

La génétique médicale

Medical genetics

BUSSON A. et VANDERNOOT I.

Service de Génétique clinique, Hôpital Erasme, Université libre de Bruxelles (ULB)

RÉSUMÉ

Les maladies génétiques sont des maladies rares, mais plus de 6.000 maladies rares ayant été décrites à ce jour, elles concerneraient donc jusqu'à une personne sur 20 dans la population générale et peuvent se rencontrer dans le cabinet du médecin généraliste ! Ces maladies génétiques sont dues à des anomalies dans le génome qui peuvent être à l'échelle du chromosome ou de la séquence d'ADN. Nous sommes constitués de la moitié du patrimoine génétique de chacun de nos parents, comme nous en transmettons la moitié à notre descendance. Les maladies génétiques peuvent être héritées et transmises et donc affecter plusieurs membres d'une même famille, mais peuvent aussi survenir par accident chez un individu (anomalie *de novo*). Cet article fournit quelques notions clés de génétique pour appréhender les modes de survenue et de transmission des maladies génétiques, des informations sur le déroulement et les différents contextes des consultations de conseil génétique, ainsi que des indications pour savoir quand référer un patient en consultation de génétique. Il est important de ne pas passer à côté d'un diagnostic génétique, tant pour le patient que pour sa famille. Ils pourront ainsi être mieux orientés vers les consultations de médecine spécialisée adéquates. Un diagnostic génétique permet souvent d'améliorer la prise en charge du/de la patient.e et des membres de sa famille, tant au niveau préventif que, de plus en plus, en terme thérapeutique. Cette information éclairée permet également au/à la patient.e et son/sa conjoint.e d'appréhender le risque de transmission et de l'écarter s'ils/elles le souhaitent.

Rev Med Brux 2024; 45 : 377-382

Mots-clés : génétique, ADN, héréditaire, conseil génétique

ABSTRACT

Genetic diseases are rare disorders, but as 6,000 rare diseases are described to date, they could thus affect up to one person in 20 in the general population and can be encountered in a GP's office! These genetic diseases are due to abnormalities in the genome, which may be at chromosome or DNA sequence level. We are made up of half the genetic heritage of each of our parents, just as we pass on half to our descendants. Genetic diseases can be inherited and passed on, affecting several members of the same family, but they can also occur by accident in an individual (*de novo* mutation). This article provides a few key genetic concepts to help you understand how genetic diseases arise and how they are transmitted, information on how genetic counseling consultations work and the different contexts in which they take place, and indications on when to refer a patient to a genetic consultation. It's important not to miss a genetic diagnosis, both for the patient and his or her family. They can be better referred to appropriate specialist medical consultations. Genetic diagnosis often leads to improved care for patients and their families, both in terms of prevention and, increasingly, treatment. This enlightened information also allows patients and their partner to choose, if they wish so, to implement procedures to avoid transmitting the genetic disease.

Rev Med Brux 2024; 45: 377-382

Keywords: genetic, DNA, hereditary, genetic counseling

INTRODUCTION

Une maladie génétique est une pathologie, ou un risque accru de développer une pathologie, liée à une anomalie au niveau d'un ou de plusieurs gènes (à l'échelle d'un chromosome). Les maladies génétiques sont des maladies rares c'est-à-dire affectant moins

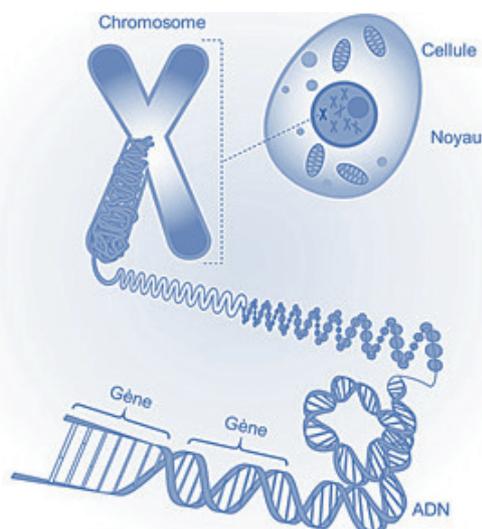
d'une personne sur 2.000. Mais on recense actuellement plus de 6.000 maladies d'origine génétique, ce qui signifie qu'elles concernent jusqu'à une personne sur 20 dans la population générale et se rencontrent fréquemment dans le cabinet du médecin généraliste.

