

Principes de la médecine génétique

Dr Ambroise WONKAM, MD
Spécialiste en génétique médicale

Postgraduate Training in Reproductive Health Research
Faculty of Medicine, University of Yaoundé 2007



Importance de la génétique en médecine

- 50% des fausses-couches du T1 & anomalie chromosomique
- 2% pathologie congénitale "majeure" & facteurs génétiques
- 50% retard mental sévère, de surdité congénitale ou de cécité de l'enfant sont dus à une cause génétique
- Maladies de l'adulte & génétique (diabète, hypertension, thrombose, obésité,...)
- 10% des cancers fréquents (intestin, sein, ovaires) de l'adulte ont une origine génétique

Un peu d'histoire

1865 Mendel : lois de l'hérédité

1890 Hertwig : stades de la méiose

1900 Correns, Tschermak et De Vries : redécouverte des lois de Mendel - début de la génétique médicale

1932 Waardenburg : âge maternel et "mongolisme"

1953 Watson et Crick : structure de l'ADN

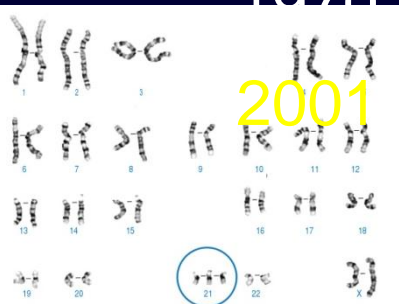
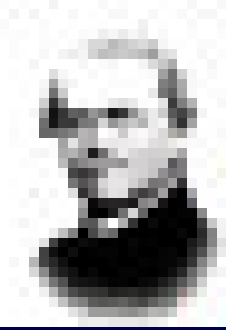
1956 Tijjo et Levan : nombre exact (46) de chromosomes

1959 Lejeune : syndrome de Down = trisomie 21

1966 Amniocentèse

1970 gène de la globine caractérisé

2001 séquence "presque" complète du génome humain



Définitions (1)

- **Gène** : segment d'ADN qui code pour une protéine
 - **Génome** : ensemble des gènes contenus dans une cellule
 - **Génétique** : ayant à voir avec la constitution génique
 - **Héréditaire** : qui peut se transmettre de génération en g.
-
- **Congénital** : présent à la naissance
 - **Sporadique/de novo** : qui arrive pour la première fois
 - **Syndrome**: ensemble de signes rattachés à une même *cause*, qu'elle soit connue ou suspectée

Définitions (2)

- **Consultation génétique:** Identifier une cause génétique potentielle
- **Conseil génétique:** les patients ou des apparentés à risque d'une maladie génétique sont informés sur:
 - la nature, la cause, et les conséquences
 - la probabilité de la développer ou de la transmettre
 - les moyens de la prévenir, dépister ou de l'améliorer
 - les options pour la prise en charge
 - les options pour les projets reproductifs

