



Hôpital du Valais
Spital Wallis



Institut Central des Hôpitaux
Zentralinstitut der Spitäler

Maladies vasculaires rares

Apport de la génétique

Dr. Claudine Rieubland
FMH Génétique Médicale

Service de génétique médicale
Hôpital du Valais - Institut Central des Hôpitaux

- **Introduction**
- **Génétique des aortopathies**
- **Consultation génétique**
- **Tests génétiques**
- **Exemple**

Pourquoi poser un diagnostic génétique?

- **Explication**
- **Pronostic**
- **Adapter la prise en charge (à court et à long terme)**
- **Thérapie spécifique**

- **Information sur le risque de récurrence**
- **Diagnostic génétique prénatal/préimplantatoire**

- **Test génétique prédictif pour les apparentés**

- **Anévrisme de l'aorte thoracique (AAT): haute héritabilité versus anévrisme aorte abdominale**
- **20% AAT : histoire familiale positive**

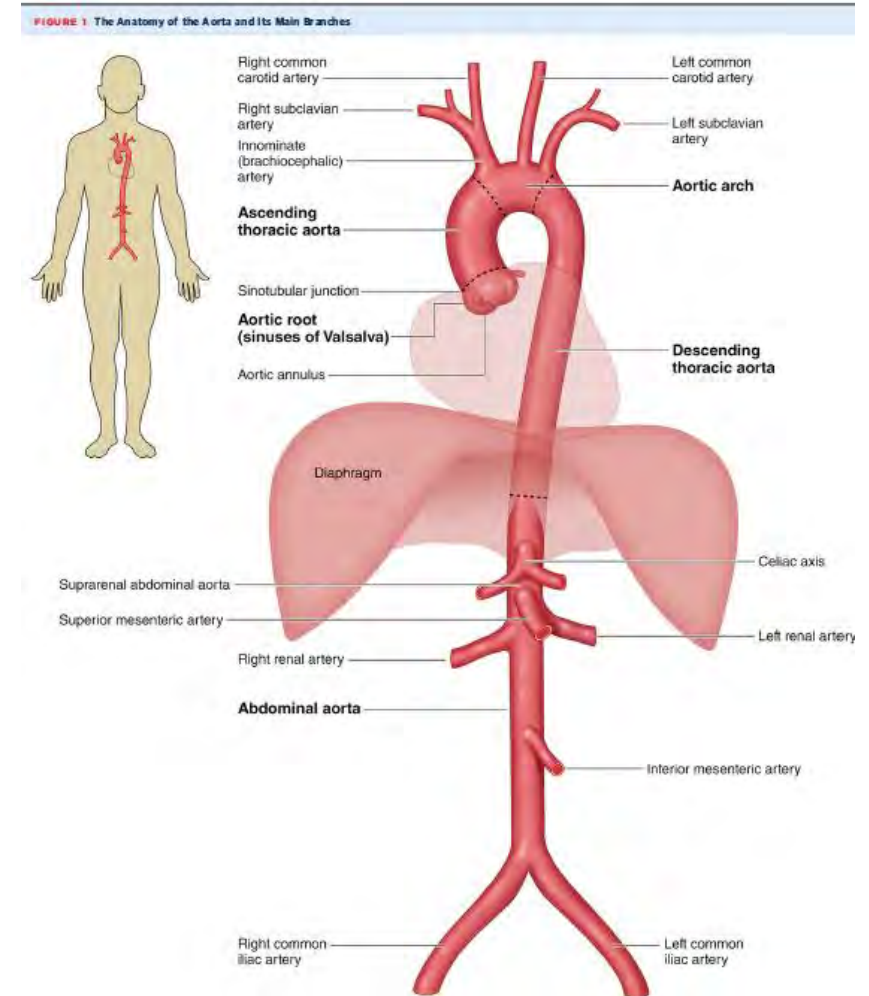


TABLE 6 Cause of TAA

HTAD (see Table 7): syndromic

- Marfan syndrome
- Loeys-Dietz syndrome
- Vascular Ehlers-Danlos syndrome
- Smooth muscle dysfunction syndrome
- Others: attributable to pathogenic variants in *FLNA*, *BGN*, *LOX*

HTAD (see Table 7): nonsyndromic

- *ACTA2*, *MYH11*, *PRKG1*, *MYLK*, and others
- Familial thoracic aortic aneurysm without identified pathogenic variants in a known gene for HTAD

Congenital conditions

- Bicuspid aortic valve
- Turner syndrome
- Coarctation of the aorta
- Complex congenital heart defects (tetralogy of Fallot, transposition of the great vessels, truncus arteriosus)

Hypertension

Atherosclerosis

Degenerative

Previous aortic dissection

Inflammatory aortitis

- Giant cell arteritis
- Takayasu arteritis
- Behçet disease
- Immunoglobulin G4-related disease, antineutrophil cytoplasmic antibody-related, sarcoidosis

Infectious aortitis

- Bacterial, fungal, syphilitic

Previous traumatic aortic injury

HTAD indicates heritable thoracic aortic diseases; and TAA, thoracic aortic aneurysms.

TABLE 7 TAA Syndromes and Conditions Attributable to a Heritable or Genetic Cause

Condition	Gene	Clinical Features
Syndromic HTAD*		
Marfan syndrome	<i>FBN1</i>	Aortic root aneurysm, aortic dissection, TAA, MVP, long bone overgrowth, arachnodactyly, dolichostenomelia, scoliosis, pectus deformities, ectopia lentis, myopia, tall stature, pneumothorax, dural ectasia
Loeys-Dietz syndrome	<i>TGFBR1, TGFBR2, SMAD3,† TGFBR2, TGFBR3</i>	TAA, branch vessel aneurysms, aortic dissection, arterial tortuosity, MVP, craniosynostosis, hypertelorism, bluish sclera, bifid/broad uvula, translucent skin, visible veins, club feet, dural ectasia, and premature osteoarthritis and peripheral neuropathy†
Vascular Ehlers-Danlos syndrome	<i>COL3A1</i>	TAA, AAA, arterial rupture, aortic dissection, MVP, bowel and uterine rupture, pneumothorax, translucent skin, atrophic scars, small joint hypermobility, easy bruising, carotid-cavernous fistula
Arterial tortuosity syndrome	<i>SLC2A10</i>	Tortuous large and medium sized arteries, aortic dilation, craniofacial, skin and skeletal features
Shprintzen-Goldberg syndrome	<i>SKI</i>	Craniosynostosis, skeletal features, aortic dilation
Ehlers-Danlos syndrome with periventricular nodular heterotopia	<i>FLNA</i>	X-linked, periventricular nodular heterotopia, TAA, BAV, MV disease, PDA, VSD, seizures, joint hypermobility
Meester-Loeys syndrome	<i>BGN</i>	X-linked, TAA, aortic dissection, MV disease
LOX-related TAA	<i>LOX</i>	TAA, BAV, aortic dissection, Marfanoid habitus in some
Smooth muscle dysfunction syndrome	<i>ACTA2</i>	TAA, moyamoya-like cerebrovascular disease, pulmonary hypertension, pulmonary disease, hypoperistalsis, hypotonic bladder, congenital mydriasis ¹¹
Nonsyndromic HTAD (Familial TAA)		
FTAA	<i>ACTA2</i>	TAA, aortic dissection, premature CAD and moyamoya-like cerebrovascular disease, livedo reticularis, iris flocculi
FTAA	<i>MYH11</i>	TAA, aortic dissection, PDA
FTAA	<i>MYLK</i>	Aortic dissection at relatively small aortic size
FTAA	<i>PRKG1</i>	Aortic dissection at young ages at small aortic sizes
FTAA	<i>MAT2A</i>	TAA, aortic dissection, BAV
FTAA	<i>MFAP5</i>	TAA, aortic dissection, skeletal features may be present
FTAA	<i>FOXE3</i>	TAA, aortic dissection
FTAA	<i>THSD4</i>	TAA, aortic dissection
Bicuspid Aortic Valve-Associated Ascending Aortic Aneurysm		
Familial BAV/AS and TAA	<i>NOTCH1</i>	Aortic valve stenosis, TAA
BAV with TAA	<i>TGFBR2, MAT2A, GATA5, SMAD6, LOX, ROBO4, TBX20</i>	Syndromic and nonsyndromic HTAD and FTAA with an increased frequency of BAV
Turner syndrome	<i>XO, Xp</i>	BAV, CoA, TAA, aortic dissection, short stature, lymphedema, webbed neck, premature ovarian failure

