

Gêniris, Paris le 6 décembre 2008

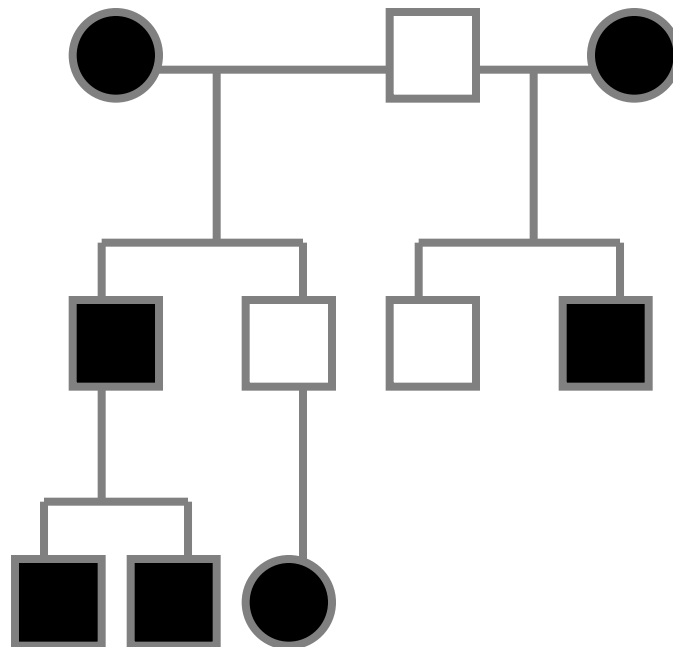
Intérêt d'une consultation de génétique ?



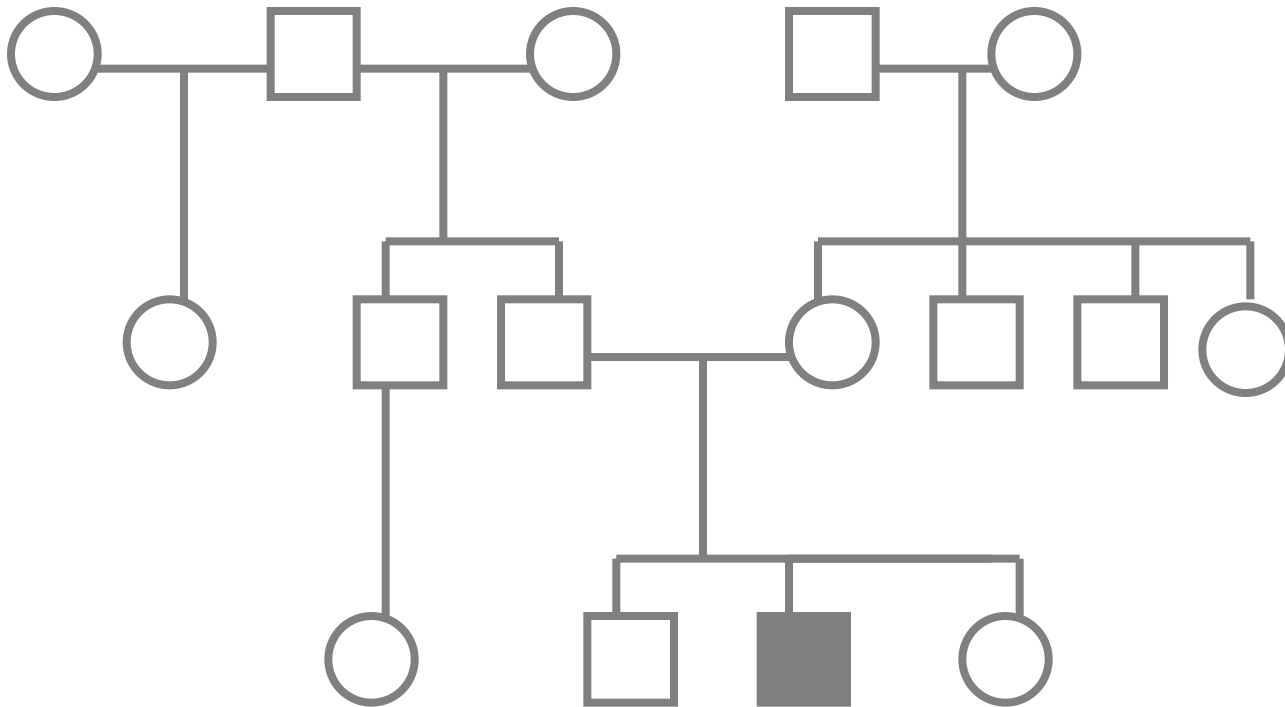
M. Holder-Espinasse
Service de Génétique Clinique
Hôpital Jeanne de Flandre
CHRU de Lille

Familial ? Génétique ? Héritaire?

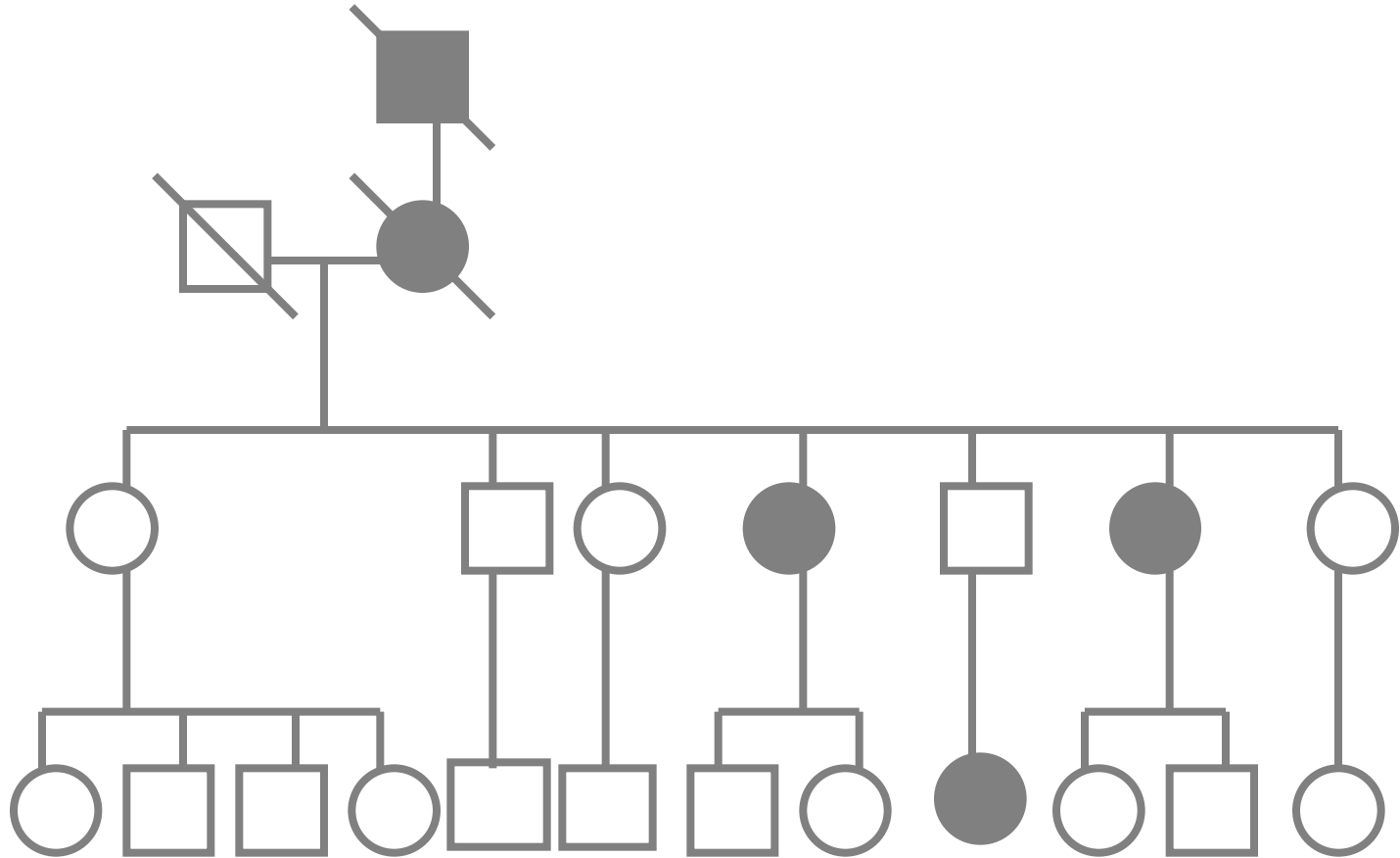
- Une maladie familiale n'est pas toujours d'origine génétique (environnement)

