

centres accrédités pour le diagnostic préimplantatoire en France, nous avons analysé la portée éthique de l'intervention de l'État dans les décisions reproductives des couples qui optent pour le diagnostic préimplantatoire, à partir d'une perspective bioéthique nord-américaine. Sept sources de problèmes éthiques ont été identifiées : La discrimination limitant l'accès à un service de diagnostic prénatal basée sur 1) l'orientation sexuelle et 2) la conformité à un modèle traditionnel de couple, de famille et de vie commune. L'iniquité 3) entre les couples atteints ou porteurs de maladie génétique, selon que le diagnostic est fait sur l'embryon ou sur le fœtus, ainsi qu'entre 4) les personnes infertiles et celles qui sont à risque de transmettre des maladies génétiques. On peut aussi considérer que la loi porte atteinte à l'autonomie des patient(e)s et au respect de la confidentialité à cause 5) de l'ingérence de l'État dans la vie reproductive des couples et dans l'exercice de leur responsabilité parentale, 6) de l'intrusion des équipes médicales clinico-biologiques pluridisciplinaires dans la vie privée des couples et dans l'évaluation de leur conformité morale et 7) du partage des informations personnelles, médicales et génétiques entre un nombre inutilement élevé de personnes. Méthodologie : Recherche ethnographique : 3 mois d'observation participante en automne 2004 et 79 entretiens semi-dirigés. Conclusion : Sans modifier la loi, l'État pourrait contribuer à améliorer les conditions éthiques de la pratique du diagnostic préimplantatoire par la mise en place de mécanismes d'évaluation des processus décisionnels des équipes médicales clinico-biologiques pluridisciplinaires et de formation en matière d'éthique. Ces mesures pourraient permettre : 1) d'améliorer le fonctionnement de ces équipes, 2) de réviser la pertinence de certaines conditions d'acceptation pour le diagnostic préimplantatoire et 3) de déterminer un niveau de confidentialité qui respecterait mieux la personne sans outrepasser la loi.

**Mots-clés :** bioéthique, diagnostic préimplantatoire, diagnostic prénatal.

#### ■CO75 / 201. L'ANNONCE D'UNE MALADIE GÉNÉTIQUE À L'ENFANT LUI-MÊME

M. Gargiulo (1), A. Herson (1), N. Angeard (1), A. Jacquette (2), D. Héron (2)

(1) Institut de Myologie. Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière ; (2) Département de Génétique et Cytogénétique de la Pitié-Salpêtrière, Paris, France

L'annonce d'une maladie neuromusculaire et de son origine génétique est rarement faite à l'enfant lui-même. Pourtant cette absence de parole en direction de l'enfant a des conséquences majeures sur le vécu de la maladie tout au long de son évolution. Une étude a mis en évidence que nombreux sont les médecins qui déclarent ne pas avoir pensé un dispositif d'annonce concernant l'enfant et qui disent s'y prendre différemment selon la situation. Ils soulignent l'absence de formation au cours des années universitaires, ainsi qu'un manque de temps suffisant pour y réfléchir dans leur pratique quotidienne (Aubert 2005). C'est la peur de nuire à l'enfant avec une vérité trop difficile à dire et à entendre qui inspire souvent le silence des adultes. Cependant, notre expérience clinique nous démontre que l'absence de parole adressée à l'enfant concernant sa maladie, le nom de celle-ci et son origine génétique, entraîne un sentiment de danger non tangible dont l'enfant doit se protéger par une sorte de gel de son activité imaginaire et de l'expression de ses affects. Si parler à l'enfant de sa maladie est essentiel, la manière de le faire l'est aussi. Dans ce sens il paraît important de s'adapter à l'enfant, selon son âge, ses connaissances, son état psychologique, son entourage, ainsi que son désir de savoir ou de ne pas savoir. Ceci est très important à respecter car une information peut avoir un impact très violent pour l'enfant lorsqu'il n'est pas prêt à l'entendre, notamment si elle concerne l'évolution de la maladie ou son pronostic. Concernant la temporalité de l'annonce, une étude réalisée dans notre unité (Herson 2005) montre que les enfants n'ont pas pu faire rétrospectivement un récit de l'annonce du diagnostic comme moment unique mais ont raconté plutôt des micro-annonces étalées dans le temps. Conclusion : il ne s'agit pas de « parler à l'enfant » mais de « parler avec l'enfant » de sa maladie et de l'origine génétique de celle-ci. Dans ce dialogue entre enfant-médecin, le but premier n'est pas de livrer une information, purement médicale ou scientifique, mais de se livrer à un partage de questions, d'informations et également d'émotions. Le dispositif d'annonce d'une maladie génétique à l'enfant lui-même devrait faire l'objet d'une réflexion commune dans les équipes de génétique médicale.

**Mots-clés :** annonce d'une maladie génétique, enfants, psychologie.

## 4

### POSTERS

#### Conseil Génétique, Génétique et Société

##### ■P1 / 37. CONSEILLER EN GÉNÉTIQUE – LE MÉTIER ET SON ACTUALITÉ

M.A. Voelckel

A. F. C. G. Département de Génétique Médicale CHU Timone Marseille, France

Le Master Professionnel de « Conseil en Génétique et Médecine prédictive » a permis de former les premiers Conseillers en Génétique en France, pendant l'année universitaire 2004-2005. En septembre 2007, ils sont 34 diplômés dont 23 en poste et 4 en promesse de poste. Avec les données de l'AFCG (Association Française des Conseillers en Génétique – professionnels et étudiants), nous proposons de montrer la pluridisciplinarité du recrutement, l'évolution de ce nouveau métier et le parcours mené pour sa valorisation. Nous discuterons des difficultés rencontrées pour que le décret d'application puisse être publié. Nous précisons les modalités de sélection des étudiants : qualification, pré requis et leur nombre. Nous décrivons le rôle et les fonctions des conseillers en poste dans les différents services répartis dans tout le pays. Nous insisterons également sur l'action menée pour une intégration au niveau national, européen et international de ces nouveaux professionnels français.

