

Enseignement de Génétique DCEM2

Principes du Conseil génétique

Dr Philippe Charron

Département de Génétique; Université Paris VI; Inserm U621; Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

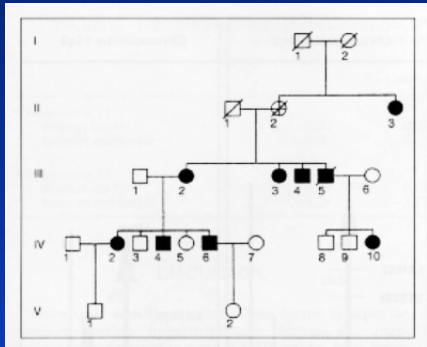
Plan du cours « Conseil génétique »

- **Principes du Conseil génétique**
 - Définition
 - Quels outils?
 - Qui fait quoi?
 - Comment ? Encadrement législatif
- **Consultation / diagnostic prénatal**
 - But
 - Situation spécifique
 - Risque « à priori »
 - Prévention de la transmission
- **Diagnostic prédictif chez les apparentés**
 - But
 - Situation spécifique
 - Risque « à priori »
 - Enjeux et modalités du test prédictif
- **Autres situations**

Principes du Conseil génétique

- But : Evaluer le risque de survenue ou de récurrence d'une maladie génétique (ou d'une malformation) dans la descendance d'un couple (et par extension dans le reste de la famille), proposer les différents moyens de prévention, et accompagner dans la démarche
- Nota Bene :
 - Dimensions familiale et psychologique du conseil génétique
 - Modifications de la pratique depuis l'essor de la génétique moléculaire (identification des gènes morbides)
 - Encadrement de la pratique des tests génétiques par la législation

Principes du Conseil génétique



A qui s'adresse le conseil génétique ?

- Un couple apparemment sain sollicite un conseil génétique après naissance d'un premier enfant atteint d'une malformation ou d'une maladie génétique possible (ex maladie AR, mucoviscidose)
- L'un des conjoints est atteint d'une pathologie avec risque de transmission à la descendance (ex maladie AD, polypose colique)
- Parfois l'atcd familial est plus lointain (mais risque réel, exemple de la maladie liée à l'X, Duchenne)
- Parfois un adulte apparemment sain souhaite connaître son propre risque dans le cadre d'une maladie génétique à révélation tardive (ex maladie AD, Huntington)

Principes du Conseil génétique

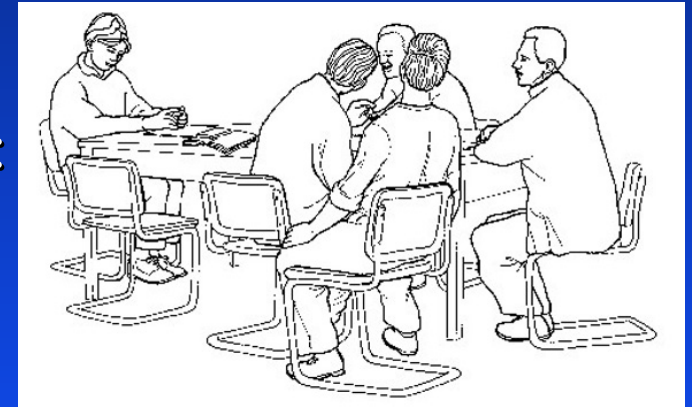
Quels outils ? Les différentes étapes

- **Recueil de l'histoire familiale**: construction de l'arbre généalogique (cf cours précédent) et apprécier l'héritabilité, le mode de transmission, le risque a priori de récurrence
- **S'assurer du diagnostic exact de l'affection** (possible communication d'info. sur le patient par autre médecin; Pb de confidentialité si concerne autre individu que le consultant)
- **Informé le consultant sur la maladie** (histoire naturelle, complications, traitements, pénétrance, expressivité)
- **Calcul d'un risque de transmission** (risque théorique mendélien, risque conditionnel selon le théorème de Bayes, risque probabiliste dans les maladies chromosomique ou multifactorielles)
- **Discuter la réalisation d'un test génétique** (selon souhait du consultant, les enjeux médicaux et non médicaux, selon possibilités techniques)
- **Informé sur les moyens de prévenir la transmission, de faire un diagnostic précoce chez les apparentés**

Principes du Conseil génétique

Qui fait quoi ?

