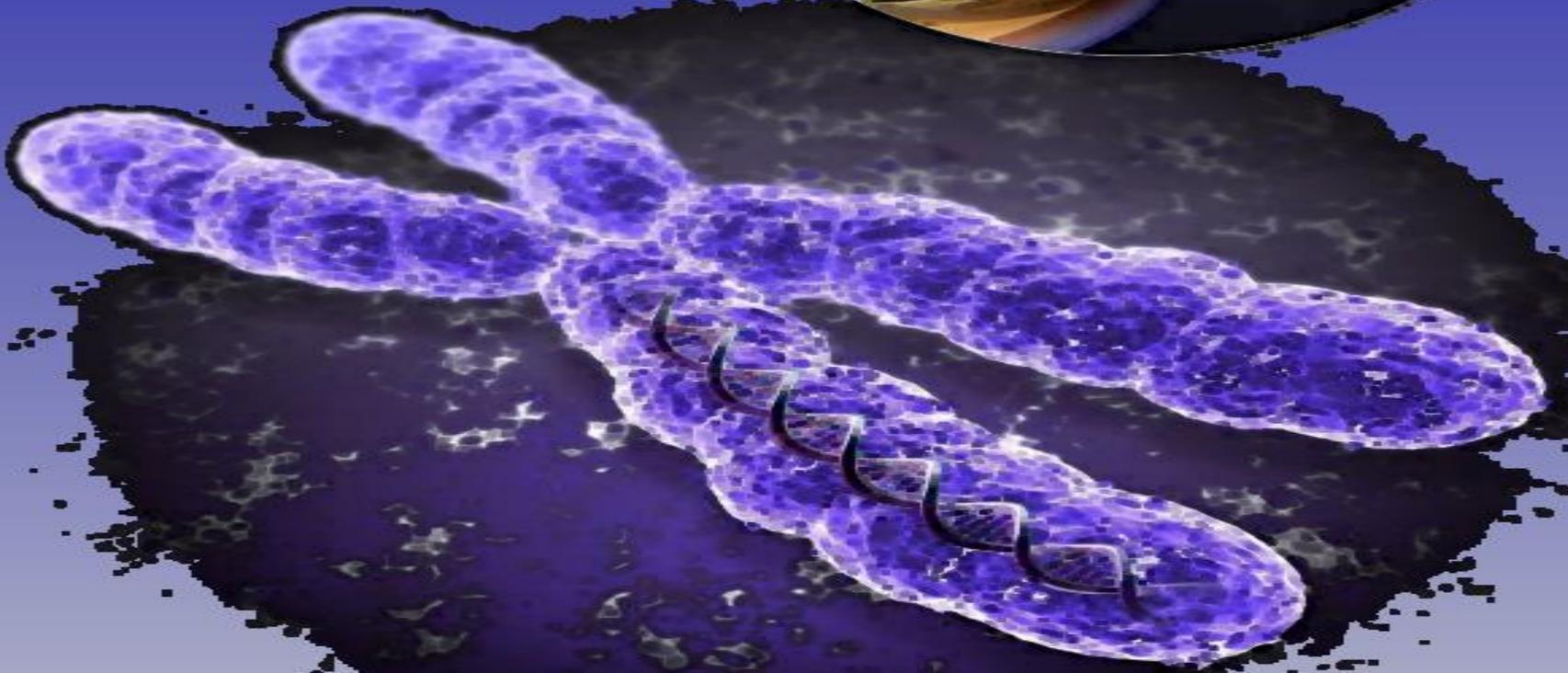
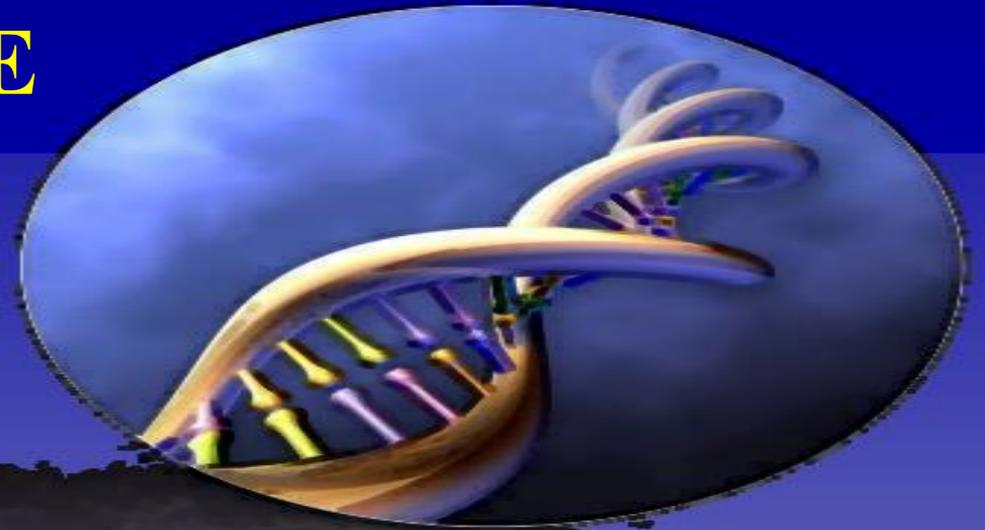
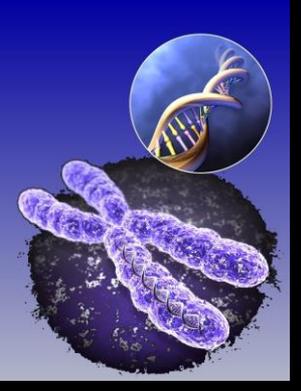