Syndrome de Marfan

TABLE 1A Revised Ghent Diagnostic Criteria for Marfan Syndrome

Diagnosis of Definitive Marfan Syndrome (*any of the following*)

- Aortic root $\geq +2$ z-score and ectopia lentis
- Aortic root $\geq +2$ z-score and *FBN1* mutation known to be associated with Marfan syndrome
- Aortic root $\geq +2$ z-score and systemic score ≥ 7
- Ectopia lentis and *FBN1* mutation known to be associated with Marfan syndrome
- Positive family history of Marfan syndrome and ectopia lentis
- Positive family history of Marfan syndrome and systemic score ≥ 7
- Positive family history of Marfan syndrome and aortic root $\geq +3$ z-score in those <20 y of age OR $\geq +2$ z-score in those >20 y of age

Diagnosis of potential Marfan syndrome

- *FBN1* pathogenic mutation not previously known to be associated with Marfan syndrome and aortic root with a z-score of $<+3$



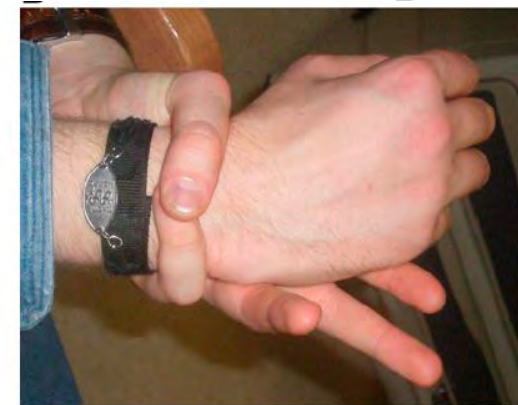
Syndrome de Marfan

TABLE 1B Systemic Scoring System of the Newly Revised Ghent Criteria (Adapted From Loeys et al 2010)

Feature	Value
Wrist and Thumb sign	3
Wrist or Thumb sign	1
Pectus carinatum	2
Pectus excavatum or chest asymmetry ^a	1
Hindfoot deformity (eg, heel valgus) ^b	2
Pes planus	1
Pneumothorax	2
Dural ectasia	2
Protrusio acetabulae	2
Reduced upper-to-lower segment ratio and increased arm span-to-height	1
Scoliosis or thoracolumbar kyphosis	1
Reduced elbow extension	1
Craniofacial features: 3 of the following: dolichocephaly, downward-slanting palpebral fissures, enophthalmos, retrognathia, and malar hypoplasia	1
Skin striae	1
Myopia	1
Mitral valve prolapse	1

^a In the presence of pectus carinatum, no additional points can be given for excavatum or chest asymmetry.

^b Hindfoot valgus is often associated with pes planovalgus and no additional point can be given for pes planus when heel valgus present.



Syndrome de Marfan

Table 3.

FBN1-Related Marfan Syndrome: Frequency of Cardinal Manifestations in Adults by System

System	Feature ¹	% of Persons w/Feature	Comment
Ocular	Myopia	>50%	
	Ectopia lentis	~60%	
	Retinal detachment	<25%	
	Glaucoma	~30%	
	Early cataracts	<25%	
Skeletal ²	Joint laxity	>50%	
	Disproportionately long extremities for size of trunk (dolichostenomelia)	>50%	Typically due to bone overgrowth
	Pectus anomaly ³	~50%	Excavatum & carinatum have both been described.
	Scoliosis	~60%	Ranges from mild to severe & progressive
Cardiovascular ⁴	Dilatation of aorta at level of sinuses of Valsalva	>80%	
	Aortic tear & rupture	<25%	Risk is greatly ↓ w/proper medical & surgical mgmt.
	Mitral valve prolapse	>50%	W/or w/o regurgitation
	Tricuspid valve prolapse	<25%	Enriched in those w/infantile presentations of severe MFS
	Enlargement of the proximal pulmonary artery	~50%	Dissection or rupture is exceedingly rare in this population.

Genereviews Marfan Syndrome

Syndrome de Marfan

- Prévalence: 1/5'000
- >95% mutation du gène *FBN1*
- **Hérédité autosomique dominante avec haute pénétrance et grande variabilité clinique**
- **75% hérité, 25% *de novo***

Syndrome de Marfan

- **Prise en charge multidisciplinaire essentielle!**

Health Supervision for Children and Adolescents With Marfan Syndrome

Brad T. Tinkle, MD, PhD,^a Ronald V. Lacro, MD,^b Leah W. Burke, MD, FAAP,^c THE COUNCIL ON GENETICS

Table 9.

Recommended Surveillance for Individuals with *FNBI*-Related Marfan Syndrome

System/Concern	Evaluation	Frequency
Constitutional	Measurement of length/height/weight ¹	At each visit
Eyes	Ophthalmologic exam incl specific assessment for glaucoma & cataracts	At least annually, or as clinically indicated
Musculoskeletal	Clinical assessment for chest wall deformities & scoliosis ²	At each visit until skeletal maturity; severe scoliosis may require ongoing surveillance in adulthood.
Dental	Dental eval (incl orthodontia, as indicated)	At least annually after eruption of teeth
Cardiovascular ³	Echocardiography	<ul style="list-style-type: none">• Annually when aortic dimension is relatively small & rate of aortic dilation is relatively slow• More often than annually when aortic root diameter > ~4.5 cm in adults, rate of aortic dilation > ~0.3 cm/yr, or if there is significant aortic regurgitation• Other indications for more frequent echocardiographic imaging incl significant or progressive valve dysfunction or left ventricular enlargement or dysfunction.
	CT or MRA scans of entire aorta	Intermittently starting in young adulthood & at least annually in anyone w/history of aortic root replacement or dissection