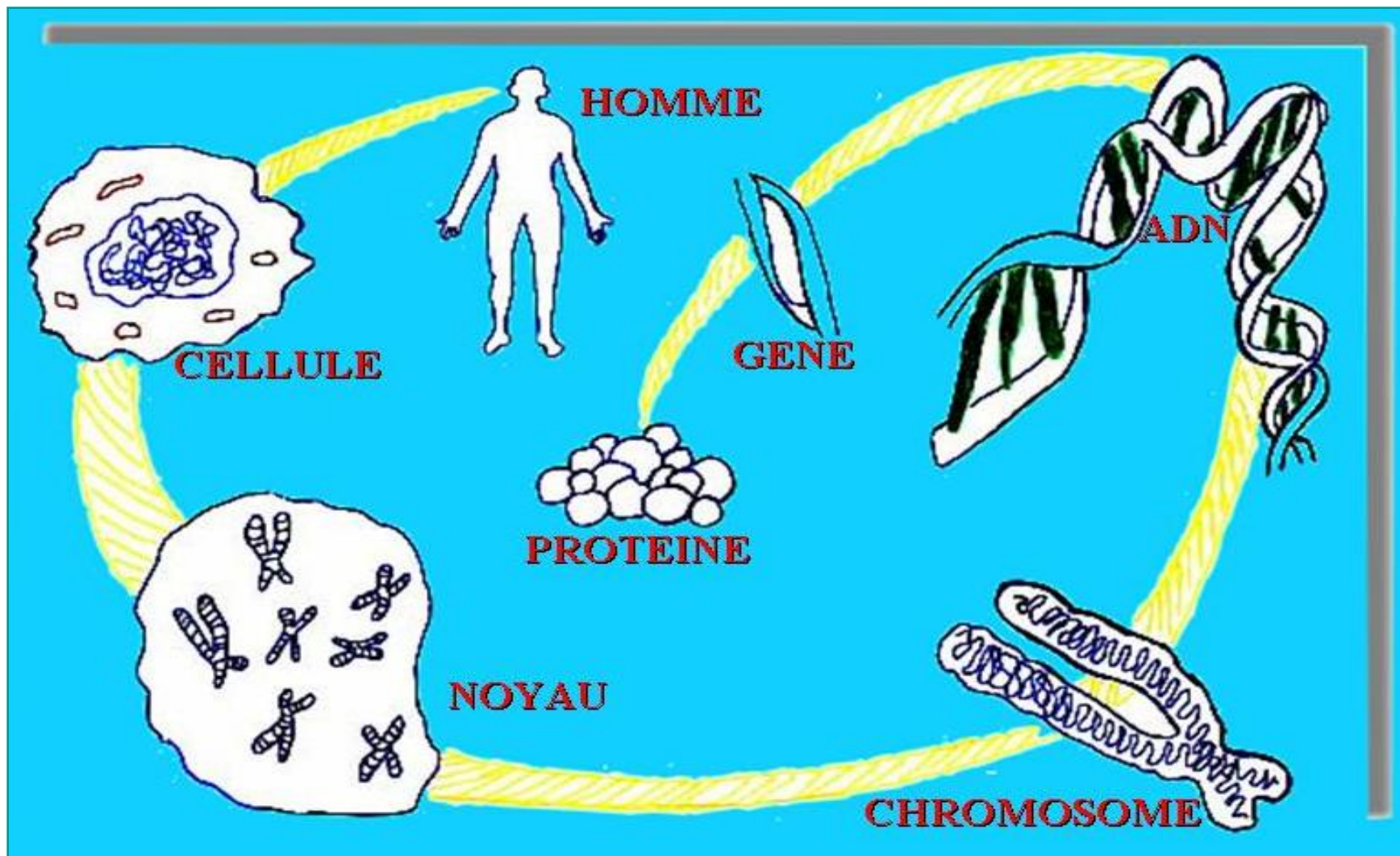


- Une maladie génétique n'est pas toujours héréditaire (elle peut survenir par «mutation accidentelle»)



- Une maladie héréditaire peut ne pas toujours s'exprimer (variabilité d'expression, pénétrance incomplète)





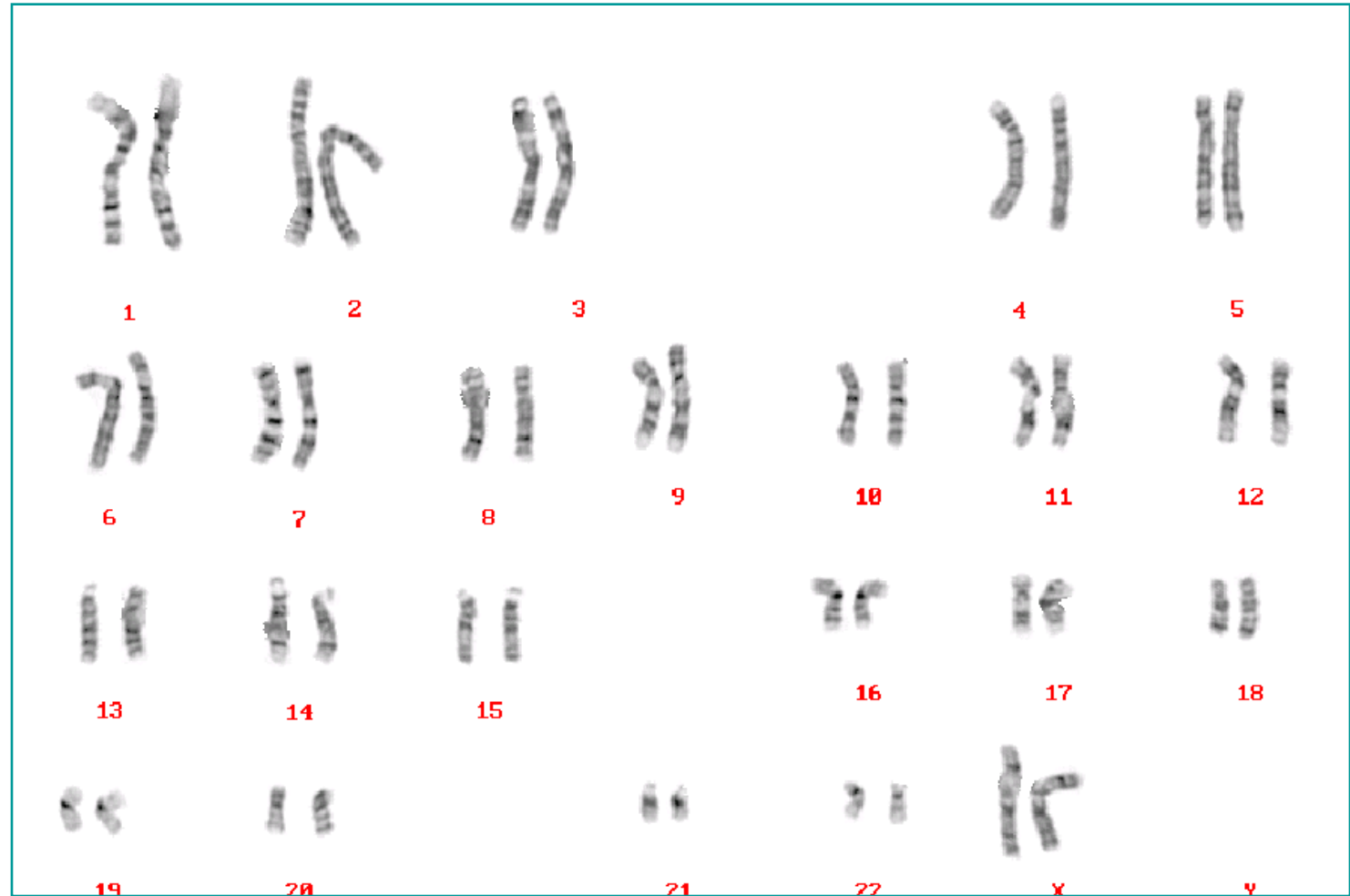
Étude des chromosomes

- Caryotype
- FISH

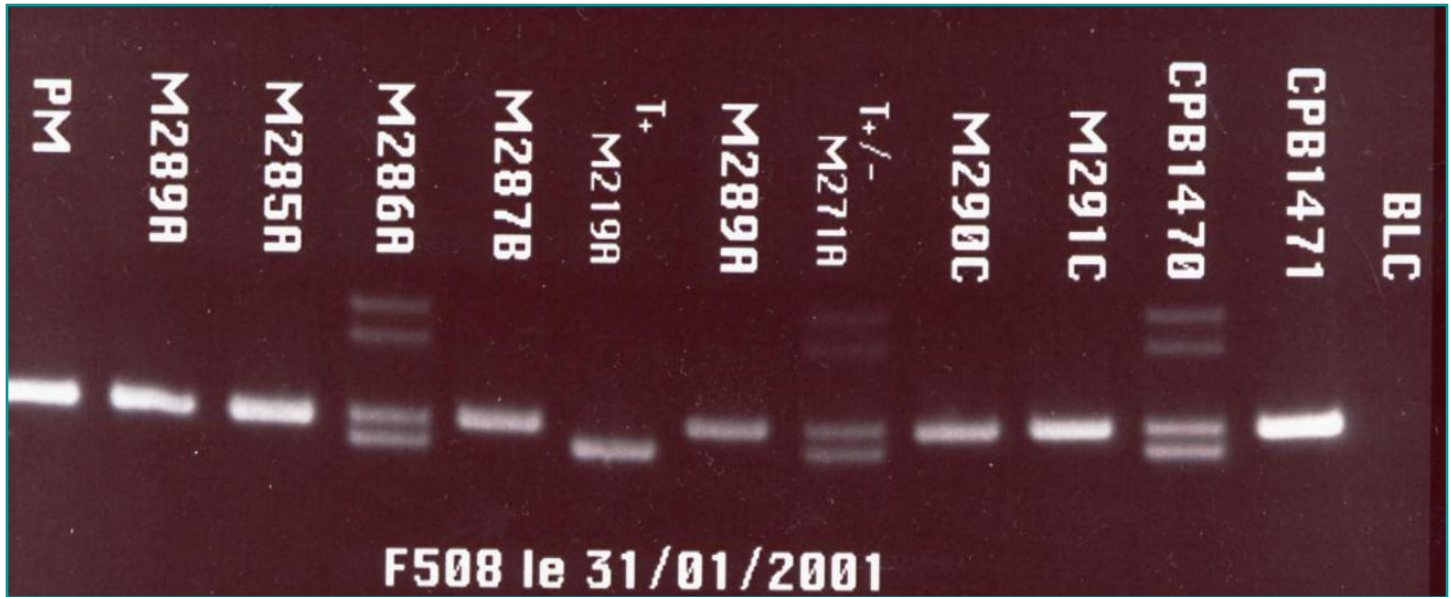
Étude des gènes

- Biologie moléculaire (20000 gènes, 600 milliards de cellules, 200 tissus)

