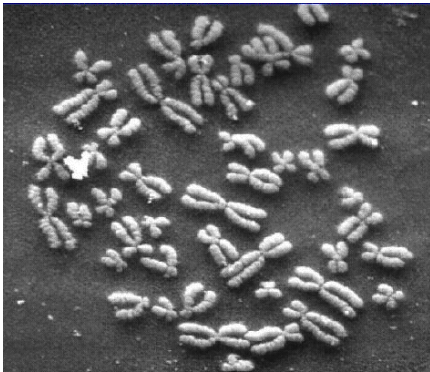


Conseil génétique et consultations pluridisciplinaires



*« Les maladies sont rares mais
les malades nombreux »*



17 novembre 2009

*Dre Siv Fokstuen
Service de Génétique Médicale, HUG*

Programme

- * Historique
- * Définition « conseil génétique »
- * Consultations pluri - / interdisciplinaires
- * Exemple
- * Conclusions



Historique

Précurseurs des Services de médecine génétique : « *Hereditary clinics* »

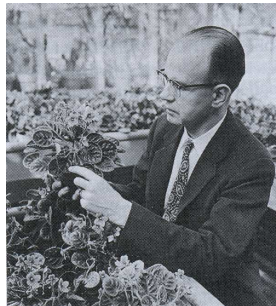
1940 : Ann Arbor, Michigan
(James Neel)

1946 : Great Ormond Street Hospital for Sick Children, London
(John Fraser Roberts)

1947 : Sheldon Reed introduit le terme « *genetic counseling* »

Dight Institute à Minneapolis avec « *Hereditary clinic* » depuis 1941

1955 « *Counseling in Medical Genetics* » by Sheldon Reed (1910 - 2003)



The Historical Perspective: Sheldon Reed and 50 Years of genetic counseling

Robert G. Resta Journal of Genetic Counseling 1997

sense of the term. Like other geneticists of his time, Reed was concerned with providing families with accurate medical information and recurrence risks. What set Reed apart from his contemporaries was his genuine respect and concern for the emotional and psychological well-being of the families he worked with (Reed, 1955, 1959). In Reed's view, the goals of human genetics shifted from the financial and racial benefits for society to the medical and psychological benefits for families (Reed, 1955).

tion of genetic counselors and their counselees. As he states in the Introduction to his classic text *Counseling in Medical Genetics*: "The second requirement [for the counselor]—or perhaps the first—is that he have a deep respect for the sensitivities, attitudes and reactions of the client" (Reed, 1955, pp. 11-12).

Définition

Processus de *communication* par lequel les patients ou des apparentés à risque d'une maladie (potentiellement) génétique sont informés sur:

- nature et cause de l'affection en question
- *risque* de la développer et / ou de la transmettre
- risques génétiques pour la *famille* apparentée
- disponibilité, fiabilité et limites des *tests génétiques*
- moyens de *prévention* et de dépistage
 - diagnostic prénatal
 - test présymptomatique
 - test de prédisposition
- *support*, existence d'associations de patients / parents, de groupe de soutien



Conseil génétique

- * Diagnostic
- * Temps
- * Bonne connaissance en génétique médicale (FMH Génétique Médicale)
- * Sens de la communication
- * Technique de conseil non-directif
- * Tact et empathie
- * Considérations éthiques



Obstétrique.

Stérilité
Fausses-couches
Diagnostic prénatal

Pédiatrie:

Syndromes
Retard psychomoteur
Malformations congénitales

ORL:

Surdité

Dermatologie:

Dysplasie ectodermique

Oncologie:

Cancer du sein
Cancer du colon

Néphrologie:

Rein polykystique
Alport

H matologie:

H mophilie

Ophthalmologie:

Atrophie optique de Leber
Rétinite pigmentaire

Pneumologie:

Mucoviscidose
Alpha-1-Antitrypsin

Cardiologie:

Cardiomyopathie
hypertrophique

Neurologie:

Chorée de Huntington
Ataxie

Endocrinologie:

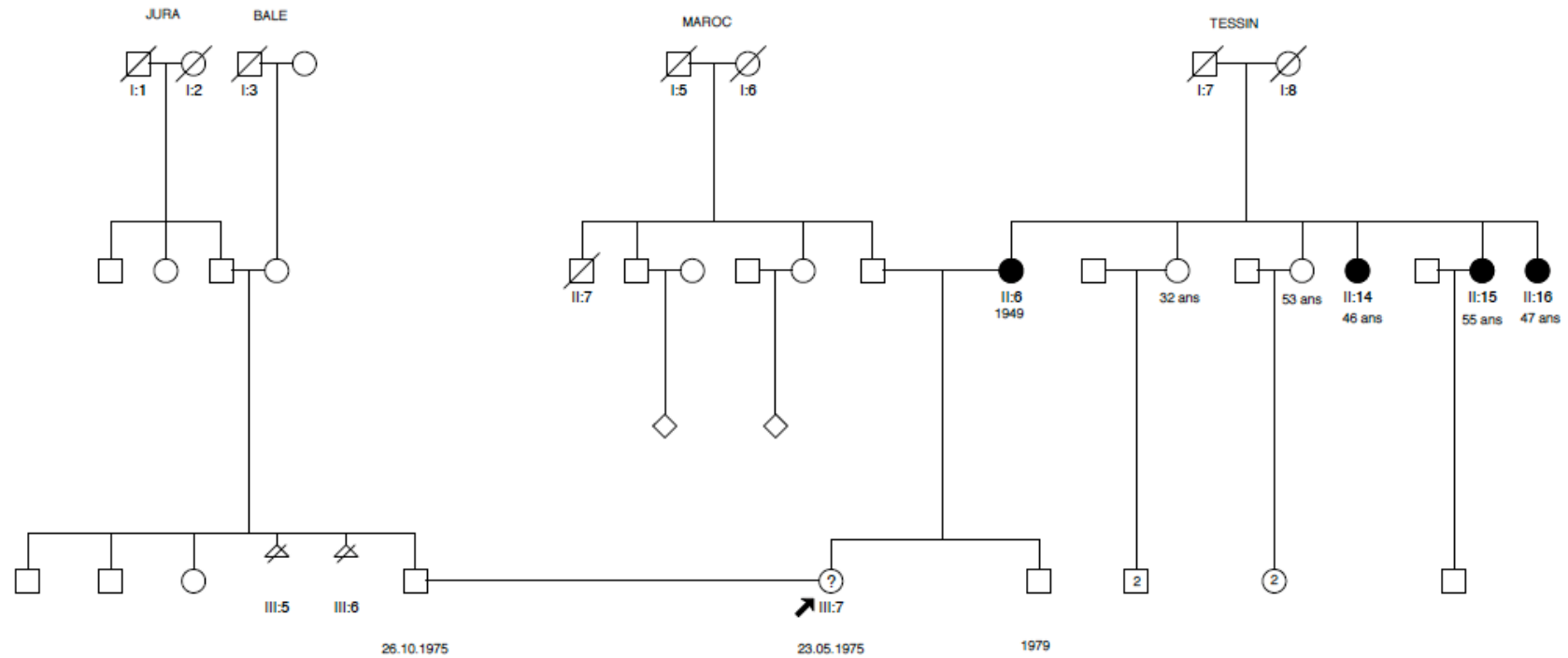
MEN 1 et 2

Exemples de consultations interdisciplinaires génétiques HUG

Médecin responsable	Consultation interdisciplinaire
Dr. A. Bottani	Neuropédiatrie Orthopédie pédiatrique Neurologie adulte <i>Réseau pluridisciplinaires:</i> Neuro-métabolo-génétique Neuropéd-pédopsychiatrie-génétique
Dre S. Fokstuen	Médecine fœtale Cardiogénétique Endocrinologie adulte
PD Dr. P. Chappuis	Oncogénétique
Dre A. Giacobino	Infertilité Maladies trophoblastiques

Etroites collaborations avec d'autres spécialités

Exemple



Motif : Histoire familiale de MEN 2

Exemple



Anamnèse familiale : *Mère* (1949)

Phéochromocytome à 21 ans

Paragangliomes du glomus carotidien bilatéraux à 50 ans

3 tantes maternelles

Paragangliomes du glomus carotidien
et/ou phéochromocytome

Diagnostic :

??? MEN2 ????

