

Le conseil génétique

I-Introduction

Lynch et Lynch¹ situent le premier conseil génétique en 1895, quand un médecin a discuté avec un patient de son risque de développer un cancer en fonction de son histoire familiale. En 1955, Sheldon Reed a été le premier à donner au conseil génétique un aspect psychologique. En plus de fournir une information médicale correcte aux patients et aux familles, il a exprimé son inquiétude par rapport au bien-être psychologique et émotionnel des patients. Il a introduit le terme genetic counselling pour décrire le processus d'aide aux patients et familles à faire face aux conséquences médicales et psychologiques d'une maladie génétique.

II- Définition :

Le conseil génétique est défini comme un processus de communication qui s'occupe des problèmes humains associés à la présence ou au risque d'une maladie génétique dans une famille. Il permet d'aider les patients à comprendre les données médicales, l'hérédité, les risques de récurrence et les options disponibles, à choisir le plan d'action qui leur convient le plus et à gérer du mieux possible la présence de la maladie et/ou le risque de récurrence

III-Qui peut délivrer un conseil génétique ? Où et à qui s'adresser ?

Le conseil génétique est délivré par un médecin généticien ou un conseiller en génétique. Du fait de sa complexité, le conseil génétique a en effet permis l'émergence d'une nouvelle profession, celle des conseillers en génétique non-médecins. Les consultations ont lieu le plus souvent au sein des services de génétique des centres hospitaliers.

IV- les personnes concernés ; À qui s'adresse le conseil génétique ?

La consultation de conseil génétique s'adresse à une personne ou à un couple appartenant à une famille dans laquelle il existe un (ou plusieurs) antécédent(s) de maladie génétique. Il peut s'agir :

- d'un couple ayant déjà un (ou plusieurs) enfant(s) atteint(s) d'une maladie génétique déterminée, et souhaitant connaître le mode de transmission, le risque de récurrence pour un autre enfant, et être informé sur les possibilités de ne pas transmettre la maladie
- d'un couple dont l'un des membres est lui-même atteint d'une maladie génétique déterminée, souhaitant connaître le risque pour sa descendance et/ou ses apparentés, et être informé sur les possibilités de ne pas transmettre la maladie ;
- d'un couple ou d'un individu ayant un antécédent familial plus lointain de maladie génétique déterminée, que ce soit pour des pathologies liées à l'X (syndrome de l'X fragile), des pathologies autosomiques récessives fréquentes (mucoviscidose) ou des pathologies autosomiques dominantes (cardiomyopathie hypertrophique) ;
- d'un couple apparenté, s'interrogeant sur le risque de donner naissance à un enfant atteint d'une maladie génétique ;
- d'une personne étant à risque pour une pathologie génétique à révélation tardive souhaitant ou non connaître son statut génétique (test génétique présymptomatique ou prédictif). Il s'agit le plus souvent de pathologies dominantes ou liées à l'X.

V- les indications du conseil génétique :

- Maladie héréditaire connue ou suspectée.
- Malformations congénitales.

HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE ET GENETIQUE CLINIQUES
Dr. HABBATI. H

- Retard mental inexpliqué.
- Âge maternel avancé
- Exposition à des agents tératogènes.
- Consanguinité.

VI- processus du conseil génétique :

Au début de la consultation, il est essentiel de commencer par

-écouter le consultant sur ses motivations et ses attentes vis-à-vis de celle-ci afin de cerner la demande et d'adapter les informations délivrées. Le motif de consultation n'est parfois pas celui que l'on pense.

- par la suite recueillir les antécédents familiaux afin d'établir un arbre généalogique. L'« enquête » familiale est la première étape-clé de la consultation de conseil génétique. Cette enquête replace la maladie génétique dans son contexte familial. L'intérêt de cet interrogatoire doit être expliqué et mené avec tact et bienveillance car, si cette étape est cruciale pour le généticien ou le conseiller en génétique, elle nécessite pour le consultant de se replonger dans une histoire familiale parfois douloureuse. L'arbre généalogique peut être très informatif pour le médecin et peut permettre de déduire (ou de confirmer) le mode de transmission de la maladie. Cette étape permet également d'avoir une idée de la sévérité de l'atteinte au sein de la famille et de la perception qu'en ont les consultants.