• Caryotype



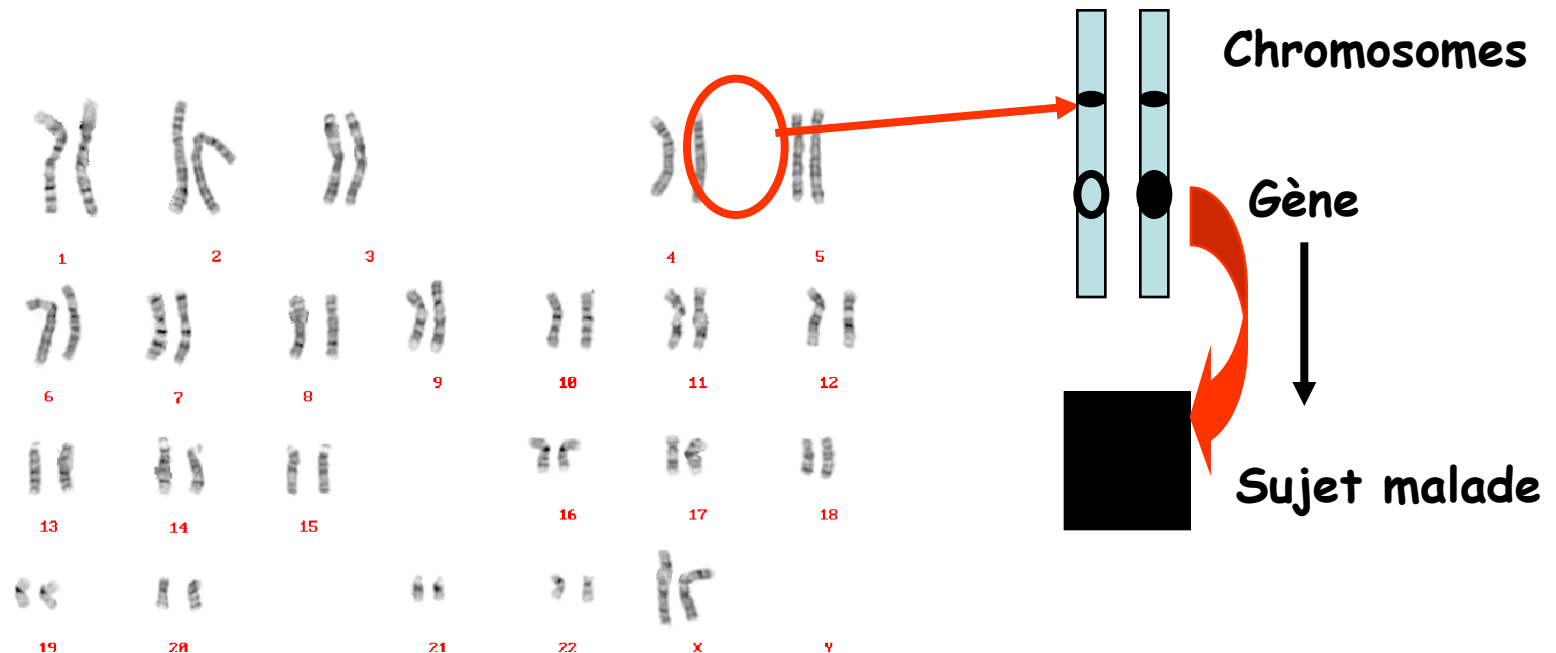
- Biologie moléculaire



Comment une anomalie génétique peut-elle être transmise ?

Autosome: chromosomes 1-22,
indépendant du sexe

Dominant: se dit d'un allèle ou gène
qui, à l'état hétérozygote,
conditionne le phénotype

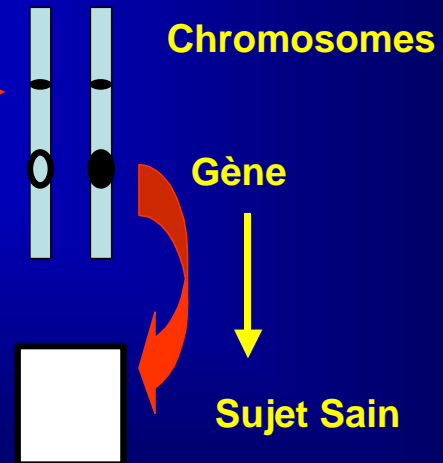
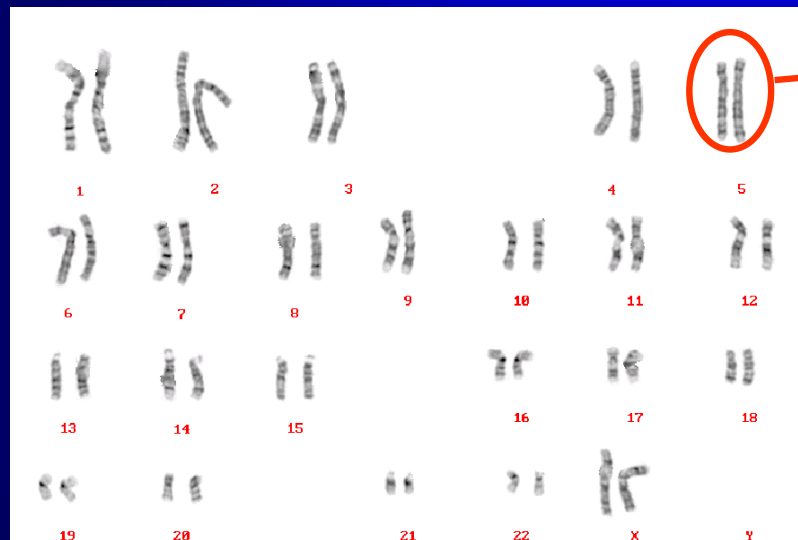


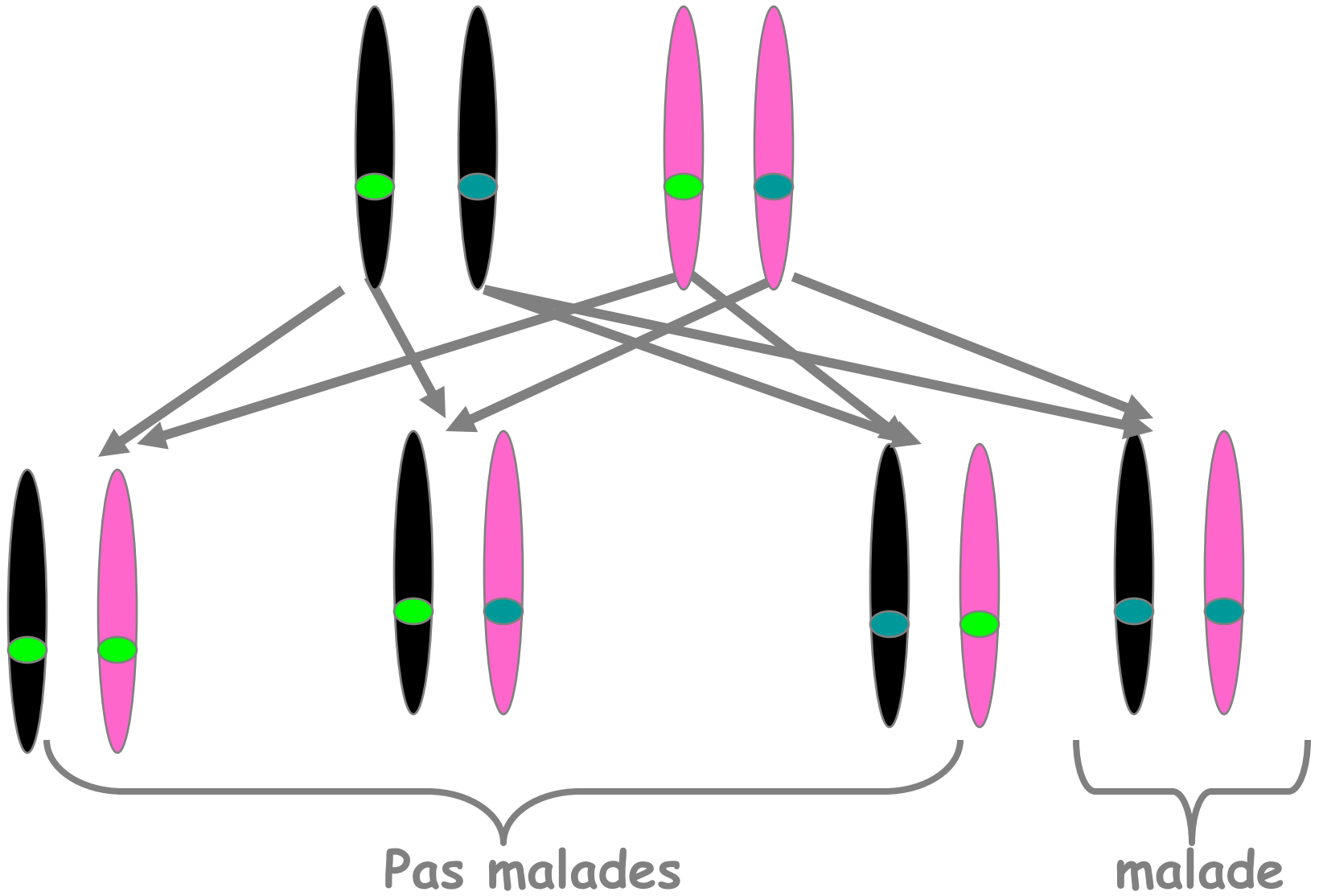
Comment une anomalie génétique peut-elle être transmise ?

