

# Du diagnostic d'une maladie génétique à la prise en charge des apparentés

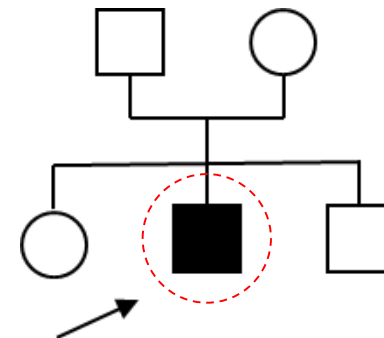
## Formation à la génétique Académie de Normandie

Pascale Saugier-Veber  
François Lecoquierre



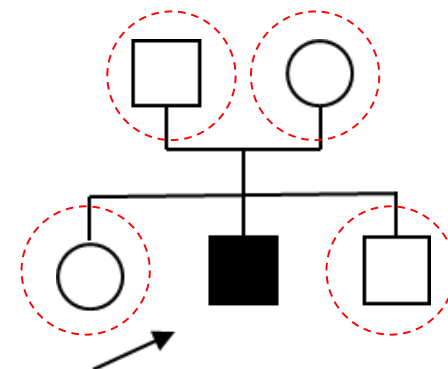
## Cas index

Individu atteint d'une maladie génétique dans une famille, chez qui sont généralement réalisées en premier les explorations génétiques.



## Apparenté

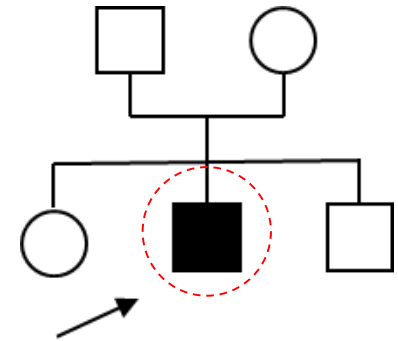
Individu lié, par un lien familial, au cas index. Peut être asymptomatique.



## Cas index

Individu atteint d'une maladie génétique dans une famille, chez qui sont généralement réalisées en premier les explorations génétiques.

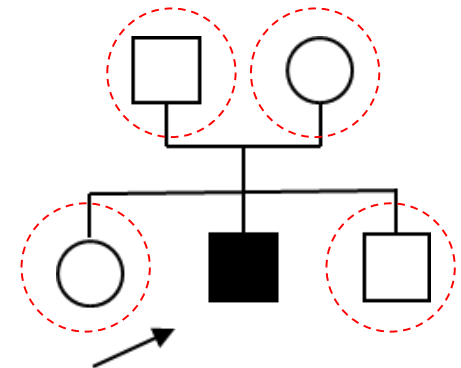
- Analyse d'un gène, de plusieurs gènes ou de l'ensemble de l'exome ou du génome
- Chez un cas index : l'analyse peut être prescrite par n'importe quel médecin



## Apparenté

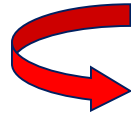
Individu lié, par un lien familial, au cas index. Peut être asymptomatique.

- Analyse ciblée sur la variation nucléotidique ou structurale, détectée chez le cas index.
- Chez un apparenté asymptomatique : l'analyse ne peut être prescrite que par un généticien



## Chez le cas index

→ Recherche d'une variation dans le gène ou les gènes candidats



Peut être long et coûteux

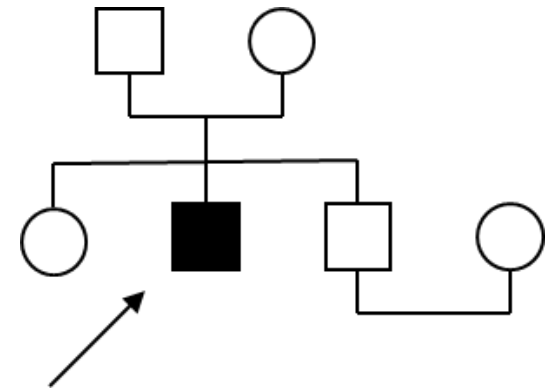
### Exemple :

Suspicion de mucoviscidose chez un enfant

→ Analyse de l'ensemble du gène *CFTR*

→ Peut être demandé par le pédiatre

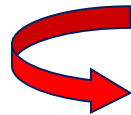
Résultat : identification d'une mutation p.Phe508del homozygote





## Chez les apparentés

→ Recherche de la mutation identifiée chez le cas index



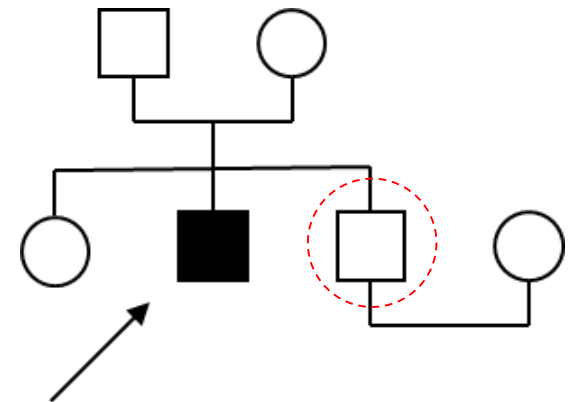
Rapide  
Simple

### Exemple :

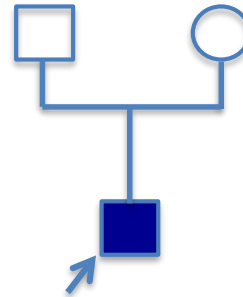
Dans la même famille, interrogation du frère du patient, asymptomatique

→ Recherche ciblée de la mutation p.Phe508del chez lui

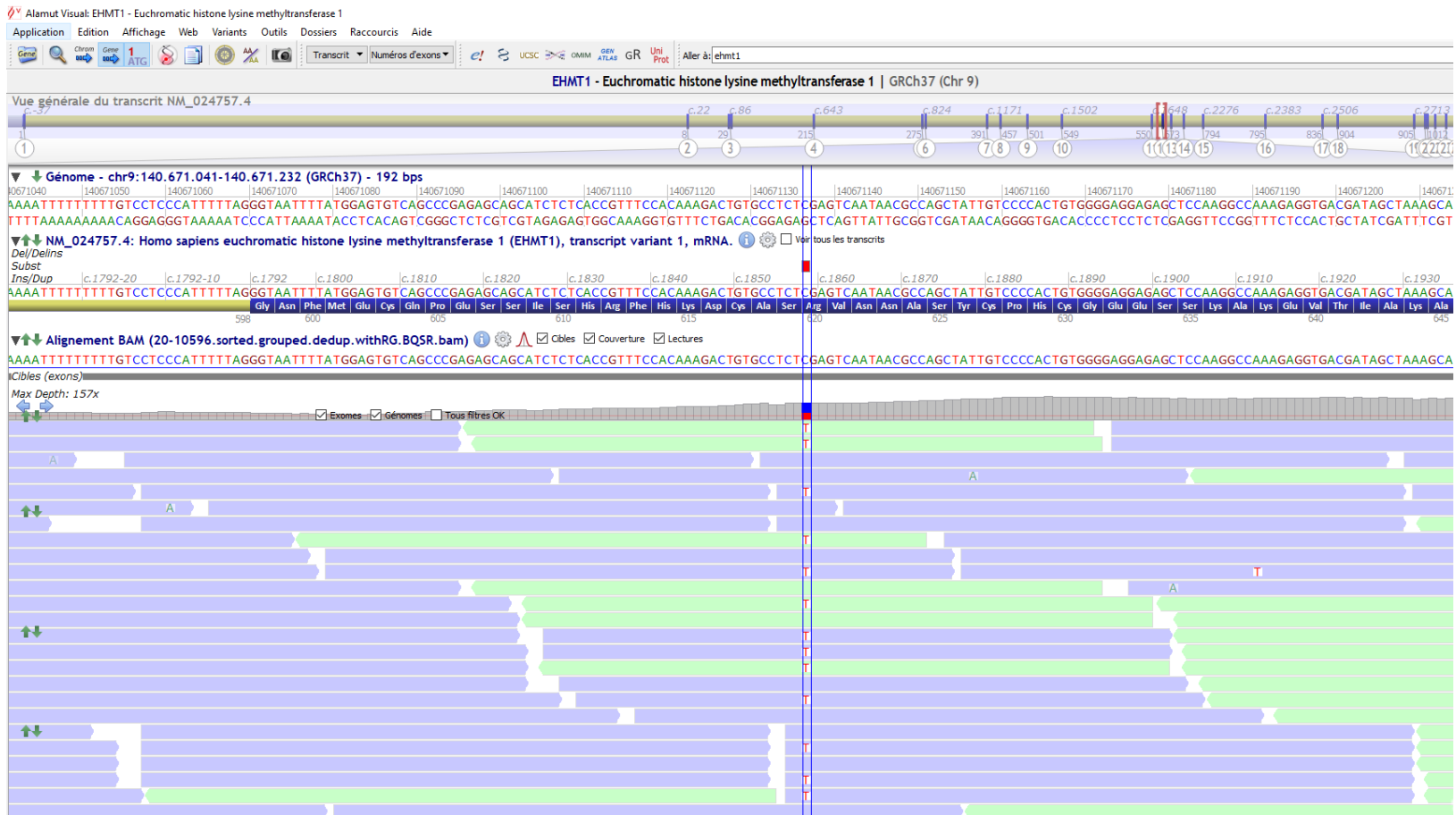
→ Doit être prescrite par un généticien



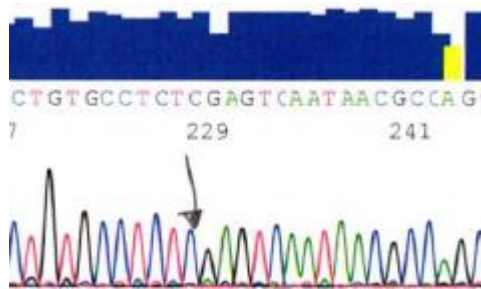
Variation dans un exon du gène *EHMT1*  
*EHMT1* localisé sur le chromosome 9  
C>T sur 50% des reads



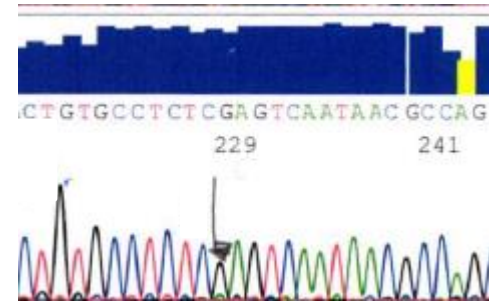
Variation à l'état hétérozygote  
Transmission autosomique  
dominante



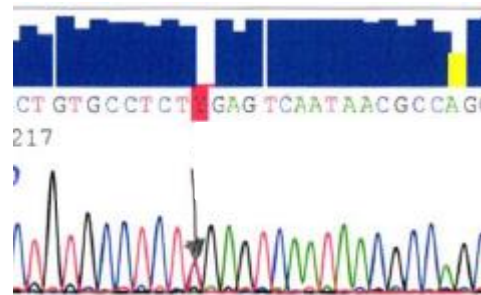
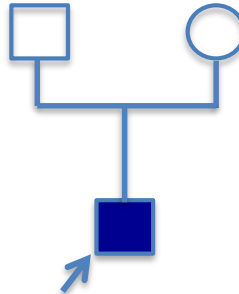
Variation dans un exon du gène *EHMT1*  
*EHMT1* localisé sur le chromosome 9  
 C>T sur 50% des reads



Absence de la variation



Absence de la variation



C>T

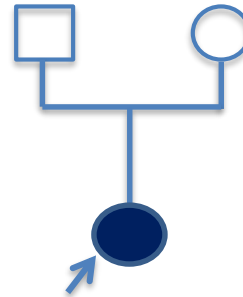
à l'état hétérozygote

Après l'identification par NGS d'un variation dans un gène

- Confirmation chez le cas index par séquençage Sanger
- Etude de la ségrégation familiale par séquençage Sanger

Conclusion : la variation est probablement survenue *de novo*  
 → risque de récurrence faible

Variation dans un exon du gène *WWOX*  
*WWOX* localisé sur le chromosome 16  
 A>C sur 100% des reads



Variation à l'état homozygote  
 Transmission autosomique récessive

Alamut Visual: *WWOX* - WW domain containing oxidoreductase

Application Edition Affichage Web Variants Outils Dossiers Raccourcis Aide

Chrom 16 ATG UCSC OMIM GR UniProt Aller à: *wwox*

***WWOX* - WW domain containing oxidoreductase | GRCh37 (Chr 16)**

Vue générale du transcript NM\_001291997.1

Genome - chr16:78.458.755-78.458.946 (GRCh37) - 192 bps

NM\_001291997.1: Homo sapiens WW domain containing oxidoreductase (*WWOX*), transcript variant 4, mRNA.

Alignment BAM (21-07609.sorted.grouped.dedup.withRG.BQSR.bam)

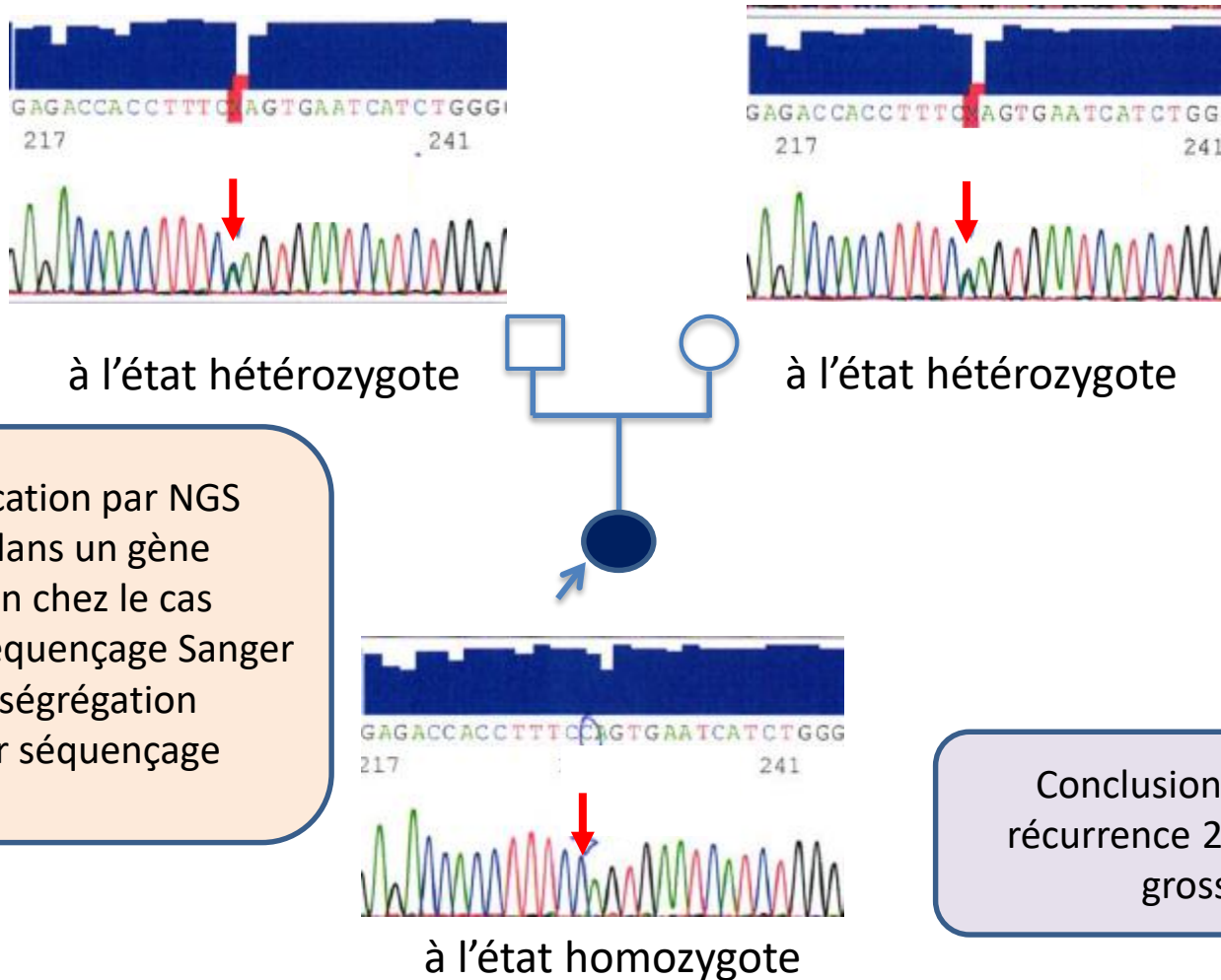
Cibles (exons)

Max Depth: 185x

Exons Génomes Tous filtres OK



Variation dans un exon du gène *WWOX*  
*WWOX* localisé sur le chromosome 16  
 A>C sur 100% des reads

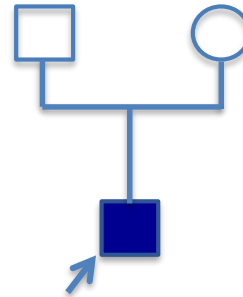


Après l'identification par NGS d'un variation dans un gène

- Confirmation chez le cas index par séquençage Sanger
- Etude de la ségrégation familiale par séquençage Sanger

Conclusion : risque de récurrence 25% à chaque grossesse

Variation dans un exon du gène *L1CAM*  
*L1CAM* localisé sur le chromosome X  
 C>T sur 100% des reads



Variation à l'état hémizygotique  
 Transmission liée au chromosome X

Alamut Visual: L1CAM - L1 cell adhesion molecule

Application Edition Affichage Web Variants Outils Dossiers Raccourcis Aide

Chrom. 1 ATG

Transcrit Numéros d'exons

UCSC OMM GEN ATLAS GR Uni Prot Aller à: L1cam

L1CAM - L1 cell adhesion molecule | GRCh37 (Chr X)

Vue générale du transcrit NM\_000425.3

Genome - chrX:153.129.960-153.129.769 (GRCh37) - 192 bps

GGGACGACGGTGGGAGAGAGGGACCGTCTTCTCTCCACCCCGAAGGGAAGCGGTGTCTATACAGTCGATGTTGGTCTCGAGGATGTGCGTCAACCTGGACGTCGGACTGTGACTGTGCTTAGTGAAACAAATTCCTCTCTACAAGCCCGTGGTTTACCGACACTTCTGGTTACCGTGTCCACTCCG

CCCTGCTGCCACCTCTCCCTGGCAGAAAGAGAGGGTGGGGTTCCTTTCCGCCACAGTATGTGAGTACAACCCAGAGCTCCACACGACGAGTGGACCTGCAGCTGACACTGACTACGAGATCCACTTGTGTTAAGGAGAGGATGTTCCGGCACCAAAATGGCTGTGAAGACCAATGGCACAGGTGAGGC

NM\_000425.3: Homo sapiens L1 cell adhesion molecule (L1CAM), transcript variant 1, mRNA.