L'établissement d'un diagnostic génétique chez un patient permet d'être informé sur la nature, la cause et la survenue de l'affection dont il souffre et le risque de la transmettre. Cela permet d'améliorer sa prise en charge notamment en mettant en place une stratégie de prévention adaptée aux risques encourus, de préciser l'évolution et le pronostic de la maladie et éventuellement d'accéder à des traitements ou protocoles d'étude. Le patient peut aussi avoir accès à des associations de patients ou des groupes de soutien. L'identification d'un facteur génétique responsable d'une pathologie héréditaire permet de préciser le risque de transmission à la descendance du patient et de discuter de possibilités pour éviter de transmettre la maladie à la descendance si le/la patient.e et son/sa conjoint.e le souhaitent. Un diagnostic moléculaire établi chez un cas index permet également de pouvoir proposer un conseil génétique et/ou un dépistage familial (appelé test présymptomatique si l'apparenté est indemne de la pathologie) pour la famille, pour une médecine préventive. Par exemple, dans le cadre d'une prédisposition héréditaire au cancer, on estime que ne pas diagnostiquer un facteur de risque génétique chez une personne revient à manquer ce diagnostic et la surveillance appropriée (qui pour la plupart a montré un bénéfice en termes de survie !) chez 3 à 8 de ses apparenté.e.s.

La génétique permet également de pouvoir proposer une médecine personnalisée et de précision basée sur des caractéristiques génomiques individuelles. Grâce à la pharmacogénétique, les traitements peuvent être adaptés à chaque patient en fonction de leur réponse individuelle qui peut varier selon leur génotype (exemple : polymorphismes du cytochrome P450¹). Dans le domaine de l'oncologie, des altérations génétiques tumorales permettent l'accès à des thérapies ciblées et des immunothérapies spécifiques propres à chaque tumeur² (exemple de thérapie ciblée : inhibiteur de PARP dans le traitement de cancers liés à des mutations dans les gènes BRCA^{3,4}).

Figure 1

Les chromosomes et l'ADN.



© UZ Brussels, avec l'aimable autorisation de l'équipe de génétique clinique.

L'ADN, LES GÈNES, LES CHROMOSOMES

Le corps humain est constitué de plusieurs milliards de cellules. A part quelques exceptions, toutes les cellules possèdent un noyau qui contient notre patrimoine génétique sous forme de chromosomes, composés d'une longue molécule d'ADN (Acide Désoxyribo Nucléique) condensée autour de protéines appelées histones, formant des structures appelées nucléosomes (figure 1). Cette molécule d'ADN est constituée d'une suite de 4 bases nucléotidiques (l'adénine, la thymine, la guanine et la cytosine) dont la succession, variable d'une personne à l'autre, forme notre code génétique.