**Mots-clés :** nouveau métier, valorisation, organisation.

##### ■P2 / 251. ANNONCER, C'EST COMMENCER À SOIGNER : RÔLE DE L'INFIRMIÈRE DANS LE CADRE DE L'ANNONCE D'UNE MALADIE GÉNÉTIQUE

M.C. Olichon (1), L. Lazaro (1), L. Pasquier (1), C. de la Rochebrochard (1), C. Dugast (1, 2), H. Journel (1, 3), M. Roblin (1), S. Odent (1)

(1) Génétique Médicale-CHU de Rennes ; (2) CRLCC Rennes ; (3) Génétique médicale, CH de Vannes, France

Introduction : Infirmière dans un service de génétique, mon questionnaire concerne le moment de l'annonce de diagnostic ; comment les

médecins et les autres professionnels soignants affrontent-ils ce moment ? Méthodologie À l'aide de grilles d'entretiens et d'appels téléphoniques, le discours des familles, et des médecins ont été recueillis dans un service de génétique, et des contacts ont été pris avec le CRICM (patients atteints de mucoviscidose), le secteur d'oncologie pédiatrique et une structure extra-hospitalière l'ERI (espace de rencontre et d'information). Au total, 20 familles ont été sélectionnées, 10 ont pu être interrogées, une a refusé ; 7 médecins ont été interrogés, 1 de Paris, 6 de Rennes. Résultats : Les familles : Leurs mots pour exprimer ce moment de l'annonce sont : «doux, dur, difficile». L'attente du diagnostic est une période difficile, mais la relation avec le médecin est décrite avec des mots comme : «douceur, explications claires, rendez-vous rapide». Pendant l'annonce, enfant (souvent 2 parents) comme médecin sont accompagnés et ce moment est empreint «d'écoute, de douceur, d'apaisement et explications claires». L'après-annonce est une période de «pleurs, de besoin de rechercher et communiquer». Les familles ont globalement peu de suivi psychologique, et trouve du bénéfice dans le lien avec le médecin traitant et les consultations multidisciplinaires. Les médecins : L'expérience, la fréquence des annonces influencent ce moment, les mots sont : «difficile, douloureux, angoissants, onde de choc». L'avant-annonce, la consultation d'annonce sont des moments pour lesquels ils se préparent. Le besoin d'échanger avec l'équipe, de reprendre contact avec les familles se révèle, ainsi que la difficulté de gestion des émotions. Il y a «besoin de temps pour laisser les émotions à l'hôpital». Autres secteurs : Le service accueillant les patients atteints de mucoviscidose apporte une expérience riche en matière de gestion de l'annonce de diagnostic. De même, l'oncologie pédiatrique bénéficie de moyens obtenus par le plan cancer pour l'accompagnement au moment du diagnostic. Des structures comme l'ERI se mettent en place et soutiennent les patients. Discussion Pour les familles, la mauvaise nouvelle réalise une rupture. Elles ont besoin d'une relation solide avec le médecin, de qualité pour le vécu de ce moment et enfin de communication après l'annonce. Pour les médecins, l'expérience aide, l'annonce est un exercice difficile, «don» de la vérité. Les conditions de l'attente et la qualité de l'après-annonce contribuent à la réussite du suivi. Le besoin





d'échanger, pour le bien-être du médecin, permet un équilibre personnel et un travail d'équipe. Rôle de l'infirmière(e) : Son rôle se détache à travers la notion de temporalité, de collaboration médicale et d'accompagnement des familles. Sa présence est logique pendant cette consultation, pour assurer le lien entre les différents partenaires. Sa présence empathique matérialise le fait qu'une équipe est disponible pour la famille. Son rôle de soutien du médecin n'est pas non plus à négliger. Conclusion : L'annonce est un moment complexe dans la pratique de la génétique clinique. Le soignant a sa place auprès des familles, des médecins, dans le dispositif d'annonce. Ce travail devrait permettre une meilleure prise de conscience de ce moment dans l'équipe, et ouvre sur d'autres perspectives : accompagnement de la fratrie et de la famille dans son nouveau rôle « d'annonceur ». La souffrance des médecins doit aussi être considérée au sein de l'équipe.

**Mots-clés :** annonce du handicap, infirmière, conseil génétique.

### ■P3 / 316. LE DÉLAI DE RÉFLEXION EN MÉDECINE PRÉDICTIONNELLE EST-IL OPPORTUN QUELS QUE SOIENT LA PATHOLOGIE ET LE BÉNÉFICE MÉDICAL ESCOMPTÉ ?

K. Lahlou-Laforet (1), A.-P. Gimenez-Roqueplo (2), M.C. Babonneau (3), A. Herson (3)(4), C. Roygnan (1), M. Gargiulo (3)

(1) Service de Psychologie Clinique et Psychiatrie de Liaison, Hôpital Européen Georges Pompidou (AP-HP) ; (2) Département de Génétique, Hôpital Européen Georges Pompidou (AP-HP) ; (3) Département de Génétique, Hôpital de la Salpêtrière (AP-HP) ; (4) Institut de Myologie, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière (AP-HP), Paris, France

La collaboration entre généticiens, psychologues et psychiatres est dorénavant classique dans les consultations de génétique médicale. Après quelques années de fonctionnement et d'expériences très diverses, une mise au point nous paraît nécessaire, pour mieux définir les attentes en matière de consultation psychologique au sein de ces consultations. En effet, le protocole du test présymptomatique de la maladie de Huntington a servi de paradigme pour la mise en place de diverses équipes de consultation pluridisciplinaire, mais les pathologies pour lesquelles un test génétique est possible sont en réalité très différentes en termes de probabilité de survenue, de gravité, ou encore de possibilités de prévention (champs de la cancérologie, maladies neuromusculaires, cardiopathies...). L'apport du psychologue et du psychiatre peut être particulièrement précieux d'une part pour aider le demandeur du test dans son processus décisionnel (faire ou ne pas faire le test), d'autre part, pour lui permettre d'anticiper les conséquences du résultat du test qu'il soit favorable ou défavorable (qu'est-ce que cela changera dans sa vie ?) et de s'y préparer. La part respective de ces deux objectifs de l'entretien psychologique dépend intimement du bénéfice médical du test. Dans cette perspective l'aide à la prise de décision de faire ou de ne pas faire le test est capital dans les contextes cliniques qui ne comportent pas à l'heure actuelle d'implications thérapeutiques préventives. À l'inverse, l'accent sera mis sur l'anticipation du résultat du test génétique lorsque de telles implications existent. Ces considérations ont donc des conséquences pratiques sur le délai de réflexion proposé au demandeur du test, étape classiquement nécessaire entre l'information et la prise de sang, mais dont la durée et la systématisation nous paraissent devoir être modulées, notamment en fonction de l'existence ou non d'une prévention pour la pathologie en question. Ce travail collaboratif exposera la particularité du rôle de l'entretien psychologique dans plusieurs maladies génétiques pour lesquelles un test présymptomatique est possible.