- **Le médecin traitant ou spécialiste d'organe** : indispensable pour donner des informations les plus complètes sur la pathologie (évolution, pronostic, traitement)
- **Le généticien clinicien** (et le conseiller génétique) : indispensable pour le calcul du risque, la discussion du test génétique et son explication, l'information sur la prévention du risque, la connaissance et le respect des contraintes médico-légales, l'accompagnement psycho-social
- Autres domaines de compétences : **notion d'équipe pluridisciplinaire** (+ psychologue, obstétricien-gynécologue, biologiste moléculaire, assistante sociale...)



Textes législatifs



- **Loi du 17 janvier 1975** sur l'interruption de grossesse pour motif thérapeutique « si l'enfant est porteur d'une maladie grave et incurable au moment du diagnostic »
- **Lois de bioéthique de juillet 1994** (fixe les limites d'utilisation des techniques biomédicales)
 - 1ere loi (modifie le code civil): **affirme la primauté de la personne humaine**, le respect de tout être humain dès le commencement de sa vie, l'interdiction de la sélection génétique organisée (eugénisme), l'interdiction de modifier le patrimoine génétique pour transformer la descendance (thérapie génique germinale)
 - 2e loi (modifie le code de santé publique): encadre **la pratique du diagnostic prénatal, de la médecine prédictive, du diagnostic pré-implantatoire, des empreintes génétiques**
 - 3e loi (modifie la loi Informatique et libertés): **organise la constitution de banques d'ADN, de fichiers**, en préservant la confidentialité des données, la liberté des personnes
- **Décret de loi du 23 juin 2000** sur les **conditions de réalisation des examens des caractéristiques génétiques d'une personne**
- **Révision des lois de bioéthique le 06 août 2004**

Principes du déroulement pratique du test génétique

- 1 – Information éclairée préalable** (avant même d'avoir réalisé tout prélèvement sanguin, Cs individuelle)
- 2 – Autonomie** (décision qui revient *in fine* au consultant lui-même) et **Liberté** (respect du droit de savoir et du droit de ne pas savoir)
- 3 – Recueil par écrit du consentement et Attestation de recueil du consentement**
- 4 – Communication du résultat** par le prescripteur en consultation individuelle
- 5 – Confidentialité** (respect du secret médical vis-à-vis des tiers: notamment sa famille, l'employeur, les compagnies d'assurance)

Conseil prénatal et diagnostic prénatal

- Objectif du diagnostic prénatal (DPN): faire le diagnostic avant la naissance d'une maladie qui se manifestera dès la vie foetale ou bien au cours de la vie du sujet à naître.
- Le diagnostic précoce vise à prévenir la naissance de l'enfant malade (par interruption de grossesse le plus souvent)

