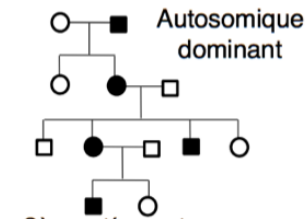
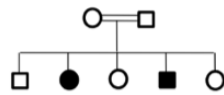


SEMINAIRE II – Pathologies de l'enfant



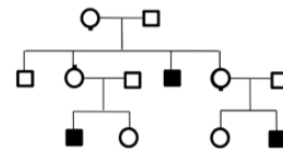
- Gène muté sur autosome
- 1 mutation suffisante pour être atteint
- Atteints sur plusieurs générations
- Transmission par le père ou la mère
- Risque de transmission : 50%
- Hommes et femmes atteints
- Les personnes indemnes ne transmettent pas la maladie (sauf pénétrance incomplète)

Autosomique récessif



- Gène muté sur autosome
- 2 mutations (1 sur chaque allèle) nécessaires pour être atteint
- Atteints sur 1 seule génération (sauf si plusieurs boucles de consanguinité)
- Transmission par parents hétérozygotes indemnes
- Risque de récurrence : 25%
- Hommes et femmes atteints
- Consanguinité augmente le risque d'être atteint

Lié à l'X



- Gène muté sur chromosome X
- 1 mutation suffisante pour être atteint
- Hommes atteints sur plusieurs générations
- Transmission par mères asymptomatiques
- Risque de récurrence: 25% (50% des garçons atteints)
- Hommes atteints (sauf si dominant lié à l'X : X fragile, syndrome de Rett...)

I- ACHONDROPLASIE (AD)

- ➔ Maladie congénitale de l'os entraînant un nanisme, sans affecter l'intelligence.
- ➔ **Pénétrance COMPLETE 100%**, expression peu variable.

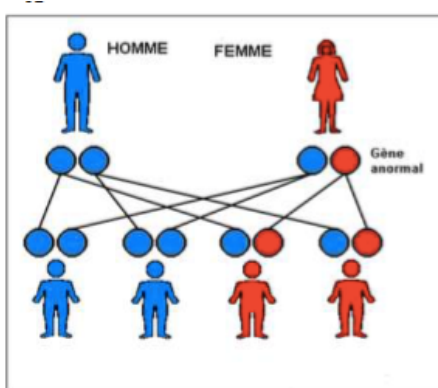
- Brachymélie (membres courts) et brachydactylie (doigts courts)
- Macrocéphalie, front haut et bombé
- Genu varum, hypotonie...

- ➔ Mutation **FGFR3 gain de fonction** détectable par **PCR sur gel +++**
- ➔ Quasi homogénéité allélique (Mutation Glu380Arg 99%).
- ➔ **De novo 90%** - le facteur principal est l'**âge PATERNEL**.
- ➔ **Familiaux 10-20%** : transmission AD

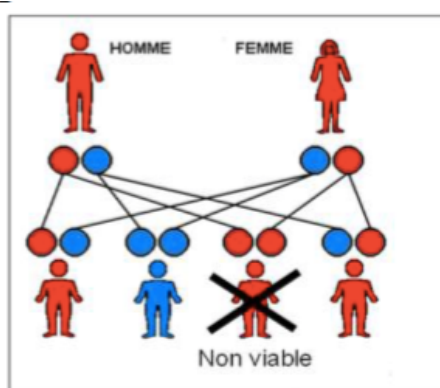


A) Conseil génétique :

- Les fœtus homozygotes sont **NON VIABLES**.
- ➔ Par conséquent, les patients sont **TOUS hétérozygotes**.
- Conjoint non atteint : risque **1/2** d'avoir un enfant atteint
- 2 conjoints atteints : risque **2/3** d'avoir un enfant atteint
- Non porteurs : pas de transmission sauf si mutation de novo ou mosaïque germinale



1 risque sur 2



2 risques sur 3

B) Diagnostic post-natal

- NN : morphologique, radiologique (caractéristiques de l'os)
- Identification de la mutation rarement nécessaire

C) Diagnostic anténatal

→ **Echographie du 3^{ème} trimestre** avec **mesure des os long** permettant d'établir le risque de développer la maladie.

