

Médecine prédictive

Introduction à la médecine Prédictive

Définition : la médecine prédictive a pour objet l'identification d'un marqueur de prédisposition à une maladie et pour but le dépistage et/ou la prévention de cette maladie.

But : dépistage, prévention, DPN

Aspects médicaux, techniques, éthiques, et juridiques

Interruption médicale de grossesse

- **Le diagnostic prénatal**

Objectif

Eviter la naissance d'un enfant atteint d'une maladie grave et incurable au moment du diagnostic

Amniocentèse

Définition : ponction de liquide amniotique à la 14^{ème} / 20^{ème} semaine d'aménorrhée et permet le diagnostic de nombreuses maladies

L'amniocentèse permet :

- d'établir le caryotype du fœtus
- de rechercher des anomalies chromosomiques et des maladies héréditaires
- d'analyser des marqueurs biologiques prédictifs d'affections congénitales
- de rechercher certaines infections fœtales

Indication de l'amniocentèse

- Age de la mère supérieur à 38 ans (risque de maladie génétique plus important)
- Antécédents dans la fratrie
- Un des parents porteur d'anomalie des chromosomes équilibrée
- Signe d'appel échographique (malformation des organes, ...)
- Présence d'un marqueur sérique anormalement élevé

- **Le diagnostic pré-implantatoire**

Définition : Diagnostic biologique génétique effectué à partir de cellules prélevées sur l'embryon *in vitro*

Objectif : Eviter la naissance d'un enfant atteint d'une maladie grave et incurable et donc d'éviter l'interruption de grossesse

Prérequis : Affection d'une particulière gravité et d'une incurable, diagnostic génétique fait

Etapas

- Prélèvement des ovocytes après stimulation ovarienne,
- Fécondation *in vitro*,
- Biopsie embryonnaire,
- Analyse moléculaire ou chromosomique,
- Transfert d'embryon(s) indemne(s).

Consultations DPI

- Généticiens éthique : recevabilité et faisabilité
 - Gynécologue : bilan du couple
 - Biologie de la Reproduction
 - Psychologue
- ⇒ **ELIGIBILITE**

Déroulement du DPI

- Stimulation ovarienne
- ICSI (injection intracytoplasmique de spermatozoïde)
- Biopsie à J3
- Proposition d'une amiocentèse (risque d'avortement de 1%)
- **Lettre d'information**
- **Consentement**

- **Aspects législatifs et réglementaires**

DPN

- Soumises à autorisation ou agrément (ARH et agence de biomédecine)
- Un centre de DPN pluridisciplinaire atteste de l'indication (*généticistes cliniciens, obstétriciens, échographistes et pédiatres néonatalogues, cytogénéticistes, généticiens moléculaires, et biologistes de la reproduction*)
- Forte probabilité de donner naissance à un enfant atteint d'une maladie d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic
- **Décision de l'IMG pris par la femme** (quelque soit l'âge du fœtus)

DPI

- Autorisé qu'à titre exceptionnel
- Un centre de DPN pluridisciplinaire atteste de l'indication
- Diagnostic génétique moléculaire disponible
- Forte probabilité de donner naissance à un enfant atteint d'une maladie génétique d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic
- **Décision pris par le couple**

Le DPI concerne les couples à risque élevé de transmettre une maladie génétique, mais qui ne souhaitent pas recourir au diagnostic prénatal :

- ⇒ Opposition morale, religieuse, ou psychologique à l'interruption médicale de grossesse
- ⇒ Antécédent de pertes fœtales et d'IMG

La législation française (Révision du 6/08/2004)

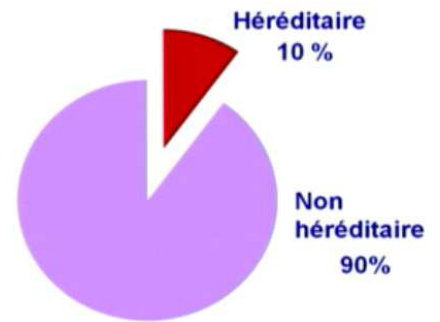
Chez les parents « où l'un de ses ascendant immédiats dans le cas d'une maladie gravement invalidante, à révélation tardive et mettant prématurément en jeu le pronostic vital » préalablement identifié.