HEREDITE AUTOSOMIQUE RECESSIVE

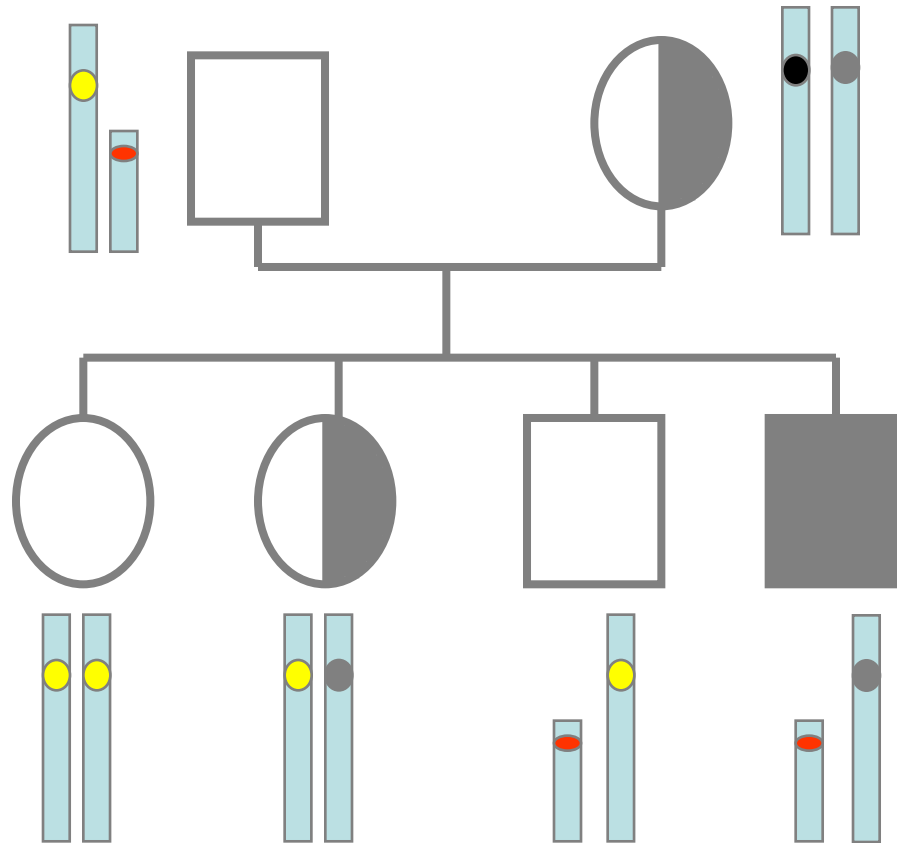
Autosome: chromosomes 1-22,
indépendant du sexe

Récessif: se dit d'un allèle ou gène
qui, à l'état hétérozygote,
NE conditionne PAS le phénotype





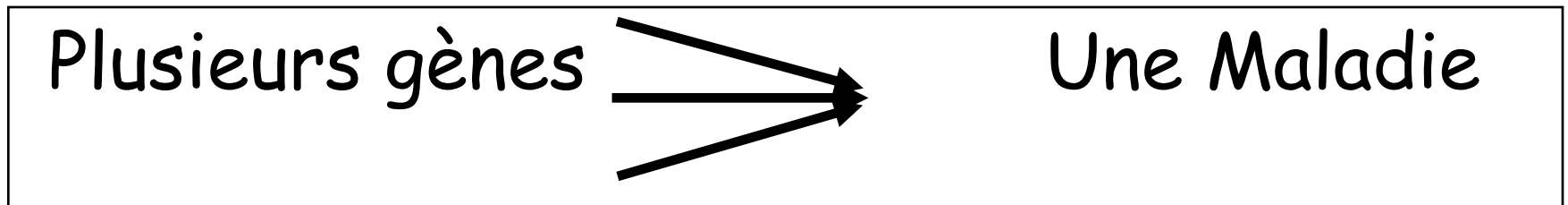
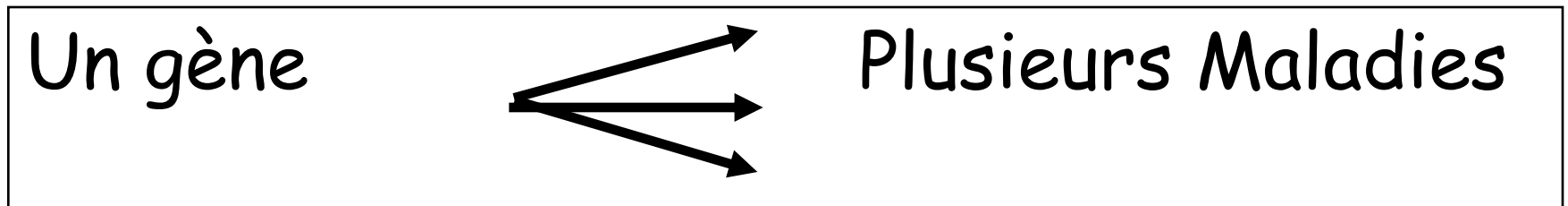
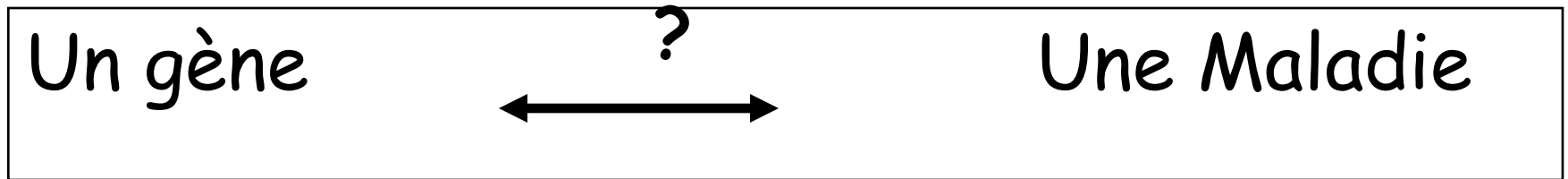
- Plus rarement «RECESSIVE LIEE A L'X»



50% de filles conductrices

50% de fils malades

Modes de transmission : connaissances récentes



Pourquoi une consultation de Génétique ?



Pourquoi une consultation de Génétique ?

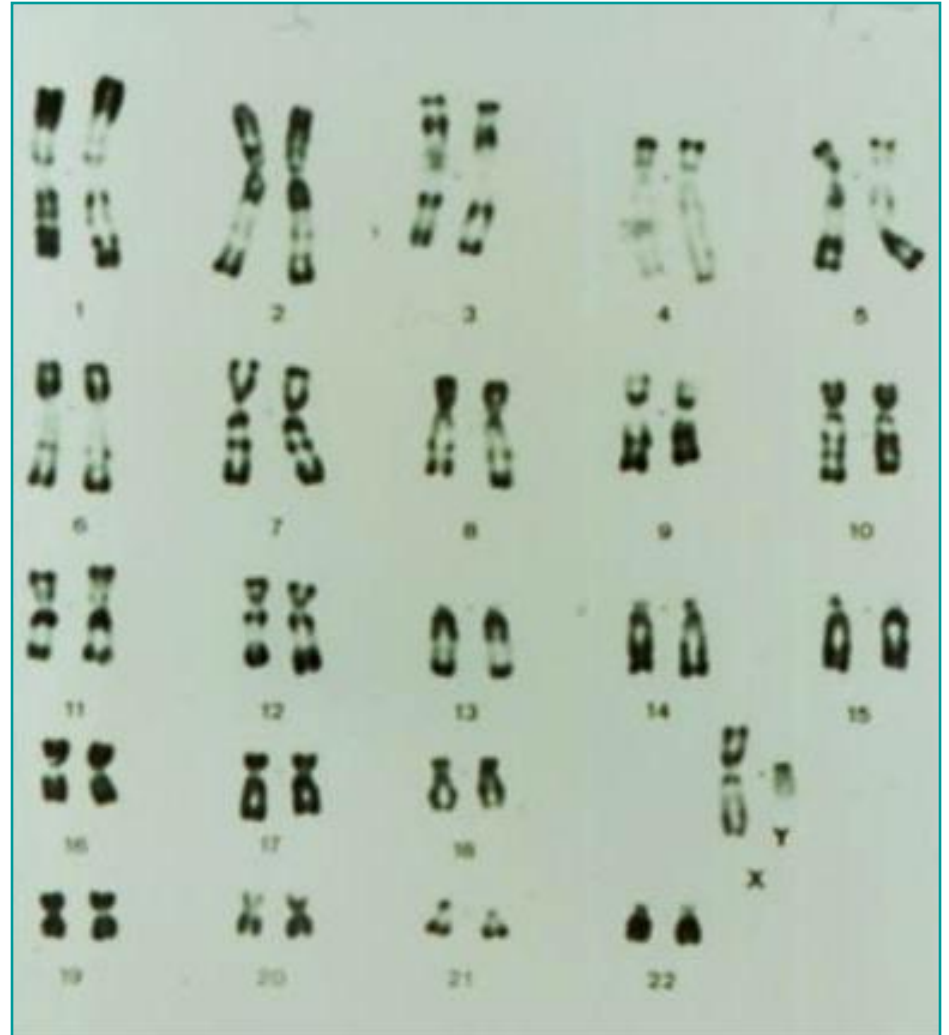
- Savoir quel type de maladie est concernée
- A programmer dès qu'un diagnostic est établi ou dès lors que l'on suspecte une maladie génétique
- Chercher l'anomalie génétique responsable de la maladie dans la famille lorsque c'est possible

Comment se déroule la consultation de Génétique ?

- Elle doit d'abord concerner le malade
- Le généticien
 - Vérifie le diagnostic (il a besoin de tous les documents médicaux)
 - Établit l'arbre généalogique à partir de l'histoire familiale
 - Explique quelle maladie génétique est en cause dans la famille, comment elle se transmet et quelle analyse génétique peut être réalisée
- Un **prélèvement sanguin** est réalisé si le gène est identifié

