonothérapie adjuvante par anti-aromatase

Q12 : On suspecte une prédisposition génétique au cancer pour cette femme.

Quelles sont les affirmations exactes concernant une consultation en oncogénétique dans son cas ? (une ou plusieurs réponses exactes)

- A. son âge, à lui seul, suffit à poser l'indication d'une consultation oncogénétique
- B. les caractéristiques anatomopathologiques de son cancer du sein , à elles seules, suffisent à poser l'indication d'une consultation oncogénétique
- C. ses antécédents familiaux de cancer du sein, à eux seuls, suffisent à poser l'indication d'une consultation oncogénétique
- D. dans son cas, une mutation BRCA peut être présente
- E. dans son cas, une mutation prédisposant au syndrome de cancer colique familial (syndrome de Lynch) peut être présente



Q12 : On suspecte une prédisposition génétique au cancer pour cette femme.

Quelles sont les affirmations exactes concernant une consultation en oncogénétique dans son cas ? (une ou plusieurs réponses exactes)

- A. ~~son âge, à lui seul~~, suffit à poser l'indication d'une consultation oncogénétique. **Critères individuels = cancer du sein < 40 ans (< 50 ans si triple négatif)**
- B. les caractéristiques anatomopathologiques de son cancer du sein, ~~à elles seules~~, suffisent à poser l'indication d'une consultation oncogénétique. Indication cs OG si triple négatif < 50 ans
- C. ses antécédents familiaux de cancer du sein, *à eux seuls*, suffisent à poser l'indication d'une consultation oncogénétique. **3 cas de cancers du sein dans la même branche familiale**
- D. dans son cas, une mutation BRCA peut être présente
- E. dans son cas, une mutation prédisposant au syndrome de cancer colique familial (syndrome de Lynch) peut être présente. **Oui car cancer du côlon chez son père**

# 291 – Oncogénétique



A

Le diagnostic d'un **cancer solide** de l'adulte à un **âge précoce** par rapport à l'âge moyen du type de cancer (**en général avant 40 ans**) doit faire rechercher une **histoire familiale** dans le cadre d'une consultation d'**oncogénétique** spécialisée.

B

L'INCa recommande de rechercher un syndrome héréditaire de cancer du sein et de l'ovaire dans les situations suivantes :

- présence de plusieurs cas de cancers du sein dans une même branche familiale (maternelle ou paternelle)
- précocité de survenue (avant 40 ans)
- diagnostic d'un second cancer sur le sein controlatéral et/ou cancer multifocal
- présence d'un cancer de l'ovaire
- survenue d'un cancer du sein chez un homme

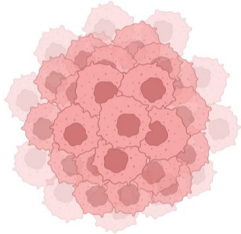
Ces paramètres sont agrégés dans le « score d'Eisinger » qui permet de graduer le risque de prédisposition génétique à partir de l'arbre généalogique et de guider l'indication de réalisation d'un test génétique.

*Eisinger = pour le cancer du sein*

# 291– Cancérogenèse, oncogénét



**Génétique somatique**  
= tumeur



Intérêts :

**Diagnostic**

**Pronostic**

**Théranostique** (cibles  
thérapeutiques)

Suivi maladie résiduelle



**Oncogénétique**  
= constitutionnel



Syndrome de prédisposition  
génétique au cancer  
Caractère héréditaire

Intérêts :

**Dépistage individuel / chirurgies  
prophylactiques** car risque + élevé que la  
population générale & âge au dg + jeune

**Conseil génétique**

Théranostique (parfois)

B

# 291 - Oncogénétique



Syndrome	Syndrome sein-ovaire (HBOC)	Sd de Lynch	Polypose adéno-mateuse familiale	Polypose atténuée	Maladie de Von Hippel Lindau
Gène	<i>BRCA1/BRCA2</i> Recombinaison homologue	<i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2</i> MMR = MisMatch Repair Tumeurs MSI / d-MMR	<i>APC</i>	<i>MUTYH</i> (ou <i>MYH</i> )	<i>VHL</i>
Transmission	AD	AD	AD	AR	AD
Cancers	Sein Ovaire  (+ prostate, pancréas et mélanome pour <i>BRCA2</i> )	CCR Endomètre Voies excrétrices urinaires Intestin grêle  (estomac, voies biliaires, ovaire)	Polypes adénomateux coliques +++ (> 100) CCR Polypes duodénaux	Polypes CCR	Kystes rénaux et CRCC Hémangioblastomes du SNC (cervelet et rétine +++) Kystes et tumeurs NE pancréas Phéochromocytome Tum. du sac endolymphatique Cystadénome de l'épididyme
Dépistage (grandes lignes)	KS : àp 30 ans (IRM + mammo + écho /an) ou mastectomie prophylactique KO : annexectomie bilatérale prophylactique 40-45 ans (Prostate : TR et PSA annuel à partir de 40-45 ans)	CCR : àp 20-25 ans chromoendoscopie à l'indigo-carmin tous les 1-2 ans ( + <i>Surveillance gastrique</i> ) (+ <i>Biopsies endométriales àp 30 ans / hystérectomie prophylactique + annexectomie bilat à la ménopause</i> )	Ap 10-12 ans : chromoendoscopie tous les 1-2 ans Colectomie totale préventive fin adolescence	Chromo-endoscopie à partir de 20-30 ans	
Théranostique	Inhibiteurs de PARP (olaparib) si mutation <u>germinale</u> (possible aussi si mutation <u>somatique</u> : KO et K prostate)	Tumeur du côlon MSI = bonne réponse à l'immunothérapie			