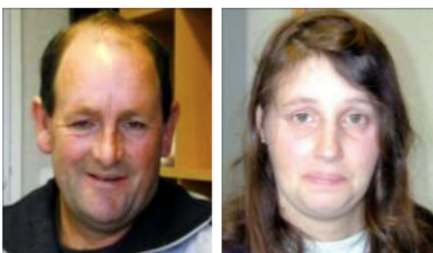
D) Diagnostic prénatal

- Proposé chez les couples dont un membre est atteint :
- **Au préalable : confirmation de la mutation chez le sujet atteint INDISPENSABLE.**
 - Prélèvement de villosités choriales à 12SA avec recherche ciblée de la mutation

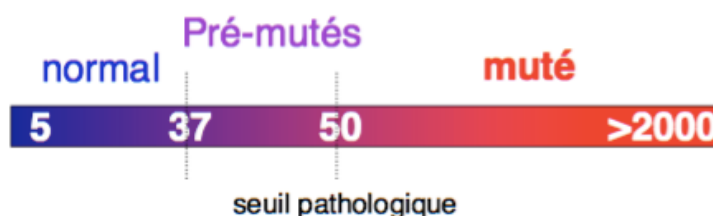
II- MALADIE DE STEINERT = dystrophie myotonique de type 1 (AD)

- Maladie neuromusculaire la + FR de l'adulte
- Mutation = **expansion de triplets CTG dans le gène DMPK**
 - Séquestrations de protéines + épissage alternatif de gènes (récepteur à l'insuline, protéine Tau)
 - **Corrélation entre la sévérité de la maladie et la taille de l'expansion CTG**
 - **Corrélation inverse entre l'âge de début et la taille de l'expansion CTG**
 - **Variabilité d'expression** selon la taille de l'expansion
 - **Phénomène d'anticipation** au fil des générations

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



50 – 150 : forme bénigne
100 – 1000 : forme classique
2000 : forme congénitale



- Forme bénigne tardive : asymptomatique ou cataracte
- Forme adulte classique : myotonie et cataracte, espérance de vie normale
- Forme juvénile : faiblesse musculaire et myotonie sévères, cataracte, TR de conduction cardiaque, difficultés scolaires, perte d'autonomie, réduction de l'espérance de vie
- Forme néonatale (10%) : hydramnios, hypotonie, TR succion/déglutition, détresse respiratoire, retard PM sévère

A) Diagnostic post natal

Biologique :

- Taux de **CPK** augmenté
- **EMG** modifié : salves myotoniques
- **Biopsie musculaire** : dystrophie musculaire, inclusions nucléaires d'ARNm

Moléculaire : Southern Blot +++

B) Diagnostic Prénatal :

- Dépistage : signes d'appel à **l'échographie** (hydramnios, diminution de la mobilité)
- Diagnostic : ponction de **LA** et recherche de l'expansion CAG

C) Conseil génétique

- **Le risque de transmission est de 50%.**
- Les formes néonatales sont surtout dues à une transmission **maternelle**.
- **DPN possible après identification de la mutation.**
- Diagnostic pré symptomatique : permet le **suivi** des patients (cardiaque annuel, respiratoire, ophtalmologique, endocrinien)

III- MUCOVISCIDOSE (AR)

- ⇒ Atteinte des **glandes EXOCRINES : syndromes obstructifs** car mucus trop visqueux dans l'appareil respiratoire (bronches), le tube digestif et annexes (pancréas++ et canalicules biliaires), les glandes sudoripares, le tractus génital (canaux déférents)
- ⇒ 1/2500 naissances (maladie AR la + FR chez les caucasiens), **1/25 d'hétérozygotes**

A) Clinique

Début dans la petite enfance ou la 1^{ère} année de vie :

- Pulmonaire : **inflammation chronique** des bronches avec surinfections bactériennes à s. aureus et p. aeruginosa, douleur thoracique, toux chronique et expectorations purulentes.
- Digestive : **iléus méconial** (inaugural 10% des cas) à la naissance, aspect hyperéchogène à l'échographie de la 22SA
- Insuffisance pancréatique (90%) : diarrhée chronique (stéatorrhée), hypotrophie, diabète chez l'adulte
- Canalicules biliaires : ictère, insuffisance HC, cirrhose
- Manifestations génitales : stérilité masculine +++ (atrésie des CD : azoospermie)

