

SÉMINAIRE I : LES PATHOLOGIES CHROMOSOMIQUES

TRISOMIE 21

Epidémiologie	- 1 grossesse sur 700 - Incidence 1/2000 en France - Sex ratio 1,5 (H/F)
Clinique	1) Atteinte neurologique : hypotonie (réflexe de Moro faible) 2) Particularités morphologiques : - Crâne et face : brachycéphalie avec occiput plat, faciès arrondi et plat, cou court avec un excès de peau au niveau de la nuque, fentes palpébrales obliques en haut et en dehors, épicanthus, paupières minces cils rares et hypertélorisme, bouche petite, aspect de langue grosse, oreilles petites / molles et arrondies - Tronc : abdomen proéminent, distendu, diastasis des droits ; bassin large, ailes iliaques écartées ; OGE sont petits chez le garçon - Membres : hyperlaxité articulaire, membres courts donnant une petite taille ; mains larges et courtes ; doigts épais et courts surtout le pouce et le V, pli palmaire unique transverse fréquent ; pieds larges et courts 3) Syndrome malformatif : - Anomalies cardiaques : canal atrioventriculaire ... - Anomalies digestives : sténose duodénale, mégacôlon, atrésie anale, prolapsus rectal, maladie de Hirschsprung
Evolution	- Retard dans l'acquisition motrice - Déficiência intellectuelle : quotient en moyenne de 40 à 50 ans - Développement staturo-pondéral est retardé et insuffisant - Vieillesse rapide avec fort risque de maladie d'Alzheimer précoce - Puberté retardée - Autres complications : cataracte précoce et surdité - Mortalité augmentée dans les premiers mois : sensibilité aux infections, leucémies aigües sont 20 fois plus fréquentes chez les trisomiques 21 - Avec l'âge le syndrome dysmorphique s'atténue progressivement
Trisomie 21 libre homogène	- 47 chromosomes : 3 chromosomes 21 indépendants → Forme observée dans 92% des cas dû à la <u>malségrégation méiotique</u> - Formule chromosomique : 47, XY, +21 / 47, XX, +21
Trisomie 21 libre en mosaïque	- Existence de cellules normales et de cellules ayant une trisomie 21 libre → <u>malségrégation mitotique</u> aboutissant à la mise en place de cellules trisomiques, monosomiques à côté de cellules normales - Formule chromosomique : 47, XY, +21 (40) / 46, XY (10) → trisomie 21 en mosaïque présente dans 40 cellules sur 50 comptées
Trisomie 21 par translocation Robertsienne	- 46 chromosomes : 2 chromosomes 21 indépendants, le 3^e étant transloqué sur un autre K acrocentrique - Faire le caryotype chez les 2 parents ++ : → soit il est normal = translocation de novo → soit translocation par fusion centrique chez l'un des 2 parents = translocation familiale - Formule chromosomique : 46, XX, der (14 ; 21) (q10 ; q10), +21
Trisomies partielles du 21	- Translocations réciproques intéressant le chromosome 21 : région critique de la trisomie 21 est située en 21q22.3

Conseil génétique	- <u>Trisomie 21 libre</u>, <u>trisomie 21 par translocation de novo</u> ou <u>trisomie 21 en mosaïque</u> : risque de récurrence est identique à la population générale (risque augmente avec l'âge maternel) - Risque : 1/700 en moyenne, 1/1500 à 20 ans, 1/900 à 30 ans, 1/400 à 35 ans, 1/100 à 40 ans, 1/30 à 45 ans - <u>Si trisomie 21 lors d'une précédente grossesse</u> : risque de récurrence est compris entre 0,5 et 1% - <u>Cas de la trisomie par translocation</u> : plus souvent retrouvée chez la mère car les pères porteurs ont une fertilité diminuée - <u>Trisomie 21 par translocation Robertsienne</u> : patient 46, 2 k 21 fusionnées par le centromère et 1 k 21 indépendant → risque de trisomie 100%
Dépistage prénatal	- 1^{er} trimestre de grossesse +++ (entre 11 S et 13 S + 6J) - Comporte : Mesure de la clarté nucale à l'écho réalisée au T1 Dosage des marqueurs sériques dans le sang maternel (PAPP-A abaissée et BHCG libre augmentée) Prise en compte de l'âge maternel - Si risque combiné compris entre 1/50 et 1/1000 : prise en charge d'un dépistage effectuée sur ADN circulant (séquençage NGS) - Si dosage des marqueurs sériques non réalisé au T1 : autres marqueurs utilisés à partir de 15 SA → taux d'alpha foetoprotéine (AFP) bas / BHCG élevée - Si risque au T2 ou T3 > 1/1000 : DPNI est proposé
Diagnostic	Réalisation du caryotype foetal : - Risque combiné > 1/50 - DPNI positif - L'un des 2 parents est porteur d'une translocation équilibrée favorisant une T21 - ATCD de caryotype anormal chez le couple

TRISOMIE 13

Epidémiologie	- 1/5000 à 1/10 000 - Influence de l'âge maternel ++ - Sex ratio normal
Clinique	Dysmorphie +++ - Face : fente labio-palatine bilatérale, hypotélorisme avec au max cyclopie, microcéphalie très marquée avec parfois méningocèle, malformations oculaires ; oreilles mal ourlées, hélix martelé - Membres : polydactylie, doigts souvent en flexion permanente - Malformations : 1/ cérébrales : arhinencéphalie, holoprocéphalie, absence d'hypophyse, hypotonie considérable 2/ CV : graves et non spécifiques 3/ urinaires : kystes rénaux, hydronéphrose, hypoplasie rénale... 4/ Génitales : utérus bifide, pénis très petit 5/ digestives : malrotations, hernies 6/ autres : présence d'hg Gower 2, diastasis des droits, spina bifida

Evolution	- Mort très fréquente dans les heures qui suivent la naissance - Survie moyenne à 3 mois - Dvp psychomoteur altéré, hypotrophie
Diagnostic chromosomique	- Trisomie libre 47, XX, +13 OU 47, XY, +13 - Rares cas de translocations de novo ou familiales - Formes décrites avec mosaïque ; formes avec trisomie partielle

TRISOMIE 18

Epidémiologie	- 1/8000 naissances - Age maternel +++ - Sex ratio F/H - Petit poids de naissance
Clinique	- <u>Tête :</u> Crâne petit, aplati, saillie occipitale exagérée en chignon, fontanelles très ouvertes Nez court, fin, formé Oreilles : implantées bas, obliques en haut et en arrière, partie supérieure du pavillon pointue Hypoplasie du maxillaire inférieur Parfois fente palatine ou labio-narinaire - <u>Membres :</u> Position du « suppliant » des bras Doigts en flexion permanente Mains : excès de figures en d'arches sur les empreintes digitales, absence de pli de flexion distal Parfois hypoplasie radiale uni ou bilatérale Pieds bots fréquents - <u>Tronc :</u> Thorax étroit, mamelons écartés, sternum court Abdomen hypotonique Bassin étroit - <u>Malformations viscérales :</u> constantes et graves Malformations CV constantes Malformations urinaires, reins en fer à cheval Malformations génitales : ectopie testiculaire Digestives : hernies très nombreuses Osseuses fréquentes : spina bifida, clavicule courte ... - <u>Troubles psychomoteurs :</u> Hypotonie, réflexes archaïques
Evolution	- Mort rapide, surtout chez les garçons - Dvp psychomoteur réduit
Diagnostic chromosomique	- Trisomie 18 libre : 47, XX, +18 ou 47, XY, +18 - Formes décrites en mosaïque - Formes avec trisomie partielle : souvent par ségrégation d'une translocation réciproque impliquant le chromosome 18

SYNDROME DE TURNER

Epidémiologie	- 1/2500 filles à la naissance
Clinique	1/ En pré-natal : - Echo peut être normale - RCIU - Hygroma kystique cervical (diagnostic échographique à 12 SA) - Malformations rénales, cardiaques... 2/ A la naissance et dans l'enfance : - Phénotype féminin - Cou palmé (pterygiumcolli) - Petite taille (le plus souvent évidente à partir de l'âge de 4 ans avec retard âge osseux) - Lymphœdème → Trilogie définit syndrome de Bonnevie-Ullrich Autres malformations : - Anomalies morphologiques - Malformations viscérales : coarctation aortique, rein en fer à cheval 3/ A la puberté et à l'âge adulte : - Absence de caractères sexuels secondaires - Dysgénésie gonadique avec aménorrhée primaire et stérilité - Petite taille - Risques de surdité, d'HTA, d'ostéoporose , DT2, hypothyroïdie, ob�sitt� - Absence de d�fici�nce intellectuelle
Evolution	- Traitement symptomatique - Hormone de croissance pour petite taille - Hypogonadisme = œstrogènes
Diagnostic chromosomique	- Haploinsuffisance des gènes de la région pseudo autosomique 1 (PAR 1) en Xp22.33 qui est active sur les 2 K X - Haploinsuffisance du gène SHOX responsable du retard de croissance - Dans d'autres cas, le caryotype retrouve une mosaïque : - o 45,X/46,XX la + fréquente (20% des syndromes de Turner) - o 45,X/47,XXX/46,XX - o 45,X/47,XXX - o 45,X/46,XY Dans ces cas, le tableau clinique peut-être modéré ou incomplet - Enfin, on peut retrouver une anomalie de structure du chromosome X - Isochromosome Xq, 46,X,i(Xq)(q10), la plus fréquente, 15% des syndromes de Turner (un des 2 chromosomes X est formé de 2 bras long avec délétion du bras court) - Anneau de l'X avec délétion de l'extrémité du bras court emportant PAR1 - Délétion terminale du bras court de l'X emportant PAR1 Au caryotype, il est important de rechercher la présence d'un chromosome Y complet en mosaïque car, dans ces cas, il existe un risque augmenté de gonadoblastome chez la patiente. La chromatine sexuelle est caractérisée par l'absence de corpuscule de Barr sur le frottis jugal (cet examen est désormais peu pratiqué).
Conseil génétique	- Pas nécessaire de réaliser une enquête familiale - Femmes Turner réussissent à obtenir des grossesses spontanées car présence d'ovocytes 46, XX - Dans quelques cas d'anomalie de structure, patientes peuvent transmettre anomalies

FEMMES XXX

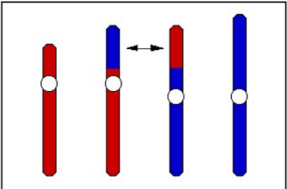
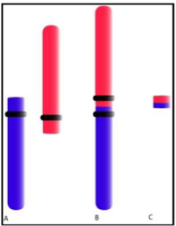
Femmes XXX	- 0,8 à 1/1000 naissances filles - Caryotype 47, XXX - Puberté normale, fertilité normale, pas d'augmentation des malformations - Pas de déficience intellectuelle mais parfois difficulté d'apprentissage - Diagnostic le plus souvent fortuit
------------	---

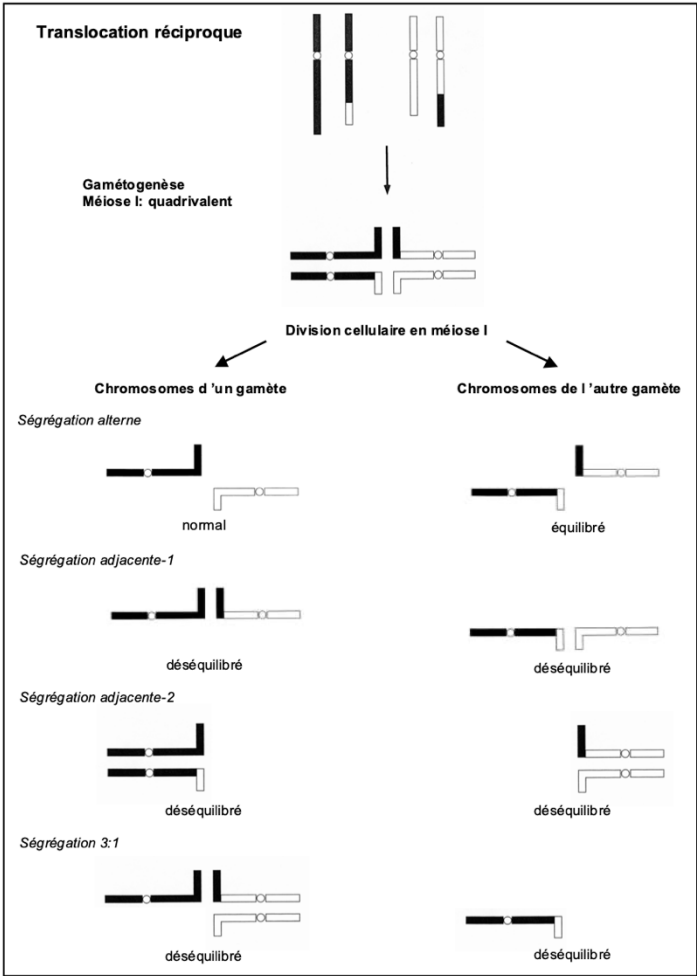
SYNDROME DE KLINEFELTER

Epidémiologie	- 1/600 garçons
Clinique	<u>1/ Naissance et petite enfance :</u> - Garçons phénotypiquement normaux <u>2/ Sujet pubère :</u> - Longiligne, macroskèle - Hypogonadisme hypergonadotrophique - Gynécomastie possible - Atrophie testiculaire constante, testicules petits et mous, indolores à la pression mais dvp normal de la verge - Caractères sexuels secondaires peu développés - Azoospermie et infertilité - Développement intellectuel normal ou dans les limites de la normale
Prise en charge	- TTT symptomatique - Hypogonadisme traité par testostérone - Soutien psychologique
Diagnostic chromosomique	- 47, XXY (80% des cas) - 48, XXYY ou 48, XXXY - 47, XXY / 46, XY : type de mosaïque le plus fréquent - 47, XXY / 46, XX
Conseil génétique	→ correspond à un accident chromosomique donc risque dans les futures grossesses identiques à la population générale