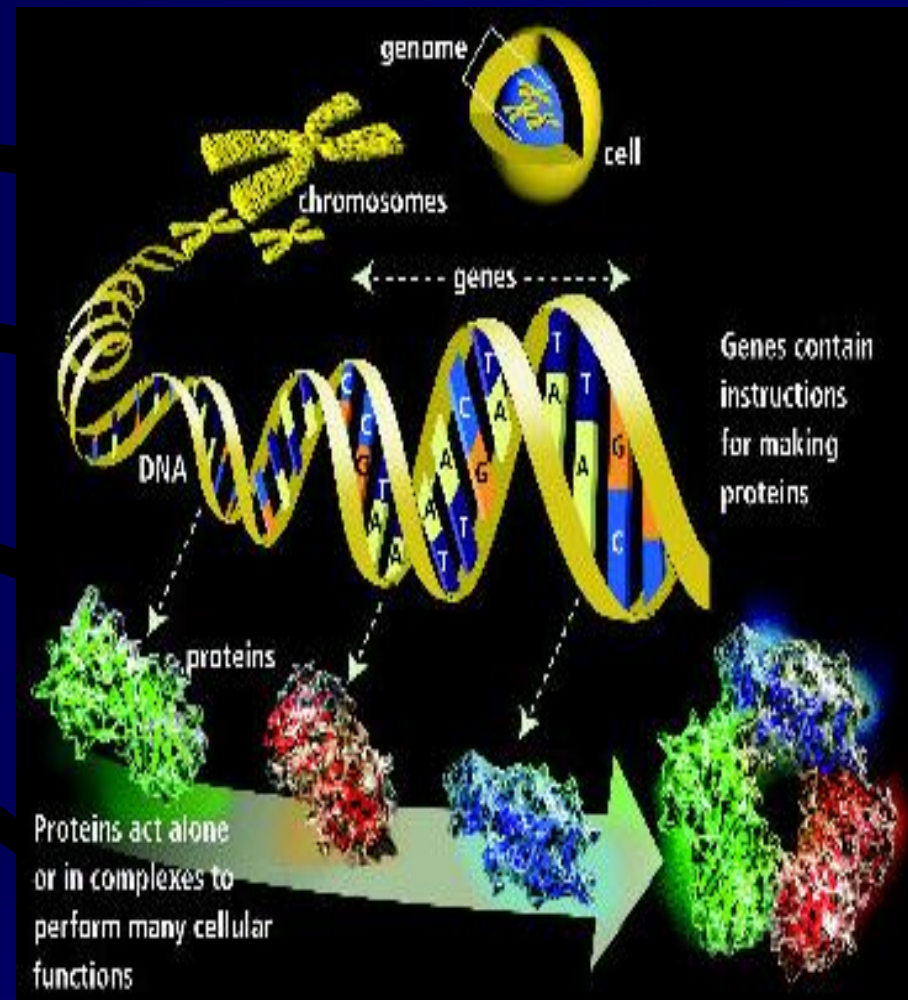
Classification des maladies génétiques

Anomalie chromosomique

- Numérique
- Structurale

Anomalie génique

- monogénique
- polygénique
- multifactorielle



100
= 100%

1000
= 1000%

10000
= 10000%

100000
= 100000%

1000
= 1000%

10000
= 10000%

100000
= 100000%

1000000
= 1000000%

10000
= 10000%

100000
= 100000%

1000000
= 1000000%

10000000
= 10000000%

100000
= 100000%

1000000
= 1000000%

10000000
= 10000000%

100000000
= 100000000%

100000000
= 100000000%

1000000000
= 1000000000%

10000000000
= 10000000000%

100000000000
= 100000000000%

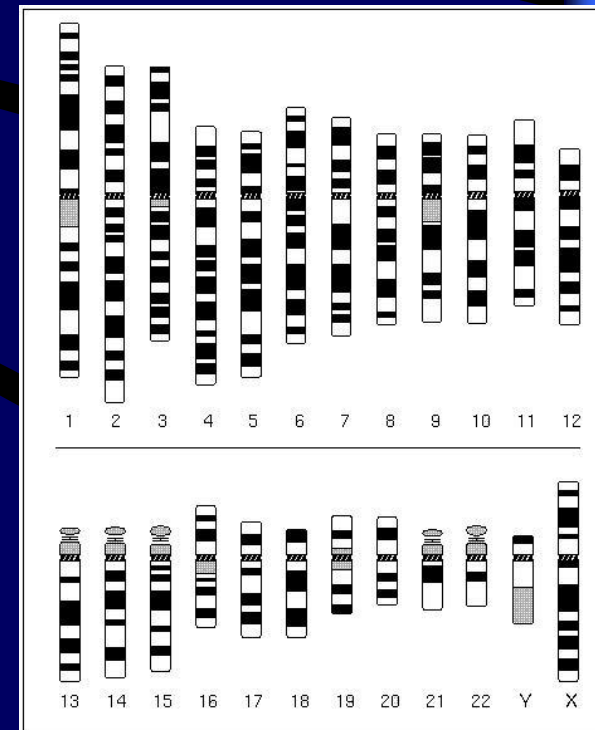
100000000000
= 100000000000%

1000000000000
= 1000000000000%

10000000000000
= 10000000000000%

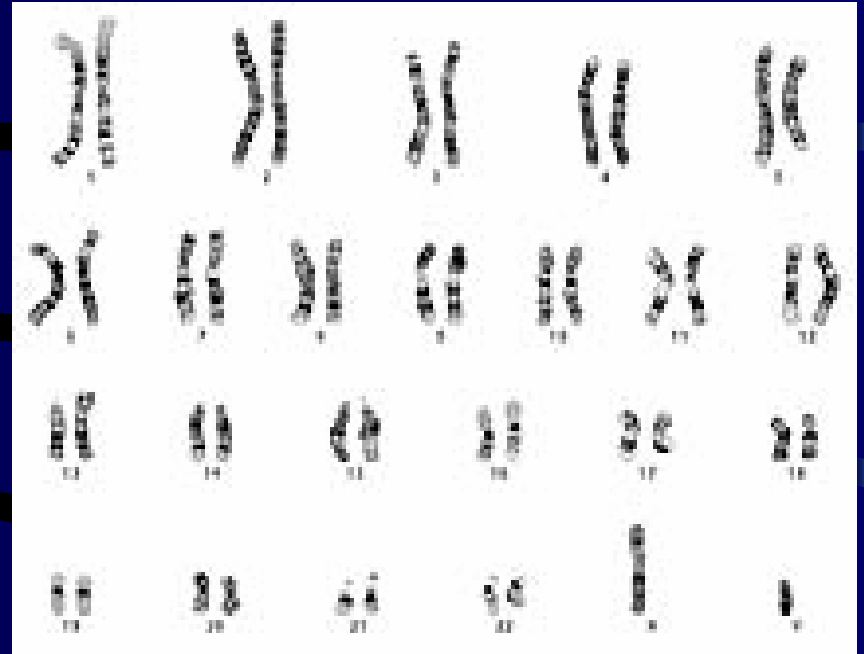
Les chromosomes et leur pathologie

- **Chromosomes:** structures ayant une affinité pour certains colorants (*chroma = couleur; soma = corps*) et servant de "support" pour les gènes
- **Cytogénétique:** étude / analyse des chromosomes
- **Caryotype:** carte chromosomique



Généralités sur les chromosomes

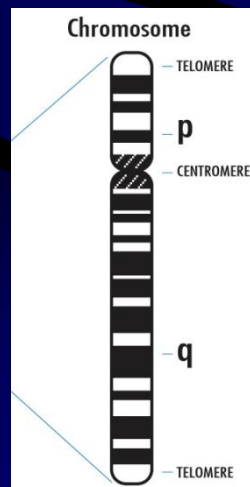
- 46 chromosomes
- classés selon
 - taille
 - position du centromère
 - « code-barre »



"bras court":p

"bras long":q

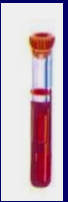
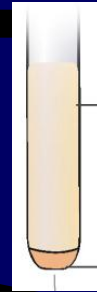
télomère: extrémité



Étapes pour faire un caryotype

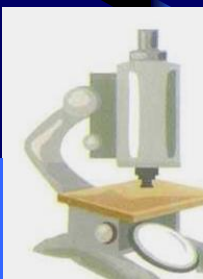
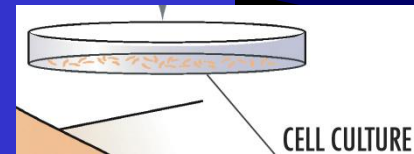
TISSUS

- Sang (lymphocytes T, 2-3 ml hépariné)
- Liquide amniotique ou villosités choriales
- Fibroblastes
- Moelle osseuse



Préparation des cellules

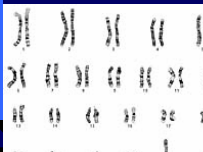
- centrifugation
- mise en culture (env. 72 heures à 37°C)
- blocage des divisions cellulaires : *colchicine*
- choc hypotonique
- "fixation" et étalement des chromosomes lames



Coloration des chromosomes

bandes G: "Giemsa"