Subst Del/Delins Ins/Dup

CCCTGCTGCCACCTCTCCCTGGCAGAAAGAGAGGGTGGGGTTCCTTTCCGCCACAGTATGTGAGTACAACCCAGAGCTCCACACGACGAGTGGACCTGCAGCTGACACTGACTACGAGATCCACTTGTGTTAAGGAGAGGATGTTCCGGCACCAAAATGGCTGTGAAGACCAATGGCACAGGTGAGGC

E Glu Lys Gly Gly Ala Ser Leu Ser Pro Gln Tyr Val Ser Tyr Asn Gln Ser Ser Tyr Thr Gln Trp Asp Leu Gln Pro Asp Thr Asp Tyr Glu Ile His Leu Phe Lys Glu Arg Met Phe Arg His Gln Met Ala Val Lys Asn Gly Thr G

Alignement BAM (20-05103.sorted.grouped.dedup.withRG.BQSR.bam)

Cibles (exons)

Max Depth: 101x

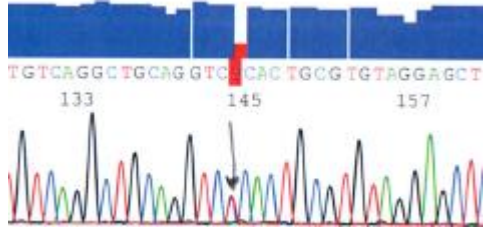
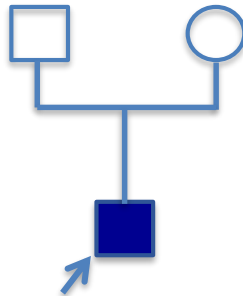
Exomes Génomes Tous filtres OK

Variation dans un exon du gène *L1CAM*  
*L1CAM* localisé sur le chromosome X  
 C>T sur 100% des reads

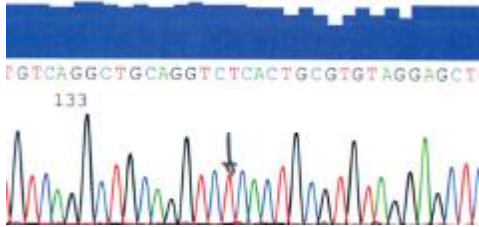
**Transmission liée au chromosome X**

Après l'identification par NGS d'un variation dans un gène

- Confirmation chez le cas index par séquençage Sanger
- Etude de la ségrégation familiale par séquençage Sanger

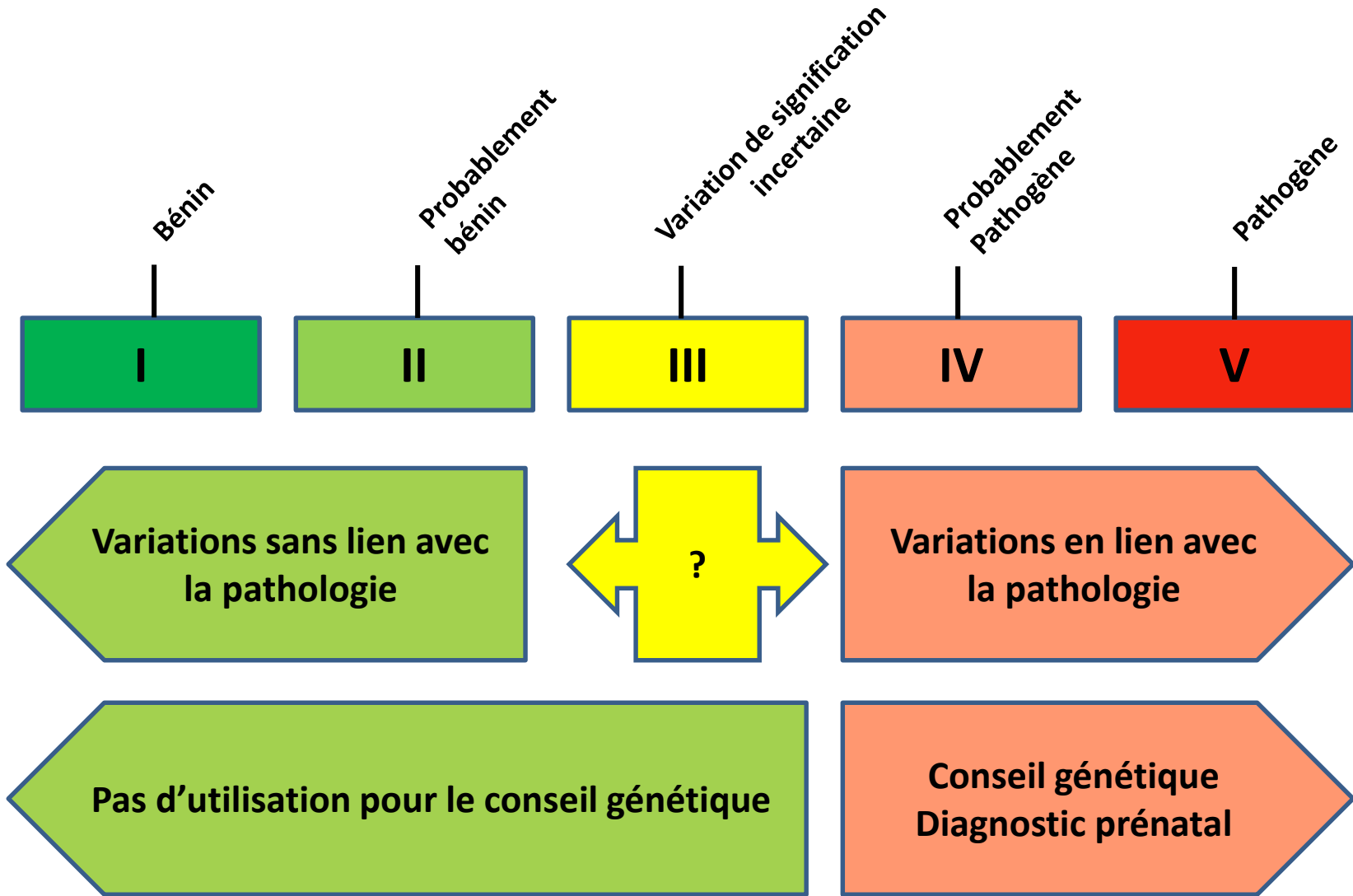


C>T  
 à l'état hétérozygote



C>T  
 à l'état hémizyote

**Conclusion :** la maman est conductrice pour cette forme de malformation cérébrale  
 → Risque de récurrence 50% à chaque grossesse de garçon





## **Diagnostic présymptomatique**

→ **Maladies de transmission autosomique dominante à révélation tardive**

Exemple de la prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire

Exemple de la prédisposition au cancer colorectal non polyposique

Exemple de la maladie de Huntington

## **Dépistage des hétérozygotes en vue du conseil génétique des couples**

→ **Maladies d'une particulière gravité, incurables au moment du diagnostic**

Maladies de transmission autosomique récessive → Exemple de la mucoviscidose

Maladies de transmission récessive liée à l'X → Exemple de l'hémophilie

Maladies à expansion de trinuécléotides → Exemple du syndrome de l'X Fragile

## **Dépistage des hétérozygotes en vue du conseil génétique des couples**

→ **Maladies d'une particulière gravité, incurables au moment du diagnostic**

Maladies chromosomiques → exemple des translocations

## **Exploration d'un fœtus dans le cadre d'un diagnostic prénatal ou d'un diagnostic préimplantatoire**

→ **Maladies d'une particulière gravité incurables au moment du diagnostic**



## 1 – Diagnostic présymptomatique

→ Maladies de transmission autosomique dominante à révélation tardive

Une maladie génétique est dite de transmission autosomique dominante :

- la présence d'un seul allèle morbide est suffisante pour que la maladie s'exprime.
- Le gène est situé sur un autosome

Notion de pénétrance :

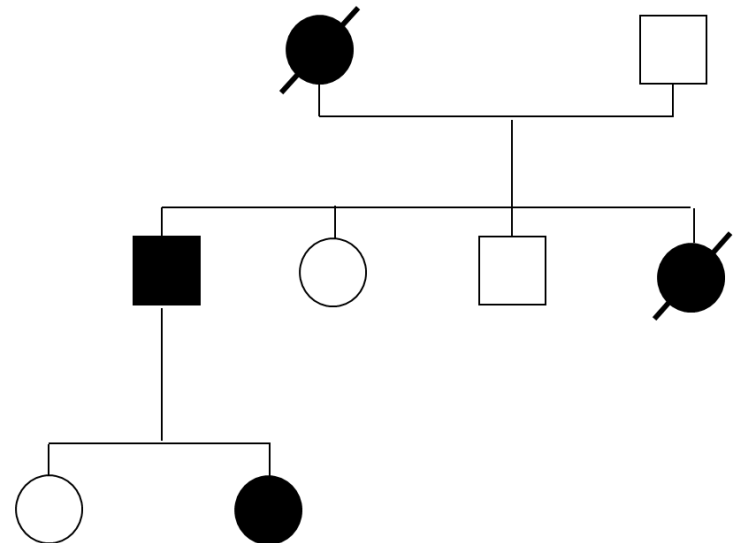
probabilité qu'un sujet hétérozygote pour un allèle dominant exprime le phénotype correspondant. La pénétrance doit être estimée en fonction de l'âge.

**A**, allèle mutant dominant

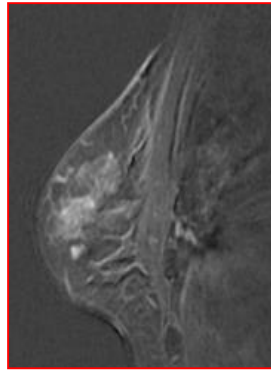
**a**, allèle normal

	<i>a</i>	<i>a</i>
<b>A</b>	<b><i>A/a</i></b>	<b><i>A/a</i></b>
<b>a</b>	<b><i>a/a</i></b>	<b><i>a/a</i></b>

**$A/a \times a/a \Rightarrow 50\% A/a, 50\% a/a$**



# Exemple 1 : prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire



**1 femme sur 9**

**95%**

**Formes sporadiques  
« accidentelles »**

**5%**

**Formes précoces et agressives  
Formes familiales**

**Formes héréditaires**

**1 femme sur 200**

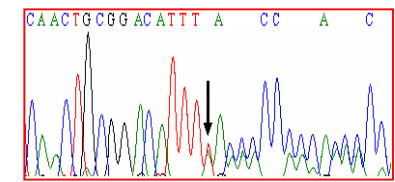
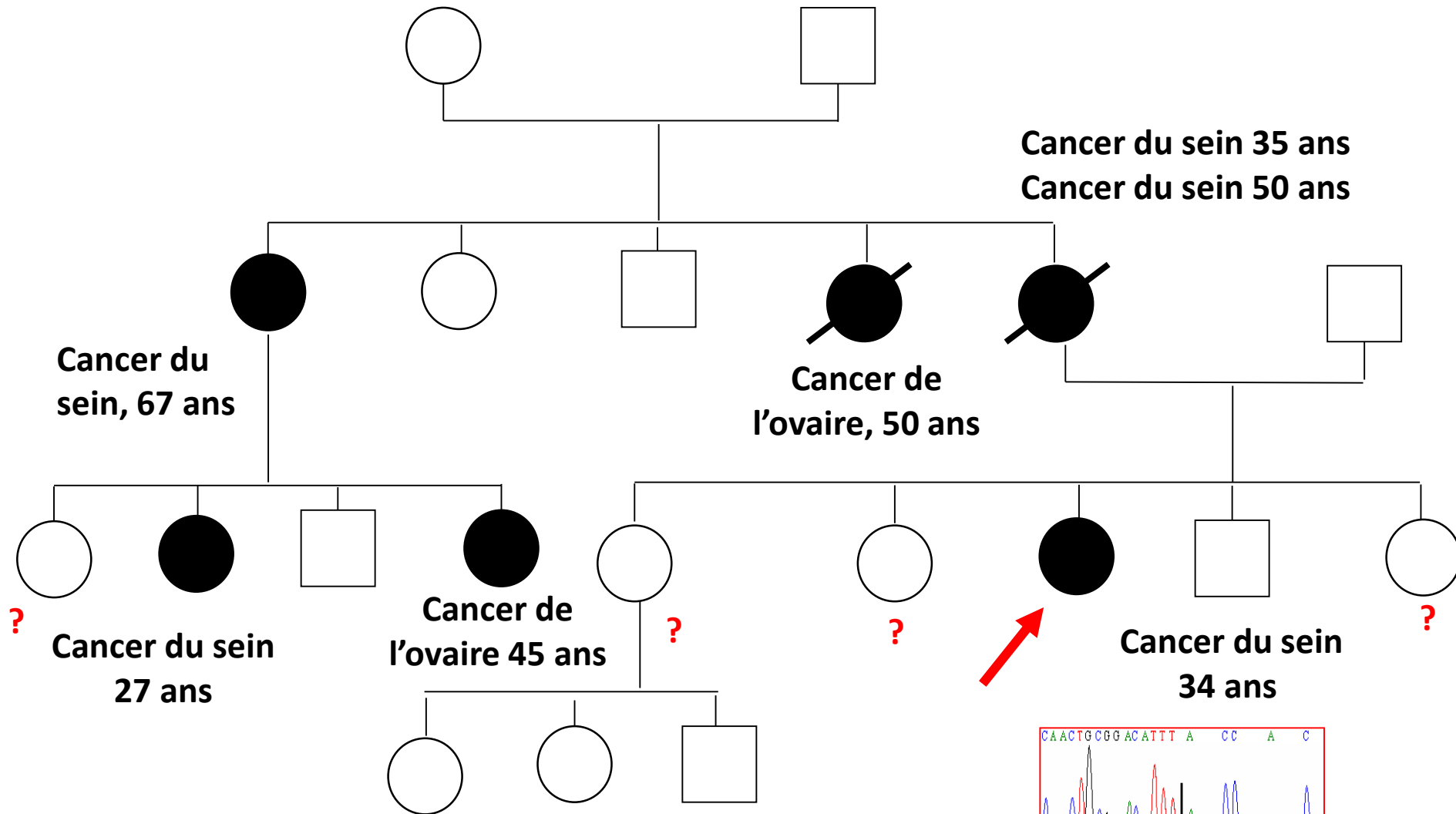
**Prise en charge des apparentés  
Surveillance**

**Traitement adapté  
Inhibiteurs de PARP si  
variation BRCA**



**Pénétrance à 70 ans : risque cumulé à 70 ans de cancer du sein et de l'ovaire chez les femmes porteuses d'une variation *BRCA1* ou *BRCA2***

	Cancer du sein	Cancer de l'ovaire
<i>BRCA1</i>	80 %	40 %
<i>BRCA2</i>	60 %	18 %
Population générale	9 %	1 %



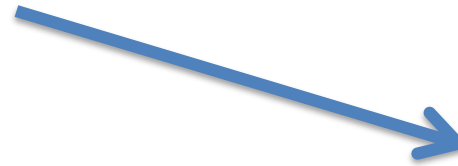
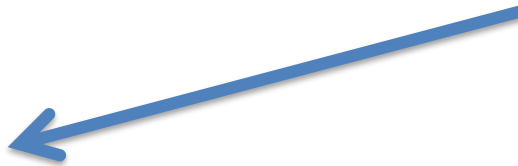
Mutation *BRCA1*



Apparenté



Recherche de la mutation identifiée chez le cas index



**Absence de la mutation**



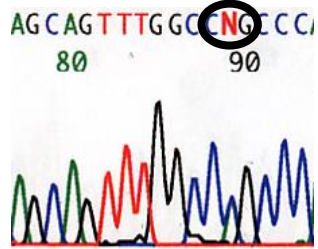
- Lever une inquiétude illégitime
- Lever une surveillance médicale inappropriée chez les sujets non porteurs de la mutation