ANOMALIES DE STRUCTURE

I- Les translocations chromosomiques

Translocations réciproques	- 1/1000 individus, fréquent dans la population générale ++ = échange mutuel de segments chromosomiques entre 2 K de paires différentes → Peut survenir sur n'importe quels K et à différents niveaux des bras chromosomiques → Formation de 2 K remaniés, les dérivés de translocation
Origine des t rcp	= résultat d'un accident à type de cassure puis recollement, survenu au cours de la gamétogénèse : translocation dite de novo OU dans plus de 70% des cas, l'origine est familiale (translocation transmise par parent porteur)
Les risques	- Majorité des remaniements chromosomiques sont équilibrés (sans perte, ni excès de matériel génétique) → donc PAS DE CONSÉQUENCE PHÉNOTYPIQUE - Si t rcp déséquilibrés associées à un défaut ou à un gain de séquences chromosomiques → retentissement phénotypique - Porteur de rcp équilibrés ont un risque d'avoir un enfant avec un déséquilibre par malségrégation à la méiose des K impliqués dans la translocation (plus la taille des segments transloqués est importante, plus le risque de fausse couche est élevé) - Dans les t rcp équilibrés au caryotype, il existe un risque de micro remaniements au niveau des points de cassure → risque de phénotype anormal chez le sujet porteur
Mode de découverte	- <u>Lors de problèmes de reproduction</u> : fausses couches à répétition, enfant anormal porteur d'un déséquilibre chromosomique ou infertilité ...
Les différents types de t rcp	- Il existe de rares cas de translocations réciproques récurrentes : la plus fréquente est la translocation entre l'extrémité du bras long du K 11 et la région proximale du bras long du K 22 : t(11 ; 22) (q23 ; q11) - Nature récurrente est liée à la structure génomique des points de cassures en 11q23 et 22q11, situés dans des zones de répétitions palindromiques (riches en AT induisant une instabilité génomique et favorisant le remaniement) - Plus rarement, impliquent les K sexuels → translocations cryptiques parfois avec petits segments échangés ou intéressant uniquement les régions subtélomériques des K, non visibles au caryotype standard → Mise en évidence par technique d'hybridation in situ  Figure 4: Schéma d'une translocation réciproque
Translocations Robertsiennes	- Fusion entre 2 bras longs de 2 chromosomes acrocentriques, non homologues dans la majorité des cas - Porteur d'une t rob équilibrée a 45 K, l'un étant constitué des bras longs de 2 acrocentriques - Perte des bras courts n'a pas d'effets sur le phénotype car ne contiennent que les gènes codants pour les ARN ribosomiques - Prévalence : 1/1000 (50% des cas de novo) - Les plus fréquentes : t(13q ; 14q) et t(14q ; 21q) - Les porteurs de translocations Robertsiennes ont des risques pour leur descendance (dépend des K impliqués et du sexe du parent porteur)  Figure 5: Schéma d'une translocation Robertsonienne

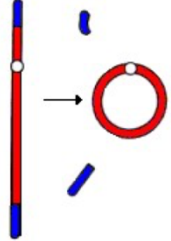
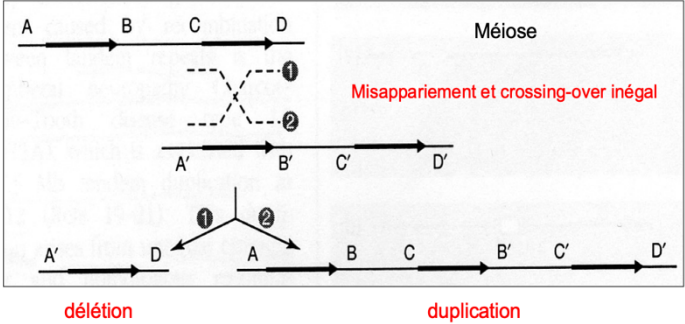
Translocations réciproques : ségrégations méiotiques	1/ ségrégation alterne : transmission des K normaux ou porteurs de la translocation équilibrée dans les gamètes : homologues normaux transmis dans une cellule fille, et les 2 K dérivés de la translocation dans l'autre → naissance d'enfants normaux, porteurs ou non de la translocation 2/ Malségrégations : 3 modes qui produisent des gamètes déséquilibrés → il s'agit des malségrégations, constitués des ségrégations adjacente-1, adjacente-2 et 3 :1 → trisomie pour un segment et une monosomie pour un autre - Ségrégation adjacente-1 est la plus fréquente des malségrégations - Ségrégation adjacente 2 est plus rare - Ségrégation 3 :1 : 3 k passent dans une cellule, et l'un dans l'autre cellule → zygote à 47 cellules est viable avec une double trisomie segmentaire. Grande majorité des ségrégations 3 :1 est d'origine maternelle → risque majeur de translocations récurrente t(11 ;22)(q23 ; q11.2)
Risques des translocations réciproques	Les produits de conception des sujets porteurs de translocations ont : - Soit un caryotype normal - Soit héritent de la translocation à l'état équilibré - Soit héritent de la translocation à l'état déséquilibré → Déséquilibre peut se manifester par fausse couche spontanée, mort fœtale ou naissance d'un enfant anormal
Translocations Réciproques	 Figure 7: Gamétogenèse des Trcp

Translocations Robertsoniennes	- Au cours de la méiose : appariement et formation d'un trivalent - Ségrégation de type alterne : formation de gamètes normaux et de gamètes porteurs de la translocation équilibrée - Ségrégation de type adjacente : produit 2 types de gamètes disomiques et 2 types nullosomiques
Translocations Robertsoniennes	Translocation Robertsonienne (14q;21q) Gamétogenèse: méiose I, trivalent Formation d'un trivalent Ségrégation alterne gamètes Ségrégation adjacente gamètes normal + porteur équilibré disomique ou nullosomique disomique + nullosomique 6 types de gamètes
Risques de translocations robertsoniennes	- Dépend des chromosomes impliqués et du sexe du parent porteur - Embryons mosomiques → non compatibles avec la vie - Embryons trisomiques → aboutit à des FCS ++ au T1 - Les femmes ont plus de risque de transmettre un déséquilibre que les hommes porteurs - Risque de déséquilibre chromosomique de la translocation (13q ; 14q) = trisomie 13 - Chromosome 14 est un K soumis à empreinte parentale : → risque potentiel très faible de disomie parentale existe → DUP est la présence de 2 K homologues issus d'un même parent, sans contribution de l'autre parent (effets sur le phénotype dépend des K, s'ils contiennent ou non des gènes soumis à l'empreinte parentale. Trisomie par translocation initiale peut être corrigée par une perte mitotique de l'un des homologues libres et conduire à une DUP chez l'embryon) - Risque de déséquilibre des porteurs de t rob (14q ; 21q) = trisomie 21 par translocation → Pour les femmes porteurs : risque de naissance vivante de trisomie 21 de l'ordre de 10%

II- Les inversions chromosomiques

Définitions	= remaniements de structure intrachromosomiques → Inversion résulte de la survenue de 2 cassures impliquant un seul K (segment intercanalaire subit une rotation de 180°, se réinsère et se recolle aux points de cassure) - Péricentrique : segment inversé inclut le centromère (2 cassures, une dans le bras court et une dans le bras long) - Paracentrique : 2 cassures dans le même bras - Sujets porteurs ont un phénotype normal : le risque est lié essentiellement à la formation de gamètes porteurs de recombinants pouvant conduire à des grossesses anormales (si cassure au niveau d'un gène, l'inversion peut être pathogène) - Inversions dans la région hétérochromatiques des chromosomes 1, 9, 16 et Y fréquentes +++ = considérées <u>comme des variants</u> et non des anomalies chromosomiques - Inversion péricentrique n'impliquant pas l'hétérochromatine centromérique = inversion du K 2 : inv(2) (p11.2q13) - Inversion sur K 3, 5 et 10 connues aussi Paracentric Inversion Pericentric Inversion
Inversions péricentriques à la méiose	- Porteurs d'inversion péricentrique peuvent produire des gamètes déséquilibrés avec risques d'anomalies de reproduction → formation d'un K recombinant porteur d'une « aneusomie de recombinaison » - Crossing-over au niveau de la boucle d'inversion entre le chromosome normal et le chromosome inversé conduit à la formation de 2 K recombinants complémentaires → Un des K a une duplication du segment distal du bras court et une délétion du segment distal du bras long, l'autre recombinant ayant les déséquilibres inverses : produit = trisomie partielle pour un segment distal et une monosomie partielle pour l'autre segment (ou vice-versa) - Inversion s'accompagne d'une infertilité (chez l'homme ++)
Inversions paracentriques à la méiose	- Crossing-over au niveau du segment inversé conduit à la formation de K recombinants, soit acentriques, soit dicentriques (habituellement les 2 recombinants sont non viables) - Risque génétique faible pour la descendance
Délétions chromosomiques	- Perte d'un segment chromosomique - Large spectre allant de grandes délétions aux microdélétions de taille inférieure à la résolution du banding → détection par méthode FISH ou moléculaires (puce à ADN) - Anomalies déséquilibrées qui produisent une monosomie du segment délété + entraîne éventuellement une haploinsuffisance pour des gènes situés dans la région chromosomique perdue - Les plus connues : autosomes bras courts K 4, 5, 8, 9 et 18 et bras longs des K 11, 13 et 18

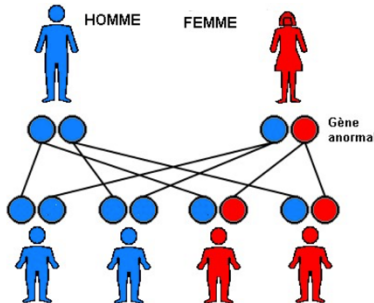
Conséquences des délétions	- K délété → perte d'une série de gènes → phénotype produit = syndrome de gènes contigus - Phénotype classique = signes d'embryopathie non spécifique et signes spécifiques des syndromes par haploinsuffisance de gènes de la région (déficit intellectuel, dysmorphie et malformations)
Origine des délétions	- Survenue au cours de la gamétogenèse d'une cassure avec perte du segment terminal, soit 2 cassures avec perte du segment intermédiaire, suivi d'un recollement des segments restants avec respect du télomère - Peut survenir dans les régions terminales ou interstitielles des différents bras chromosomiques = délétions « pures » accidentelles - <u>Plus rarement</u> : monosomie partielle est associée à une trisomie partielle (résultat d'une malségrégation d'un remaniement parental équilibré)
SYNDROME DE WOLF-HIRSCHHORN	
Généralités	- Délétion du bras court du K4 - Fréquence : 1/50 000 naissances
Clinique	- Retard de croissance - Déficience intellectuelle sévère, convulsions - Dysmorphie faciale typique et anomalies de fermeture de la ligne médiane - Dysmorphie crânio-faciale « casque de guerrier grec » - Microcéphalie (front haut, glabellule large, saillante, sourcils arqués, hypertélorisme...) - Cou long et fin, tronc allongé, membres graciles et doigts longs et fins - Anomalies de la ligne médiane (fente labiale ou palatine, défaut médiant du cuir chevelu, malformations cardiaques, et hypospadias chez le garçon) - Anomalies oculaires, du SNC
Cytogénétique de la délétion 4p	- Délétion terminale, taille variable (habituellement d'origine méiotique paternelle, de novo) - Dans 10% des cas : malségrégation de translocation parentale (d'où importance du caryotype parental ++) - <u>Plus rarement</u> : microdélétion, ou translocation cryptique (FISH) - Région critique délétée se situe dans la bande terminale du bras court du K4
MALADIE DU CRI DU CHAT (MIAAAAAOU)	
Généralités	- Délétion du 5p - Fréquence : 1/ 50 000
Clinique	- Cri caractéristique - Déficience intellectuelle sévère - Hypotrophie modérée, dysmorphie crânio-faciale avec microcéphalie, visage lunaire, hypertélorisme, épicanthus, fentes palpébrales ... → Dysmorphie se modifie avec l'âge - Doigts courts, pli palmaire - Cri caractéristique aigu, plaintif (à cause de l'hypoplasie du larynx et troubles du SNC) - Malformations rares : cardiaques ou cérébrales - Difficultés d'alimentation précoces, survie à l'âge adulte possible
Cytogénétique de la délétion 5p	- Taille de la délétion variable - De novo dans 80-85% et par translocation parentale dans 10% (origine paternelle) → 5p15.2 : responsable de la déficience intellectuelle et de la dysmorphie → 5p15.3 : responsable du cri - Toutes les délétions 5p n'entraînent pas le phénotype classique du syndrome - Sévérité des manifestations et déficience intellectuelle augmentent avec la taille de la délétion

Chromosomes en anneau	- Résulte d'une cassure aux 2 extrémités d'un K, suivie par un recollement, avec perte des 2 segments distaux = remaniements instables au cours des divisions cellulaires  <i>Figure 15 : Schéma de formation d'un anneau</i>
Microremaniements	- Implique une région chromosomique < 3 Mb, définis comme remaniements - Petite taille donc remaniements non détectés avec les techniques classiques - Technique FISH = méthode de choix
Maladies génomiques	- Surviennent dans des régions d'instabilité génomique où se situent des séquences répétées de grande homologie : REP, LCR ou duplions... - A la méiose → recombinaisons peuvent survenir entre ces séquences homologues et générer une délétion sur une chromatide et une duplication sur l'autre <i>Séquences répétées homologues AB et CD</i>  <i>Figure 17 : Remaniement chromosomique génomiques résultants d'une recombinaison entre des séquences directes répétées</i> - <u>Fréquents</u> : → microdélétions 22q11.2 des syndromes de DiGeorge et Vélo-Cardio-Facial → microdélétion 15q11q13 : syndromes de Prader-Willi et Angelman (détection par sondes d'ADN spécifiques) - <u>Microremaniements des régions distales ou subtélomériques</u> sont une cause majeure de déficience intellectuelle avec/ou de syndromes malformatifs
Microdélétions chromosomiques	- Microremaniements les plus fréquents - = délétions de petites tailles, détectable par puce à ADN ou FISH - Responsables de syndromes de gènes contigus, ou haploinsuffisance de gènes de la région délétée
SYNDROMES MICRODÉLÉTIONNELS	
Microdélétion 22q11.2	- La plus fréquente ++ - Prévalence : 1/4000 nouveau-nés - Grande variabilité d'expression phénotypique inter et intra familiales - Malformations = anomalies des arcs branchiaux, migration des cellules de la crête neurale - 10 à 15% des cas = origine familiale - Donne 2 syndromes : syndromes de DiGeorge et Vélo-Cardio-facial <i>(Purée à chaque fois que je lis Sd de DiGeorge, je pense à « George ...I will stand with you between the heavens and the earth... Do you love me ? » Bref pardon pour cette digression mdr)</i>
Syndrome de DiGeorge	- Cardiopathie cono-troncale : interruption de l'arche aortique (IAA), tronc artériel commun (TAC), tétralogie de Fallot (TF) ou autres anomalies. - Hypocalcémie par anomalies des parathyroïdes, avec convulsions néonatales - Déficit immunitaire par anomalie du thymus avec défaut de cellules T - Dysmorphie faciale discrète (visage rond, fentes palpébrales étroites, os du nez large, petite bouche) - Voix nasonnée - Doigts et orteils longs