Etablissement spécifiquement autorisé après avis de l'Agence de Biomédecine.

Maladie génétique à expression tardive

Exemple des formes héréditaires de cancers

Héréditaire (10 %) : Prédispositions génétiques innées
Non héréditaire (90%) : Prédispositions génétiques acquises



Ensemble des cancers

Objectif médical

Connaissance d'un risque familial majeur => Dépistage et prévention

- **Quand évoquer une prédisposition héréditaire au cancer ?**

Association de 3 cas de cancer du même site liés au premier ou au second degré, verticalité

Notion de précocité ou de multifocalité

Association de cas de cancer de sites différents évocatrice d'un syndrome (ex : sein/ovaires, côlon/utérus)

Caractéristiques cliniques spécifiques d'un gène (ex : cancer du sein chez l'homme)

- **Objectifs de la consultation d'oncogénétique**

Confirmer la prédisposition familiale

Identifier la prédisposition héréditaire : recherche de la mutation chez un cas index (personne ayant développé la maladie)

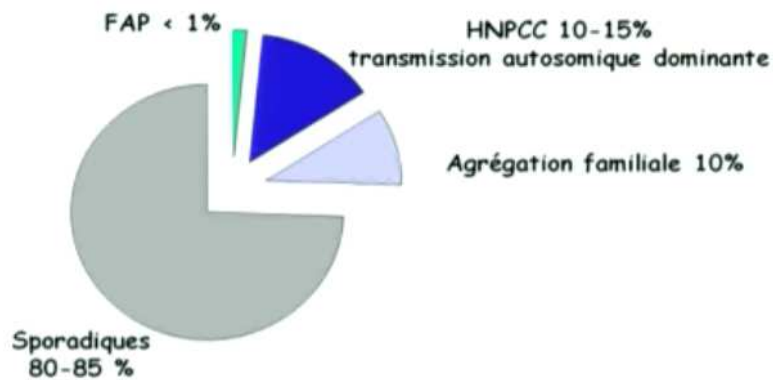
Conseiller une prise en charge adaptée

Les cancers médullaires de la thyroïde (CMT)

- Pronostic réservé
 - 25% de cas familiaux
 - Autosomique dominant, pénétrance complète (100% avant 40 ans)
 - La détection de mutation du gène de susceptibilité permet d'identifier avec fiabilité les sujets prédisposés
- ⇒ Si test + : Indication de thyroïdectomie préventive
Réduit de 100% à 0% le risque de CMT
- ⇒ Si test - : Rassurer, pas de surveillance spécifique

Cancers du colon

Prédisposition génétique au cancer colique



- Syndrome de Lynch (HNPCC)

Mode de transmission autosomique dominant (risque de transmission de 50%, indépendant du sexe)

Pénétrance incomplète mais forte (60% à 70%)

Cancer colorectal familial associé à d'autres cancers : endomètre, intestin grêle, voies urinaires

Les tests génétiques permettent :

- chez les sujets porteurs d'orienter le dépistage par coloscopie totale avec coloration tous les deux ans
- de soustraire les individus apparentés non porteurs au dépistage
- une réduction de l'incidence et de la mortalité des cancers

- Polypose adénomateuse familiale (FAP)

Prise en charge : coloscopie (dès 10 ans), colectomie totale (vers 20 ans), Diagnostic anténatal ou pré-implantatoire

Il faut aussi considérer des ces types de cancer la qualité de vie après les soins.

Cancers du sein familiaux



Risque de cancer du sein si mutation BRCA1 (40% à 40 ans) supérieur à un cancer du sein sporadique.
Risque de cancer ovarien (30%)

Cancer du sein avec mutation BRCA1 : **dépistage très précoce** (entre 25 et 30 ans) **par IRM**.
Cancer ovarien (BRCA 1/2) : **annexectomie** (= ovariectomie), diminue le risque de cancer du sein