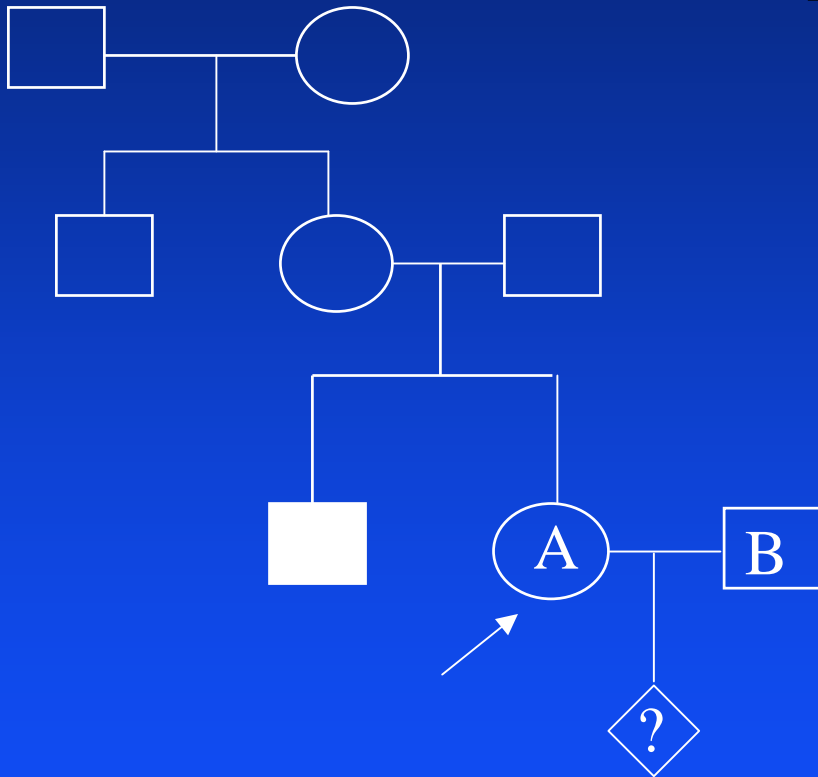
Consultation / Diagnostic Prénatal

Les situations

- **Soit prospective, pour rechercher une pathologie précise devant un couple à haut risque**
 - Du fait d'ATCD familiaux (maladie génétique ou chromosomique ou malformation chez l'un des parents, ou un premier enfant...)
 - Car couple à haut risque (âge maternel élevé, consanguinité...)
 - Exposition maternelle à agent tératogène pdt G (infection, médicament)
- **Soit devant des signes d'appel, clinique, échographique ou biochimique, pour rechercher une cause génétique éventuelle**
 - Anomalie échographie (nuque épaisse, retard de croissance intra utérin...)
 - Anomalie marqueurs sériques (AFP, betaHCG...)

Consultation / Diagnostic Prénatal

Risque « a priori »



Exemple de maladie autosomique récessive
Mucoviscidose

Fréquence Malades: $1/2500$

Fréquence Hétérozygotes: $1/25$

Quel risque pour descendance de A ?

A, 24 ans est saine donc risque H: $2/3$

B, sain, risque H: $1/25$

(si pas de consanguinité)

Risque transmission à leur enfant: $1/4$

Donc $2/3 \times 1/25 \times 1/4 = 1/150$

C-a-d risque non négligeable ici

Consultation / Diagnostic Prénatal

Risque « a priori »

- **Maladie Autosomique Récessive**
 - Si un premier enfant affecté : $R = 25\%$
 - Si un parent hétérozygote (ou à risque): R dépend de la fréquence du gène dans la population et du taux de consanguinité
- **Maladie Autosomique Dominante**
 - Si un des conjoints est affecté: $R = 50\%$
 - Si un enfant affecté et pas d'autre cas dans la famille: $R = 0\%$ si néomutation (mais possible mosaïque germinale)
- **Maladie liée à l'X**
 - Si mère conductrice: $R = 50\%$ des garçons affectés et 50% des filles conductrices
 - Si père atteint: $R = 0\%$ des garçons atteints et 100% des filles conductrices
- **Anomalie chromosomique**
 - Selon l'âge de la mère (T21, $R = 1\%$ à 38 ans) ou caryotype des parents...

Consultation / Diagnostic Prénatal

Les moyens de prévenir la transmission

- Diagnostic Prénatal (et IMG)
- Procréation médicalement assistée (donneur de sperme, d'ovocyte...)
- Adoption
- Perspective: Diagnostic pré-implantatoire
- Sinon: Prendre le risque d'une grossesse ?

Le Diagnostic Prénatal

modalités : techniques de visualisation



Clarté nucale 7 mm à 11 SA

- **Echographie** (endovaginale, transabdominale)
 - 1ere (7-8 SA): dater grossesse
 - 2e (12 SA): clarté nucale > 3 mm ?
 - 3e (22 SA): morphologie, biométrie, activité motrice, quantité de liquide amniotique
 - 4e (3e trim): malformation, liq. amn.
- **Radiographie**
 - Contenu utérin (anomalie squelette)
- **IRM**
 - Cérébrale (malformation SNC)
- Foetoscopie...