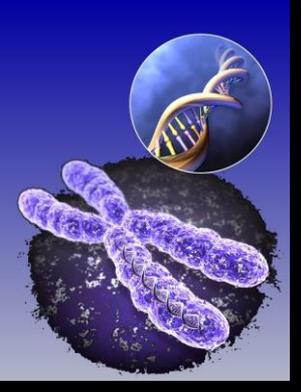
CYTOGENETIQUE DE L'ANEMIE DE FANCONI EN TUNISIE





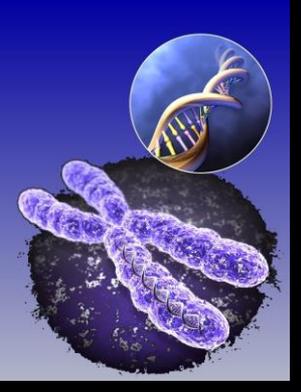
INTRODUCTION

- **Affection Autosomique récessive**
- **Fréquence du gène : 1/300**
- **Cliniquement :**
 - **Hypoplasie médullaire progressive**
 - **Malformations congénitales**
 - **Prédisposition aux cancers (LAM)**
- **Evolution spontanée : létale**



HETEROGENEITE CLINIQUE

- **Malformations squelettiques**
essentiellement de la colonne des pouces
- **Troubles de la pigmentation cutanée**
- **Dysmorphie faciale**
- **Anomalies rénales**
- **Malformations digestives /cardiaques**



HETEROGENEITE GENETIQUE

- **7- 8 Groupes de Complémentation**
- **Clonage moléculaire : plusieurs gènes**

Groupes de complémentation FA dont les gènes sont connus

↗ *FAA* 16q24.3

↗ *FAC* 9q22.3

↗ *FAD* 3p26

↗ *FAG* 9p

↗ *FAE* 6p

↗ *FAF* 11p15

↗ *FAB* ou *FAD1* 13q12

↗ *FANCA*

↗ *FANCC*

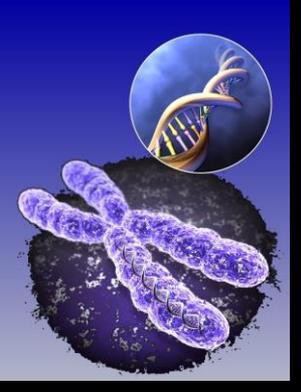
↗ *FANCD2*

↗ *FANCG*

↗ *FANCE*

↗ *FANCF*

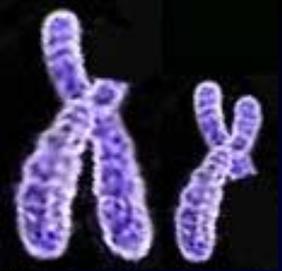
↗ *BRCA2*



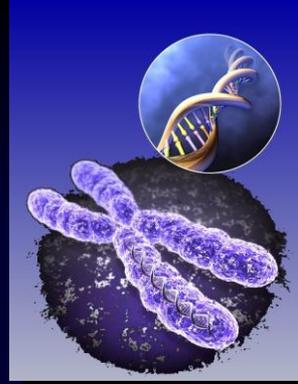
- **Variabilité clinique**
- **Conséquences Hématologiques**

=> DIAGNOSTIC

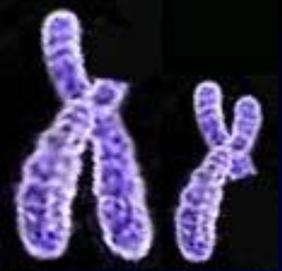
CYTOGENETIQUE



CYTOGENETIQUE

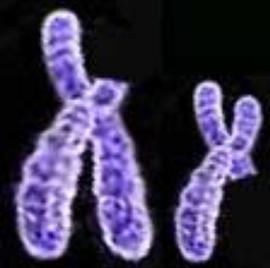


- Découverte par *SCHROEDER* 1964
- **Instabilité chromosomique spontanée**
(Responsable de la susceptibilité aux cancers)
- Cultures *in vitro* , Lymphocytes sanguins, Fibroblastes, cellules médullaires