- de s'assurer de la validité du diagnostic de la maladie familiale. En effet, le risque de récurrence est basé sur le diagnostic, duquel découle le mode de transmission. Il est donc essentiel de vérifier la certitude de celui-ci pour ne pas faire d'erreur potentiellement grave dans le conseil génétique. Lorsque le cas index est un apparenté lointain (cousin germain, oncle, tante...)

- délivrer des informations, en fonction de la demande du consultant, sur la pathologie génétique *identifiée au sein de la famille : ses manifestations, son*

HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE ET GENETIQUE CLINIQUES
Dr. HABBATI. H

mode de transmission, la variabilité d'expression, le risque de transmission à la descendance

il est, dans la majorité des cas, rédigé un résumé écrit (compte rendu) de la consultation adressé au consultant et au(x) médecin(s) de son choix.

-Un accompagnement est ensuite proposé au(x) consultant(s) avec la possibilité de bénéficier d'autres consultations d'explication, d'une aide à la réflexion avec un/une psychologue. Il est également indiqué les coordonnées des associations de patients.

Pré examen	Raison de référence Collecte de l'histoire familiale Examen clinique et tests de laboratoire des parents si cela est indiqué
Diagnostic clinique et suivi	Le consultant et les autres membres de la famille
Estimation du risque de récurrence	Basé sur le diagnostic, l'analyse de l'arbre généalogique et les résultats des tests
Conseil génétique	Nature et conséquence de la maladie Risque de récurrence Moyens de modification des conséquences Moyens de prévention de la récurrence (diagnostic prénatal et conseil génétique)
Suivi	Étude clinique continue Soutien continu par des conseillers en génétique

Étapes dans les services de génétique clinique.

Moyens du conseil génétique :

Interrogatoire :

Il doit contenir:

Âge, sexe, état de santé du propositus.

Cas de décès dans la famille (+causes).

Décès dans la période périnatale.

Parents atteints ou informatifs (hétérozygotes).

Notion de consanguinité.

Ethnie, race.

Ces informations doivent être objectives et mis à jour.

Un arbre généalogique est établi avec la famille.

Recours au laboratoire :

Examens cytogénétiques: caryotype.

Dosages enzymatiques.

Biologie moléculaire.

Examens radiologiques (échographie, IRM).

Si grossesse en cours : diagnostic prénatal.

VII- Le calcul du risque :

Le risque mendélien : est le plus facile à calculer sous réserve d'un diagnostic sans ambiguïté. Il repose sur la détermination exacte du diagnostic ou à défaut sur des arguments généalogiques (récessivité probable en cas de consanguinité, hérédité clairement dominante ou liée au chromosome X)

A-Maladies autosomiques dominantes L'enfant d'un individu atteint d'une maladie dominante autosomique a 50% de risque d'être lui-même porteur de la mutation. En présence d'un cas sporadique lié à une mutation de novo, il faut

tenir compte de la possibilité d'une mosaïque germinale. Comme il n'est pas possible de prédire l'existence de cette mosaïque ni d'en apprécier la gravité, on donne une estimation empirique de 2 à 5 % de risque de récurrence pour un futur enfant.

B-Maladies autosomiques récessives

1) Le risque pour un couple d'avoir un enfant atteint d'une maladie récessive autosomique est égal à : Risque que la mère soit hétérozygote X Risque que le père soit hétérozygote X $1/4$ Explication de $(1/4)$: Un risque sur deux que l'allèle issu de la mère hétérozygote soit muté ET un risque sur deux que l'allèle hérité du père hétérozygote soit muté : $(1/2) \times (1/2) = (1/4)$

2) La probabilité qu'un individu soit hétérozygote pour une mutation dans un gène donné dépend de l'existence ou non d'un antécédent familial :

a) Lorsque l'individu est apparenté à un individu atteint (homozygote) d'une maladie récessive ou hétérozygote, son risque d'être porteur d'une mutation à l'état hétérozygote dépend du lien de parenté avec l'individu atteint.