Syndrome Vélo-Cardio-Facial	- Fente palatine : osseuse ou sous-muqueuse, luette bifide ou insuffisance vélaire - Voix nasonnée - Cardiopathie cono-troncale inconstante - Dysmorphie faciale caractéristique (visage long, fentes palpébrales étroites, nez long et bulbeux) - Doigts et orteils longs - Troubles d'apprentissage, déficience intellectuelle (léger à modéré) - Troubles psychiatriques
Diagnostic de microdélétion 22q11.2	La délétion : - 85% : 3 Mb (DGCR) (30 gènes) - 8% : 1,5 Mb - Rarement : atypique, plus petite ou par translocation. - Il n'existe pas de corrélation génotype / phénotype Son origine : - <i>De novo</i> : 90% des cas - Héritée : 10% → mise en évidence par méthode FISH associé à une sonde de repérage du K22 (absence de signal d'hybridation fluorescent) → Haploinsuffisance du gène TBX1 joue un rôle majeur dans le phénotype des Sd
Diagnostic prénatal et conseil génétique	- En prénatal : signes d'appel écho, découverte d'une cardiopathie conotruncale - IMG peut être proposé, conseil génétique difficile
Syndromes de Prader-Willi et d'Angelman	- Impliquent des gènes localisés dans la région proximale du K15 → conséquence de 3 anomalies génétiques dans la région 15q11q13 (microdélétion, disomie uniparentale, défaut du centre d'empreinte) - Région 15q11q13 contient des gènes soumis à une empreinte parentale différente
Syndrome de Prader-Willi	- Absence ou non expression de gènes d'origine paternelle 15q11q13 - Origine génétique hétérogène, en rapport avec non expression des gènes paternels - <u>Incidence</u> : 1/ 15 000 - <u>Au cours de la grossesse</u> : mouvements fœtaux diminués, liquide amniotique en excès - <u>Période néonatale</u> : hypotonie sévère généralisée, cri faible, chez le garçon : micropénis, cryptorchidie - <u>Dysmorphie faciale</u> : front étroit, yeux en amande, bouche triangulaire, mains / pieds petits - <u>Avec l'âge, modification du phénotype</u> : obésité avec hyperphagie, retard statural modéré, hypogonadisme avec hypoplasie des OGE, déficience intellectuelle + troubles du comportement La suspicion clinique peut être confirmée par le diagnostic biologique : - Soit par un caryotype haute résolution qui peut parfois montrer une délétion 15q11-q13. - Soit par FISH qui utilise une sonde du locus SNRPN, situé dans la région impliquée. Elle montre une absence de signal d'hybridation au locus Prader-Willi, lorsqu'il existe une microdélétion. - Soit par biologie moléculaire : recherche d'anomalie de méthylation de la région
Syndrome d'Angelman	- Absence ou non expression du gène UBE3A d'origine maternelle - <u>Incidence</u> : 1/ 15 000 - Retard psychomoteur sévère, microcéphalie, ataxie, accès de rire inappropriés, épilepsie, dysmorphie discrète, aspect de « poupée joyeuse » Le syndrome résulte d'une absence de contribution maternelle de la région 15q11q13, de mécanisme varié : - 70% délétion - 5% DUP paternelle - 5% anomalie d'empreinte - 20% mutation ponctuelle du gène UBE3A Le diagnostic est fait par des études moléculaires, FISH avec la sonde UBE3A, recherche de DUP et recherche de mutations du gène.
Anomalies télomériques	Les télomères jouent un rôle critique dans l'appariement des chromosomes à la méiose. Ils sont le siège d'un nombre élevé de recombinaisons génétiques. Ils sont très riches en gènes. Les remaniements cryptiques sous-télomériques ne sont pas détectés par les techniques classiques de cytogénétique. La détection se faisait auparavant avec des techniques de FISH ou par d'autres techniques moléculaires (MLPA). Actuellement, cette recherche se fait par puce à ADN. Des études de patients, avec déficience intellectuelle et/ou syndrome malformatif, ont permis de décrire de nombreux syndromes : microdélétions 1pter ; 1qter ; 2qter ; 3pter ; 9qter, 22qter, en particulier. Des microdélétions des régions subtélomériques détectées uniquement en FISH ou par analyse moléculaire, existent chez 2-10% des patients avec multiples anomalies congénitales et/ou déficience intellectuelle inexpliquée, en sachant que quelquefois des délétions subtélomériques peuvent être retrouvées chez l'un des parents, et sont en fait des polymorphismes. Ceci confirme le fait qu'il est toujours indispensable d'étudier le caryotype des parents après la découverte d'une anomalie de structure.

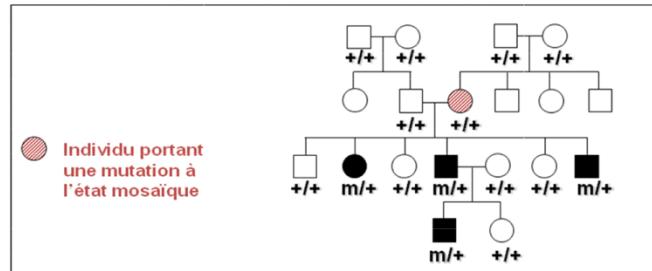
SÉMINAIRE II : LES PATHOLOGIES GÉNÉTIQUES DE L'ENFANT

MALADIES AUTOSOMIQUES DOMINANTES

Rappels	- Gène muté = autosome (K non sexuel) - Un seul allèle muté (« gène anormal ») est suffisant pour que la maladie s'exprime - Gène muté transmis par le père ou la mère - Toute personne atteinte a un risque $\frac{1}{2}$ de transmettre la maladie = autosomique dominante - La maladie atteint aussi bien les H que les F - <u>Si pénétrance complète :</u> → les personnes indemnes ne transmettent pas la maladie → Toutes les générations sont atteintes (ce n'est pas le cas si pénétrance incomplète) 
ACHONDROPLASIE	
Epidémiologie	- <u>Incidence</u> : 1/10 000 à 1/ 30 000 naissances - = maladie congénitale qui entraîne un nanisme avec raccourcissement des membres et un visage caractéristique et qui n'affecte pas l'intelligence - = chondrodysplasie la plus fréquente (+ fréquent des nanismes d'origine génétique)
Clinique	- Brachymélie (membres courts) - Petite taille / nanisme (taille adulte 130 cm) - Macrocéphalie - Front haut et bombé / bosses frontales - Nez plat, ensellure nasale marquée, narines petites et triangulaires - Genu varum - Mains courtes / brachydactylie - Déformations squelettiques modérées, hyperlordose - Hypotonie - Raideur articulaire - Dvp intellectuel normal (mais complications neuro possibles) - Peu de variabilité d'expression
Mutations de FGFR3	→ Mutations du gène FGFR3 situé sur le K4 → Gène FGFR3 code pour un récepteur du facteur de croissance des fibroblastes → Mutation Gly3801rg est majoritaire (>99% des mutations) → Mutations peuvent être mise en évidence par PCR-restriction
Caractéristiques génétiques	- Pénétrance est de 100% : tout porteur de la mutation a le morphotype de la maladie - 80-90% des personnes atteintes naissent de parents sains : il s'agit alors d'une mutation de novo ou néo-mutation - Les mutations de novo ont lieu ++ lors de la méiose paternelle et le FDR principal est l'âge paternel > 35 ans

Physiopathologie de l'achondroplasie	- Mutation implique un gain de fonction - Effets au niveau du FGFR3 sont : → Augmentation de l'activité du Rc 3 au FGF dans les tissus cibles (os...) par autophosphorylation par leur domaines tyrosine-kinase. Activation du Rc devient alors indépendante de la fixation du ligand → Dans le cartilage, Rc joue un rôle inhibiteur sur la croissance et la différenciation des chondrocytes (la mutation inhibe croissance de l'os endochondrale par inhibition de la prolifération des chondrocytes) - <u>1 mutation majoritaire</u> : Gly380Arg → Quasi-homogénéité allélique - <u>Cas de novo</u> : 80 à 90% des patients naissent de parents sains : il s'agit d'une mutation de novo ou néo-mutation (mutation ayant lieu le plus souvent lors de la méiose paternelle, FDR âge paternel > 35 ans) / cas familiaux ne représentent que 10 à 20%
Evolution et traitement	Evolution : - Risque d'hydrocéphalie par inadaptation de la taille du rachis (TTT par mise en place d'une dérivation LCS) - Risque de compression de la moelle épinière cervicale - Otites fréquentes du fait des déformations crâniennes - Problèmes d'élocution - Problèmes d'orthodontie fréquents du fait de la taille réduite de la mâchoire - Apnées du sommeil (1/6 individu) - Courbure exagérée du tibia Traitement : - Hormone de croissance humaine est peu efficace - Voies de recherche concernent l'inhibition du Rc FGFR3
Diagnostic post-natal	- Chez le nouveau-né, le diagnostic est souvent porté - Repose sur les caractéristiques morphologiques (petite taille, dysmorphie) - Examen radiologique des os montre des anomalies caractéristiques - <u>Diagnostic différentiel</u> : hypochondroplasie sévère, chondrodysplasie métaphysaire type MacKusick, pseudo achondroplasie
Conseil génétique	- Patients porteurs toujours hétérozygotes : foetus non viable si homozygote - Personne atteinte a 1 chance sur 2 de transmettre la mutation - 2 conjoints atteints ont 2 risques sur 3 d'avoir un enfant atteint - Non porteurs ne peuvent pas transmettre la maladie A 1 risque sur 2 B 2 risques sur 3

Cas particulier des mosaïques somatiques et germinales



Dans la figure 8, la mutation est intervenue chez la grand-mère indiquée en rouge pendant le développement. La fraction des cellules germinales (et peut être somatiques) avec la mutation est fonction de la date d'apparition de la mutation chez le zygote. Si elle intervient au stade 2 cellules, cette fraction est généralement élevée et tous les tissus sont touchés. Le risque pour la descendance est fonction du taux de gamètes avec la mutation. Ce taux de mosaïcisme germinale ne peut être évalué que chez les hommes en évaluant le taux de mutations dans le sperme.

Diagnostic anténatal

- **Forme familiale** : s'applique aux couples à risque (càd au moins un sujet atteint)
- **Mutations de novo** : fœtus à risque sont ceux dont l'écho au T3 font évoquer une atteinte → mesures des longs os du fœtus permet d'établir le risque de dvp de cette maladie

VI- Diagnostic prénatal

- Dépistage anténatal : échographie au 2^{ème} trimestre (21-23 SA) par mesure des os longs du fœtus
- Diagnostic prénatal pour les couples dont un membre est atteint
 - La confirmation de la mutation chez le sujet atteint est indispensable avant de faire le diagnostic anténatal chez le fœtus;
 - Prélèvement de villosités chorionales à 12 SA, recherche ciblée de la mutation.
- Diagnostic préimplantatoire

MALADIE DE STEINERT OU DYSTROPHIE MYOTONIQUE DE TYPE 1

Epidémiologie

- **Maladie neuromusculaire la plus fréquente chez l'adulte**
- **Prévalence** : 1/ 8000 à 1/ 10 000
- **Transmission autosomique dominante**
- Causée par une mutation à **expansion de triplets dans le gène DMPK** localisée sur le bras long du K19

Clinique

- **Atteinte est multi systémique, reflet d'une pléiotropie**
- **Organes touchés principalement** : squelette, muscles lisses, œil, cœur, système endocrinien, SNC

- | | |
|--|-------------------------|
| • Myotonie | • Tr. comportement |
| • Faiblesse musculaire | • Tr. cognitifs |
| • Amyotrophie | • Hypersomnie |
| • Visage figé | • Tr. digestifs |
| • Ptosis | • Calvitie |
| • Atteinte cardiaque (trouble du rythme) | • Atrophie testiculaire |
| • Cataracte | • Hyperinsulinisme |
| • Atteinte respiratoire | |

Phénotype	Signes cliniques	Taille du triplet	Age de début
Prémutation	Aucun	35-50	Sans objet
Bénigne tardive	Cataracte Myotonie	50-150	20 à 70 ans
Classique / Juvénile	Faiblesse musculaire Myotonie Cataracte Trouble de la conduction cardiaque Calvitie	100-2000	10 à 30 ans
Anténatal / néonatale	Myotonie Détrousse respiratoire Retard mental	> 2000	0 à 10 ans

→ **myotonie** : déficit neurologique caractéristique (hyperexcitabilité des fibres musculaires, lenteur anormale et indolore à la décontraction musculaire. Elle diminue à la répétition du mouvement et prédomine au niveau des mains. La myotonie est spontanée ou provoquée par une percussion des muscles)

Expressivité variable

- 1- **Forme bénigne tardive** : asymptomatique ou cataracte
- 2- **Forme adulte classique** : myotonie modérée et cataracte, espérance de vie normale
- 3- **Forme juvénile (classique)** : faiblesse musculaire et myotonie généralisée, cataracte, troubles de la conduction cardiaque. Il peut y avoir une perte d'autonomie et l'espérance de vie peut être réduite
- 4- **Forme néonatale** : 10%, hydramnios, hypotonie musculaire, troubles de succion / déglutition, détresse respiratoire, mortalité périnatale, retard psychomoteur