Cancer médullaire de la thyroïde, phéochromocytome,
adénome/hyperplasie de la parathyroïde

Tableau clinique évocateur : *Paragangliome familial*

Association de phéochromocytome à des paragangliomes

Exemple



Tests génétiques : *Paragangliome familial :*

- *SDHD, SDHB, SDHC*

gènes de la succinate déshydrogénase codant pour des protéines du complexe II mitochondrial

sensibilité : ~ 70 %

- *SDHAF2* (Hao et al. 2009) sensibilité : ?

MEN2 (Néoplasie endocrinienne multiple type 2):

- *RET* sensibilité : ~ 95 %

Durée pour l'analyse : ~ 2 mois

Coût / remboursement (liste d'analyses)

Analyse chez cas Index (mère) → consentement

Laboratoire de Diagnostic Moléculaire B (ONCG)

Département de Médecine Génétique et de Laboratoire

Service de Médecine Génétique



STS 382



DEMANDE D'ANALYSES MOLECULAIRES

A adresser à:

Dr Jean-Louis BLOUIN, *FAMH génétique médicale*

Service de Médecine Génétique

Local CMU-9162

Centre Médical Universitaire,

1 rue Michel-Servet

CH-1211 Genève

Tél : +41 (0)22 379 5696, FAX : +41 (0)22 379 5228

Jean-Louis.Blouin@hcuge.ch

Jean-Louis.Blouin@unige.ch

http://home.etu.unige.ch/~jlblouin.gedev.medecine.cmu.unige/demande_analyse.htm

réservé au laboratoire

OG

Tests

Réception

Echantillons

- Sang EDTA
- ADN
- Autre:
- R
- F

ANALYSE(S) DEMANDEE(S) Cocher l'option choisie (les options choisies)



Analyses ne figurant pas dans la nouvelle liste fédérales de l'OFSP. Ces tests hors-liste ne sont pas obligatoirement remboursés par les assurances maladies suisses; les tarifs maximum sont alors indiqués entre parenthèses.

BPES, gène *FOXL2* (615.00 CHF)

PHTS : Syndrome de tumeurs hamartomes (Cowden, Bannayan-Riley-Ruvalcaba, Proteus et Proteus-like), gène *PTEN* (2120.00 CHF)

LFS : Syndrome de Li Fraumeni, ou autres affections liées au gène *TP53*

CMM2: Mélanome cutané malin familial, gène *CDKN2A* (1045.00 CHF)

MEN1 : Néoplasie endocrinienne multiple type 1, gène *MEN1*

MEN2 : Néoplasie endocrinienne multiple type 2, gène *RET*

HSCR : Maladie de Hirschsprung, gène *RET* (3410.00 CHF)

PGL/PCC : syndromes héréditaires Paragangliome-Phéochromocytome,

gène *SDHB*

gène *SDHD*

gène *SDHC*

PJS : Syndrome de Peutz-Jeghers, gène *STX11 (LKB1)* (2120.00 CHF)

VHL : Maladie de von Hippel Lindau, Phéochromocytome, Carcinome des cellules rénales, Erythrocytose familiale, gène *VHL* (recherche mutation ponctuelle et délétion étendue)

WSI-III: Syndrome de Waardenburg, types I, III, gène *PAX3* (2335.00 CHF)

CMH : Cardiomyopathie Hypertrophique, 12 gènes, par puce de reséquençage (merci de nous contacter au préalable ; S Fokstuen, 022 379 5718, ou J-L Blouin 022 379 5696) (1800.00 CHF)