CLINICAL PRACTICE GUIDELINE

2022 ACC/AHA Guideline for the Diagnosis and Management of Aortic Disease

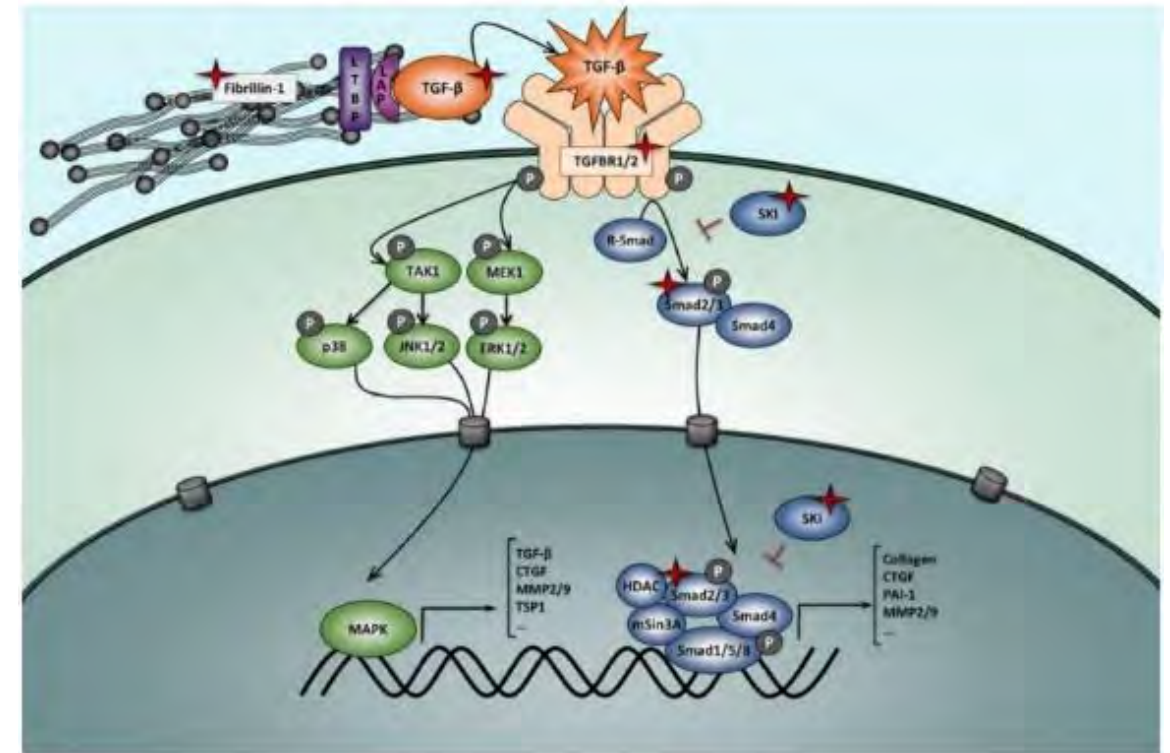
Syndrome de Loeys-Dietz

- Anomalies **vasculaires**:
Dilatation/dissection aorte et autres artères, tortuosité artérielle
- Manifestations **squelettiques**:
malformation thoracale, scoliose, contractures, laxité, talipes, arachnodactylie, ostéoarthrite etc
- Anomalies **craniofaciales**: hypertélorisme, lèvre bifide
- Anomalies **cutanées**: peau douce, easy bruising, cicatrices dystrophiques
- Anomalies oculaires: sclères bleutées
- Maladie inflammatoire/allergique



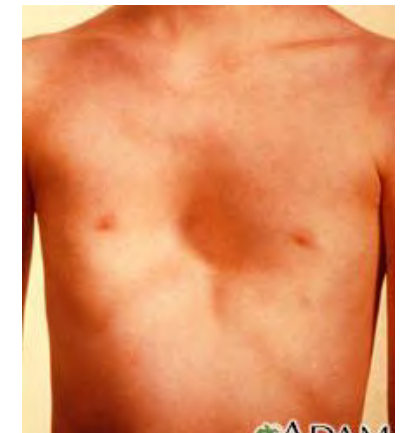
Syndrome de Loeys-Dietz

- **Hétérogénéité génétique**
- Mutation de *TGFBR1*, *TGFBR2*, *SMAD2*, *SMAD3*, *TGFB2*, *TGFB3*
- Hérité **autosomique dominante** avec haute pénétrance et grande variabilité clinique
- TGFB signaling pathway



Overlapp Marfan/Loeys-Dietz

	<i>FBN1</i>	<i>TGFBR1/ TGFBR2</i>	<i>SMAD3</i>	<i>TGFB2</i>	<i>TGFB3</i>	<i>SMAD2</i>
Developmental delay	–	–	–	–	–	–
Ectopia lentis	+++	–	–	–	–	–
Cleft palate / bifid uvula	–	++	+	+	+	+
Widely spaced eyes	–	++	+	+	+	+
Craniosynostosis	–	++	+	–	–	–
Tall stature	+++	+	+	++	+	+
Arachnodactyly	+++	++	+	+	+	+
Pectus deformity	++	++	++	++	+	+
Clubfoot	–	++	+	++	+	–
Osteoarthritis	+	+	+++	+	+	+
Aortic root aneurysm	+++	++	++	++	+	+
Arterial aneurysm	–	++	+	+	+	+
Arterial tortuosity	–	++	++	+	+	+
Early dissection	+	+++	++	+	+	+
Bicuspid aortic valve	–	++	+	+	+	+
Mitral valve insufficiency	++	+	+	++	+	+
Striae	++	+	+	+	+	+
Dural ectasia	+	+	+	+	–	–



Genereviews Marfan Syndrome

Syndrome de Loeys-Dietz

- **Prise en charge multidisciplinaire essentielle!**
- **Avis expert!**

TABLE 11 Surgical Thresholds for Prophylactic Aortic Root and Ascending Aortic Replacement in Loeys-Dietz Syndrome Based on Genetic Variant

COR	LOE (references)	Genetic Variant	Presence of High-Risk Features*	Aortic Diameter (cm)
1	C-LD ²	<i>TGFBR1</i>	No	≥4.5
1	C-LD ²	<i>TGFBR2</i>	No	≥4.5
2b	C-EO ²	<i>TGFBR1</i>	Yes	≥4.0
2a	C-LD ^{1,2}	<i>TGFBR2</i>	Yes	≥4.0
2a	C-EO ^{13,16}	<i>SMAD3</i>	-	≥4.5†
2b	C-EO ^{2,7}	<i>TGFBR2</i> ‡	-	≥4.5†
2b	C-EO ^{5,23}	<i>TGFBR3</i>	-	≥5.0†

*Aortic surgery may be recommended at smaller aortic diameters in Loeys-Dietz syndrome attributable to *TGFBR1* and *TGFBR2* pathogenic variants when there are features that associate with a higher risk of aortic dissection, including: certain specific pathogenic variants; women with *TGFBR2* and small body size; severe extra-aortic features (ie, craniosynostosis, cleft palate, hypertelorism, bifid uvula, marked arterial tortuosity, widened scars, and translucent skin); family history of aortic dissection (especially at young age or relatively small aortic diameter); and aortic growth rate >0.3 cm/y.

†Family history, age, and aortic growth rate also inform surgical thresholds.

‡Pathogenic variants in the *TGFBR2* gene are different than variants in the *TGFBR2* gene.

Colors correspond to COR and LOE in Table 2.

COR indicates class of recommendation; and LOE, level of evidence.

CLINICAL PRACTICE GUIDELINE

**2022 ACC/AHA Guideline for the
Diagnosis and Management of
Aortic Disease**

Syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire

Major diagnostic criteria

- Arterial aneurysms, dissection, or rupture
- Intestinal rupture
- Uterine rupture during pregnancy
- Family history of vEDS

Minor diagnostic criteria

- Thin, translucent skin (especially noticeable on the chest/abdomen)
- Characteristic facial appearance (thin vermillion of the lips, micrognathia, narrow nose, prominent eyes)
- Acrogeria (an aged appearance to the extremities, particularly the hands)
- Carotid-cavernous sinus arteriovenous fistula
- Hypermobility of small joints
- Tendon/muscle rupture
- Early-onset varicose veins
- Pneumothorax/hemopneumothorax
- Easy bruising (spontaneous or with minimal trauma)
- Chronic joint subluxations/dislocations
- Congenital dislocation of the hips