**Mots-clés :** test présymptomatique, bénéfice escompté, délai de réflexion.

### ■P4 / 318. IMPACT PSYCHOLOGIQUE DU DIAGNOSTIC GÉNÉTIQUE DU PARANGLIOME/PHÉOCHROMOCYTOME HÉRÉDITAIRE : L'EXPÉRIENCE DE LA CONSULTATION MULTIDISCIPLINAIRE DE L'HÔPITAL EUROPÉEN GEORGES POMPIDOU

K. Lahlou-Laforet (1), S.M. Consoli (1), X. Jeunemaitre (2), A.-P. Gimenez-Roqueplo (2)

(1) Service de Psychologie Clinique et Psychiatrie de Liaison, Hôpital Européen Georges Pompidou (AP-HP) ; (2) Département de Génétique, Hôpital Européen Georges Pompidou (AP-HP), Paris, France

Introduction : Les paragangliomes et les phéochromocytomes sont familiaux dans 25 % des cas. Des mutations sur les gènes *SDHD*, *SDHB*, *SDHC*, *VHL*, *RET* ou *NFI* ont été identifiés. Le mode de transmission est autosomique dominant. Les formes familiales de la maladie sont plus précoces et s'accompagnent d'un risque de récurrence voire de malignité. Le diagnostic génétique chez les cas index et chez les apparentés permet un dépistage et un traitement chirurgical précoce des tumeurs. Objectif : Evaluer l'impact émotionnel du protocole de dépistage génétique de la

consultation multidisciplinaire d'oncogénétique dédiée aux paragangliomes, phéochromocytomes et autres tumeurs endocrines. Méthodes : Une première évaluation de l'anxiété trait et état (échelle STAI de Spielberger), de la dépression (BDI à 13 items de Beck), ainsi que du risque subjectif d'être porteur de la mutation rapporté par le sujet, est faite le jour de la première consultation avec le généticien. Le risque subjectif est évalué par une question portant sur l'intuition d'être plutôt porteur ou plutôt non porteur de la mutation. Une deuxième évaluation de l'anxiété-état, de la dépression ainsi que de l'impact traumatique du résultat (IES-R) a lieu le jour de la confirmation du résultat génétique (troisième consultation avec le généticien). Résultats : Nous rapportons des résultats sur 29 demandeurs de test dont 22 sujets ont déjà obtenu un résultat génétique confirmé (14 cas index, 8 apparentés). Le test s'est avéré positif chez 12 sujets et négatif chez 10 sujets. Le score d'humeur dépressive lors de la demande du test est corrélé positivement au nombre d'enfants du demandeur ( $\rho = 0,40$ ;  $p = 0,03$ ). Les scores d'anxiété-état sont stables entre la première et la deuxième évaluation (respectivement  $32,2 \pm 10,5$  et  $33,3 \pm 9,3$ ) ainsi que les scores de dépression (respectivement  $2,55 \pm 3,08$  et  $1,93 \pm 1,96$ ). Ces scores ne sont pas liés au contexte du test (diagnostique ou présymptomatique). Les scores d'anxiété-état, de dépression et d'impact traumatique ne dépendent pas du résultat du test. Treize sujets se considéraient comme intuitivement porteurs de la mutation lors de la première évaluation. L'impact traumatique consécutif au résultat est significativement lié à la non-concordance entre le risque subjectif d'être porteur de la mutation et le résultat définitif du test génétique, en particulier chez les sujets s'attendant à être porteurs de la mutation et dont le résultat du test s'avère négatif ( $p < 0,05$ ). Conclusion : Ces résultats incitent à évaluer de façon systématique le risque subjectif d'être porteur de la mutation et à proposer une consultation systématique à distance du résultat, en particulier pour les patients dont le résultat génétique est en contradiction avec le risque subjectif initial.

**Mots-clés :** impact psychologique, dépistage génétique, tumeurs endocrines.

### ■P5 / 362. RÉARRANGEMENTS COMPLEXES DU GÈNE DYSTROPHINE ET RECOMBINAISON : PIÈGE TECHNOLOGIQUE POUR LE CONSEIL GÉNÉTIQUE ET LE DIAGNOSTIC PRÉNATAL

D. Méchin (1), D. Thorel (1), C. Saquet (1), M. Cossée (2), I. Creveaux (3), S. Tuffery-Giraud (1), M. Claustres (1), P. Khau Van Kien (1)

(1) Laboratoire de Génétique Moléculaire, CHU de Montpellier/INSERM U827 ; (2) Laboratoire de diagnostic génétique, CHU de Strasbourg ; (3) Biologie Moléculaire, CHU de Clermont-Ferrand, France

Introduction : Les grands réarrangements du gène dystrophine (2/3 des cas de dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) et 80 % des cas de Becker (DMB)), peuvent être désormais plus finement caractérisés, grâce aux technologies qui rendent possible l'analyse exhaustive des 79 exons et des promoteurs du gène dystrophine. Ces techniques permettent désormais de détecter des réarrangements dont la complexité n'était pas repérable par les technologies ciblées sur les délétions et/ou duplications les plus fréquentes. Nous illustrons ici le danger potentiel d'une caractérisation incomplète pour le conseil génétique et le DPN. Sujets et Méthodes : Collecte rétrospective au laboratoire de référence de Montpellier de tous les cas index étudiés par MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) et présentant un grand réarrangement du gène dystrophine. Dans tous les cas, ces grands réarrangements ont été précisément délimités et validés par l'utilisation d'au moins une deuxième méthode (PCR semi-quantitative, PCR multiplex, analyse de microsatellites...). Résultats 5 réarrangements complexes ont été identifiés parmi 63 cas index présentant une délétion ou une duplication étudiés par MLPA. Ces 63 cas sont issus d'une cohorte de 186 cas index porteurs d'une délétion : 142 cas ou d'une duplication : 44 cas. Ces réarrangements sont : 1 – une duplication non-contigüe des exons 45 à 47 puis 53 à 55, identifiée chez un enfant atteint de DMD et héritée de sa mère, 2 – une duplication non-contigüe du promoteur cérébral (Dp427c) et de l'exon 2, identifiée chez un enfant DMD sur le chromosome d'origine grand-paternelle, de novo chez sa mère, 3 – une délétion non-contigüe des exons 5 à 7 puis 10 et 11 survenue de novo chez un cas index présentant une forme intermédiaire de dystrophinopathie, 4 – une triplification des exons 2 à 7 chez un cas index DMD, 5 – une triplification des exons 19 à 51 chez deux frères DMD, héritée de leur mère. L'étude de marqueurs microsatellites, objective une recombinaison dans la région remaniée (intron 44) chez un des enfants : présence des deux allèles maternels en 3' de la recombinaison. Discussion : Nos données indiquent une fréquence non négligeable de réarrangements complexes du gène dystrophine dans les familles DMD/DMB. Nous ne pouvons cependant évaluer celle-ci précisément compte tenu d'un biais de recrutement du à



