

# Conseil génétique

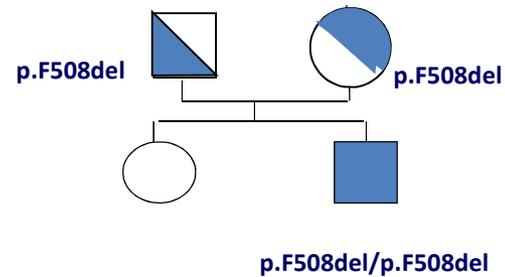
Brigitte Simon-Bouy

Génétique

Centre hospitalier de Versailles

## Mucoviscidose (maladie autosomique récessive)

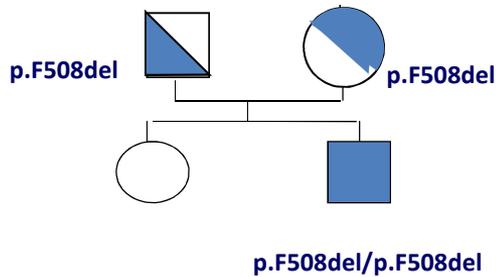
1<sup>ère</sup> situation: un enfant nait atteint



Pourquoi cet enfant est malade et non ses parents porteurs?

Quel risque pour la sœur aînée?

Quel risque pour l'enfant suivant?



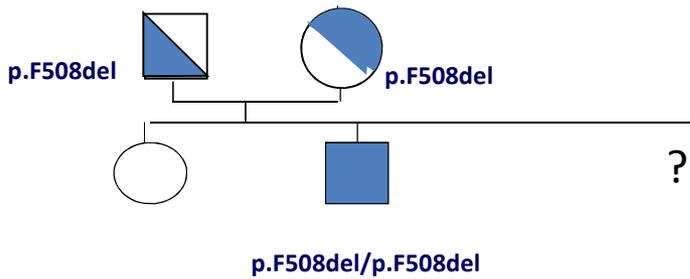
Adapter le discours génétique au niveau de connaissance des personnes

Apporter les éléments de compréhension du mécanisme d'une maladie génétique

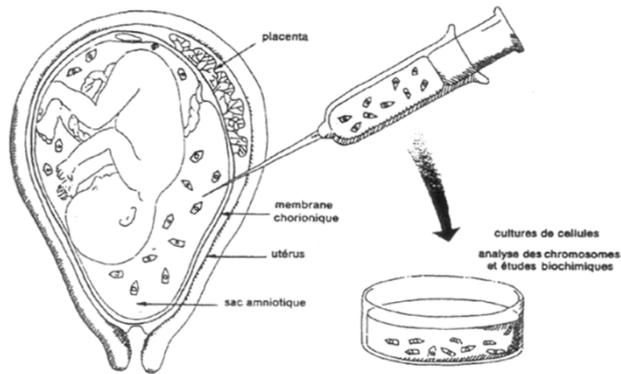
Expliquer qu'on ne recherche pas l'hétérozygotie d'un mineur

Notion de consentement éclairé avant un test génétique

Donner des éléments sur diagnostic prénatal/diagnostic pré implantatoire



## Diagnostic prénatal



Biopsie de villosités choriales: 12SA

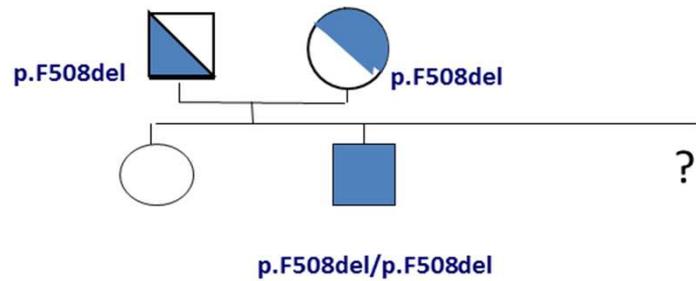
Amniocentèse: 16SA

Diagnostic non invasif.....?