**Présence de la mutation**

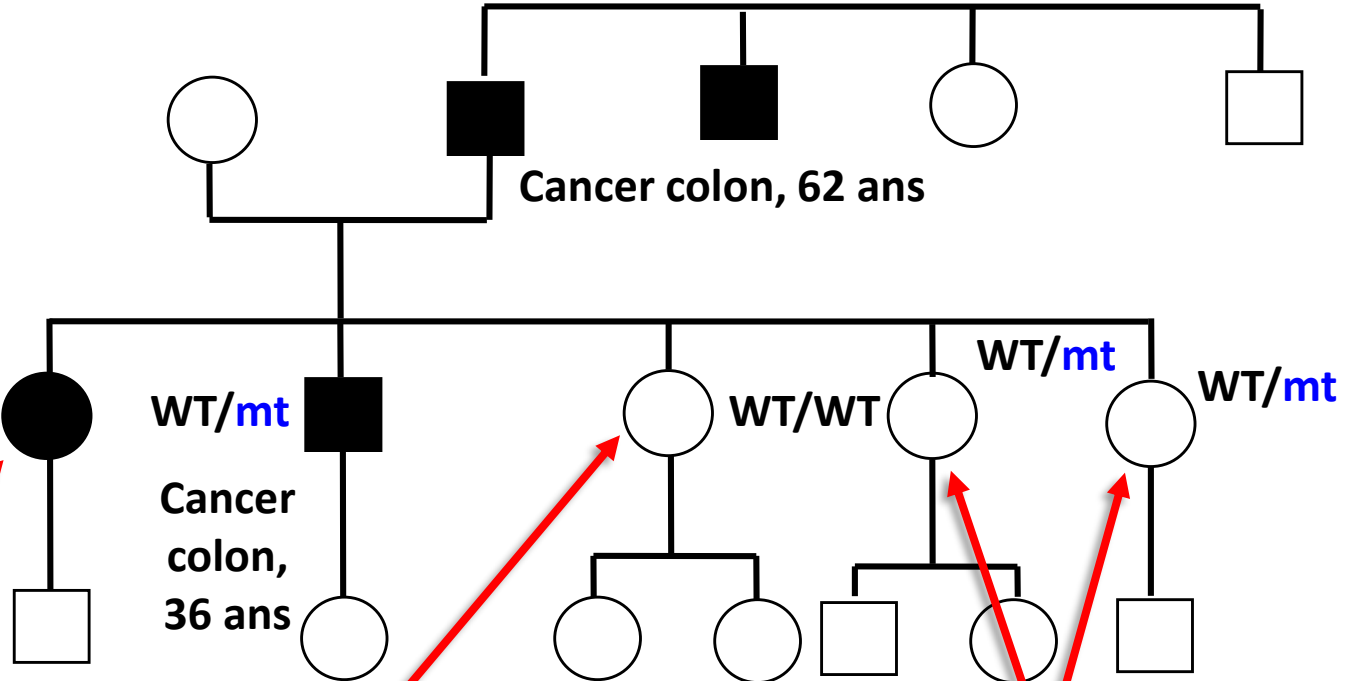


Prise en charge médicale adaptée

# Exemple 2 : prédisposition au cancer colorectal non polyposique



Mutation *MSH2*  
Cancer colon, 32 ans



Lever une angoisse illégitime  
et une surveillance médicale injustifiée  
chez les sujets non porteurs

Surveillance adaptée  
chez les porteurs



## Pénétrance à 70 ans : risque cumulé à 70 ans dans le cancer colorectal non polyposique (syndrome de Lynch)

Localisation	Risque cumulé
<b>Colon et rectum</b>	<b>50-60 % (hommes)</b> <b>30-40 % (femmes)</b>
<b>Endomètre</b>	<b>30-40 %</b>
<b>Estomac</b>	<b>5-10%</b>
<b>Ovaire</b>	<b>8%</b>
<b>Urothélium</b>	<b>5%</b>
<b>Voies biliaires</b>	<b>5%</b>
<b>Pancréas</b>	<b>3.7%</b>
<b>Intestin grêle</b>	<b>1-5%</b>

**L'identification d'une variation génétique,**  
**c'est un parcours de vie qui est radicalement modifié**

- **Le bénéfice médical n'est pas seul en jeu**
- **Le cheminement psychologique est capital**
- **Les liens familiaux sont interrogés**

## Principes éthiques à l'origine de la démarche d'encadrement du DPS

- **Communication** : l'apparenté qui exprime la demande d'un diagnostic présymptomatique doit bénéficier d'une information claire et complète au sujet de la maladie, son mode de transmission et le déroulement du test.
- **Autonomie** : il doit prendre une décision qui reflète son choix personnel et résulte d'une bonne information et d'un temps de réflexion suffisant.
- **Droit de savoir ou de ne pas savoir** : sa décision ne doit pas être soumise à l'influence d'un tiers. Il est libre de ne pas vouloir savoir. Il est possible d'interrompre le cycle des consultations à tout niveau.
- **Confidentialité et respect de la vie privée**: le résultat est transmis oralement et ne peut être communiqué à quiconque sans l'autorisation écrite de la personne.

Importance de respecter un cycle de plusieurs consultations, des temps de réflexion avant une éventuelle prise de sang après signature du consentement

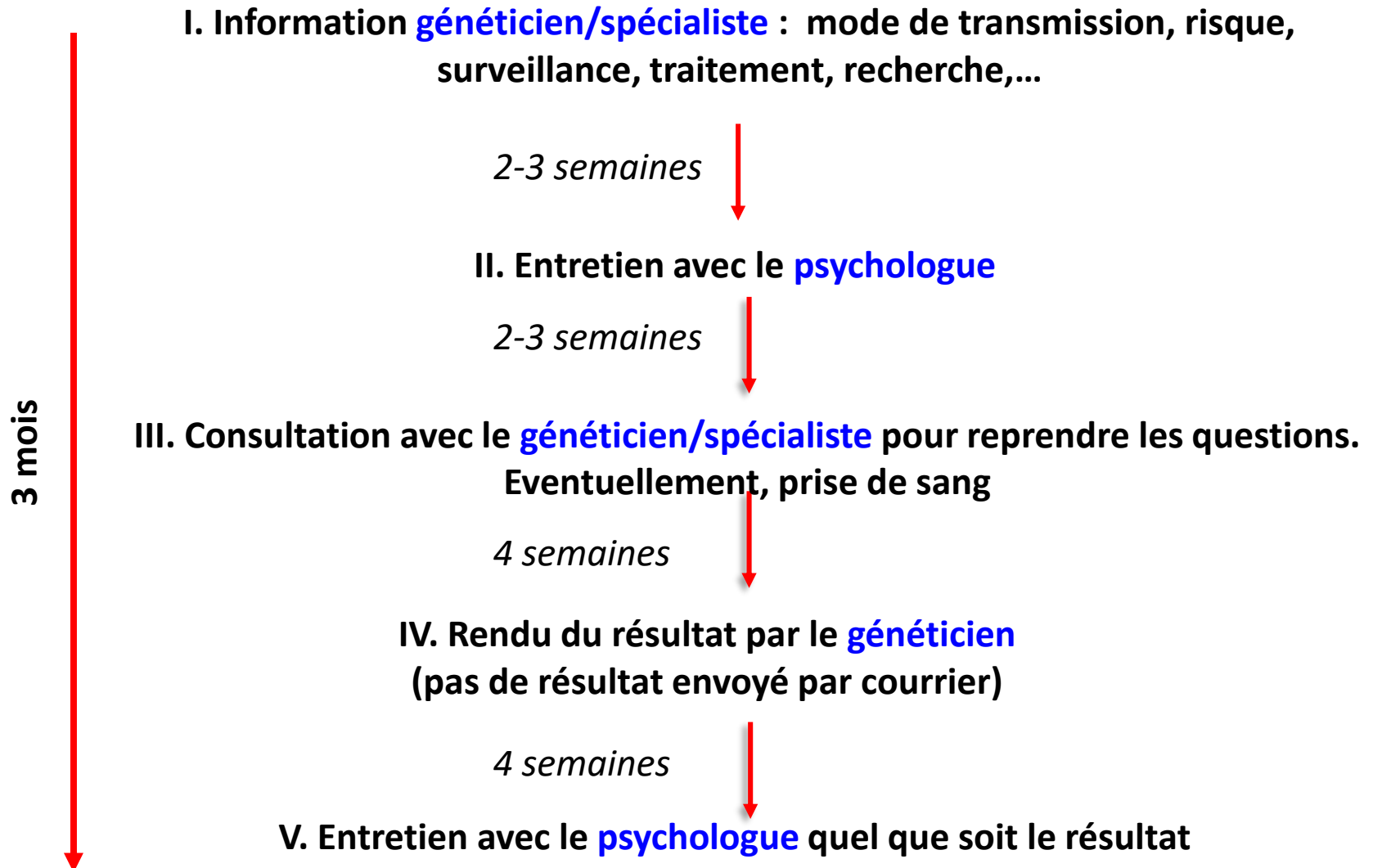
# DPS sans bénéfice médical : exemple de la maladie de Huntington

- **La maladie de Huntington** (=chorée de Huntington), affection neurodégénérative touchant surtout le striatum : noyau caudé et putamen, et ultérieurement le cortex
- Manifestation entre 30 et 50 ans : **troubles moteurs** (mouvements anormaux), **troubles du comportement** (modification de la personnalité, dépression, hyperactivité,...) et **troubles cognitifs** (perte de mémoire, désorientation, ...)
- L'évolution de la maladie vers la perte d'autonomie dans la vie quotidienne nécessitant une assistance à temps plein jusqu'au décès.
- Absence de traitement.
- La MH est due à une expansion de triplets CAG répétés (> 35 CAG) sur le bras court du chromosome 4 (4p16.3) dans le gène *HTT* de l'huntingtine.

Parmi les apparentés qui se rendent à la consultation de diagnostic présymptomatique, moins de 50% acceptent finalement le diagnostic présymptomatique.

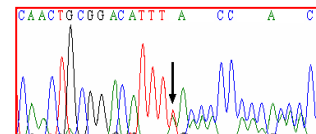
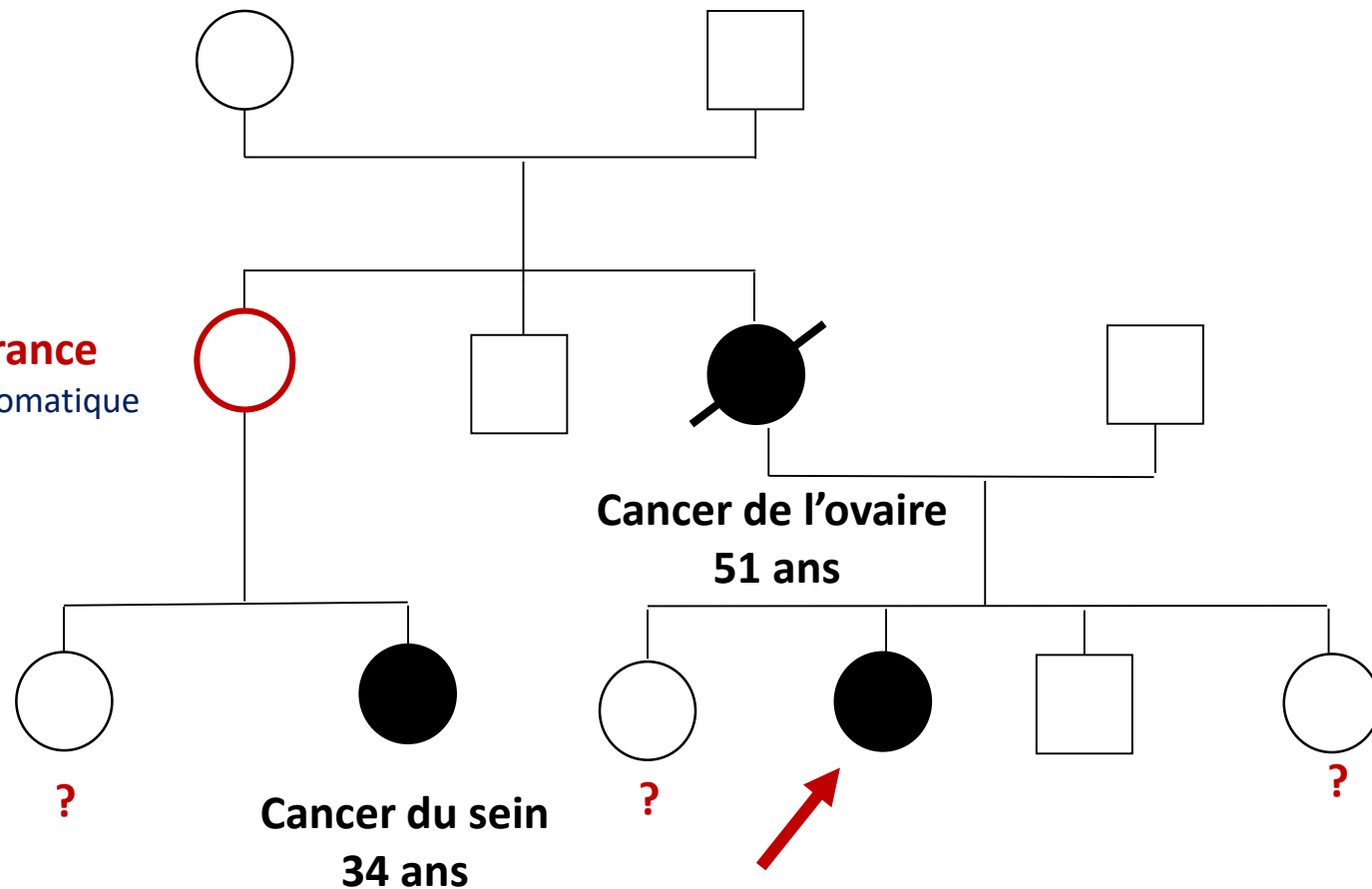


## Importance de l'accompagnement psychologique dans le diagnostic pré-symptomatique



# La pénétrance incomplète et l'expressivité variable compliquent le conseil génétique

**Défaut de pénétrance**  
 Cette femme est asymptomatique

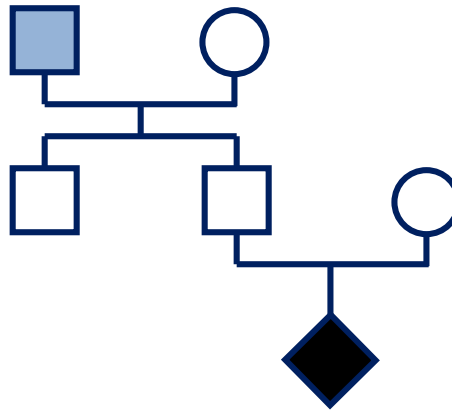


Mutation *BRCA1*

# La pénétrance incomplète et l'expressivité variable compliquent le conseil génétique

## Polykystose rénale autosomique dominante

**Variabilité d'expression  
phénotypique  
intra-familiale**



**Découverte de reins polykystiques  
à l'échographie foetale**

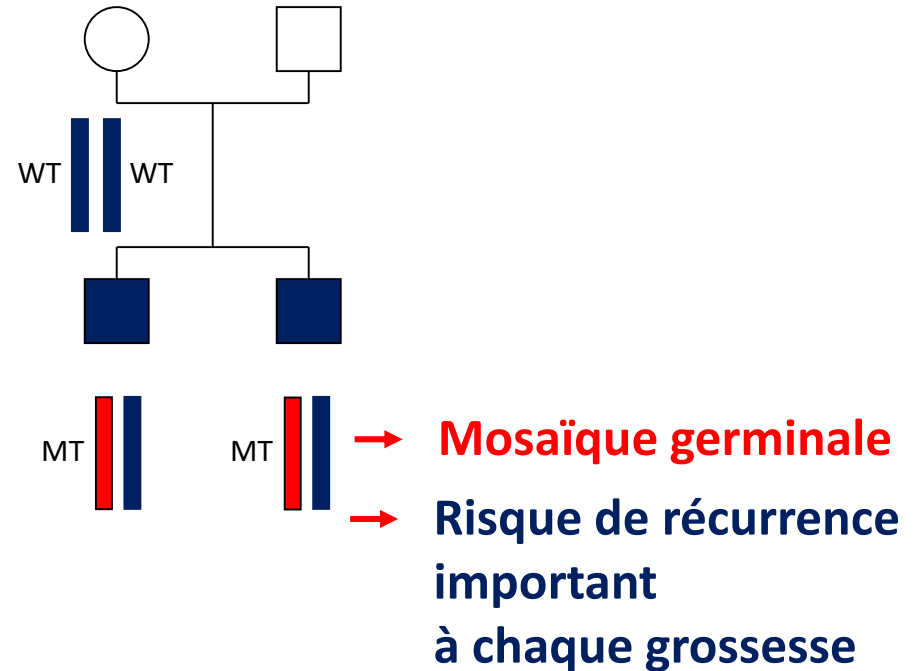
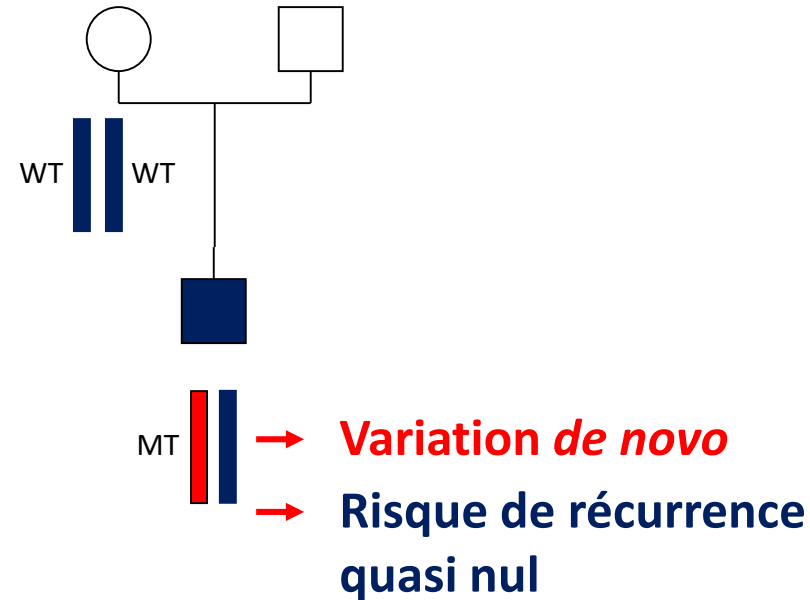
A l'interrogatoire, on retrouve