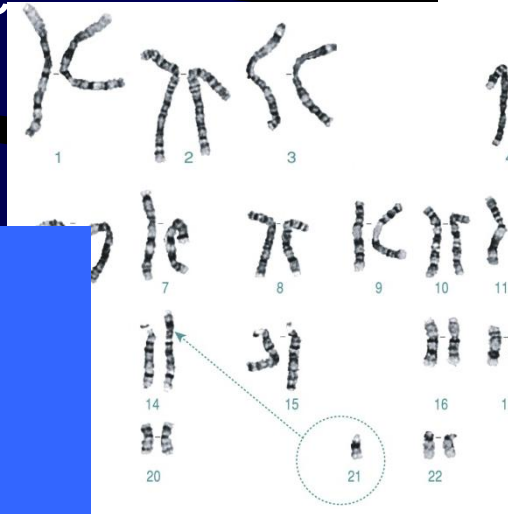
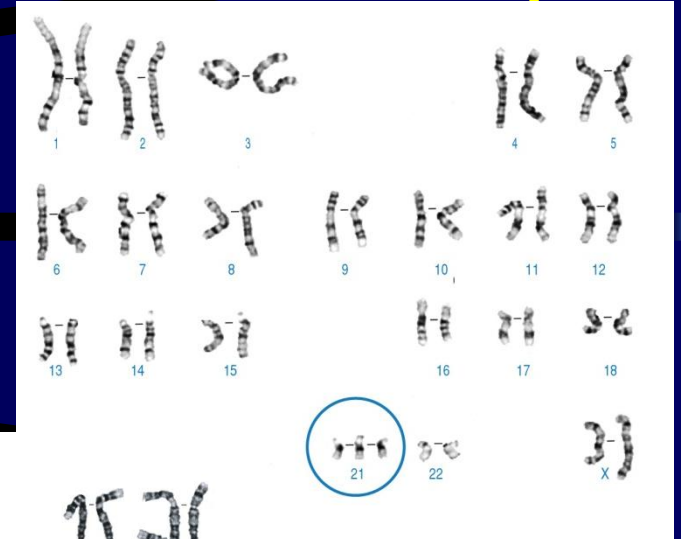
bandes claires et sombres



Types d'anomalie chromosomique

Numérique

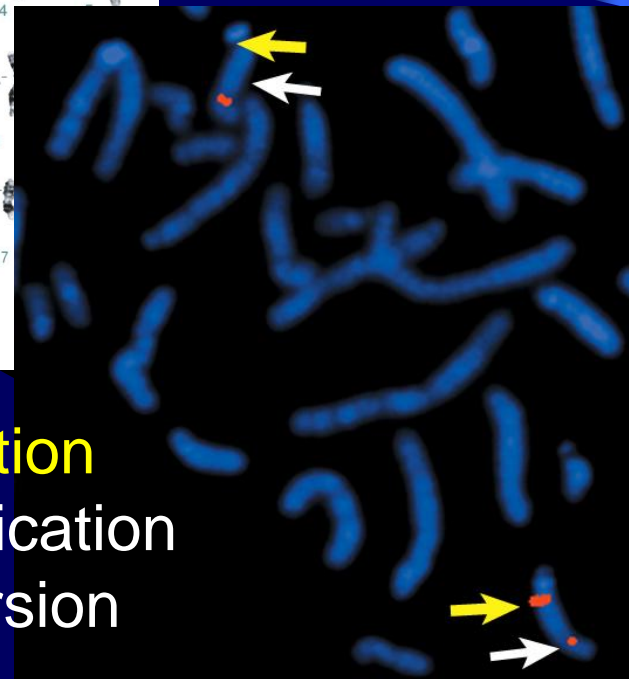
- Aneuploïdie
 - monosomie : Turner
 - trisomie : Down
- Polyploïdie : triploïdie