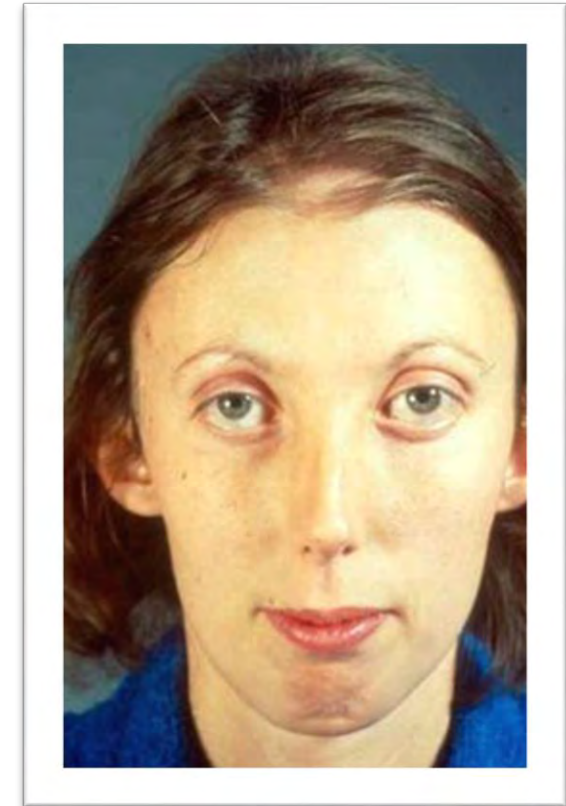
Critères diagnostiques Malfait 2017

One major or several minors



Syndrome d'Ehlers-Danlos de type vasculaire

- **Prévalence 1/50'000-1/200'000**
- **Mutation du gène *COL3A1***
- **Autosomique dominant**



Aortopathies non syndromiques

- **Hérédité autosomique dominante**
- **Attention à l'histoire familiale!**

hypoparathyroidism, hypoparathyroidism, congenital myotonia

Nonsyndromic HTAD (Familial TAA)

FTAA	<i>ACTA2</i>	TAA, aortic dissection, premature CAD and moyamoya-like cerebrovascular disease, livedo reticularis, iris flocculi
FTAA	<i>MYH11</i>	TAA, aortic dissection, PDA
FTAA	<i>MYLK</i>	Aortic dissection at relatively small aortic size
FTAA	<i>PRKG1</i>	Aortic dissection at young ages at small aortic sizes
FTAA	<i>MAT2A</i>	TAA, aortic dissection, BAV
FTAA	<i>MFAP5</i>	TAA, aortic dissection, skeletal features may be present
FTAA	<i>FOXE3</i>	TAA, aortic dissection
FTAA	<i>THSD4</i>	TAA, aortic dissection

- Histoire familiale détaillée sur 3 générations
- Anamnèse personnelle
- Examen physique
- Evaluation de l'indication à procéder à une analyse génétique
- Conseil génétique
- Obtention du consentement et prescription d'un test génétique
- Demande de prise en charge à l'assurance
- Courrier au médecin
- Consultation de rendu de résultat (idéalement en présence du médecin traitant) avec aides visuelles, références aux groupes de soutien etc
- Follow up (téléphonique/consultation)

Loi fédérale sur l'analyse génétique humaine du 8 octobre 2004 (révision du 15 juin 2018)

Art. 14 Conseil génétique en général

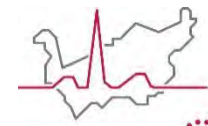
La personne concernée être informée sur:

- **le but, le type et la signification** de l'analyse ainsi que sur les mesures complémentaires
- les **risques** possibles liés à l'analyse ainsi que la fréquence et le type des anomalies à détecter
- la possibilité de découvrir des **résultats inattendus**
- les **répercussions physiques et psychiques** possibles de l'analyse
- la prise en charge des **coûts** de l'analyse et des mesures complémentaires
- les **mesures de soutien** possibles en fonction des résultats de l'analyse;
- l'importance des anomalies qui peuvent être découvertes et les **mesures thérapeutiques et prophylactiques** envisageables.

Art. 14 Conseil génétique en général

- Une analyse génétique doit être précédée et suivie d'un conseil génétique **non directif** donné par une **personne qualifiée**.
- Le conseil porte uniquement sur la situation individuelle et familiale de la personne concernée; il ne doit pas prendre en considération l'intérêt général. Il doit tenir compte des répercussions psychiques et sociales des résultats de l'analyse dont elle et sa famille pourraient souffrir.
- Un **temps de réflexion adéquat** doit s'écouler entre le conseil et l'exécution de l'analyse.