PCD : Dyskinésie Ciliaire Primaire/syndrome de Kartagener, gènes *DNAI1, DNAH5* (merci de nous contacter au préalable ; J-L Blouin, 022 379 5696) (2980.00 CHF)

Dépistage information d'une mutation familiale caractérisée (pathologie hors liste OFSP) (300.00 CHF)

Combinaison d'analyses : merci de préciser ci-dessous l'ordre d'exécution souhaité (et/ou nous contacter au préalable, J-L Blouin, 022 379 5696)



RESULTAT D'ANALYSES MOLECULAIRES

RAPPORT

Ce rapport suit et complète le rapport du 11.02.2008 :OG00390 (recherche mutation dans le gène SDHD)

INDICATION	Tumeurs du glomus carotidien bilatérales et phéochromocytome.
ANALYSES	Recherche de mutation dans le gène SDHD (exons 1-4), par amplification enzymatique des exons codants, des régions d'épissage des introns flanquants et parties proximales des régions 5'- et 3'-non traduites. Séquençage direct des 2 brins d'ADN.
MATERIEL ANALYSE	ADN isolé à partir de sang périphérique (2 tubes)

RESULTAT	Résultat positif : Mise en évidence d'une délétion d'un nucléotide (c.55delC) dans l'exon 2 du gène SDHD résultant en un décalage de lecture dès le codon Leu19 et un codon stop prématuré (p.Leu19CysfsX85).
-----------------	---



INTERPRETATION	Bien que la mutation c.55delC dans le gène SDHD n'ait pas été rapportée précédemment, sa nature nous permet de conclure, selon une haute probabilité, qu'elle est compatible avec le phénotype de paragangliome familial. Ce résultat doit être transmis dans le cadre d'un conseil génétique.
-----------------------	---

ANALYSES	Recherche d'une mutation dans le gène RET par amplification enzymatique et séquençage direct des 2 brins (exons 8, 10, 11, 12, 14, 15, 16, et régions d'épissage respectives).
MATERIEL ANALYSE	ADN isolé à partir de sang périphérique (2 tubes), repris de l'analyse précédente (OG390).

RESULTAT	Absence de mutation dans les régions codantes et les régions d'épissage susmentionnées qui puissent affecter la structure ou la fonction de la protéine RET selon les connaissances actuelles.
-----------------	---



Exemple



- Diagnostic :** Paragangliome familial
- Clinique :** Expression clinique variable (inter- et intrafamiliale)
Pénétrance *SDHD* : 86 % jusqu'à l'âge de 50 ans
- Incidence :** 1 : 300'000 / ans
(Prévalence inconnu)
- Hérédité :** Atteinte autosomique dominante
→ risque de transmission de la mutation: 50%
- SDHD* soumis à « *Empreinte parentale* »
(atteinte dépend de l'origine parentale de la mutation)
- Pour *SDHD* : atteinte se déclare uniquement si
mutation est héritée *par le père*

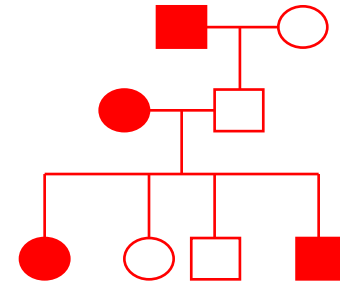
Exemple



Conseil génétique:

Risque d'avoir hérité de la mutation :	50%
Risque de manifestations cliniques :	selon les connaissances actuelles <i>pas de risque</i> car mutation héritée <i>par la mère</i>
Petits-enfants des fils de Mme:	à risque élevé
Test génétique <i>SDHD</i> chez Mme :	A discuter par rapport au risque pour les petits-enfants
Avertir les autres membres de la famille	