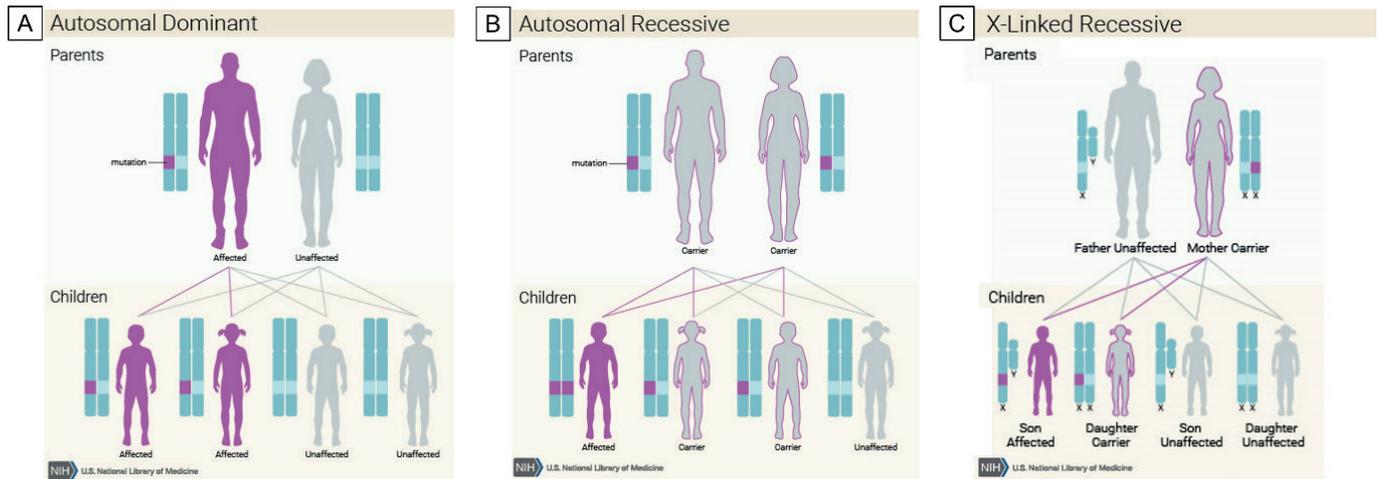
Cette longue molécule d'ADN renferme entre autres les informations génétiques codantes que sont nos gènes. L'être humain possède environ 20.000 gènes^{5,6} qui permettent de produire des protéines, effecteurs indispensables pour le fonctionnement normal de notre corps. Des erreurs peuvent survenir dans le code génétique pouvant mener à des altérations de production ou de fonction des protéines, on parle dans ce cas de variant pathogène ou mutation dans le langage plus courant, qui est alors responsable d'une maladie génétique ou d'un risque accru de maladie génétique.

Le génome humain comprend 46 chromosomes classés par paires (donc 23 paires de chromosomes, avec pour chaque paire, un chromosome hérité de chacun des deux parents). Vingt-deux paires sont des chromosomes appelés des autosomes tandis que la 23^e paire est constituée des chromosomes sexuels, qui vont déterminer le sexe génétique de l'individu : XX pour les filles et XY pour les garçons. Pour les chromosomes sexuels également, un chromosome est hérité de chacun des deux parents. Ainsi, la mère transmet un chromosome X tandis que le père transmet un chromosome X ou un chromosome Y, ce qui déterminera le sexe de l'enfant. Il existe des anomalies chromosomiques quantitatives qui peuvent concerner un chromosome entier, on parle alors d'aneuploïdie (comme la trisomie 21) ou une partie de chromosome, on parle de variation de nombre de copies ou CNV (*Copy Number Variation*).

Nous possédons donc l'ensemble de nos 20.000 gènes en deux copies, l'une d'origine maternelle et l'autre d'origine paternelle. Il peut y avoir des différences dans les deux exemplaires du gène. Pour chaque « version » ou copie du gène, on parle d'allèle.

LES MODES DE TRANSMISSION

Les maladies autosomiques sont des maladies génétiques qui impliquent un gène situé sur un autosome c'est-à-dire un chromosome non sexuel. Cela signifie que ces maladies affectent aussi bien les hommes que les femmes. Il existe deux types de maladies autosomiques : dominante et récessive. Dans les maladies autosomiques dominantes, la mutation domine sur l'allèle « sain » et un seul allèle porteur de l'anomalie est donc suffisant pour que la maladie



se développe ou soit à risque de se développer, chez l'individu (figure 2A). La mutation peut avoir été héritée d'un des parents ou être survenue *de novo* chez l'individu atteint (voir plus bas). Chaque individu atteint a, pour chaque grossesse, un risque sur deux de transmettre la maladie à sa descendance. Un exemple de pathologie autosomique dominante est la neurofibromatose de type 1, maladie génétique neuro-cutanée cliniquement hétérogène caractérisée par des taches café-au-lait, des nodules de Lisch, des lentigines sur les aisselles et sur la région inguinale et de multiples neurofibromes.

