

# Génétique médicale dans le quotidien du médecin

Silvia Miranda Azzarello-Burri, Anita Rauch

Institut für Medizinische Genetik der Universität Zürich, Schlieren

Il existe au minimum 6000 maladies rares d'origine génétique et on estime qu'env. 5–8% de la population souffre de l'une de ces affections. Les patients sont le plus souvent adressés à notre consultation pour adultes afin d'élucider la question de la présence d'une prédisposition génétique à une maladie tumorale ou à une maladie des tissus conjonctifs. Il est essentiel, en tant que médecin traitant, que vous soyez en mesure de reconnaître dans votre cabinet une prédisposition chez vos patients. C'est ce que nous souhaitons vous illustrer ici à l'aide de quelques exemples concrets.

## Maladies des tissus conjonctifs d'origine héréditaire

### Vignette clinique 1

Notre première patiente est une jeune femme âgée de tout juste 30 ans. Elle se plaint de douleurs au niveau de différentes articulations ainsi que de céphalées. Elle présenterait une certaine instabilité du rachis cervical et serait occasionnellement victime de luxations articulaires, avant tout au niveau des épaules. A quoi devez-vous penser chez cette patiente?

Chez cette patiente, il convient de songer à un syndrome d'Ehlers-Danlos.

### Vignette clinique 2

Le deuxième patient est un homme de 50 ans. Il se plaint de douleurs générales difficilement classifiables. Il souffrirait d'ostéoporose et aurait été victime de fractures des côtes lors d'une syncope. A quoi devez-vous penser chez ce patient?

Chez ce patient, il convient de songer à une ostéogenèse imparfaite.

### Vignette clinique 3

Nous voyons ensuite un homme de 40 ans avec anévrisme aortique récidivant. Son anamnèse familiale est négative à ce sujet et il ne présente aucune autre particularité anamnétique ou clinique. A quoi faut-il penser?

Il convient de songer à une altération génétique responsable d'anévrismes de l'aorte thoracique familiaux.

Peut-être que les descriptions ci-dessus vous sont familières. Sur la base des symptômes décrits, au-

riez-vous pensé à une faiblesse des tissus conjonctifs d'origine génétique?

Nous ne pensons pas qu'il est de votre devoir, en tant que médecin de famille ou interniste, de poser un diagnostic de suspicion concret. Les manifestations cliniques des maladies des tissus conjonctifs d'origine héréditaire sont très variées et il est fréquent qu'elles ne soient pas marquées de façon classique. Pour confirmer le diagnostic, le diagnostic de génétique moléculaire est le plus souvent indispensable et essentiel pour la suite de la prise en charge du patient, qui diffère en fonction du diagnostic (voir à ce propos la version plus détaillée en annexe de l'article en ligne sur [www.primary-hospital-care.ch](http://www.primary-hospital-care.ch)).

Pour vous, il est primordial de reconnaître certains signes d'une possible faiblesse des tissus conjonctifs et de discuter avec le patient de la possibilité d'une consultation génétique.

## Signes des maladies des tissus conjonctifs d'origine héréditaire

Voici les signes fréquents pouvant être évocateurs d'une faiblesse des tissus conjonctifs d'origine héréditaire:

- **Anomalies oculaires:** myopie, luxation du cristallin, risque accru de décollement de la rétine, glaucome, formation précoce de cataracte, sclères bleues;
- **Anomalies squelettiques:** dolichosténomélie, *pectus excavatum* ou *carinatum*, scoliose, cyphose et hypermobilité articulaire/instabilité articulaire/

luxations articulaires, problèmes articulaires dégénératifs, douleurs chroniques, occasionnellement contractures articulaires;

- **Anomalies musculaires:** hypotonie musculaire, retard de développement moteur, crampes musculaires, fatigue;
- **Anomalies cardiovasculaires:** dilatation de l'aorte, prédisposition aux ruptures de l'aorte, prolapsus des valves mitrale et tricuspide, dilatation de l'artère pulmonaire proximale, anévrismes cérébraux, thoraciques ou abdominaux, dissections vasculaires;
- **Anomalies crânio-faciales:** yeux très éloignés l'un de l'autre, fente du palais ou de la lèvre, craniosynostose, et en fonction du diagnostic, traits du visage typiques;
- **Anomalies cutanées:** peau fine, hyperlaxité cutanée, cicatrisation anormale des plaies, tendance aux épanchements sanguins, vergetures;

---

#### Vignette clinique 4

---

Un patient de 70 ans se présente (nous ne souhaitons pas détailler la raison de sa consultation). Lors de l'anamnèse personnelle, il a fait état de l'ablation d'un carcinome du colon à l'âge d'env. 60 ans. Pour ce qui est de l'anamnèse familiale, une sœur est décédée à l'âge d'env. 70 ans d'une forme de cancer inconnue. A quoi devez-vous penser chez ce patient?