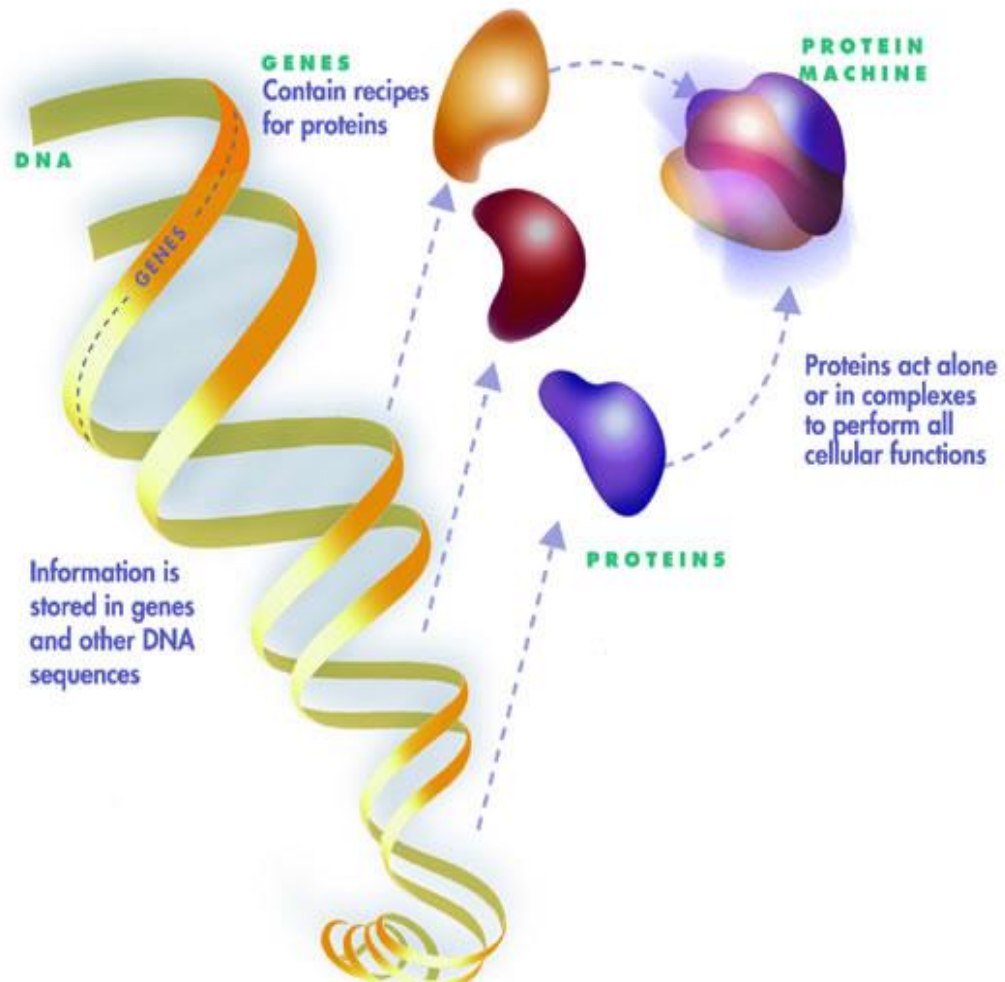
Structurelle

- Translocation
 - réciproque
 - roberstonienne

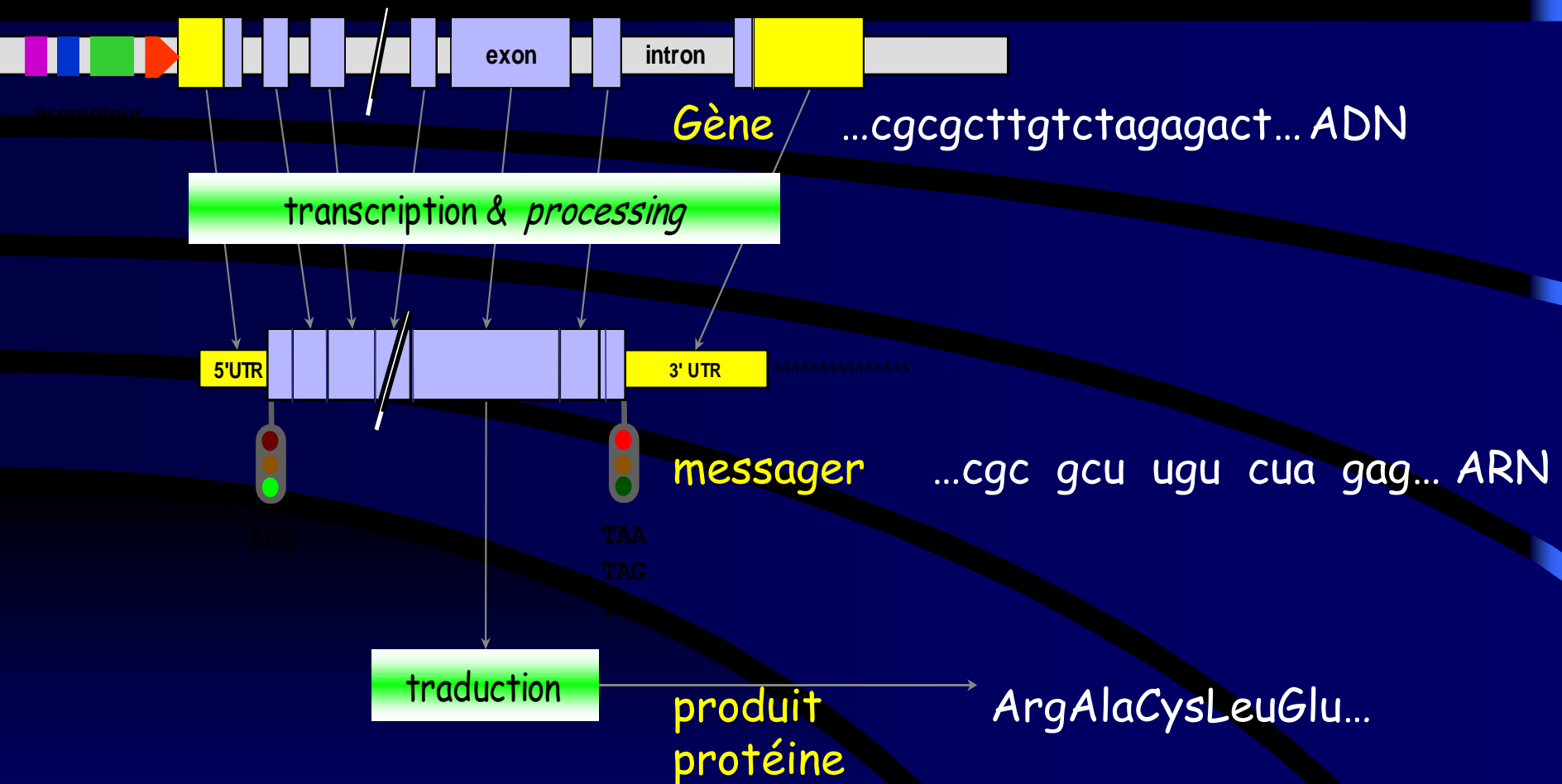
- Délétion
- Duplication
- Inversion



GENES, PROTEINS, AND MOLECULAR MACHINES



Structure d'un gène



Mutations: généralités

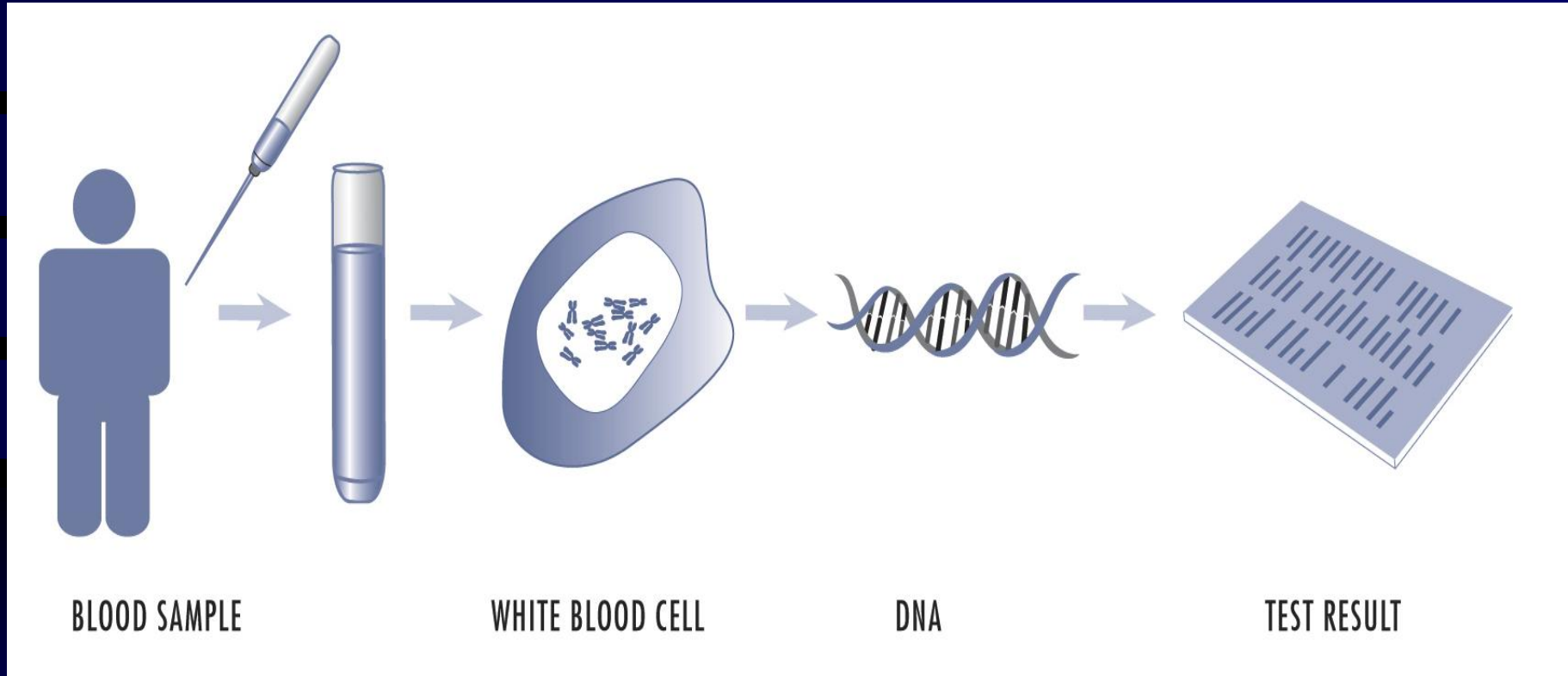
- **Mutation:** altération ou changement dans le matériel génétique ("faute de frappe")