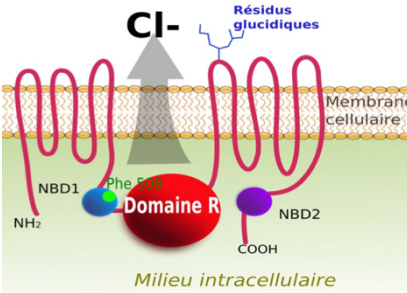
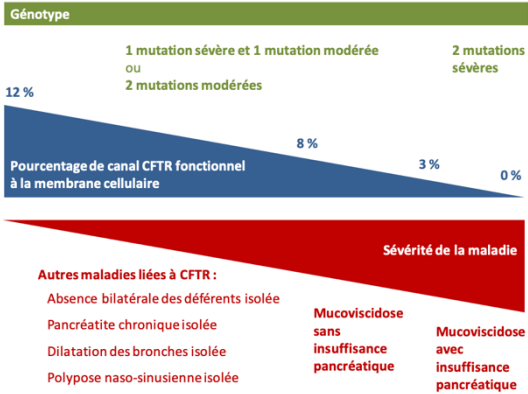
Examens complémentaires	- Taux des CPK est augmenté (atteinte des fibres musculaires) - EMG : mise en évidence des salves myotoniques prédominant dans les muscles distaux des membres et ceux de la face - Biopsie musculaire : montre dystrophie musculaire
Génétique moléculaire	→ Mutation DM1 : expansion de CTG dans le gène DMPK → Cette expansion du CUG va induire des interactions toxiques de l'ARNm avec des protéines de liaison aux messagers : altération de la formation et/ou de la stabilité de l'ARNm - <u>Corrélation entre la sévérité de la maladie et la taille de l'expansion (CTG) : expressivité de la maladie est corrélée par la taille de l'expansion (CTG)</u> - <u>Phénomène d'anticipation</u> : → nombre de répétitions augmente en moyenne au cours des transmissions → nombre de répétitions statistiquement corrélée avec une diminution de l'âge de début + augmentation de la sévérité de la maladie
Diagnostic moléculaire	- Southern Blot : technique de référence - Permet de détecter l'expansion de triplets CTG → Technique coûteuse en temps + nécessité de disposer d'une quantité importante d'ADN : on privilégie <u>les techniques basées sur la PCR</u> 1/ Analyse de la taille de fragment PCR : technique de 1^{er} intention 2/ TP-PCR permet la détection des allèles pathologiques 3/ Dystrophie myotonique de type 2 (manifestations cliniques de DM1 et DM2 sont similaires + DM1 plus fréquent que DM2)
Conseil génétique (DM1)	- Risque de transmission 50% - Formes néonatales lors des transmissions maternelles, <u>mais pas exclusivement</u> - DPN possible après identification de la mutation chez l'un des 2 parents d'un couple avec projet de procréation - <u>Diagnostic présymptomatique</u> : bénéfice médical (suivi de sujets porteurs), DPN, orientation professionnelle
Anticipation	⇒ Augmentation du nombre de répétitions au cours des transmissions corrélée avec une augmentation de la sévérité ⇒ Formes néonatales observées lors des transmissions maternelles

Surveillance clinique des sujets porteurs d'une DM1	• Cardiaque, annuellement : troubles du rythme. – ECG, échocardiographie, holter ECG/24h, prévention de troubles du rythme : pacemaker, défibrillateur implantable • Respiratoire : insuffisance respiratoire – EFR, gazométrie, examen polysomnographique • Ophthalmologique : cataracte, luxation du cristallin – Lampe à fente • Endocrinienne : diabète – Métabolisme des glucides • Complications à prévenir : médicaments contre-indiqués – Anesthésiques – Accouchement • Reconversion professionnelle, scolarité aménagée...
---	---

MALADIES AUTOSOMIQUES RÉCESSIVES

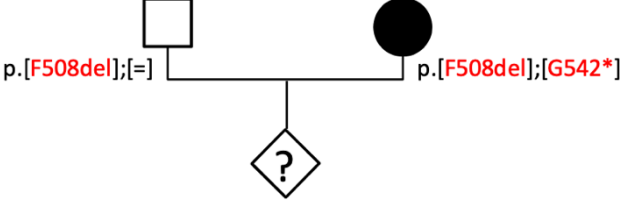
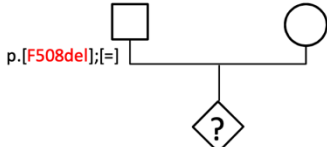
MUCOVISCIDOSE	
Introduction	= mucoviscidose ou fibrose kystique du pancréas : plus fréquente des maladies génétiques pédiatriques sévères dans les populations originaires du nord-ouest de l'Europe - Maladie autosomique récessive : 1 naissance sur 3500 - Mutation du gène CFTR - Maladie qui se traduit par une atteinte généralisée des glandes exocrines (séreuses et muqueuse) → <u>principaux organes touchés</u> : appareil respiratoire, pancréas, TD et ses annexes, glandes sudoripares et tractus génital - Patients atteints de la mucoviscidose = porteurs de 2 mutations sévères du gène CFTR - Patients porteurs d'une mutation modérée peuvent présenter d'autres maladies moins sévères (absence bilatérale des canaux déférents isolée chez l'homme ou pancréatite chronique isolée) → <u>depuis 2002</u> : DPN en France → Conseil génétique chez les patients porteurs → thérapeutique essentiellement symptomatique
Epidémiologie	- 1 nouveau-né sur 3500 en Europe - 1 adulte sur 30 est porteur sain d'une mutation du gène CFTR - Incidence : 1/3000 en Bretagne ; 1/7000 en Languedoc Roussillon ; faible en Afrique subsaharienne et en Asie - Médiane de survie : environ 40 ans
Physiopathologie	- Atteinte pulmonaire et pancréatique +++ - Atteinte pulmonaire dû à l'hyperviscosité du mucus (ce dernier obstrue les voies excrétrices des organes touchés par la maladie responsable d'une inflammation chronique) - Atteintes de différents organes : bronches, voies excrétrices exocrines du pancréas ; canalicules biliaires (canaux déférents ne sont pas perméables chez la grande majorité des patients masculins) - Gène CFTR code pour un canal chlorure → défaut du canal entraîne épaissement du mucus respiratoire et digestif <u>Explication</u> : canal CFTR régule négativement le canal sodique <i>EnaC</i> qui transporte les ions sodium Na^+ vers l'intérieur de la cellule. Chez les patients, le dysfonctionnement de CFTR est responsable d'une activité anormalement élevée d'<i>EnaC</i>, l'eau suit le mouvement des ions Na^+ vers l'intérieur des cellules et le mucus EC se trouve déshydraté

Clinique	1/ Atteinte respiratoire : broncho-pneumopathie obstructive avec production d'un mucus abondant colonisé par une flore spécifique (Staph et H.influenzae puis Pyo) → inflammation chronique des bronches - Douleur thoracique, toux chronique, expectorations purulentes permanentes - Atélectasies fréquentes, pneumothorax - Fonction respiratoire se détériore → Ins. Respiratoire - Indication à une greffe pulmonaire - Atteinte rhinosinusienne chronique, à type de rhinosinusite ou de polypose naso-sinusienne est fréquente 2/ Atteintes digestives : - Iléus méconial : occlusion aiguë chez 15% des nouveaux nés → sécrétion protéolytique insuffisante par le pancréas et les glandes intestinales entraînent une stase du méconium (parfois obstructions intestinales) - Insuffisance pancréatique exocrine : diarrhée chronique avec émission de selles volumineuses et grasses (stéatorrhée) → responsable d'une malabsorption et d'un retard staturo-pondéral (enzymes pancréatiques peuvent compenser l'ins. Pancréatique) 3/ Autres manifestations : - Atteinte hépatobiliaire fréquente → cirrhose - Diabète - Fertilité diminuée (95% des patients de sexe masculin sont infertiles) 4/ Autres maladies moins sévères dues aux mutations CFTR : CFTR-RD = Présence d'une atteinte d'un ou plusieurs organes, retrouvée chez les patients atteints de mucoviscidose sans les critères du diagnostic positif biologique de la mucoviscidose : - Absence / atrésie bilatérale des canaux déférents (ABCD) isolée chez l'homme - Pancréatite chronique isolée - BPCO - Polypose naso-sinusienne isolée → Patients porteurs de 2 mutations sévères = forme classique de la mucoviscidose → Patients porteurs d'une mutation modérée = formes monosymptomatiques
Génétique moléculaire	- Génétiquement homogène : mutations responsables sont toutes situées dans le gène CFTR - Gène de 27 exons qui code pour une protéine de 1480 AA appelée protéine CFTR qui est un canal ionique perméable aux ions chlore chlorure Cl⁻ - Mutation majeure : p.Phe508del → délétion de 3 bases nucléotidiques dans l'exon 10 qui entraîne délétion d'un seul AA (la phénylalanine) → La PN est alors mal repliée → direction le protéasome → in fine faible proportion de canal qui parvient à la membrane est peu fonctionnelle et ne permet pas d'assurer un transport satisfaisant des ions Cl⁻ - Autres mutations possibles : (200 mutations) → fréquence des mutations dépend de l'origine géographique et ethnique des patients, d'où l'importance de documenter les origines géographiques



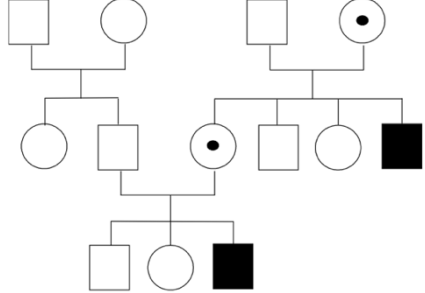
Classification des mutations	Mutations du gène CFTR = mutations perte de fonction - Mutations sévères : à l'état homozygote ou hétérozygote composite (2 allèles mutés différents) = formes classiques de mucoviscidose - Mutations modérées : à l'état homozygote ou hétérozygote composite avec une mutation sévère = maladies moins sévères distinctes de la mucoviscidose → Sévérité des mutations est liée au pourcentage de canal fonctionnel gagnant la membrane cellulaire → Mutations du gène CFTR peuvent être également catégorisées en 6 classes fonctionnelles : - Classe I : mutations non-sens, petites délétions / insertions ou grandes délétions responsables d'une absence d'expression de la PN CFTR à la Mb apicale des cellules épithéliales - Classe II : anomalies de repliement et de trafic IC - Classe III : anomalies d'activation de la PN - Classe IV : mutations faux-sens affectant la conductance du canal Cl- - Classe V : mutations altérant la transcription et la quantité de canal exprimé à la Mb - Classe VI : mutations altérant la stabilité de la PN à la Mb NB : Classe I à III rassemblent des mutations sévères								
Corrélations phénotype- génotype	- Forme sévère de mucoviscidose = avec insuffisance pancréatique (patients homozygotes ou hétérozygotes composites pour 2 mutations sévères) - Forme modérée = avec fonction pancréatique conservée et une éventuelle colonisation pulmonaire à Pyo (patients hétérozygotes composites pour une mutation sévère et une mutation plus modérée) - ATTENTION : corrélations phénotype-génotype doivent être considérées avec prudence car grandes variabilités à l'échelle individuelle								
Diagnostic biologique	- Test de sueur : mesure des ions Cl⁻ dans la sueur des patients (> 60 mmol/L est très spécifique de la maladie) → 2 tests positifs établissent le diagnostic <table border="1" data-bbox="491 1245 1407 1368"> <thead> <tr> <th>Concentration des ions Cl⁻ dans la sueur (mmol/L)</th><th>Interprétation</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>> 60</td><td>Positif (en faveur d'une mucoviscidose)</td></tr> <tr> <td>Entre 30 et 60</td><td>Intermédiaire, test à répéter</td></tr> <tr> <td><30</td><td>Négatif</td></tr> </tbody> </table>	Concentration des ions Cl ⁻ dans la sueur (mmol/L)	Interprétation	> 60	Positif (en faveur d'une mucoviscidose)	Entre 30 et 60	Intermédiaire, test à répéter	<30	Négatif
Concentration des ions Cl ⁻ dans la sueur (mmol/L)	Interprétation								
> 60	Positif (en faveur d'une mucoviscidose)								
Entre 30 et 60	Intermédiaire, test à répéter								
<30	Négatif								
Diagnostic biologique	- Dépistage néonatal systématique : Réalisés chez tous les nouveaux nés au 3^e jour de vie avec les 4 autres tests (phénylcétonurie, hypothyroïdie, hyperplasie congénitale des surrénales, drépanocytose) → Test recherche hypertrypsiniémie → si positif mutations sont recherchées → si mutations mises en évidence : test à la sueur → génotype est contrôlé sur un nouveau prélèvement : si mutation est mise en évidence, complément d'étude est réalisé 1. Dépistage néonatal chez tous les nouveau-nés à J3 : mesure de la trypsine immunoréactive (TIR) dans le sang ▪ >65 ng/mL : pathologique ▪ Faux négatifs (5%) et faux positifs ▪ Non valable après l'âge de 6 mois (faux négatifs ++) ▪ Confirmation par une autre technique indispensable 2. Recherche des 30 mutations les plus fréquentes 3. Test de référence = test de la sueur : ▪ <30 mEq/L : normal ▪ 30 à 60 mEq/L : zone grise, à réitérer ▪ >60 mEq/L : pathologique ▪ Réalisé dans un laboratoire de référence ▪ Contrôles nécessaires si le test est réalisé au cours du 1^{er} mois. ▪ Deux ou trois tests concordants affirment le diagnostic : un diagnostic moléculaire doit être réalisé afin de caractériser les mutations responsables.								

Diagnostic moléculaire	- Recherche des mutations les plus fréquentes : recherche de 30 à 50 mutations parmi les plus fréquentes (permet de détecter les 2 mutations chez 70% des patients) - Complément d'étude en fonction de l'origine géographique : pour compléter le test de 1^{er} intention par la recherche des mutations les plus fréquentes dans la(les) population(s) dont est issue la personne - Étude complète des 27 exons : si 2 méthodes précédentes n'ont rien mis en évidence chez un patient ou dans le cadre d'une suspicion écho anténatale - Techniques utilisées et leurs limites : études complémentaires comportent généralement séquençage Sanger de plusieurs exons → délétions ou insertions mis en évidence par d'autres techniques spécifiques → aucune de ces techniques ne permet actuellement d'étudier les régions introniques profondes et les régions régulatrices du gène (c'est dans ces régions que se situent probablement les mutations non mises en évidence chez 1 à 2% des patients)
Conseil génétique	- Chez les couples à risque (au moins un des 2 membres du couple porteur d'une mutation ou cas d'une suspicion écho anténatale) - Chez les couples dont les 2 membres portent chacun au moins une mutation sévère : ils peuvent bénéficier d'un DPN et d'un DPI (diagnostic pré-implantatoire)
Diagnostic pré-natal	- Proposé aux couples dont chaque membre est porteur d'au moins une mutation sévère du gène CFTR ou dans le cas d'une suspicion écho → consultation génétique avant → 11 SA par choriocentèse ou 16 SA par amniocentèse → Si fœtus porte les 2 mutations parentales, une IMG est proposée
Diagnostic pré-implantatoire	- Proposé aux couples dont chaque membre porte au moins une mutation sévère du gène CFTR → Consultation génétique préalable → Réalisée dans le cadre d'une PMA après technique d'ICSI : au stade 6/8 cellules du blastocyste, une cellule est prélevée pour recherche des mutations parentales → Embryons non atteints sont ensuite réimplantés
Cas des couples à risque de 1/4	- Cas des couples dont les 2 membres sont hétérozygotes pour une mutation du gène CFTR - Risque de récurrence = 25% - Couple qui doit bénéficier d'un conseil génétique <pre> graph TD P1[p.[F508del];[=]] --- P2[p.[F508del];[=]] P1 --- E1[p.[F508del];[F508del]] P1 --- E2[?] </pre> Figure 7. Exemple d'un couple avec un risque de 1/4. Un premier enfant atteint de mucoviscidose est homozygote pour la mutation p.Phe508del. Les deux parents asymptomatiques sont donc hétérozygotes pour cette mutation. Le risque d'avoir un enfant atteint de mucoviscidose à la prochaine grossesse est de $1/2 \times 1/2 = 1/4$.

