



Correspondance

Jesia Asma BENCHOUK, Chirurgie du Cancer du Sein et du Pelvis. CLCC Sidi Bel Abbès, ALGERIE

Date de Réception: *****

Date d'Acceptation: *** **

Date de Publication : *** **

Mots Clés: Consultation, Oncogénétique, Mutations, Cas index, Proband



Journal.sachev.org
sachev.org
sachev dzair
sachev.dz@gmail.com
linkedin.com/company/sachev
twitter.com/sachevdz
00213 664 648 090

Copyright

© 2024

Numéro d'agrément: 42/2020

ISSN: 2800-1176

Editeur: Société Algérienne de Chirurgie Endocrinienne et Viscérale

LA CONSULTATION ONCOGENETIQUE: ENJEUX, CIRCUIT ET RESULTATS

J.A BENCHOUK

Service de chirurgie du Cancer du Sein et du Pelvis, unité de dépistage centre de lutte contre le cancer Tidjini Haddam sidi bel abbés

Abstract

« La consultation d'oncogénétique a pour objectif principal de caractériser une sous-population à haut risque de développer le cancer à un âge précoce afin de préconiser les recommandations pour un parcours personnalisé et optimisé de suivi et de soins. »

Elle Contribue en outre à évaluer un risque individuel à partir d'une histoire familiale. Par une approche familiale de génétique formelle, il s'agit de repérer les familles avec une forte agrégation de cancers, éventuellement évocatrice d'un syndrome de prédisposition héréditaire. Cette démarche peut conduire à la proposition d'un test génétique constitutionnel à la recherche de mutations causales. Jusqu'à une période récente, la recherche de mutation constitutionnelle sur les gènes BRCA a abouti à l'identification d'une mutation délétère chez moins de 10 % des cas-index analysés. Il est donc important d'évaluer l'impact de nouveaux gènes dans le panorama actuel de la prédisposition héréditaire au cancer du sein et de l'ovaire

Préambule

Le cancer du sein se situe au premier rang des cancers incidents chez la femme, c'est la tumeur maligne la plus fréquente par son augmentation croissante et progressive se situant nettement devant le cancer colorectal et le cancer du poumon, particulièrement dans les pays industrialisés avec plus d'un million de nouveaux cas par an dans le monde avant la pandémie de la Covid 19.[1] Avec près de 2,2 millions de cas recensés en 2020 dans le monde, Une femme sur 8 développera un cancer du sein au cours de sa vie représentant près du tiers de la totalité des nouveaux cas de cancers féminins. Bien qu'il soit de bon pronostic avec une survie nette standardisée à 5 ans de 87% dans les pays développés, le cancer du sein constitue la première cause de décès par cancer chez la femme(F) [2] avec une moyenne de 1F/30 ou 1/F37 selon les pays. En Algérie, ce dernier a été identifié comme problème de santé publique en 1975 et a été classé à la 17ème place en termes de priorité sanitaire. Dans les années 2000, ce dernier a été requalifié en sérieux problème de santé publique (

Zitouni& al 2014) [3]. En 2015 et pour une période de 5 Ans, le plan Anti cancer National a été lancé devant l'explosion exponentielle des cas de cancer et en particulier celui du sein. A l'opposé, le cancer du sein chez l'homme est extrêmement rare et concerne moins de 1% de tous les cancers du sein avec cependant une particularité de l'OUEST Algérien ou son incidence est de 3%. [4, 5]

Le cancer du sein chez la femme jeune est défini comme un cancer survenant avant l'âge de 35 à 40 ans, selon les publications. La survenue à un âge auquel personne ne s'y attend pose des problématiques complexes sur le plan thérapeutique, pronostique mais aussi émotionnel. En effet, il survient chez une patiente qui n'y est pas préparée. De fait, trop souvent, à cet âge, il existe un retard du diagnostic. L'annonce va être tout particulièrement décisive pour le vécu ultérieur et la capacité à surmonter les épreuves. Enfin, le traitement va entraîner des perturbations – parfois définitives – du statut hormonal, modifiant la contraception, la fertilité ultérieure et les projets familiaux.