- Des reins polykystique chez le grand-père
- Une insuffisance rénale dialysée

Le père n'a pas encore développé la maladie

Le foetus a une maladie beaucoup plus sévère que les autres membres de la famille

# Autre piège du conseil génétique : les mosaïques germinales



En cas de maladie d'une particulière gravité,  
compte tenu du risque de mosaïque germinale,  
proposer un DPN pour chaque grossesse en cas de mutation *de novo*



## 2 – Dépistage des hétérozygotes en vue du conseil génétique des couples

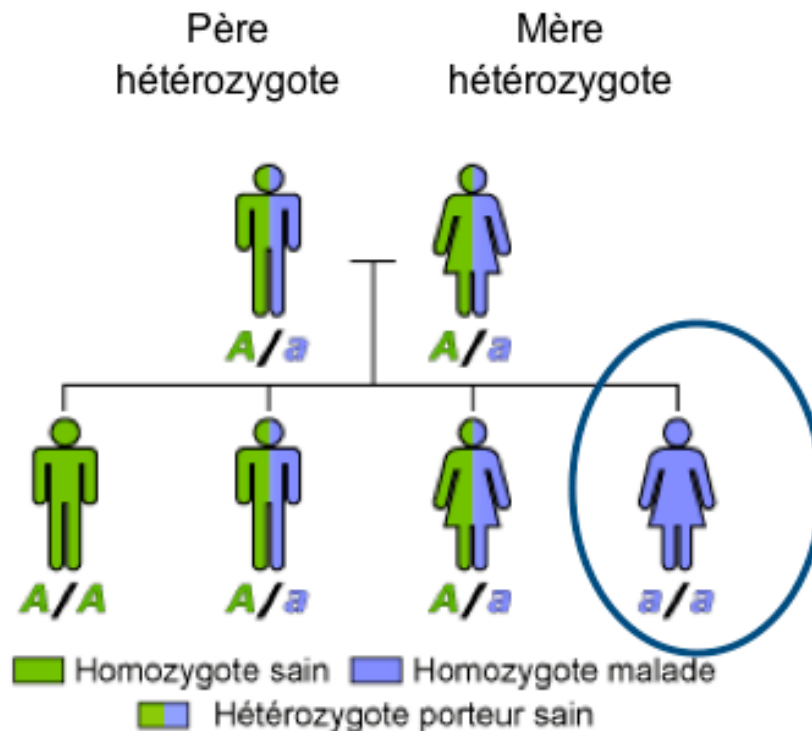
→ Maladies d'une particulière gravité,  
incurables au moment du diagnostic



## Gène localisé sur un autosome

L'allèle muté est récessif sur l'allèle sauvage

- les **sujets hétérozygotes sont sains**
- la **maladie ne s'exprime que si les deux allèles sont mutés (mutation bi-allélique)**

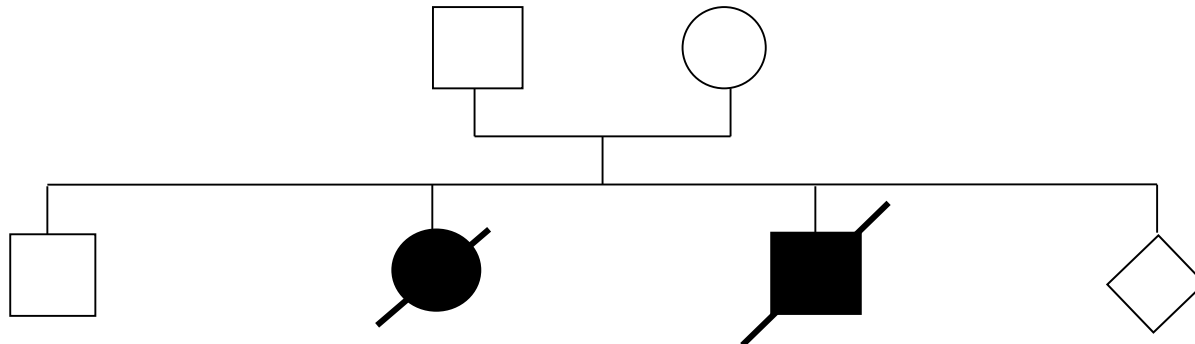


**r**, allèle mutant récessif  
**R**, allèle normal dominant

	R	r
R	R/R	R/r
r	R/r	r/r

$R/r \times R/r \Rightarrow 25\% R/R, 50\% R/r, 25\% r/r$

**Risque de récurrence** : un couple d'hétérozygotes a un **risque de 25% (1/4)** d'avoir un enfant atteint à chaque nouvelle conception





# Transmission autosomique récessive

## Exemple de la mucoviscidose

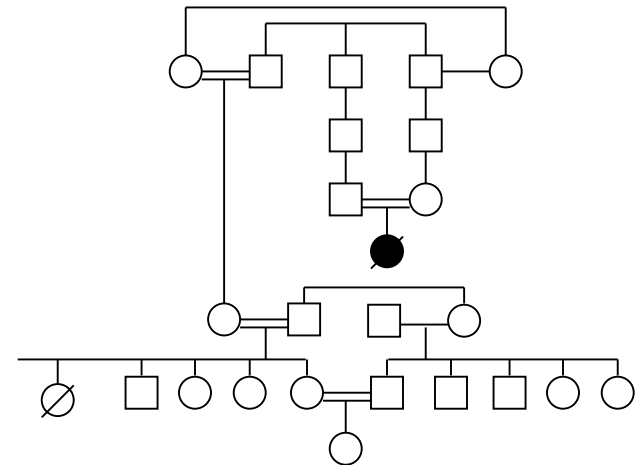
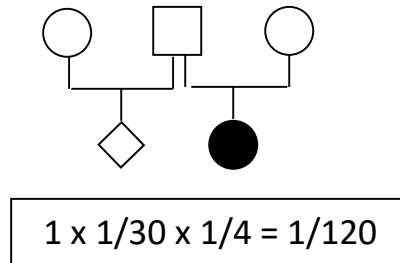
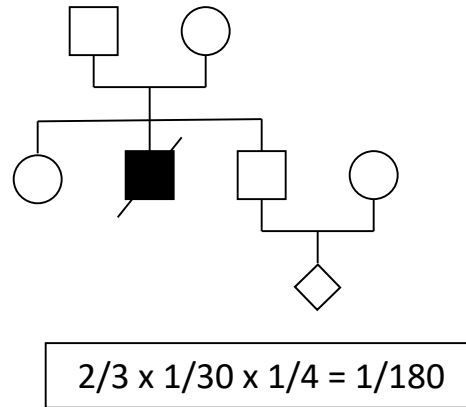
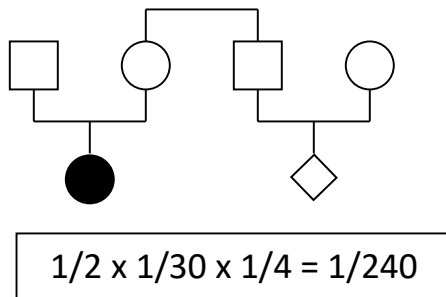
- **Classiquement considérée comme la plus fréquente des maladies génétiques graves de l'enfant dans la population caucasienne**
- **Relativement fréquente : 1/3600 naissances en France**
- **Transmission autosomique récessive**
- **Signes cliniques :**
  - **atteinte pulmonaire : principale morbidité et mortalité**
  - **atteinte digestive : maldigestion, malnutrition, dénutrition**
  - **atteinte des canaux déférents : stérilité par azoospermie excrétoire**
- **Espérance de vie variable, en moyenne 45 ans**
- **Liée aux variations homozygotes ou hétérozygotes composites du gène *CFTR* (*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*)**



# Transmission autosomique récessive

## Exemple de la mucoviscidose

- Informer les couples d'hétérozygotes ayant eu un enfant atteint risque de récurrence pour une prochaine grossesse (couple qui a un risque de 1/4)
- Calcul du *risque a priori* d'avoir un enfant atteint de cette maladie

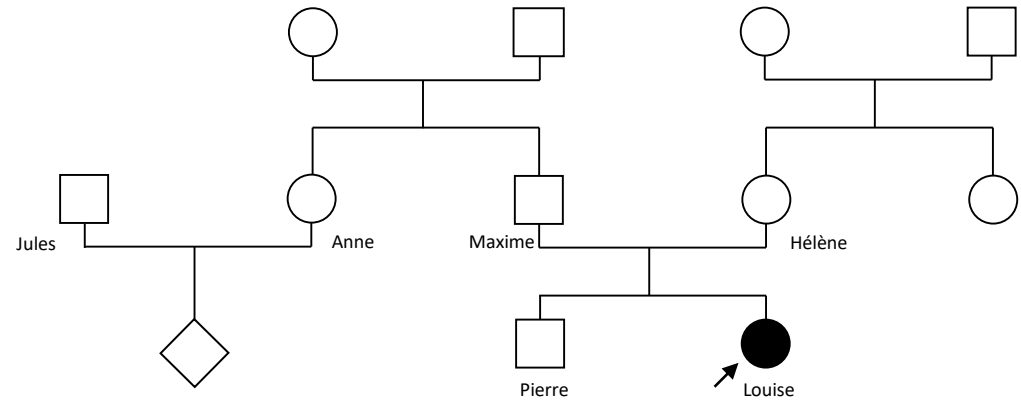


## Risques *a posteriori*

Je commence par analyser Anne :

### Comment ?

Je ne recherche que la mutation p.Phe508del qui a été identifiée dans cette branche familiale



### Résultats

Si Anne n'est pas hétérozygote

→ Je rassure le couple

Si Anne est hétérozygote (p.Phe508del)

→ Je dois explorer Jules

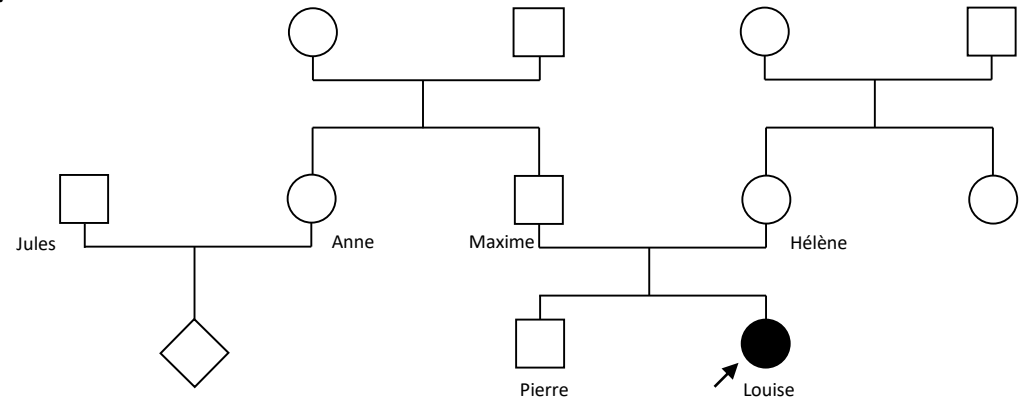
Si Anne est hétérozygote (p.Phe508del)

→ Je dois explorer Jules

Comment ?

→ Je ne sais pas quelle variation Jules peut porter

→ Je dois analyser tout le gène *CFTR* par NGS chez Jules



Résultats

→ soit je n'identifie pas de variation pathogène par NGS

Quel est le risque qu'il soit hétérozygote sachant que je n'ai pas identifié de variation pathogène ?

Je pars de la sensibilité de détection de la méthode. Si le NGS a une sensibilité de 98%, il persiste un risque de 2% de passer à côté de la variation pathogène →  $1/30 \times 2/100$

Que devient le risque du couple d'avoir un enfant atteint de mucoviscidose ?

$1 \times 1/30 \times 2/100 \times 1/4 = 1/6000$

→ soit j'identifie une variation pathogène par NGS

Que devient le risque du couple d'avoir un enfant atteint de mucoviscidose ?

$1 \times 1 \times 1/4 = 1/4$

# Maladie de transmission récessive lié à l'X

## Exemple de l'hémophilie

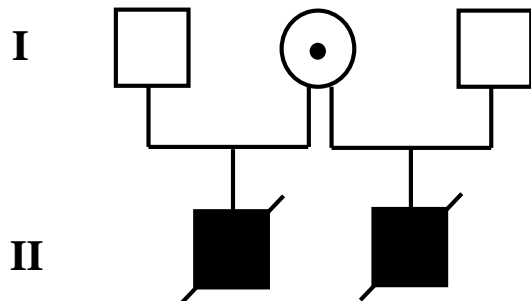
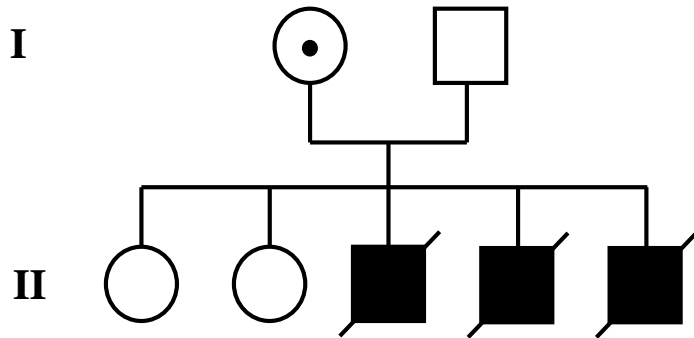
### Définition

- **Déficit en un facteur de la coagulation**
  - **Déficit en F VIII : hémophilie A (85%)**
  - **Déficit en F IX : hémophilie B (15%)**
- **Sévérité variable : sévère / modérée / mineure**
- **Gène de l'hémophilie A sur le chromosome X : expression de la maladie chez les garçons tandis que les filles sont asymptomatiques avec un risque d'être conductrices.**
- **Diagnostic biologique : TCA / Dosage du facteur VIII ou IX**
- **Manifestations hémorragiques spontanées : hémarthroses (70%, coude, genou, cheville,...), hématomes, arthropathies chroniques, ...)**

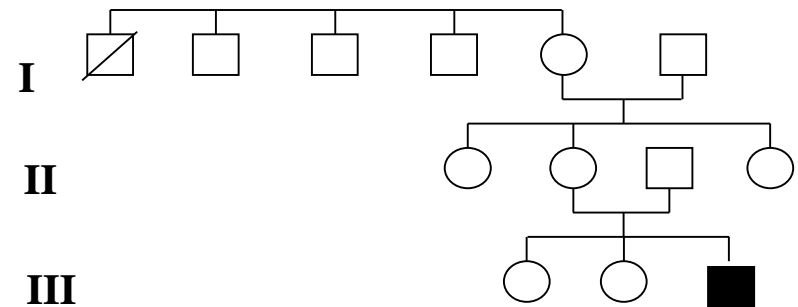
## Circonstances de diagnostic



Soit **forme familiale**  
avec une transmission compatible  
avec un mode d'hérédité récessif lié à l'X