Interruption de grossesse pour motif médical:

« une forte probabilité que l'enfant à naître soit atteint d'une affection d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic »

sans notion du terme, soumis à l'appréciation des médecins d'un Centre PluriDisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN)

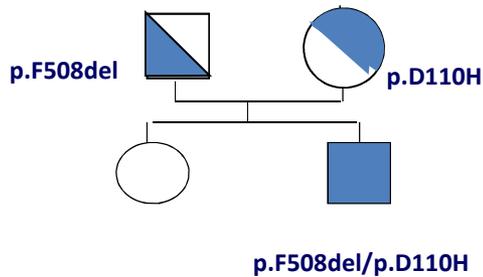


Diagnostic pré implantatoire

Obligation de passer par une méthode de FIV

Mêmes indications que le diagnostic prénatal  
(avis CPDPN)





Diagnostic prénatal / pré implantatoire  
d'une maladie et non d'un génotype

Enfant qui a eu un diagnostic de mucoviscidose par le dépistage néonatal (4ans actuellement)  
Va très bien (suivie de principe tous les 6 mois au CRCM)

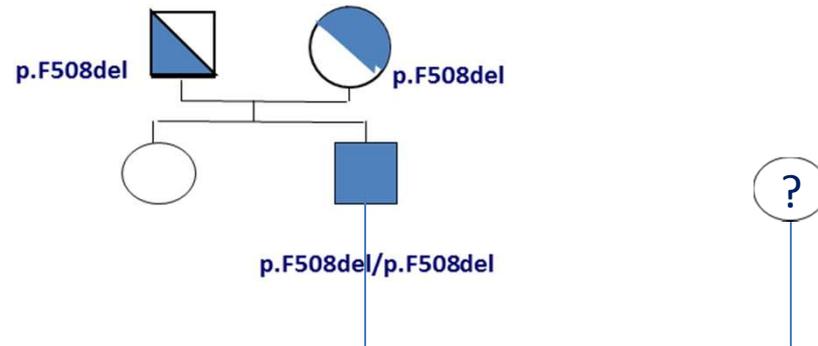
Tests de la sueurs intermédiaires

La mutation p.D110H peu répertoriée dans les publications mais considérée comme modérée

On fait le diagnostic prénatal (pré implantatoire) d'une maladie et non d'un génotype

Les parents ont choisi de ne faire ni diagnostic prénatal ni diagnostic pré implantatoire

2<sup>ème</sup> situation: l'adulte atteint a un projet parental



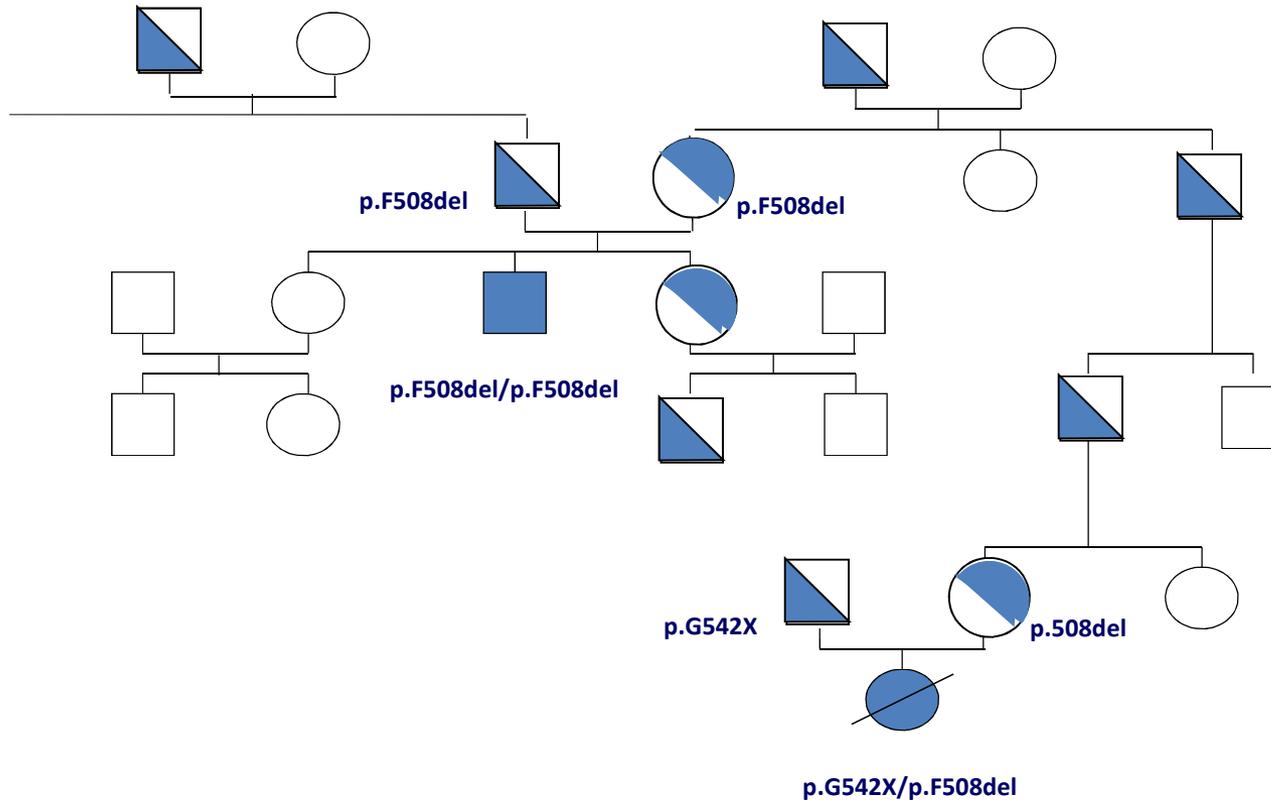
Transmission systématique d'une mutation