notre activité réseau de deuxième intention. Il nous semble cependant important d'attirer l'attention sur le danger majeur que peuvent représenter ces réarrangements complexes pour le conseil génétique et le diagnostic prénatal : les méthodes basées sur un criblage partiel et ciblé des délétions/duplications fréquentes n'ont pas permis par le passé de révéler leur complexité chez certains patients. Ce résultat incomplet sur le plan moléculaire peut avoir des conséquences importantes pour la détermination du statut des femmes apparentées et pour la réalisation du DPN. En effet, le taux élevé de recombinaisons (notamment au niveau de certains points chauds de recombinaison comme dans les cas 1, 3 et 5) peut conduire à un résultat erroné en ne prenant en compte qu'une seule des régions remaniées. Plus accessoirement, la présence de 2 allèles maternels sur un prélèvement fœtal masculin (cf. cas n°5), peut-être source de confusion. Conclusion : L'identification de réarrangements complexes à une fréquence probablement non négligeable dans le gène DMD, impose de reconsidérer les approches du diagnostic moléculaire des dystrophinopathies et justifie que des études exhaustives soient réalisées non seulement chez les cas index mais également chez leurs apparentées, afin d'assurer un conseil génétique fiable et de limiter les risques prévisibles d'erreurs, notamment lors du DPN.

**Mots-clés :** réarrangements complexes, dystrophine, diagnostic prénatal.

#### ■P6 / 369. IMPACT DU CONSEIL GÉNÉTIQUE SUR LES DÉCISIONS DE RECOURS

J.M. Rival, C. Lecaigec, M. Boceno, B. Isidore, A. David, S. Schmitt  
*Service de génétique médicale CHU-Nantes, France*

L'augmentation importante, voire excessive du nombre d'amniocentèses réalisées en vue du diagnostic prénatal chromosomique n'est plus à démontrer. Elle est principalement liée à la généralisation des tests de dépistage biologique de la trisomie 21 au 2<sup>e</sup> trimestre. La sous-information des patientes ayant recours à ce diagnostic a été soulignée. Nous avons repris 727 dossiers de consultation de patientes dont l'indication d'une amniocentèse avait été posée par le médecin et/ou le gynécologue traitant dans 212 cas pour âge maternel égal ou supérieur à 38 ans, dans 440 cas pour un test de dépistage biologique de la trisomie 21 positif. Dans tous les cas le risque est apprécié en fonction de l'âge, de la mesure de la clarté nucale à 12 SA et du dosage des marqueurs sériques maternels. À l'issue de la consultation, lorsqu'un délai de réflexion est demandé, un courrier est adressé le lendemain aux correspondants ainsi qu'à la patiente. Dans 329 cas sur 727 soit 45,25 % la réalisation une amniocentèse est refusée après information. Ce taux est passé de 39 % en 2005 à 49 % en 2007. Il en est ainsi pour 45 % des patientes âgées de 38 ans et plus. Ce taux varie peu selon les années étudiées. 42 % des patientes ayant un test de dépistage biologique positif décident également de ne pas réaliser un diagnostic prénatal. Ce taux passe de 34,4 % en 2005 à 47,5 % en 2007. 69 % des patientes adressées en vue d'une amniocentèse pour signes échographiques mineurs de trisomie 21 la jugent inutile après estimation du risque prenant en compte tous les paramètres à notre disposition. Il en est de même pour 53 % des femmes ayant déjà eu une grossesse aneuploïde. Toutes les issues de grossesse sont connues, aucun cas de trisomie 21 ou autres aneuploïdies n'est à déplorer. Les facteurs décisionnels sont sans doute multiples. L'influence de l'information et de sa compréhension sont certainement déterminants.

**Mots-clés :** information diagnostic prénatal trisomie 21.

#### ■P7 / 386. MUTATION C3634R DU PROTOONCOGÈNE RET ET DIAGNOSTIC MOLÉCULAIRE DANS UNE GRANDE FAMILLE MAROCAINE DE NÉOPLASIE ENDOCRINIENNE MULTIPLE DE TYPE 2A

B. Benazzouz (1), A. Hafidi (2), S. Benkhira (1), A. Chraïbi (2), A. Kadiri (2), L. Hilal (1)

(1) *Laboratoire de Génétique et de Physiologie Neuroendocrinienne, Équipe « Bases Moléculaires des Maladies Génétiques », UFR de Génétique et Biologie Moléculaire, Université Ibn Tofail, Faculté des Sciences, BP 133, Kénitra 14000, Maroc ; (2) Service d'Endocrinologie, Diabétologie et Nutrition, CHU Ibn Sina, UFR d'Endocrinologie, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Rabat, Maroc*

Introduction : La néoplasie endocrinienne multiple (NEM) 2A représente une maladie héréditaire caractérisée par un cancer médullaire de la thyroïde (CMT), un phéochromocytome et/ou une hyperparathyroïdie. Elle a été associée à des mutations germinales du proto-oncogène RET. Le dépistage moléculaire permet l'identification des sujets à risque de développer la NEM 2A pour lesquels une thyroïdectomie prophylactique et des tests biochimiques à titre préventif, peuvent être proposés. Matériel et Méthodes : L'analyse des exons 8, 10, 13, 14, 15 et 16 de RET a été

réalisée par PCR et séquençage direct d'ADN. Résultats : Dans ce travail, nous décrivons une famille de NEM 2A qui a été longtemps considérée comme un cas sporadique de CMT. Nous avons tout d'abord identifié la mutation C634R du gène RET chez le propositus, puis nous avons identifié 3 sujets porteurs de la mutation qui se sont avérés cliniquement atteints, et 3 enfants porteurs asymptomatiques. Un conseil génétique et une prise en charge adéquate des porteurs de la mutation ont été proposés. Conclusion : Ce travail confirme que le dépistage moléculaire des mutations du gène RET, dans le but de détecter les sujets à risque, est techniquement possible au Maroc.