Cas des couples à risque de 1/2	- Patients atteints de mucoviscidose transmettent obligatoirement une des 2 mutations dont ils sont porteurs - Risque a priori de 1/60 ($1/2 \times 1/30$) si le conjoint n'est pas atteint → nécessite de faire une étude exhaustive du gène chez le conjoint asymptomatique ! - Si conjoint est en revanche hétérozygote, le risque est de 50% → couple peut bénéficier d'un DPN ou d'un DPI  Figure 8. Exemple d'un couple avec un risque de 1/2. Une patiente atteinte de mucoviscidose est hétérozygote composite pour la mutation p.Phe508del et la mutation p.Gly542Ter. L'étude du gène <i>CFTR</i> chez son conjoint a mis en évidence la mutation p.Phe508del à l'état hétérozygote. Le risque pour le couple d'avoir un enfant atteint de mucoviscidose est de $1 \times 1/2 = 1/2$.
Cas des couples à risque a priori de 1/120	- Couple dont un membre est hétérozygote pour une mutation du gène <i>CFTR</i> - Risque a priori de 1/120 ($1/2 \times 1/30 \times 1/2$) Si le conjoint est porteur d'une mutation sévère, un DPN voire un DPI peut être proposé. Dans le cas des couples constitués d'un patient avec absence bilatérale des canaux déférents, une procréation médicalement assistée par ICSI suivie d'un DPI peut être proposée.  Figure 9. Exemple d'un couple avec un risque de 1/120. Un des conjoints est hétérozygote pour la mutation p.Phe508del. Le risque <i>a priori</i> pour son conjoint d'être hétérozygote est de 1/30 (pourcentage de porteur de mutations de <i>CFTR</i> dans la population européenne). Avant toute exploration génétique complémentaire, le risque pour le couple d'avoir un enfant atteint de mucoviscidose est de $1/2 \times 1/30 \times 1/2 = 1/120$. La recherche des mutations les plus fréquentes du gène, voire une étude plus complète du gène, permettent de préciser le risque pour le couple.
Cas des suspicions échographiques au cours de la grossesse	- Découverte d'une masse intestinale hyperéchogène chez le fœtus lors de l'écho de la 22^e SA est associée dans 3 à 9% des cas à un diagnostic de mucoviscidose → étude génétique débute par recherche de mutations dans le liquide amniotique → si mutation mise en évidence, mutation recherchée chez les parents → étude exhaustive des 27 exons est ensuite réalisée chez le parent porteur de la mutation → si 2 mutations mises en évidence chez le fœtus, IMG peut être envisagée (conseil génétique + informer couple de risque de récurrence de 25% pour prochaines grossesses)
Traitements de la mucoviscidose	- PEC au sein de CRMC en France - TTT symptomatique +++ (enzymes pancréatiques pour les patients insuffisants pancréatiques, ATB, kiné respiratoire) - <u>Thérapeutiques innovantes :</u> → molécules à effet potentiateur qui augmentent la conductance du canal pour les mutations de classe III → molécules à effet correcteur qui visent à augmenter l'expression Mb des canaux de conformation altérée (mais efficacité semble modérée) - <u>Thérapie génique n'est pas encore proposée pour le gène CFTR</u>

MALADIES GÉNÉTIQUES LIÉES AU SEXE

Maladies récessives liées à l'X

Modes de transmissions liés à l'X	Le sujet masculin est dit hémizygote, car il existe peu de régions communes entre le K X et le K Y : - Le K Y porte essentiellement des gènes de différenciation testiculaire, sur le bras court (SRY) - Le K X porte un nombre considérable de gènes, intervenant sur différents appareils. Certains gènes peuvent présenter des mutations pathogènes → il s'agit le plus souvent de maladies, qui ont une transmission récessive liée à l'X
Caractéristiques des maladies récessives liées à l'X	- Un garçon porteur d'un K X muté sera malade, puisqu'il ne porte qu'un seul exemplaire de ce gène - Une femme ayant un seul allèle muté ne sera pas malade, puisqu'elle a une copie normale du gène → Mais elle sera conductrice - Dans les formes familiales : les garçons atteints se retrouvent uniquement dans la lignée maternelle ; il n'y a aucun sujet atteint dans la lignée paternelle ; jamais de transmission père-fils 
Exemples de maladies récessives liées à l'X	- Myopathie de Duchenne - Daltonisme - Déficit en G6PD, qui entraîne une pathologie du globule rouge - L'hémophilie A et B → troubles de l'hémostase - Certains déficits immunitaires
Phénomène d'inactivation de l'X dans les maladies récessives liées à l'X	- <u>En temps normal</u> : les allèles d'un seul K X sont fonctionnels → l'inactivation d'un des 2 K s'effectue au hasard pour chaque cellule, à un stade précoce de l'embryogenèse - Chez une femme hétérozygote pour une maladie récessive liée à l'X, l'inactivation peut toucher soit le K muté, soit le K normal → répartition aléatoire des X actifs dans les tissus explique la variabilité d'expression de l'allèle muté (entraîne donc parfois des anomalies biologiques)
Risque de récurrence d'une affection récessive liée à l'X	- <u>Dans la descendance d'une femme conductrice</u> : ½ garçon est atteint, ½ est conductrice - <u>Si un homme atteint se reproduit</u> : aucun des enfants n'est malade, toutes les filles sont conductrices
Détection des femmes conductrices	- Dépistage des conductrices est essentiel ++ en raison du risque de transmission et des possibilités éventuelles de diagnostic prénatal → le plus souvent par génétique moléculaire sinon recherche de signes cliniques ou biologiques de l'affection en cause
Mutations de novo	- Mutation au cours de la méiose peut survenir sur le K X → <u>Au cours de la méiose masculine</u> : donne naissance à une fille conductrice → <u>Au cours de la méiose féminine</u> : soit fille conductrice, soit garçon atteint → Si mutation de novo, le risque de récurrence pour d'autres enfants du couple sera très faible - Risque de mosaïque germinale est faible (environ 10% pour myopathie de Duchenne)
LA MYOPATHIE DE DUCHENNE	
Clinique	- 1 garçon sur 3300 - Dystrophie musculaire débutant avant l'âge de 5 ans par des troubles moteurs débutant avant l'âge de 5 ans par des troubles moteurs - <u>Cliniquement</u> : hypertrophie des mollets, démarche dandinante et un signe de Gowers → Aggravation progressive du déficit musculaire entraînant une perte de la marche (vers 10a) → Gravité liée à l'atteinte cardiaque (cardiomyopathie) et respiratoire (ins. Respiratoire restrictive) entraînant le décès vers 30 ans

Clinique	- <u>Biologiquement</u> : élévation des CPK - <u>Diagnostic</u> : biopsie musculaire qui retrouve absence de marquage pour la dystrophine et des PN qui lui sont associées - Certaines femmes conductrices peuvent être symptomatiques
Aspects génétiques	- Gène DMD, localisé sur le bras court de l'X, code pour la dystrophine (78 exons) - Mutations en cause : → 70% des cas : remaniement intragénique → 30% restants : mutations non-sens, épissage et petites délétions ou duplications - Anomalies responsables de la myopathie de Duchenne lorsqu'elles entraînent un décalage du cadre de lecture, aboutissant à la synthèse de la dystrophine - Anomalies du gène peuvent aboutir à une synthèse protéique diminuée → entraîne phénotype de Becker (début tardif et évolution moins sévère que myopathie de Duchenne)
Stratégie diagnostique	1- Recherche de grands remaniements : MLPA, PCR fluorescente multiplex, CHG array 2- Si absence de grands remaniements, recherche de petites mutations : - Si tissu musculaire disponible : RT-PCR de l'ARN de la dystrophine pour étude du cDNA - Si tissu musculaire non disponible : séquençage total du gène
Dépistage des femmes conductrices	- Anomalie génétique héritée de la mère dans 2 cas sur 3 (1/3 mutation de novo ; risque de mosaïque germinale = 10% càd que la mutation n'a pas été retrouvée à l'étude de son prélèvement sanguin) - Soit analyse directe (étude du gène dystrophine), soit analyse indirecte - Si mutation non retrouvée chez le cas index, possibilité de réaliser une analyse à l'aide de microsatellites (analyse par haplotype pathologique pour la famille)
Diagnostic anténatal	- Aucun diagnostic écho possible, diagnostic génétique uniquement : réservé aux femmes conductrices - Diagnostic de sexe fœtal sur sang maternel vers 10 SA : → si garçon : biopsie de trophoblaste vers 12 SA pour analyse génétique (IG proposée si garçon atteint) → si fille : Pas d'exploration supplémentaire

Maladies dominantes liées à l'X

Définition	- L'allèle morbide se comporte comme un caractère dominant et se manifeste aussi bien chez les garçons que hémizygotes que chez les filles hétérozygotes (affections pouvant être létales chez le garçon)
Caractéristiques	- Filles hétérozygotes souvent touchés moins sévèrement que les garçons - Femmes atteintes peuvent transmettre leur maladie aux enfants des 2 sexes avec risque d'1/2 - Dans la descendance d'un homme atteint toutes les filles reçoivent le gène muté, mais jamais de garçon atteint - La pénétrance peut être incomplète et l'expressivité variable
Exemples de maladie	- Syndrome de l'X fragile - Maladie de Charcot Marie Tooth liée à l'X - Incontinentia pigmenti (létale chez les garçons) - Rachitisme vitamino-résistant hypophosphatémique : anomalie du Rc de la vitamine D - Déficit en ornithine transcarbamylase : déficit enzymatique sur le cycle de l'urée
SYNDROME DE L'X FRAGILE	
Epidémiologie	- 2^e cause de déficience intellectuelle d'origine génétique après la trisomie 21 - 1^{er} cause de déficience intellectuelle héréditaire - 1/4000 garçons ; 1/7000 filles (moindre sévérité) - 12 000 individus atteints en France

Aspect génétique	- Gène en cause : FMR1, situé sur le KX, qui code pour la PN FMRP - Gène contient séquence répétée normale de triplet CGG → <u>individus sains</u> : 6 à 50 CGG → <u>zone intermédiaire instable</u> : 50 à 54 CGG → <u>prémutation</u> : 55 à 200 triplets (risque de dvp pathologies comme syndrome FXTAS ou insuffisance ovarienne prématuré) → <u>mutation complète</u> : > 200 CGG → absence de synthèse de la protéine donc perte de fonction - Il existe d'autres mutations possibles (au niveau de la séquence codante) : mutation d'épissage, faux-sens, modifiant le cadre de lecture ou délétion partielle ou totale du gène FMR1 - Diagnostic génétique : amplification par PCR suivie d'une électrophorèse capillaire → si mutation complète, technique peut être complétée par un Southern Blot
Aspect clinique	- Le phénotype est variable en fonction du sexe de l'individu porteur mais aussi entre individu de même sexe - Recherche du syndrome de l'X fragile a réalisée chez tout patient présentant une déficience intellectuelle de cause inconnue ■ Chez le garçon : - Déficience constante, de sévérité variable, souvent modérée - Signes cliniques peu spécifiques, acquisitions motrices peu retardées → retard modéré à l'acquisition de la marche - 1^{er} signes d'alerte : retard important de langage +/- associés à des troubles du comportement (hyperactivité et troubles de l'attention) <i>je rédige ça à 05h30 en pleine garde au SMUR</i> - <u>Autres signes</u> : particularité morphologique du visage (dysmorphie faciale) ; atteinte du tissu conjonctif (hyperlaxité ligamentaire), TSA, épilepsie, macroorchidie après la puberté, avance staturale, macrocéphalie, problèmes orthopédiques, otites à répétition ■ Chez la fille : Tableau clinique variable avec : - 50% asymptomatique - 50% déficience intellectuelle - Il peut exister des troubles du comportement à type d'inhibition, d'anxiété, de difficultés dans les relations sociales ou de dépression ■ Traitement : - Pas de TTT spécifique curatif - PEC multidisciplinaire, médicale et socio-éducative et adaptée à ses difficultés
Phénotypes liés à la prémutation	■ Syndrome FXTAS est une atteinte neurodégénérative progressive qui débute généralement <u>après 50 ans</u>, il comprend : - Ataxie cérébelleuse - Tremblement d'intention - Atteinte cognitive - Syndrome parkinsonien - Anomalies à l'IRM cérébrale : atrophie cérébelleuse, anomalie de la substance blanche → Fréquence : hommes ++ mais peut aussi être observé chez les femmes → Pénétrance : Augmente avec l'âge et avec le nombre de répétitions CGG (probable gain de fonction) ■ Insuffisance ovarienne prématurée : chez environ 20% des femmes porteuses d'une prémutation
Conseil génétique	■ Syndrome de l'X fragile est toujours héréditaire → transmission de l'information du risque est essentielle dans les familles ■ Passage d'une prémutation à une mutation complète a lieu uniquement lors de la méiose maternelle