Génotype de la conjointe: séquençage complet du gène CFTR

Risque 50% si la conjointe est hétérozygote

Obligation de passer par une ponction épидидymaire (ABCD)

### 3<sup>ème</sup> situation: la famille se pose des questions



Information de l'ensemble des apparentés

Probabilité d'être hétérozygote dans la population générale: 1/34

Problématique de l'information des grands-parents d'un sujet atteint

Article L.1131-1-2 du Code de la santé publique (loi du 7 juillet 2011)

« Préalablement à la réalisation d'un examen des caractéristiques génétiques d'une personne, le médecin prescripteur informe celle-ci **des risques qu'un silence ferait courir aux membres de sa famille potentiellement concernés si une anomalie génétique grave dont les conséquences sont susceptibles de mesures de prévention, y compris de conseil génétique, ou de soins, était diagnostiquée.** Il prévoit avec elle, dans un document écrit qui peut, le cas échéant, être complété après le diagnostic, les modalités de l'information destinée aux membres de la famille potentiellement concernés, afin d'en préparer l'éventuelle transmission. Si la personne a exprimé par écrit sa volonté d'être tenue dans l'ignorance du diagnostic, elle peut autoriser le médecin prescripteur à procéder à l'information des intéressés dans les conditions prévues au quatrième alinéa.

En cas de diagnostic d'une anomalie génétique grave, sauf si la personne a exprimé par écrit sa volonté d'être tenue dans l'ignorance du diagnostic, l'information médicale communiquée est résumée dans un document rédigé de manière loyale, claire et appropriée, signé et remis par le médecin. La personne atteste de cette remise. Lors de l'annonce de ce diagnostic, le médecin informe la personne de l'existence d'une ou plusieurs associations de malades susceptibles d'apporter des renseignements complémentaires sur l'anomalie génétique diagnostiquée. Si la personne le demande, il lui remet la liste des associations agréées en application de l'article L. 1114-1.

**La personne est tenue d'informer les membres de sa famille potentiellement concernés dont elle ou, le cas échéant, son représentant légal possède ou peut obtenir les coordonnées, dès lors que des mesures de prévention ou de soins peuvent leur être proposées.**

# Grande variabilité clinique de la mucoviscidose

Variation de séquence à  
effet neutre (polymorphisme)

Variation de séquence à  
effet délétère inconnu

**Conseil génétique :**  
- enquête familiale ?  
- diagnostic prénatal?

Formes mono symptomatiques  
De l'adulte (pathologie CFTR)

Mutation CFTR-RD      IVS8(T)5  
effet très modéré

Mucoviscidose de l'adulte

Mucoviscidose  
Fonction pancréatique conservée

Mutation CF/CFTR  
« large spectre »  
effet modéré      L206W  
D1152H  
3272-26A>G