B) Génétique

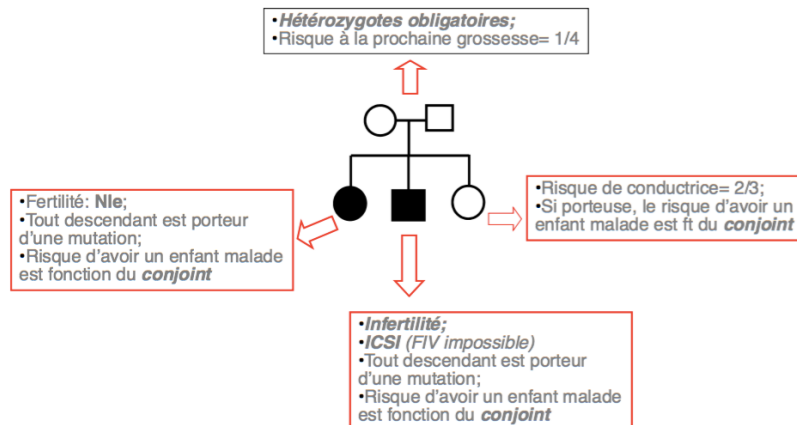
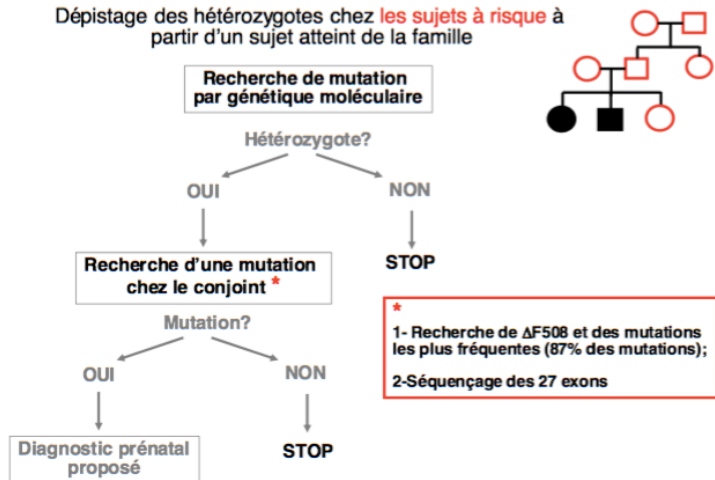
⇒ **Atteinte du gène CFTR (chr 7) : mutation DF508 PERTE DE FONCTION (70%)** codant pour un canal **chlore** (délétion d'une phénylalanine sans décalage du cadre de lecture) : rétention de la protéine dans le golgi (> 1200 autres mutations)

→ **Atteinte plus sévère** chez les homozygotes DF508 que chez les hétérozygotes composites DF508/autre mutation.

C) Conseil génétique

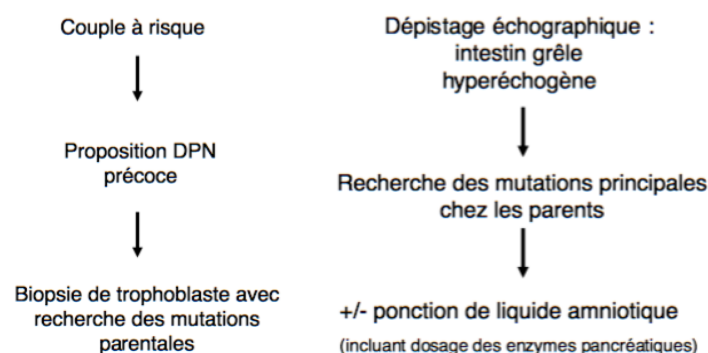
- **Parents d'un enfant atteint** : les parents sont tous les deux hétérozygotes, on recherche la mutation chez les 2 parents (risque prochaine grossesse : 1/4)
- **Descendant d'une femme atteinte** : chacun de ses descendants portent une mutation à l'état hétérozygote, le risque dépend du statut du conjoint -> criblage du génome du conjoint
- **Descendant d'un homme atteint** : idem
- **Dépistage de porteurs hétérozygotes** : que chez les couples à risque (à partir d'un des sujets atteint dans la famille)