Le Diagnostic Prénatal

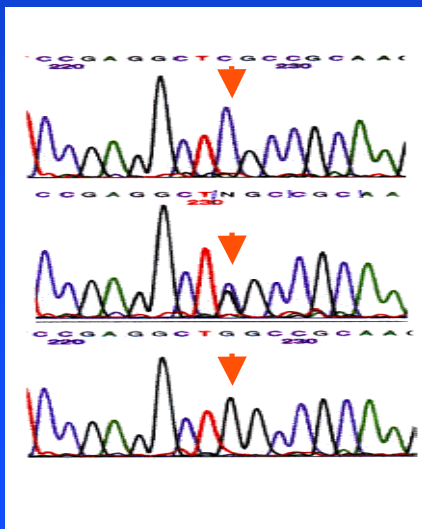
modalités : tissus prélevés



- **Liquide Amniotique** (amniocentèse)
 - Anesthésie locale, voie trans-abdominale le + svt, guidée par écho
 - Vers 15-16 SA (possible 13 à 38 SA)
 - Risque de fausse couche: 0,5 à 1%
 - Analyse des cellules fœtales (directement ou après culture): caryotype, ADN, dosage enzymatiques; ou liquide surnageant
- **Villosités choriales** (ponction trophoblaste ou choriocentèse)
 - Anesthésie locale, voie trans-abdominale ou trans cervicale, guidée par écho
 - Dès 12 SA (possible 12 à 38 SA)
 - Risque de fausse couche: 2%
 - Analyse de l'ADN, du caryotype (48h), dosage enzymatiques
- **Sang fœtal (cordon)**
 - Pour Hémoglobinopathies, aN immunologiques...
- **Sang maternel**
 - Etude du sexe fœtus par PCR séquence spécifique chromo Y
- **Autres tissus:** peau, urines, foie...

Le Diagnostic Prénatal

modalités : techniques d'analyse biologique



- **Cytogénétique**
 - **Caryotype** (après culture, 10 j, ou direct)
 - FISH (hybridation in situ)
 - Identification sexe fœtale (pour maladie liée à l'X)
- **ADN**
 - Par PCR / séquençage; Southern...
 - **Diagnostic direct** de la mutation génique (suppose mutation identifiée chez parent)
 - Ou **Diagnostic indirect** par analyse de marqueurs polymorphes (si mutation non connue)
- **Dosages biochimiques**
 - AFP (neurodysgraphies...)
 - Phosphatases alcalines intestinales (mucovisc.)
 - Maladies métaboliques (lipidoses, mucopolysaccharidoses...)

Le Diagnostic Prénatal

Implications du DPN si fœtus jugé « affecté »

- **Interruption médicale de grossesse (IMG)**
 - envisageable “si la maladie est d’une particulière gravité, et reconnue comme incurable au jour du diagnostic”
 - Enjeux médicaux, éthiques et psychologiques complexes
 - Justification possible si espérance de vie diminuée, si perte autonomie (ex: retard mental), handicap invalidant (ex: malformations), handicap social (ex: nanisme)
 - Dans les maladies AD, problème du début tardif et de la grande variabilité d’expression
- **Aménagement de la grossesse/acouchement**
 - Rarement possible (ex: hémophilie, précautions lors accouchement pour éviter hémorragie intracrânienne)
- **Traitement intra utérin**
 - Rarement possible (ex: incompatibilité foeto-maternelle et exsanguinotransfusion foetale intra-utérine)

Le Diagnostic Prénatal

Encadrement

- **Consultation de génétique**
 - Préalable au DPN
- **Comités multi-disciplinaires de DPN**
 - Un comité par CHU habituellement; pluridisciplinaire (obstétricien, échographiste, généticien, foetopathologiste...)
 - Se réunit régulièrement pour discuter des demandes de DPN et statuer sur le bien fondé (DPN-IMG)

Alternatives au Diagnostic Prénatal

Les moyens de prévenir la transmission

- Procréation médicalement assistée (donneur de sperme, d'ovocyte...)
- Adoption
- Perspective: **Diagnostic pré-implantatoire**
 - Diagnostic sur 1 à 2 cellules embryonnaires et re-implantation dans l'utérus de l'œuf indemne
 - Indication préférentielle si couple sans enfant avec multiples IMG; ou diagnostic de sexe seul possible; ou maladie AD à révélation tardive/expressivité variable
 - Lourdeur et incertitude de la fécondation in vitro
- Prendre le risque d'une grossesse ?

Test génétique prédictif (présymptomatique)

- Objectif du test prédictif: déterminer si une personne asymptomatique et phénotypiquement saine est porteuse ou non d'un gène muté, impliqué dans une maladie pouvant s'exprimer ultérieurement.

