

LE CONSEIL GENETIQUE

I. Introduction

Lynch et Lynch 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 counseling* pour décrire le processus d'aide aux patients et familles à faire face aux conséquences médicales et psychologiques d'une maladie génétique.

Mots Clés :
Conseil génétique

Maladie génétique

Diagnostic prénatal

Risque de récurrence

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.

Responsabilité professionnelle :

Le médecin a la responsabilité de s'assurer que le conseil génétique

- ❖ Soit donné de façon appropriée.
- ❖ Et qu'il soit donné dans le cadre de pratiques actuelles.

-La responsabilité ne s'applique qu'au consultant avec le droit à la confidentialité.

III. Indications du conseil génétique

- ❖ Maladie héréditaire connue ou suspectée.
- ❖ Malformations congénitales.
- ❖ Retard mental inexpliqué.
- ❖ Âge maternel avancé
- ❖ Exposition à des agents tératogènes.
- ❖ Consanguinité.

IV. Processus du conseil génétique

La génétique clinique nécessite une préparation de la consultation; et un suivi en plus du contact direct avec le patient (Tableau 1). Classiquement, plus de la moitié du temps consacré à une famille nécessitant un conseil génétique se passe avant et après la visite clinique.

Les étapes définies au (Tableau 1) sont quelque peu arbitraires ; certaines familles atteintes de maladies génétiques sont vues de façon répétée sur une période allant de plusieurs années à plusieurs générations, pour réévaluation, tandis que d'autres ne sont vues qu'une seule fois.

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

Tableau 1 : 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.

V. Evaluation du risque de récurrence

L'estimation du risque de récurrence est le problème central en conseil génétique. Idéalement, elle est basée sur la connaissance de la nature génétique de la maladie et sur l'arbre généalogique de la famille. Pour la plupart des maladies chromosomiques et pour les maladies multifactorielles les risques de récurrence sont empiriques.

V.1. Le risque mendélien:

- ❖ Le risque mendélien est le plus facile à calculer.
- ❖ 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).

V.1.1. 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 *ново*, 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.

V.1.2. 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 :

- 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 1 : Maladies autosomiques récessives

