

ITEM 43 : MALADIES GÉNÉTIQUES

TRISOMIE 21

Trisomie 21 = syndrome de Down : maladie génétique par aneuploïdie, due à la présence d'un chromosome 21 surnuméraire

- Anomalie chromosomique la plus fréquente en France = **1/700 fœtus**

- Le seul facteur de risque connu est l'**âge maternel** : risque = **1/1500** à 20 ans, **1/1000** à 30 ans, **1/250** à 38 ans, **1/100** à 40 ans, **1/30** à 45 ans

- Mécanisme principal : non-disjonction des chromosomes 21 lors d'une méiose, le plus souvent maternelle

Diagnostic anténatal	- Dépistage anténatal : systématiquement proposé au cours de la grossesse (attestation signée certifiant que l'information a été donnée), avec nécessité d'un consentement signé → dépiste 85% cas , avec 30% de faux négatifs	
	Evaluation du risque fœtal de trisomie 21	Mesure de la clarté nucale - Entre 11 SA et 13 SA + 6 jours (LCC entre 45 et 84 mm) - Par un échographiste identifié au sein d'un réseau de périnatalité - Fiable si score de Herman $\geq 4/9$
		Marqueurs sériques maternels - 1 ^{er} trimestre (11 à 13+6 SA) : $\searrow$ PAPP-A , $\nearrow$ β-hCG libre - 2 ^e trimestre (14 à 17+6 SA) : hCG total , α-fœtoprotéine $\pm$ œstriol
		Calcul du risque combiné = Selon l'âge maternel, la clarté nucale et les marqueurs sériques maternels Nouvel algorithme de dépistage depuis mai 2017 : - Risque entre 1/1000 et 1/51 : recherche de l'ADN libre circulant de la trisomie 21 (test ADNlcT21 = DPNI), confirmée par un caryotype fœtal (test remboursé depuis janvier 2019) - Risque $\geq 1/50$: caryotype fœtal d'emblée (DPNI avant si souhait mère)
	Echographie de suivi	- 1 ^{ère} : $\nearrow$ clarté nucale $\geq 3,5$ mm , hygroma colli (ou kystique) - 2 ^e : - Signes associés non spécifiques : RCIU , fémur court - Malformations : canal atrio-ventriculaire , atrésie duodénale , anomalie rénale - Anomalie morphologique : profil plat , hypoplasie des os propres du nez , extrémités trapues...
	Caryotype fœtal	= Diagnostic anténatal de trisomie 21, après consentement écrit de la mère indispensable
		Indication - Remaniement chromosomique parental - Antécédent d'un fœtus ou d'un enfant porteur d'une anomalie chromosomique - Risque $\geq 1/50$ d'emblée ou si DPNI positif - Dépistage séquentiel ou marqueurs sériques du 2 nd trimestre avec risque $\geq 1/250$ - Signes d'appel échographique
		Biopsie trophoblaste = A partir de 11-12 SA : risque de fausse couche iatrogène = 1% - Résultat d' examen direct (cellules du cytotrophoblaste se divisant spontanément) en quelques jours, confirmé par un caryotype sur culture de l'axe mésenchymateux de la villosité (élimine une mosaïque confinée au placenta ou un faux négatif)
		Amnio-centèse = A partir de 15-16 SA : risque de fausse couche iatrogène = 0,5% - Résultat dans un délai variable selon le terme (culture plus difficile en fin de grossesse), généralement en 2-3 semaines $\pm$ FISH en cas d'urgence diagnostique (grossesse avancée)
		Autres méthodes - Ponction de sang fœtal : à partir de 18 SA , rarement réalisée
	Recours à l'IMG	- Après explication des enjeux et des moyens de prise en charge des enfants atteints - Demande formulée par le couple, examinée par le comité pluridisciplinaire d'un centre de diagnostic prénatal agréé (CPDPN) , avec attestation d'autorisation d'IMG signée par 2 médecins du CPDPN → > 95% des diagnostics anténataux de trisomie 21 conduisent à une IMG
Diagnostic néonatal	→ Aucun signe clinique n'est spécifique	
	C	Syndrome dysmorphique - Microcéphalie , avec occiput plat - Nuque courte large et plate avec excès de peau - Facès lunaire : visage rond et aplati - Petites oreilles rondes, mal ourlées, basses implantées - Obliquité des fentes palpébrales en haut et en dehors (aspect mongoloïde) - Epicanthus (repli de la peau à l'angle interne de l'œil) - Taches de Brushfield au niveau de l'iris - Hypoplasie des os propres du nez (nez court), avec racine plate - Petite bouche (souvent ouverte), lèvres épaisses , macroglossie , protrusion de langue - Mains larges et trapues, doigts courts et hyperlaxes avec clinodactylie (déviation latérale) du 5^e doigt par brachy-méso-phalangie (phalange P2 courte), et pli palmaire transverse unique - Pieds larges et petits , avec espacement exagéré des 2 premiers doigts (signe de la sandale) - Peau sèche et marbrée, anomalies de la pigmentation