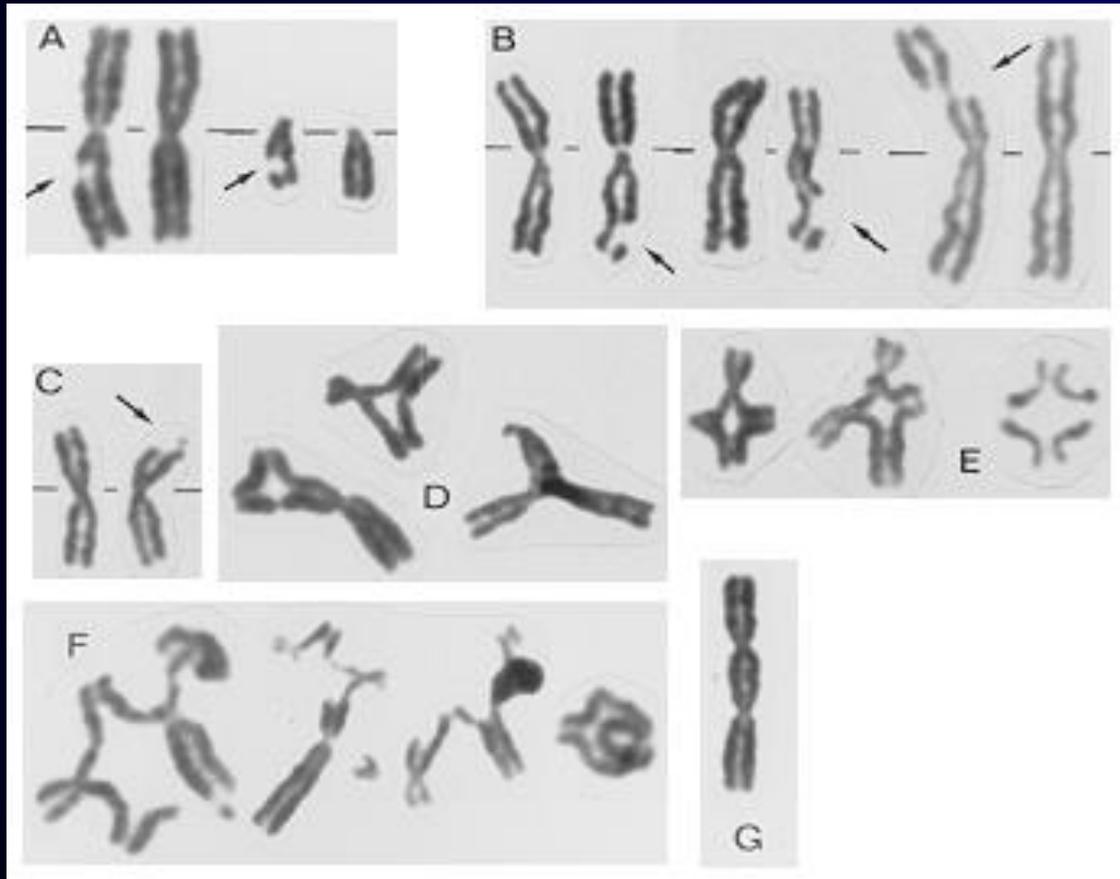


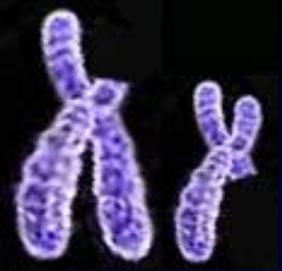
INSTABILITECHROMOSOMIQUE SPONTANEE

- **Anomalies chromatidiennes : lacunes et des cassures +++**
- **Anomalies chromosomiques, englobant :**
 - Les cassures chromosomiques
 - Fragments chromosomiques
 - Chromosomes di ou polycentriques
 - Chromosome en anneau
 - Figures tri et quadriradiales correspondant à un échange asymétrique entre des chromosomes non homologues



INSTABILITE CHROMOSOMIQUE

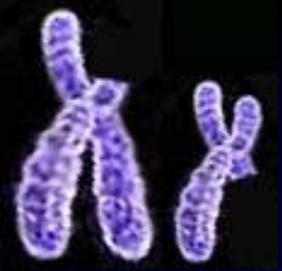




INSTABILITECHROMOSOMIQUE SPONTANEE

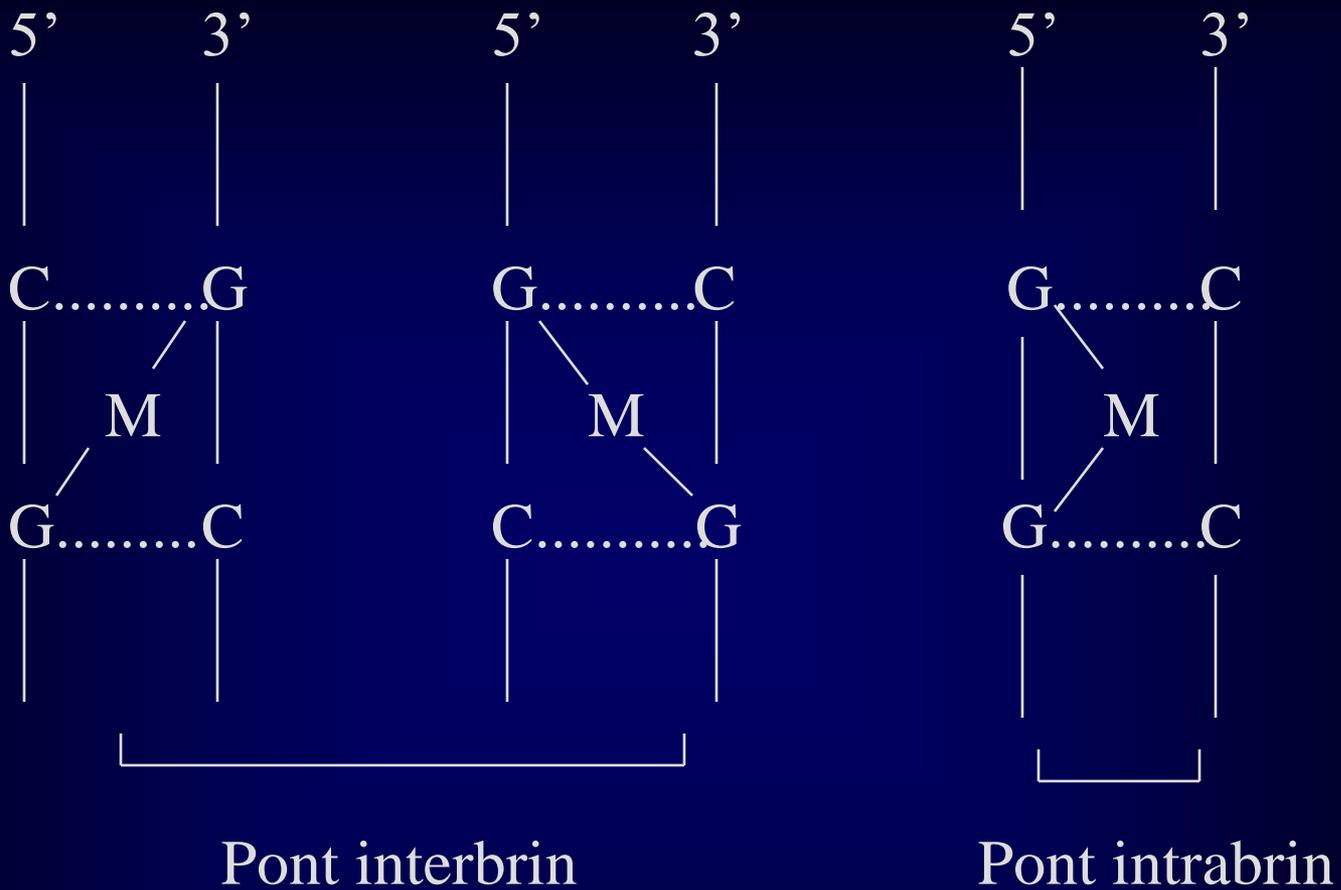
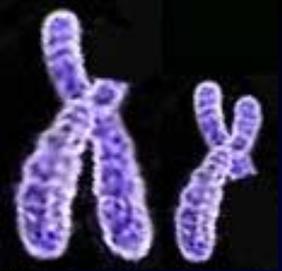
- Variations intra et interindividuelle
- Pas de parallélisme entre la gravité du tableau clinique et la fréquence des cassures

