

# Conseil génétique

**H. BENDAOU**

Service de gynécologie EPH KOUBA

## I- introduction et définition

Plus de 2000 maladies héréditaires (géniques) sont connues et 0,7 % des naissances comportent une anomalie chromosomique déséquilibrée. Les fausses couches à répétition ou la stérilité d'un couple peuvent également être dues à une cause génétique. Au total, environ 4 % des sujets nés vivants présentent une anomalie qui relève peu ou prou de la génétique.

Le conseil génétique est le processus par lequel des patients ou des parents présentant un risque de maladie héréditaire sont conseillés et informés de la nature et des conséquences de cette maladie, de la probabilité de la développer ou de la transmettre à leur descendance, et des options qui se présentent à eux en matière de planification de vie et de planification familiale, de manière à prévenir la maladie ou améliorer leur situation. Ce processus complexe peut être séparé en deux parties : le diagnostic (estimation des risques) et une deuxième partie, plus complexe, de conseil en fonction du diagnostic.

Le conseil génétique peut avoir lieu avant la conception (lorsque l'un des parents ou les deux sont porteurs d'un certain trait génétique), durant la grossesse (si une anomalie est détectée à l'échographie ou si la mère doit avoir plus de 35 ans avant l'accouchement), après la naissance (si un trouble ou une malformation congénital(e) est constaté), durant l'enfance (si l'enfant présente des signes de retard du développement), ou même à l'âge adulte (pour les maladies génétiques se manifestant à l'âge adulte comme la Maladie de Huntington ou les cancers héréditaires).

Dans certaines régions ou cultures, les tests génétiques pré-maritaux sont déjà une réalité, par exemple dans les pays Ouest-Africains avec un fort taux de Drépanocytose, et chez les Juifs Ashkénazes d'Europe de l'Ouest (comme la Maladie de Tay-Sachs, combattue notamment par le Dor Yeshorim).

## II- Motifs de demande de conseil génétique

Les principes du conseil génétique : A qui s'adresse-t-il ?

- Les couples sollicitent le plus souvent un conseil génétique après la naissance d'un premier enfant atteint d'une malformation ou d'une maladie génétique ou possiblement génétique.

- Parfois, il peut s'agir d'un antécédent familial plus lointain, en particulier dans les maladies liées au chromosome X.

- Dans certains cas, c'est l'un des conjoints qui est lui-même atteint d'une pathologie dont il souhaite connaître les risques de transmission à sa descendance.

- Un dernier cas de figure concerne les maladies génétiques à expression tardive (comme la chorée de Huntington) où le conseil génétique s'adresse à un individu adulte qui souhaite connaître son statut vis-à-vis de la maladie (diagnostic présymptomatique).

### II-1. Couple avant procréation

- Avec notion de maladie héréditaire chez l'un ou chez les deux partenaires, ou dans leur famille.

- Couple consanguin.

- Exposition à un possible mutagène physique ou chimique, toxique ou médicamenteux.

### II-2. Couple constitué

- Bilan d'une stérilité (recherche d'une anomalie chromosomique).

- Fausses couches spontanées à répétition: 15 % des grossesses aboutissent à une fausse couche; mais le caryotype du couple est indiqué en présence de deux (ou plus) fausses couches.

- Exposition à un agent tératogène (rubéole, toxoplasmose...) au cours d'une grossesse.

- Notion d'un enfant atteint dans la fratrie (mort né, décédé après la naissance, vivant malformé, ou chez lequel sont apparues après la naissance des manifestations d'une génopathie).

- Âge maternel avancé.

- Révélation plus ou moins tardive d'une affection dégénérative dans le couple.

## III- Consultation de conseil génétique

### III- 1. Climat d'anxiété.

- Climat d'anxiété.

- Sentiment d'engager l'avenir.

- Interrogatoire délicat sur les "tares familiales" avec parfois accusations de la belle-famille.

- Secrets (adultères, incestes) conduisant parfois à des renseignements erronés.

La consultation devra établir une étude minutieuse de l'arbre généalogique et un diagnostic précis de l'affection afin d'en déterminer le mode de transmission et les retentissements.

### III- 2. Arbre généalogique

L'arbre généalogique: doit être complet, inclure les sujets décédés et les grossesses interrompues, les causes de décès.