Diagnostic néonatal	C	Malformations associées	- Cardiaque : canal atrioventriculaire, tétralogie de Fallot, CIV, CIA, persistance du canal artériel - Digestive : atrésie duodénale, imperforation anale, maladie de Hirschsprung - Oculaire : cataracte congénitale - Ostéoarticulaire : anomalies du bassin, pied-bot, scoliose - Néphro-urinaire : hydronéphrose - Malformation de l'oreille moyenne et interne
		Retard psychomoteur	- Hypotonie néonatale marquée : quasi-constante - Retard des acquisitions psychomotrices, atteignant la plupart des fonctions intellectuelles (avec une variabilité individuelle) (marche entre 2 et 3 ans) - Sociabilité et affectivité globalement conservées
	PC	Caryotype sanguin	= Systématique (même en cas de clinique évidente), après consentement écrit des parents - Trisomie 21 libre, complète et homogène (95%) : . 3 chromosomes 21 séparés (libre) . Chromosome surnuméraire entier (complète) . Toutes les cellules sont concernées (homogène) - Trisomie 21 par translocation robertsonienne ou réciproque (2%) : chromosome 21 surnuméraire transloqué sur un autre chromosome, avec translocation totale sur un chromosome acrocentrique (robertsonienne) ou partielle sur un chromosome non acrocentrique (réciproque) - Autres : trisomie 21 en mosaïque (2%), trisomie 21 associée à une aneuploïdie (< 1%)
PEC	→ Prise en charge multidisciplinaire, avec surveillance clinique, biologique et morphologique à vie - Déficit cognitif variable (généralement léger à modéré) : conditionne le pronostic social - Malformations viscérales et complications : conditionne le pronostic vital, notamment cardiaque		
	Evolution naturelle	- Accentuation du retard psychomoteur - Modification de la dysmorphie faciale - Vieillesse précoce et rapide - Apparition d'autres manifestations (neurologiques, psychiatriques...)	
	Complication	- Retard statural (inconstant) et surcharge pondérale - Stérilité masculine - Apnée du sommeil - Infection (déficit immunitaire humorale et cellulaire), surtout ORL - Hyperlaxité ligamentaire : scoliose, pieds plats, instabilité atlanto-axoïdienne (risque de luxation) - Maladies auto-immunes : hypo/hyperthyroïdie, maladie coéliquae, diabète - Atteinte neurosensorielle : otite séreuse, cataracte, strabisme - Atteinte dentaire : caries, maladie parodontale - Néoplasie : leucémie aiguë (risque x 20) - Troubles neuropsychiatriques : épilepsie (syndrome de West...), autisme, maladie d'Alzheimer - Attention au risque de maltraitance chez un patient handicapé	
	Bilan post-natal systématique	- Bio : NFS, TSH, T3/T4 - Echographie cardiaque et rénale	
	PEC psycho-sociale	- Mesures sociales d'accompagnement du handicap - Accompagnement psychologique de l'entourage : risque d'abandon, de surprotection (au détriment de la fratrie), de tension parentale, de déni du handicap à venir...	
Conseil génétique	= Pour les couples à risque accru : - Couple ayant eu un fœtus ou un enfant atteint de trisomie 21 - Antécédent familial de trisomie 21 - Diagnostic anténatal précoce par caryotype fœtal systématiquement proposé		
	Cas de la trisomie 21 libre	= Par non-disjonction méiotique accidentelle : caryotype parentale inutile - Risque de 1% pour le couple : risque de mosaïque germinale (anomalie chromosomique dans une certaine proportion de gamètes) - Aucun surrisque pour les apparentés	
	Cas de la trisomie 21 par translocation	= Selon le caryotype des 2 parents : indispensable - Normal = translocation de novo : sans augmentation du risque de récurrence - Anormal = translocation héritée : - Risque augmenté de récurrence - Surtout si translocation chez la mère - Y compris chez les apparentés → indication de caryotype	

SYNDROME DE L'X FRAGILE

Syndrome de l'X fragile = génopathie liée à l'X, due à une mutation instable dans le **gène FMR1**, entraînant une cassure du bras long du chromosome X au niveau du **site fragile FRAXA** (Xq27) lors de l'étude du caryotype