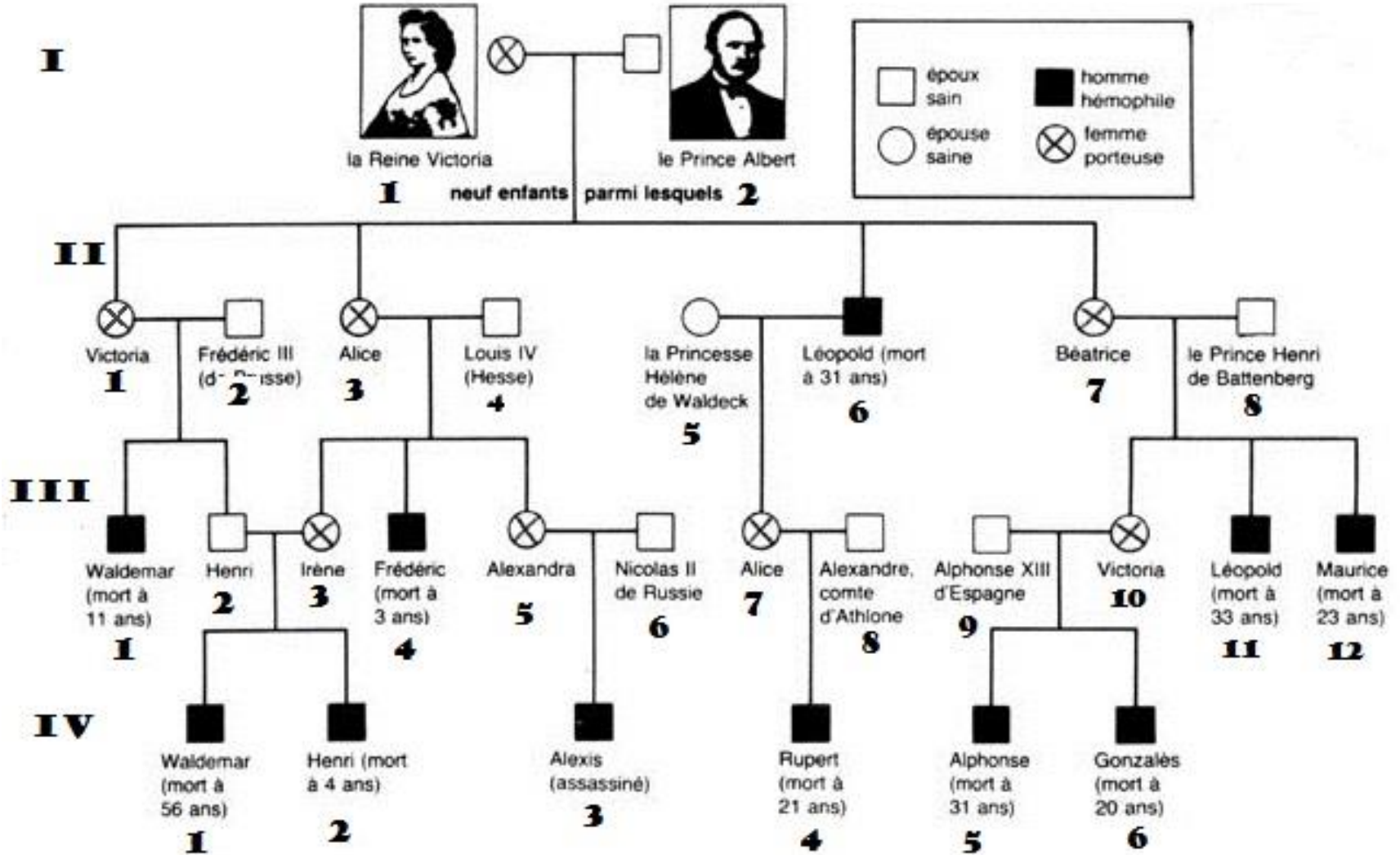


Soit **cas sporadique**  
avec un tableau clinique très  
caractéristique



# Maladie de transmission récessive lié à l'X

## Exemple de l'hémophilie

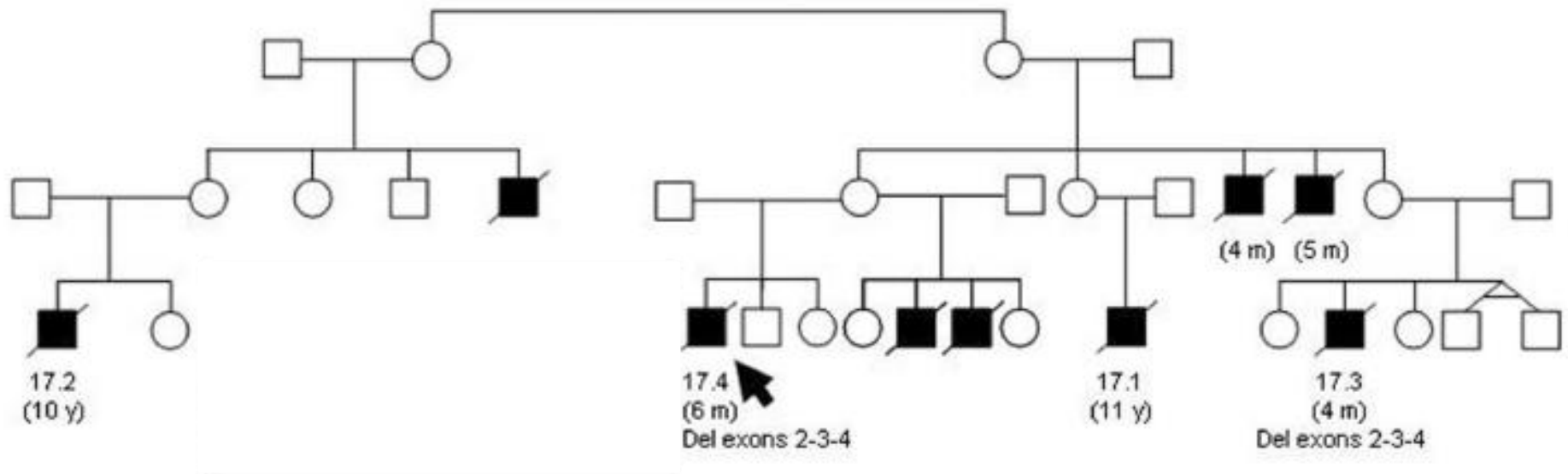


# Maladie de transmission récessive lié à l'X

## Exemple de l'hémophilie

### Intérêt de l'étude familiale dans l'hémophilie :

- Chez les femmes : permettre de préciser le conseil génétique  
 → Si femme conductrice, possibilité de proposer un diagnostic prénatal

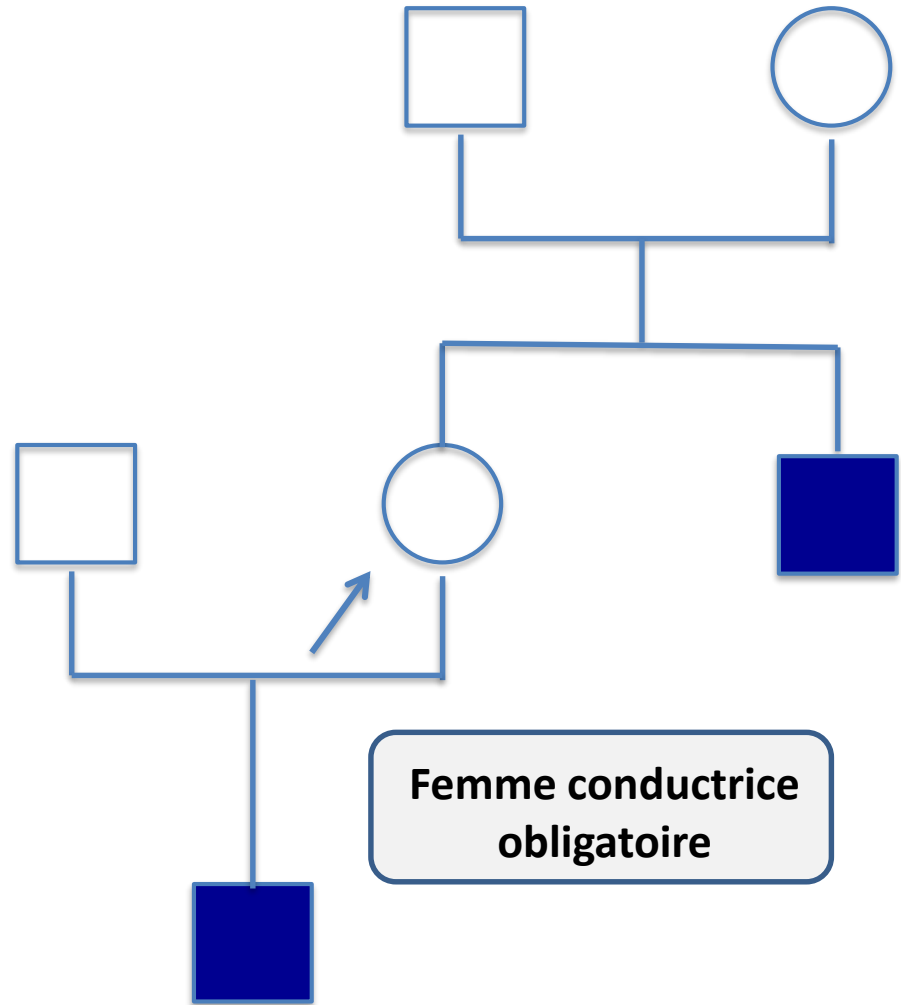
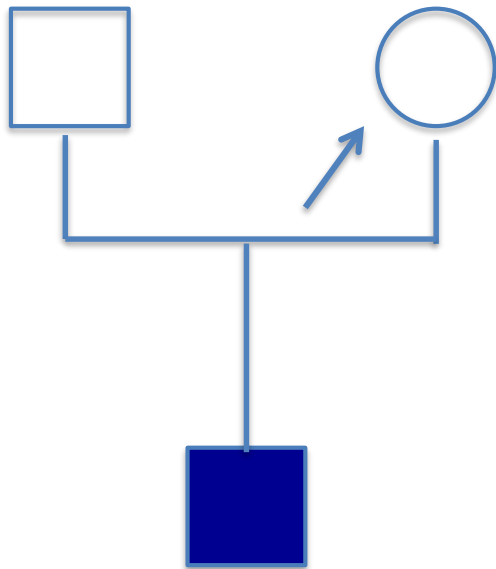


# Maladie de transmission récessive lié à l'X

## Exemple de l'hémophilie

Quel est le risque de la maman d'être conductrice ?

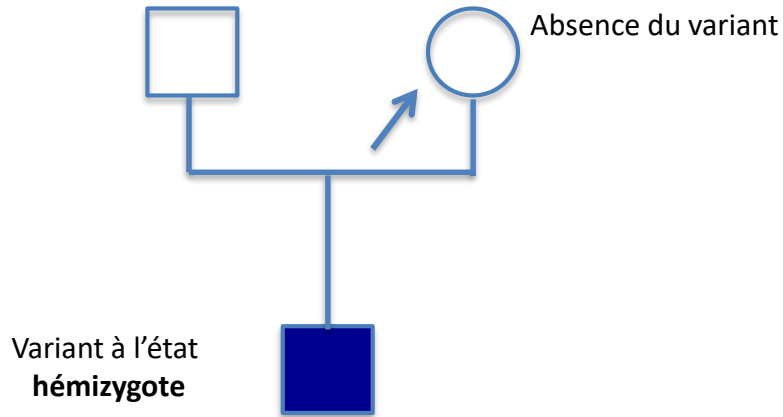
Risque 1/3 de variation *de novo* chez le cas index  
 Risque 2/3 d'être conductrice





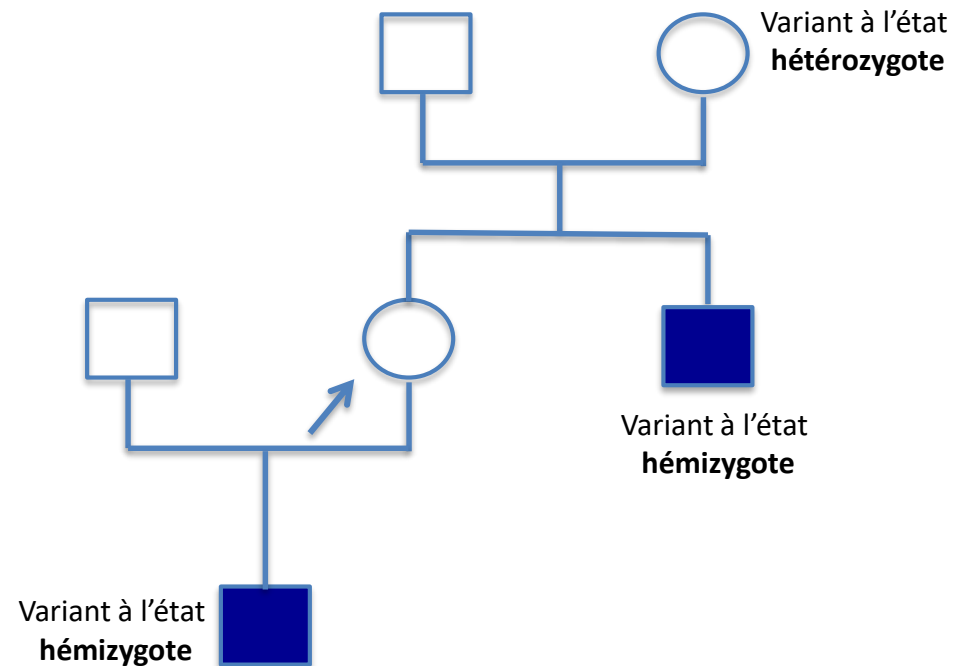
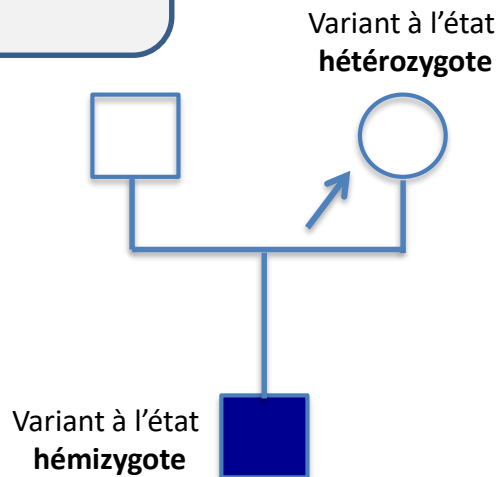
# Maladie de transmission récessive lié à l'X

## Exemple de l'hémophilie



**Cas sporadique**  
**Variant *de novo***  
→ **Risque de récurrence très faible**

**Cas sporadique ou familial**  
**Variant hérité de la maman**  
→ **Risque de récurrence 50% si**  
**foetus de sexe masculin**





## 3 – Dépistage des anomalies chromosomiques équilibrées

→ Maladies chromosomiques

- **Anomalies de nombre = Aneuploïdies**

- **Trisomie 21 (1/700)**
- **Trisomie 18 (1/8000)**
- **Trisomie 13 (1/8000)**
- **45,X - Syndrome de Turner (0,4/1000)**
- **47,XXY - Syndrome de Klinefelter (1,2/1000)**
- **47,XYY (1,1/1000)**
- **47,XXX (0,8/1000)**

- **Anomalies de structure**

- **Translocations Robertsoniennes (1/1000)**
- **Translocations réciproques (0,8 à 1,4/1000)**
- **Inversions (0,1-0,3/1000)**
- **Délétions / duplications (dont syndromes microdélétionnels)**
- **Anneaux**
- **Insertions et autres anomalies rares**

# Anomalies chromosomiques équilibrées ou déséquilibrées

**Anomalie chromosomique équilibrée : Modification de la structure d'un chromosome sans perte ou gain de matériel génétique.**

-> Le plus souvent sans conséquence pour le sujet porteur, mais peut être à risque d'anomalie déséquilibrée dans la descendance

*NB : « a priori équilibrée », car certaines pertes ou gains de matériel génétique ne sont pas visibles à l'échelle cytogénétique*

**Anomalie chromosomique déséquilibrée : Perte ou gain de matériel génétique, peut résulter, ou non, d'un remaniement équilibré parental**



**Anomalies chromosomiques *a priori* équilibrées, généralement sans conséquences phénotypiques pour le porteur mais avec risque de déséquilibre dans la descendance**

- **Translocation Robertsonienne** = fusion de deux chromosomes acrocentriques (chromosomes 13, 14, 15, 21, 22)
  
- **Translocation réciproque** = échange de matériel entre deux chromosomes



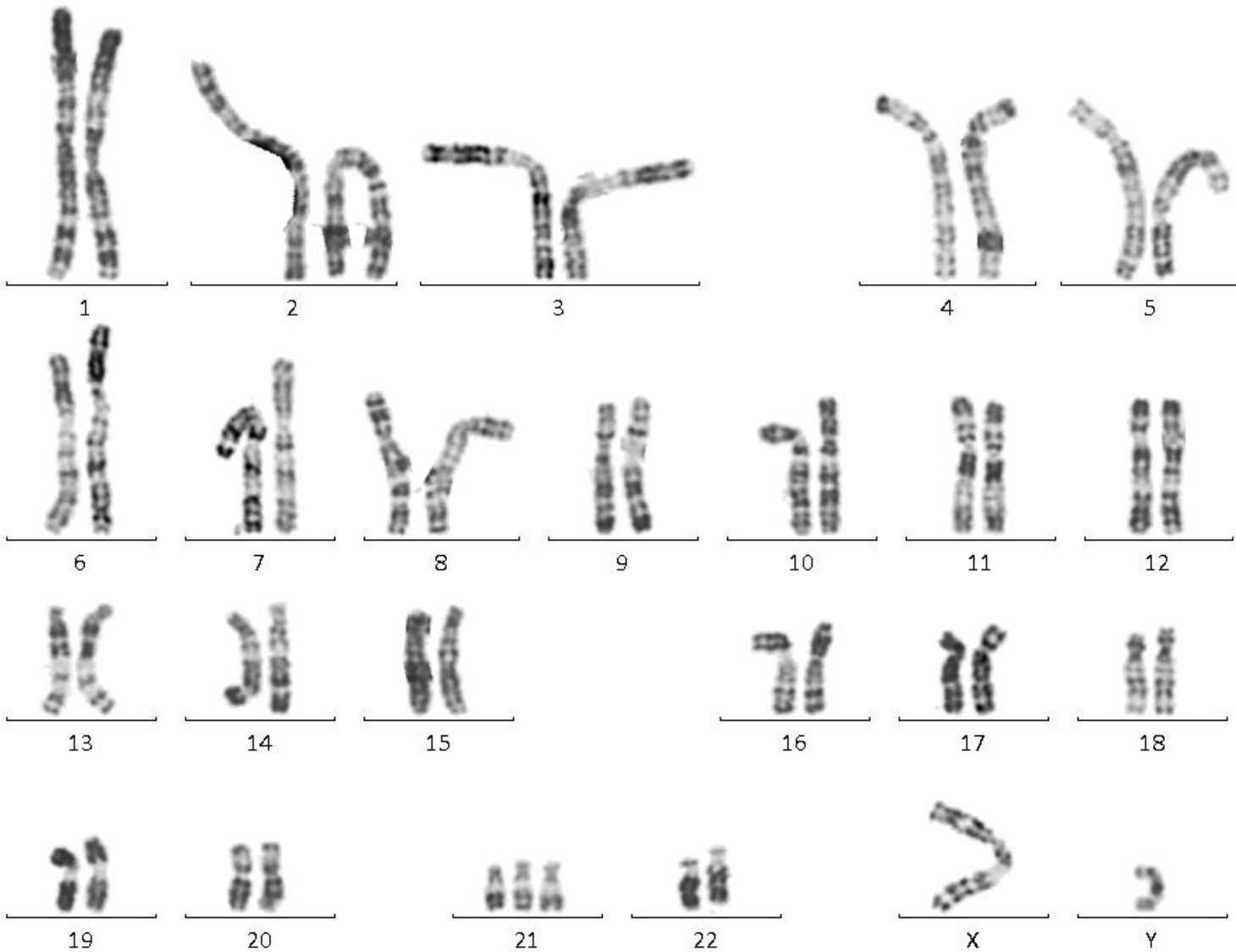
- **Trisomie 21 libre : 95%**
- **Trisomie 21 par translocation : 5 %**