Pour de nombreuses maladies génétiques, la *pénétrance*, c'est-à-dire la probabilité d'un individu de développer la maladie s'il est porteur du génotype à risque, n'est pas toujours complète. Ainsi certains individus peuvent être porteurs d'une mutation sans jamais développer la pathologie associée. L'*expressivité* d'une maladie génétique peut également être variable c'est-à-dire qu'elle peut se manifester de manière différente et à un degré de sévérité variable, même au sein d'une même famille.

Dans le cas des maladies autosomiques récessives, les individus atteints portent une anomalie sur les deux allèles du gène. Cette anomalie peut être identique sur les deux allèles, le patient est alors dit « homozygote » (ce qui est souvent le cas des enfants issus d'un couple consanguin par exemple). Le patient atteint peut aussi être porteur de deux mutations différentes sur chaque allèle, dans ce cas, il est dit « hétérozygote composé ». Les patients atteints ont donc en général hérité un allèle portant une mutation de chacun de leurs deux parents (figure 2B). Les parents portent donc chacun cette mutation sur un seul allèle, ils sont dits hétérozygotes et ne sont pas malades (porteurs sains) car la copie normale du gène suffit à assurer une fonction résiduelle suffisante. On estime que nous sommes tous porteurs d'au moins un variant pathogène associé à une maladie autosomique récessive mais en dehors de tout lien de parenté (consanguinité), le risque est

faible d'avoir des enfants avec un partenaire qui serait porteur de la même maladie génétique autosomique récessive. Concernant ce mode de transmission, il n'est donc pas rare qu'il n'y ait aucun antécédent dans la famille. Un couple porteur hétérozygote d'une anomalie dans le même gène a, pour chaque grossesse, un risque sur quatre d'avoir un enfant atteint. Il s'agit du mode de transmission de l'amyotrophie spinale, maladie neuromusculaire caractérisée par une faiblesse musculaire progressive due à la dégénérescence et la perte des motoneurons antérieurs de la moelle épinière et des noyaux du tronc cérébral dont il existe des degrés de sévérités variables.

Certaines pathologies génétiques peuvent être dues à une anomalie dans un gène situé sur le chromosome sexuel X, on parle de maladies liées à l'X. Les maladies génétiques liées au chromosome X vont donc principalement affecter les hommes qui n'ont pas de deuxième copie du chromosome X pour « compenser » la perte de fonction du gène. La plupart de ces pathologies sont *récessives* liées à l'X, affectant alors uniquement les garçons (figure 2C). Les femmes porteuses hétérozygotes sont pour la grande majorité asymptomatiques mais ont un risque de transmettre la mutation à leur descendance et d'avoir un garçon atteint. C'est par exemple le cas de la myopathie de Duchenne, une dystrophie musculaire caractérisée par une atrophie et une faiblesse musculaires progressives dues à une dégénérescence des muscles squelettiques, lisses et cardiaques. Plus rarement, elles sont *dominantes* liées à l'X, affectant alors les hommes et les femmes. Néanmoins, les femmes ayant un deuxième chromosome X « sain », leur affection sera souvent moins sévère que chez les hommes. C'est le cas du syndrome de l'X fragile, caractérisé par une déficience intellectuelle légère à sévère qui peut être associée à des troubles du comportement et à des caractéristiques physiques telles qu'un front haut, des oreilles proéminentes et larges, une hyperextensibilité des articulations des doigts, des pieds plats avec pronation et, chez les hommes adolescents et adultes, une macro-orchidie.