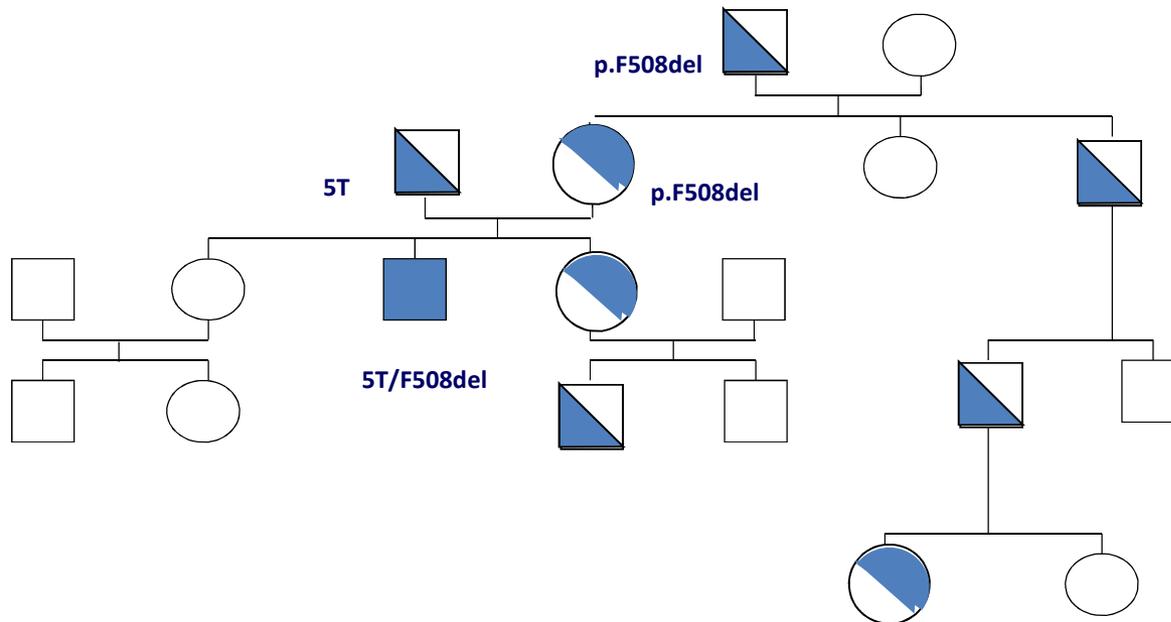
**Conseil génétique :**  
- enquête familiale  
- diagnostic prénatal

Mucoviscidose  
Insuffisance pancréatique

Mutation CF      F508del  
effet sévère      W1282X  
N1303K

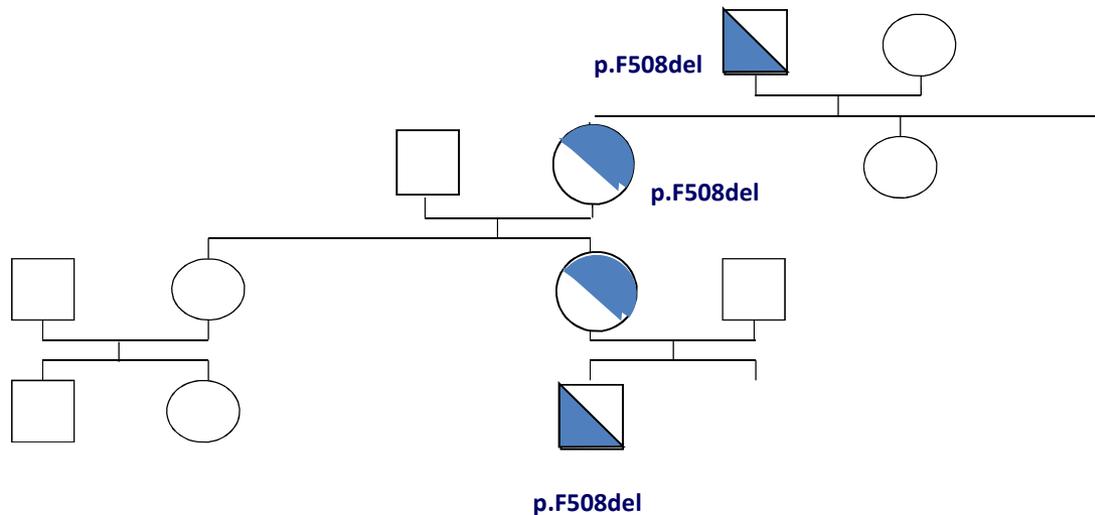
Deux mutations chez le sujet atteint  
Existence de gènes modificateurs?

Mutation ou variant?