Enjeux

Cinq à 10 % des cancers du sein et 10 à 20 % des cancers de l'ovaire se développent dans un contexte d'aptitude naturelle répondant au modèle mendélien (ou monogénique) autosomique dominant. Les gènes BRCA1, BRCA2, PALB2, d'une part, et MMR (syndrome de Lynch comprenant le risque de cancer de l'ovaire), d'autre part, sont entrés dans la pratique médicale courante de dépistage ciblé de population à risque. L'identification d'un variant génétique délétère chez un cas index (personne pour laquelle l'analyse in extenso des gènes associés à une prédisposition donnée est réalisée) autorise la réalisation de tests ciblés chez les apparentés. La diffusion de l'information des apparentés, relève de la responsabilité morale du cas index. Lorsque le variant est présent chez le cas index, des mesures de dépistage et de

prévention adaptées sont alors mises en place avec un parcours de soins personnalisé et adapté à chaque apparenté.[6]Les personnes porteuses de ces mutations à l'état constitutionnel appelé aussi « Germinal » ont un risque très élevé de développer un cancer du sein au cours de leur vie, allant de 56 à 80 % [7,8] selon les séries publiées ; elles ont également un risque important de développer un cancer de l'ovaire (de 17 à 44 % selon le type de mutation). Le risque de survenue d'autres cancers, comme les cancers de prostate, les cancers du pancréas et les mélanomes, est également plus élevé dans cette population. Les cancers survenant chez les porteurs de mutations germinales BRCA1/2 sont caractérisés par la perte d'expression et/ou de fonction des protéines correspondantes. Celles-ci étant notamment impliquées dans la réparation des lésions double brins de l'ADN par le processus de recombinaison homologue, on observe alors l'apparition une grande instabilité génomique. C'est cette instabilité génomique qui est supposée contribuer à l'émergence des tumeurs mentionnées [9, 10].Le risque relatif de décès est majoré de 39 % chez les femmes de moins de 40 ans comparées aux femmes plus âgées (RR = 1,39 [1,34–1,35]). Ce risque augmente de 5 % pour chaque année de moins au diagnostic jusqu'à l'âge de 35 ans. Néanmoins, beaucoup de séries ayant étudié l'impact de l'âge sur le pronostic sont anciennes et donc difficiles à transposer dans la pratique actuelle. En effet, le traitement proposé à ces femmes n'était pas nécessairement le traitement standard actuel, notamment en termes d'indication du traitement anti-hormonal. [11, 12]

LA CONSULTATION D'ONCOGENETIQUE

« A pour objectif principal de caractériser une sous-population à haut risque de développer le cancer à un âge précoce afin de préconiser les recommandations pour un parcours personnalisé et optimisé de suivi et de soins. »

Elle Contribue en outre à évaluer un risque individuel à partir d'une histoire familiale. Par une approche familiale de génétique formelle, il s'agit de repérer les familles avec une forte agrégation de cancers, éventuellement évocatrice d'un syndrome de prédisposition héréditaire. Cette démarche peut conduire à la proposition d'un test génétique constitutionnel à la recherche de mutations causales. Jusqu'à une période récente, la recherche de mutation constitutionnelle sur les gènes BRCA a abouti à l'identification d'une mutation délétère chez moins de 10 % des cas-index analysés. Il est donc important d'évaluer l'impact de nouveaux gènes dans le panorama actuel de la prédisposition héréditaire au cancer du sein et de l'ovaire.[13]

Le Conseil Génétique

Compte tenu de l'intrication, de l'enchevêtrement et des implications inhérentes à l'oncologie prédictive, un dépistage génétique constitutionnel ne se conçoit que dans le cadre d'un conseil génétique régissant l'indication de l'étude moléculaire, son déroulement, la remise du résultat et enfin l'application d'un parcours de soins personnalisé répondant aux recommandations internationales de prise en charge des personnes mutées atteintes (**Cas Index**) ou non de cancer.

La consultation d'Oncogénétique s'adresse à des personnes concernées par leurs antécédents oncologiques personnels ou familiaux ayant pour buts :

- a) de transmettre une information élémentaire sur les notions de cancer, génétique et hérédité ;
- b) d'évaluer le risque de développer un cancer ;
- c) d'évaluer la probabilité de la présence d'une prédisposition génétique au cancer au sein de la famille ;
- d) d'adapter les mesures de surveillance et de prévention.