Les maladies génétiques ne sont pas toujours héritées. Une maladie génétique peut survenir accidentellement chez un individu sans qu'elle ait été héritée des parents, s'il s'agit d'une anomalie de la séquence d'ADN, on parle de mutation *de novo*. Des mutations peuvent survenir *de novo* dans les maladies autosomiques dominantes et liées au chromosome X, mais elles sont exceptionnelles dans les maladies autosomiques récessives. Les anomalies peuvent également survenir accidentellement à l'échelle chromosomique, par exemple une trisomie 21 suite à une mauvaise ségrégation des chromosomes lors de la formation des gamètes, ou une délétion ou duplication d'une partie de chromosome, telle que le syndrome de délétion 22q11.2 (syndrome de Di George).

Les maladies monogéniques, impliquant un gène de l'ADN nucléaire, suivent pour la plupart une hérédité dite mendélienne. Il existe d'autres maladies géniques qui ne suivent pas les lois de Mendel telles que les maladies mitochondriales ou les maladies polygéniques. L'épigénétique, qui étudie les mécanismes modifiant l'expression des gènes sans en changer la séquence nucléotidique, ne sera pas discutée ici.

LES ANALYSES GÉNÉTIQUES

De multiples techniques d'analyses de notre génome ont été développées pour permettre de rechercher un diagnostic moléculaire chez un patient en fonction de l'anomalie génétique suspectée. Ces analyses peuvent être ciblées sur une région chromosomique ou un gène précis, ou bien s'intéresser à l'ensemble du génome. On peut distinguer les analyses génétiques qui recherchent des anomalies quantitatives (aneuploïdies ou CNVs) et celles qui recherchent des anomalies qualitatives (variations pathogènes dans la séquence d'ADN). Les généticiens, les conseillers en génétique et les cadres de laboratoire accompagnent les prescripteurs de telles analyses afin de faire le meilleur choix en fonction de l'indication. Un tube EDTA est le tube requis pour la majorité des tests, sauf pour le caryotype et le FISH (*Fluorescent in situ Hybridization*) où un tube hépariné est nécessaire.

Ainsi, par exemple, à l'échelle du chromosome, on peut réaliser un caryotype pour rechercher un remaniement chromosomique équilibré, c'est-à-dire sans perte ou gain de matériel chromosomique, chez un couple ayant présenté plusieurs fausses-couches; ou une CGH array (*Comparative Genomic Hybridization*) pour rechercher une aneuploïdie ou un CNVs en première intention chez un enfant ou un adulte présentant un retard de développement syndromique, avec association de malformations et/ou dysmorphisme facial. A l'échelle moléculaire, le séquençage d'un panel de gènes de prédisposition héréditaire à certains cancers peut être prescrit dans le cadre d'histoire personnelle et familiale de cancer du sein et/ou de l'ovaire ou de suspicion de syndrome de Lynch, prédisposition héréditaire notamment au

cancer du côlon et de l'utérus. Un exome, c'est-à-dire le séquençage de l'ensemble des régions codantes des 20.000 gènes du génome humain, peut aussi être prescrit chez un adulte ou un enfant devant une suspicion de pathologie d'origine génétique. Dans ce cas, afin de pouvoir interpréter les résultats, ces analyses doivent, dans la mesure du possible, être réalisées en trio, c'est-à-dire chez le patient atteint et ses parents.