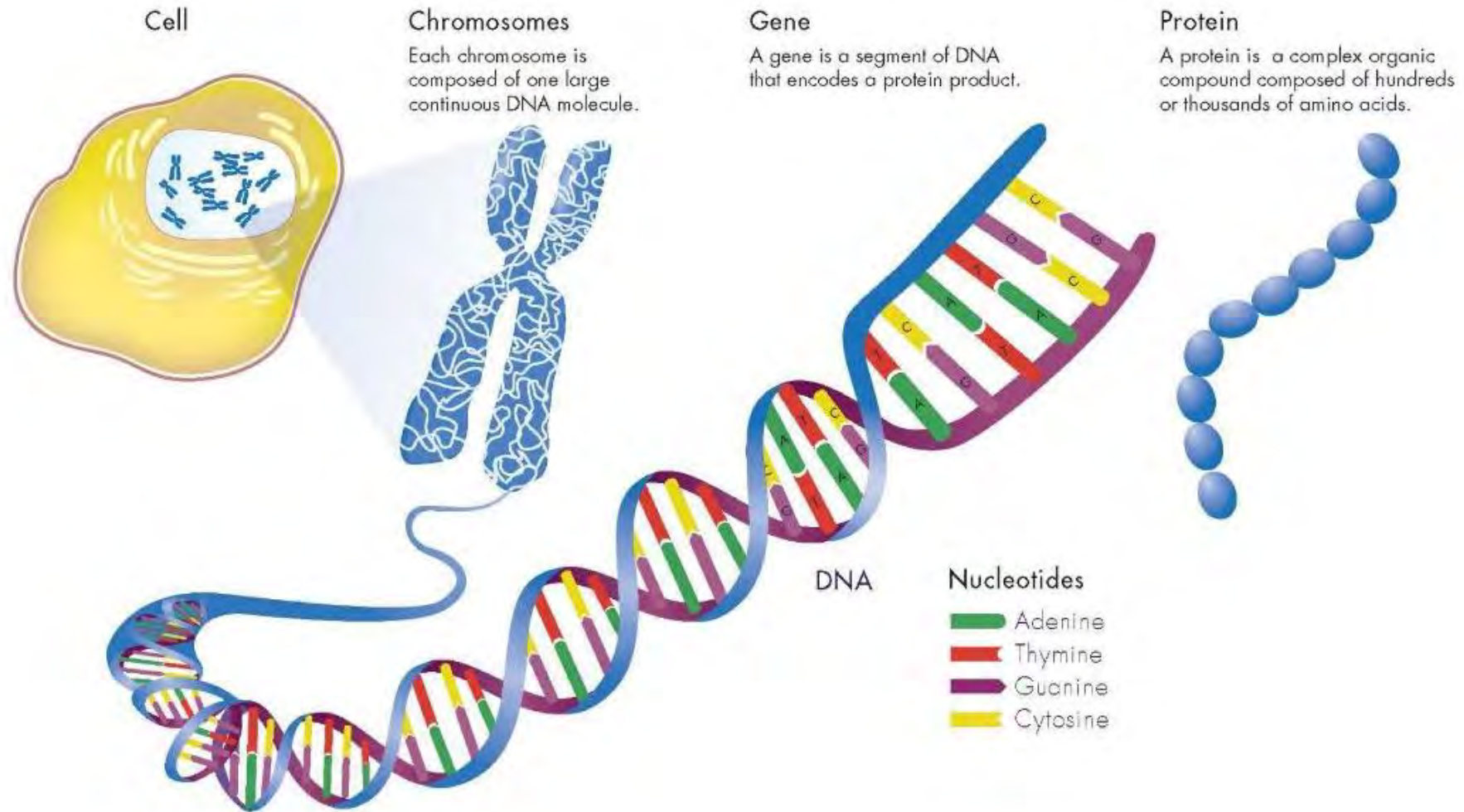
Tests génétiques



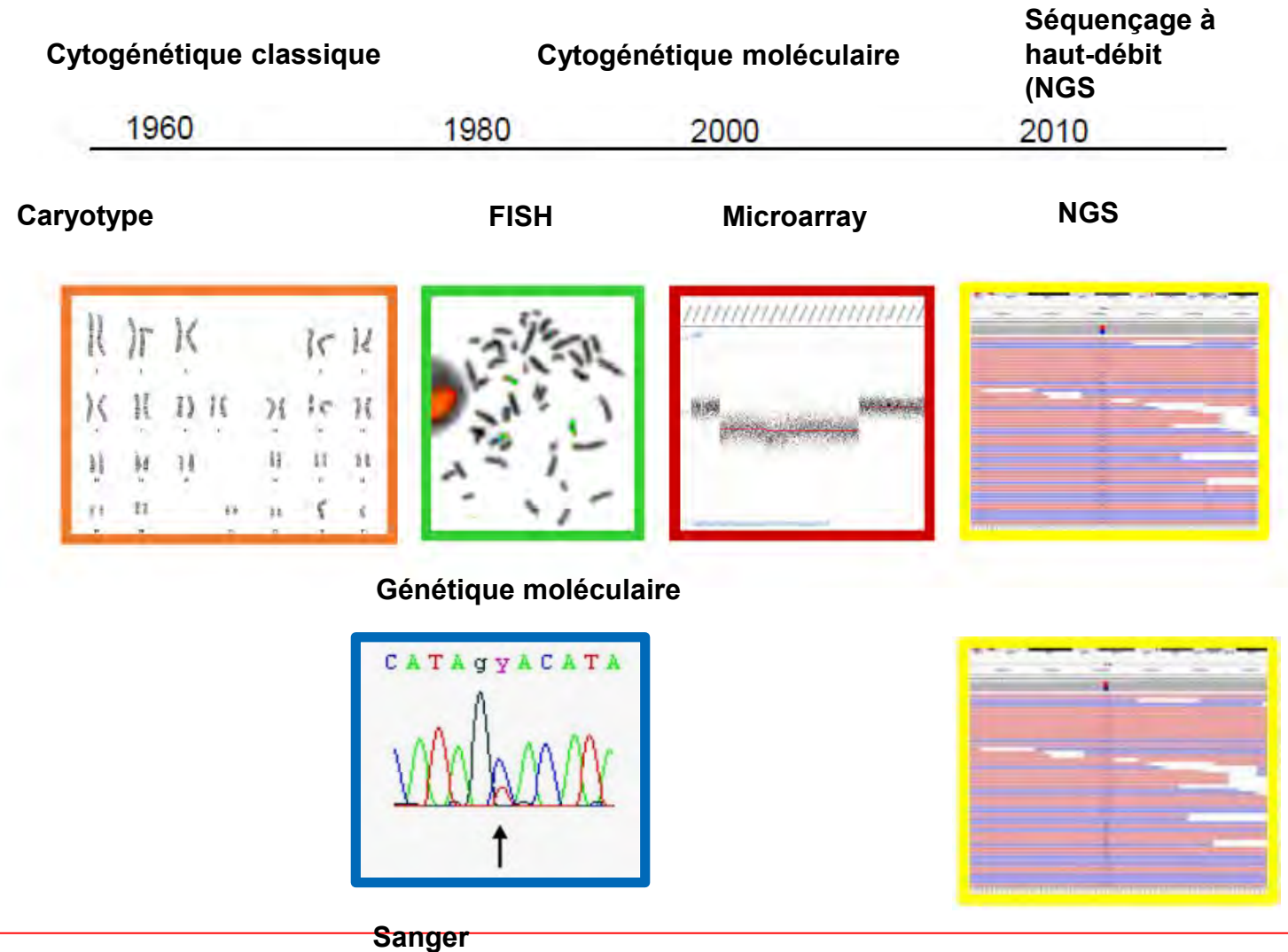
Hôpital du Valais
Spital Wallis



Institut Central des Hôpitaux
Zentralinstitut der Spitäler



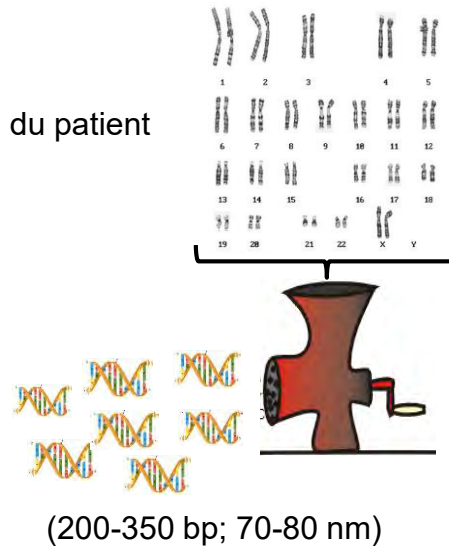
Méthodes de diagnostic génétique



Tests génétiques par NGS

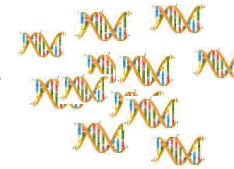
1.

ADN du patient



Fragmentation de l'ADN

2.



WGS: whole
genome sequencing

WES : **whole exome
sequencing** (1.5% of
the genome)

Targeted sequencing

(**Panel de gènes**, par exemple: aortopathies,
pathologies du tissu conjonctif, cardiopathies,
canalopathies, épilepsies, etc.)

Tous les gènes connus pour être associés à
des maladies (**clinical exome**)

Tables gènes

- Panel de gènes AAT + pathologies du tissu conjonctif (60-100 gènes selon le laboratoire)
- **Taux détection** environ 90% en cas de présentation syndromique
- 20% en cas d'AAT isolé
- 6-8% des patients avec AAT familial montrent une mutation de *FBN1*, *TGFBR1*, *TGFBR2*, *SMAD3*, *TGFB2* alors que la clinique n'était pas évocatrice de ces syndromes
- Délai: 2-3 mois

- **Tests génétiques: Liste des analyses OPAS (1.1.2021)**
- **Position no 6210.61** Syndrome de Marfan et autres affections de l'aorte thoracique

Une demande à l'assurance est recommandée

Analyse NGS ≥ 11 gènes, prescription par FMH génétique médicale

- Coût environ 4'000CHF

Consentement



Hôpital du Valais
Spital Wallis



Institut Central des Hôpitaux
Zentralinstitut der Spitäler



Société Suisse
de Génétique
Médicale



Société Suisse
de Génétique
Médicale

Consentement éclairé en vue d'analyses génétiques (lettre d'information 2017)

Page 2 / 2

Zurich, le 22 février 2017

Lettre d'information

Consentement éclairé en vue d'analyses génétiques

Le but d'une analyse génétique est de déceler ou d'exclure une maladie génétique ou une prédisposition génétique à une maladie au moyen d'une analyse du patrimoine héréditaire. Vous trouverez dans ce courrier quelques éléments d'information auxquels vous devriez réfléchir avant de procéder à l'analyse génétique. Vous trouverez également quelques informations sur les méthodes d'analyses et leurs applications.

Avant de procéder à une analyse génétique

Les analyses génétiques sont réalisées à titre volontaire et nécessitent votre consentement éclairé car elles révèlent des résultats très personnels. Avant de procéder à une analyse génétique, nous recommandons que les options, conséquences et limites du test proposé soient discutés dans le cadre d'un conseil génétique.