## Conseil génétique

- ***De novo* : Faible risque de récurrence**
- **Familiale : Risque de récurrence si un des parents est porteur d'une translocation**

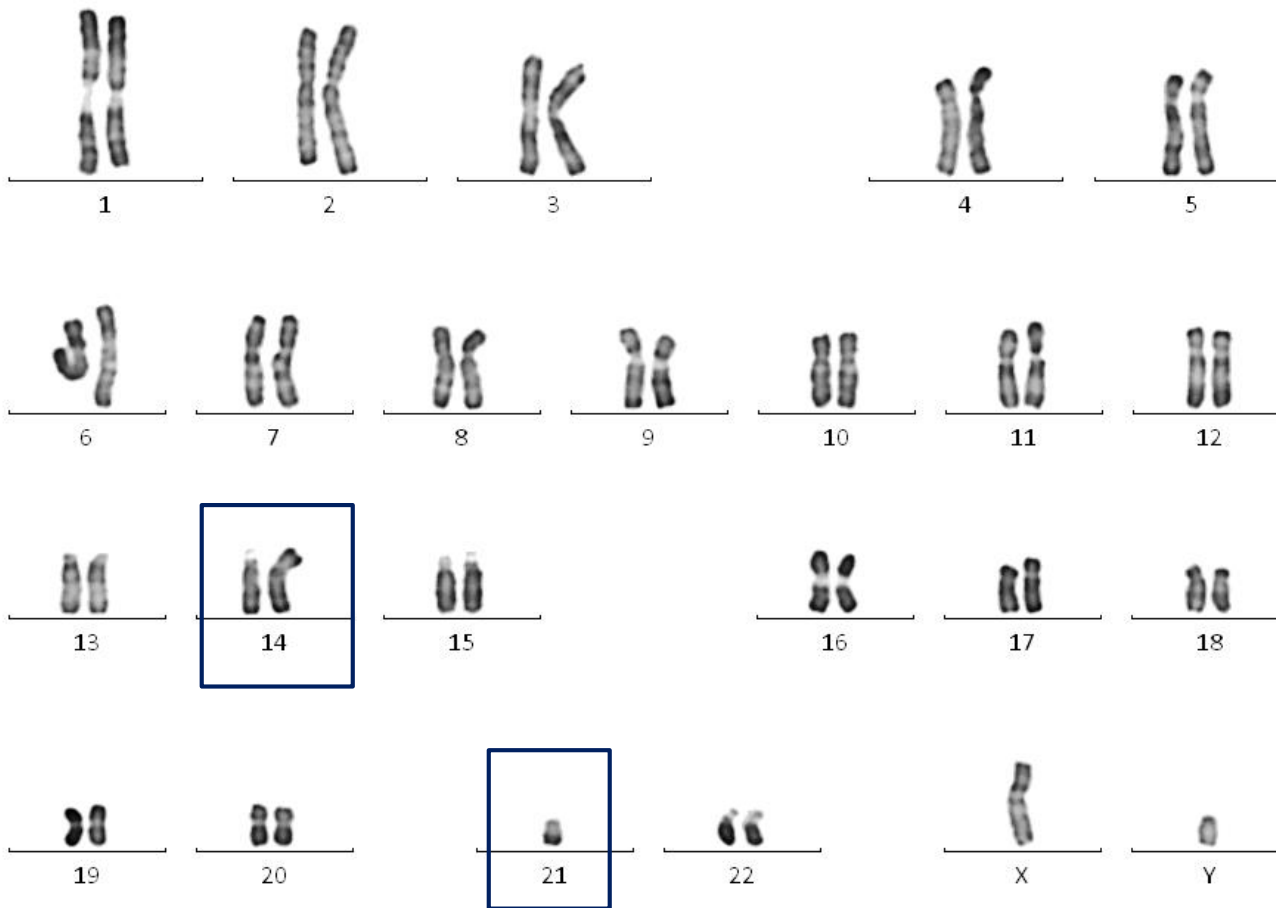
# Anomalies déséquilibrées

## Exemple de la trisomie 21 libre





Translocation = fusion de deux chromosomes acrocentriques

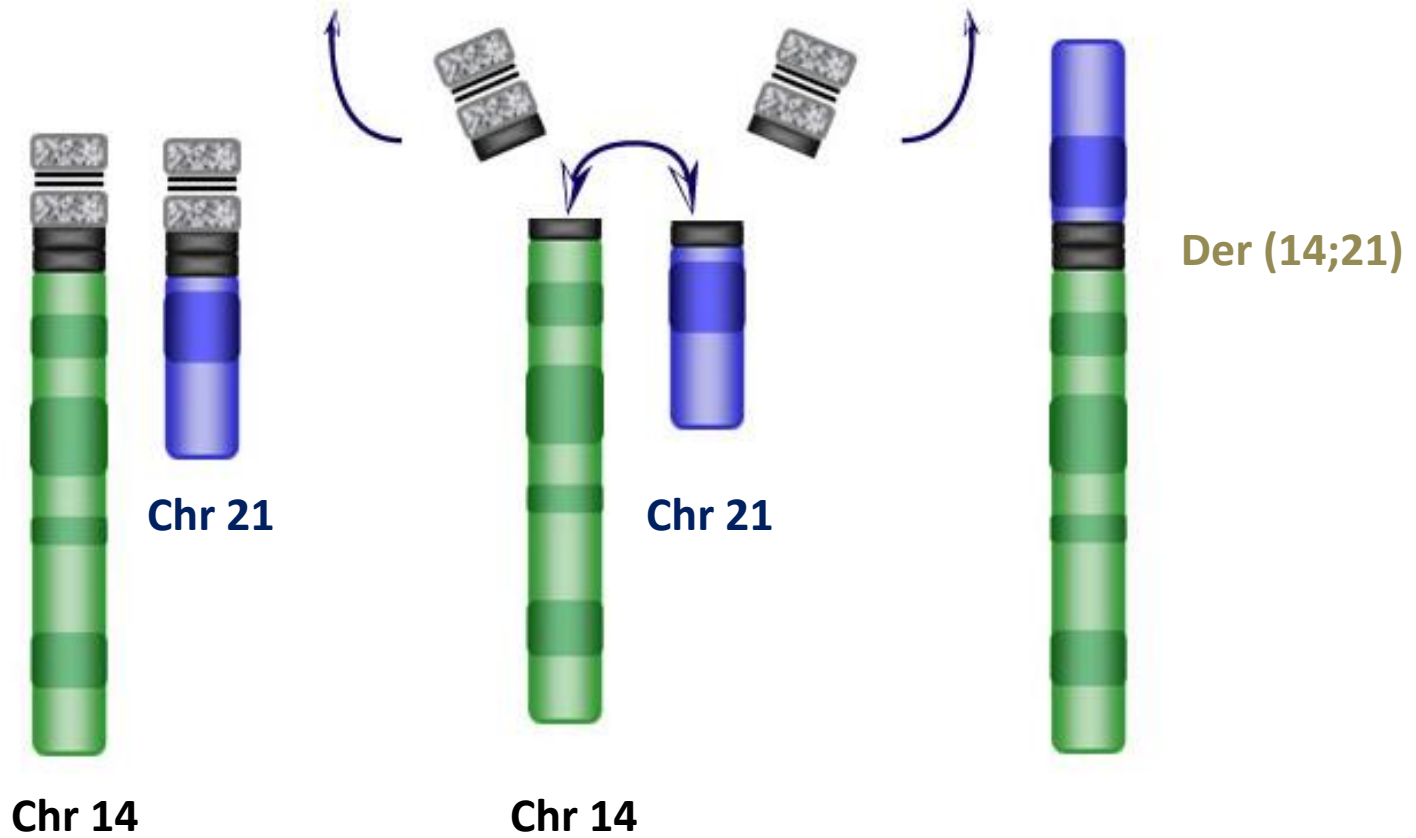


**45,XX,rob(14;21)**



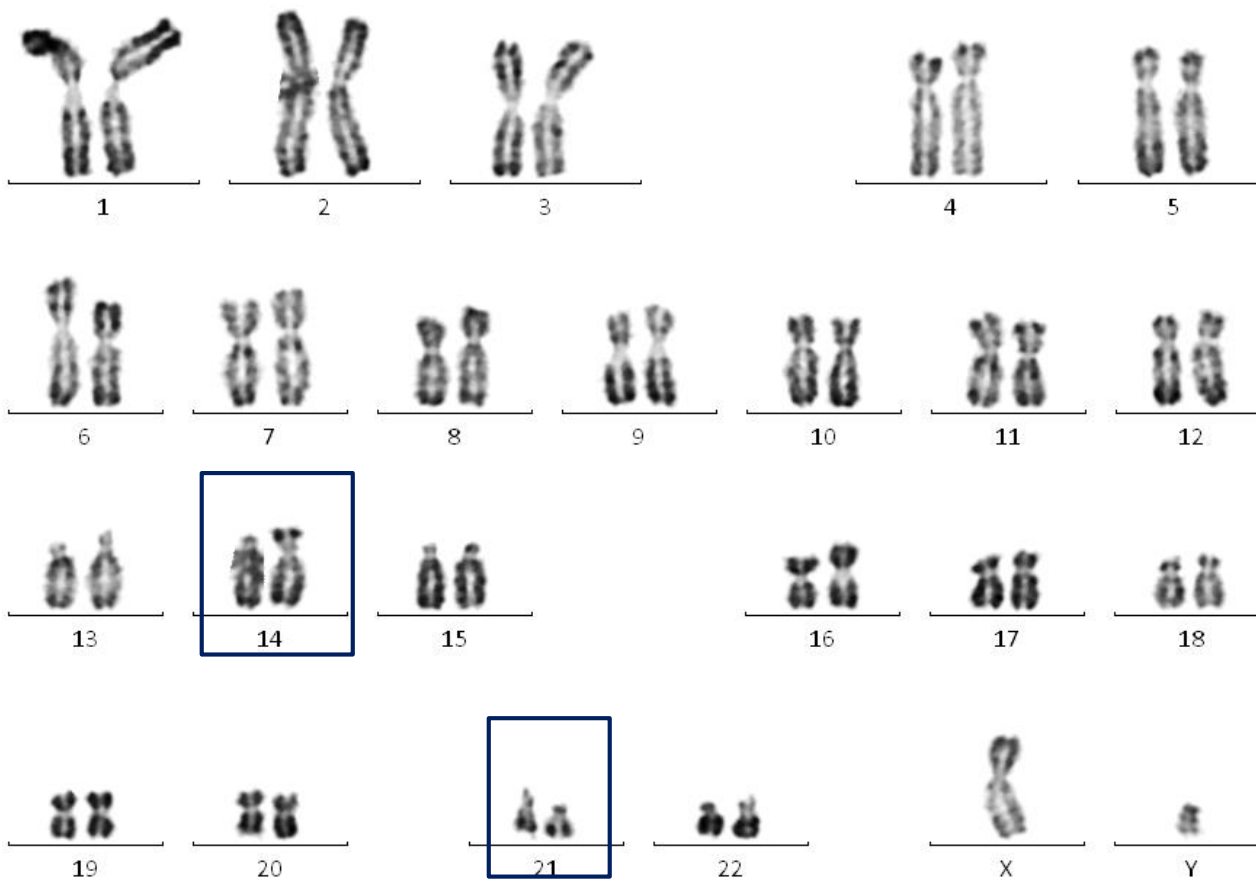


Translocation = fusion de deux chromosomes acrocentriques

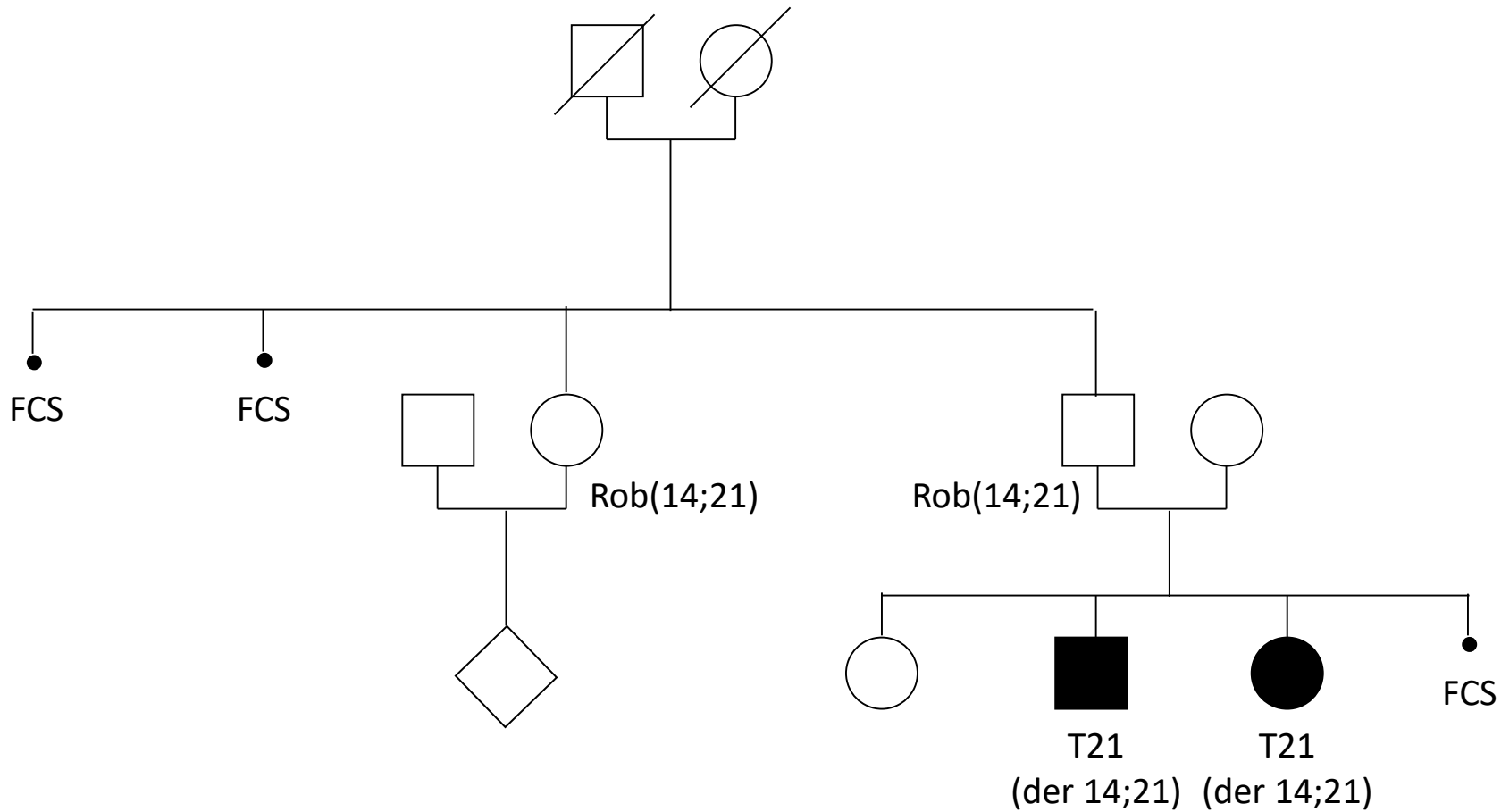




## Déséquilibre dans la descendance

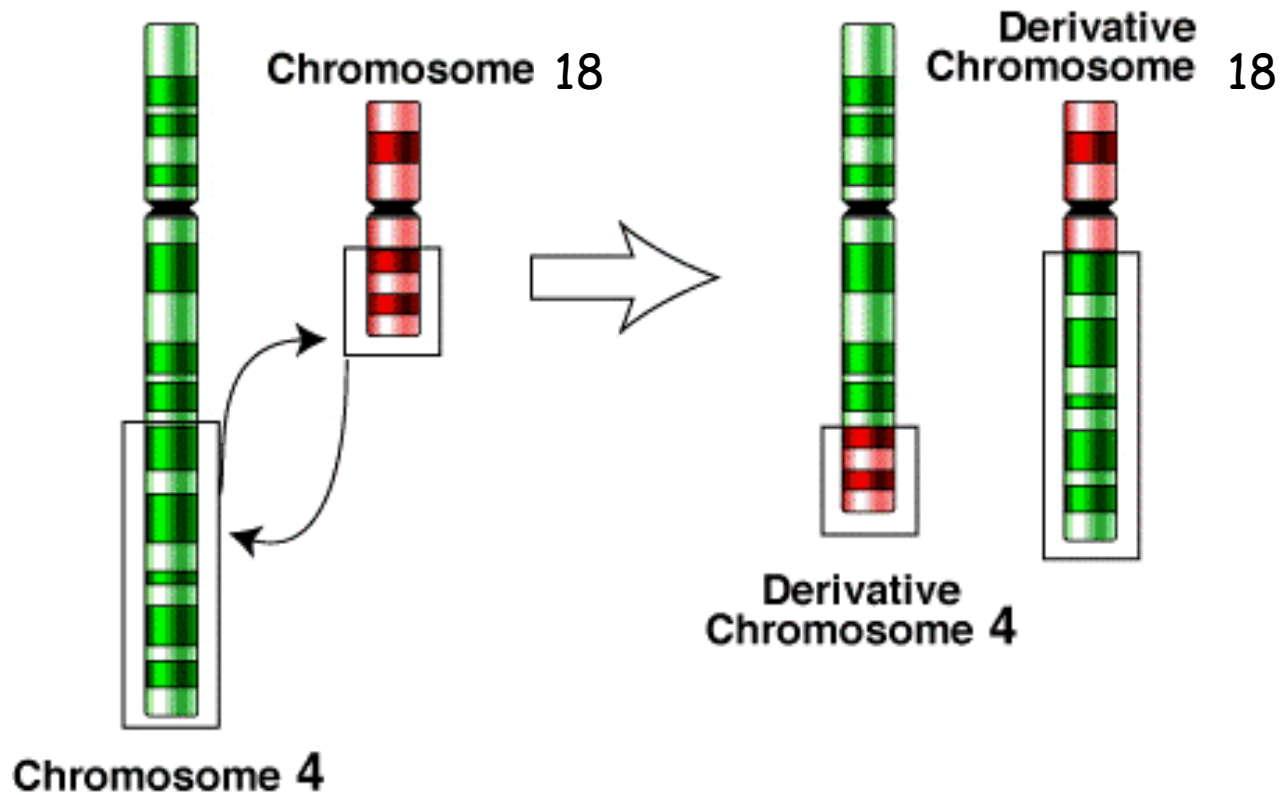


46,XX,rob(14;22),+21

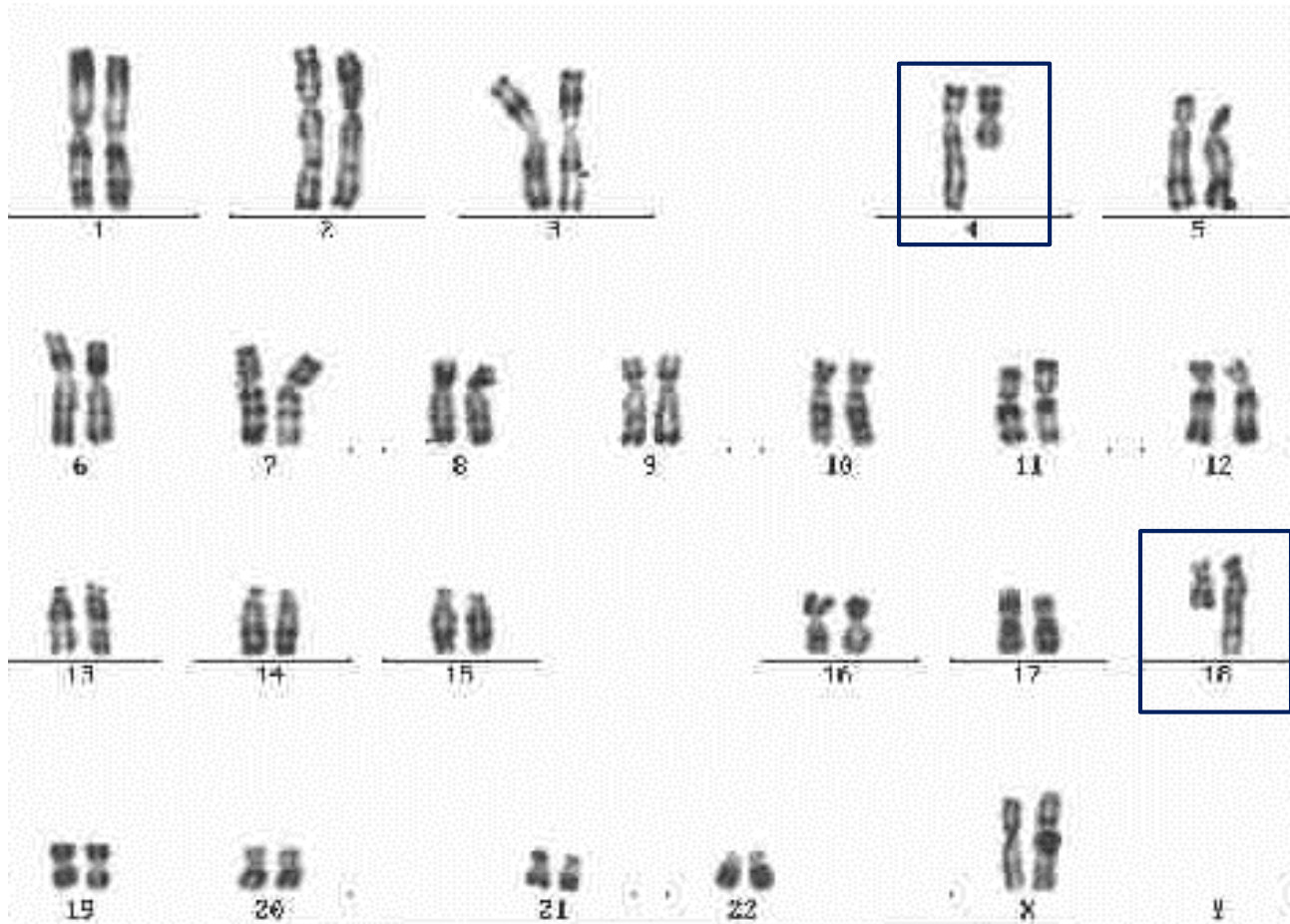


# Anomalies de structure : translocations réciproques

= échange de matériel entre deux chromosomes



= échange de matériel entre deux chromosomes



46,XX,t(4,18)(q13;q22)

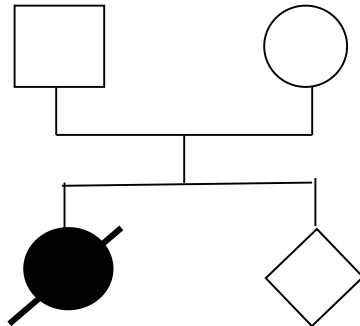


## 4 – Exploration d'un fœtus dans le cadre d'un diagnostic prénatal ou d'un diagnostic préimplantatoire

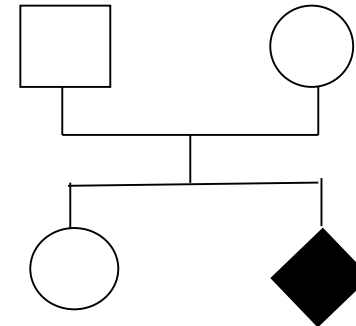
→ Maladies d'une particulière gravité incurables au moment du diagnostic