Il pourrait s'agir chez le patient d'un syndrome de Lynch (cancer colorectal héréditaire non polypeux).

---

#### Vignette clinique 5

---

Il s'agit ici d'une jeune femme avec antécédent de carcinome duodénal à l'âge d'env. 20 ans. L'examen clinique révèle la présence de multiples taches café au lait. A quoi faut-il penser?

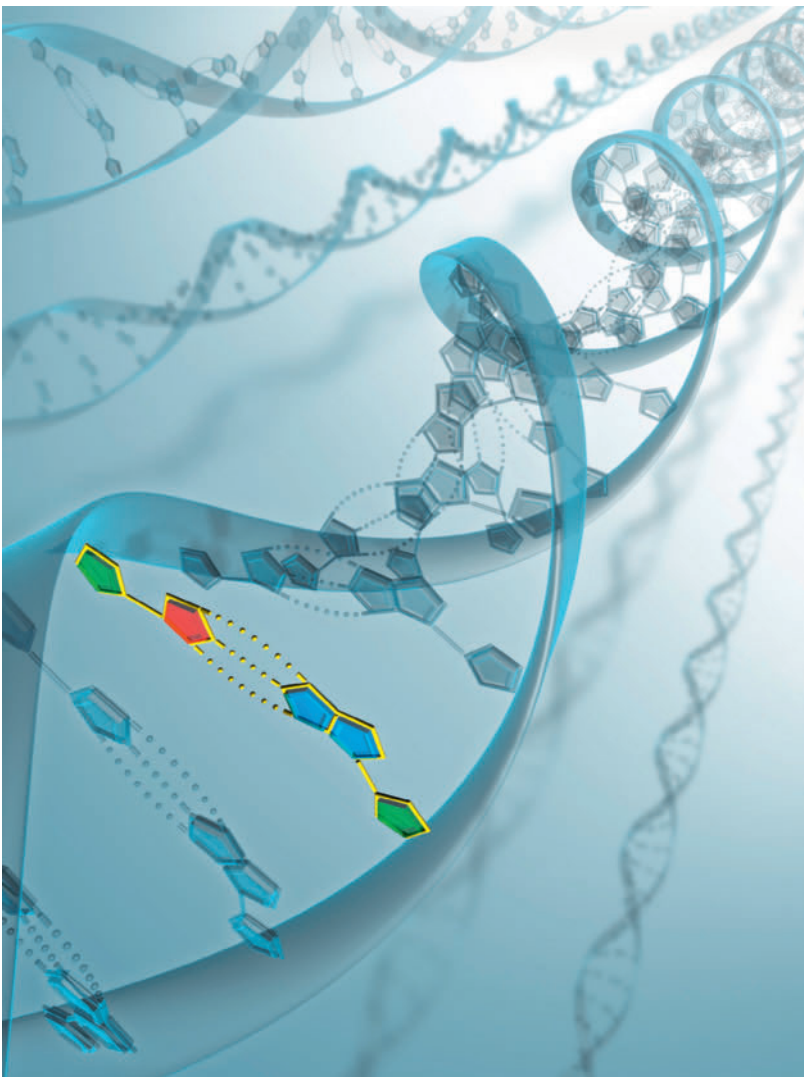
Il pourrait s'agir ici d'une déficience constitutionnelle de réparation des mésappariements causée par des mutations homozygotes dans un gène de réparation de mésappariement. Cela signifierait pour la patiente et éventuellement pour d'autres membres de la famille un risque de cancer fortement accru.

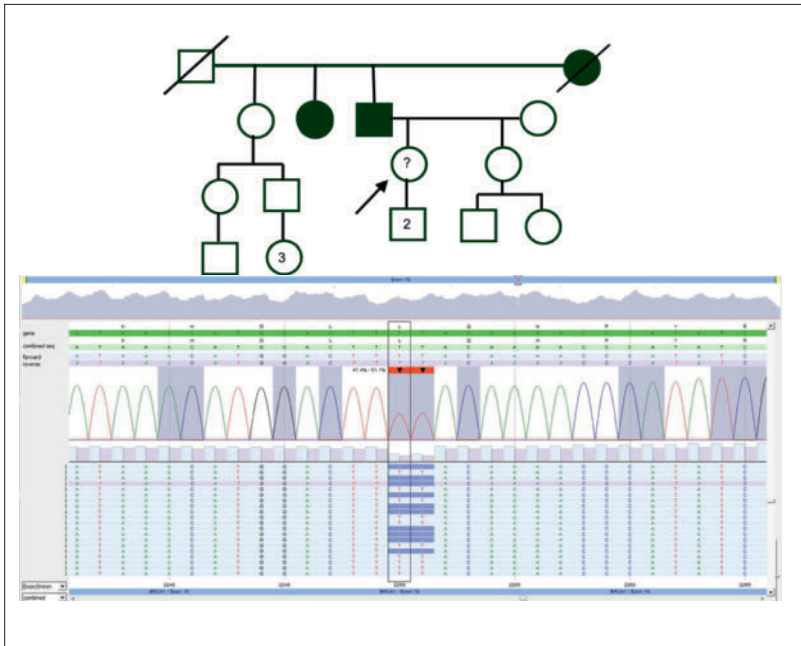
- Ruptures d'organes, hernies inguinales, pneumothorax, fractures récidivantes sans ou avec traumatisme minime, dentinogénèse imparfaite, hypoacousie à l'âge adulte, troubles fonctionnels intestinaux, dysfonctionnement autonome avec intolérance orthostatique;
- Fréquemment: problèmes psychosociaux et émotionnels.