Il est important que vous preniez le temps de poser toutes vos questions afin de pouvoir décider de la meilleure option pour vous. Voici quelques notions qui devraient être discutées avant de prendre votre décision quant à procéder ou non à un test génétique :

- Importance du test génétique pour la pose du diagnostic, la prise en charge médicale, l'évolution clinique et les mesures préventives et thérapeutiques à disposition pour la maladie testée.
- Implications du test génétique pour les apparentés.
- Fiabilité du test génétique et possibilité d'un résultat non concluant ou inattendu.
- Risque de résultat défavorable ainsi que les décisions et conséquences en découlant (y compris les inconvénients en matière d'assurance).
- Alternatives au test génétique.
- Votre droit de refuser l'analyse génétique proposée.
- Décision quant au matériel génétique restant après le test: conservation pour de futures analyses éventuelles, mise en banque, utilisation dans le cadre de la recherche ou destruction.
- Information sur les coûts et la prise en charge asséculologique du test.

Le prélèvement d'une petite quantité de sang veineux est en général nécessaire pour un test génétique. Il n'est pas nécessaire d'être à jeun. Parfois, un autre tissu peut être utilisé pour le test (peau, muscle, liquide amniotique).

En Suisse, les tests génétiques sont soumis à la loi fédérale sur l'analyse génétique humaine (LAGH RS 810.12).

Domaines d'application des test génétiques

De nos jours, les tests génétiques livrent d'importantes informations dans de nombreux domaines de la médecine. On distingue les domaines suivants :

Les **tests à visée diagnostique** ont pour but de confirmer un diagnostic suspecté cliniquement ou de poser un diagnostic clair, permettant ainsi d'orienter la prise en charge médicale.

Les **tests prédictifs et présymptomatiques** permettent de dire si une personne en bonne santé est à risque de développer une maladie génétique spécifique.

Les **analyses prénatales** permettent de déceler, de confirmer ou d'exclure une maladie génétique chez le fœtus. On distingue les tests non invasifs (par exemple NIPT) des tests invasifs (par exemple amniocentèse).

Les **analyses familiales** permettent de déterminer si un apparenté, symptomatique ou non, est porteur d'un changement génétique déjà connu dans la famille et s'il est à risque de le transmettre à sa descendance.

Les **analyses somatiques** ont pour but de déceler une anomalie génétique dans un tissu spécifique, par exemple dans du matériel tumoral. Ceci permet d'obtenir en premier lieu des informations sur le pronostic et la thérapie du cancer en question, mais peut également déceler une prédisposition familiale pour un cancer.

Bases de génétique et méthodes d'analyse

Le patrimoine génétique humain (ADN) est présent dans le noyau de toute cellule du corps. Il consiste en 23 paires de chromosomes dont une paire de chromosomes sexuels (XX chez la femme, XY chez l'homme). Environ 20'000 paires de gènes sont alignés sur les chromosomes. Il existe également quelques rares gènes situés à l'extérieur du noyau cellulaire, au niveau des mitochondries. L'ensemble de nos gènes constitue le plan qui détermine la structure et le métabolisme du corps humain. Des modifications de ce plan peuvent être à l'origine de maladies. Certains changements génétiques causent une maladie alors que d'autres ne sont que des facteurs de risque pour une pathologie. Il existe deux niveaux de modifications génétiques :

Les **changements chromosomiques**: modifications du nombre ou de la structure des chromosomes (anomalies chromosomiques). De grosses anomalies chromosomiques sont en général décelées par analyse chromosomique microscopique (caryotype). Les anomalies chromosomiques de petite taille peuvent également être à l'origine de maladies sévères et ne peuvent être décelées que par analyse chromosomique à haute résolution (caryotype moléculaire).

Les **changements dans les gènes**: modifications dans la séquence d'ADN à l'origine d'une maladie (mutations génétiques). Les mutations génétiques peuvent être décelées par plusieurs types d'analyses de génétique moléculaire. La recherche de mutations génétiques peut se limiter à un gène spécifique ou alors concerner un groupe de gènes voire même la totalité du patrimoine génétique (séquençage à haut-débit). L'interprétation des résultats d'une analyse complète du patrimoine génétique est très complexe. Lorsque de nombreux gènes sont analysés en même temps, il existe le risque de déceler des anomalies génétiques qui ne sont pas en relation avec la maladie recherchée (résultats inattendus) ou alors de déceler des changements génétiques dont les connaissances actuelles ne permettent pas d'affirmer s'ils sont ou non en lien avec une maladie.



Consentement éclairé en vue d'une ou plusieurs analyses génétiques

Décembre 2015

Nom : _____ Prénom : _____

Date de naissance : _____

Je confirme avoir reçu un conseil génétique qui m'a informé(e) sur les différents aspects des analyses génétiques décrits dans le formulaire « Information au patient », et que j'ai eu suffisamment de temps pour poser des questions et prendre ma décision.

Je donne mon consentement pour l'analyse (les analyses) génétique(s) suivante(s) :

☐ prénatal ☐ postnatal ☐ pré-symptomatique/prédictif

Relative à la **maladie** suivante : _____

Sur le **prélèvement** suivant (p.ex. sang, liquide amniotique, tissu) : _____

Ma décision relative à la transmission d'éventuels résultats supplémentaires moléculaires :

Je désire être informé(e) d'une éventuelle modification génétique lorsqu'elle ap

- Prédilection à une maladie dont les symptômes peuvent être traités, et dont l'évolution peuvent être surveillées et/ou influencées médicalement :

- Prédilection à une maladie pour laquelle il n'existe actuellement pas de traitement :
- Etat de porteur (sain) pour une maladie récessive pouvant survenir dans la descendance ou chez des apparentés :

- Autre : _____

En l'absence de réponse, nous considérerons que vous ne souhaitez pas prendre connaissance de résultats supplémentaires non prévus.

Conservation et utilisation de l'excédent de(s) échantillon(s) et des données :

- Je suis d'accord que mes échantillons et mes données des analyses soient conservés et utilisés ultérieurement. Dans ce cas, ces analyses ne seraient effectuées que dans mon intérêt. La case « Non » implique que vos échantillons seront détruits après l'analyse.
- Je suis d'accord avec la conservation et l'utilisation anonyme de mes données d'amélioration de la qualité des analyses génétiques.

Utilisation de mon échantillon et de mes données pour la recherche :

Par ailleurs, vos échantillons et données des analyses peuvent être utiles pour la recherche. Si vous êtes intéressés par une éventuelle participation à un projet de recherche, vous pouvez l'indiquer ici. Le cas échéant, nous vous recontacterons afin de vous donner plus d'informations. A ce stade, **votre réponse n'implique aucun engagement de votre part.**

- En principe, je suis d'accord que mon échantillon et mes données soient conservés et utilisés pour la recherche. ☐ OUI ☐ NON

Signature : _____ Lieu et date : _____
(parent/représentant légal le cas échéant)

Médecin demandeur :

Conformément à la loi sur l'analyse génétique humaine (LAGH), j'ai dûment expliqué la procédure de l'analyse génétique y compris les limites à la personne nommée ci-dessus et répondu aux questions qu'elle souhaitait poser.

Nom : _____ Prénom : _____

Signature : _____ Lieu et date : _____ Timbre : _____

Ma décision relative à la transmission d'éventuels résultats supplémentaires *non prévus* dans l'analyse génétique moléculaire :

Je désire être informé(e) d'une éventuelle modification génétique lorsqu'elle appartient à la catégorie suivante :

- Prédilection à une maladie dont les symptômes peuvent être traités, et dont l'apparition et l'évolution peuvent être surveillées et/ou influencées médicalement : ☐ OUI ☐ NON

- Prédilection à une maladie pour laquelle il n'existe actuellement pas de traitement : ☐ OUI ☐ NON

- Etat de porteur (sain) pour une maladie récessive pouvant survenir dans la descendance ou chez des apparentés : ☐ OUI ☐ NON

- Autre : _____

En l'absence de réponse, nous considérerons que vous ne souhaitez pas prendre connaissance d'éventuels résultats supplémentaires non prévus.

