

Pourquoi proposer une consultation de génétique à un patient ?

Pour l'aider à trouver une réponse à ses questions :

Mon frère a une maladie génétique, mes enfants pourront ils l'avoir ?

Puis je faire un test génétique si ma mère et ma sœur ont eu un cancer du sein ?

Nous n'arrivons pas à avoir d'enfant, pourquoi nous a-t-on prescrit un caryotype ?

Ma fille souffre d'une maladie inconnue depuis sa naissance, est ce une maladie génétique ?

Pourquoi n'a-t-on pas dépisté la trisomie 21 de mon enfant ?

Plusieurs personnes de ma famille ont le même problème de santé, suis-je également concerné par ce problème ?

J'ai une malformation cardiaque, puis je la transmettre à mes enfants ?

Je suis enceinte, peut on dépister chez mon fœtus la maladie génétique de ma sœur ?

Quelques chiffres à méditer...

- Les maladies génétiques de l'intelligence : près de 3% des naissances/an
- La mucoviscidose: 1/ 30 porteurs sains - 1/3500 naissances
- L'hémochromatose: 1/10 porteur sain - 1/400 atteints
- L'hypercholestérolémie familiale:1/300 individus
- Le cancer du sein: 1/10 femme dont 5% à 10% de formes héréditaires soit environ 1/150 femmes.
- Les difficultés de reproduction: 3% d'azoospermie dans la population générale masculine dont 15% d'origine chromosomique

Quand proposer une consultation de génétique à un patient ?

A ceux qui ne se posent pas encore de questions...

Voir les fiches de « repérage » ci-après

FICHE de REPERAGE

HEMOCHROMATOSE

Maladie autosomique récessive (fréquence 1/400)

Qu'est ce que c'est ?

Maladie génétique caractérisée par une surcharge en fer, elle est responsable de sévères complications viscérales et métaboliques : cirrhose, diabète, atteinte articulaire invalidante, insuffisance cardiaque.

Quand y penser au cabinet :

Chez un patient qui présente soit :

La triade classique mais présente uniquement dans les formes évoluées: mélanodermie associée à un diabète et une hépatomégalie

La triade moins spécifique mais présente au stade précoce: asthénie, arthralgie, augmentation des transaminases.

Un coefficient de saturation de la transferrine supérieur à 45% (si normal : exclusion du diagnostic)

Ce qui sera fait en consultation de génétique :

La recherche du diagnostic génétique par l'étude du gène HFE:

La présence de la mutation homozygote C282Y/C282Y confirme le diagnostic d'hémochromatose

D'autres mutations peuvent être mise en évidence et leur caractère pathogène est apprécié en fonction des données clinico-biologiques.

Le conseil génétique : après confirmation du diagnostic, le mode de transmission de la maladie sera expliqué au patient et il sera proposer aux apparentés à risque un test génétique de dépistage.

Dans quel but :

1°) L'hémochromatose peut être guérie par des phlébotomies (saignées) si le diagnostic a été fait suffisamment tôt. Les phlébotomies sont pratiquées quand la ferritinémie est supérieure à 300µg/l chez l'homme, 200µg/l chez la femme (recommandations de l'ANAES). Le médecin généraliste doit prendre en charge ce suivi biologique avant d'adresser le patient en consultation d'hématologie.

2°) Une stratégie préventive efficace doit être proposée aux membres de la famille en partenariat avec le médecin généraliste.

FIGHE de REPERAGE

ANOMALIE CHROMOSOMIQUE

(fréquence 6/1000 nouveaux-nés)

Qu'est ce que c'est ?

Une anomalie de nombre ou de structure d'un chromosome. Exemple : la trisomie 21, le syndrome de Turner, un translocation entre 2 chromosomes différents, la perte d'un segment chromosomique, etc...Le plus souvent cette anomalie est *de novo* car survenue lors de la conception. Elle peut également être familiale: un parent porteur d'une anomalie chromosomique équilibrée peut la transmettre sous un mode déséquilibrée à un enfant qui présentera alors un retard mental souvent associé à des malformations.