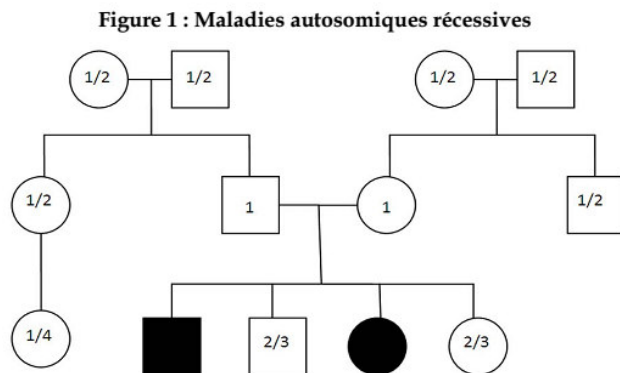
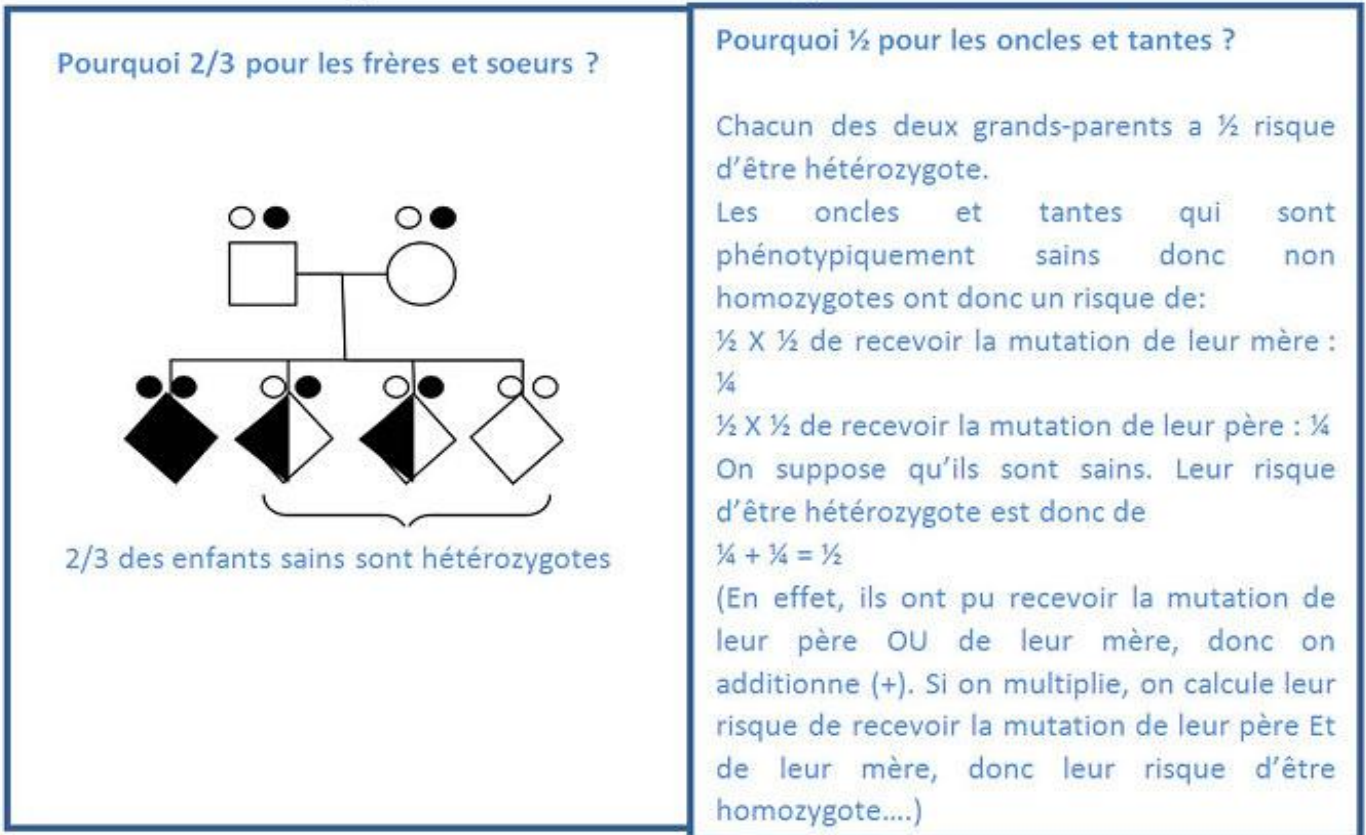