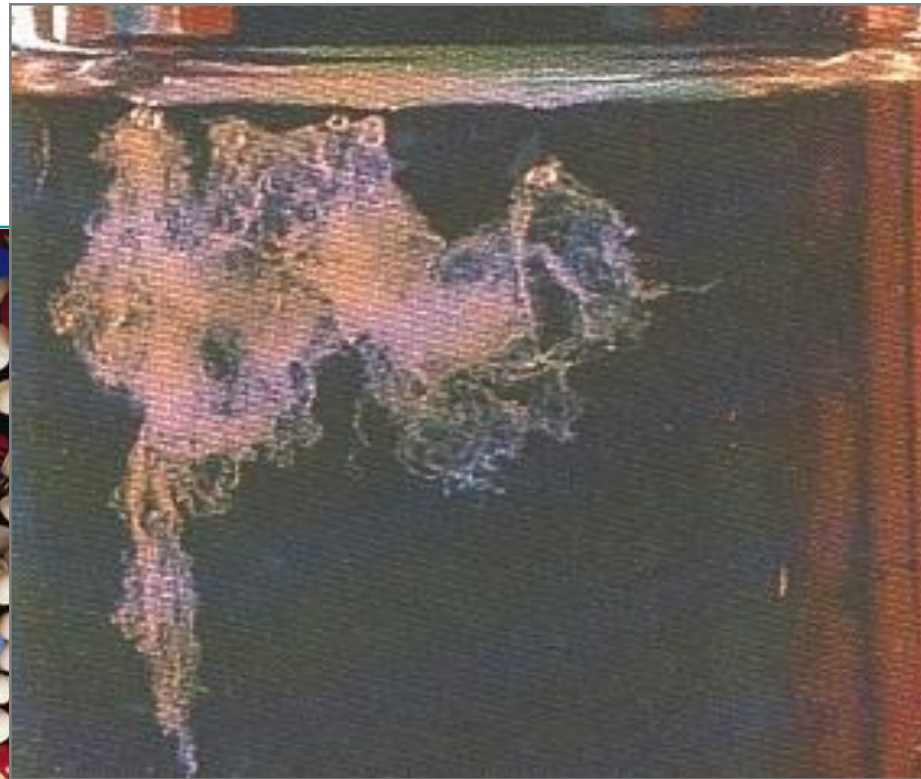
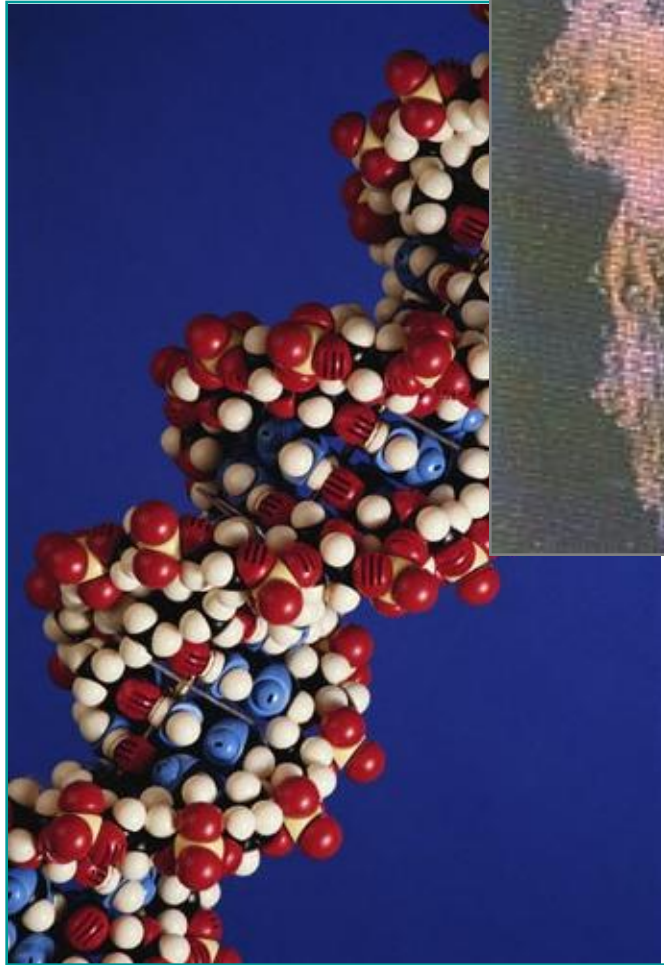
Comment rechercher une anomalie génétique ?

- Il ne s'agit pas d'anomalie des chromosomes visible sur un caryotype



Comment rechercher une anomalie génétique ?

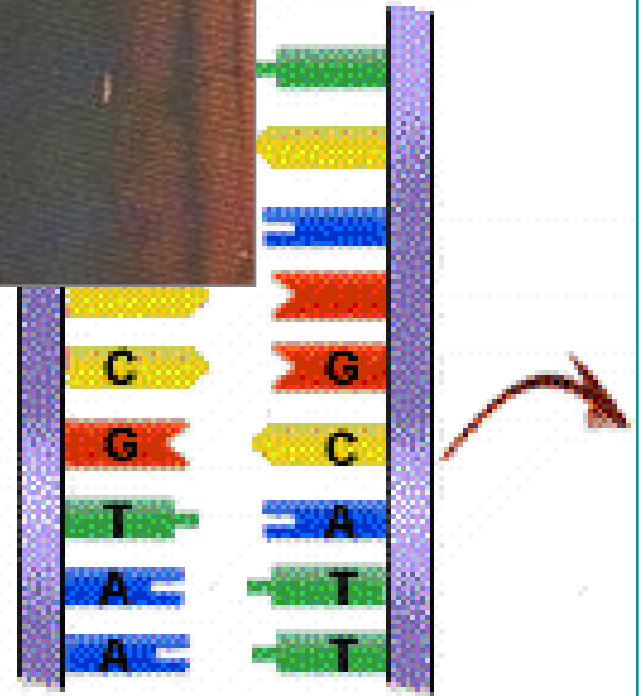
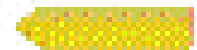
- Connaître un gène ne suffit pas pour mettre à la disposition des malades un test diagnostique de la maladie qui en dépend.
- La génétique moléculaire repose sur des techniques très complexes qui ont leurs limites



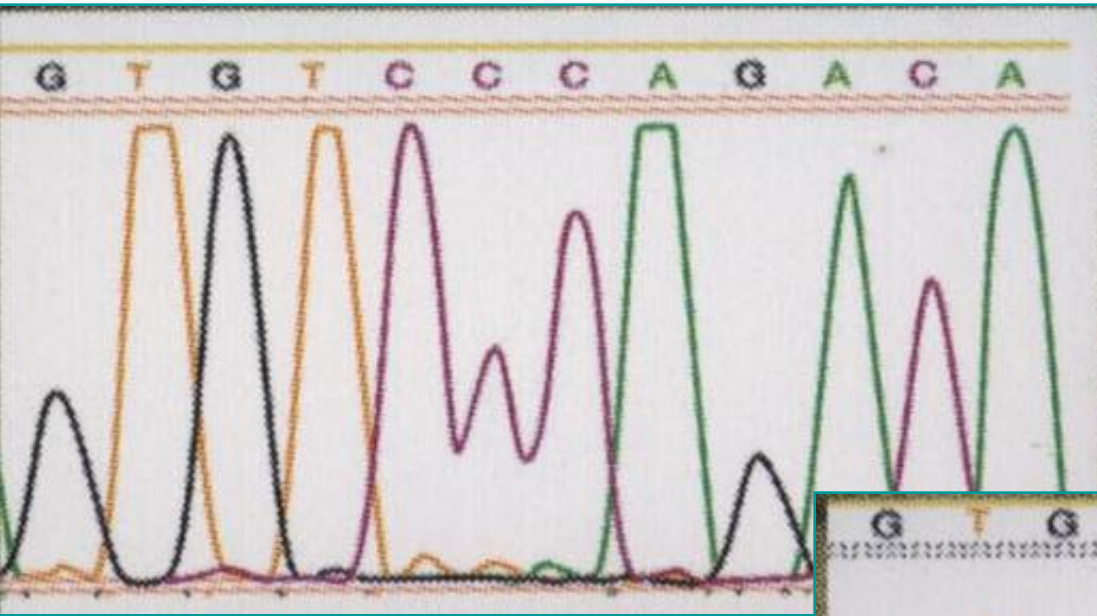
thymine (T)



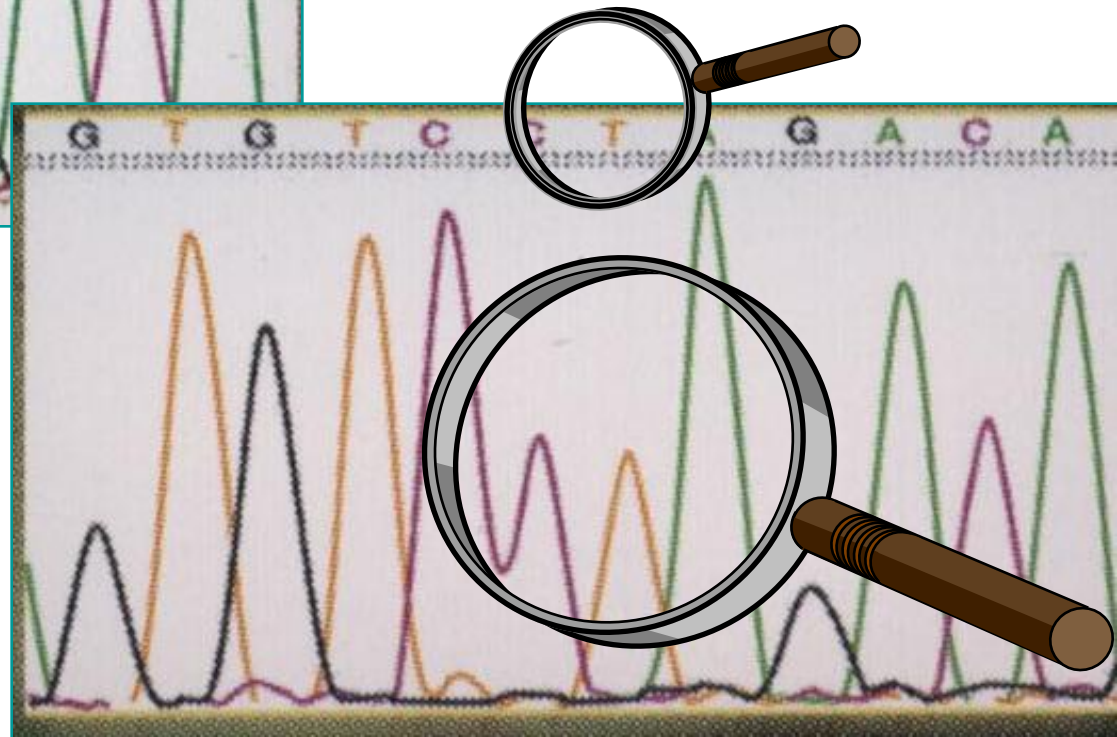
cytosine (C)



- Il faut utiliser des techniques complexes d'étude de l'ADN => recherches longues et coûteuses



- Qui peuvent ne pas aboutir



Pourquoi étudier le gène impliqué ?

- Le diagnostic est clinique
- Pourquoi alors chercher l'anomalie moléculaire ?

Anomalie génétique identifiée

- Pour confirmer le diagnostic
- Pour s'assurer qu'il n'y pas d'anomalies « associées »
- Pour fournir un conseil génétique « éclairé »
- La demande concerne régulièrement les parents, la fratrie de la personne malade, qui s'interrogent pour leur descendance, les oncles et tantes, mais aussi quelquefois des apparentés plus éloignés.