Auteurs	Taux des mitoses instables
Auerbach	20 à 36%
Berger et al (N11)	21 à 45%
Jalbert et al (N12)	40 à 60%

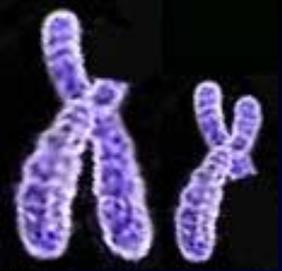


INSTABILITECHROMOSOMIQUE INDUITE

- **Grande variabilité des cassures spontanées d'un patient à l'autre**
⇒ **Test biologique standard qui permet de donner des résultats reproductibles**
- ***SHULER* (1969) : Instabilité exacerbée par des agents alkylants : Formation de ponts *intra et interbrins***

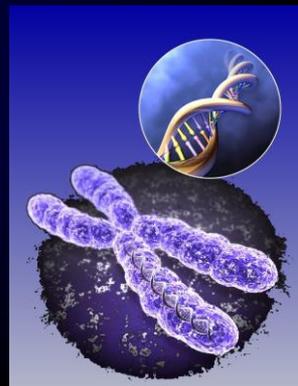


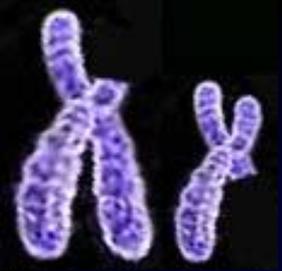
Représentation schématique de trois ponts potentiels créés par la MMC entre les bases G-G



INSTABILITE CHROMOSOMIQUE INDUITE

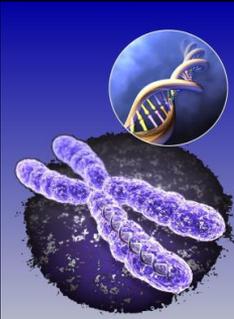
- *SASAKI et al (1974) : Mitomycine C (MMC)*
- *AUERBACH et WOLKMAN (1978) : DIEPOXYBUTANE (DEB)*

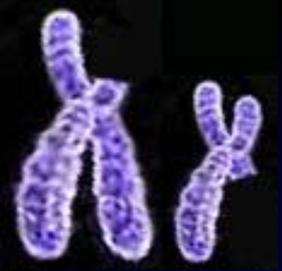




INSTABILITE CHROMOSOMIQUE INDUITE

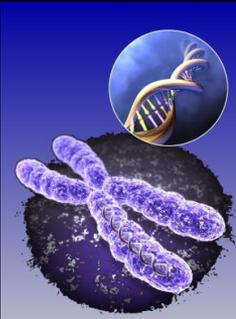
- **MMC : Taux de cassures dans c AF : (x)
3 à 27 (./· Témoins)**
- **Images tri et quadri radiales 200 x plus
élevées → 100%**
- **Majoration des images d'échanges entre
chromatides sœurs (SCE)**
- **AF <-> Anémies aplastiques idiopathiques
50 x plus élevé**

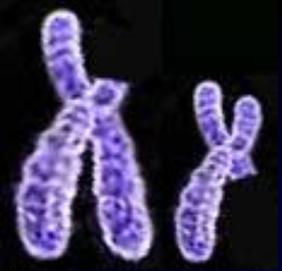




INSTABILITE CHROMOSOMIQUE INDUITE

- **DEB** : % de cassures dans c AF : (x) 175
(./· Témoins)
- **Diagnostic en phase préanémique et après installation de l'anémie**
- **AF <-> Anémies aplastiques idiopathiques**
- **Pas de majoration d'échanges entre chromatides sœurs (SCE)**

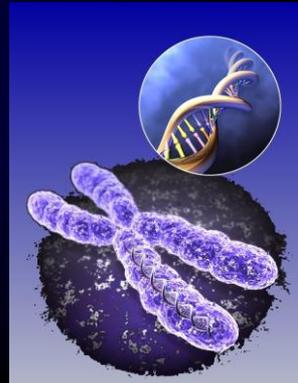


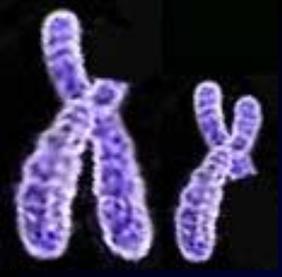


INSTABILITE CHROMOSOMIQUE

Résultats :

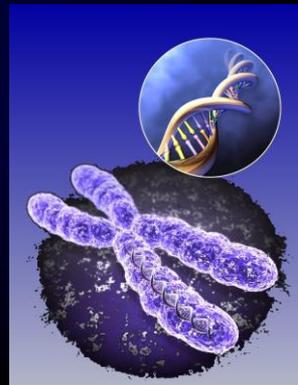
- **Taux d'aberrations / Cellule**
- **% de cellules avec aberrations**