#### III.3. biologie moléculaire et conseil génétique

L'identification des gènes et la découverte des mutations délétères responsables des maladies génétiques ont considérablement modifié le conseil génétique. Pour ces

pathologies, il est alors possible d'identifier directement les individus malades ou à risque de développer la maladie directement et de transformer la probabilité en certitude. Il est cependant souhaitable qu'une consultation de génétique préalable ait lieu avant toute étude moléculaire afin :

- 1) de donner l'information la plus complète possible (attestation de conseil génétique signée par le médecin prescripteur),

- 2) de recueillir le consentement des intéressés

- 3) d'éviter la réalisation d'examens inutiles ou non souhaitables (tests chez les mineurs interdits en l'absence de bénéfice thérapeutique par exemple).

D'autre part, dans les études familiales indirectes utilisant des marqueurs génétiques

liés à un gène, sans identification de la mutation responsable, les allèles du marqueur Polymorphe sont indépendants des variations du gène (mutations) : une erreur de diagnostic peut conduire à une prédiction erronée et après diagnostic prénatal à la naissance d'enfants handicapés ou à l'élimination de fœtus sains.

### III.4. Conseil génétique dans le cadre du prénatal

Le prénatal est un domaine où les patients sont sollicités à utiliser leur droit à l'autonomie pour prendre les décisions.<sup>4,9</sup> Dans ce contexte, le conseil génétique joue un rôle primordial.

## Diagnostic prénatal de routine

Un conseil génétique est proposé aux couples adressés pour un diagnostic prénatal cytogénétique (caryotype) en raison d'un risque élevé de trisomie 21. Dans ce contexte, le conseil génétique consiste à discuter de l'indication du diagnostic prénatal, à expliquer l'examen et les risques qui y sont liés mais aussi à discuter des aspects génétiques (signification du caryotype, signification des résultats normaux ou pathologiques, résultats inattendus, etc.). L'anamnèse familiale est également recueillie afin de vérifier s'il existe une indication à effectuer une analyse moléculaire complémentaire. Un temps est consacré à l'écoute et à la prise de décision. Le résultat est communiqué par le généticien ou le conseiller en génétique qui a vu le couple. En cas de résultat pathologique, la suite de la prise en charge est organisée en collaboration avec le gynécologue de la patiente et l'Unité d'échographie et de médecine fœtale.

**Signes d'appel échographiques**

Un conseil génétique est également important lorsqu'un signe échographique est découvert. Si les signes échographiques indiquent un risque élevé d'aneuploïdie (clarté nucale augmentée ou hygroma colli par exemple), le conseil génétique reprend les points présentés ci-dessus. Si les signes échographiques requièrent des analyses moléculaires (analyse pour la mucoviscidose en présence d'anses intestinales hyperéchogènes par exemple), le conseil génétique doit fournir des explications spécifiques aux analyses proposées ainsi que les aspects génétiques et les implications qui en découlent.

**III- 3. Diagnostic de l'affection**

- Les sujets atteints doivent être examinés soigneusement, les examens biologiques nécessaires pratiqués.
- Les sujets hétérozygotes sains doivent être dépistés si cela est possible, les hétérozygotes obligatoires notés.
- Un fœtus ou un nouveau-né décédé doit être soigneusement examiné: compte-rendu morphologique et photographies, radiographies du squelette, prélèvements biologiques avec, entre autres, caryotype sur sang intracardiaque ou fibroblastes, autopsie minutieuse avec l'accord des parents. --> un diagnostic précis de l'affection doit être obtenu car des maladies cliniquement très proches peuvent avoir des modes de transmission différents.

**IV- Le conseil**

Il se fera en fonction :

- Du risque encouru (mode de transmission, pénétrance et expressivité, coefficient de parenté, fréquence du gène dans la population).
  - De la gravité de l'affection et de l'existence ou non d'un traitement.
  - En tenant compte de la composition de la famille (sujets déjà atteints, nombre d'enfants normaux).
  - Pour une affection grave, à risque de récurrence élevé, sans traitement efficace et sans diagnostic prénatal (ou devant le refus des parents de le pratiquer), il sera conseillé aux parents de ne plus avoir d'enfants [mais les progrès récents sont tels dans le domaine de la génétique, que le couple doit rester en contact avec le généticien].
- Le conseil génétique
- Demande du temps et de la disponibilité (voir éventuellement les partenaires séparément si l'on suspecte des renseignements erronés, des secrets cachés).
  - Beaucoup de psychologie
  - Une bonne connaissance des maladies génétiques.