 - **germinale:** présente dans ovule ou spermatozoïde; potentiellement héréditaire
 - **somatique:** a lieu après la fécondation, dans une/des cellule(s) non germinale(s); pas héréditaire

Causes des mutations:

Agent mutagène: ionisant, chimiques, physiques

Erreur "interne" : dans la réplication / réparation de l'ADN

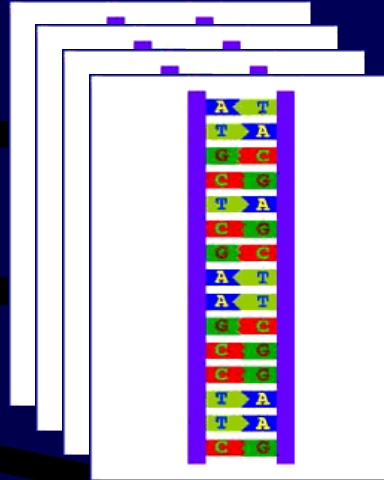
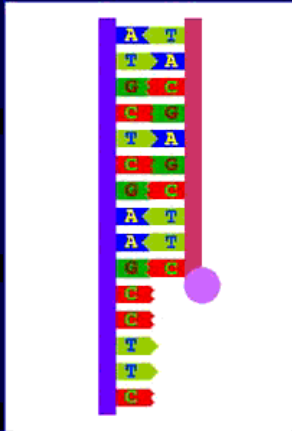
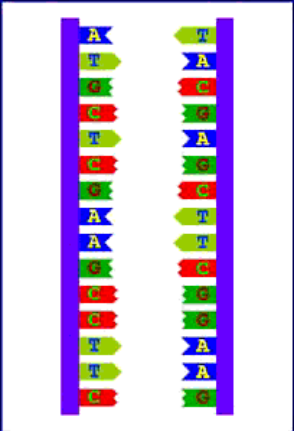
Analyse moléculaire des mutations