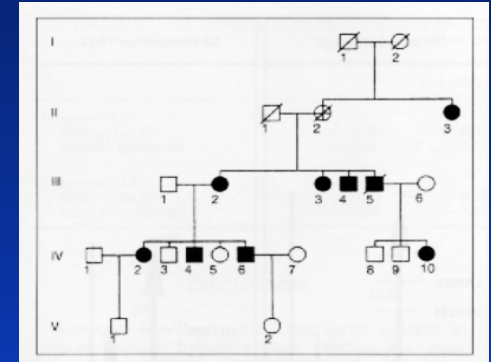
Test génétique prédictif

Les situations

- **Le test prédictif proprement dit**
 - Concerne une maladie monogénique (svt autosomique dominante) à expression tardive (pénétrance liée à l'âge)
 - Ex: polypose adénomateuse familiale, maladie de Huntington, cardiomyopathie hypertrophique.
 - Le test s'adresse à un apparenté d'un malade avec mutation identifiée
- **Le test de prédisposition**
 - Concerne une maladie qui peut relever d'une forme monogénique ou pas (multifactorielle).
 - Ex: le cancer du sein, la maladie d'Alzheimer, l'adénocarcinome colique
 - Le test s'adresse aussi à un apparenté d'un malade avec mutation caractérisée, mais l'absence de mutation n'exclut pas la maladie (forme multifactorielle possible)
- **Le test de susceptibilité**
 - Concerne une maladie multifactorielle (combinaison # facteurs génétiques + environnt)
 - Ex: Hypertension artérielle
 - Le test : polymorphisme génétique avec génotype associé à surrisque (RR) mais risque absolu faible

Test génétique prédictif

Le risque « a priori »



- **Maladie autosomique dominante**
 - Pour un apparenté au 1er degré d'un malade: $R = 50\%$
 - Cas particulier d'une néomutation: R pour fratrie = 0 (sauf mosaïque germinale)
- **Maladie autosomique récessive**
 - Dans la fratrie d'un malade: $R = 25\%$
- **Maladie liée à l'X**
 - Si mère conductrice et malade dans fratrie du consultant: $R = 50\%$ des garçons (et 50% de conductrices chez les filles)

Test génétique prédictif

Valeur prédictive du test génétique

- **Le test prédictif proprement dit** (maladie monogénique exclusive)
 - Valeur prédictive négative bonne # 100% (sauf prévalence maladie pop. générale)
 - Valeur prédictive positive bonne (100%) si pénétrance complète; moins bonne si pénétrance incomplète (ex: $VPP = P_e = 80\%$).
 - NB dans la plupart des cas de toute façon l'expressivité est variable et on ne peut prédire l'âge précis de début et svt pas le degré de sévérité
- **Le test de prédisposition** (maladie svt multifactorielle et parfois monogénique)
 - Valeur prédictive négative $< 100\%$ car risque de forme multifactorielle
 - Valeur prédictive positive svt $< 100\%$ car pénétrance svt incomplète (ex: 70% dans K sein)
- **Le test de susceptibilité** (maladie multifactorielle)
 - Valeur prédictive mauvaise (VPP et VPN) \Rightarrow habituellement pas d'application pratique

Test génétique prédictif

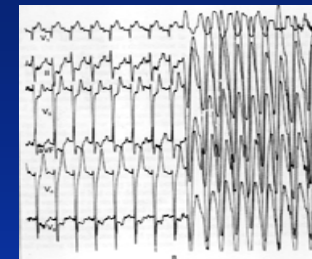


Impact médical du test génétique: variable !