L'Oncologie Prédictive

Avec son approche probabiliste, s'adresse en priorité à des individus ayant présenté des tumeurs pouvant rentrer dans le spectre des manifestations associées à des syndromes héréditaires connus.

En présence d'antécédents familiaux fortement évocateurs et dans l'impossibilité d'impliquer un apparenté affecté, une telle démarche peut également être discutée chez des personnes asymptomatiques.

Le potentiel diagnostique de l'oncologie prédictive offre la possibilité, par une simple prise de sang, d'identifier les individus porteurs d'une prédisposition à développer certaines tumeurs malignes dans une famille présentant un syndrome de cancer héréditaire. Des recommandations spécifiques de surveillance et de prévention peuvent alors être proposées à ces personnes. Concomitamment, le dépistage génétique offre la perspective de rassurer les individus appartenant à une telle famille qui sont identifiés comme non porteurs, ils retrouveraient, alors, le risque oncologique de la population générale. Ces personnes peuvent être écartées de protocoles de surveillance souvent contraignants et rassurées quant à l'absence de risque de transmission de cette prédisposition à leur descendance.[14]

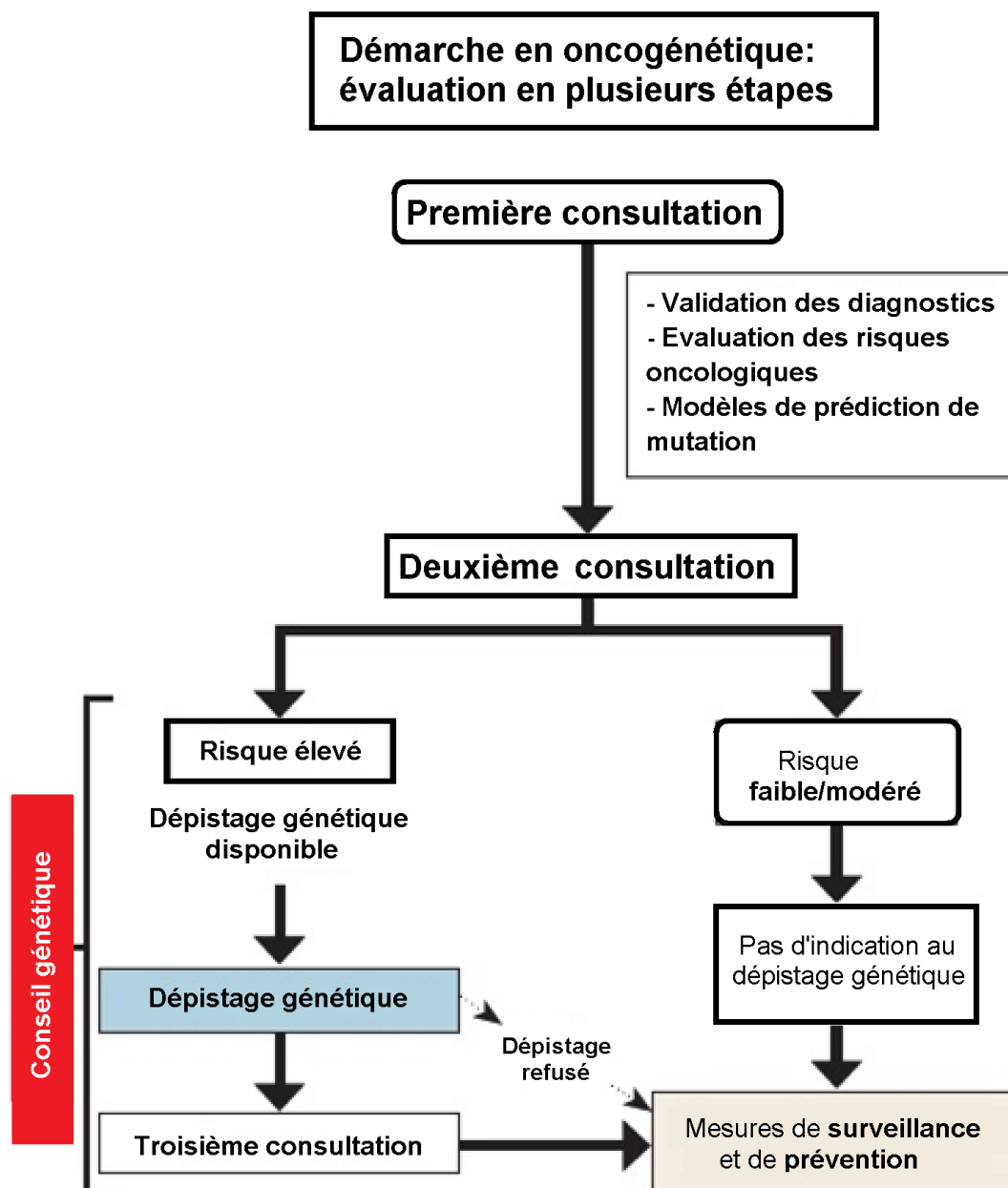


Tableau 1 La démarche en oncogénétique

La Démarche en Oncogénétique [14]

Malgré les remarquables progrès de la génétique moléculaire, l'élément central pour l'identification de prédispositions génétiques au cancer demeure l'histoire oncologique familiale.[15, 16]. La collecte de cette anamnèse familiale ne doit pas être restreinte aux personnes atteinte de cancers, mais porter sur l'ensemble des apparentés des premier, deuxième et

troisième degrés, sur au moins trois générations, et Ceci dans les deux branches parentales. Les informations élémentaires qui doivent être collectées, doivent porter sur les types de tumeur, les âges au diagnostic ou au décès le cas échéant, les modalités de prise en charge et la présence d'autres phénotypes particuliers (lésions tumorales bénignes, retard de développement...). [14,15,16]

Il est également important de relever l'origine En effet, certains variant pathogènes ont été décrits préférentiellement dans des populations isolées sur le plan géographique, socioculturel ou religieux. Dans le contexte d'une faible diversité génétique, ces mutations dites « fondatrices » peuvent être investiguées par des analyses ciblées.