- **Réalisation des analyses** par un laboratoire et un médecin agréés par le ministère
- **Prescription des analyses** par un généticien dans une équipe multidisciplinaire déclarée au ministère

La prise en charge en génétique

- Médecine un peu «particulière»
- Qui ne permet pas de «réparer» l'anomalie génétique
- Mais qui permet
 - D'apporter un diagnostic, une explication «rationnelle»
 - De lever des tabous
 - De rassurer les personnes qui n'ont pas hérité de l'anomalie familiale
 - De proposer un diagnostic prénatal lorsque c'est possible

Les difficultés psychologiques ne doivent pas être négligées

D'où l'intérêt

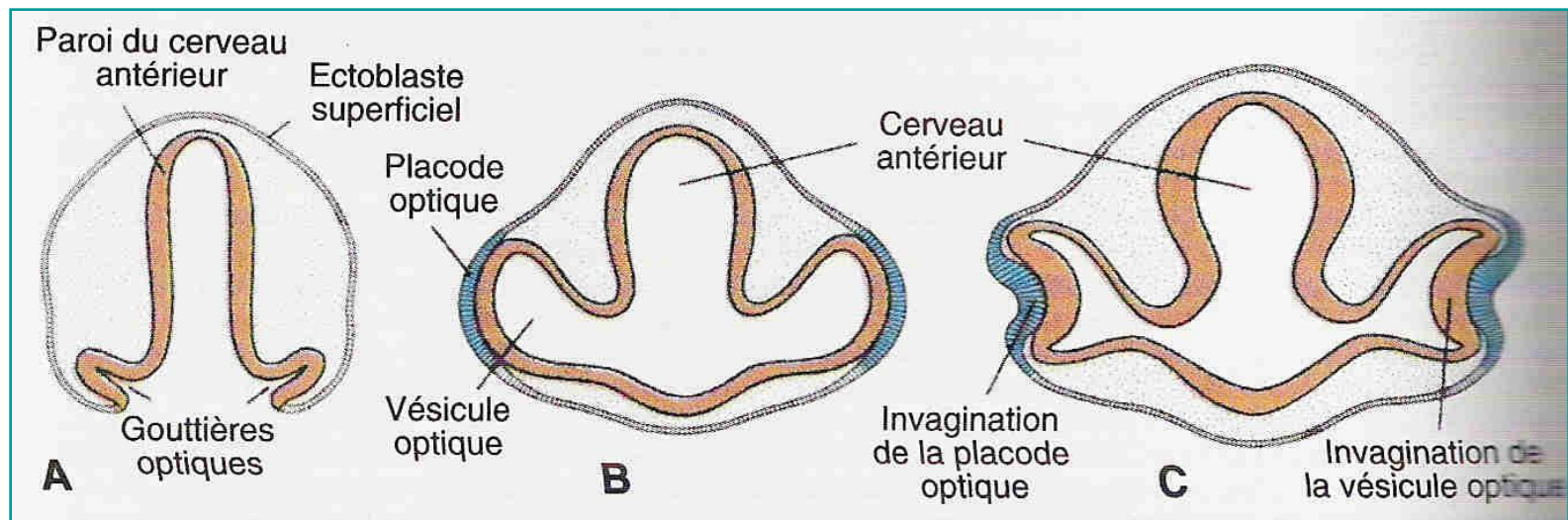
- De l'équipe multidisciplinaire (pédiatre, ophtalmologue, généticien)
- De l'aide d'un psychologue
- Du temps passé lors de ces consultations

Aniridie «isolée»

- Absence totale ou hypoplasie partielle de l'iris
- 1/50000
- Mutation ou délétion du gène PAX6
- Autosomique dominant, variabilité clinique, même intrafamiliale
- Association possible/atteinte rétinienne, cataracte, glaucome, altération cornéenne, nystagmus, strabisme