LA CONSULTATION DE GÉNÉTIQUE

La consultation de génétique s'adresse à une personne qui présente, ou souhaite connaître son risque de présenter ou de transmettre, une maladie génétique. Elle peut concerner un patient adulte, un enfant, un couple ayant un projet parental ou une patiente enceinte. Ainsi, un service de génétique clinique propose des consultations :

- préconceptionnelles : pour un couple, ou une personne seule, qui souhaite connaître son risque d'avoir un enfant atteint d'une maladie génétique. Cela peut s'inscrire dans le cadre d'une maladie génétique connue dans la famille, une infertilité ou des fausses-couches à répétition, dans le cadre d'un don de gamètes ou pour un dépistage de maladie génétique sans antécédent familial (test de « *carrier screening* » qui permet l'évaluation de risque héréditaire pour 1.600+ maladies génétiques autosomiques récessives et liées à l'X). Ces tests génétiques permettent aux couples qui souhaitent écarter un risque de maladie génétique pour un futur enfant à avoir recours à un diagnostic prénatal (DPN) ou un diagnostic préimplantatoire (DPI). Le DPI consiste en la réalisation d'un test génétique après fécondation *in vitro*, à partir de quelques cellules de l'embryon pour ne réimplanter que les embryons non malades ;
- prénatales : pour un couple, ou une femme seule, avec une grossesse en cours d'un fœtus à risque d'être atteint d'une maladie génétique sévère. Ces consultations s'adressent à des patients avec un risque connu de transmettre une maladie héréditaire à leur descendance, une grossesse avec des signes échographiques susceptibles d'être en lien avec une affection d'origine génétique ou une grossesse dont le *non-invasive prenatal testing* (NIPT) a mis en évidence un risque d'anomalie chromosomique chez le fœtus. Des analyses génétiques appropriées peuvent être réalisées sur l'ADN fœtal à partir d'une ponction de villosités choriales ou de liquide amniotique ;
- pédiatriques : pour un enfant atteint d'une maladie suspecte d'avoir une origine génétique ou un enfant apparenté d'un individu atteint d'une maladie génétique. Des analyses génétiques dites présymptomatiques, réalisées chez un enfant en bonne santé, ne peuvent être réalisées que s'il existe un bénéfice médical (pour son suivi et/ou la prévention d'apparition d'une affection médicale) pour l'enfant de connaître ce statut avant sa majorité ;

- adultes : pour un patient adulte atteint d'une maladie suspecte d'être d'origine héréditaire ou un apparenté d'un patient atteint qui souhaite connaître son risque d'être porteur, de développer la maladie et/ou de la transmettre. Ces consultations s'adressent également au patient avec une histoire personnelle et/ou familiale de cancer suspecte d'être d'origine héréditaire, dans le cadre d'une consultation d'oncogénétique.

La consultation de génétique peut être réalisée par un médecin généticien ou un conseiller en génétique, sous la supervision d'un médecin généticien.

Il y a 8 centres de génétique en Belgique (ULB, UCL, IPG et ULIège du côté francophone, UZB, KUL, UZA et Ugent du côté néerlandophone). De nombreux groupes de travail et réunions communes sont organisés entre les différents centres afin de tenter d'harmoniser les recommandations et pratiques. Jusqu'en 2018, les médecins se spécialisaient en génétique médicale après avoir terminé une autre spécialisation (en général pédiatrie, médecine interne ou gynécologie) et effectué plusieurs années de pratique clinique et de recherche. Un arrêté royal publié le 31 mai 2017 reconnaît désormais la spécialisation en génétique clinique, permettant aux médecins fraîchement diplômés de s'engager dans cette spécialisation après leurs 6 ans d'étude. La formation en génétique clinique comprend 2 ans de « tronc commun » (en pédiatrie, médecine interne, gynécologie ou oncologie) et 4 ans de travail clinique (consultations et avis en salle) et travail de laboratoire (apprentissages des techniques d'analyse et interprétation des résultats et thèse de doctorat pour certains).

Des conseillers en génétique travaillent en collaboration avec les généticiens dans les 8 centres de génétiques belges mais une formation belge fait encore défaut à ce jour. Ils ont donc une formation scientifique ou paramédicale et acquièrent une spécialisation dans le conseil génétique dans un centre de génétique et/ou en obtenant un certificat interuniversitaire belge de génétique humaine. Une formation spécifique de conseiller en génétique existe en France *via* un master.