L'information des apparentés et le conseil génétique ne se fera que dans une branche de la famille

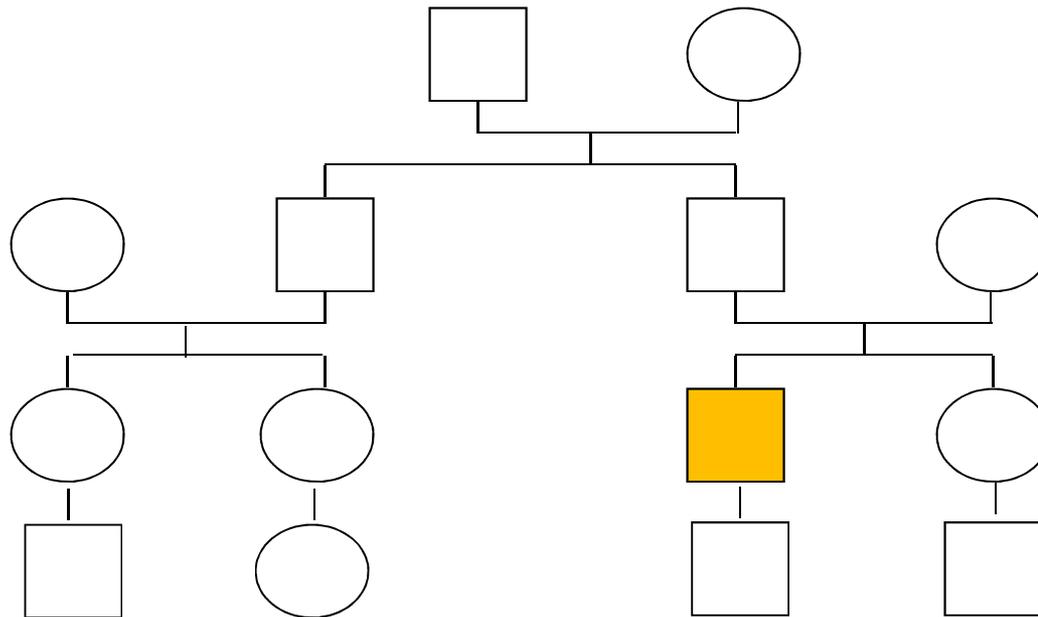
## Cas particulier du dépistage néonatal des hétérozygotes p.F508del



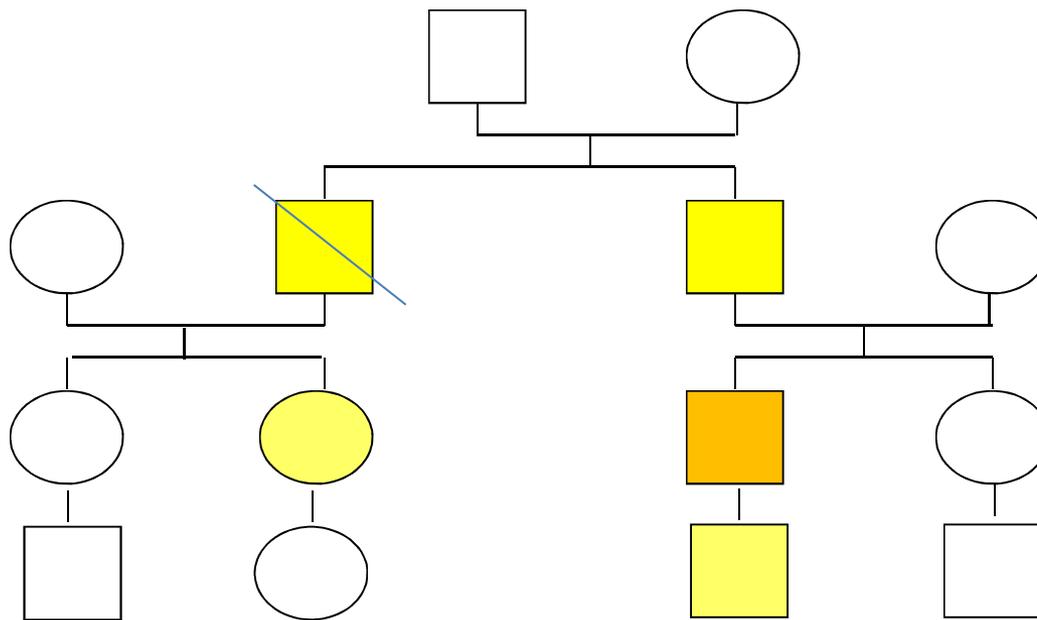
L'information des apparentés et le conseil génétique ne se fera que dans la branche de la famille concernée

Pas de diagnostic prénatal à faire après vérification des mutations chez le parents non transmetteur de la mutation p.F508del

# Maladie autosomique dominante avec une prévention



# Maladie autosomique dominante avec une prévention



Annoncer une maladie génétique dominante dans une famille est toujours complexe

    Annonce d'une maladie

    Annonce du risque de transmission (50%)

    Annonce d'une catastrophe familiale

Dépistage ne signifie pas toujours prévention.....où est la limite de l'obligation d'informer?