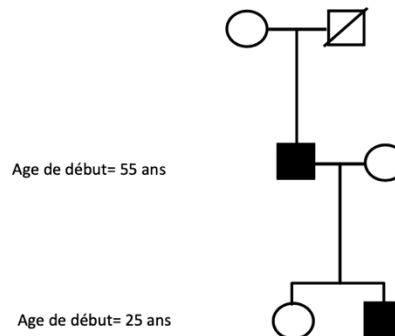
Conseil génétique	■ La fréquence élevée d'un phénotype de sévérité très variable chez les filles porteuses de la mutation complète ■ L'existence de plusieurs pathologies distinctes du Sd de l'X fragile, associées aux prémutations
En résumé	En résumé : - Un homme muté : ○ A une déficience intellectuelle constante, de sévérité variable, ○ N'a généralement pas de descendance en raison de la déficience intellectuelle. S'il a une descendance, il transmettra la mutation complète à ses filles. Par contre, ses garçons n'ont aucun risque de recevoir cette anomalie (reçoivent le chromosome Y) - Un homme prémuté : ○ N'a pas de déficience intellectuelle ○ Est à risque de développer un syndrome FXTAS ○ Va transmettre la prémutation à toutes ses filles (transmission du chromosome X porteur de la prémutation) ○ Ne va transmettre la prémutation à aucun garçon (transmission du chromosome Y) ○ Ne va jamais transmettre la mutation complète (pas de phénomène d'amplification) - Une femme mutée : ○ A une déficience intellectuelle dans 50 % des cas - Une femme prémutée : ○ A un risque de 50% de transmettre la mutation complète à sa descendance (fille ou garçon) - Une femme prémutée : ○ N'a pas de déficience intellectuelle, ○ A un risque d'environ 20 % d'insuffisance ovarienne prématurée ○ A un risque de développer un syndrome FXTAS, mais moins fréquemment que les hommes ○ A un risque de 50% de transmettre la prémutation à sa descendance (fille ou garçon) sous forme soit de prémutation, soit de mutation complète. Le risque du passage de prémutation à mutation complète est fonction de la taille de la prémutation : environ de 5% lorsque la mère porte 60 à 69 répétions et de 100% à partir de 100 répétions de triplets CGG.
Diagnostic prénatal	- Chez un couple dont la femme est porteuse d'une prémutation ou d'une mutation complète (IMG possible si enfant porteur mutation) - Chez une fille porteuse d'une mutation complète, le pronostic est à préciser (50% déficience intellectuelle, 50% pas de difficulté) La stratégie du DPN varie en fonction du souhait des couples. - Si DPN souhaité uniquement s'il s'agit d'un garçon : Détermination de sexe fœtal sur sang maternel vers 10 SA S'il s'agit d'un garçon : biopsie de trophoblaste vers 12 SA - Si DPN souhaité dans tous les cas : Biopsie de trophoblaste vers 12 SA

SÉMINAIRE III : LES MALADIES GÉNÉTIQUES À DÉBUT TARDIF

MALADIE DE HUNTINGTON

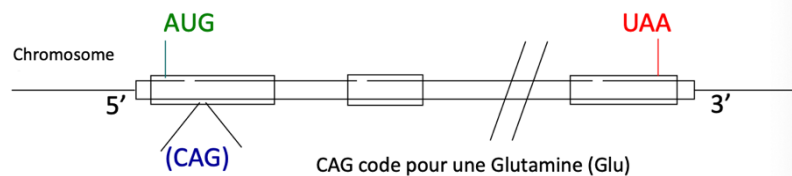
Généralités

- Maladie **neurologique de transmission autosomique dominante**
- Elle associe : **des troubles du mouvements** (chorée, dystonie) ; **troubles psychiatriques** (dépression, anxiété), **troubles cognitifs** (attente sous corticale frontale)
- Age de début : entre 30 et 50 ans (existe des formes juvéniles qui débute avant 20 ans)
- Évolution progressive, TTT symptomatique
- **Phénomène d'anticipation avec âge plus précoce chez les descendants atteints**, et variabilité d'expression de la maladie indépendamment de la mutation
- **Perte neuronale est sélective, touche ++ : striatum, cortex et le thalamus**



Diagnostic moléculaire

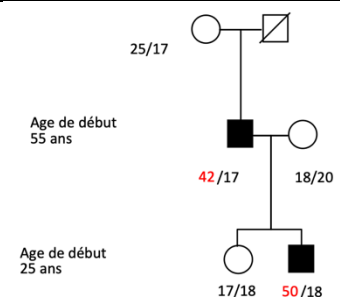
- Forme la plus fréquente de la maladie est due à **une expansion d'une répétition de triplets CAG** (situé dans la séquence codante du gène HTT, qui code pour une polyglutamine au sein de la PN huntingtine)
- **Maladie si seuil > 35 répétitions**
- Autres gènes : JPH3 si triplets CTG/CAG > 40 répétitions ; SCA17/TBP si > 49 triplets



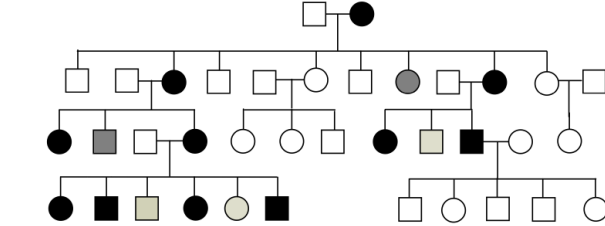
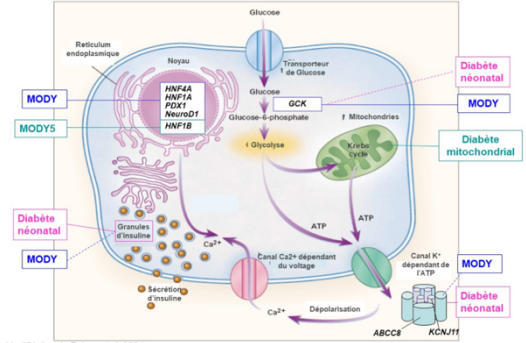
- **Détection de l'expansion (CAG) par PCR CAG** : distribution de pics qui correspondent à la juxtaposition de fragments de taille différente (les différentes cellules d'un même tissu n'ont pas des expansions pathologiques de même taille = instabilité mitotique)
- **Instabilité méiotique** = lors de la transmission de triplets CAG les enfants ne reçoivent pas toujours la même taille d'expansion paternelle ou maternelle
- Répétition CAG est polymorphe chez les sujets normaux
- $N > 36$ CAG = allèles pathologiques
- **$36 < n < 39$ = « à pénétrance incomplète liée à l'âge »**
- corrélation négative entre la taille de l'expansion et l'âge début / sévérité de la maladie

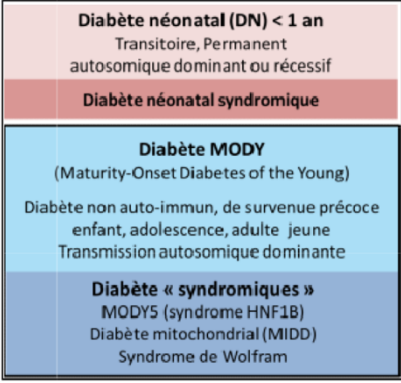
Anticipation et comportement de l'expansion pathologique

- Expansions instables du gène HD15 ont tendance à augmenter au cours des transmissions, surtout **paternelles** :



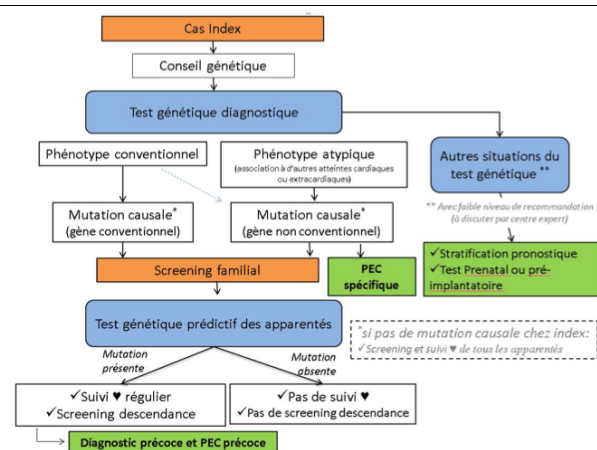
Application au diagnostic	- Diagnostic moléculaire permet de confirmer le diagnostic clinique de la maladie de Huntington - Possibilité d'un test-présymptomatique pour des apparentés + aide à la PMA doit être discutée																								
LES PATHOLOGIES MITOCHONDRIALES																									
Définition et généralités	- Grands groupes de maladies génétiques : plus de 1500 gènes mitochondriaux, et plus de 500 phénotypes décrits - Maladies mitochondriales les plus connues = phosphorylation oxydative (altération de la production énergétique mitochondriale du fait de mutations dans les gènes codants pour les complexes de la chaîne mitochondriale ou gènes permettant assemblage des complexes) - Autres maladies mitochondriales : défauts de maintenance de l'ADN mitochondrial, défauts de dynamique mitochondriale, défauts d'import des protéines mitochondriales, maladies mitochondriales affectant le métabolisme des lipides complexes ... - Double origine des sous unités des complexes de la chaîne respiratoire donc maladies mitochondriales peuvent être dues à des altérations des gènes nucléaires ou mitochondriaux - Répercussions +++ dans tissus qui consomment bcp d'énergie comme : le SNC, les muscles squelettiques et cardiaques, le rein, le pancréas et le foie → réalisation souvent d'une biopsie musculaire pour mettre en évidence le diagnostic - Début précoce de la maladie est associée à une maladie sévère avec des conséquences dramatiques sur le développement psychomoteur - Atteintes paucisymptomatique si expression clinique plus tardive + progression avec l'âge																								
Epidémiologie	- Atteintes de tous les tissus ou organes possibles - Plus de 300 mutations décrites aujourd'hui (avec plus de 200 gènes associés, soit 500 phénotypes distincts) - Fréquence : 1/5000																								
Génétique	- Double origine génétique mitochondriale et nucléaire des SU de la chaîne respiratoire rend possible tous les modes de transmission héréditaire → Si ADN nucléaire altéré : transmission mendélienne → Si ADN mitochondrial altéré : transmission maternelle																								
Génome mitochondrial	- Nombreuses copies de l'ADN mitochondrial par cellule - Nombre de copies varie en fonction du tissu et du stade de développement - ADN mitochondrial présente des caractéristiques propres au niveau de sa structure, sa grande sensibilité aux mutagènes, son code génétique et sa transmission - Structure de l'ADN mitochondrial : très compact, sans introns et avec des gènes parfois chevauchants + non protégé car non complexé avec des histones → Exprimé sous forme d'un seul transcrit qui est ensuite clivé pour produire les différents ARN (2 ARN ribosomiaux, 22 ARN de transfert nécessaires à la traduction des gènes mitochondriaux, et 13 SU de la chaîne respiratoire)																								
Particularités de l'ADN mitochondrial	- Fréquence de mutations 10x supérieure à celle de l'ADN nucléaire <table><thead><tr><th>Complexes de la chaîne respiratoire</th><th>Nombre de polypeptides</th><th>Nombre de polypeptides codés par l'ADN mitochondrial</th><th>Polypeptides codés par l'ADN mitochondrial</th></tr></thead><tbody><tr><td>Complexe I</td><td>41</td><td>7</td><td>ND1, ND2, ND3, ND4L, ND4, ND5, ND6</td></tr><tr><td>Complexe II</td><td>4</td><td>0</td><td></td></tr><tr><td>Complexe III</td><td>11</td><td>1</td><td>cytochrome b</td></tr><tr><td>Complexe IV</td><td>13</td><td>3</td><td>CO I, CO II, CO III</td></tr><tr><td>Complexe V</td><td>12</td><td>2</td><td>ATPase 6 et 8</td></tr></tbody></table>	Complexes de la chaîne respiratoire	Nombre de polypeptides	Nombre de polypeptides codés par l'ADN mitochondrial	Polypeptides codés par l'ADN mitochondrial	Complexe I	41	7	ND1, ND2, ND3, ND4L, ND4, ND5, ND6	Complexe II	4	0		Complexe III	11	1	cytochrome b	Complexe IV	13	3	CO I, CO II, CO III	Complexe V	12	2	ATPase 6 et 8
Complexes de la chaîne respiratoire	Nombre de polypeptides	Nombre de polypeptides codés par l'ADN mitochondrial	Polypeptides codés par l'ADN mitochondrial																						
Complexe I	41	7	ND1, ND2, ND3, ND4L, ND4, ND5, ND6																						
Complexe II	4	0																							
Complexe III	11	1	cytochrome b																						
Complexe IV	13	3	CO I, CO II, CO III																						
Complexe V	12	2	ATPase 6 et 8																						

Transmission des mutations de l'ADN mitochondrial	- Réplication de l'ADNm a lieu pendant l'interphase - Lors des étapes de mitose : le stock est réparti de façon aléatoire. Après des nombreuses divisions cellulaires, le génotype de l'ADNm peut progressivement évoluer soit vers un génome muté majoritaire soit vers un génome sauvage majoritaire
Transmission de l'ADNm	- Transmission uniquement maternelle donc : → transmission potentielle à toute la descendance d'une mutation mitochondriale présente dans l'ovocyte → la non-transmission d'une mutation mitochondriale présente dans le SPZ - TRANSMISSION MÈRE-ENFANTS MAIS PAS PÈRE-ENFANTS (mitochondries du SPZ ne rentrent pas dans l'ovocyte, donc sont éliminées)  Exemple d'un arbre généalogique d'une famille avec une pathologie associée à une mutation mitochondriale. Une expression variable peut être observée, modérée (symboles en gris clair) à sévère (en noir).
Pénétrance incomplète et expressivité variable	- Notion d'hétéroplasmie : coexistence de molécules d'ADN ; il y a en général coexistence de gènes mutés et de gènes normaux, dans le même tissu, dans la même cellule voire dans la même mitochondrie (coexistence de molécules d'ADN mitochondrial de séquences différentes dans une cellule) → Rapport ADNm sauvage / ADNm muté peut être variable d'un tissu à l'autre et évoluer au cours du temps → L'hétéroplasmie explique en partie l'hétérogénéité clinique intra et interfamiliale des mitochondriopathies → Notion de réplication et de ségrégation mitotique aléatoire pour expliquer que les cellules ou les individus possédant des génotypes nucléaires identiques, puissent avoir des génotypes mitochondriaux et des phénotypes différents
FORMES MONOGÉNIQUES DES MALADIES COMMUNES (HORS CANCER)	
Généralités formes monogéniques	<u>Ce sont des maladies généralement caractérisés par :</u> - Un âge de survenue plus jeune que dans les formes communes - Une sévérité de la maladie - L'existence d'une signature clinique ou biologique plus spécifique de la forme monogénique - Existence d'ATCD familiaux multiples évocateurs
DIABÈTES MONOGÉNIQUES	
Généralités	- 2 à 3% des cas de diabète - Cause : défaut de sécrétion d'insuline au niveau des cellules bêta-pancréatiques lié à une anomalie moléculaire d'un gène unique - = diabètes non auto-immunes, survenue précoce, non insulino dépendant à la découverte
Schéma avec mécanismes	 Modifié d'après Fajans et al, 2001