Lors d'une première consultation de génétique, le médecin généticien ou le conseiller en génétique reprend les informations concernant l'affection actuelle du patient et construit un arbre généalogique afin de restituer les antécédents des apparentés du patient. Des informations sur les antécédents familiaux du patient sont indispensables pour la réalisation d'un conseil génétique adéquat. Il est important que le patient se renseigne avant la consultation auprès de ses apparentés sur le nom de leur maladie, apporte d'éventuels rapports de consultations ou protocoles d'analyses génétiques si elles ont déjà été réalisées et/ou transmette le nom des médecins ou hôpitaux où ils ont été pris en charge. En fonction de l'histoire personnelle et familiale du patient, l'intérêt d'une analyse génétique sera évalué et le cas échéant, elle sera proposée au cas index, c'est-à-dire la personne (la plus) suspecte d'être porteuse

de l'anomalie génétique. Il est donc possible que l'analyse génétique soit proposée à un.e apparenté.e du patient qui consulte. Les analyses génétiques proposées seront expliquées au patient ainsi que ses limites et ses implications actuelles et futures. Si le patient souhaite réaliser l'analyse génétique, il/elle ne doit pas être à jeun, le prélèvement sanguin peut être effectué dans n'importe quel hôpital ou laboratoire et le tube sera envoyé au laboratoire du centre de génétique. Les patients seront en général revus en consultation de génétique pour l'explication des résultats des analyses. Les analyses génétiques sont complexes et nécessitent souvent un délai de plusieurs mois pour que les résultats soient disponibles. Les analyses génétiques, si elles sont justifiées et/ou prescrites dans le cadre d'une consultation de génétique, sont remboursées par l'INAMI. Le ticket modérateur s'élève à 8,68 euros. La démarche de test génétique est accompagnée par une psychologue spécialisée, rattachée au centre de génétique, qui rencontre le patient en consultation avant la remise de résultat et si nécessaire après que le patient ait été informé de ses résultats (la consultation de remise de résultat est parfois conjointe avec le médecin généticien, conseiller en génétique et psychologue).

QUAND FAUT-IL RÉFÉRER EN CONSULTATION DE GÉNÉTIQUE ?

Le patient peut être référé par son médecin généraliste, qui est bien placé pour connaître l'histoire personnelle et familiale du patient et peut suspecter une possible origine héréditaire devant la présentation familiale d'une affection. Il peut également être référé par un spécialiste ou prendre rendez-vous en consultation de génétique de sa propre initiative.

Une origine génétique peut être suspectée pour une maladie lorsque celle-ci affecte plusieurs personnes d'une même famille suggérant un caractère héréditaire. Néanmoins, les maladies génétiques pouvant survenir *de novo* ou être récessives, un seul individu peut en être affecté au sein d'une famille. Voici quelques exemples de manifestations qui peuvent faire envisager une maladie génétique : troubles neurodéveloppementaux, déficience intellectuelle, épilepsie, autisme, retard de croissance important, malformations congénitales, fausses-couches à répétition, troubles métaboliques, maladies affectant plusieurs organes simultanément et/ou maladies diagnostiquées à un âge particulièrement précoce.

Les patients présentant une histoire personnelle ou familiale de cancer peuvent être référés en consultation d'oncogénétique, car celles-ci peuvent être liées à une prédisposition héréditaire due à un facteur monogénique. Les plus fréquemment rencontrées sont les prédispositions héréditaires au cancer du sein et/ou de l'ovaire et le syndrome de Lynch qui confère une prédisposition héréditaire principalement au cancer du côlon et de l'endomètre. Les patients doivent être référés en consultation d'oncogénétique lorsque plusieurs apparentés du 1^{er} ou 2^e degré sont affectés

par le même cancer ou cancer du spectre et/ou à un âge de diagnostic précoce. Dans ce contexte, le cas index est la personne la plus susceptible d'être porteuse d'un facteur monogénique prédisposant au cancer c'est-à-dire la personne ayant eu le diagnostic à l'âge le plus jeune, le type de cancer le plus suspect (ovaire séreux de haut grade, cancer du sein triple négatif) ou des cancers multiples. Les critères de test génétique dans un contexte oncologique sont disponibles sur notre site internet⁸.