Par exemple, deux mutations du gène *BRCA1* et une mutation de *BRCA2* représentent presque toutes les mutations rapportées dans la population

ethnique des grands-parents.

juive ashkénaze.[17]. Une histoire familiale « négative » peut être liée à la présence d'une mutation « *denovo* », c'est-à-dire absente chez les parents de l'individu porteur du variant pathogène. Enfin, une histoire familiale doit être considérée comme évolutive et périodiquement réévaluée. Par ailleurs, même en l'absence d'antécédents oncologiques familiaux suggestifs, certaines situations personnelles sont suffisantes pour considérer une évaluation génétique [18]

TYPE DE LESION	SYNDROMES	GENE(S)
Cancer du Sein Triple Négatif< 60 ans	Cancer du sein et de l'ovaire héréditaires	BRCA1/2 , PALB2
Cancer de l'ovaire/Trompe/Péritoine séreux ou papillaire de haut grade	Cancer du sein et de l'ovaire héréditaires	BRCA1/2
Cancer colorectal< 50 ans, pré-screening + pour le synd de LYNCH	LYNCH	EPCAM/MLH1/MSH2/MSH6/PMS2
> 10 polypes colorectaux de type adénomateux	Polypose adénomateuse familiale Polypose associée à MUTYH	APC/MUTYH
	Phénotypes rares	
Cancer de la corticosurrénale	Li-FRAUMENI	TP53
Carcinome du plexus choroïde	Li-FRAUMENI	TP53
Pheo/paragangliome	Pheo/paragangliomehéréditaires	MAX/NF1/RET/SDHA/SDHAF2/SDHB/SDHC/SDHD/TMEM127 VHL
Hemangioblastome cérébelleux /rétine	Von Hippel-Lindau	VHL
Cancer médullaire de la thyroïde	NEM 2 : néoplasie endocrinienne multiple de type 2	RET

Tableau 2 Situations cliniques suggestives d'une prédisposition génétique au cancer même en l'absence d'antécédents oncologiques familiaux [14]

La première consultation d'oncogénétique s'adresse prioritairement à la personne qui a développé un cancer et qui présente des signes cliniques évocateurs d'une prédisposition génétique : nombreux cas de cancers dans la famille, développement d'un cancer à un âge précoce ou de plusieurs cancers successivement ou simultanément ; **Cette personne est appelée « cas index »**.Au sein d'une famille chez laquelle une prédisposition génétique est pressentie, le « cas index » est la personne qui présente la plus

forte probabilité d'être porteuse d'une altération génétique constitutionnelle.