Classification des variants ACMG, Richards 2015

Classe	Catégorie	Probabilité de la pathogénicité
5	Pathogenic	>99 %
4	Likely pathogenic	90 à 99 %
3	Uncertain (VUS)	10 à 90 %
2	Likely benign	1 à 10 %
1	Benign	<1 %

- **Importance de la pluridisciplinarité**
- **Groupe de soutiens de patients**



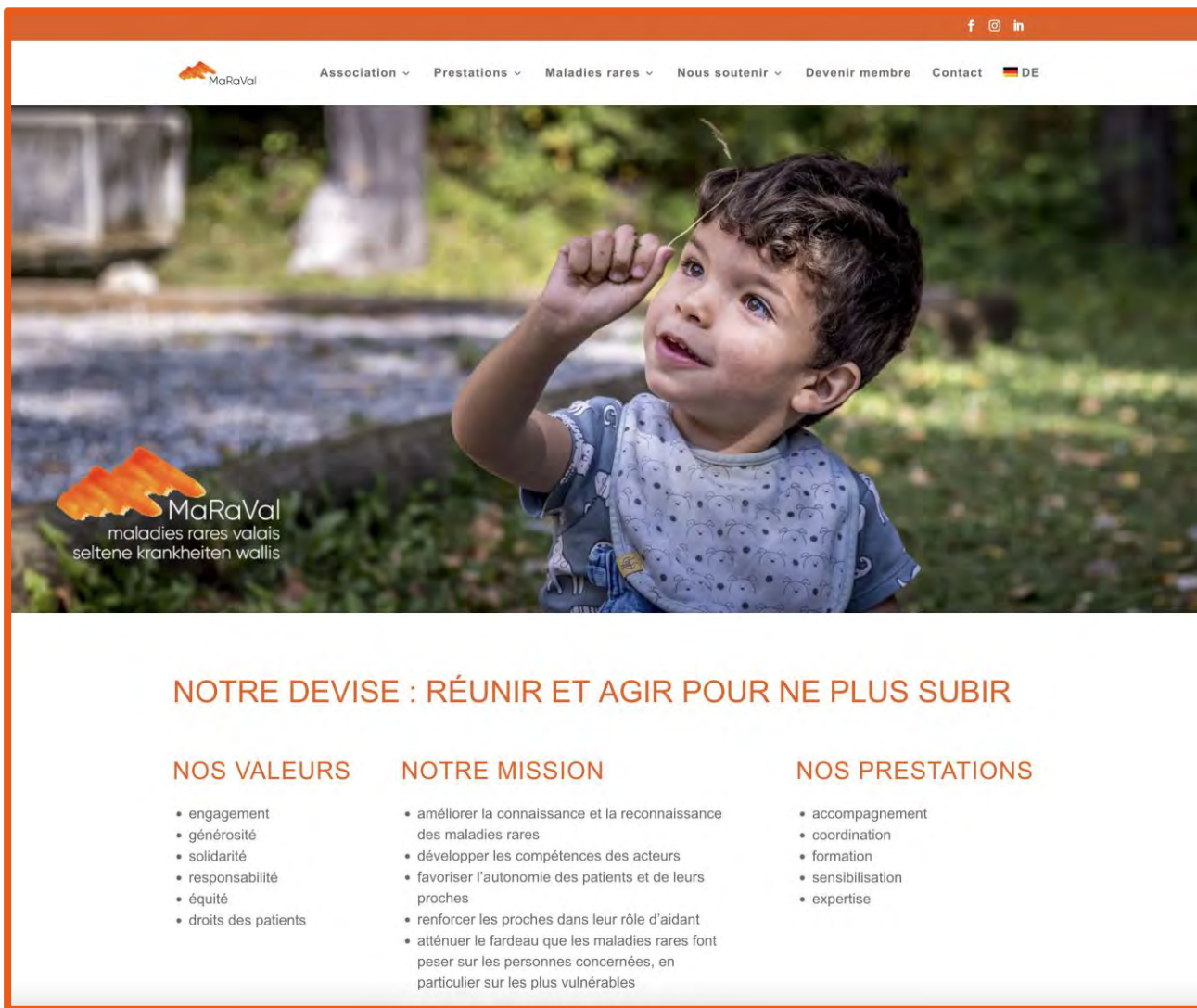
Accompagnement associatif

Plus de 95% des MR ne bénéficient d'aucun traitement
→ accompagnement psychosocial → projet thérapeutique



Réunir et agir pour ne plus subir
Gemeinsam statt einsam

www.maraval.ch

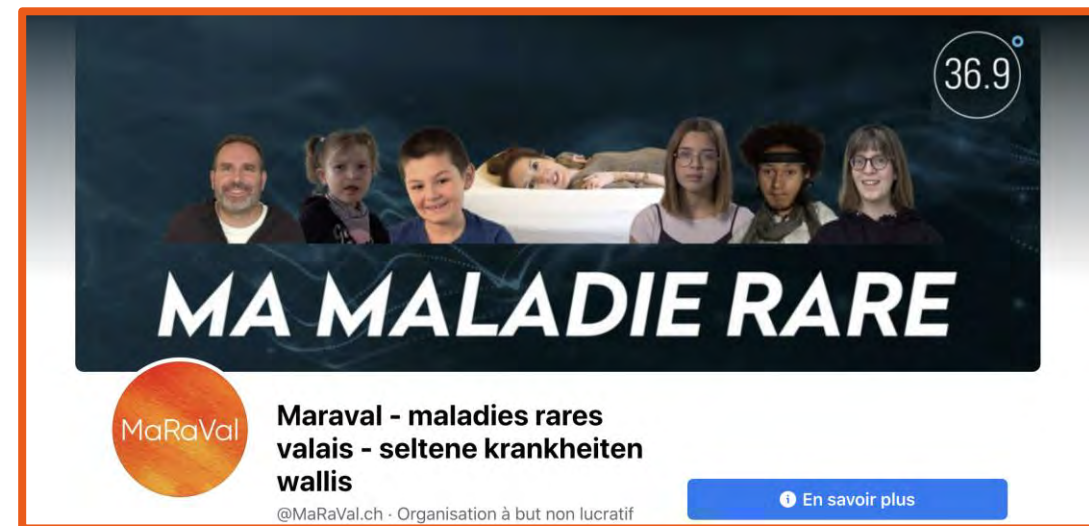


The screenshot shows the Maraval website. At the top, there is a navigation bar with links: Association, Prestations, Maladies rares, Nous soutenir, Devenir membre, and Contact. Below the navigation bar is a large image of a young child holding a stick. The Maraval logo is in the bottom left corner. Below the image, the text 'NOTRE DEVISE : RÉUNIR ET AGIR POUR NE PLUS SUBIR' is displayed. Underneath, there are three columns: 'NOS VALEURS', 'NOTRE MISSION', and 'NOS PRESTATIONS'.

NOTRE DEVISE : RÉUNIR ET AGIR POUR NE PLUS SUBIR

NOS VALEURS	NOTRE MISSION	NOS PRESTATIONS
<ul style="list-style-type: none">• engagement• générosité• solidarité• responsabilité• équité• droits des patients	<ul style="list-style-type: none">• améliorer la connaissance et la reconnaissance des maladies rares• développer les compétences des acteurs• favoriser l'autonomie des patients et de leurs proches• renforcer les proches dans leur rôle d'aidant• atténuer le fardeau que les maladies rares font peser sur les personnes concernées, en particulier sur les plus vulnérables	<ul style="list-style-type: none">• accompagnement• coordination• formation• sensibilisation• expertise

Facebook - LinkedIn
Instagram - YouTube



The Facebook cover photo for 'Ma Maladie Rare' features a group of people, including children and adults, against a dark background. The text 'MA MALADIE RARE' is prominently displayed in white. Below the image, the Maraval logo is shown, followed by the text 'Maraval - maladies rares valais - seltene krankheiten wallis'. A blue button with the text 'En savoir plus' is also visible.