Si une anomalie est mise en évidence chez le cas index, un test ciblé sur cette mutation peut alors être proposé à tous les apparentés à risque d'en être

porteur, dans un premier temps du premier degré puis du second degré etc. Ces analyses familiales « en cascade » permettent ainsi de pouvoir rassurer les apparentés non porteurs et de pouvoir proposer une surveillance adaptée au niveau de risque identifié de développer un cancer aux apparentés porteurs. Chez les femmes porteuses d'une mutation dans un des gènes BRCA, un screening mammaire tous les 6 mois est mis en place pour un dépistage précoce de cancer mammaire. Les patientes peuvent également, si elles sont demandeuses, accéder à une chirurgie mammaire prophylactique afin de réduire drastiquement leur risque de présenter un cancer du sein.

CONCLUSION

Il est important pour le patient et sa famille de poser un diagnostic génétique, afin de mettre en place une meilleure prise en charge préventive et thérapeutique. Une affection génétique sera suspectée par le médecin généraliste, qui connaît bien l'histoire personnelle et familiale de son patient, en cas de récurrence familiale d'une même pathologie ou d'affection touchant une personne isolée dans sa famille, mais syndromique ou suspecte d'être d'origine génétique de par sa présentation inhabituelle ou particulièrement précoce.

Il est indiqué de référer le cas index, c'est-à-dire la personne la plus susceptible d'être porteuse d'un facteur génétique. La consultation sera assurée par un conseiller en génétique et/ou un médecin généticien et le test génétique prescrit, par prise de sang, sera remboursé pour le patient détenteur d'une simple mutuelle.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Tomio A, Backman J. Cytochrome P450 in Pharmacogenetics: An Update. *Adv Pharmacol.* 2018;83:3-32.
2. Rosen E, Drilon A, Chakravarty D. Precision Oncology: 2022 in Review. *Cancer Discov.* 2022;12(12):2747-53.
3. Fong PC, Boss DS, Yap TA, Tutt A, Wu P, Mergui-Roelvink M, *et al.* Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med.* 2009;361(2):123-34.
4. Mirza MR, Pignata S, Ledermann JA. Latest clinical evidence and further development of PARP inhibitors in ovarian cancer. *Ann Oncol.* 2018;29(6):1366-76.
5. Amaral P, Carbonell-Sala S, De La Vega FM, Faial T, Frankish A, Gingeras T, *et al.* The status of the human gene catalogue. *Nature.* 2023;622:41-7.
6. Nurk S, Koren S, Rhie A, Rautiainen M, Bizikadze AV, Mikheenko A, *et al.* The complete sequence of a human genome. *Science.* 2022;376:44-53.
7. MedlinePlus, National Library of Medicine. (Consulté le 7/06/2024). What are the different ways a genetic condition can be inherited? Disponible sur : <https://medlineplus.gov/genetics/understanding/inheritance/inheritancepatterns/>
8. Site du Centre de génétique humaine de l'ULB. (Consulté le 15/07/2024). Critères de test oncogénétique. Disponible sur : <https://ulbgenetics.be/wp-content/uploads/2024/01/Questionnaire-BRCA.pdf>

Travail reçu le 15 juillet 2024 ; accepté dans sa version définitive le 25 juillet 2024.

AUTEURS CORRESPONDANTS :

A. BUSSON et I. VANDERNOOT
Hôpital Erasme (Hôpital universitaire de Bruxelles)
Service de Génétique clinique,
Route de Lennik, 808 - 1070 Anderlecht
E-mail : isabelle.vandernoot@hubruxelles.be