Figure 2 : Maladies autosomiques récessives



b) En l'absence d'histoire familiale, on considère qu'un individu est représentatif de la population

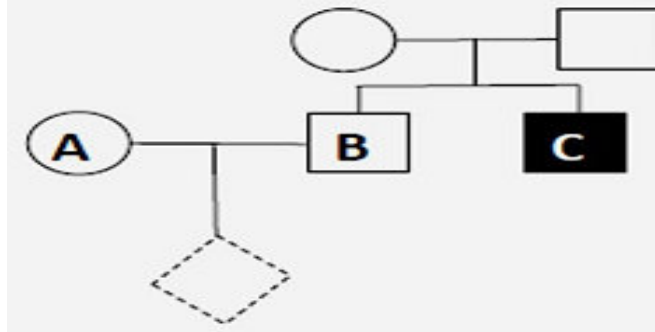
générale. La probabilité d'être hétérozygote pour une mutation dans un gène particulier peut être

calculé à partir de la fréquence de la maladie en utilisant la loi de « Hardy-Weinberg ($2pq \sim 2\sqrt{q^2}$) ».

Exemple :

Quel risque a le couple de madame A et de monsieur B d'avoir un enfant atteint mucoviscidose, maladie récessive qui atteint un individu sur 25000 dans la population générale et dont est atteint l'individu C, frère de monsieur B ?

HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE ET GENETIQUE CLINIQUES
 Dr. HABBATI. H



Risque que monsieur B soit hétérozygote : $2/3$ puisque c'est le frère d'un individu malade homozygote.

Risque que monsieur B transmette l'allèle muté s'il est hétérozygote : $1/2$

Risque que madame A soit hétérozygote : $2pq \sim 2\sqrt{q} = 2\sqrt{1/2500} = 2 \times 1/50 = 1/25$

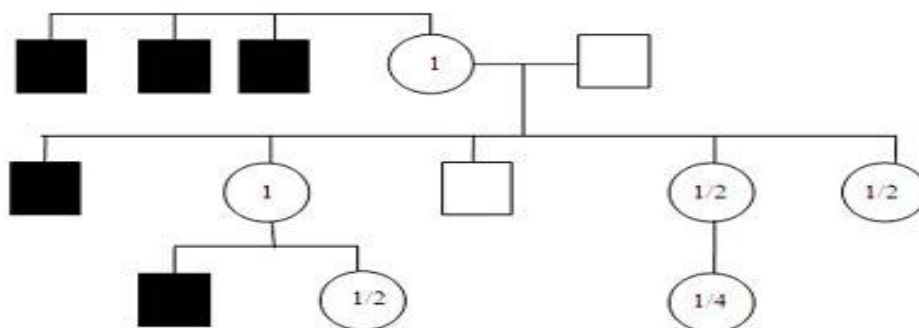
Risque que madame A transmette l'allèle muté s'il est hétérozygote : $1/2$