### Maladies tumorales d'origine héréditaire

Le syndrome de Lynch, provoqué par des mutations dans les gènes de réparation des mésappariements, est présent chez env. 2–3% des personnes atteintes d'un cancer colorectal (prévalence générale: env. 1 pour 440). Le principal examen de dépistage du syndrome de Lynch est la coloscopie, à une fréquence régulière (tous les 1 à 2 ans) et dès un jeune âge. En cas de mutation connue, les descendants ou d'autres membres de la famille peuvent également subir un test génétique simple et peu onéreux. Il peut ainsi être déterminé qui nécessite de réaliser les examens de dépistage réguliers, et chez qui cela est inutile.

Pour les maladies tumorales d'origine héréditaire, il ne s'agit pas non plus de poser un diagnostic de suspicion concret en tant que médecin de famille, mais plutôt de reconnaître une potentielle prédisposition chez le patient et de discuter avec ce dernier de la possibilité d'une orientation vers la consultation génétique. C'est avant tout un jeune âge de survenue de la maladie, une anamnèse familiale positive pour les maladies cancéreuses (également différents types de cancer) ou l'apparition de différentes tumeurs chez un individu qui





**Figure 1:** Exemple illustré d'une consultation: analyse généalogique avec probabilité de 50% pour la personne jusqu'à présent en bonne santé qui consulte (flèche) d'avoir hérité de la mutation génétique responsable du cancer de la prostate de son père (tante et grand-mère paternelles atteintes d'un cancer du sein). Ensuite, séquençage à haut débit: mutation BRCA1 avec perte de deux bases T dans env. 50% des séquences, c'est-à-dire dans l'une des deux copies du gène.

Correspondance:  
Dr med. Silvia Miranda  
Azzarello-Burri  
Fachärztin für Medizinische  
Genetik FMH, Institut für  
Medizinische Genetik,  
Universität Zürich  
Wagistrasse 12  
CH-8952 Schlieren  
azzarello-burri[at]  
medgen.uzh.ch

indiquent une prédisposition génétique. Toutefois, une mutation génétique correspondante peut également apparaître *de novo*, raison pour laquelle une anamnèse familiale positive n'est pas un facteur indispensable.

En pratique, nous voyons dans nos consultations des patients atteints de maladies tumorales ou bien des proches en bonne santé qui souhaitent s'informer d'un éventuel risque accru de maladie. Un diagnostic géné-

tique pour l'identification de la mutation familiale responsable est judicieux en première ligne chez une personne malade. Dans un second temps (ou si le diagnostic n'est pas ou plus possible chez une personne malade), un membre de la famille jusqu'à présent en bonne santé peut passer le test, s'il le souhaite. Selon la Loi fédérale sur l'analyse génétique humaine, un tel test pré-symptomatique doit être accompagné d'une consultation génétique spécialisée avant et après la réalisation du test. De plus, un temps de réflexion adapté doit être alloué entre la consultation et la réalisation de l'examen.

## Diagnostic

Le diagnostic génétique en cas de suspicion de faiblesse des tissus conjonctifs ou de prédisposition au cancer s'effectue au moyen du séquençage à haut débit (*next generation sequencing*) (fig. 1). Il s'agit là d'un dépistage des mutations dans plusieurs gènes pertinents d'un point de vue diagnostique via un séquençage parallèle.

Comme illustré plus haut, l'examen clinique peut permettre de suspecter une maladie des tissus conjonctifs d'origine héréditaire ou une prédisposition aux tumeurs. Toutefois, le diagnostic génétique est indispensable pour la pose d'un diagnostic et une prise en charge adaptée du patient.

## Crédit photo

© Kts | Dreamstime.com

## Références

- Chung DC, Haber DA. Principles of Clinical Cancer Genetics. Springer 2010
- GeneReviews® [Internet] Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2016.