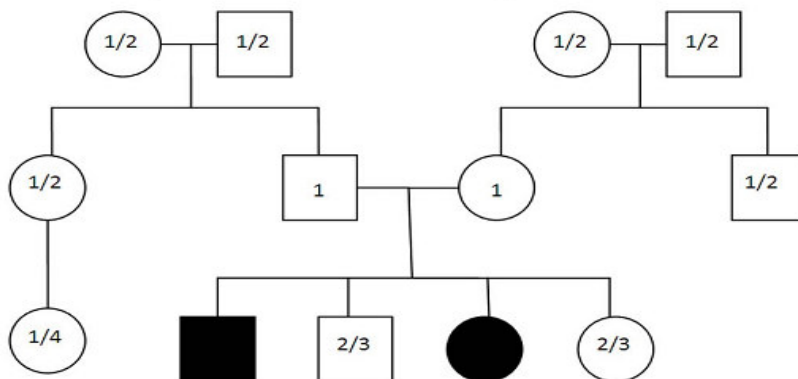
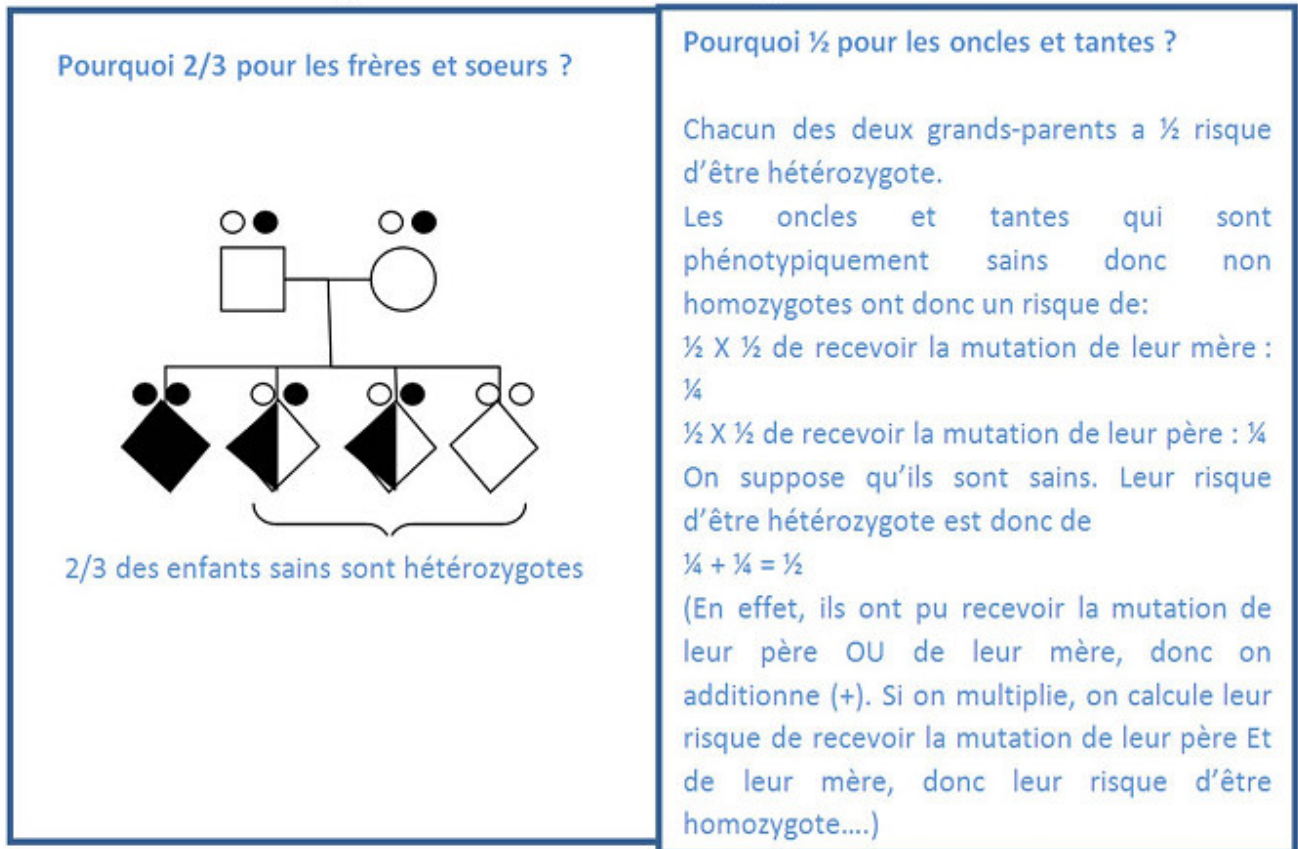


Figure 2 : Maladies autosomiques récessives

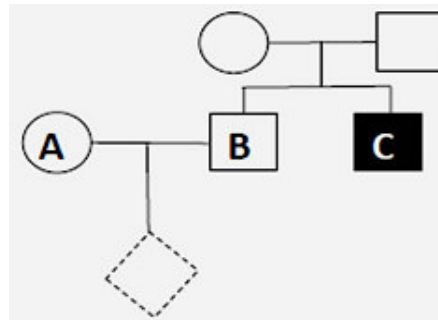


b) En l'absence d'histoire familiale, on considère qu'un individu est représentatif de la population générale. La probabilité d'être hétérozygote pour une mutation dans un gène particulier peut être calculé à partir de la fréquence de la maladie en utilisant la loi de « **Hardy-Weinberg** ($2pq \sim 2\sqrt{q^2}$) ».

Figure 3 : Loi de Hardy-Weinberg

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 ?