**Mots-clés :** néoplasie endocrinienne multiple de type 2, cancer médullaire de la thyroïde, proto-oncogène RET.

#### ■P8 / 469. IMPACT ÉMOTIONNEL DE L'ANNONCE DU DIAGNOSTIC DE L'INVERSION DE SEXE

A. Amouri (1, 4), A. Zhioua (3), O. Kilani (1), I. El Kamel (1), O. Kacem (1), F. Zhioua (3), N. Bouayed Abdelmoula (2)

(1) *Laboratoire de Cytogénétique, Institut Pasteur, Tunis, Tunisie ; (2) Laboratoire d'Histologie Embryologie Faculté de Médecine de Sfax, Tunisie ; (3) Unité de PMA, Hôpital Aziza Othmana, Tunis ; (4) Unité de recherche EMGOOD : Étude des Maladies Orphelines d'Origine Génétique, Institut Pasteur de Tunis, Tunisie*

L'annonce du diagnostic constitue, pour tout malade, et plus particulièrement pour les patients infertiles, une phase nouvelle initiatrice et organisatrice de la relation médecin-malade. C'est important que le médecin diffuse une information claire et progressive, respectueuse du sujet, une information qui aide le malade à trouver un sens à ce qui lui arrive. La question de l'information du malade infertile est traitée souvent sous un angle polémique : faut-il dire ou non la vérité au patient chez qui le sexe génétique ne concorde pas avec le sexe phénotypique ? Nous nous proposons ici, d'étudier les principaux aspects de l'information du malade au cours du conseil génétique prodigué aux patients porteurs d'une réversion de sexe. Comment informer ? Il n'y a pas de conduite à tenir mais il est possible de signaler quelques recommandations, surtout dans le contexte d'un pays arabo-musulman où la fertilité est synonyme de réussite sociale.

**Mots-clés :** inversion du sexe, conseil génétique, infertilité.

#### ■P9 / 488. DÉLÉTION HOMOZYGOTE PARTIELLE DE L'INTRON 6 DU GÈNE SMN1 À L'ORIGINE D'UN DIAGNOSTIC ÉRRONÉ DE DÉLÉTION HOMOZYGOTE DE L'EXON 7 : UN PIÈGE POUR LE CONSEIL GÉNÉTIQUE

A. Contrain (1), S. Drunat (2), M. Cossée (3), A. Reeber (3), P. Soichot (4), A. Masurel-Paulet (1), J.V. De Monléon (5), P. Sagot (6), F. Huet (5), L. Olivier-Faivre (1), C. Thauvin (1)

(1) *Service de Génétique Médicale, CHU de Dijon ; (2) Laboratoire de Biochimie Génétique, Hôpital Robert-Debré Paris ; (3) Laboratoire de Diagnostic Génétique, Strasbourg ; (4) Service de Neurologie Clinique, Hôpital général Dijon ; (5) Service de Pédiatrie, CHU de Dijon ; (6) Service de gynécologie-obstétrique, CHU de Dijon, France*

Le syndrome de Werdnig-Hoffman est une maladie génétique de transmission autosomique récessive affectant les motoneurones de la corne antérieure de la moelle épinière. Les enfants atteints décèdent généralement, avant l'âge d'un an, par détresse respiratoire. Cette pathologie est dans 98 % des cas secondaire à une délétion homozygote de l'exon 7. Nous décrivons ici le cas d'une petite fille, d'origine maghrébine, de parents consanguins, atteinte du syndrome de Werdnig-Hoffman, et décédée à l'âge de 6 mois. Quatre frères et sœurs de la mère étaient décédés d'amyotrophie spinale infantile, confirmée à l'époque par EMG, et également dans le contexte d'une union consanguine. Une première analyse moléculaire identifiait une délétion homozygote de l'exon 7 confirmant le diagnostic. La recherche d'hétérozygotie réalisée ensuite chez les parents dans un autre laboratoire réalisant ce type d'analyse ne retrouvait pas de délétion hétérozygote de l'exon 7. L'étude moléculaire a alors été reprise chez le cas index, en utilisant des amorces de PCR différentes de celles utilisées par le premier laboratoire ayant fait le diagnostic, et ne retrouvait pas la délétion homozygote de l'exon 7 initialement identifiée. Une nouvelle analyse par long-range PCR du gène SMN1 a mis en évidence une délétion homozygote de l'intron 6, présente à l'état hétérozygote chez les parents. Cette mutation n'ayant jamais été décrite, une étude indirecte par marqueurs microsatellites de la région 5q13 a été entreprise dans la famille (parents, grands-parents maternels) afin d'étudier la coségrégation de cette mutation et a été en faveur de son caractère délétère. Le résultat du premier laboratoire en faveur d'une délétion homozygote de l'exon 7 du gène SMN1 s'explique par la présence de l'amorce PCR dans la délétion de l'intron 6. Cette situation confirme 1) le caractère indispensable de la confirmation





de l'hétérozygotie chez les parents une fois le diagnostic moléculaire établi dans un but de conseil génétique, et 2) la nécessité pour le laboratoire qui effectuera ces analyses de connaître les résultats de l'étude génétique du cas index et la technique utilisée avant d'envisager une étude familiale. Elle souligne également la complexité de l'interprétation des résultats des études moléculaires en cas de grands réarrangements.

**Mots-clés :** amyotrophie spinale infantile, *SMN1*, délétion intron 6.

#### ■P10 / 568. PIÈGES DU CONSEIL GÉNÉTIQUE AU COURS DE LA COEXISTENCE DE DEUX GÉNOPATHIES

I. Chelly, L. Kraoua, I. Ouertani, H. Jilani, F. Maazoul, L. Ben Jemaa, M. Chaabouni, R. M'rad, H. Chaabouni  
Service des maladies congénitales et héréditaires EPS Charles Nicolle Tunis Tunisie