Cette consultation peut ensuite être proposée à une personne qui a été informée de la découverte d'une altération génétique prédisposant aux cancers chez un membre de sa famille et qui souhaite en discuter avec l'équipe d'oncogénétique. Le test proposé à ces apparentés consiste à déterminer s'ils sont porteurs ou non de ce même facteur de prédisposition au cancer ; **On parle alors de test Ciblé.**

Comment se déroule la consultation d'oncogénétique ?

La première consultation d'oncogénétique est généralement réalisée par un médecin ou un conseiller en génétique. Vous êtes interrogé sur votre histoire personnelle et familiale de cancers qui est reconstituée sous la forme d'un arbre généalogique. Ces premiers éléments permettent d'effectuer une évaluation de votre risque de prédisposition génétique au cancer et de déterminer si la réalisation d'un test génétique est pertinente pour vous. Le médecin, ou le conseiller en génétique, vous en explique les enjeux et les conséquences. Ce test ne peut pas être réalisé sans votre consentement écrit. Cette consultation est un moment privilégié pour aborder les questions que vous vous posez sur le cancer, l'existence d'une prédisposition héréditaire à la maladie et les risques pour vos apparentés. Tous les renseignements qui vous sont donnés lors de cette consultation vous guident dans votre choix de recourir ou non au test génétique, si l'équipe médicale estime qu'il est justifié pour vous. Vous aurez toujours la possibilité de ne pas réaliser le test génétique qui vous serait proposé et de bénéficier d'une période de réflexion supplémentaire avant de vous engager dans cette démarche. Vous pouvez aussi bénéficier de l'aide de psychologues pour vous accompagner.

Comment réalise-t-on un test génétique ?

Le test peut être réalisé à partir d'une prise de sang ou d'un prélèvement buccal. La prise de sang ne nécessite pas d'être à jeun. Les échantillons prélevés sont ensuite envoyés à un laboratoire spécialisé qui réalise une extraction de l'ADN puis son « séquençage », c'est-à-dire un décodage des gènes et des informations qu'ils renferment.

Les données produites sont analysées par des appareils très performants, combinés à l'expertise de biologistes généticiens et de généticiens cliniciens. Les analyses génétiques réalisées chez le cas index consistent, le plus souvent, à analyser

un panel de gènes de prédisposition à certains cancers. Ces analyses génétiques sont longues et peuvent nécessiter plusieurs mois. Chez les apparentés, le test est ciblé, c'est-à-dire qu'il ne recherche que la présence ou l'absence de l'altération génétique identifiée chez le cas index. L'analyse est alors plus simple et plus rapide.[15]

QUELS SONT LES RESULTATS POSSIBLES ?

Les résultats vous sont rendus et expliqués lors d'une nouvelle consultation d'oncogénétique.

I- Si vous êtes le cas index,

Il existe trois types de résultats possibles :

1 - Une altération génétique constitutionnelle entraînant une augmentation du risque de développer un cancer est identifiée et nécessite un suivi spécifique (Parcours personnalisé de suivi PPS)

Dans ce cas, vous devez en informer les membres de votre famille. Un test ciblé sera proposé à vos apparentés (parents, frères et sœurs, enfants, mais aussi, selon les situations, oncles et tantes et leurs enfants) afin de déterminer s'ils sont porteurs ou non de cette même altération génétique.

2 - Une altération génétique est détectée, mais son lien avec votre cancer n'est pas établi. Pour tenter d'en préciser la signification, d'autres examens et analyses complémentaires peuvent vous être proposés ainsi qu'à d'autres membres de votre famille (ce qui implique toujours leur accord).

3 - Aucune altération génétique constitutionnelle ne pouvant expliquer votre maladie n'est identifiée. Le diagnostic de prédisposition génétique ne peut néanmoins pas être totalement exclu. Il se peut que l'altération en cause n'ait pas pu être détectée par les techniques actuelles ou qu'elle ne soit pas encore connue ou répertoriée comme prédisposant à la survenue du cancer.