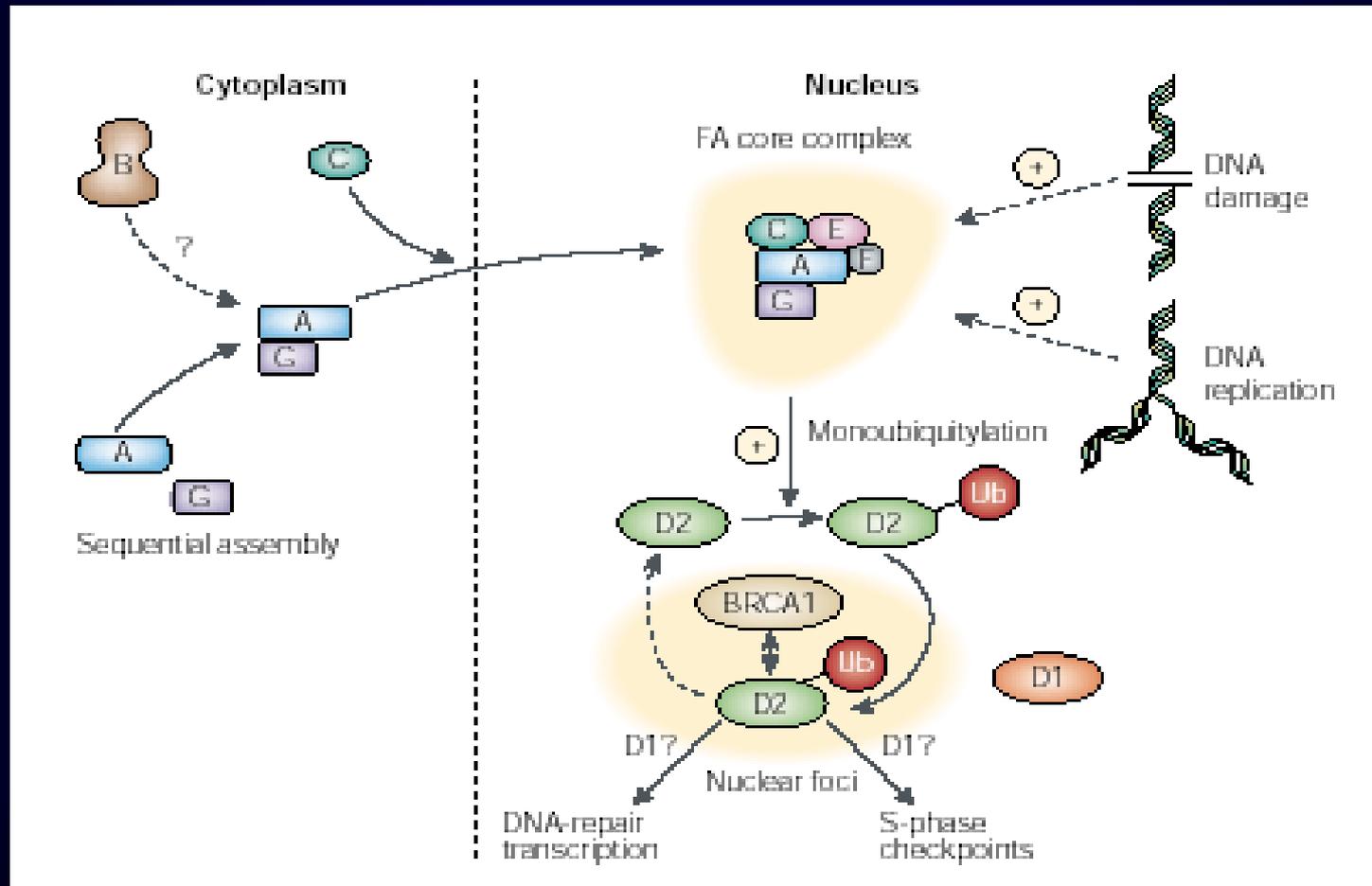


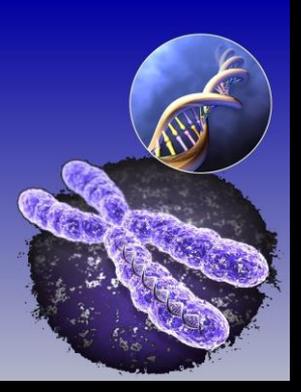
PATHOGENIE DE L'INSTABILITE CHROMOSOMIQUE

- **Anomalie du processus de réparation de l'ADN**
- **Dérèglement du métabolisme d'oxygène -> stress oxydatif**



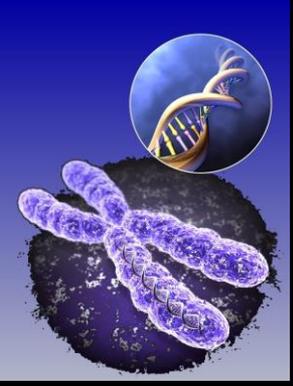
Fonction des protéines FA?





PATIENTS

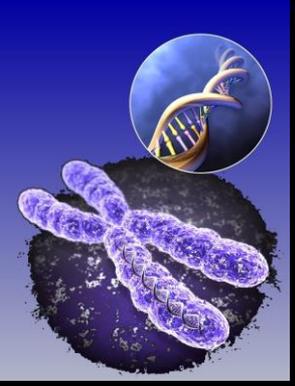
- **1988 → 2003 : 400 prélèvements**
(L sg, MO, L sg + MO)
- **Avril 2002 → à ce jour : 25 prélèvements**
 - Patients suspects de FA
 - Frères et sœurs
 - Parents



ETUDE CYTOGENETIQUE

- **0,5 ml de sang total Hépariné**
- **8 ml de RPMI +10% de SVF**
- **PHA**

- **Culture pendant 72 h**
- **MMC (50 ng/ml) +/- DEB**



ETUDE CYTOGENETIQUE

- Etalement - Coloration au Giemsa
- 50 → 100 Métaphases
- Cassures / Images radiales/Remaniements