La coexistence de pathologies génétiques dans une même famille peut poser de délicats problèmes de conseil génétique. Les avancées en matière de diagnostic apportées par la biologie moléculaire peuvent aider à éviter ces pièges de conseil génétique à condition que leur présence ait été dépistée et leur confirmation diagnostique réalisée. Nous rapportons dans ce travail 4 situations de coexistence de deux pathologies génétiques, colligées à notre consultation de conseil génétique à l'hôpital Charles Nicolle à Tunis pour illustrer ces pièges. Observation 1. Un couple apparenté ( $f = 1/16$ ) a donné naissance à un enfant qui présente une polykystose rénale autosomique récessive. L'enquête génétique est par ailleurs sans particularités. Une étude moléculaire a pu être réalisée chez ce patient et a permis de mettre en évidence une mutation ponctuelle du gène *PKHD1*. Un diagnostic prénatal a été alors proposé au couple lors de la grossesse suivante et a permis de prédire un fœtus hétérozygote pour la mutation et donc phénotypiquement sain. Ceci a été confirmé à la naissance de l'enfant, qui était cependant porteur d'un albinisme occulo-cutané. Observation 2. Un couple apparenté ( $f = 1/16$ ) consulte pour conseil génétique car il a un neveu atteint d'une amyotrophie spinale type II qui fut confirmée par la mise en évidence d'une délétion de l'exon 7 du gène *SMN*. L'enquête génétique révèle qu'un autre cousin de l'enfant malade présenterait des signes cliniques similaires. Une étude moléculaire a été alors réalisée chez ce dernier, cependant elle est revenue négative. Les examens cliniques et histologiques chez ce patient ont permis de suspecter une dystrophie musculaire des ceintures. Le diagnostic fut confirmé par la mise en évidence de la mutation de l'521 à l'état homozygote du gène codant pour la gamma sarcoglycane. Le couple était à risque pour les deux pathologies. Observation 3. Un couple libyen apparenté ( $f = 1/64$ ) a eu un premier enfant atteint de Dystrophie Musculaire de Duchenne. Le diagnostic a été confirmé par la mise en évidence d'une délétion des exons 45 à 48 du gène de la dystrophine. À la grossesse suivante, le couple a eu une fille décédée en bas âge. La 3<sup>e</sup> grossesse a abouti à la naissance d'une fille chez qui les différentes investigations cliniques et moléculaires ont posé le diagnostic d'AMS de type I, elle est décédée avant 1 an de vie. La 4<sup>e</sup> grossesse est une grossesse gémellaire dizygote. Un diagnostic prénatal a été réalisé et a montré que la fille était indemne d'AMS et le garçon était indemne de la DMD et de l'AMS. Observation 4. Un couple apparenté ( $f = 1/16$ ) a consulté pour conseil génétique car il a eu un premier enfant alors âgé de 2 ans atteint de xeroderma Pigmentosum (XP). L'enquête génétique révèle qu'un cousin lointain du couple a aussi un enfant atteint d'XP. À la grossesse suivante, un diagnostic anténatal par étude de la réparation de l'ADN des amniocytes en culture a été réalisé. Il a permis de conclure que le fœtus de sexe féminin est indemne d'XP, ce qui a été confirmé à la naissance. Mme a eu une troisième grossesse 9 mois après cette naissance, un second diagnostic prénatal a été réalisé et a permis de montrer que le fœtus était de sexe masculin et indemne d'XP. Vers l'âge de 8 à 9 ans les deux premiers enfants (le garçon atteint d'XP et la fille saine) développent un syndrome myopathique. Conclusion. Pour la fiabilité du conseil génétique, il est indispensable de préciser les antécédents familiaux et de confirmer le diagnostic chez chaque sujet atteint afin de ne pas méconnaître la coexistence de plusieurs affections génétiques dans une même famille.

**Mots-clés :** conseil génétique, comorbidité, consanguinité.

#### ■P11 / 586. PROJET-PILOTE SUR L'ÉLABORATION DE DOCUMENTS DESTINÉS À LA DIFFUSION DE L'INFORMATION FAMILIALE EN CAS DE DIAGNOSTIC D'UNE ANOMALIE GÉNÉTIQUE GRAVE

S. Sigaudy (1), M.-A. Voelckel (1), P. Malzac (1)(2), N. Philip (1) et l'AFCCG (3)

(1) Département de génétique médicale-CHU la Timone, Marseille ; (2) Espace Ethique Méditerranéen, CHU la Timone, Marseille, France ; (3) Association Française des Conseillers en Génétique, professionnels et étudiants

La loi du 6 août 2004 relative à la bioéthique a introduit la procédure dite « de l'information médicale à caractère familial », en cas de diagnostic d'anomalie génétique grave faisant courir un risque à la famille d'une personne concernée par un tel diagnostic et susceptible soit d'une prévention soit de soins. Le texte de l'Article L. 1131-1 prévoit que : « L'information communiquée est résumée dans un document signé et remis par le médecin à la personne concernée, qui atteste de cette remise. Dans ce cas, l'obligation d'information à la charge du médecin réside dans la délivrance de ce document à la personne ou à son représentant légal ». Le médecin généticien et/ou le conseiller en génétique a donc en charge l'élaboration et la remise d'un tel document. Dans le cadre du Master de conseil en génétique et médecine prédictive, nous avons engagé une discussion sur ce point avec les futurs conseillers en génétique. La première réflexion était qu'en l'absence de production de ce document, la responsabilité de la personne donnant le conseil génétique pourrait être engagée. Cependant, il est rapidement apparu que cette obligation légale, loin d'être une contrainte apportait une amélioration significative au conseil génétique. Les bénéfices attendus sont multiples : - le fait de disposer d'informations claires et écrites aide significativement les personnes concernées à entamer le discours avec leurs apparentés et évite la transmission de fausses informations - ce document écrit, s'il est suffisamment explicite, peut être transmis par voie postale, en cas de conflit familial, par exemple. Nous avons donc travaillé à l'élaboration de plusieurs documents-types sur des pathologies relativement fréquentes pour lesquelles des mesures de prévention ou de soin peuvent être proposées comme le syndrome de l'X fragile, la dystrophie myotonique de Steinert, la maladie de Fabry. Chaque fiche-type peut être adaptée au contexte familial. Nous présenterons ces exemples.