Bases embryologiques

- Ebauche de l'œil: 4^{ème} semaine de vie foetale

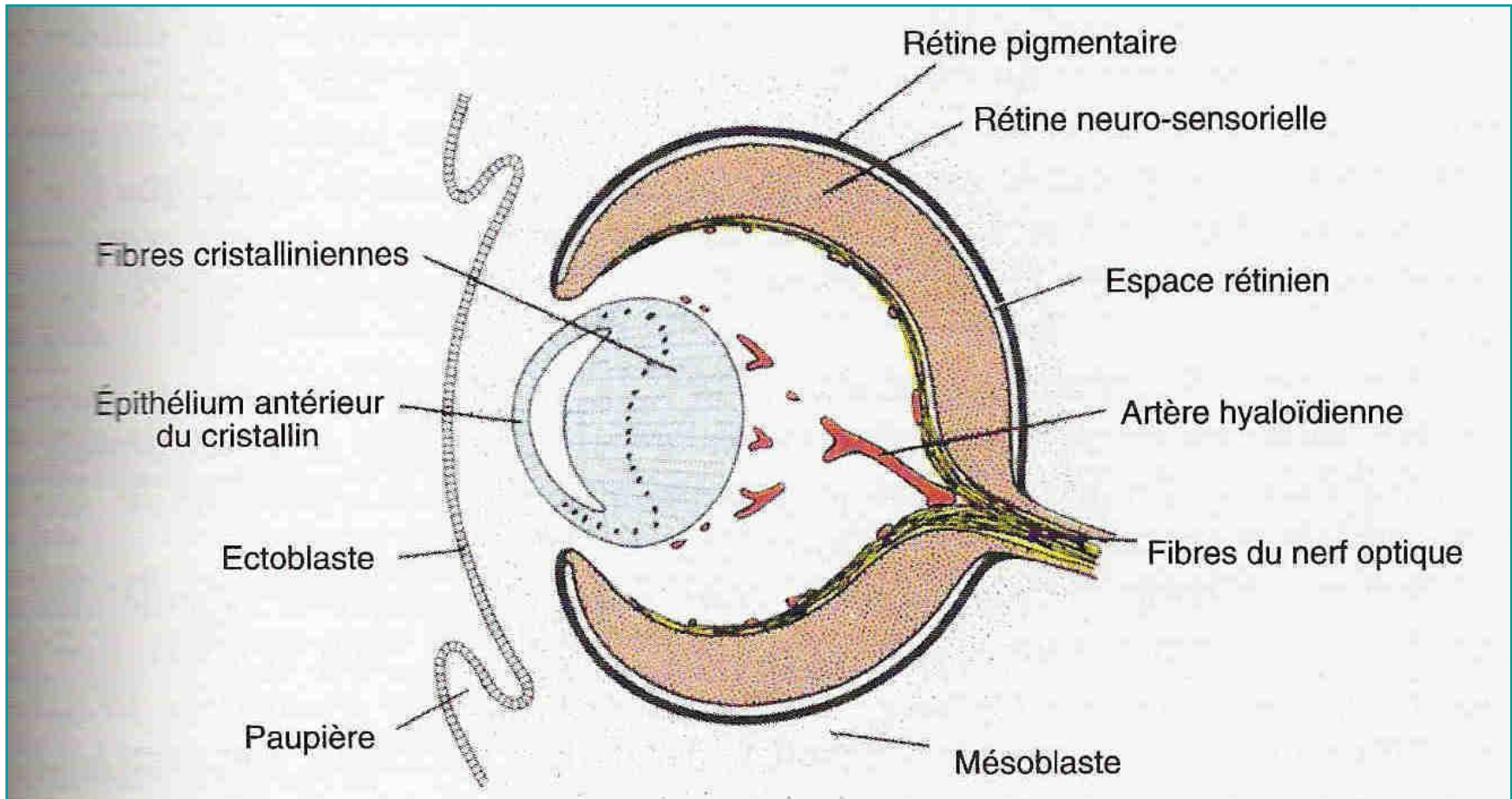


22^{ème} jour

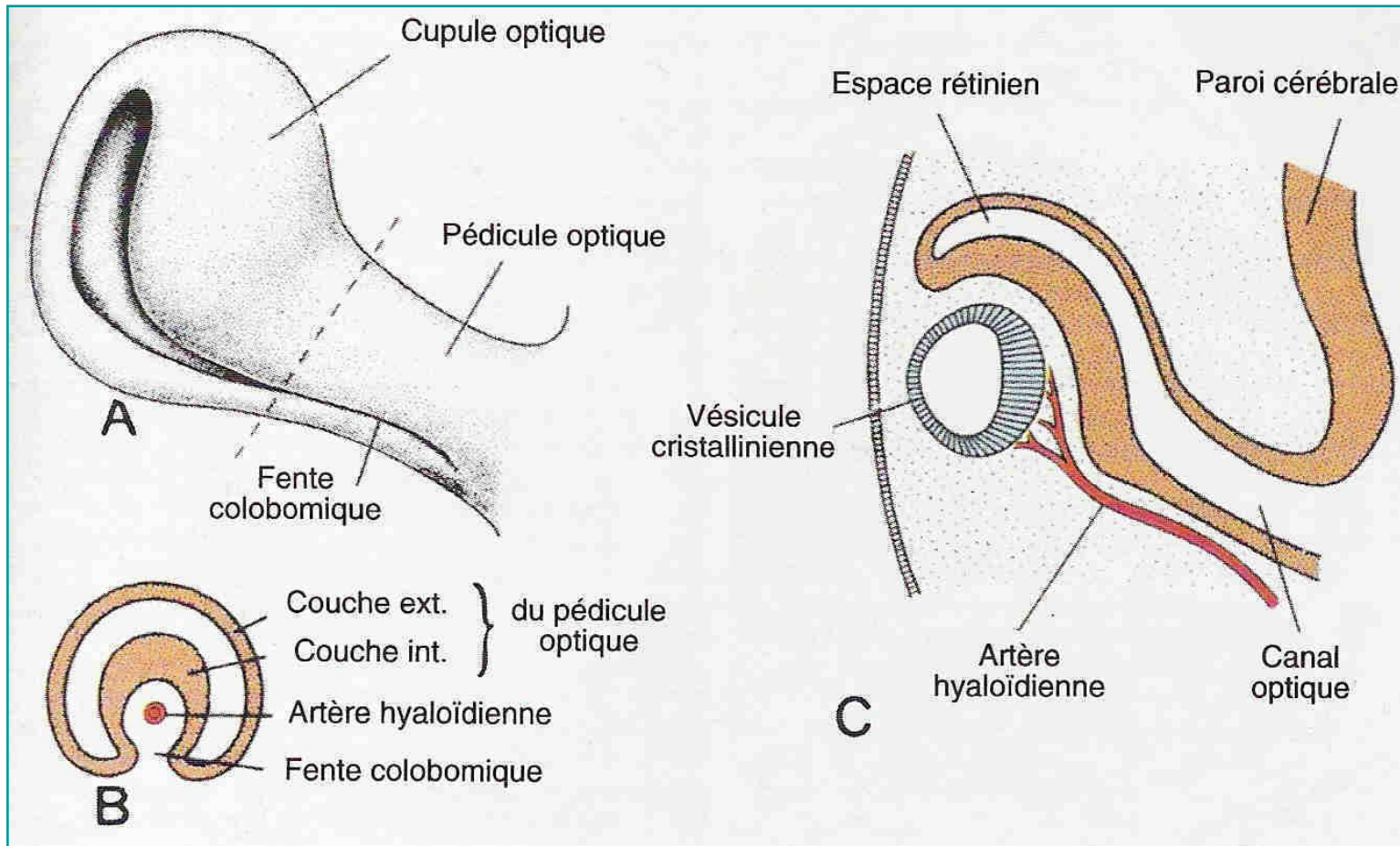
24^{ème} jour

28^{ème} jour

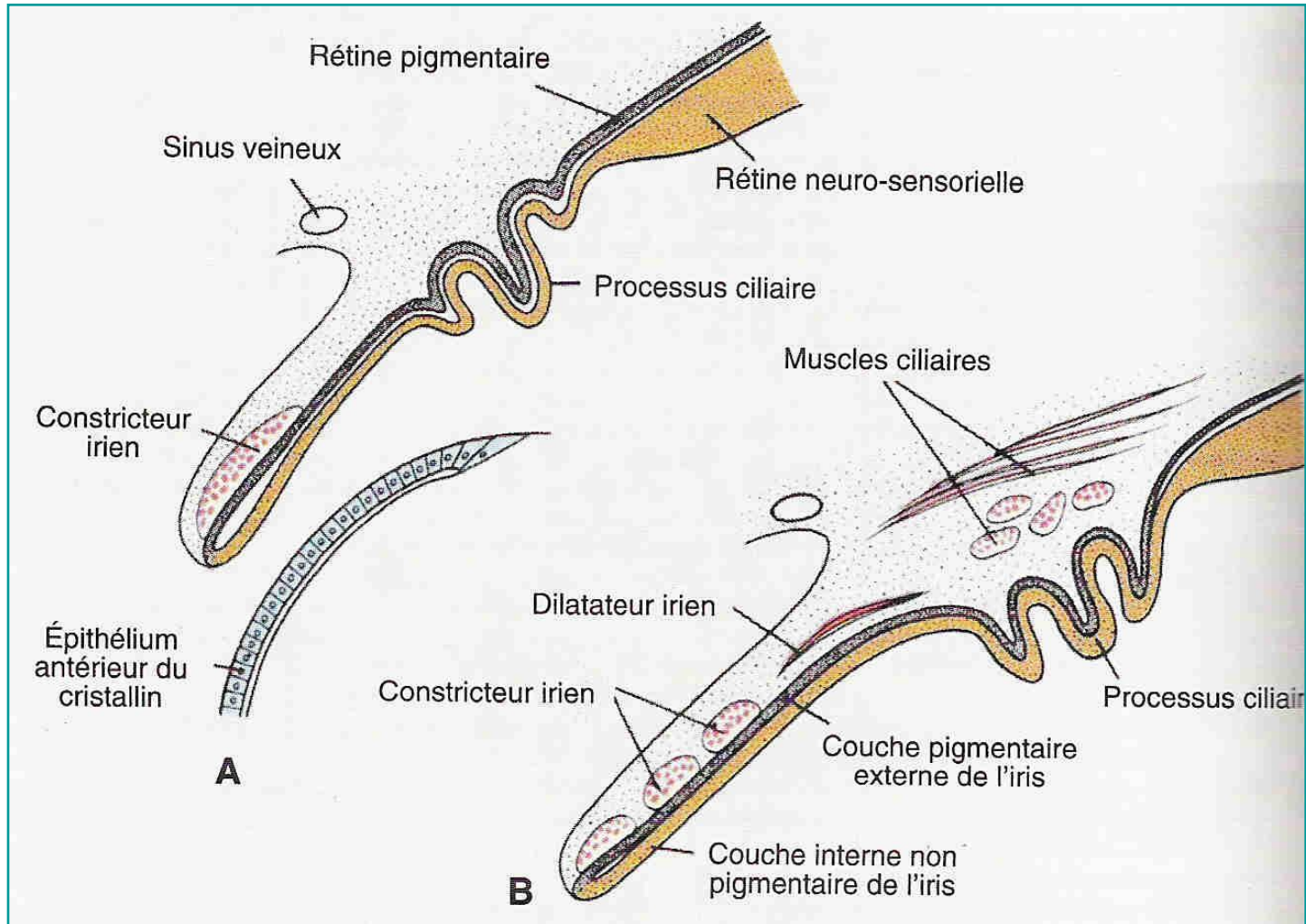
Bases embryologiques



Bases embryologiques



Bases embryologiques



PAX6

- 11p13.3
- 22kb
- 13 exons
- Facteur de transcription
- Induit la formation de l'ébauche de l'œil, puis cupule optique et segment antérieur
- > 300 mutations identifiées
- Mutation hétérozygote: petits yeux et absence d'iris/souris
- Mutation homozygote: létal, anophtalmie et lésions cérébrales sévères

PAX6

- Kératite
- Peters
- Ectopie pupille
- Cataracte juvénile
- Hypoplasie fovéale
- Aplasie/hypoplasie/colobome du N optique
- Microphthalmie
- Cataracte
- Nystagmus

Aniridie «syndromique»

- **Syndrome WAGR**

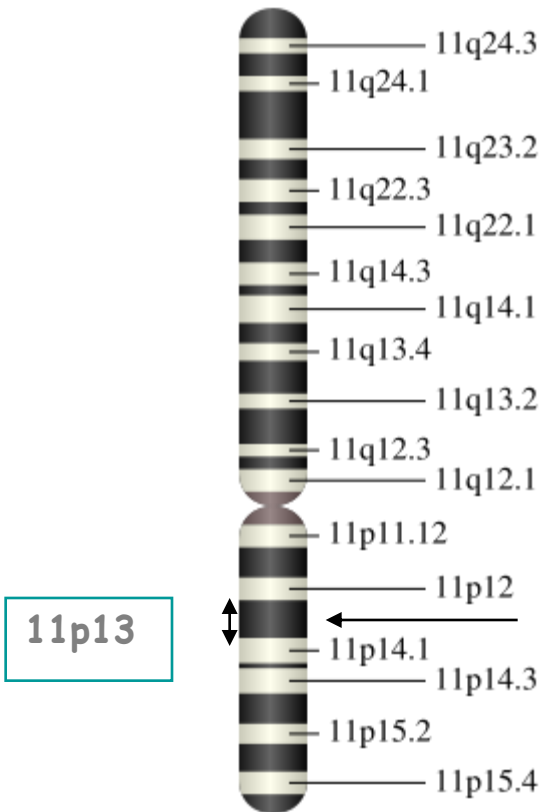
- **W**: Tumeur de Wilms ou néphroblastome (50 %).
Surveillance écho/tous les 3 mois
- **A**: Aniridie
- **G**: Malformations uro-génitales (cryptorchidie, hypospade, ambiguïté sexuelle, anomalies utérines ou ovariennes)
- **R**: Retard mental (70%) et troubles du comportement
- **O**: Obésité

- +/- autres signes associés

- Délétion 11p13 emportant PAX6 et WT1

En pratique...

- Caryotype et FISH 11p13
- Etude en biologie moléculaire de PAX 6

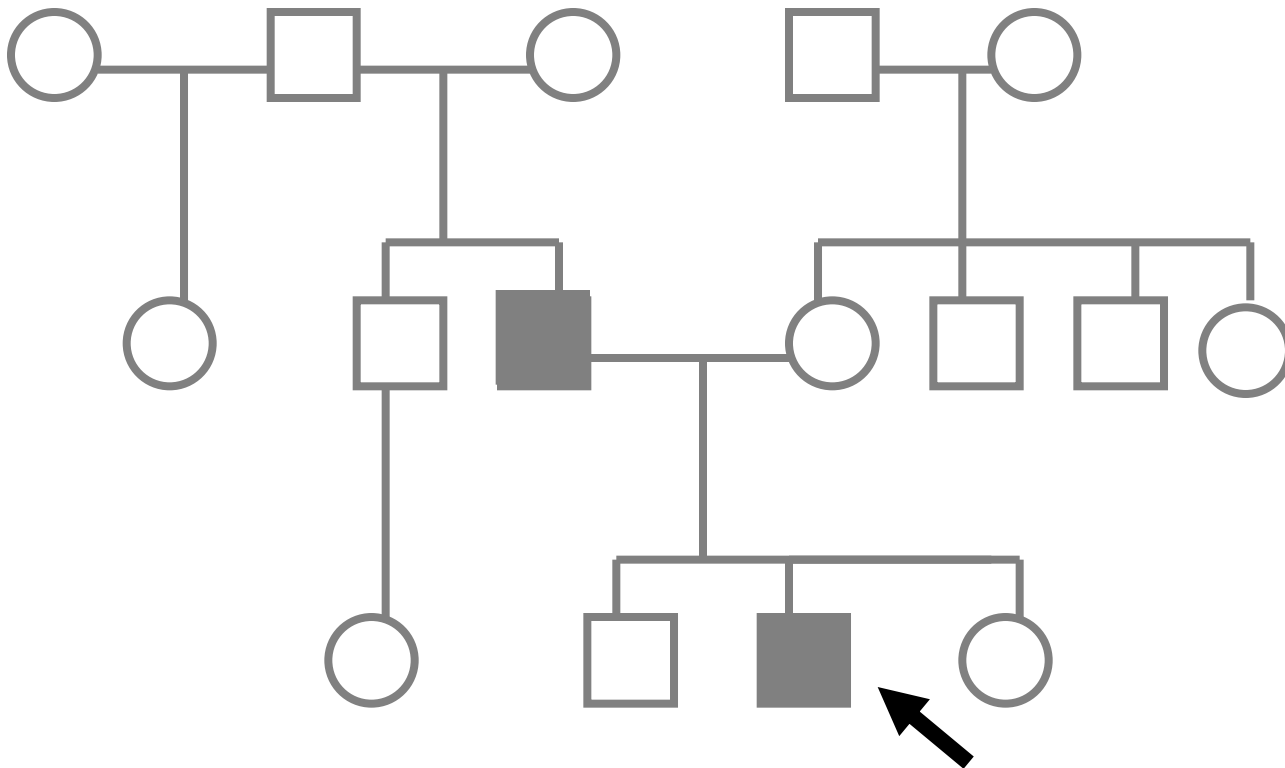


Région où se trouve PAX6. Si mutation ou délétion, invisible sur le chromosome directement.
Si région 11p13 délétée, absence de bande noire sur le chromosome. PAX6 absent + autres gènes dont WT1.