Diabètes MODY	- Diabète au 1^{er} plan, avec forte histoire familiale de transmission autosomique dominante - 3 formes fréquentes (que nous développerons) : (1) Diabètes présents dans l'enfance associés à des mutations hétérozygotes du gène de la glucokinase (hyperglycémie modérée et stable) Diabètes diagnostiqués à l'adolescence ou chez l'adulte jeune, associée à une anomalie moléculaire hétérozygote d'un facteur de transcription (HNF1A, HNF4A) = MODY 3/1 qui se caractérise par une hyperglycémie de degré variable, évolutive et par une hypersensibilité aux sulfamides hypoglycémiant
Diabètes avec formes extra-pancréatiques	(2) Diabète syndromique HNF1B-MODY (MODY 5) associée à des anomalies rénales, du tractus génital, des anomalies morphologiques du pancréas et des anomalies neuropsychiatriques → 50% des cas de HNF1-MODY : anomalies moléculaires surviennent de novo en l'absence de contexte familial évocateur → 50% des cas : délétion complète du gène nécessitant des méthodes de PCR quantitative (MPLA) pour être identifiée - Diabète mitochondrial : avec surdité de perception (MIDD) est caractérisée par une transmission maternelle → mutation m.3243A > G touchant l'ARNt de la leucine - Syndrome de Wolfram : diabète associé à des anomalies de la wolframine (WSF1) associant un diabète insipide, une atrophie optique, des troubles neuropsychiatriques, une surdité et/ou cataracte
Diabète de survenue précoce	(3) - Avant l'âge de 6 mois + associé à des anomalies de la région 6q24, à des mutations activatrices des gènes KCNJ11 et ABCC8 codant pour les SU KIR6.2 et SUR1 du canal K⁺ ATP-sensible des cellules bêta du pancréas, à des mutations du gène de l'insuline et plus rarement à des mutations homozygotes du gène de la glucokinase
Classification des diabètes	 Figure : Classification des diabètes
Reconnaissance du diabète permet :	- Établir le pronostic : risque évolutif de l'hyperglycémie, risque de complication vasculaire - Adapter le TTT : en fonction de l'étiologie moléculaire - Adapter le suivi clinique : au cours de la grossesse ... - De proposer un dépistage familial et préventif : aux apparentés susceptibles d'être porteurs de la même anomalie génétique

CARDIOMYOPATHIE HYPERTROPHIQUE

Aspects cliniques	- HVG en l'absence de conditions de charge suffisante pour l'expliquer - <u>Prévalence</u> : 1/ 500 - <u>Complications</u> : TV, mort subite, IC, TRSV et AVC - Prédomine au niveau du septum ++ → <u>anapath</u> : désorganisation des cardiomyocytes + fibrose + cardiomyocytes hypertrophiés → <u>III</u> : restriction d'activité sportive, médicaments symptomatiques, DAI, chir de myectomie, alcoolisation coronaire ou stimulation cardiaque à visée de désynchronisation
Aspects génétiques	- Formes familiales = plus de la moitié des cas - Mode de transmission presque toujours autosomique dominant - Gène causal = MYH7 (mais aussi MYBPC3, en réalité plus de 12 gènes impliqués codant les PN sarcomériques, composants du filament épais, gènes de PN intermédiaires, gènes de la strie Z) - Second groupe de causes génétiques non sarcomériques (5 à 25%) : maladies de surcharge comme glycoséoses, maladies lysosomales, amylose cardiaque d'origine génétique, cardiomyopathies mitochondriales, syndromes malformatifs
Physiopathologie	- Variants pathogènes de MYH7 = mutations faux-sens ++, avec substitution d'AA - Variants pathogènes MYBPC3 = mutations conduisant à un arrêt prématuré de la synthèse de la protéine
Intégration clinico-génétique dans la PEC	- Majorité des « cas sporadiques » relèvent de la même origine génétique par un mécanisme de mutation de novo ou à cause d'une pénétrance incomplète chez le parent transmetteur - Pénétrance chez les porteurs de mutation augmente avec l'âge des patients + varie en fonction du sexe (maladie s'exprime plus précocement chez l'homme que chez la femme) - Comme pénétrance retardée → bilan cardiologique est préconisé chez tous les apparentés au 1^{er} degré à partir de l'âge de 10 ans (si bilan normal doit être renouvelé régulièrement jusqu'à l'âge de 50 à 60 ans) - Mort subite plus important chez les familles avec mutation du gène TNNT2 par rapport à ceux du gène MYH7 - Complications plus importantes si CMH avec mutation sarcomérique (+ si plusieurs mutations pathogènes) - Test génétique +++ pour prise en charge clinique des CMH, surtout dans 2 situations : → Bilan étiologique d'une cardiomyopathie → Surveillance familiale → Bilan par séquençage haut débit d'un panel de gènes → Parfois test génétique peut être utilisé en tant qu'outil de la stratification ou des options de procréation afin d'éviter la transmission de la maladie (DPN, DPI)



FORMES MONOGÉNIQUES D'HTA	
Hyperaldostéronisme curable par les Glucocorticoïdes	- Kaliémie basse, aldostéronémie élevée - Métabolites anormaux du cortisol : 18 oxo et 18 of cortisol - Amélioration clinique et biologique par la dexaméthasone - Autosomal dominant - Gène chimérique surnuméraire par crossing over inégal entre 2 gènes homologues : 11 hydroxylase et aldosynthase
Syndrome de Liddle	• Hypokaliémie, rénine et aldostérone effondrées • Correction par amiloride mais pas par les anti-aldostérones • Codon stop prématuré sur sous unité α ou β du canal sodium épithélial (ENaC) • Perturbation de l'interaction avec Nedd4 et de l'ubiquitinylation qui entraîne normalement la dégradation d'ENaC dans le protéasome : • => trop de sous-unités à la surface de la cellule et excès de réabsorption de Na • Autosomique dominante
Excès apparent de minéralo-corticoïdes	▪ Hypokaliémie, alcalose métabolique ; ARP et aldostérone effondrées ▪ Anomalies corrigées par régime pauvre en sel et anti-aldostérone ▪ Transmission autosomique récessive ▪ Mutations invalidant les 2 copies du gène de la 11β-hydroxysteroides deshydrogenase qui assure la protection du récepteur mineralocorticoïde (MR) contre la liaison avec le cortisol, en métabolisant ce dernier en cortisone dans les cellules où le MR est présent et a un rôle physiologique.
Pseudohypoaldostéronisme de type II (Gordon)	▪ Hypertension de transmission autosomique dominante ▪ de la réabsorption rénale de Na ▪ Déficit de l'excrétion de K et d'H ▪ 2 gènes différents : famille des WNK serine-threonine kinase : WNK1 et 4. Mutations activantes
MALADIE D'ALZHEIMER	
Généralités	- Mode héréditaire monogénique dans une faible proportion des familles → cas multifactoriels +++ (interaction entre une composante génétique et polygénique et des facteurs de milieu) - <u>Maladie mendélienne</u> : variant pathogène d'un gène est nécessaire et suffisant pour provoquer une maladie - <u>Maladie complexe</u> : les variants normaux de plusieurs gènes interagissent avec l'environnement pour augmenter le risque de maladie - Maladie d'Alzheimer = pathologie évolutive avec troubles de la mémoire, et comportementaux avec perte progressive d'autonomie = syndrome démentiel - Prévalence : 6,4% chez les plus de 65 ans
Signes cliniques	1- Altération de la mémoire 2- Perturbations cognitives : - Aphasie - Apraxie - Agnosie - Perturbation des fonctions exécutives Neuropathologie : examen qui permet d'établir le diagnostic avec mise en évidence d'une accumulation du peptide AB + PN tau
Génétique	Il existe des formes autosomiques dominantes (<1% de maladie d'Alzheimer) : - Formes à début précoce (avant 65 ans) - Variants pathogènes rares à pénétrance forte : APP ; Présénilline 1 et présénilline 2 Dans les formes à début tardif > 65 ans, présence de facteurs de prédisposition forts, avec faible pénétrance : effet dose de l'allèle e4

DÉGÉNÉRESCENCE MACULAIRE LIÉE À L'ÂGE (DMLA)

Généralités

→ **cause majeure de cécité dans les pays développés**

- Incidence augmente avec augmentation de l'âge
- Pathologie multifactorielle (principaux FDR : âge, tabac, obésité et susceptibilité génétique)
- Dégénérescence progressive de la région centrale de la rétine, la macula, entraînant perte de la vision centrale
- Études ont mis en évidence près de 34 loci porteurs de variants de susceptibilité à la DMLA

SUSCEPTIBILITÉ AUX THROMBOSES VEINEUSES

Généralités

- Fréquence des hétérozygotes : 2 à 5%
- Augmente risque de thrombose veineuse
- A suspecter devant résistance à la PN C activée
- Grande majorité des porteurs hétérozygotes est asymptomatique mais augmentation du risque avec oestro-progestatifs

Résumé

- Des variants à effets faibles, répandus dans la population : constituent des facteurs de prédisposition pour des maladies complexes (apo-a dans l'infarctus du myocarde). Les risques relatifs sont de l'ordre de 1,2 à 3. Les GWAS réalisés ces dernières années avec des puces SNPs (> 500.000/individu) pour beaucoup de maladies communes ont permis d'identifier de nouveaux gènes de susceptibilité de ce type. Leur intérêt en diagnostic est encore limité, mais il est probable qu'ils seront de plus en plus utilisés, surtout de façon combinée pour établir des scores de risque pour des patients.
- Des variants à effets forts, associés à un risque relatif de 4 à 8 à l'état homozygote : exemple la mutation du facteur V Leiden dans la prédisposition aux thromboses veineuses, et l'apoE4 dans la maladie d'Alzheimer, et la mutation du facteur H du complément dans l'AMD. D'autres variants ont été impliqués de façon robuste pour le diabète de type 1 et 2, pour la maladie de Crohn (maladie inflammatoire du tube digestif).
- Des variants pathogènes particuliers à chaque famille provoquant le déclenchement d'une maladie monogénique dont le phénotype peut être celui d'une maladie complexe. A l'inverse, à l'intérieur d'une même famille, plusieurs cas peuvent être liés au variant pathogène et un autre cas peut être une forme sporadique, et on appelle cela une « **phénocopie** », terme très important en génétique.

PRÉDISPOSITIONS GÉNÉTIQUES AU CANCER

Généralités

- Minorité de cancers survient chez les individus génétiquement prédisposés = porteurs d'un variant pathogène augmentant le risque de cancer

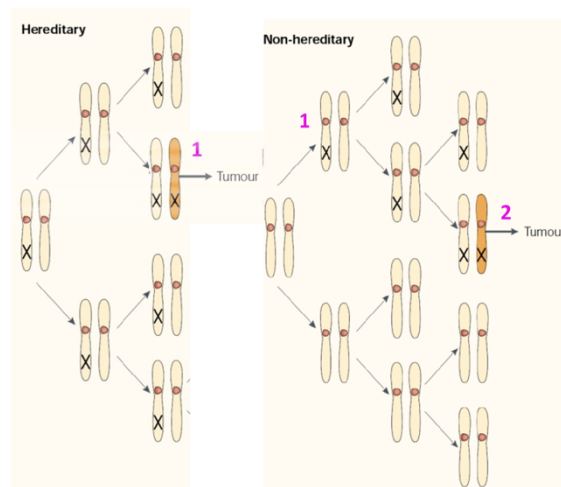
→ Il s'agit de **variant pathogène constitutionnel**

→ Ces prédispositions génétiques au cancer représentent **les maladies mendéliennes les plus fréquentes**

- **Eléments faisant évoquer une prédisposition génétique** : plusieurs **cancers du même type au sein d'une famille, association de cancers liés à un syndrome connu chez un individu ou dans une famille** ; cancers diagnostiqués à un jeune âge, caractère multifocal (transmission des prédispositions la plupart du temps de façon autosomique dominante)

- Majorité des tumeurs causée par un **variant pathogène perte de fonction dans un gène suppresseur de tumeur** (avec inactivation au début de la carcinogénèse du 2^e allèle selon le principe des 2 événements de Knudson)

- **2e événement** : apparition d'un variant pathogène sur l'allèle sauvage mais aussi perte d'hétérozygotie (càd perte de cet allèle sauvage ou des modifications épigénétiques telles qu'une méthylation)



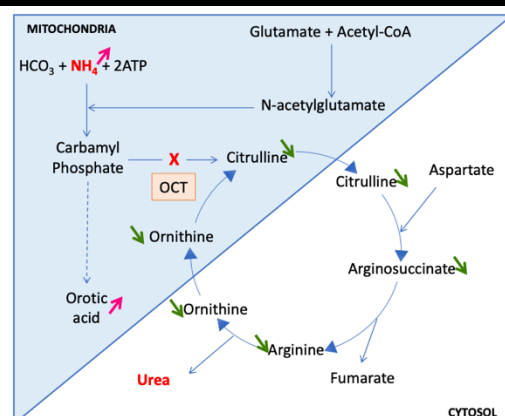
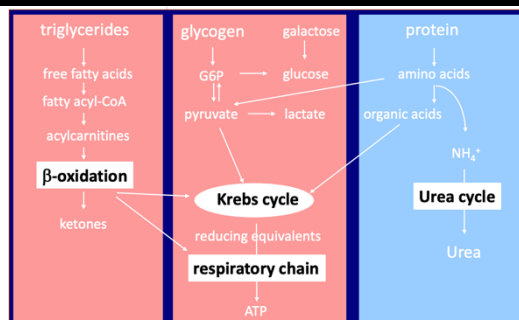
	- Produits des gènes suppresseurs de tumeur limitent la prolifération cellulaire (exemple le plus pertinent : celui des gènes de réparation de l'ADN qui assurent l'intégrité de l'ADN lors de la réplication) - Variant pathogène peut être un variant activateur – gain de fonction dans un oncogène, qui a pour activité de base la prolifération cellulaire (mais plus rare)
PRÉDISPOSITION AU CANCER COLORECTAL	
Syndrome de Lynch	- Prédispose au cancer du côlon et de l'endomètre +++ - Et secondairement : au cancer des ovaires, des voies urinaires, de l'estomac, de l'intestin grêle et des voies biliaires = syndrome à transmission autosomique dominante - Gènes impliqués : gènes de réparation des mésappariements de l'ADN (MLH1, MSH2, MSH6, et PMS2 = gènes suppresseurs de tumeur)
Syndrome de Lynch	- Pénétrance élevée mais incomplète (risque estimé entre 25 et 70% pour le cancer du côlon, et entre 10 et 50% pour l'endomètre, en fonction du gène impliqué) - Pénétrance associée aux variants pathogènes de PMS2 est moindre pour le cancer du côlon que ceux des autres gènes - Possibilité de réaliser une analyse tumorale dont le résultat est évocateur du syndrome : Lynch Syndrome Pedigree <pre> graph TD I1[♂ Colon, dx 59] --- I2[♀] I1 --- II1[♂] I1 --- II2[♀] I1 --- II3[♀ Endometrial, dx 53] I1 --- II4[♂ Colon, dx 42] II1 --- III1[♂] II1 --- III2[♀ Colon, dx 37] II2 --- III3[♀] </pre> 1- Etude de l'expression des PN MMR par immunohistochimie : recherche d'une perte d'expression des PN codées par les gènes MMR (si pathogène dans MLH1 → perte d'expression dans MLH1 et PMS2 ; si variant pathogène dans MSH2 – perte d'expression pour les PN MSH2 et MSH6) 2- Recherche d'instabilité microsatellites : microsatellites correspondent à des séquences répétitives mononucléotidiques ou dinucléotidiques sujettes à des erreurs de réplication. Dans le syndrome de Lynch augmentation de ces séquences. La méthode d'analyse consiste en l'analyse de 5 marqueurs microsatellites OU mise en évidence de l'instabilité par analyse large du génome tumoral réalisée à visée thérapeutique - <u>Perte d'expression et instabilité sont évocatrices mais pas diagnostiques de Lynch !!</u> - Suivi = coloscopie tous les 2 ans dès l'âge de 20-25 ans + suivi gynéco dès 30-35 ans (hystéroannexectomie recommander à la ménopause)
Polypose adénomateuse liée au gène APC	- Transmission dominante caractérisé par l'existence d'un nombre élevé de polypes adénomateux du côlon (>100) - Pénétrance élevée, maladie peut survenir très précocement (prédisposition qui peut survenir pendant l'enfance) - En l'absence de chirurgie élective : risque de cancer colorectal proche de 100% à 50a - (si présence de polypes < 100 → polypose atténuée) - APC intervient dans la voie canonique de signalisation Wnt (si PN APC inactive : bêta-caténine s'accumule et permet via sa liaison au TCF/LEF l'activation de gènes favorisant la prolifération cellulaire)

