

Gros titres de l'année 2013 dans le domaine de la génétique

Dunja Niedrist

Institut für medizinische Genetik, Universität Zürich

«Je suis porteuse d'un défaut génétique» («Blick», 14 mai 2013)

En mai 2013, Angelina Jolie a fait éclater la nouvelle, déclenchant ainsi une discussion à l'échelle mondiale. De plus en plus de femmes se sont alors présentées en consultation génétique pour connaître leur risque personnel de développer un cancer du sein et demander à faire le test génétique. Les femmes ne venaient généralement pas parce qu'elles étaient fan de Madame Jolie, mais parce qu'elles se faisaient déjà du souci depuis longtemps tout en étant parvenues à contenir leur peur jusqu'alors. Néanmoins, avec Madame Jolie, le thème est revenu à l'ordre du jour, poussant enfin les femmes à poser leurs questions à un médecin.

Le cancer du sein est l'un des cancers les plus fréquents et il est estimé que le risque moyen qu'une femme développe un cancer du sein au cours de sa vie s'élève à env. 1:10. Dans la grande majorité des cas, le cancer du sein survient de manière sporadique et une prédisposition familiale est uniquement présente dans 5–10% des cas. En cas de prédisposition familiale, le cancer du sein apparaît le plus souvent tôt (avant la ménopause), il est bilatéral ou concerne également des membres de la famille de sexe masculin. Dans environ la moitié des cas héréditaires, c.-à-d. 5% de tous les cancers du sein, la maladie résulte d'une mutation au niveau d'un «gène majeur», qui est le plus souvent transmis sur le mode autosomique-dominant.

A ce jour, les deux principaux gènes majeurs qui ont pu être identifiés pour le cancer du sein sont les gènes suppresseurs de tumeur BRCA1 et BRCA2. Chez les femmes, les mutations du gène BRCA1 sont également responsables du cancer des ovaires en plus du cancer du sein et chez les hommes, ces mutations sont responsables du cancer de la prostate. Les mutations du gène BRCA2 sont responsables du cancer du sein chez les deux sexes, du cancer des ovaires, du cancer de la prostate, du cancer du pancréas, du cancer de la vésicule biliaire, du cancer de l'estomac et du mélanome. Les mutations des gènes BRCA1 et BRCA2 sont transmises sur le mode autosomique dominant. Il est néanmoins essentiel de préciser que la pénétrance des mutations du gène BRCA1 ou BRCA2 n'est pas complète: seuls 85–90% des porteurs d'une mutation développent effectivement un cancer, alors que 10–15% des porteurs d'une telle mutation ne développent pas de signes de maladie.

En cas de prédisposition génétique au cancer du sein, en plus des gènes suppresseurs de tumeur BRCA1 et BRCA2, des gènes modificateurs (par ex. polymorphismes au niveau du récepteur des androgènes) et des facteurs en-

vironnementaux (grossesses, allaitement, hormonothérapies) jouent également un rôle majeur.

Des communiqués de presse précisent que la mère de Madame Jolie a développé un cancer des ovaires à un âge jeune et en est décédée. Un test génétique BRCA aurait mis en évidence une mutation pathogène chez la mère de Madame Jolie et cette même mutation aurait à présent aussi été identifiée chez Madame Jolie. Pour cette raison, elle a subi une mastectomie et envisage également de subir une ovariectomie. Comme dans le cas de la famille Jolie, un test génétique est généralement d'abord réalisé chez un membre de la famille touché (patient index). Une mutation familiale doit d'abord être identifiée chez ce patient avant qu'un test génétique pertinent ne puisse être proposé aux autres membres asymptomatiques de la famille; après avoir bénéficié d'une consultation génétique (obligatoire d'après la LAGH) et en disposant de toutes les informations nécessaires, ces personnes peuvent décider de réaliser ou non le test et de se soumettre ou non aux mesures correspondantes de prévention et de dépistage précoce.