- **Diagnostic prénatal : l'ensemble des pratiques médicales ayant pour but de détecter *in utero* chez l'embryon ou le fœtus une affection grave (suspectée lors du dépistage ou du fait de signes échographiques)**

## Antécédent dans la fratrie



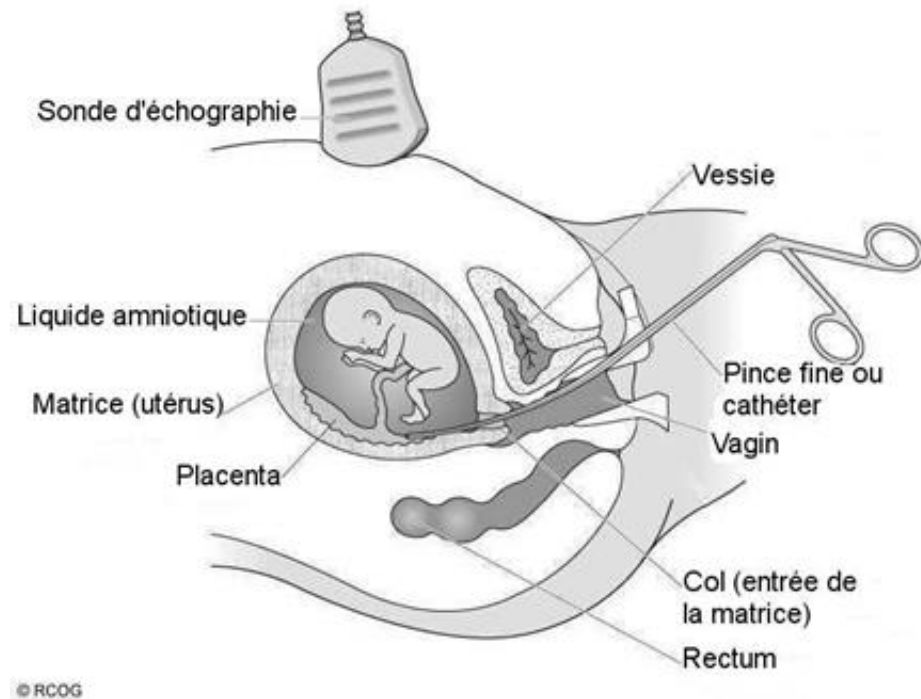
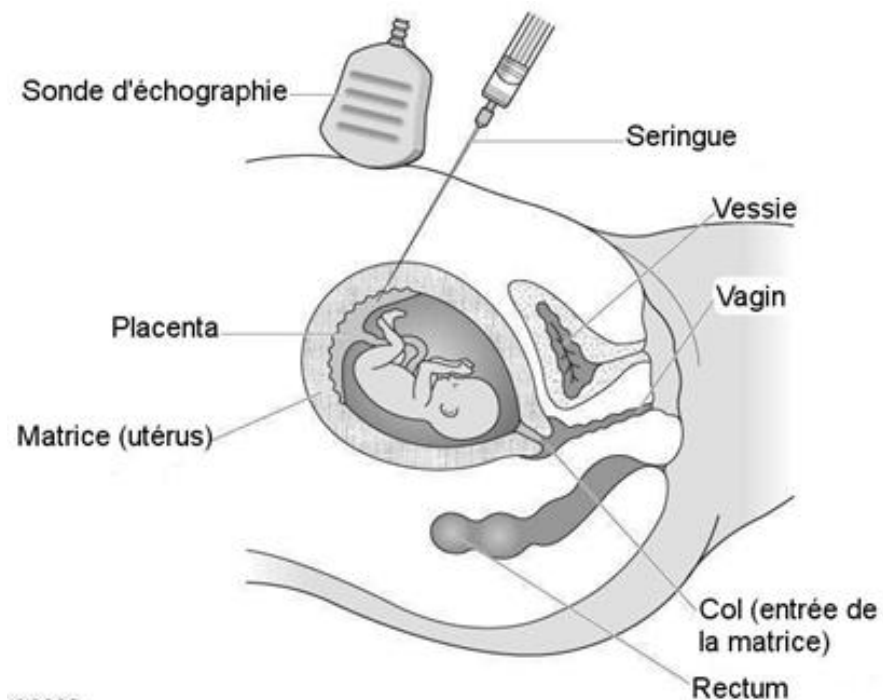
## Signes d'appel échographiques



*Arrêté du 25 janvier 2018 fixant les recommandations de bonnes pratiques relatives aux modalités de prescription, de réalisation et de communication des résultats des examens de biologie médicale concourant au diagnostic biologique prénatal.*

## I / Biopsie de trophoblaste = ponction de villosités choriales

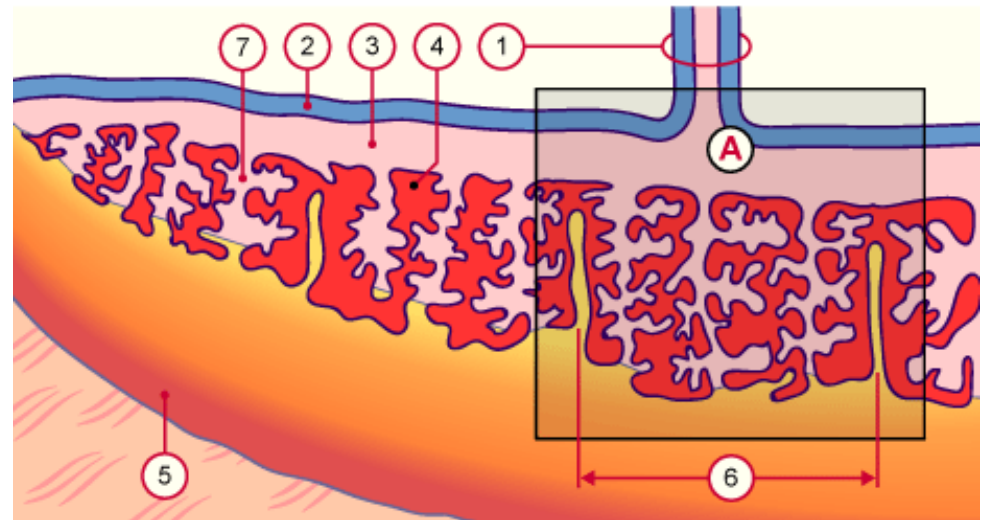
- 12 SA
- Risque de fausse couche : 1 %
- Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal





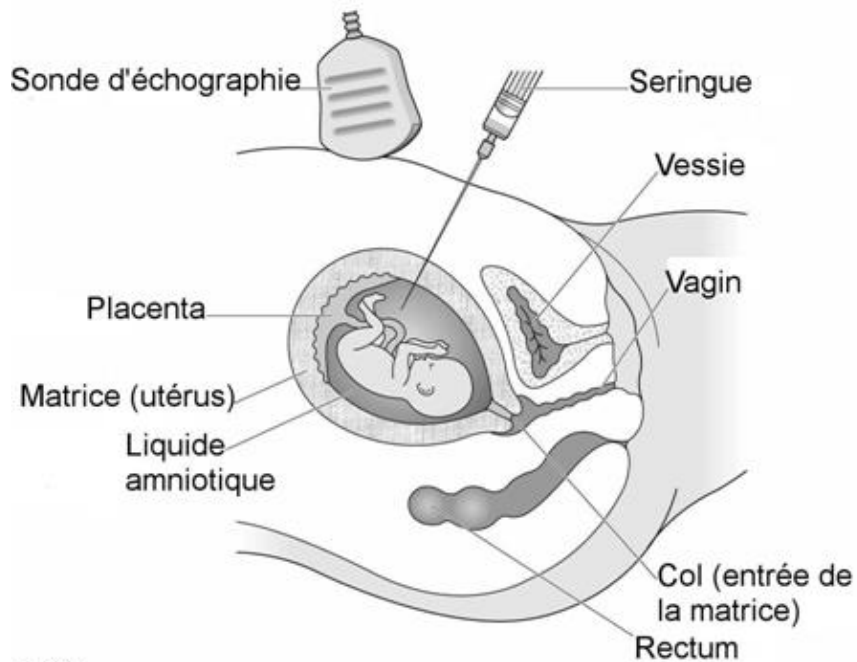
## I / Biopsie de trophoblaste = ponction de villosités choriales

- 1 - Cordon ombilical
- 2 - Amnios
- 3 - Plaque chorale
- 4 - Chambre intervillieuse
- (sang maternel)
- 5 - Plaque basale
- 6 - Cotylédon
- 7 - Villosité