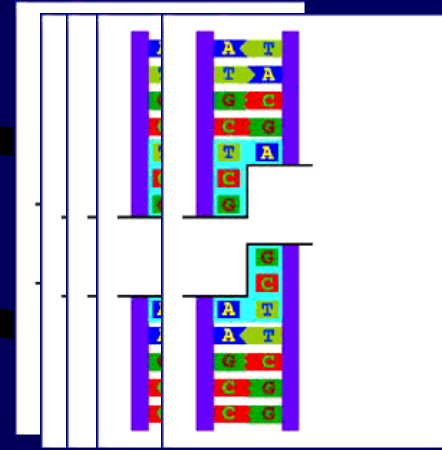
Analyse moléculaire des mutations

RFLP- PCR

PCR

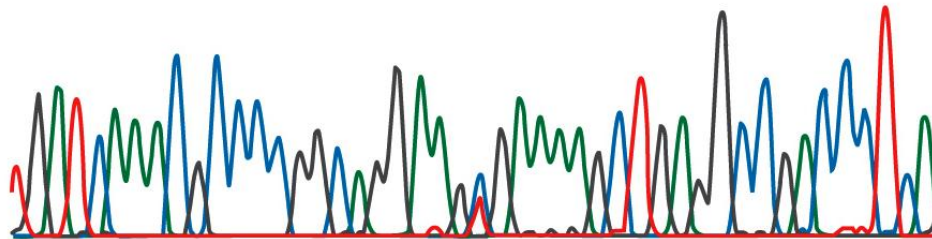


RESTRICTION ENZYMES



Sequencing

TGATCAAACGCCCGGCAGGAAGCGAAAAGCTGAGGCCGACCCTCA
390 400 410 420 430



C → T at nt763
R255X mutation

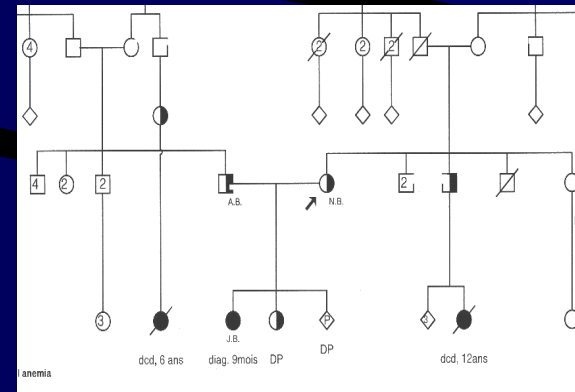
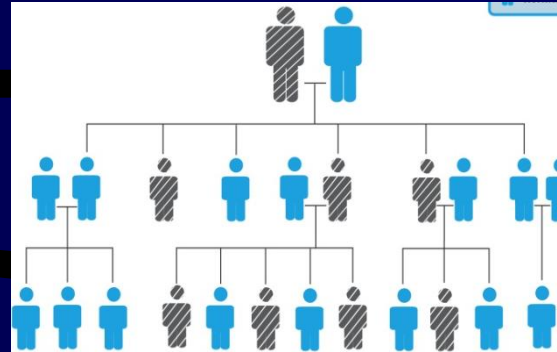
Modes d'hérédité