Apport du conseil génétique



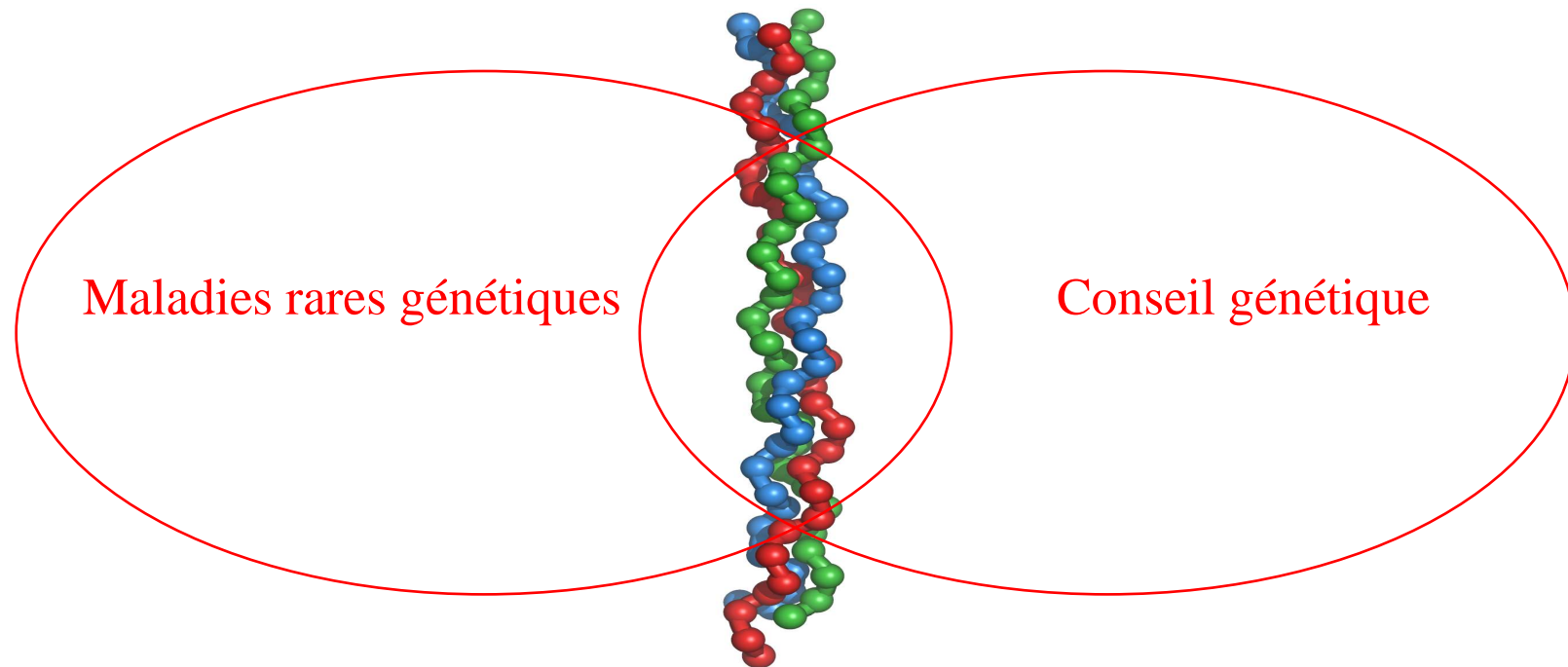
- * des connaissances profondes sur les maladies génétiques (souvent rares)
- * des vérifications / confirmations d'hypothèses diagnostiques par des tests génétiques (connaître les limites)

Attention : CE N'EST PAS TOUJOURS LE CAS

- * l'interprétation des résultats des tests génétiques
- * les explications sur les conséquences du bilan génétique pour le /la consultante et sa famille (conseil génétique)
- * support

Conclusions

Approche pluridisciplinaire



Consultation de conseil génétique

Adresse :



Service de médecine génétique
Département de médecine génétique et de laboratoire
Centre médical universitaire
Rue Michel-Servet 1
1211 Genève 4

Rendez-vous :

Sur simple demande ou via médecin traitant,
en appelant au :

022 379 56 96

Centre de Génétique médicale des autres hôpitaux
universitaires suisses

Merci de votre attention