**V- Evaluation du risque**

**V-1. Caractère autosomique dominant**

- Un sujet atteint a une probabilité 1/2 d'avoir un enfant atteint.
- Un sujet sain au sein de la même famille a une probabilité quasi-nulle (probabilité d'une néomutation) d'avoir un enfant atteint.
- En cas de pénétrance incomplète ou d'expressivité variable d'un gène, les deux propositions ci-dessus peuvent être mises en défaut.
- Un cas isolé relève soit d'une illégitimité, soit d'une néo-mutation, soit d'une pénétrance incomplète. Dans le deuxième cas seulement, le risque de récurrence est nul.

**V-2. Caractère autosomique récessif**

- Les parents sont normaux.
- Un cas isolé au sein d'une famille n'est pas rare.
- Le risque de récurrence, si les parents sont hétérozygotes, est de 1/4.
- Les germains (frères et sœurs) d'un sujet atteint ont une probabilité 2/3 d'être hétérozygote.
- Un sujet atteint a une probabilité  $pq = q$  (fréquence du gène délétère) d'avoir un enfant atteint.
- La consanguinité augmente les probabilités d'atteinte. (--> calculer le coefficient de parenté).
- Une néomutation ou une naissance illégitime peuvent également exister.

**V-3. Caractère récessif lié à l'X**

- Une mère conductrice a la moitié de ses enfants mâles atteints.
- Il existe souvent un sujet mâle atteint dans la famille.
- Une néomutation est possible ; une naissance illégitime ne change rien au risque de récurrence.

**V-4. Caractère multifactoriel**

- Des données statistiques de récurrence de l'affection au sein d'une population permettent de donner une première estimation.
- Cette estimation sera revue à la hausse 1) pour une famille comportant beaucoup de sujets atteints, 2) si l'atteinte est particulièrement sévère, 3) selon le degré de parenté du sujet étudié avec les sujets atteints.

Le risque s'exprime en pourcentage de récurrence ou en nombre de fois qu'est augmenté le risque de la population générale.

**V-5. Anomalies chromosomiques**

- Le plus souvent due à une non disjonction méiotique parentale; risque de récurrence faible mais non nul (1 à 2 % en cas de trisomie 21 libre de novo).
- Parfois due à une malségrégation d'un remaniement parental : évaluation du risque de récurrence difficile (selon la nature du remaniement, la taille et la nature du segment impliqué, le sexe du parent porteur du remaniement).

**V-6. Consanguinité**

- Augmente la probabilité d'affection autosomique récessive ou multi-factorielle. Calculer le coefficient de parenté. Risque important en cas de maladie familiale connue.

**V-7. Exposition aux agents mutagènes**

- risque faible mais un diagnostic prénatal doit être proposé souvent pour rassurer les parents si l'un ou l'autre a subi un traitement anticancéreux dans les mois qui ont précédé la fécondation.

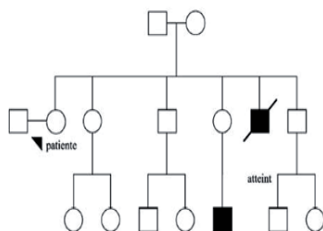
Un diagnostic prénatal doit être proposé, lorsqu'en existe la possibilité, pour des naissances ultérieures, dans chacun des cas de figure ci-dessus exposés.

**VI- Maladies héréditaires chez l'adulte MALADIES D'APPARITION TARDIVE**

Le traitement de maladies métaboliques héréditaires chez l'enfant et le transfert de ces patients après l'adolescence vers la médecine adulte ont contribué à l'élaboration de la spécialité adulte. Les maladies d'apparition tardive comme la maladie de Huntington et plusieurs autres maladies génétiques diagnostiquées généralement à l'âge adulte font maintenant l'objet d'expertises par ces cliniques.