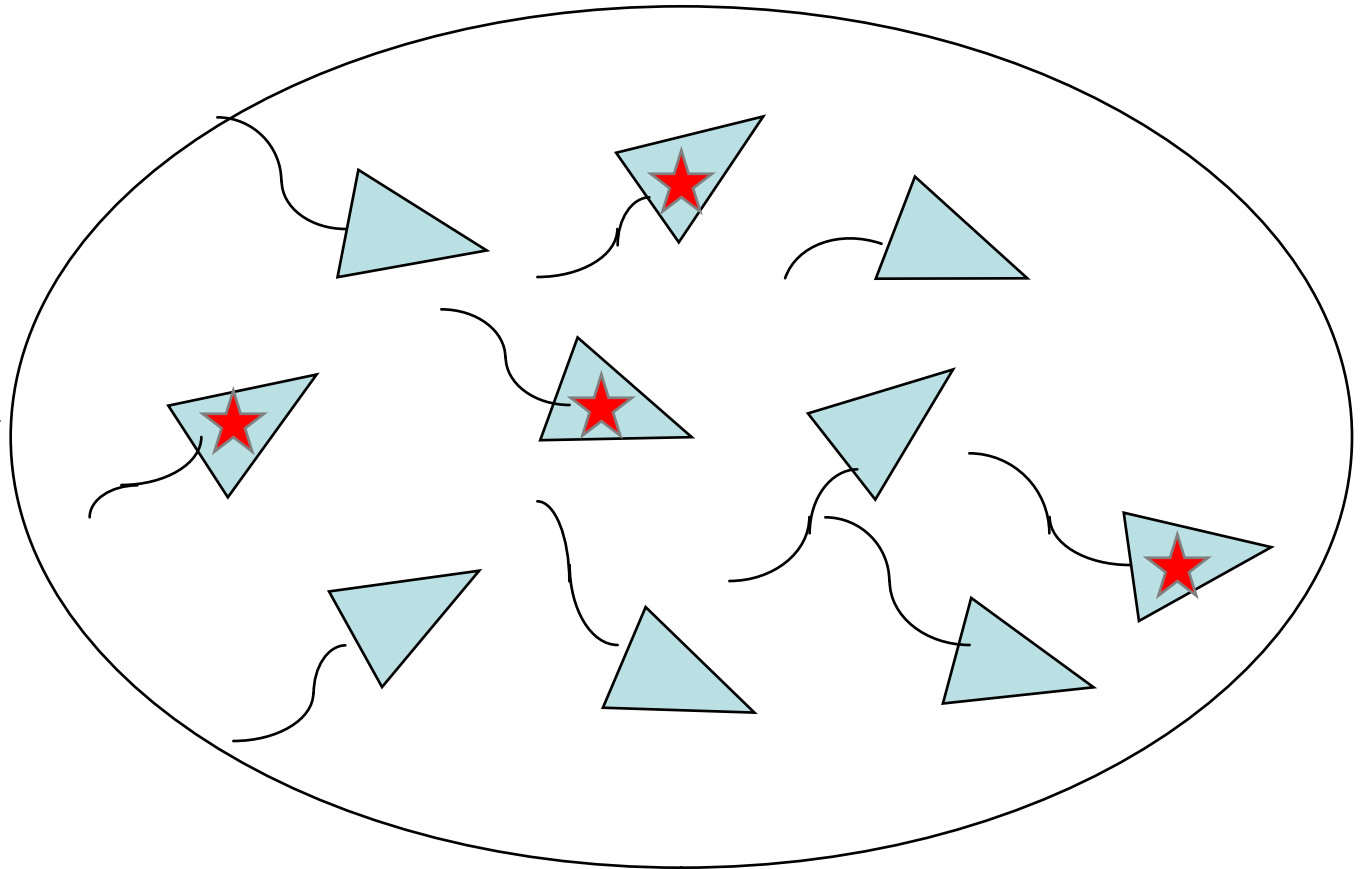
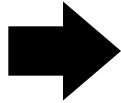
Mutation de PAX6

- Individu atteint: 50% de transmission à sa descendance
- Etude de PAX6 chez les parents
- Si un des 2 atteint: récurrence 50%
- Sinon attention mosaïque germinale

Mutation de PAX6



Mutation de PAX6



Délétion 11p13

- Syndrome WAGR
- Caryotypes + FISH 11p13 chez les parents
- Si un des 2 atteint: récurrence 50%
- Sinon attention mosaïque germinale

Pour résumer

Phénotype	Gene	Méthode	Mutations détectées	Histoire familiale négative Fqce de détection	Histoire familiale positive Fqce de détection	Diagnostic
WAGR	PAX6 et gènes contigus	Caryotype	Délétion 11p13	57%	?	Clinique
WAGR	PAX6 et WT1	FISH	Délétion chromo	14%	?	Clinique
		CGH	Délétion génique	?	?	
Aniridie isolée	PAX6	Séquençage	Mutations	55%	62.5%	Clinique
Aniridie isolée	PAX6	Recherche de délétion	Délétion	22%	17%	Clinique

Diagnostics différentiels

- Anomalie de Rieger

Ectopie irienne, glaucome, anomalies dentaires, anomalies osseuses. Gène RIEG1 (4q25)

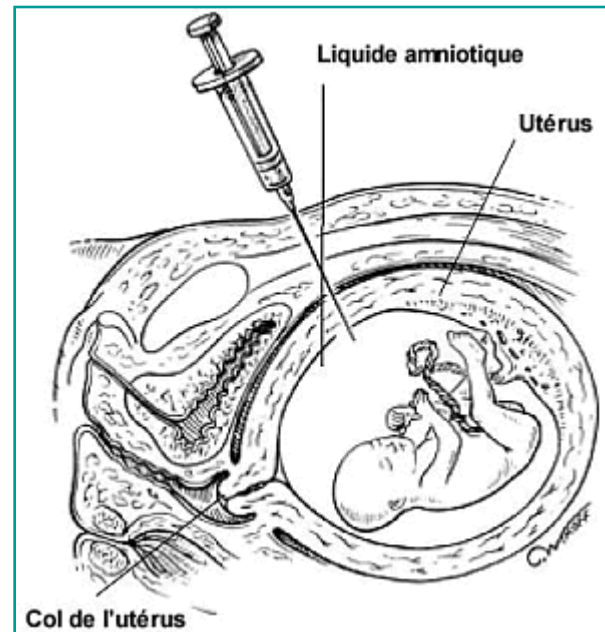
- Colobome irien
- Syndrome de Gillespie

Aniridie bilatérale, ataxie, hypoplasie du cervelet

- Albinisme oculo-cutané

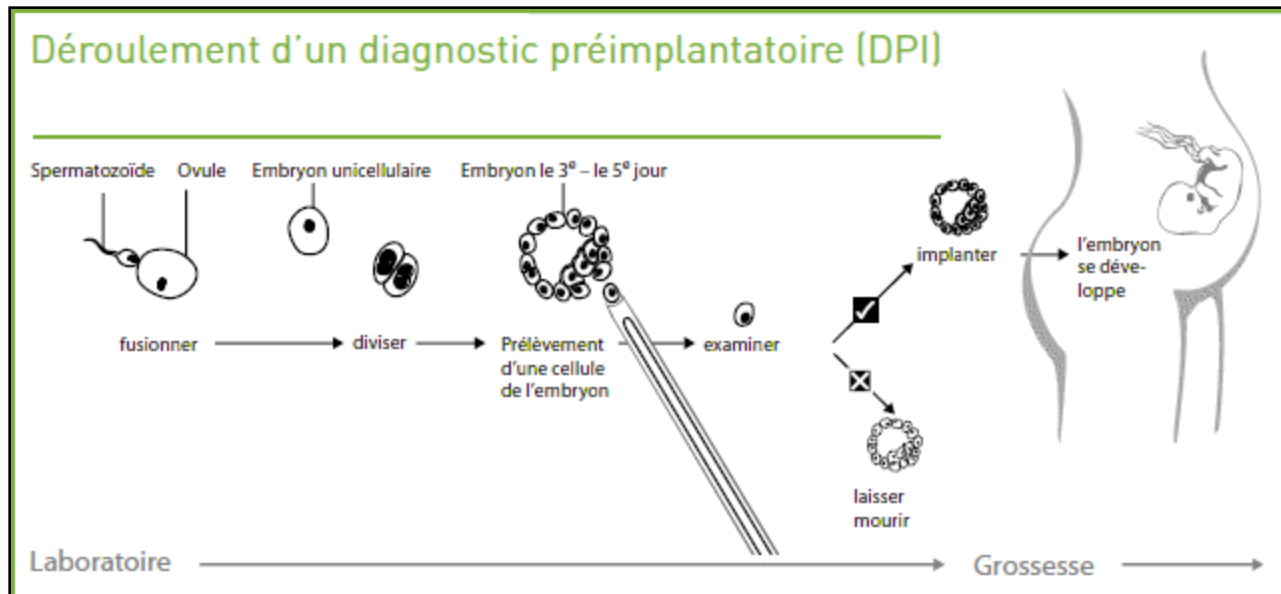
Conseil génétique

- Diagnostic prénatal



Conseil génétique

- Diagnostic pré-implantatoire
- Difficultés éthiques
- Chaque cas est « particulier »
- Réunions multidisciplinaires





Merci