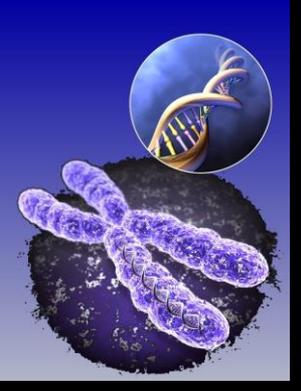
% des cellules avec instabilité chromosomique

- Marquage chromosomique RHG → Caryotype



CARYOTYPE MEDULLAIRE

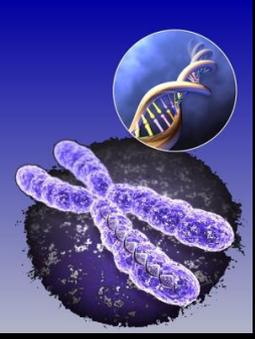
- Prélèvement de Moelle osseuse
- Culture pendant 24 et/ou 48 h
- Marquage RHG



FAMILLES *FA* EN TUNISIE

- **42 familles collectées**
 - **8 Multiplexes**
 - **28 Simplexes**
 - **6 Uniplexes**

80% Consanguines



MOSAICISME SOMATIQUE

- **Lymphocytes DEB/MMC résistants > 50%**
- **Résultats négatifs ou ambigus**
- **Confirmation :**
 - **Fibroblastes**
 - **Biologie moléculaire**
 - **Cycle cellulaire +++**

Groupe Tunisien de la maladie de Fanconi en Tunisie

• Cliniciens:

- **H. BEN ABID, B. MEDDEB, Z. BEL HADJ ALI, L. AISSAOUI, K. DELLAGI, A. HAFSIA.** Service d'Hématologie, Hôpital Aziza Othmana, TUNIS.
- **T. BEN OTHMAN, S. LADEB, L.TORDJMAN, A. BEN ABDELADHIM.** Centre de Greffe de Moelle osseuse de Tunis.
- **S. ENNABLI. H. EIOMRI.** Service d'Hématologie, C.H.U. Farhat Hached, SOUSSE.
- **M. ELLOUMI, M. FRIKHA.** Service d'Hématologie, C.H.U. Habib Bourguiba, SFAX.
- **F. AMRI, S. FEJJI.** Service de Pédiatrie, Hôpital Régional Ibn El Jazzar, Kairouan.

• Cytogeneticiens:

- **A. SAAD , H.SENNANA, H ELGHEZAL-** Laboratoire de Cytogénétique et de Biologie de la Reproduction, C.H.U. Farhat Hached, SOUSSE.
- **A AMOURI** – Laboratoire de cytogénétique Instiut Pasteur de Tunis

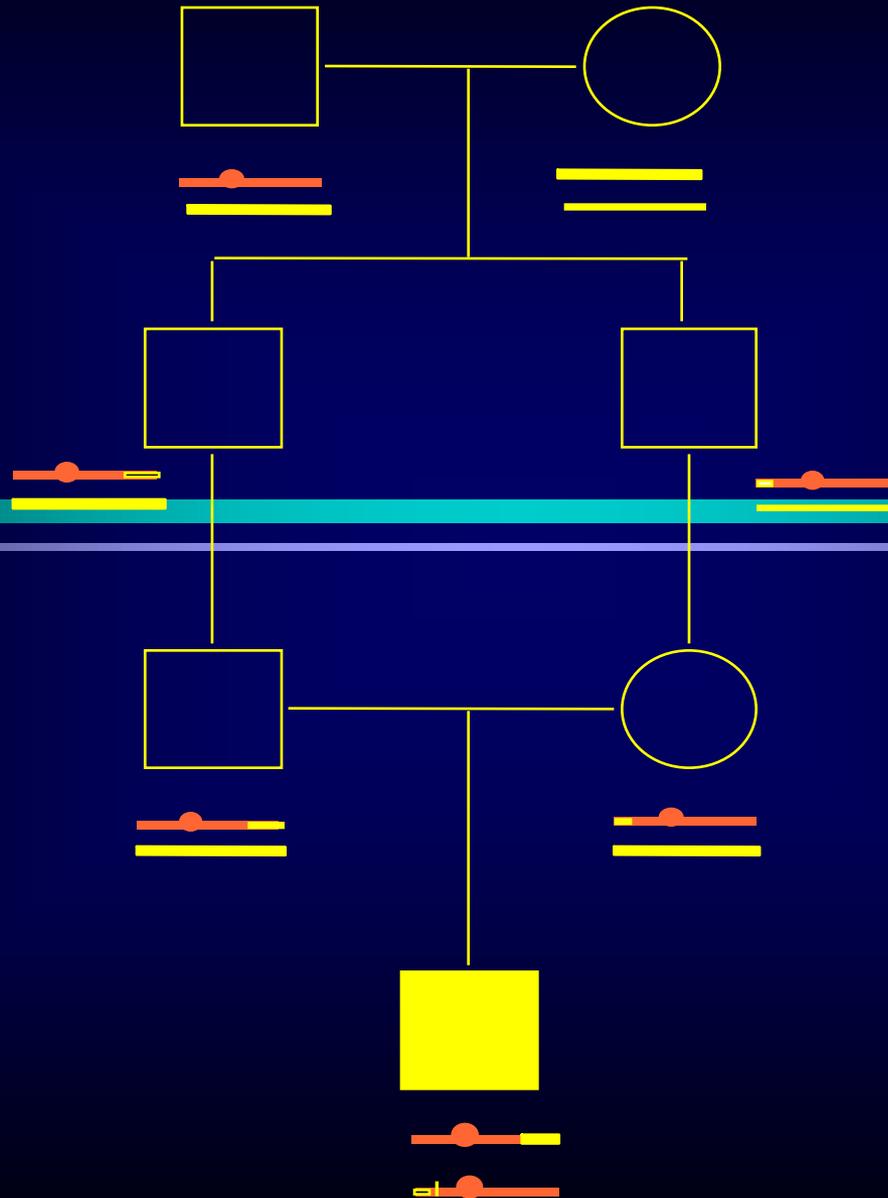
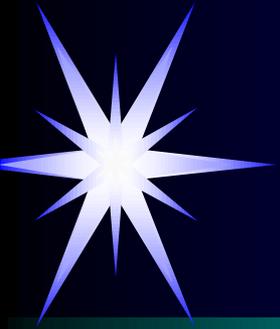
• Biologistes moléculaires:

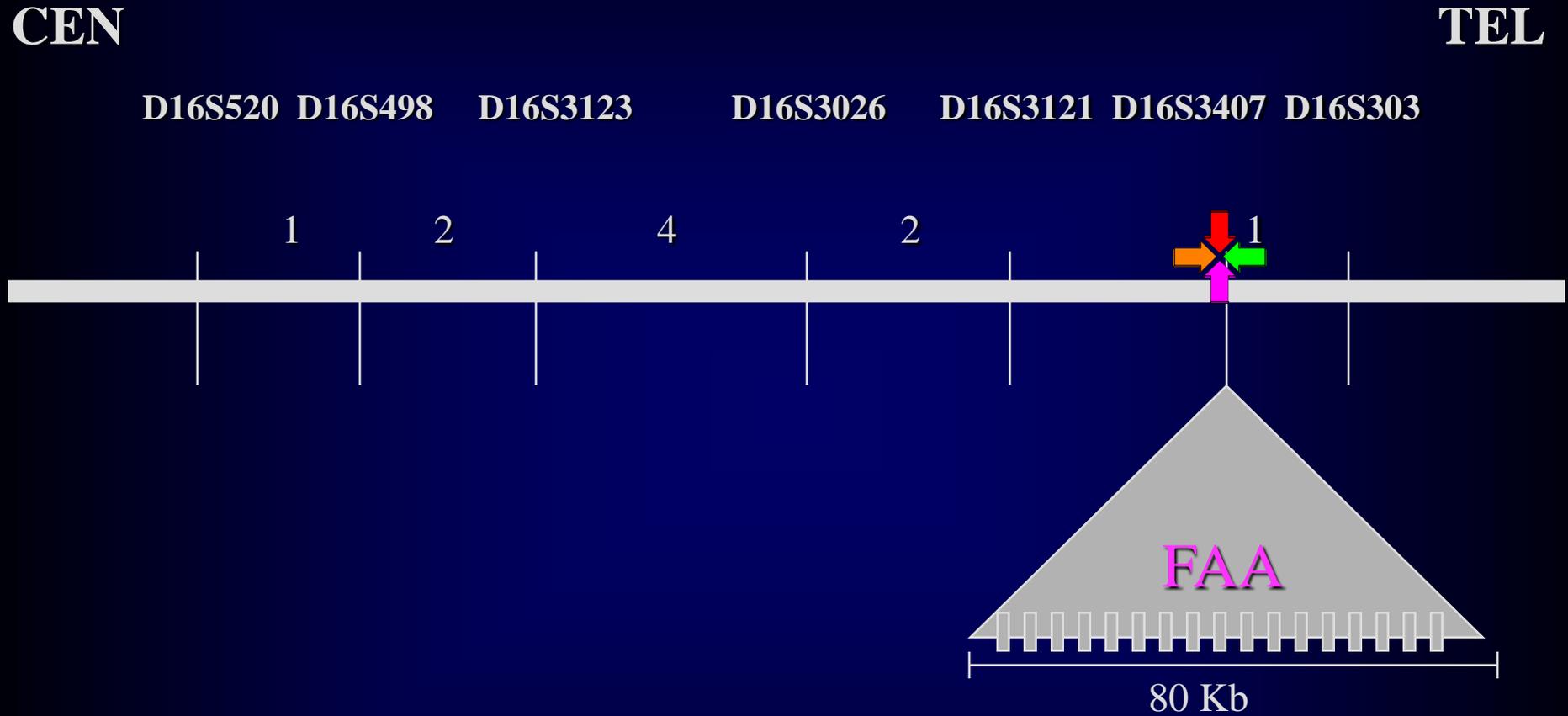
- **S. ABDELHAK, C. BOUHLAKA,** Groupe de Génétique Humaine, Laboratoire d'Immunologie, Institut Pasteur de TUNIS.
- **H. AYADI, F. FAKHFAKH.** Laboratoire d'Immunologie et de Biologie Moléculaire, Faculté de Médecine de SFAX.

OBJECTIF

- Déterminer à quel(s) groupe(s) de complémentation les familles tunisiennes appartiennent par analyse de liaison génétique et homozygotie par descendance.

Principe de l'homozygotie par descendance



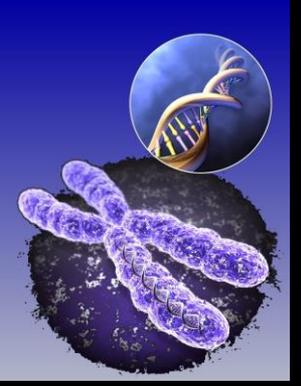


Carte génétique du gène *FANCA* localisé en 16q24.3.