Respect du choix et de l'indépendance des personnes

    Test génétique

    Prévention

Ne tester les mineurs que s'il y a un intérêt pour eux en terme de soins

Une information génétique apporte des informations sur la santé des apparentés  
(problème de la confidentialité?)

L'information est mieux transmise dans une famille lorsque les enjeux sont compris

## Consultation de conseil génétique : à qui la proposer?

### **Maladie génétique et projet parental**

Adresser le couple en consultation

L'organisation d'un DPN ou d'un DPI est toujours une affaire de couple

Concerne une tierce personne (fœtus, enfant en devenir)

Prévention de la maladie passe (souvent) par l'IMG

### **Maladie génétique et information des apparentés**

Adresser des personnes de préférence majeures

En couple ou pas

Consultation de génétique  $\neq$  test génétique

Test génétique  $\approx$  simple prélèvement sanguin (mais signature d'un consentement)

## Consultation de conseil génétique : à qui la proposer?

### **Maladie génétique et prévention pour les personnes atteintes de la famille**

Adresser la personne qui se pose des questions sur ses apparentés à prévenir pour qu'ils bénéficient d'une prévention

Adresser la personne qui craint d'être atteinte dans l'avenir et voudrait bénéficier de la prévention (ou se renseigner sur le test génétique)

Consultation de génétique  $\neq$  test génétique

Test génétique  $\approx$  simple prélèvement sanguin (mais signature d'un consentement)

Article L.1131-1-2 du Code de la santé publique (loi du 7 juillet 2011)

« Préalablement à la réalisation d'un examen des caractéristiques génétiques d'une personne, **le médecin prescripteur informe celle-ci des risques qu'un silence ferait courir aux membres de sa famille potentiellement concernés** si une anomalie génétique grave dont les conséquences sont susceptibles de mesures de prévention, y compris de conseil génétique, ou de soins, était diagnostiquée. **Il prévoit avec elle, dans un document écrit qui peut, le cas échéant, être complété après le diagnostic, les modalités de l'information destinée aux membres de la famille potentiellement concernés, afin d'en préparer l'éventuelle transmission.** Si la personne a exprimé par écrit sa volonté d'être tenue dans l'ignorance du diagnostic, **elle peut autoriser le médecin prescripteur à procéder à l'information des intéressés dans les conditions prévues au quatrième alinéa.**

En cas de diagnostic d'une anomalie génétique grave, sauf si la personne a exprimé par écrit sa volonté d'être tenue dans l'ignorance du diagnostic, l'information médicale communiquée est résumée dans un document rédigé de manière loyale, claire et appropriée, signé et remis par le médecin. La personne atteste de cette remise. Lors de l'annonce de ce diagnostic, le médecin informe la personne de l'existence d'une ou plusieurs associations de malades susceptibles d'apporter des renseignements complémentaires sur l'anomalie génétique diagnostiquée. Si la personne le demande, il lui remet la liste des associations agréées en application de l'article L. 1114-1.

La personne est tenue d'informer les membres de sa famille potentiellement concernés dont elle ou, le cas échéant, son représentant légal possède ou peut obtenir les coordonnées, dès lors que des mesures de prévention ou de soins peuvent leur être proposées.