	- A partir d'une muqueuse normale, il faut <u>2 mutations</u> pour voir apparaître un adénome - S'il existe déjà <u>un variant pathogène constitutionnel</u>, <u>seul une mutation suffit !</u> - <u>Autres localisations</u> : tumeurs des tissus conjonctifs et du mésentère appelées desmoïdes, hypertrophie de l'épithélium rétinien, dents surnuméraires, excroissances osseuses (ostéomes)...
Polypose adénomateuse liée au gène MUTYH	- Transmission autosomique récessive - Caractérisée par des polypes adénomateux du côlon (moins que pour APC → il s'agit donc d'une polypose atténuée) - MUTYH = gène de réparation de l'ADN - Le nucléotide endommagé est excisé, puis remplacé grâce à l'action d'une polymérase - Porteurs homozygotes ou hétérozygotes composés ont une surveillance par coloscopie (si trop de polypes → colectomie)
PRÉDISPOSITION AU CANCER DU SEIN ET DE L'OVAIRE	
Généralités	- Principaux gènes de prédisposition = BRCA1 et BRCA2 - Transmission autosomique dominante - BRCA1 + BRCA2 = gènes codant pour les Pn participant à la réparation de l'ADN par la voie de recombinaison homologue - Recombinaison homologue = mécanisme essentiel de réparation de l'ADN qui utilise la chromatide sœur pour assurer la réparation des lésions double-brin - BRCA1 et BRCA2 font partie d'un complexe impliquant d'autres PN dont PALB2 (PALB2 est aussi un gène de prédisposition au cancer du sein) - Risque de cancer : → BRCA1 = sein 60% ; 40% ovaire → BRCA2 = sein 60% ; 20% ovaire
Analyse génétique et prise en charge	- Analyses génétiques initiées dans le cas index - Si variant pathogène identifié : apparentés adultes peuvent bénéficier de tests génétiques sur le variant pathogène familial - <u>Prise en charge chez une femme avec variant pathogène BRCA1 ou BRCA2 :</u> → Suivi renforcé des seins avec IRM et mammographie dès 25-30 ans → Possibilité de mastectomie bilatérale de réduction de risque → Pour les ovaires : suivi gynéco et recommandation à 40-45 ans d'annexectomie de réduction de risque - <u>TTT</u> : inhibiteurs de la Poly(ADP)-Ribose → Si les protéines BRCA sont actives, elles assurent via la recombinaison homologue la survie de la cellule cancéreuse exposée à un anti-PARP, le médicament sera alors inefficace. En revanche, en cas de déficience BRCA, le médicament induit la mort cellulaire et a ainsi une toxicité spécifique pour les cellules tumorales déficitaires en protéine BRCA.
NÉOPLASIE ENDOCRINIENNE MULTIPLE DE TYPE 2	
Généralités	- Prédisposition génétique aux tumeurs liée à l'oncogène RET - Transmission dominante - Risque de cancer médullaire de la thyroïde - RET code pour récepteur tyrosine kinase → variants RET favorisent la dimérisation en absence de ligand et donc activation de la voie de signalisation - Il existe une corrélation génotype-phénotype (avec certains variants qui sont associés à un risque d'hyperparathyroïdie et de phéochromocytome) - Thyroidectomie prophylactique est souvent recommandée aux porteurs indemnes (parfois pendant l'enfance)
ET ce n'est pas fini ...	NB IMPORTANT : Il reste une petite partie dans le poly, c'est du blabla sur le conseil génétique, le diagnostic prénatal... A lire ++

E-learning :

HYPERAMMONIÉMIE

Rappels du métabolisme et cycle de l'urée



Clinique

- Céphalées
- Troubles de la vigilance
- Coma, épilepsie
- Troubles psychiatriques

Circonstances de décompensation

- Nouveau-né
- Infection, femme enceinte, personne âgée...

Mode de transmission

= Récessif lié à l'X
Diagnostic par chromatographie des AA

Principes du traitement

- 1) Arrêt des apports protéidiques
- 2) Relancer anabolisme → apports glucido-lipidiques > 2000 Cal
- 3) Épurateurs NH3 (benzoate / phénylbutyrate de Na / hémodialyse)

Principes de la prise en charge diététique hypoprotidique

- Besoins énergétiques pour la population adulte : 20 à 35 Kcal/J/kg de poids idéal
- Apports nutritionnels conseillés en protéines pour un adulte : 0,8 g/kg/J (soit 50g / J pour une personne de 60 kg)
- Principales sources alimentaires de protéines : viande, poisson, œufs (20g/100g) / légumineuses (10g/100g), fromage (8g/30g) et yaourts (5g/ pot 125g)
- Taux de PN fixé par le médecin selon la tolérance du patient
- Régime strict suivi à vie
- **Apport énergétique suffisant pour maintenir l'anabolisme** (aliments spécifiques sans PN)
- **Éviter les trop longues périodes de jeûne**
- Supplémentation en vitamines, minéraux, et oligo-éléments

En pratique

PETIT DEJEUNER	P	DEJEUNER	P	GOUTER	P	DINER	P
4 biscottes		Crudités 100g		Chips 30g		Crudités 100g	
Beurre 20g	4g	Huile 3 ml		Compote 100g	2g	Huile 3 ml	
Fromage 16g		PdET 300g	5g	Jus de fruit 20cl		Riz 250g	5g
Jus de fruit 20cl		Beurre 15g				Beurre 15g	
		Fromage 16g	4g			Compote 100g	
		Compote 100g				Pain hypoP 20g	
		Pain hypoP 20g					

Au total :

- 24 g de protéines/j = **0,4 g/kg/j**
- Apport énergétique total = 2000 Kcal/j = **40 Kcal/kg/j**
- Apports en Ca, Ph, Mg et Fe insuffisants
- => **supplémentation indispensable pour couvrir les besoins**

DÉFAUT D'OXYDATION DES ACIDES GRAS	
Clinique	- Rhabdomyolise, déficit moteur - Troubles du rythme cardiaque, cardiopathie - Hypoglycémie, coma
Diagnostic	Concentration des acyl-carnitines = profil des acides carnitines
Traitements	1) Arrêt des apports lipidiques 2) Relancer anabolisme ; apports glucidiques ++
Principes de la prise en charge diététique « hypo » lipidique	- Limiter les apports lipidiques sous formes de TG à chaînes longues (TCL) → 15% max de l'apport énergétique total - Ajout de TG à chaînes moyennes (TCM) : 20% de l'AET → huile ou granulés de TCM - Alimentation pauvre en matières grasses (viandes et poissons maigres, produits laitiers écrémés, pas de graisses d'ajout en dehors de l'huile végétale en quantité limitée) - <u>Apports caloriques sous forme de glucides</u> : 55% de l'AET environ - <u>Alimentation normoprotidique</u> : 10% de l'AET environ
DÉFICIT EN TRANSPORTEUR DU GLUCOSE	
Rappels	- Cellules gliales = support des neurones - Ici, déficit en GLUT1
Principes de la PEC diététique cétogène	Définir les critères suivants : - Poids et IMC - Besoins énergétiques : 20 à 35 kcal / kg / J - Besoins protidiques : 0,8 à 1g/kg/J - Intensité du régime cétogène = % de lipides nécessaire dans la ration pour créer une cétose efficace → sur prescription médicale - → apport glucidique autorisé - Penser à la supplémentation en vitamines, minéraux, et oligo-éléments + apports en oméga 3
Métabolisme du glucose et neurodégénérescence	• Maladie génétique qui touche le métabolisme intermédiaire • Outils simples de diagnostic • Principes du traitement en urgence des décompensations • Principes du traitement au long cours • Importance du conseil génétique et bientôt un dépistage néonatal

Aide et Mnémo' :

- **Autosomique récessive = toujours perte de fonction**
- Autosomique dominant = perte ou gain de fonction
- Cas de novo = toujours dans maladie autosomique dominante
- Maladies séminaire I = mise en évidence par caryotype ; FISH (+/- ACPA)
- Maladies avec expansion de triplets = mise en évidence par RT-PCR (ou Southern-Blot)
- Maladies avec délétion = mise en évidence par méthode SANGER
- Délétions chromosomiques = détection par FISH ou puce à ADN

SÉMINAIRE I

Maladies	Trisomie 21 	Trisomie 13	Trisomie 18	Syndrome de Turner 	Syndrome de Klinefelter 
Clinique	1) Hypotonie 2) Atteintes morphologiques 3) Sd malformatif (CAV)	Face (fente labio-palatine, hypotélorisme, microcéphalie) Membres (polydactylie ++) Diverses malformations ...	Crâne petit aplati, fontanelles ouvertes, fente palatine, oreilles implantées vas, position du « suppliant » des bras, malformations viscérales ++	Pré-natal : RCIU, hygroma ++ Naissance : cou palmé, petite taille, lymphœdème (coarctation aortique, rein en fer à cheval) Puberté : dysgénésie gonadique, petite taille, absence de caractères sexuels secondaires	Naissance normal Sujet pubère : longiligne, hypogonadisme hypergonadotrophique, atrophie testiculaire, azoospermie et infertilité, dvp intellectuel normal
Evolution	- Retard moteur - Déficience intellectuelle - Maladie d'Alzheimer précoce - Puberté retardée - Risque leucémie élevée	Mort fréquente ++	Mort rapide	TTT symptomatique	TTT symptomatique
Types	- Trisomie 21 libre homogène - Trisomie 21 libre en mosaïque - Trisomie 21 par translocation Robertsonienne - Trisomie partielle du 21	Cas de translocations de novo Formes mosaïques, formes avec trisomie partielle	Formes en mosaïque, formes avec trisomie partielle	Haploinsuffisance du gène SHOX → Parfois caryotype en mosaïque → Parfois anomalie de structure	
Dépistage	Mesure clarté nucale au T1 (11 SA) Dosage marqueurs (PAPP-A / B-hCG) Prise en compte âge maternel ➢ 1/ 1000 = DPNI ?			Pas besoin de réaliser une enquête familiale → Mais au caryotype : recherche ++++++++ d'un KY (risque de gonadoblastome)	Accident chromosomique

SÉMINAIRE II

	MALADIE AUTOSOMIQUE DOMINANTE	MALADIE AUTOSOMIQUE DOMINANTE	MALADIE AUTOSOMIQUE RÉCESSIVE	RÉCESSIVE LIÉE À L'X	DOMINANTE LIÉE À L'X
Maladies	ACHONDROPLASIE	MALADIE DE STEINERT	MUCOVISCIDOSE	Myopathie de Duchenne	Sd X fragile
Clinique	Nanisme avec raccourcissement des membres + visage caractéristique (pas d'affectation de l'intelligence)	Myotonie +++++ Pléiotrope : atteinte cardiaque, amyotrophie, ptosis, cataracte...	Respi (broncho-pneumopathie obstructive), iléus méconial, ins. Pancréatique exocrine, absence bilatérale des canaux déférents	Dystrophie musculaire (gravité liée à atteinte cardiaque et respi)	1 ^{er} cause de déficience intellectuelle héréditaire
Mutations	Gène FGFR3 (K4) Mutation Gly3801rg GAIN DE FONCTION	Expansion CGT dans gène DMPK (n > 100)	GÈNE CFTR p.Phe508del (délétion de 3 nucléotides)	GÈNE DMD sur le bras court de l'X, code pour dystrophine	Gène FMR1 qui code pour PN FMRP >200 CGG = pas de S PN
Technique	RT-PCR	RT-PCR (ou Southern Blot)	Test sueur Test recherche hypertrypsineémie → (+) 30 mutations les + fréquentes → test sueur	Grands remaniements ? (MPLA, PCR fluo...) Recherche petites mutations : RT-PCR	Amplification par PCR
Caractéristiques génétiques	- Pénétrance 100% - De novo (90% des cas) - Age paternel +++	- Phénomène d'anticipation			Pénétrance incomplète, expressivité variable
Dépistage	Prénatal : prélèvement villosités à 12 SA Anténatal : Echo au T2		Masse intestinale hyperéchogène chez le fœtus lors de l'écho à 22 SA → risque augmenté		
Diagnostic	Post-natal = caractéristiques morphologiques, examen radiologique des os		Pré-natal : 11 SA choriocentèse, ou 16 SA par amniocentèse	Sexe fœtal sur sang maternel à 10 SA Garçon = biopsie de trophoblastes à 12 SA	Sexe fœtal à 10 SA +/- biopsie de trophoblaste
Conseil génétique	- Homozygote = non viable - 2 conjoints = 2 risque sur 3 enfants atteints		25% si couple hétérozygote 1/60 si 1 atteint		