Dépistage des hétérozygotes chez **les sujets à risque** à partir d'un sujet atteint de la famille



D) Diagnostic prénatal

- **Couple ayant déjà un enfant atteint** (mutation connue chez l'un des parents)
- **Couple à risque** (un des conjoints est hétérozygote pour une mutation identifiée chez un apparenté et mutation retrouvée chez l'autre conjoint)
 - Dans ces deux cas, **prélèvement sur villosités choriales**, recherche des mutations déjà connues
- **Masse hyperéchogène** (iléus méconial) identifiée lors d'une échographie
 - Recherche sur **LA** (car >22SA), on commence par rechercher DF508 avec le kit, si 1 seule mutation identifiée, on continue on séquençant les 27 exons.



E) Dépistage néonatal systématique

→ Obligatoire en France depuis 2002

1. La mesure de la trypsine immunoréactive dans le sang

- >900 µg/l chez les enfants atteints, (même prématurés).
 - Faux négatifs: 10 %,
 - Faux positifs: 1 à 2 %
 - Après 6 mois, ce test n'a plus de valeur (faux négatifs ++).

Confirmation par un test à la sueur indispensable.

2. Le test de la sueur :

- >60 mEq/L: pathologique
<40 mEq/L: normal
40 < <60 mEq/L: le test à la sueur doit être répété.
- Test pratiqué dans un laboratoire de référence
- Contrôles nécessaires quand le test est fait au cours du 1^{er} mois.
- Deux ou trois tests concordants affirment le diagnostic:

un Diagnostic moléculaire doit être réalisée afin de caractériser les mutations responsables.

IV- SYNDROME DE L'X FRAGILE (X dominant)

- C'est la cause la plus FR de déficience intellectuelle héréditaire.
- Touche principalement les garçons
- Seules 50% des femmes porteuses de la mutation expriment la maladie.

→ Retard psychomoteur (langage++)

→ Hyperactivité, TR attentionnels

→ Déficience intellectuelle (redoublements scolaires...)

→ +/- Syndrome dysmorphique : visage allongé, oreilles larges et décollées, macro-orchidie

A) Génétique

Gène FMR1 codant pour la protéine FMRP : triplets CGG

Nbre CGG	Génotype	Conséquences
6-50	Normal	Nbre de triplets ↔ d'une génération à l'autre
51-199	Prémutation	Transmission par le père : Nbre de triplets ↔ Transmission par la mère : Nbre de triplets ↗
200 (1000)	Mutation complète	Méthylation +, Transcription = 0, FMRP = 0

- Les patients atteints d'une déficience intellectuelle portent forcément une mutation complète (> 200) avec méthylation anormale de la zone riche en CpG en 5' du gène.
- Mère des patients atteints :
 - Soit mutée complète
 - Soit prémutée (55-200 CGG) instable donc transmission sous forme mutée

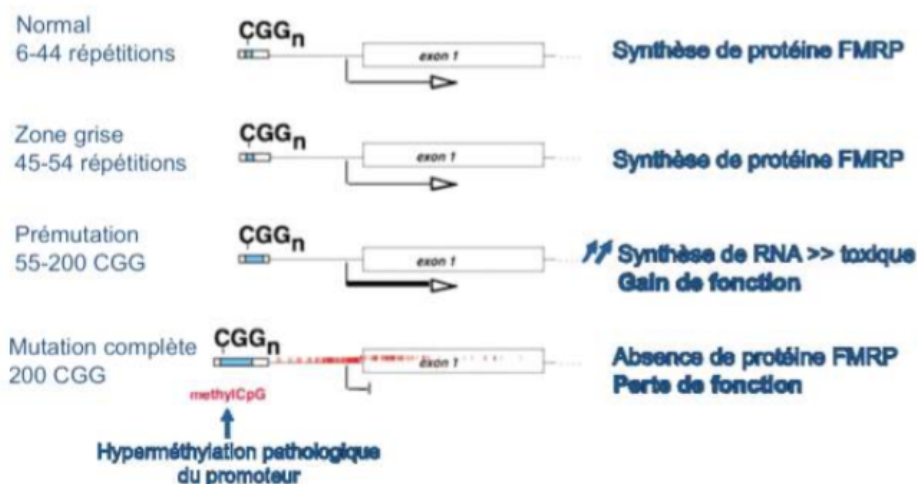
En cas de mutation complète (> 200 répétitions) :