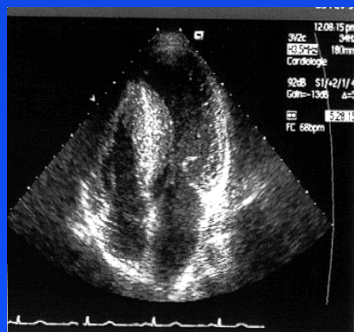
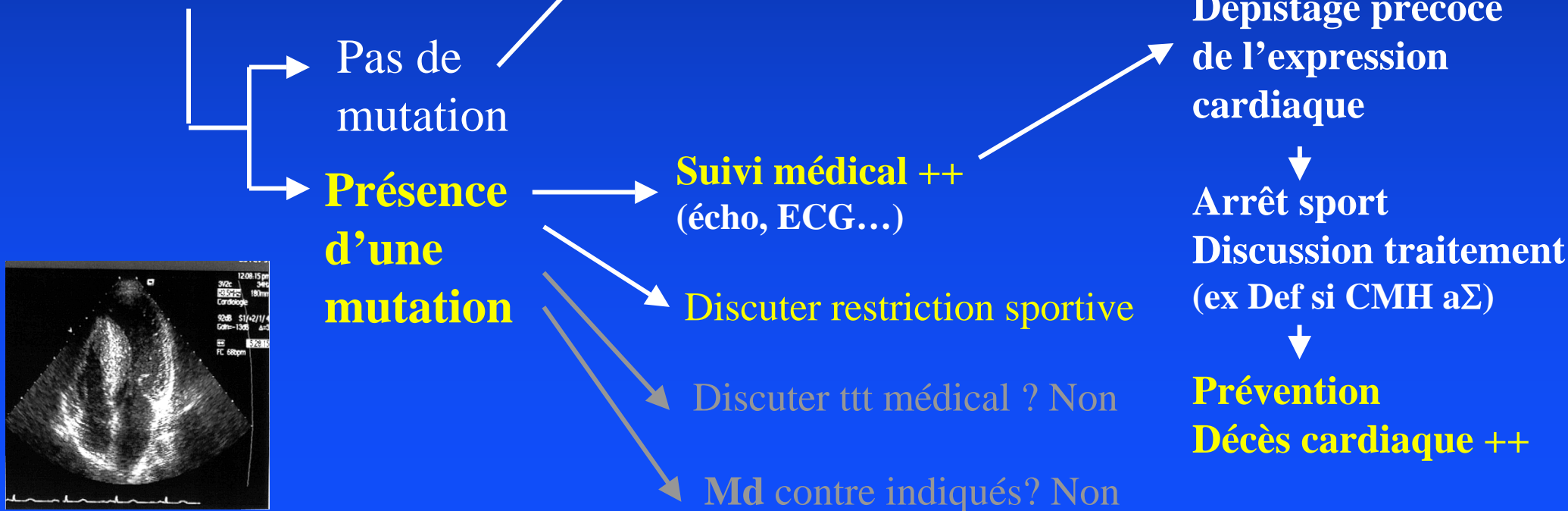
- **Maladie avec impact médical majeur** (rarissime)
 - Présence de la mutation > **mise en route ttt pharmacologique dès ce stade** (prévention ou ralentissement de l'expression de la maladie ou ses complications)
 - Ex: syndrome du QT long (mort subite) > ttt beta-bloquant + liste médicaments contre indiqués
- **Maladie avec impact médical important** (assez peu fréquent)
 - Présence de la mutation > **mise en route d'une surveillance médicale** > diagnostic précoce de forme débutante de la maladie > traitement précoce > amélioration pronostic de la maladie
 - Ex: cancer du côlon (adénoK ou polypose) > surveillance par coloscopie > exérèse polype ou colectomie précoce
 - Ex: hémochromatose > surveillance biologique > saignées répétées
- **Maladie avec impact médical nul** (assez fréquent)
 - Présence de la mutation > **pas de modification de la CAT** car pas de traitement et donc pas d'intérêt à une surveillance et un diagnostic précoce
 - Ex: maladie de Huntington

Exemple d'impact médical du diagnostic génétique prédictif: la **Cardiomyopathie Hypertrophique**

Si Mutation identifiée dans la famille (chez le cas index)



Test génétique chez l'apparenté « sain »



Test génétique prédictif

Impact non médical du test génétique: majeur !

- **Impact positif : répondre à des questions spécifiques du consultant**
 - **Lever l'incertitude** sur le futur et mieux planifier sa vie (choix de vie personnel, professionnel)
 - **Connaître le risque de transmission pour sa descendance** (choix de vie / surveillance enfants)
- **Impact négatif possible (si porteur de mutation) :**
 - **Fardeau psychologique**
 - Certitude de développer la maladie et risque de forme grave
 - Risque de transmission à sa descendance
 - **Absence de traitement curatif** et, selon les pathologies, parfois pas de traitement du tout
 - **Incertain** quant à l'âge de début de la maladie et sa gravité (si expressivité variable)
- **Incertain de l'impact :**
 - **Confidentialité** vis à vis de l'employeur, des assurances
 - **Bénéfice médico-économique ?** (coût du test versus coût de la surveillance)