Dans une telle situation, si les antécédents personnels et familiaux sont nombreux, une surveillance adaptée est alors conseillée.[19]

Cas index : informer les proches en cas de résultat positif

Si le test révèle la présence chez vous d'une altération génétique constitutionnelle de prédisposition à certains cancers, d'autres membres de votre famille sont susceptibles d'en être porteurs (parents, frères, sœurs, enfants, cousins, cousines, oncles et tantes...).

Si c'est le cas, ils peuvent bénéficier de mesures de prévention et de suivi adaptées. C'est pourquoi la loi impose d'informer les autres membres de la famille.

Vous dresserez la liste des membres de votre famille à contacter avec votre médecin. Vous pouvez choisir de les informer directement, avec des documents d'aide à la diffusion de l'information dans la famille qui vous auront été transmis, ou demander au médecin de le faire. Dans ce second cas, le médecin envoie aux membres de votre famille une lettre qui ne mentionne ni votre identité ni le diagnostic de la maladie, mais qui recommande de prendre rendez-vous pour une consultation de génétique.[15]. Ce choix est fait lors de la signature du formulaire de consentement, le jour de la consultation initiale de génétique. Il peut toutefois être revu le jour de la restitution du résultat.

Lors de la signature de ce formulaire, vous pouvez aussi demander à ne pas connaître les résultats de votre propre test et déléguer au médecin la transmission des informations aux autres membres de la famille.

Si vous avez fait un don de gamètes (spermatozoïdes ou ovocytes), vous pouvez autoriser votre médecin à transmettre les résultats de votre test génétique au centre d'assistance médicale à la procréation afin de prendre les mesures nécessaires pour les enfants qui seraient nés de ce don.[16]

Un suivi personnalisé

Si vous êtes porteur d'une prédisposition génétique à certains cancers ou si vous présentez un risque très élevé de cancer sans altération identifiée

(Déterminé lors de la consultation d'oncogénétique), vous pouvez bénéficier d'un suivi personnalisé. Celui-ci repose sur la surveillance et/ou le cas échéant sur une opération chirurgicale préventive, dite de réduction des risques, selon le type de cancers concernés. Ce suivi étant assuré par plusieurs spécialistes (oncogénéticiens, oncologues médicaux, oncologues radio thérapeutes, radiologues, chirurgiens, psychologues...), il est coordonné et effectué dans le cadre des programmes de suivi en oncogénétique.[18]

II- vous êtes un apparenté d'un cas index porteur d'une prédisposition génétique, les résultats sont de deux types :

1 - Le test révèle que vous êtes porteur de la prédisposition identifiée dans la famille. Vos enfants peuvent à leur tour réaliser ce test ciblé en fonction de leur âge (il faut le plus souvent être majeur) et des risques de cancer.

2 - Le test révèle que vous n'en êtes pas porteur. Dans ce cas, les risques de cancer sont généralement identiques à ceux retrouvés en population générale. Il n'y a aucun risque de transmission à la descendance.[15]

En Conclusion : *l'instauration d'une consultation d'oncogénétique devrait être la règle dans chaque établissement prenant en charge la pathologie cancéreuse. En effet en dépit des thérapies nouvelles, ciblées et agressives, la mortalité mondiale liée au cancer n'a pas diminué avec près de 10 Millions / An. La médecine prédictive semble être une voie permettant la catégorisation des populations à risque qui devraient bénéficier d'un parcours de soins personnalisé.*