Hérédité mendélienne

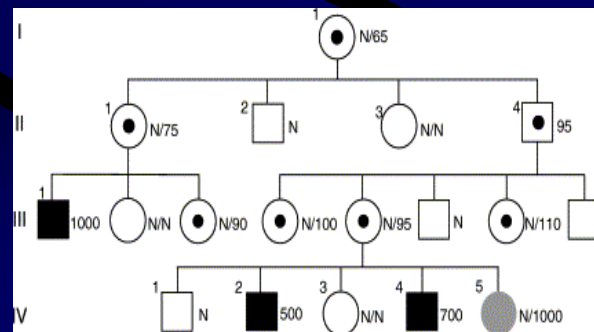
. Autosomique

dominante

récessive



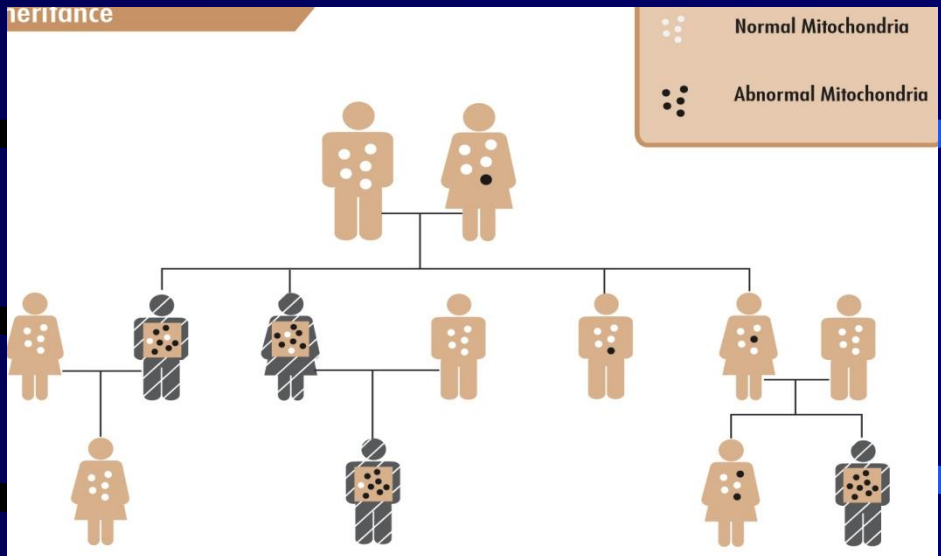
. Liée au sexe: à l'X



Modes d'hérédité

Hérédité non-mendélienne

- . Hérédité mitochondriale



- . Disomie uniparentale
- . Empreinte génomique



Hérédité polygénique / multifactorielle



YGG-01-0307



YGG-01-0307

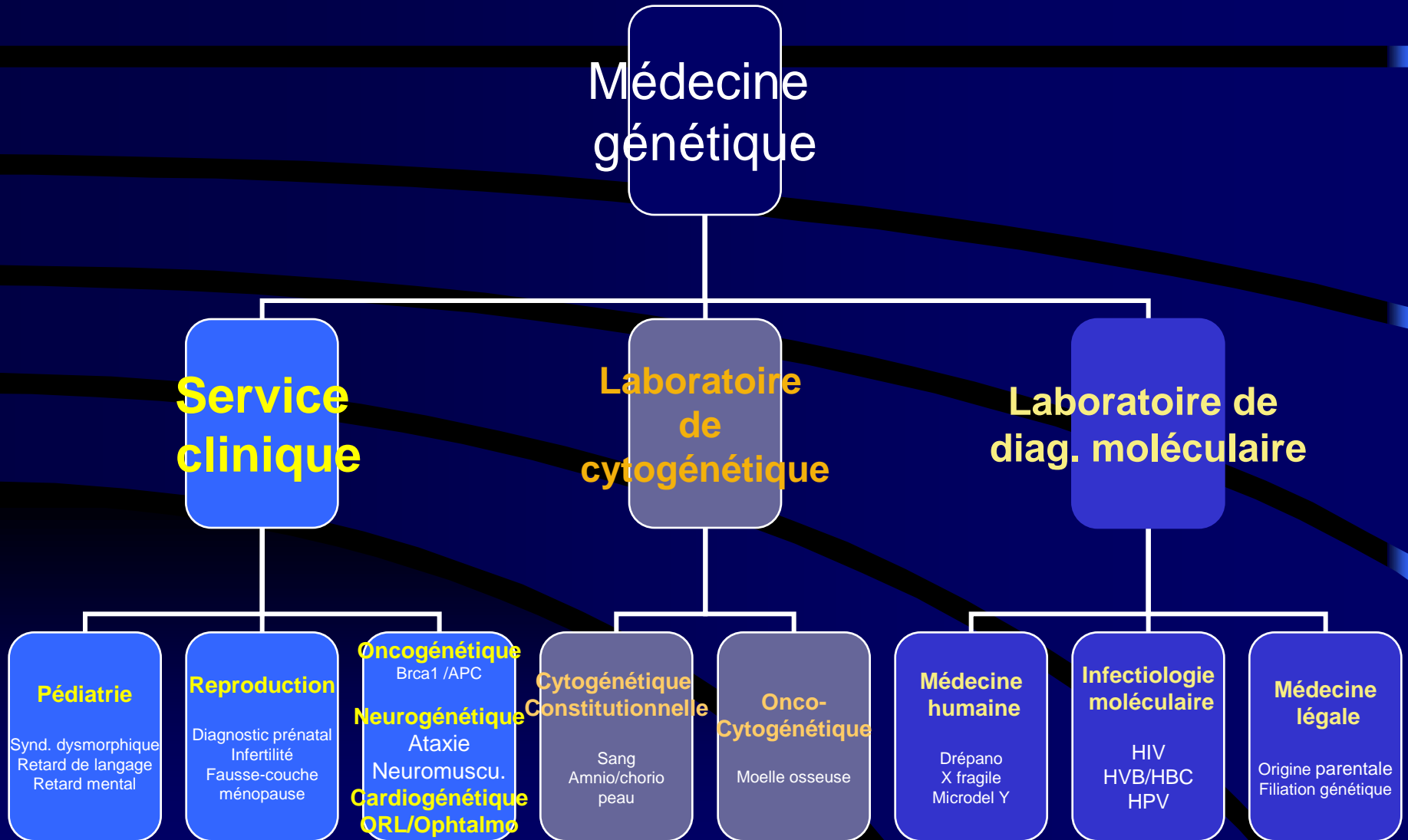


YGG-01-0307

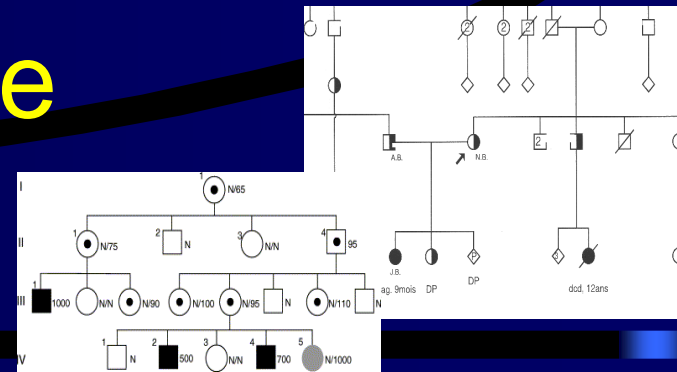


YGG-01-0307

Structure d'une division de Médecine Génétique



Comment se déroule une consultation génétique



- Étude des documents médicaux et de la littérature
(www.geneclinics.org; orphanet.infobiogen.fr; OMIM)
- Arbre généalogique: symboles ad hoc
- Anamnèse familiale: antécédents médicaux reproductifs
- Examen clinique: avis de spécialiste / photographie
- Logiciels de diagnostic: POSSUM, LMD



Comment se déroule une consultation génétique

- Conseil génétique

Information

Evaluation de risque:

- Mendéliens (Bayes; Hardy-Weinberg)
- Empiriques
- Sur la base d'un test de labo

- Tests de laboratoire si disponible

- Résumé écrit



Règles d'or

- Avoir assez de **temps**
- s'assurer du **diagnostic**
- Parler et expliquer **simplement**
- Etre le plus **non-directif** possible
- Aborder les questions de **culpabilité**
- Résumer et donner aux patients un **document écrit**
- Respecter la **confidentialité**



Quand proposer une consultation génétique ?

Médecine de la Reproduction

Diagnostic prénatal (T21,SS)

Fausses-couche (≥ 2)

Infertilité du couple

Ménopause précoce

Anomalies échographiques

Pédiatrie

Malformation(s) cong.

Retard mental

Retard de langage

Anomalies de croissance

Singnes "dysmorphique"



Quand proposer une consultation génétique ?

Neurologie

Ataxie

Dystrophie musculaire

Oncologie

Ca sein familial (BRCA)

Ca colon familial (APC, Lynch)

Leucémie...

Maladie monogénique

NF1, Marfan

Conseil génétique

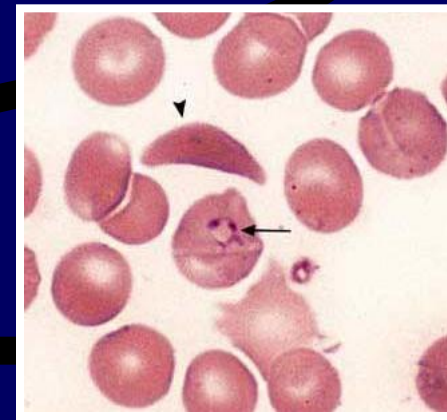
ORL. Surdité congénitale

Ophthamo c cicit  cong.