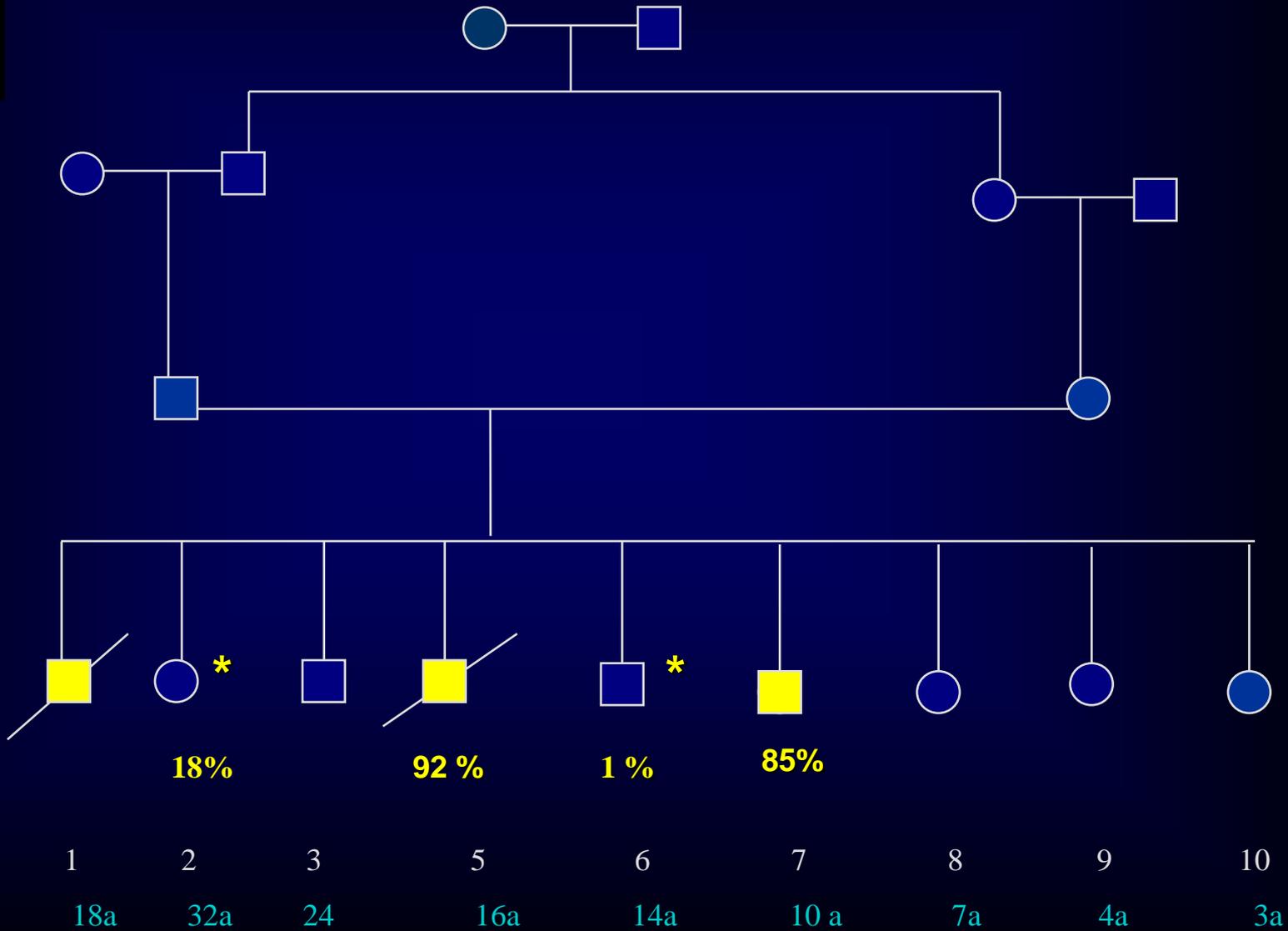
Résultat

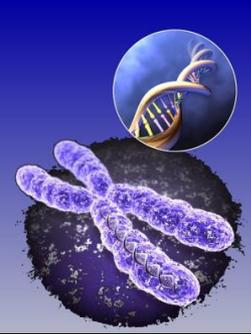
- **40 familles explorées par génotypage (47 patients)**
 - **33 familles appartiennent au groupe FAA**
 - **5 familles non informatives**
 - **2 familles ?**

- **Trois haplotypes ont été identifiés:**
 - **Le 1er est partagé par 6 familles**
 - **Le 2ème est partagé par 4 familles**
 - **Le 3ème est partagé par 3 familles**

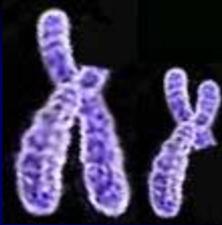


SFA1





CONCLUSION



- **Fiabilité du diagnostic +++**
- **Caryotype des patients suspects d 'AF**
- **Si confirmation :**
 - **Frères et sœurs : porteurs sans l 'avoir déclarée; donneurs ?**
 - **Moelle osseuse annuelle: anomalies clonales?**
- **Conseil génétique**

Groupe Tunisien de la maladie de Fanconi en Tunisie

- **Cliniciens:**

- **H. BEN ABID, B. MEDDEB, Z. BEL HADJ ALI, L. AISSAOUI, K. DELLAGI, A. HAFSIA.** Service d'Hématologie, Hôpital Aziza Othmana, TUNIS.
- **T. BEN OTHMAN, S. LADEB, L.TORDJMAN, A. BEN ABDELADHIM.** Centre de Greffe de Moelle osseuse de Tunis.
- **S. ENNABLI. H. EIOMRI.** Service d'Hématologie, C.H.U. Farhat Hached, SOUSSE.
- **M. ELLOUMI, M. FRIKHA.** Service d'Hématologie, C.H.U. Habib Bourguiba, SFAX.
- **F. AMRI, S. FEJJI.** Service de Pédiatrie, Hôpital Régional Ibn El Jazzar, Kairouan.

- **Cytogeneticiens:**

- **A. SAAD , A. AMOURI, H.SENNANA.** Laboratoire de Cytogénétique et de Biologie de la Reproduction, C.H.U. Farhat Hached, SOUSSE.

- **Biologistes moléculaires:**

- **S. ABDELHAK, C. BOUHLAKA,** Groupe de Génétique Humaine, Laboratoire d'Immunologie, Institut Pasteur de TUNIS.
- **H. AYADI, F. FAKHFAKH.** Laboratoire d'Immunologie et de Biologie Moléculaire, Faculté de Médecine de SFAX.