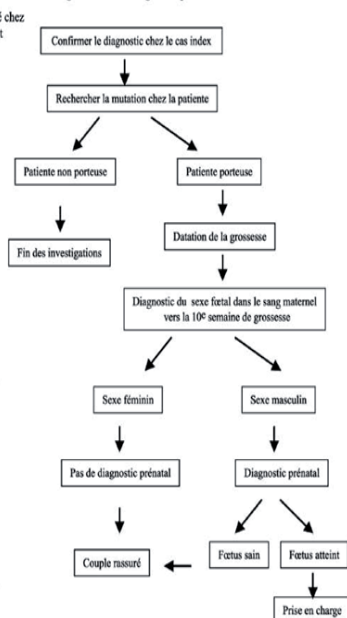
1. La patiente consulte car son frère présentait la dystrophie musculaire de Duchenne. Il est décédé à l'âge de quinze ans. Ce diagnostic vient d'être posé chez son neveu âgé de quatre ans. La patiente envisage une grossesse. Elle aimerait connaître le risque pour sa descendance et discuter de diagnostic prénatal

Arbre généalogique d'une maladie liée au chromosome X



2. Une maladie génétique à transmission récessive liée à l'X implique un gène porté par un chromosome X. La maladie affectera différemment les hommes et les femmes : les hommes n'ont qu'un seul chromosome X dans chaque cellule, transmis par leur mère, tandis que les femmes reçoivent un chromosome X de chacun de leurs parents et chacune de leurs cellules comporte deux chromosomes X. Pour les hommes, il suffit que leur chromosome X porte la mutation pour qu'ils soient malades. Pour les femmes, quand un de deux chromosomes X porte la mutation, elles sont porteuses saines. Leur descendance a 50% de risque d'hériter la mutation. Si une femme porteuse saine a un fils, il a 50% de risque d'être malade, si elle a une fille, celle-ci a 50% de risque d'être porteuse saine comme sa mère

3. Organisation du diagnostic prénatal



## VII. Cliniques spécialisées

### VII-1. Cliniques spécialisées

Le conseil génétique est fréquemment offert dans le cadre d'une clinique spécialisée et plus particulièrement pour les hémoglobinopathies, la mucoviscidose, les maladies rénales, les problèmes d'audition et plus fréquemment maintenant pour le cancer du sein, des ovaires, du colon. Les individus qui consultent seront orientés selon les besoins et les disponibilités vers une de ces cliniques si elles sont en mesure d'offrir le conseil génétique approprié

### VII-2. Rôle des unités de génétique

Le rôle des unités de génétique à l'égard des cliniques spécialisées est d'assurer la coordination de l'enseignement et la prise en charge des malades et des familles. L'unité de génétique est souvent responsable des analyses diagnostiques dans le cadre de ces investigations et doit s'assurer que l'information pertinente est transmise à tous les individus concernés.

## VIII. Associations, Groupes de Parents

### VIII-1. Associations

Les individus porteurs de maladies génétiques chromosomiques ou monogéniques sont souvent regroupés en associations. Les associations de dystrophie musculaire et du syndrome de Turner furent parmi les premières à se manifester publiquement. À titre d'exemple les individus de petite taille comme les nains achondroplasiques auront intérêt à se regrouper pour échanger sur leur besoin quotidien de fonctionnement (accès aux services publics) et être mis en contact avec les organismes ou cliniques de support qui peuvent alléger leur handicap.

### VIII-2. Groupes de parents

Les parents d'individus souffrant de maladies génétiques puisent souvent dans le cadre de rencontres informelles l'information qu'ils ne reçoivent pas toujours lors des consultations génétiques dont à titre d'exemple des renseignements sur les garderies, les groupes de stimulation, les foyers d'accueil, les écoles spécialisées, les camps de vacances et évidemment le rythme des acquisitions et les difficultés physiques propres aux malades.

## IX Corollaires au conseil génétique

### IX-1. Traitement

Le conseil génétique doit également offrir aux individus et familles des informations et avis sur le traitement des maladies génétiques soit en leur offrant une prise en charge ou encore en les orientant vers d'autres cliniques spécialisées telles la diététique, l'orthophonie, la physiothérapie et autres qui sont aptes à recevoir ces patients.