Quand y penser au cabinet :

Devant un de ces signes :

Nouveaux-nés/Petite enfance

- Dymorphie faciale et /ou malformations
- Retard des acquisitions
- Retard statural (en dehors des causes habituelles)

Enfants/Adolescents/Adultes

- Dymorphie faciale et /ou malformations
- Retard mental
- Retard statural (en dehors des causes habituelles)
- Impubérisme
- Fausses couches à répétition (à partir de 3) / Stérilité

Ce qui sera fait en consultation de génétique :

La recherche de l'anomalie :

- Par un caryotype permettant l'étude globale des chromosomes
- Eventuellement par Hybridation *in situ* fluorescente (F.I.S.H) permettant de visualiser une anomalie chromosomique de petite taille suggérée par l'atteinte clinique
- Voire par puces ADN (CGH arrays) permettant l'étude globale du génome avec une très haute résolution.

Le conseil génétique :

- L'anomalie sera expliquée au patient (ou à ses parents) et en fonction de son origine, une enquête familiale pourra être proposée.

Dans quel but :

- Offrir au patient un diagnostic pouvant permettre une prise en charge spécifique
- Définir la nature familiale ou non de l'anomalie chromosomique
- Organiser, si besoin, en partenariat avec le médecin généraliste, le dépistage familial chez les apparentés concernés

FICHE de REPERAGE

RETARD MENTAL d'ORIGINE GENETIQUE

(près de 3% des naissances)

Qu'est ce que c'est ?

Définition du retard mental: Diminution significative des facultés intellectuelles et déficit des comportements adaptatifs survenant au cours de la période de développement intellectuel. Avant l'âge de 5 ans, on parle de retard des acquisitions.

Évalué sous forme d'un quotient correspondant aux aptitudes évaluées / âge chronologique

QI : 70-85 (-1DS) 6% : Sujets limite ("borderline")

55-70 (-2 DS) 2-3 % : RM vrai léger

0-55 (< -3DS) : 0.5% RM vrai grave

Dans 30 % des cas le retard mental est dû à une anomalie génétique :

Soit une mutation dans un gène (exemple : syndrome de l'X fragile, syndrome de Rett, maladie de Recklinghausen)

Soit une anomalie chromosomique (trisomie 21, maladie du cri du chat, translocation chromosomique déséquilibrée)

Quand y penser au cabinet :

à chaque fois qu'il y a plus d'un cas dans une famille

et plus généralement : quand après avoir réalisé un bilan psychométrique le QI est < 80 , avoir fait un bilan biologique standard (avec bilan thyroïdien et calcémie), et avoir apprécié l'état socio-sanitaire du patient, il n'y a pas d'étiologie clairement retrouvée

Ce qui sera fait en consultation de génétique :

1°) Une étude de la généalogie : les FCS sont évocatrices de remaniement chromosomiques, la présence de garçons atteints est évocatrice d'une maladie récessive liée au sexe, etc...

2°) La recherche de symptômes associés (troubles neurologiques, malformations, troubles du comportement) et l'étude d'une éventuelle dysmorphie

3°) Eventuellement demande d'examens biologiques de 2ème intention (exemple : chromatographie des acides aminés sanguins et urinaires à la recherche d'une erreur innée du métabolisme)

4°) La prescription d'un caryotype constitutionnel et d'examen génétique spécifique en fonction de la généalogie, de la clinique, et de la biologie.

5°) Le conseil génétique pour les apparentés en fonction du mode de transmission de la maladie en cause

Dans quel but :

1°) Apporter une réponse à ceux qui « veulent savoir et comprendre ».

2°) Mettre en place dans la famille un dépistage anténatal pour les couples qui le souhaitent

3°) Quand aucun diagnostic n'a été retrouvé, le dossier du patient est étudié au « Staff Retard Mental et Troubles envahissants du développement » en présence de neuropédiatres, psychiatres et autres généticiens