

[texte](#)

[article](#)

## **Peut-on éviter de passer du statut de sujet porteur à celui de personne malade ?**

"La question posée concerne les personnes apparentées à un patient dont la pathologie évoque cliniquement une maladie génétique constitutionnelle et chez lequel, parce que le gène responsable (ou les gènes) est connu, une analyse génétique a été proposée qui aboutit à l'identification d'une mutation, dont le caractère délétère est indiscutable."

Par: Sylviane Olschwang, Généticienne, service de chirurgie générale, hôpital Saint-Antoine, AP-HP. /

Publié le : 17 juin 2003

Partager sur :

- [Facebook](#)
- [Twitter](#)
- [LinkedIn](#)
- [Imprimer cet article](#)
- [Enregistrer en PDF](#)

## **Fichiers**

- [La lettre de l'Espace éthique/AP-HP Hors-série 2 \(0.95 Mo\)](#)

## **Poursuivre la réflexion**

Texte extrait de La Lettre de l'Espace éthique HS n°2, Les tests génétique : grandeur et servitude. Ce numéro de la Lettre est disponible en intégralité en suivant le lien situé à la droite de la page.

Peut-on éviter de passer du statut de sujet porteur à celui de personne malade ? La question posée concerne les personnes apparentées à un patient dont la pathologie évoque cliniquement une maladie génétique constitutionnelle et chez lequel, parce que le gène responsable (ou les gènes) est connu, une analyse génétique a été proposée qui aboutit à

l'identification d'une mutation, dont le caractère délétère est indiscutable.

Cette question a trait aux apparentés, ayant sollicité un test génétique présymptomatique, qui a révélé la présence de la mutation familiale en l'absence de symptomatologie. Le bénéfice d'un diagnostic génétique pré-symptomatique peut être apprécié sur deux plans. L'un concerne les caractéristiques génétiques de la maladie : il consiste en l'évaluation du risque dans une telle situation et doit alors considérer l'expression de la mutation dans sa variabilité, ainsi que l'existence d'éventuelles corrélations génotype-phénotype. L'autre, concerne le pronostic évolutif : il doit estimer l'efficacité du dépistage proposé, en termes de sensibilité, le gain d'un diagnostic précoce sur le traitement et l'acceptabilité de la prise en charge dans sa globalité.

## **Maladies prédisposant aux tumeurs**

Avec les exemples qui vont être développés, je me situerai dans le cadre de maladies prédisposant aux tumeurs. Ce sont, dans leur grande majorité, des maladies héréditaires à transmission autosomique dominante et à pénétrance élevée.

Actuellement, environ 25 gènes connus entraînent, en cas de mutation constitutionnelle, un risque très élevé de cancer. La particularité de ces mutations est que le tissu-cible est exceptionnellement unique, qu'il très variable d'un gène à l'autre et d'une mutation à l'autre (cf. tableau). Dans de rares cas, une corrélation de certaines mutations avec une manifestation particulièrement sévère, ou au contraire atténuée de la maladie, a pu être démontrée. Pour une affection donnée, les gènes identifiés ne rendent jamais compte de la totalité des cas. Schématiquement, ces maladies peuvent être subdivisées en trois catégories selon que le risque tumoral est élevé uniquement à l'âge adulte ou au contraire dès l'enfance, et ce, de manière systématique ou occasionnelle.

## **Maladies avec un risque élevé à l'âge adulte**

Le syndrome HNPCC est expliqué dans 60 % des cas par une mutation constitutionnelle du gène MSH2 ou MLH1, très rarement PMS2 ou MSH6. Dans ces cas, les tumeurs sont caractérisées par une instabilité génomique. Le risque pour Les personnes porteuses d'une mutation, présentent le risque de développer un cancer dont les plus fréquents touchent : le côlon (plus de 90 % avec un risque de second cancer sur le colon restant de 40 %), de l'endomètre (48-62 %), de l'estomac (19 %), des voies biliaires (18 %), des voies urinaires (10 %) et des ovaires (9 %).