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1- CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHE SUR LE CANCER (CIRC), AGENCE SPECIALISEE DE L'ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE SUR LE CANCER. DERNIERES STATISTIQUES MONDIALES SUR LE CANCER. GLOBOCAN. 2013
- 2- THUN MJ, JEMAL A. EPIDEMIOLOGIE DU CANCER. GOLDMAN'S CECIL MEDICINE CANCEROLOGIE. 2015;2(3):25.
- 3- ZITOUNI & AL 2014 PLAN NATIONAL CANCER 2015-2019.
- 4- MITRI ZI, JACKSON M, GARBY C, SONG J, GIORDANO SH, HORTOBAGYI GN, ET AL. BRCAPRO 6.0 MODEL VALIDATION IN MALE PATIENTS PRESENTING FOR BRCA TESTING. THE ONCOLOGIST. 2015;20(6):593-7.
- 5- OGER A-S, BOUKERROU M, CUTULI B, CAMPION L, ROUSSEAU E, BUSSIERES E, ET AL. LE CANCER DU SEIN CHEZ L'HOMME: APPROCHE EPIDEMIOLOGIQUE, DIAGNOSTIQUE, ET THERAPEUTIQUE: ETUDE MULTICENTRIQUE RETROSPECTIVE A PROPOS DE 95 CAS. GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE & FERTILITE. 2015;43(4):290-6.
- 6- BEGG CB, HAILE RW, BORG A, MALONE KE, CONCANNON P, THOMAS DC, ET AL. VARIATION OF BREAST CANCER RISK AMONG BRCA1/2 CARRIERS. JAMA. 2008 JAN 9;299(2):194-201.
- 7- KUCHENBAECKER KB, HOPPER JL, BARNES DR, PHILLIPS K-A, MOOIJ TM, ROOS-BLOM MJ& AL. RISKS OF BREAST, OVARIAN, AND CONTRALATERAL BREAST CANCER FOR BRCA1 AND BRCA2 MUTATION CARRIERS. JAMA. 2017 20;317(23):2402-16.
- 8- MOYNAHAN ME, CHIU JW, KOLLER BH, JASIN M. BRCA1 CONTROLS HOMOLOGY-DIRECTED DNA REPAIR. MOL CELL. 1999 OCT;4(4):511-8.
- 9- MOYNAHAN ME, PIERCE AJ, JASIN M. BRCA2 IS REQUIRED FOR HOMOLOGY-DIRECTED REPAIR OF CHROMOSOMAL BREAKS. MOL CELL. 2001 FEB;7(2):263-72.
- 10- PRISE EN CHARGE DU CANCER DU SEIN INFILTRANT DE LA FEMME AGEE DE 40 ANS OU MOINS - ONCOLOGIE (2011) 13: 703-726
- 11- LA FEMME JEUNE FACE AU CANCER DU SEIN 32ES JOURNEES DE LA SFSPM, STRASBOURG, NOVEMBRE 2010
- 12- GUIDE ALD 30 « CANCER DU SEIN » 2010
- 13- PREDISPOSITION HEREDITAIRE AU CANCER DU SEIN ODILE COHEN-HAGUENAUER UNITE D'ONCOGENETIQUE, SERVICE D'ONCOLOGIE MEDICALE, POLE HI-3RO ET FACULTE DE MEDECINE, UNIVERSITE PARIS 7 DENIS DIDEROT, USPC. MEDECINE/SCIENCES 2019 ; 35 : 138-51
- 14- VIASSOLO&AL :QUAND FAUT-IL DEMANDER UNE CONSULTATION D'ONCOGENETIQUE ?REV MED SUISSE 2016 ; 12 : 966-72
- 15- GUTTMACHER AE, COLLINS FS , CARMONARH. THE FAMILY HISTORY – MORE IMPORTANT THAN EVER. N ENGL J MED 2004;351:2333-6.
- 16- D OERR M, TENG K. FAMILY HISTORY : STILL RELEVANT IN THE GENOMICS ERA. CLEVE CLIN JMED 2012;79:331-6.
- 17- F OULKES WD, KNOPPERS BM, TURNBULL C. POPULATION GENETIC TESTING FOR CANCER SUSCEPTIBILITY: FOUNDER MUTATIONS TO GENOMES. NAT REV CLIN ONCOL 2016;13:41-54.
- 18- LU KH, WOOD ME, DANIELS M, ET AL. AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY EXPERT STATEMENT : COLLECTION AND USE OF A CANCER FAMILY HISTORY FOR ONCOLOGY PROVIDERS. J CLIN ONCOL 2014;32:833-40.
- 19- SITE E-CANCER.FR/PROFESSIONNELS DE SANTE : RUBRIQUE L'ORGANISATION DE L'OFFRE DE SOINS/ONCOGENETIQUE ET PLATEFORMES DE GENETIQUE MOLECULAIRE