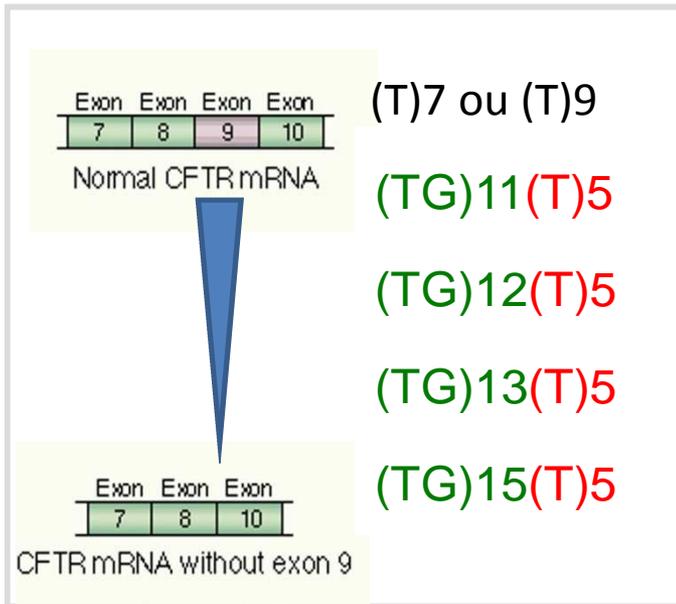
Le prescripteur d'un test génétique doit vérifier que le gène et la (les) mutation(s) testée(s) sont conformes à la maladie recherchée

Merci de votre attention !

# Variant (T)5



[F508del]+[(TG)m(T)5]



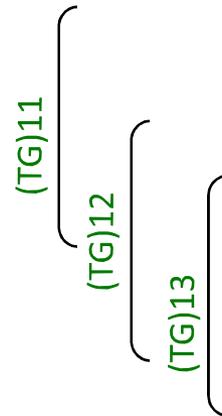
(T)7 ou (T)9

(TG)11(T)5

(TG)12(T)5

(TG)13(T)5

(TG)15(T)5



Absence de symptôme

Pathologie CFTR: absence  
des canaux déférents

Mucoviscidose  
de l'adulte

Mucoviscidose

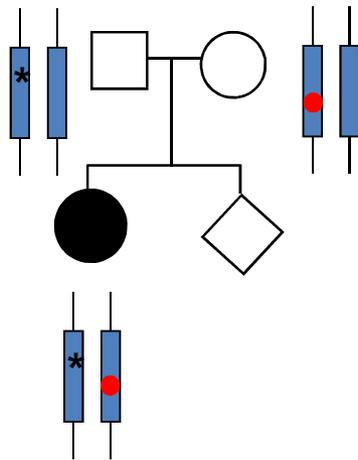
## Indications de recherche du variant (T)5

- ✓ Absence des canaux déférents
- ✓ Pathologie CFTR autre

✓ Démarche de conseil génétique : PAS D'INDICATION

- Conjoints d'apparentés ou de mala
- Anomalies digestives foetales
- PMA

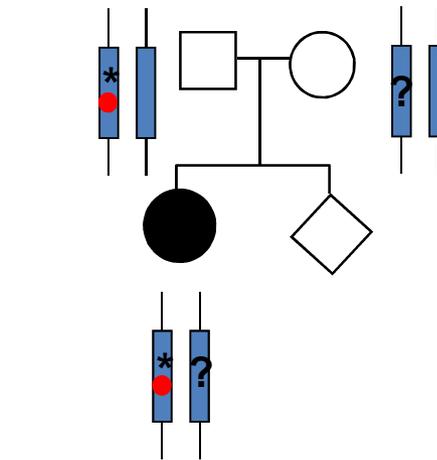
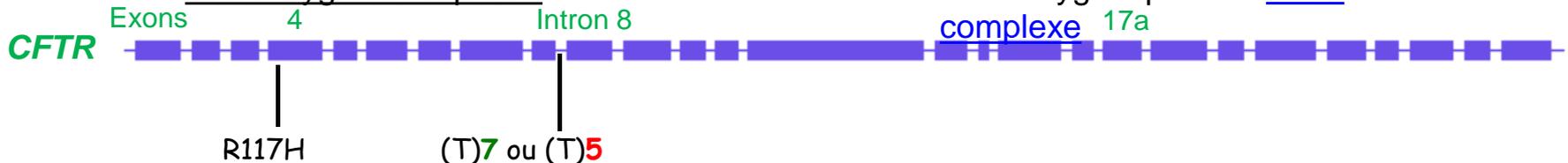
# Allèles complexes



Identification  
de 2 mutations

sur 2 chromosomes différents : « en  
*trans* »

Hétérozygote composite



sur le même chromosome : « en  
*cis* »

Hétérozygote pour un allèle  
complexe

Allèle	Protéine	Phénotype
[R117H;(T)7] Mutation CFTR	R117H en quantité normale	infertilité masculine ou normal
[R117H;(T)5] Mutation CF	R117H en quantité réduite	mucoviscidose modérée



Implications pour le diagnostic et le conseil  
généétique