- Homme adulte
 - Déficience intellectuelle, faciès allongé, macro-orchidie
 - **Transmission de la mutation à toutes les filles**
 - **Pas de transmission père-fils**
- Femme :
 - 40% normales
 - 60% à expression variable (difficultés scolaires, TR comportement, retard psychomoteur)
 - **50% de transmission à toute leur descendance**

En cas de prémutation (50-200 répétitions) :

➔ Le + souvent en bonne santé mais parfois, **toxicité par gain de fonction**.

- Homme adulte :
 - **Syndrome FXTAS** : ataxie cérébelleuse, tremblement d'intention, atteinte cognitive, syndrome parkinsonien, anomalies à l'IRM cérébral
 - **Transmission de la prémutation à toutes les filles**
 - **Pas de transmission aux garçons**
- Femme adulte :
 - Développement normal
 - 20% : **insuffisance ovarienne prématurée** (ménopause à 40A)
 - **50% de transmission à la descendance, soit de la prémutation, soit de la mutation complète**



B) Diagnostic biologique

- **Caryotype** indiqué devant TOUT retard mental (mais négatif en cas de prémutation) sur milieu de culture **déficient en acide folique**
- Génétique moléculaire : **PCR précisant la taille de la séquence, Southern Blot +++** examen de référence (taille de la répétition et statut de méthylation)

C) Diagnostic prénatal

- ➔ Femmes portant une prémutation ou mutation complète :
 - Caryotype + Génétique moléculaire
 - 12 SA : biopsie des villosités chorales (trophoblaste)
 - 16-17 SA : amniocentèse
- ➔ **IMG possible si enfant porteur d'une mutation COMPLETE**
 - Fille + mutation complète : pronostic impossible à préciser (50% normale, 50% déficience variable)
 - Prémutation : pas d'IMG possible

V- MYOPATHIE DE DUCHENNE (X récessif)

- **Dystrophie musculaire débutant vers 5 ans** par des troubles moteurs
- Hypertrophie des mollets, marche dandinante, signe de Gowers
- Perte de la marche à 10A
- En général, décès par **insuffisance respiratoire ou cardiopathie** vers 30A
- ➔ Bio : élévation des **CPK**
- ➔ Diagnostic : **biopsie musculaire** avec absence de marquage pour la **dystrophine** à l'immunofluorescence et au western blot

A) Génétique

Gène en cause : **DMD (bras court de l'X) codant la dystrophine**

- 70% : grand remaniement
- 30% : mutations non sens, épissage, petites délétions/duplications
- ➔ Myopathie de Duchenne lorsqu'il y'a un **DECALAGE du cadre de lecture** = ABSENCE de synthèse de la dystrophine.
- ➔ Si synthèse DIMINUEE : **myopathie de Becker**

B) Diagnostic moléculaire

- Grands remaniements : MLPA, PCR, CGH Array
- Petites mutations : RT-PCR sur tissu musculaire, sinon séquençage total du gène

C) Conseil génétique

Dépistage des femmes conductrices :

- Apparentées à un garçon atteint
- S'il n'y a pas d'autres cas familiaux, selon la loi de Haldane, l'anomalie est héritée de la mère dans 2/3 des cas (donc 1/3 : de novo)
- 10% de mosaïque germinale chez des femmes « non » conductrices
 - Etude du gène par prélèvement sanguin : **recherche de la mutation familiale**
 - Si la mutation responsable n'est pas celle identifiée chez le cas index : analyse familiale indirecte à l'aide **de microsatellites**
 - Dosage de **CPK** (moins utile)

Diagnostic prénatal : **Pas de diagnostic à l'échographie** => diagnostic **génétique** réservé aux femmes conductrices avec en premier lieu le diagnostic **du sexe fœtal**, et, s'il s'agit d'un garçon, biopsie du trophoblaste à 12SA (IMG possible si atteinte).