«Trisomie 21, test prénatal fiable utilisant du sang maternel» («NZZ», 13 juin 2013)

Un test de détection de la trisomie 21 utilisant le sang de la femme enceinte: voici le genre de gros titres que l'on pouvait lire dans de nombreux quotidiens en 2013. Un nombre sans cesse croissant de procédés de test prénatal peuvent être proposés aux femmes enceintes et les couples ont l'embarras du choix. Ils veulent naturellement avoir un enfant en bonne santé. Malgré tout, 2–3% des nouveau-nés souffrent d'un handicap physique et/ou mental sévère. Le risque de trisomie chez l'enfant augmente avec l'âge de la femme. Le risque d'une femme de 35 ans de donner naissance à un enfant atteint de trisomie 21 ans s'élève à 1:385. Ce risque augmente de façon exponentielle après l'âge de 35 ans et il s'élève déjà à 1:110, soit quasiment 1%, pour une femme de 40 ans. Depuis 2013, les futurs parents ont la possibilité de réaliser un test non invasif pour détecter une anomalie chromosomique chez l'enfant à partir du sang de la mère. Les coûts non négligeables de l'examen sont à la charge du couple.

Durant la grossesse, les futurs parents disposent de méthodes non invasives comme le dépistage du premier trimestre, les échographies et l'analyse de l'ADN fœtal dans le sang maternel, ainsi que de méthodes invasives comme la chorio-centèse et l'amniocentèse. Lorsqu'un diagnostic invasif est refusé, il est possible de réaliser



Dunja Niedrist

L'auteure ne déclare aucun soutien financier ni d'autre conflit d'intérêts en relation avec cet article.



en premier lieu un dépistage du premier trimestre. La mesure de la clarté nucale du fœtus entre la 12^e et la 14^e semaine de grossesse et des dosages hormonaux dans le sang maternel fournissent des indices indirects quant à la présence d'une anomalie chromosomique chez l'enfant. Une clarté nucale épaisse peut également être révélatrice d'une maladie non chromosomique chez l'enfant, que ce soit une maladie monogénique comme le syndrome de Noonan ou une malformation congénitale comme un défaut cardiaque. Ainsi, si aucune anomalie chromosomique n'est trouvée chez l'enfant après un dépistage du premier trimestre anormal, il convient de discuter avec les futurs parents des autres options de diagnostic différentiel et de leur apporter les clarifications nécessaires. Les coûts du dépistage du premier trimestre s'élèvent à environ 150 francs et ils sont parfois pris en charge par l'assurance-maladie.

Les échographies durant la grossesse peuvent fournir des renseignements quant à la présence d'un handicap chez l'enfant, par ex. en cas de détection d'un retard de croissance, d'une anomalie utérine, d'un hydrops, d'une quantité anormale de liquide amniotique ou, plus tard dans la grossesse, d'une malformation fœtale. Les échographies ne comportent aucun risque connu à ce jour pour l'enfant.

Pour l'analyse de l'ADN fœtal à partir de sang maternel, des fragments minimes d'ADN fœtal extraits du sang maternel sont analysés pour détecter d'éventuelles anomalies chromosomiques numériques chez le fœtus. La durée de l'analyse s'élève à env. 2 semaines. La précision de ce test pour la trisomie 21 est supérieure à 95%; sa précision pour détecter d'autres anomalies chromoso-

miques numériques n'est pas encore totalement élucidée. Le test ne permet pas de détecter les maladies non chromosomiques. Les coûts de l'analyse de l'ADN fœtal à partir de sang maternel s'élèvent à 950–1500 francs et ne sont pas pris en charge par l'assurance-maladie. Toutes les méthodes non invasives partagent néanmoins le point commun qu'elles ne permettent pas d'infirmier ou de confirmer avec certitude la présence d'une anomalie chromosomique.

Une analyse chromosomique prénatale visant à mettre en évidence ou à exclure une anomalie chromosomique chez le fœtus peut être réalisée par choriocentèse à partir de la semaine de grossesse 11+ ou par amiocentèse à partir de la semaine de grossesse 15+. Pour les grossesses à risque, ces examens relèvent des prestations obligatoires de l'assurance de base. Lors de ces deux examens, le prélèvement est associé à un risque relativement faible (env. 0,5–1%) d'avortement spontané.

En conclusion, l'analyse de l'ADN fœtal à partir de sang maternel est une approche très intéressante pour évaluer le risque que le fœtus présente l'une des aberrations chromosomiques numériques fréquentes, mais à l'heure actuelle, elle n'a malheureusement pas encore de valeur diagnostique. Le test de l'ADN ne peut en aucun cas remplacer des échographies minutieuses.

Correspondance:

Dr Dunja Niedrist
Institut für medizinische Genetik
Wagistrasse 12
CH-8952 Schlieren
[niedrist\[at\]medgen.uzh.ch](mailto:niedrist[at]medgen.uzh.ch)