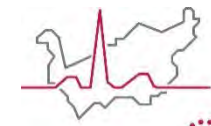
MA MALADIE RARE

Maraval - maladies rares
valais - seltene krankheiten
wallis

[En savoir plus](#)

+ 41 27 321 27 47 Valais romand
+ 41 77 471 20 61 Haut-Valais
contact@maraval.ch

Exemple



Hôpital du Valais
Spital Wallis



Institut Central des Hôpitaux
Zentralinstitut der Spitäler

- **N. 3 ans**
- **Hernie inguinales récidivantes**
- **Hyperlaxité**
- **Luxation bilatérale du cristalin**
- **Dilatation aorte ascendante**
- **Dysmorphie faciale**
- **1ère enfant de parents sains, non consanguins. Anamnèse familiale sans particularité!**
- **Forte suspicion de syndrome de Marfan**



Exemple

- Père, 36 ans, syndrome d'apnée du sommeil, obésité, en bonne santé...
- 185 cm, envergure 197 cm, *striae atrophicae*, souple...
- Echocardiographie: Dilatation de l'aorte ascendente 58 mm (Z-Score 7.9):
- Therapie avec Propanolol + Losartan + Indication urgente à une opération prophylactique Aortenwurzel-Ersatz



Exemple



Hôpital du Valais
Spital Wallis



Institut Central des Hôpitaux
Zentralinstitut der Spitäler



- Mutation *FBN1* chez N. et le père
- Risque de récurrence pour de futurs enfants: 50%
- Désir de grossesse, diagnostic génétique prénatal ou préimplantatoire?
- Test ciblé du bébé à la naissance?
- Test génétique ciblé des apparentés: *de novo* chez le papa.

Qui référer en génétique?

- **Suspicion syndromique**
- **Histoire familiale positive**
- **AAT <60 ans**

Diagnostic génétique posé

- **Test génétique prédictif des apparentés**
- **Souhait de grossesse**

Qui référer en génétique?

FIGURE 17 Evaluation and Genetic Testing Protocol for Patients With TAD

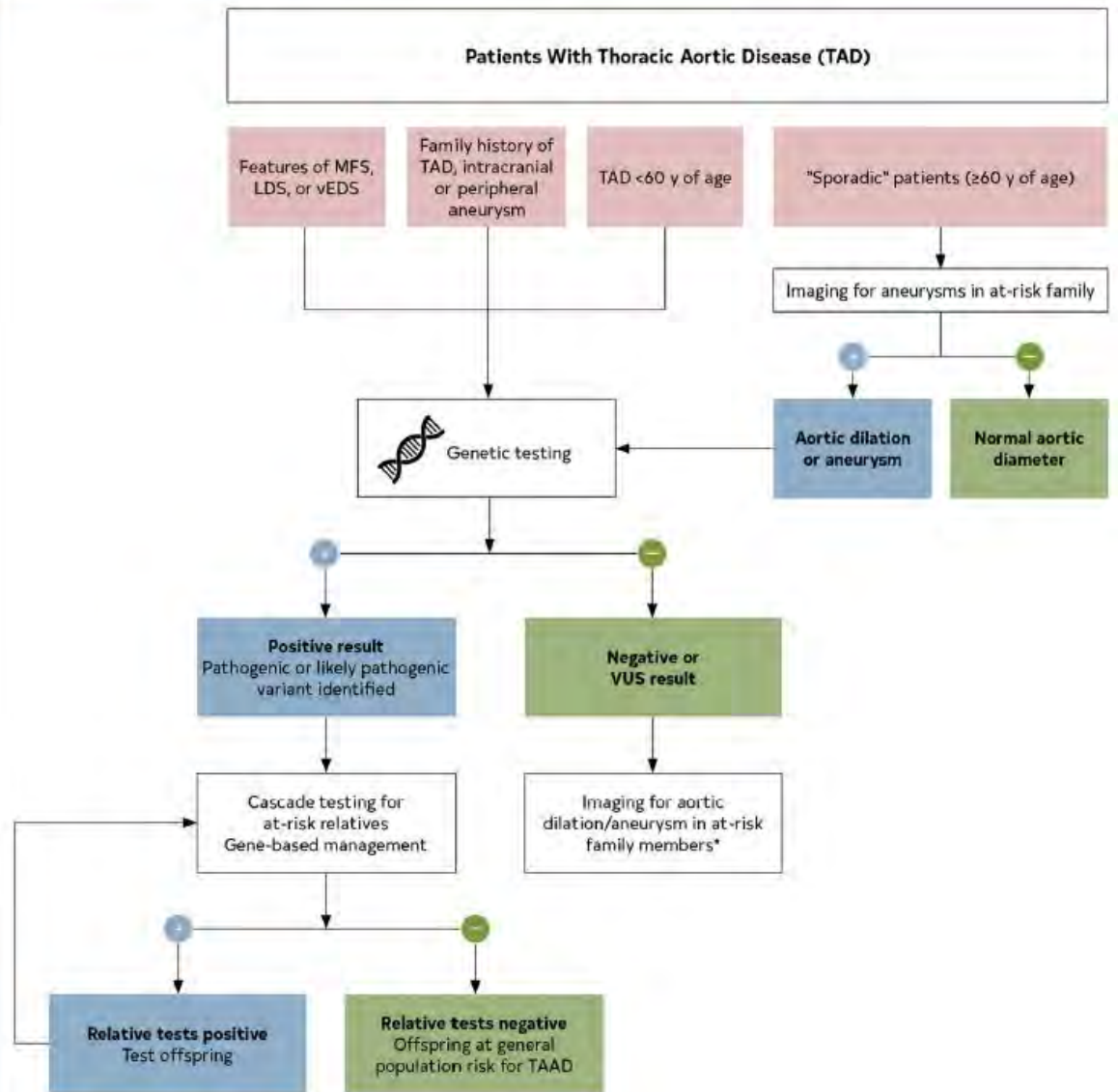


TABLE 8 Risk Factors for Familial TAD

TAD and syndromic features of Marfan syndrome, Loeys-Dietz syndrome, or vascular Ehlers-Danlos syndrome

TAD presenting at age <60 y

A family history of either TAD or peripheral/intracranial aneurysms in a first- or second-degree relative

A history of unexplained sudden death at a relatively young age in a first- or second-degree relative

CLINICAL PRACTICE GUIDELINE

2022 ACC/AHA Guideline for the
Diagnosis and Management of
Aortic Disease

Merci pour votre attention!!!

- Claudine.Rieubland@hopitalvs.ch
- Consultation de génétique médicale: Tel: 027/603 66 77



Arianna Bonfanti
Conseillère en génétique

TABLE 34
**Prophylactic Aortic Surgery Before Pregnancy
in Women With Aortopathic Conditions**

Condition	Surgical Threshold Before Pregnancy* by Aortic Diameter (cm) or Aortic Size Index (cm/m ²)
Marfan syndrome	≥4.5 cm
Marfan syndrome with risk factors (rapid aortic growth of ≥0.3 cm/y; family history of aortic dissection)	4.0–4.5 cm
Loeys-Dietz syndrome (attributable to pathogenic variants in <i>TGFBR1</i> , <i>TGFBR2</i> , or <i>SMAD3</i>)	≥4.0 cm
Loeys-Dietz syndrome (attributable to pathogenic variants in <i>TGFB2</i> or <i>TGFB3</i>)	≥4.5 cm
Nonsyndromic heritable thoracic aortic disease	≥4.5 cm†
Turner syndrome	≥2.5 cm/m ²
Bicuspid aortic valve	≥5.0 cm‡