Aspects médico-légaux du test génétique prédictif

Décret n° 2000-570 du 23 juin 2000

Conditions de prescription et communication des résultats

- « Le **consentement**...doit être libre et éclairé par une information **préalable... et donné par écrit** »
- « Chez une personne asymptomatique...la prescription ...ne peut avoir lieu que dans le cadre d 'une **consultation médicale individuelle**...effectuée par un médecin oeuvrant au sein d 'une **équipe pluridisciplinaire** rassemblant des compétences cliniques et génétiques. Cette équipe doit...être **déclarée au ministre chargé de la santé** »
- « Le médecin consulté délivre une **attestation**... (qui) est remise au praticien agréé réalisant l 'examen »
- « le **compte rendu** d 'analyse...signé par un **praticien responsable agréé**...doit être **adressé exclusivement au praticien prescripteur** des examens génétiques »
- « Le médecin prescripteur **ne** doit **communiquer** les résultats de l 'examen... **qu'à la personne concernée**...(et) dans le cadre d 'une consultation médicale individuelle »

Test génétique prédictif

Déroulement pratique

- 1 – Information éclairée préalable** (avant tout prélèvement sanguin, au mieux par une équipe pluridisciplinaire)
- 2 – Autonomie** (décision qui revient au consultant : acte volontaire) et **Liberté** (respect du droit de savoir et du droit de ne pas savoir)
- 3 – Accompagnement psychologique** (analyser les motivations, aider à anticiper le résultat, étudier la capacité à faire face au résultat)
- 4 – Recueil par écrit du consentement et Attestation de recueil**
- 5 – Communication du résultat** par le prescripteur en consultation individuelle
- 6 – Confidentialité** (respect du secret médical vis-à-vis des tiers: notamment sa famille, l'employeur, les compagnies d'assurance)

Organisation pratique du test génétique prédictif

Consultation Individuelle



Etape 1 : **Information** (équipe pluridisciplinaire, ex : cardiologue, généticien, psychologue)

Etape 2 : **Délai de réflexion** avant la décision de pratiquer le test génétique



Etape 3 : **Prélèvement sanguin** et biologie moléculaire



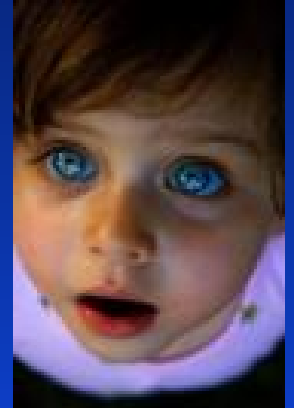
Arrêt de la procédure
(temporaire ou définitif)

Etape 4 : **Annonce du résultat**

Etape 5 : **Suivi** régulier (impact psychologique,
et bilan médical régulier si justifié et test génétique positif)

Le test prédictif chez l'enfant

- Implications psychologiques plus complexes
- **Aspects médico-légaux** (Décret n° 2000-570 du 23 juin 2000): « les examens ne peuvent être prescrits chez un mineur que si ce dernier ou sa famille peuvent personnellement bénéficier de mesures préventives ou curatives immédiates »



Autres situations

- Détection des hétérozygotes

(maladies AR ou liées à l'X)

- Test diagnostique

(intérêt diagnostique)

- Test pronostique

(stratification du pronostic)

Conclusions

- **Le conseil génétique** est une démarche médicale très particulière et **le test génétique** ne se résume pas à un simple examen de laboratoire.
- Les **différentes dimensions** médicales, familiales, éthiques, psychologiques, socio-professionnelles doivent être reconnues et prises en compte, de même que **le cadre médico-légal**.
- Une **prise en charge pluridisciplinaire** est souvent utile voire nécessaire, pour donner au patient une information éclairée et l'accompagner dans sa démarche (médecin spécialiste d'organe, généticien clinicien, psychologue, obstétricien, biologiste moléculaire...)
- Le respect de ces conditions, associé à l'intégration des connaissances récentes en génétique moléculaire, permet ainsi au conseil génétique d'**améliorer** considérablement **la prise en charge des patients et de leur famille**