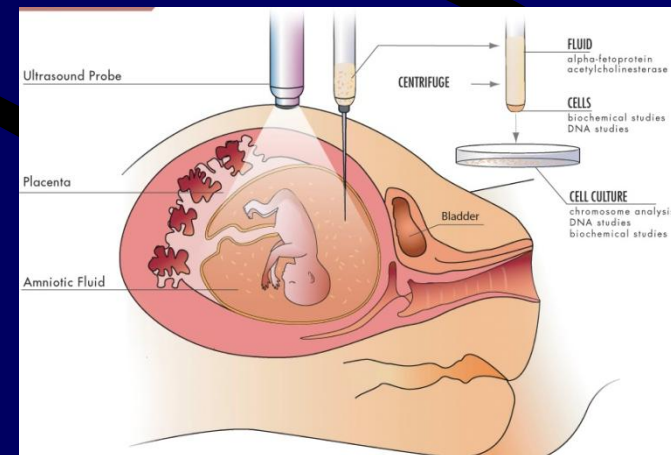
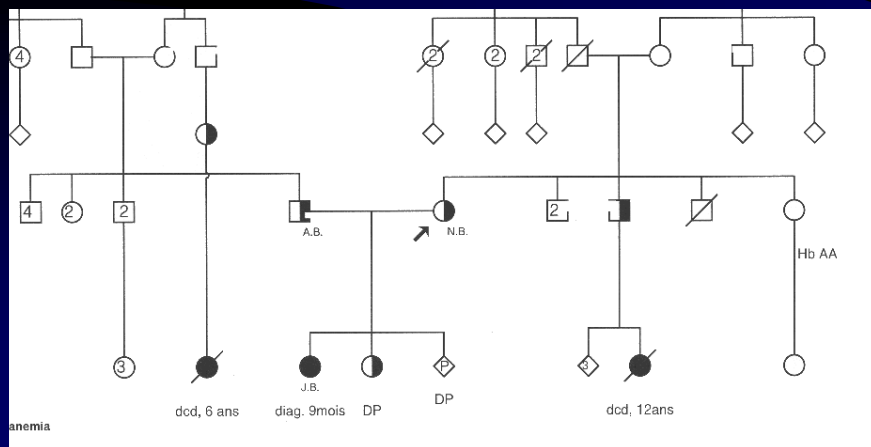
Cardio. Cardiomyop hypertrophique

Endocrino: Turner, MEN...

Exemple: Drépanocytose dans grossesse antérieure

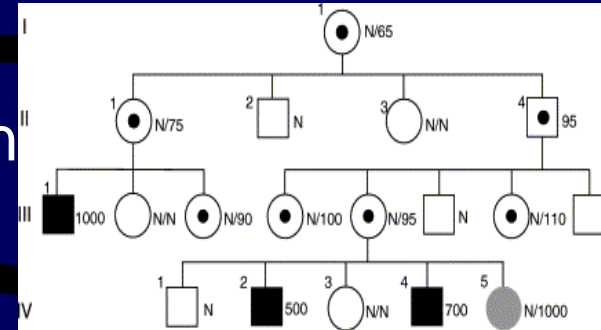


- Hérité autosomique récessive
- Risque de récurrence: 25%
- Implications d'être "porteur/porteuse"
- Dépistage familial ?
- Possibilités de diagnostic prénatal



Cousin maternel avec retard mental

- Autres individus atteints de sexe masculin du côté maternel, (hérédité liée au sexe)



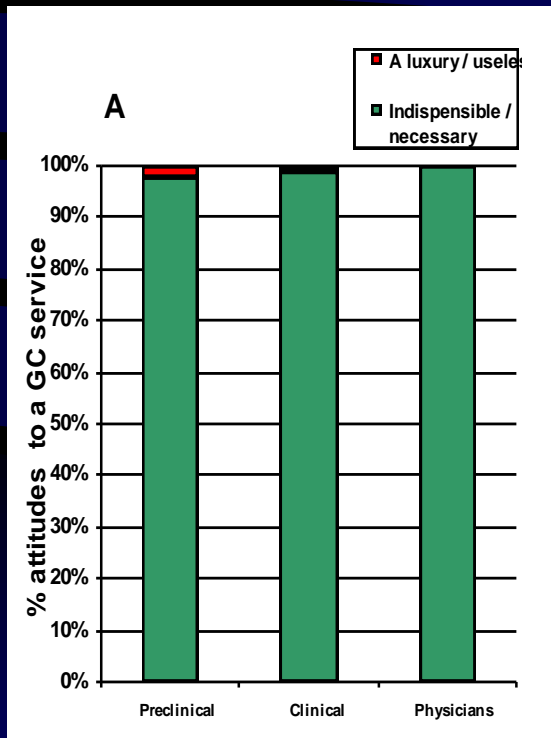
- Phénotype de la personne handicapé ?
- Évidence pour un syndrome donné ?
- Syndrome de l'X fragile exclu ?
- Causes du retard mental ?
- Risques empiriques vs risques mendéliens ?



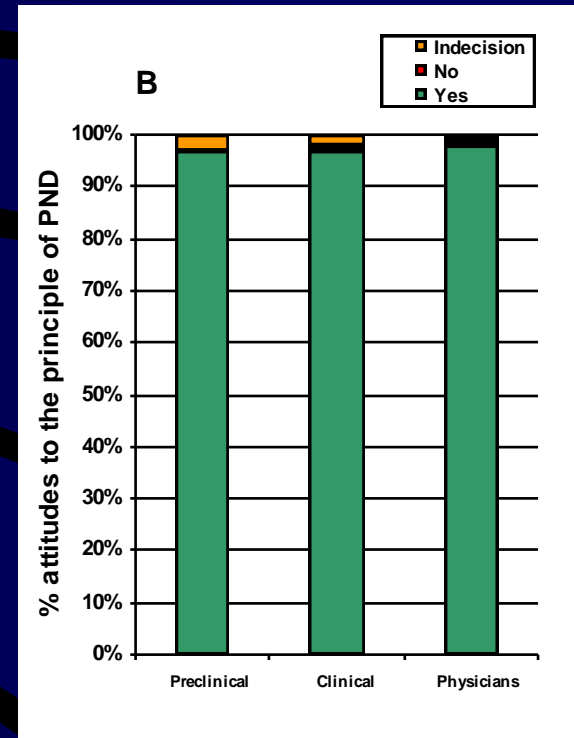
CAMEROONIANS PHYSICIANS & GENETICS



Genetics



Prenatal diagnosis





*Genetics alone would not save Africa,
But without genetics, Africa would not be saved*