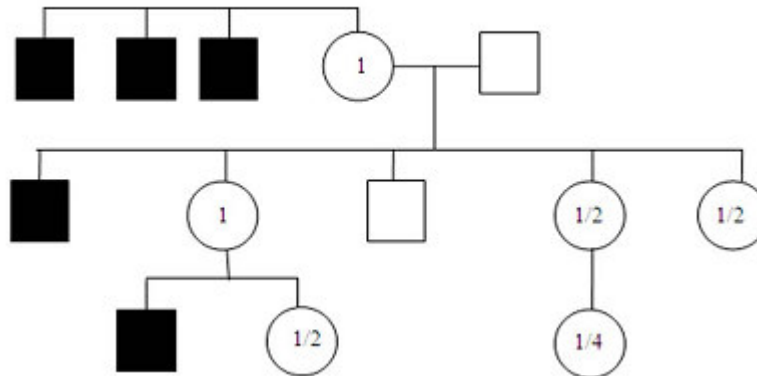


- Risque que monsieur B soit hétérozygote : 2/3 puisque c'est le frère d'un individu malade homozygote.
- Risque que monsieur B transmette l'allèle muté s'il est hétérozygote : 1/2
- Risque que madame A soit hétérozygote : $2pq \sim 2\sqrt{q^2} = 2\sqrt{1/2500} = 2 \times 1/50 = 1/25$
- Risque que madame A transmette l'allèle muté s'il est hétérozygote : 1/2
- Risque que l'enfant soit atteint = $(2/3) \times (1/25) \times (1/2) \times (1/2) = (2/3) \times (1/25) \times (1/4) = 1/150$

V.1.3. Maladies liées au chromosome X

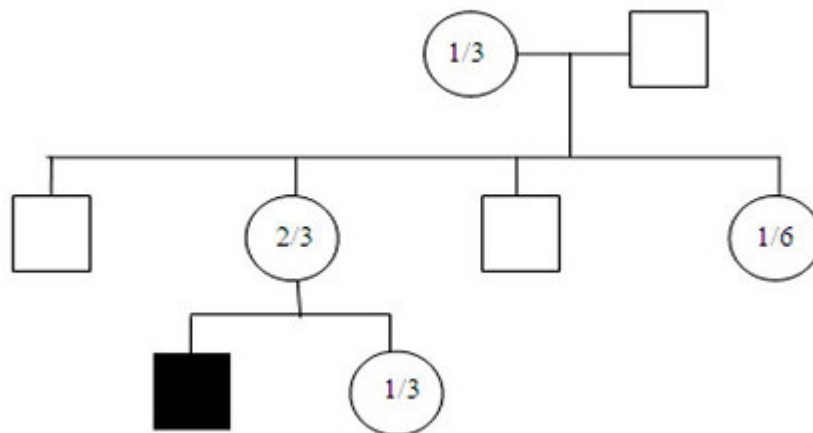
Le risque d'être **hétérozygote** pour un individu de sexe féminin dépend de son lien de parenté avec le ou les individus atteints et de l'histoire familiale. En cas d'affection familiale prouvée (atteinte de plusieurs générations), les filles d'une femme conductrice obligatoire ont des facteurs de risque 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



V.2. Le risque empirique:

- ❖ On parle de 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** (malformations communes : cardiopathie)

Cette situation peut aussi se poser :

- 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 (tableau 2).

Risque empirique en cas d'hétérogénéité génétique Classification des surdités congénitales

1. Génétiques (35 %)

- *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 :

- 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 %

Tableau 2 : 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 edition, 1996, Churchill Livingstone)

- Lorsqu'il existe des causes non génétiques de l'affection.

V.3 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.)

VI. La perception du risque

Que ce risque soit exprimé en pourcentage ou en risque relatif, le couple va traduire cette précision chiffrée en une notion qualitative, celle de risque acceptable ou inacceptable. Tous les médecins ayant une certaine expérience du conseil génétique savent que, dans une situation identique, deux couples n'ont pas la même perception.

- ❖ Au-delà des données chiffrées et malgré le niveau intellectuel et culturel des patients, certains facteurs modifient la perception du risque.
- ❖ Ce sont :
 - La gravité de la maladie et la façon dont elle est perçue par l'entourage,
 - Les éventuelles perspectives thérapeutiques et l'espoir que la famille y place,
 - Le nombre d'enfants sains du couple,
 - La possibilité d'un diagnostic prénatal,
 - L'expérience personnelle de la maladie (les couples d'hétérozygotes pour une maladie récessive autosomique révélés par un dépistage systématique, comme les hémoglobinopathies dans les populations méditerranéennes, n'ont pas la même attitude que les couples ayant un enfant atteint de la maladie).

- ❖ En fonction de ce vécu qui lui est personnel et de sa propre perception du risque, le couple va devoir prendre la décision d'avoir ou non un enfant.
- ❖ Il est alors fréquent que les couples sollicitent de la part du médecin une attitude directive, un véritable avis. Or, le conseiller génétique se doit de fournir l'information la plus complète et la plus actualisée possible, sans influencer la décision.

VII. 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 à patient qui consulté, 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.

VIII. 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 communauté médicale.

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.

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 HNPPC. Anticancer Res 1994;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. J Mol Diagn. 2004; 6:1-9.
6. www.orpha.net