**Mots-clés :** information médicale, caractère familial, document.

#### ■P12 / 656. DÉMÉTHYLATION DE LA RÉGION PROMOTRICE DU GÈNE *H19* CONFIRMANTE UN SYNDROME DE SILVER-RUSSELL CHEZ UNE JEUNE ADULTE DE 28 ANS : ÉVOLUTION ET CONSEIL GÉNÉTIQUE

D. Martin-Coignard (1), C. Gicquel (2), Y. Le Bouc (2), I. Netchine (2), S. Rossignol (2)

(1) UF de Génétique CH Le Mans ; (2) Laboratoire d'explorations fonctionnelles endocriniennes, Hôpital Armand-Trousseau Paris, France

Le syndrome de Silver-Russell (OMIM 180860) fait partie des retards de taille ante et post natales les plus sévères. Il associe en outre une dysmorphie caractéristique, une asymétrie de croissance corporelle, des anomalies des extrémités en particulier une brachydactylie avec clinodactylie des 5<sup>e</sup> doigts. Nous rapportons le cas d'une jeune adulte de 28 ans venue consulter pour connaître le risque de transmission à sa descendance de sa propre pathologie. Cette jeune femme née à terme présentait un RCIU sévère : PN : 1 400 gr (-3 DS), T : 42 cm (-3 DS), PC : 30 cm (-4 DS) alors que sa mère avait pris 30 kg durant la grossesse. Elle a deux sœurs plus jeunes de taille normale (1 m 60 pour l'une et 1 m 65 pour l'autre) Sa croissance a été marquée par une asymétrie de longueur des membres portant sur l'hémicorps droit et nécessitant un allongement du fémur droit de 4,5 cm par la technique d'Illizarov. Cette jeune femme qui n'a pas été traitée par hormone de croissance mesure 1 m 44 pèse 40 kg, PC 50,5 cm pointures de chaussure 33 à droite, 32 à gauche. Les premières règles sont apparues à l'âge de 16 ans. La scolarité lui a permis d'obtenir un CAP petite enfance. Dysmorphie associant un front grand et bombé, des sclérotiques bleutées, un visage triangulaire est et étroit, un menton pointu. Brachydactylie surtout marquée au niveau du 5<sup>e</sup> doigt avec clinodactylie. Le diagnostic de Syndrome de Silver-Russell (SRS) est suspecté et l'analyse de la région 11p15 a permis de mettre en évidence une déméthylation de la région promotrice du gène *H19*, qui est associée à une déméthylation du centre d'empreinte (ICR1) du domaine IGFII/H19 (domaine télomérique de la région 11p15) (Gicquel C. et al. Nature Genet 2005 ; 37 : 1003-1007) Les causes moléculaires du SRS sont hétérogènes : environ 10 % des cas sont en rapport avec une disomie maternelle du chromosome 7. Plus de 50 % des cas sont en rapport avec une épimutation en 11p15 (perte de méthylation d'ICR1 sur l'allèle paternel), anomalie distribuée en mosaïque, dont le mécanisme n'est pas élucidé. Netchine I. et al. (J Clin Endocrinol Metab 2007 ; 92 : 3148-54) Le conseil génétique s'attachera à rassurer cette patiente qui présente certainement un risque très faible de transmettre ce SRS à sa descendance. Risque qui ne peut pas être complètement éliminé puisque l'on ne connaît pas le mécanisme de survenue de ces anomalies épigénétiques (accidentel ou génétique ?) L'intérêt de cette observation est de détailler le phénotype clinique d'un sujet adulte porteur d'un SRS non traité par hormone de croissance ce qui est très rare) et de s'appuyer sur les nouvelles bases moléculaires pour rassurer sur un risque de transmission très faible de cette pathologie.



**Mots-clés :** syndrome de Silver-Russell, région 11p15, épigénétique.

**■P13 / 671. BILAN ET PERSPECTIVES D'UNE RECHERCHE SYSTÉMATIQUE DE MALADIES GÉNÉTIQUES DANS UNE POPULATION D'ADOLESCENTS ET DE JEUNES ADULTES HOSPITALISÉS EN PSYCHIATRIE**

S. Lapuyade (1), J. Lena (2)

(1) Hôpital de Jour Santos Dumont 25 Villa Santos Dumont 75015 Paris ; (2) Hôpital Necker-Enfants Malades, Département de Génétique

**Introduction :** Nous souhaitons présenter un travail de collaboration originale (1998-2007) entre le Service de Génétique Médicale de l'Hôpital Necker (Pr A. Munnich) et un groupe de 3 Hôpitaux de Jour et 2 structures médico-sociales psychiatriques d'Ile de France. Il porte sur 155 patients âgés de 14 à 24 ans. Au cours de ces huit dernières années les généticiens se sont associés aux psychiatres pour proposer systématiquement des consultations à l'ensemble des patients hospitalisés sans autre critère d'inclusion que cette appartenance. Consultations bi-disciplinaires communes, sur place, accompagnées d'une articulation au long cours des équipes autour du suivi des patients et des dossiers. Ses objectifs ont été – l'identification de maladies génétiques associées aux pathologies psychiatriques (troubles envahissants du développement, retards mentaux, autismes) – l'actualisation, la mise à niveau des investigations somatiques et le réinvestissement de cette dimension en psychiatrie – l'articulation pratique des pratiques professionnelles entre disciplines – l'intégration de l'accompagnement psychique et physique des patients et des familles par les deux équipes étroitement associées (génétique – psychiatrie – psychothérapie – pédagogie – éducation). **Méthode :** Association aussi étroite que possible entre les praticiens, passant par un travail commun sur les points suivants : – rencontres et visites préalables mutuelles – information collective des équipes psychiatriques et des familles sur place puis reprise éventuelle des questions suscitées, individuellement – consultations en binôme (voire associant les référents éducatifs et les psychothérapeutes) sur place dans le cadre familial aux patients et aux familles – suivi systématique des dossiers (staffs communs) au long cours avec réactualisation périodique – mise en place d'un groupe dédié de coordination et de centralisation (Interface Psychiatrie-Génétique) avec le concours de l'ARH d'Ile de France – consultations de rendu en binôme. Le choix d'un unique critère d'inclusion : l'hospitalisation dans un des lieux de soins impliqués, a visé un double objectif : d'une part conférer un caractère démonstratif et exemplaire à cette exploration en n'accordant aucune place à des choix d'indications qui n'auraient pu être que le fait des psychiatres sur des bases sémiologiques forcément approximatives ou subjectives (ce d'autant qu'il est rapidement apparu aux généticiens que la systématisation des explorations pouvait être féconde)\*, d'autre part offrir conformément aux prescriptions légales un égal accès à l'investigation diagnostique et à l'information *a posteriori* à une population dont nous avions tout lieu de penser (ce que confirme nos résultats) qu'elle en avait été abusivement exclue. **Résultats :** Sur 155 patients hospitalisés ayant accepté la consultation (8 refus) 32 diagnostics d'atteinte génétique ont pu être portés ou confirmés (5). 23 atteintes différentes ont pu être identifiées, seul l'X Fragile se présente dans 9 cas (dont plusieurs connus antérieurement) chacune des autres étant unique dans la population investiguée. La durée qui a séparé la 1<sup>re</sup> consultation de l'obtention du diagnostic s'est étirée entre l'immédiat et 7 ans et demi. Au plan des pratiques psychiatriques, le résultat en terme de prise de conscience, de mobilisation dans ces équipes elles mêmes a été surprenant. L'intérêt pratique des psycho-pédagogues, des éducateurs et des psychothérapeutes pour les aspects spécifiques des phénotypes de comportement, autant qu'ils soient connus, de ces pathologies a entraîné des modifications notables de comportement et d'attente, interagissant avec l'intériorisation par les patients eux-mêmes d'une représentation modifiée de leur souffrance