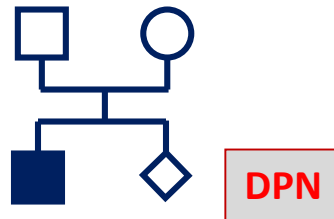


## II / Amniocentèse = ponction de liquide amniotique

- 16-20 SA
- Risque de fausse couche : 0,5 %



- Définition** Identification de la (les) mutation(s) responsable(s) de la maladie chez le fœtus; le plus souvent par séquençage Sanger
- Pré-requis** Mutation(s) identifiée(s) chez le cas index
- Résultat** Diagnostic de certitude
- Aléas** Contamination maternelle du prélèvement fœtal par du tissu maternel



p.Phe508del/p.Phe508del

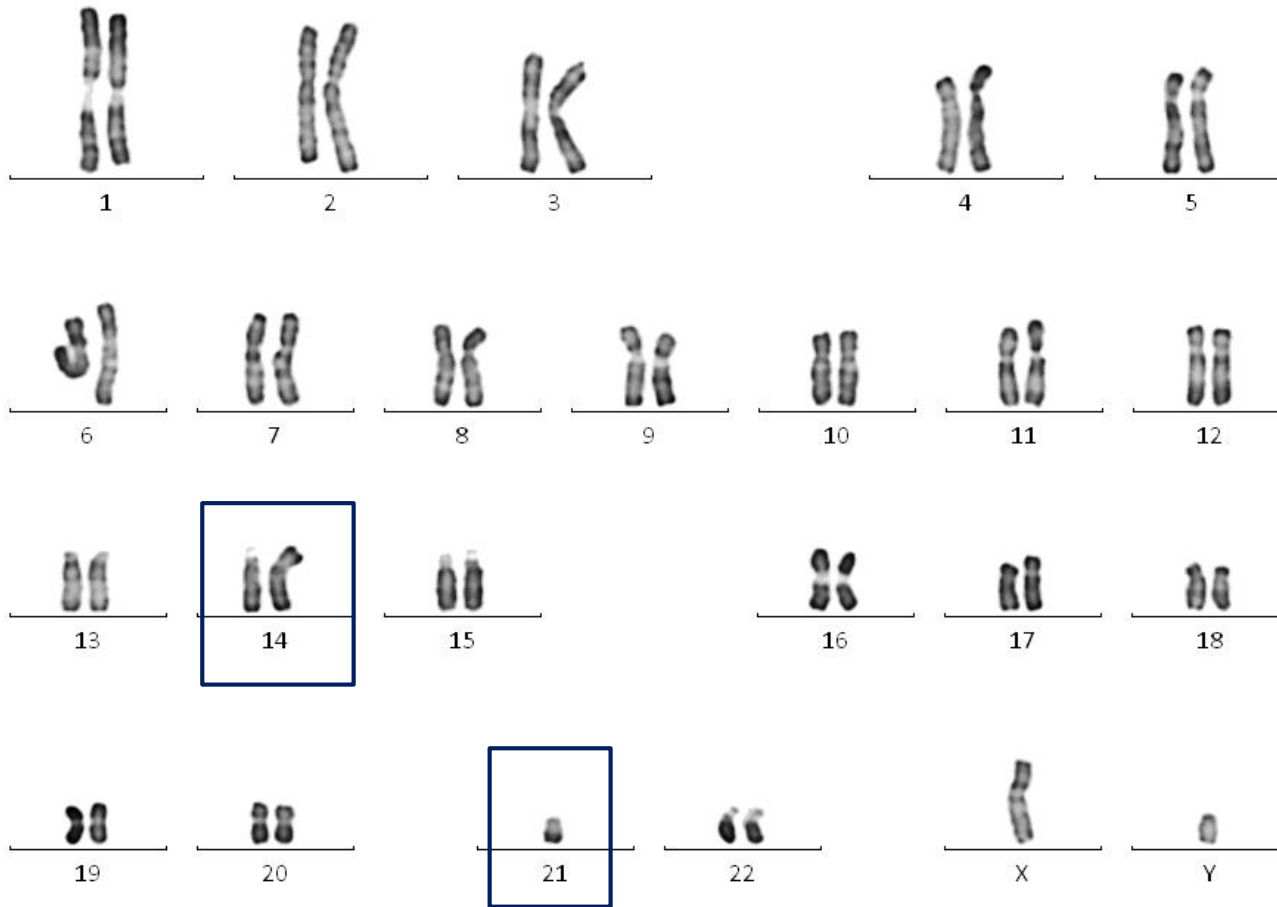
p.Phe508del/p.Phe508del

p.Phe508del/WT

WT / WT

# DPN des maladies chromosomiques

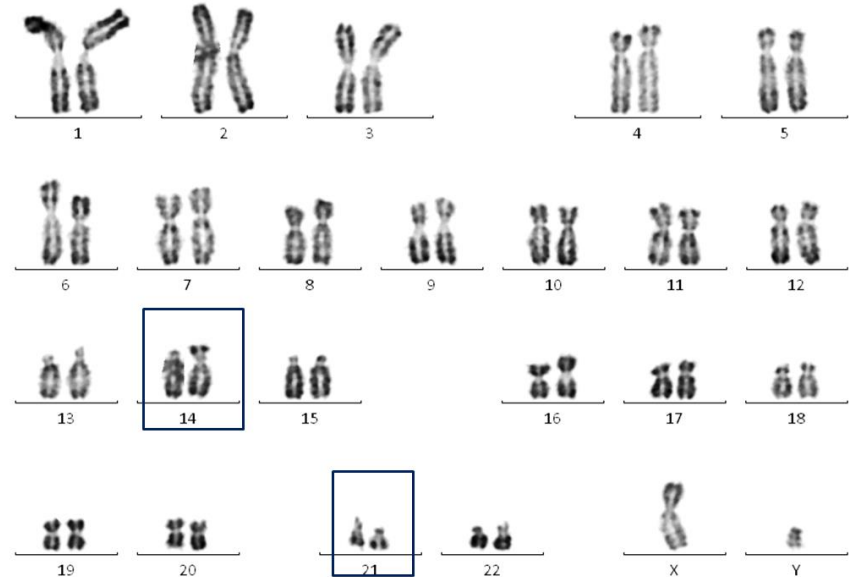
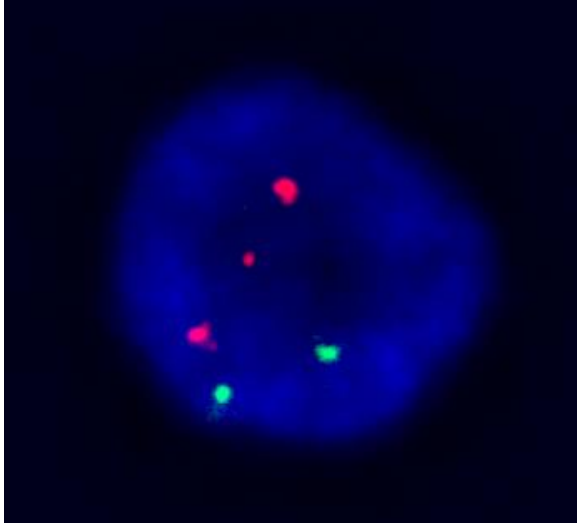
## Exemple de la trisomie 21



- Présence d'une translocation parentale : 45,XX,rob(14;21)
- Conjointe enceinte et demande d'un DPN

# DPN des maladies chromosomiques

## Exemple de la trisomie 21



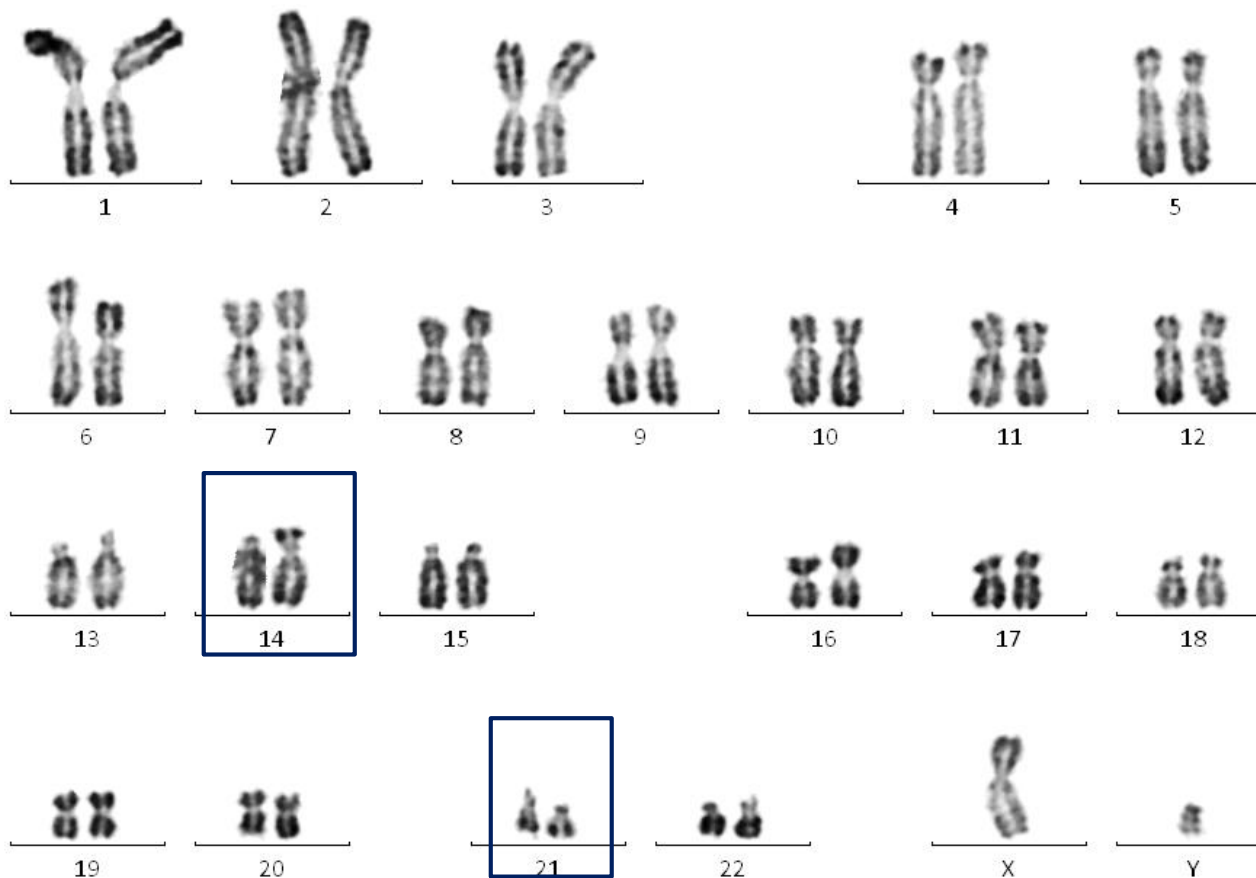
- **FISH avec une sonde spécifique du chromosome 21 (rouge) et du chromosome 14 (vert), sur noyaux en interphase (non cultivé) à partir de villosités choriales ou de liquide amniotique : résultat obtenu en 24-48h**

**PUIS**

- **Caryotype sur cellules cultivées : résultat obtenu en 10-15 jours**



## Déséquilibre dans la descendance



46,XX,rob(14;22),+21



**Interruption de grossesse pour motif médical. Ne pas confondre avec IVG (interruption volontaire de grossesse)**

## **Article L. 2213-1 du code de santé publique**

**Elle doit être demandée par les parents.**

**Elle peut être pratiquée si deux médecins membres d'une équipe pluridisciplinaire attestent, après que cette équipe ait rendu son avis consultatif,**

- soit que la grossesse met en péril grave la santé de la femme,**
- soit qu'il existe une forte probabilité que l'enfant à naître soit atteint d'une affection d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic".**

**Elle est possible en France à tout âge et jusqu'au terme de la grossesse.**



**Constitué d'obstétriciens, sages-femmes, pédiatres, échographistes, radiologues, pédiatres, généticiens**

**Se réunit une fois par semaine pour évoquer le suivi de grossesses difficiles, pour programmer les diagnostics prénatals**

**La signature de 2 membres du CPDPN est obligatoire pour une IMG**

**Le CPDPN rend chaque année un bilan d'activité à l'Agence de la biomédecine qui dépend du Ministère de la Santé**

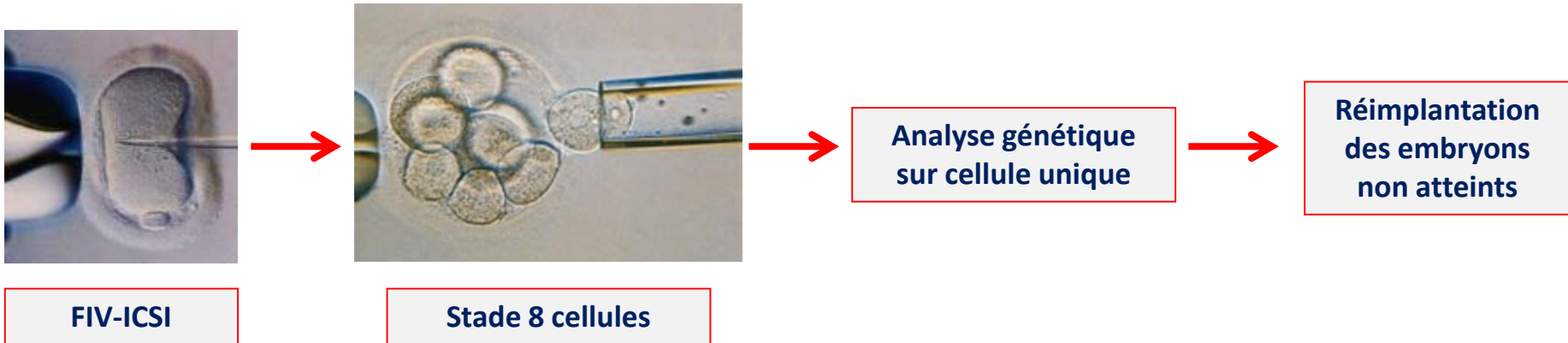
**Les laboratoires de génétique rendent chaque année un bilan d'activité à l'Agence de la biomédecine**

**→ Contrôle de l'activité de diagnostic prénatal**

**→ Contrôle des centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal qui gèrent les IMG**



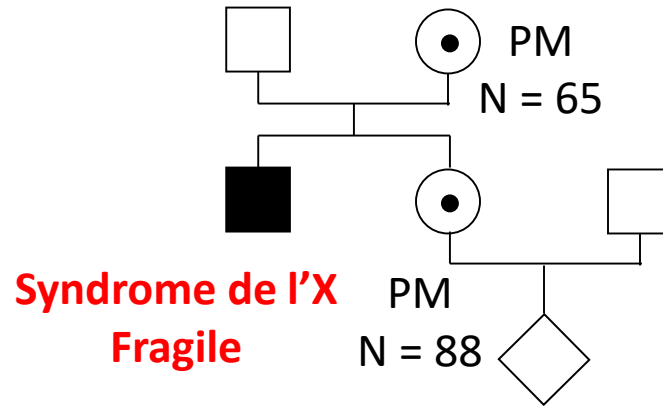
- **Principe**



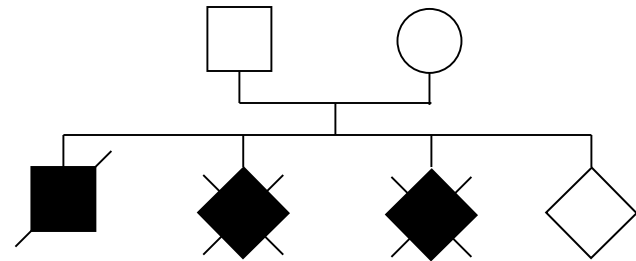
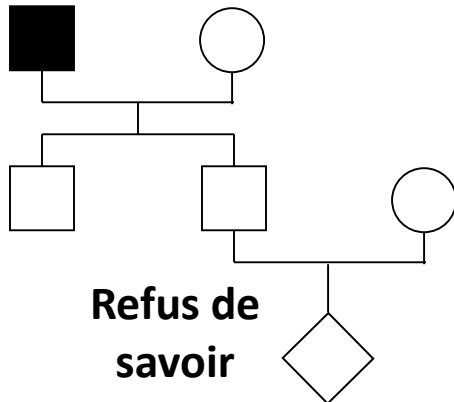
- Fécondation *in vitro* par injection intra-cytoplasmique de spermatozoïde (ICSI)
- Diagnostic génétique sur une à deux cellules au stade blastocyste (5<sup>ème</sup> jour)
- Réimplantation de 1 ou 2 embryons sains / congélation des embryons restants

**2000 : naissance de Valentin à l'hôpital Antoine Bécère à Paris, le premier enfant conçu grâce au DPI en France**

- **Indications : celles du diagnostic prénatal : forte probabilité de donner naissance à un enfant atteint d'une maladie génétique d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic »**



**Maladie de Huntington**



**mucoviscidose**

- **Principe**

Fécondation *in vitro*

Diagnostic génétique sur une à deux cellules au stade 8 cellules (5<sup>ème</sup> jour).

Réimplantation de 1 ou 2 embryons sains.

- **Organisation**

5 centres agréés par le ministère de la Santé

Necker/Béclère, Strasbourg, Montpellier, Nantes, Grenoble

- **Difficultés**

Difficultés techniques +++ → 2 mois de mise au point pour une mutation pour une famille

Parcours très éprouvant

20% de chance de succès



- Après avoir porté le diagnostic de maladie génétique chez un patient, le médecin ne doit pas oublier l'étape du **conseil génétique de l'ensemble de la famille** → adresser le patient puis ses apparentés en consultation de génétique.
  
- L'exploration des apparentés de cas index atteint de maladie génétique peut avoir plusieurs finalités distinctes :
  - **Diagnostic présymptomatique**
  - **Détermination des hétérozygotes** dans la famille d'un patient atteint de maladie de transmission autosomique récessive ou liée au chromosome X
  - Détermination des **apparentés porteurs de remaniement chromosomique équilibré**
  - **Diagnostic prénatal, diagnostic pré-implantatoire**
  
- Le **généticien** est en charge de l'ensemble des diagnostics réalisés chez les sujets asymptomatiques.