Il n'existe pas de point chaud de mutations, ni de corrélation génotype-phénotype. Le dépistage et le traitement proposés consistent en une coloscopie complète tous les 2 ans, dès l'âge de 25 ans et sans limite de fin, avec une colectomie totale dès la première lésion (cancer ou adénome > 1 cm), avec anastomose iléorectale si la lésion est colique et avec anastomose iléo-anale si la lésion est rectale. Elle est complétée dans le même temps par une gastroscopie qui sera interrompue en cas d'intervention chirurgicale colique, s'il n'y a pas de cancer gastrique dans la famille. Enfin, sera réalisé chez la femme un examen gynécologique annuel, dès l'âge de 30 ans : hystéroscopie souple ou hystérosonographie, biopsies dirigées, échographie et dosage du CA125. Une hystérectomie et/ou une ovariectomie sera pratiquée au moindre doute.

L'efficacité de cette prise en charge reste à démontrer. Elle n'évite pas l'apparition de la maladie, mais permet sa détection à un stade suffisamment précoce pour qu'elle puisse être guérie. Reste à évaluer son acceptabilité. Il s'agit d'une maladie dont la fréquence (1-2 ?) pose un problème de santé publique.

## **Maladies avec risque élevé dès l'enfance**

La polypose adénomateuse familiale est en rapport, dans 85 % des cas, avec une mutation constitutionnelle du gène APC. Cette maladie peut présenter trois groupes de manifestations. Aux alentours de la puberté, des polypes adénomateux (plusieurs centaines, voire plusieurs milliers) se développent dans le colon et le rectum et dégénèrent de manière inévitable. Une hypertrophie de la couche pigmentaire de la rétine est observée, parfois dès la naissance. Si des critères de nombre et de taille ont été définis, leur utilisation dans un but diagnostique est cependant limitée par le défaut d'expression chez les jeunes enfants et chez 30 % des adultes. Quant aux manifestations extracoliques, les plus remarquables sont, du fait de leur gravité et de leur fréquence élevée, les tumeurs duodénales (> 90 %) et les tumeurs desmoïdes (20 %).

Le dépistage et le traitement proposés consistent en une coloscopie annuelle à partir de 11 ans jusqu'à environ 40 ans, âge où l'expression colique atteint un niveau proche de 100 %. Une colectomie avec anastomose iléoanale sera pratiquée dès que la polypose est importante ; une gastroscopie triennale, à partir de 20 ans, biannuelle en cas d'adénomes avec biopsies systématiques. L'intervention sera une duodéno pancréatectomie céphalique en cas de dysplasie de grade IV.

La position des mutations sur le gène conditionne l'expression. Certaines sont associées à une forme profuse colorectale et duodénale, d'apparition précoce ; d'autres au développement systématique de tumeurs desmoïdes, ou enfin à un phénotype atténué, restreint à une polypose adénomateuse colique et à une polypose glandulokystique fundique bénigne.

La prise en charge n'évite pas l'apparition de la maladie, mais la connaissance de la mutation responsable permet d'adapter les modalités de dépistage et de traitement.

## Maladies avec un risque élevé occasionnellement dans l'enfance

La maladie de Von Hippel Lindau est expliquée dans 70 % des cas par une mutation constitutionnelle du gène VHL. Les risques tumoraux sont multiples et imprévisibles, à l'exception du phéochromocytome dont la fréquence est liée à la position de la mutation sur le gène : hémangioblastome cérébral (60-80 %) ou rétinien (50 %), cancer du rein multifocal (60 %), phéochromocytome (19 %).

Le dépistage consiste en un examen annuel à l'âge adulte (IRM cérébrale et médullaire, fond d'œil avec angiographie rétinienne, échographie et/ou tomodensitométrie abdominale) avec, dès l'enfance, dosage des métanéphrines urinaires et mesure de la pression artérielle. Le traitement est chirurgical.

Ce bref aperçu permet de constater que dans le cas des prédispositions au développement de tumeurs, actuellement il n'existe aucun traitement médicamenteux curatif, mais seulement un dépistage rigoureux et un traitement chirurgical précoce des lésions, permettent d'augmenter l'espérance de vie de manière significative dans la majorité des cas. Il est également possible, en fonction de la mutation responsable de la pathologie familiale, d'améliorer l'estimation de certains risques. Le diagnostic génétique présymptomatique apparaît donc utile dans la prévention des complications vitales de la maladie.

- [Page précédente](#)
- [Page 1/2](#)
- [Page suivante](#)

Partager sur :

- [Facebook](#)
- [Twitter](#)
- [LinkedIn](#)
- [Imprimer cet article](#)
- [Enregistrer en PDF](#)

Sommaire