**Mots-clés :** partenariat généticiens-psychiatres, troubles envahissants du développement, phénotypes psychiatriques.

**■P14 / 682. RÔLES COMPLÉMENTAIRES DE L'HISTOLOGIE ET DE LA BIOLOGIE MOLÉCULAIRE DANS LE DIAGNOSTIC D'UNE MYOPATHIE NÉONATALE SÉVÈRE : IMPACT SUR LE CONSEIL GÉNÉTIQUE**

S. Moortgat (1, 2), C. Verellen-Dumoulin (2), P. Delrée (2), A. Destrée (2), J.-P. Langhendries (1), A. François (1), A. Marguglio (1), W. Marion (1), P. Maton (1)

(1) Service néonatal, Clinique Saint-Vincent, Rocourt, Belgique ; (2) Centre de génétique humaine, Institut de Pathologie et de Génétique, Gosselies, Belgique

Nous rapportons le cas d'un nouveau-né présentant une hypotonie sévère et une détresse respiratoire. L'enfant deviendra dès les premières heures

de vie dépendant d'un support ventilatoire non-invasif et décèdera à 6 semaines de son insuffisance respiratoire. Un conseil génétique avait été demandé en période préconceptionnelle par la mère, dont deux cousins germains (fils d'une tante maternelle) sont décédés en période néonatale d'une myopathie sévère ; un diagnostic de dystrophie myotonique de type 1 (maladie de Steinert congénitale) avait alors été posé sur base d'une biopsie musculaire. L'absence d'expansion de triplets CTG chez la mère de notre patient l'avait raisonnablement rassurée. La biopsie musculaire du petit patient met en évidence des myocytes petits et ronds avec un noyau central compatible avec des myotubes fœtaux. Cette image, associée à l'histoire familiale et au fait que la mère n'est pas porteuse de la maladie de Steinert congénitale, nous a fait évoquer le diagnostic de myopathie myotubulaire liée à l'X. Celui-ci a été confirmé en biologie moléculaire : le séquençage du gène *MTM1* en Xq28 a révélé une mutation tronquante (c.70C->T) chez notre patient, et un statut de conductrice chez sa mère et la grand-tante maternelle. Ce cas clinique nous rappelle que, devant une myopathie congénitale sévère, (1) la présence de myotubes fœtaux à l'histopathologie peut être le fait d'une maladie de Steinert congénitale mais également d'une myopathie myotubulaire liée à l'X, ce qui oriente différemment le conseil génétique ; (2) l'analyse par biologie moléculaire est un complément essentiel de l'anatomopathologie dans ce contexte. De plus, dans le cadre d'un conseil génétique approprié, il illustre la nécessité impérieuse de réapprécier d'anciens diagnostics d'affections neuromusculaires en revoyant tous les membres concernés de la famille.

**Mots-clés :** hypotonie néonatale, myopathie myotubulaire, *MTM1*.

**■P15 / 691. ÉTUDE DE L'ENDOGAMIE GÉOGRAPHIQUE DANS LA RÉGION DE SOUSS MASSA DRAA**

L. Sbi, D. Benali, H. Hami, A. Mokhtari, A. Soulaymani

Laboratoire de génétique et Biométrie, Département de Biologie, Faculté des Sciences, Université Ibn Tofail, BP 133, Kenitra 14000, Maroc

**Introduction :** L'étude de l'endogamie géographique permet de donner des indications sur la variabilité génétique de la population du fait que des parents rapprochés ont plus de chances de porter les mêmes allèles que deux individus pris au hasard, ce qui favorise l'homozygote chez les enfants issus des couples apparentés. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'endogamie géographique chez la population de la région de Souss Massa Draa au sud du Maroc, comme indicateur du degré d'isolement génétique de cette population. **Matériel et méthodes :** Le travail a été réalisé par une enquête prospective menée entre octobre 2005 et avril 2007, auprès de 190 familles échantillonnées au hasard dans la région de Souss Massa Draa. En effet, à partir des données de l'enquête, le choix du conjoint est traité selon l'origine géographique des deux conjoints chez la génération des couples étudiés et la génération de leurs parents, et l'intensité du comportement endogame est déterminée par le taux d'endogamie. **Résultats :** Les résultats obtenus indiquent clairement la tendance des couples à l'endogamie géographique. Ainsi, les conjoints ayant participé à l'étude se choisissent de même origine géographique à 95 % pour la génération des couples étudiés et 98 % pour la génération des parents. La comparaison intergénérationnelle des taux d'endogamie mesurés montre le même degré d'isolement génétique pour les deux générations ( $p > 0,05$ ). **Discussion :** En comparaison avec d'autres résultats qui ont été obtenus dans d'autres régions du Maroc, la région de Souss Massa Draa est une région qualifiée de fermée, ce qui traduit en grande partie le patrimoine culturel et traditionnel de cette région.

**Mots-clés :** endogamie géographique, isolement génétique, Maroc.

## Corrélations génotype-phénotype

**■P16 / 19. ÉTUDE DE L'INFLUENCE DES POLYMORPHISMES GÉNÉTIQUES : VKORC1[G-1639A] [C1173T], CYP2C9\*2/\*3, CYP2A6\*2/\*3/\*4 SUR LA RÉPONSE À L'ACENOCOUMAROL (SINTROM) CHEZ DES PATIENTS TRAITÉS PAR CET ANTICOAGULANT**

F. Parisot, N. Vd-Taelm, A. Menzel, B. Weber

Laboratoires Réunis, Junglinster

Deux catégories de gènes sont connues pour jouer un rôle dans le dosage des anti-vitamines K. D'une part, ceux impliqués dans l'inhibition des anti-vitamines K, *VKORC1* : (Vitamin K Epoxide Reductase Multiprotein Complex 1) et, d'autre part, ceux impliqués dans le métabolisme des antagonistes de la vitamine K (*CYP2*) Cette étude a porté sur un panel de 164 patients d'origine caucasienne, traités par Sintrom dans le but de déterminer le ou les polymorphismes impliqués dans la détermination de la dose thérapeutique adaptée au patient. Suite au traitement, les patients du panel