### IX-2. Suivi des patients

Le conseil génétique ne se limite pas à une session d'information et on doit souvent prévoir un contact ou une rencontre ultérieure pour vérifier la compréhension des informations transmises, la mise à jour du dossier et très souvent informer les individus concernés de la mise au point de nouveaux examens de laboratoire ou d'ajouts aux protocoles de traitement

### IX-3. Suivi des familles

Le diagnostic et le conseil doivent être complétés par le suivi des familles. Il est fréquent pour les cliniques de génétique d'assurer le suivi de plusieurs membres d'une famille particulièrement dans les translocations chromosomiques familiales, les maladies monogéniques autosomiques dominantes ou liées au chromosome X comme l'hémophilie.

### IX-4. Dossiers et fichier des patients

La confidentialité des informations nominatives doit évidemment être respectée selon les normes établies. Des formulaires de consentement adaptés aux situations cliniques sont consignés aux dossiers. On recommande aux patients d'aviser la clinique de génétique d'une nouvelle adresse postale surtout si un contact ultérieur est souhaitable.

### IX-5. Divulgarion des résultats

Il est fréquent dans le cadre des investigations familiales qu'un

ou des individus acceptent de subir l'examen mais refusent d'être informés des résultats : une situation des plus fréquentes dans les épreuves de susceptibilité ou encore dans le dépistage de maladies dégénératives pour lesquelles il n'existe aucun traitement. Toute information concernant le risque de reproduction doit évidemment être donnée aux personnes concernées.

## X - Programmes de dépistage

### X-1. Nouveau-né

Toute forme de dépistage de maladies génétiques soit pour identifier les malades ou les porteurs sains doit s'accompagner à la fois d'un consentement éclairé et d'un conseil génétique applicable aux circonstances. Ainsi un dépistage systématique de maladie métabolique chez le nouveau-né aura un suivi si le test de dépistage est anormal ou demande un contrôle.

### X-2. Enfant ou adulte

Tout dépistage réalisé dans le cadre de l'évaluation d'une population à risque doit se munir d'un plan de conseil génétique qui doit prévoir une information de base pour l'ensemble de la population visée et d'une approche individuelle et confidentielle dans l'éventualité de résultats positifs. Le dépistage des hémoglobinopathies dans les pays méditerranéens ou de la maladie de Tay Sachs chez les juifs Ashkénases sont des exemples de populations qui se prêtent à un dépistage systématique de par l'incidence élevée de certaines maladies héréditaires.

## Conclusion

Les avancées constantes dans les méthodes de dépistage et de diagnostic fournissent des informations de plus en plus précises quant aux risques potentiels de développer une maladie génétique ou d'avoir un enfant atteint d'une maladie génétique. Les patients sont confrontés à des choix extrêmement difficiles.

Le conseil génétique a pour objectif de permettre aux patients d'utiliser leur droit d'autonomie pour faire un choix. Le rôle primordial du conseil génétique dans la prise en charge des patients est aujourd'hui reconnu par la loi

Les maladies génétiques et héréditaires existent dans pratiquement toutes les branches de la médecine, une collaboration étroite avec la majorité des autres services notamment les services de gynécologie et d'obstétrique ainsi qu'avec les médecins gynécologues installés est dans l'intérêt des patients et contribue à la bonne pratique de la médecine.

## Bibliographie

- Lynch J, Lynch HT. Genetic counselling in HNPCC. *Anticancer Res* 1994;14:1651-6.[Medline]
- Resta RG. The historical perspective :Sheldom Reed and 50 years of genetic counseling. *J Genet Couns* 1997;4.
- Ad Hoc Committee on genetic counseling american society for human genetics. Genetic counseling. *Am J Hum Genet* 1975;27:240-2.
- Clarke A. The process of genetic counselling. Harper P, Clarke A. Genetics, society and clinical practice. Oxford : BIOS Scientific Publishers, 1997.
- Forrest LE, Delatycki MB, Skene L, Aitken M. Communicating genetic information in families-a review of guidelines and position papers. *Eur J Hum Genet* 2007;15:612-8.[Medline]
- Skirton H, Patch C. Genetics for healthcare professionals. A lifescape approach. Bios Scientific Publishers, 2002.
- Modell B, Darr A. Genetic counselling and customary consanguineous marriage. *Nat Rev Genet* 2002;3:225-9.[Medline]