Risque que l'enfant soit atteint = $(2/3) \times (1/25) \times (1/2) \times (1/2) = (2/3) \times (1/25) \times (1/4) = 1/150$

Maladies liées au chromosome X

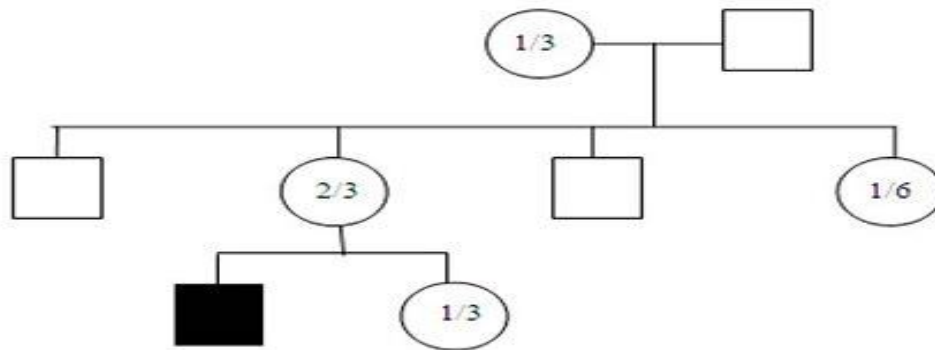
Le risque d'être hétérozygote pour un individu de sexe féminin dépend de son lien de parenté avec le ou les individus atteints et de l'histoire familiale. En cas d'affection familiale prouvée (atteinte de plusieurs générations), les filles d'une femme conductrice obligatoire ont des facteurs de risque d'être elles-mêmes hétérozygotes. Le risque d'une fille est égal à la moitié du risque de sa mère.

Figure 4 : Maladies liées au chromosome X



En l'absence d'histoire familiale, il n'est pas possible d'exclure une mutation de novo. Pour une maladie génétiquement létale au sens que les individus atteints n'ont pas de descendance (comme par exemple la dystrophie musculaire de Duchenne), la probabilité pour la mère d'un cas sporadique d'être hétérozygote est de $(2/3)$ (puisque un tiers des cas sont liés à des mutations de novo).

Figure 5 : Maladies liées au chromosome x



Le risque empirique : on parle du risque empirique lorsque l'estimation repose sur l'observation de données et non sur un modèle théorique

On utilise ce type d'estimation pour

- les anomalies chromosomiques et les affections non-mendéliennes dites « multifactorielles »
- en cas d'hétérogénéité génétique, lorsqu'à une même maladie peuvent correspondre plusieurs modes d'hérédité et que les données généalogiques ne donnent pas d'argument en faveur d'un mode de transmission précis
- lorsqu'il existe des causes non génétiques de l'affection

-lors d'un diagnostic prénatal secondaire à l'identification d'un problème inattendu au cours de la grossesse En effet, lors d'un conseil génétique dans le cadre de ce type de diagnostic prénatal, le diagnostic étiologique précis n'est pas Toujours établi.

Risque empirique en cas d'hétérogénéité génétique Classification des surdités congénitales
1. Génétiques (35 %) <ul style="list-style-type: none">• Non-syndromiques (isolées (60 %) Autosomique récessif (60-70 %) Autosomique dominant (30 %) Lié au chromosome X (2 %)• Syndromiques (40%)
2. Acquises (35 %)
3. Idiopathiques (30 %)
Risque de surdité chez un enfant si : <ul style="list-style-type: none">• Un premier enfant est sourd et les deux parents entendants : 10 %• Les deux parents sont sourds et non apparentés : 10 %• Un seul parent est sourd : 5 %

Risque empirique en cas d'hétérogénéité génétique Classification des surdités congénitales (D'après N Fishel-Ghodsian et RE Falk, in : Principles and Practice of Medical Genetics, 3rd édition, 1996, Churchill Livingstone

Le risque conditionnel:

Il consiste à pondérer le risque a priori en y intégrant des données généalogiques ou biologiques : par exemple, une femme qui a déjà eu trois garçons normaux a moins de risque qu'une femme qui n'a pas eu d'enfant d'être conductrice pour une maladie liée au chromosome X même si leurs risques a priori sont les mêmes.

On utilise pour cela le théorème de Bayes (Le théorème de Bayes est utilisé dans l'inférence statistique pour mettre à jour ou actualiser les estimations d'une probabilité ou d'un paramètre quelconque, à partir des observations et des lois de probabilité de ces observations.)

VIII-La perception du risque

Au-delà du risque chiffré (exprimé le plus souvent en pourcentage ou bien en risque relatif) fourni par le généticien, le consultant ou le couple va inéluctablement traduire ce chiffre en une notion de risque « acceptable » ou « inacceptable ». La perception du risque qui en découle peut, pour une même pathologie, varier considérablement d'un couple ou d'un individu à l'autre. Elle va souvent être influencée par la sévérité de la pathologie au sein de la famille, par les perspectives thérapeutiques, par des facteurs sociétaux, culturels, religieux...

IX-Notion de confidentialité

L'information médicale lui appartient et le médecin n'a pas le droit de divulguer cette information sans son accord.

L'information génétique appartient au patient qui consulte, mais peut avoir des implications pour ses apparentés. Dans ce contexte se pose la question de confidentialité par rapport à la communication de l'information aux membres de la famille à risque qui doivent être identifiés.

-La responsabilité de la diffusion de l'information génétique au sein de la famille appartient au consultant.

-Si le patient refuse de transmettre l'information à un apparenté à risque. Le médecin peut être délié du secret dans un cadre éclairé pour la protection d'autrui

X-Conclusion

Les connaissances dans le domaine de la génétique sont en perpétuelle évolution : développement de nouvelles techniques (séquençage d'exome, séquençage de

génomique) donnant accès à de plus en plus de nouvelles informations ; avancée des connaissances permettant d'interpréter de plus en plus de données.

Un conseil génétique est donc toujours délivré en « l'état actuel des connaissances ». Il est important de garder en tête que ces connaissances sont susceptibles d'évoluer.

L'évolution des connaissances dans le domaine de la génétique et l'accès à des tests de plus en plus nombreux ne doit pas faire oublier tous les enjeux qui sous-tendent ce type de test (enjeux psychologiques, familiaux, sociétaux...) et qui dépassent le cadre purement médical. C'est pourquoi il est primordial que les consultants soient accompagnés dans leur prise de décision et que la consultation de conseil génétique permette une prise de décision la plus bénéfique possible au consultant tout en préservant son autonomie.

Par ailleurs, l'accroissement de ces connaissances rendra le travail en équipe de plus en plus indispensable au travers d'un mode d'organisation transdisciplinaire.

XI- les références bibliographiques

1. BRIARD M.L, DAPLAN J, LE MERRER M, FREZAL J Le Conseil Génétique. Indications, problèmes et perspectives. Arch Fr Pédiatr 1985 ; 42 : 151-7.
2. CLARKE A Genetics, Ethics and Audit. Lancet 1990 i, 335 : 1145-47.
3. Lynch J, Lynch HT. Genetic counselling in HNPCC. Anticancer Res1994;14:1651-6
4. THOMPSON & THOMPSON, génétique médicale 5 édition .médecine-sciences Flammarion 1995 ;395-409
5. Ogino S et Wilson RB : Bayesian analysis and risk assessment in genetic counseling and testing. JMol Diagn. 2004; 6:1-9.

Université de Djilali liabes sidi bel abbés
Faculté de médecine TALEB MOURAD
Département de médecine
2 année médecine 2024/2025

HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE ET GENETIQUE CLINIQUES
Dr. HABBATI. H

6. Martin Krahm. Damien Sanlaville. Génétique médicale Enseignement
thématique. Collège national des enseignants et praticiens de génétique médicale.
ELSEVIER MASSON. 2016

7. www.orpha.net