- Prévalence de **1/4000** chez les garçons, 1,3% de femmes conductrices

- 2 à 3% des déficits intellectuels, dont 20% des déficiences liées au sexe → 1^{ère} cause de déficit intellectuelle héréditaire

Génétique	= Génopathie liée à l’X, due à une mutation instable du gène FMR1 - Expansion instable de la répétition de triplets CGG , pouvant augmenter au fil des générations : prémutation (entre 55 et 200 triplets CGG) puis mutation complète (≥ 200 triplets CGG) lors d’une méiose féminine → Aucune modification de l’expansion lors de la transmission d’une prémutation par le père - En cas de mutation complète : hyperméthylation du promoteur du gène FMR1 , avec abolition de son expression → absence de production de la protéine FMRP (chaperon d’ARNm, modulateur de traduction et transporteur) - Mode de transmission inhabituel pour une maladie liée à l’X : existence d’hommes sains porteurs et transmetteurs, et de femmes atteintes en cas de mutation complète				
	Type	Nombre de répétition de triplets CGG	Risque de mutation complète si transmission maternelle	Signes cliniques	
				Homme	Femme
	Prémutation	Entre 55 et 70	< 6%	Risque de FXTAS	Risque de POF et FXTAS
		Entre 70 et 90	30 à 60%		
		Entre 90 et 100	80%		
Entre 100 et 200		> 90%			
Mutation	> 200	100%	Déficiência mentale dans 100% des cas	Déficiência mentale dans 50% des cas	
Diagnostic	Syndrome de l’X fragile	= Seulement en cas de mutation complète du gène FMR1 : tableau très variable			
		Chez le garçon	- Retard de développement psychomoteur - Déficit intellectuel avec troubles des apprentissages (surtout du langage) - Troubles du comportement : colère, hyperactivité, troubles autistiques - Dysmorphie faciale : visage allongé, grandes oreilles décollées, macrocéphalie, front allongé, menton long et marqué - Après la puberté : - Macro-orchidie - Dysmorphie faciale plus marquée - Troubles de la relation : timidité, éviction du regard - Autres : strabisme, hyperlaxité ligamentaire, prolapsus de la valve mitrale		
		Chez la fille	= Signes identiques au garçon, moins fréquent et plus modérés - Déficiência mentale dans 50% des cas (d’expression plus modérée) par inactivation de l’X - Intelligence normale dans 50% des cas		
	Prémutation du gène FMR1	= Risque de développement de troubles tardifs, à l’âge adulte :			
		Chez l’homme	Troubles neurologiques = Fragile X Tremor Ataxia Syndrome (FXTAS) : 40% > 50 ans - Tremblement d’intention et ataxie cérébelleuse de début tardif, progressif - Autres atteintes neurologiques : troubles de la mémoire à court terme, altération des fonctions exécutives et cognitives, démence, syndrome de Parkinson, neuropathie périphérique, déficit moteur proximal des membres inférieurs, dysautonomie		
		Chez la femme	- Syndrome d’insuffisance ovarienne = Premature Ovarian Failure (POF) = 20% (contre 1% dans la population générale) : ménopause précoce < 40 ans - FXTAS : prévalence inconnue		
	Etude génétique	→ Toute suspicion clinique doit être confirmée par des examens génétiques - Etude de l’arbre généalogique familial : essentiel			
		Génétique moléculaire	- Evaluation du nombre de triplets CGG au sein du gène FMR1 par PCR - Alternative (en cas de grande expansion de triplets, ne pouvant être étudiée par PCR) : statut de méthylation et expansion des triplets par Southern-Blot		
		Etude cytogénétique	- Caryotype = méthode historique : mise en évidence d’une cassure de l’extrémité distale des bras longs du chromosome X au niveau du site fragile FRAXA → Systématique à la recherche d’autres causes de déficit intellectuel		

Conseil génétique	= Détermination du risque de transmission à la descendance selon les données de l'arbre généalogique et les résultats de génétique moléculaire - La mère d'un enfant atteint d'une mutation de l'X fragile est obligatoirement conductrice (aucune mutation <i>de novo</i>) : porteuse d'une prémuation ou d'une mutation complète → Une prémuation transmise sous forme de mutation complète lors d'une 1^{ère} conception à un risque de quasiment 100% d'être à nouveau transmise sous forme de mutation complète lors des prochaines grossesses	
	Risque de transmission	- Femme porteuse d'une mutation complète ou mère d'un enfant porteur d'une mutation complète : risque de transmission de 50% aux garçons et aux filles - Homme porteur d'une prémuation : transmission de 100% aux filles et 0% aux garçons
Diagnostic anténatal	= Proposé aux mères conductrices ayant une prémuation ou une mutation complète identifiée - Possible diagnostic de sexe fœtal sur sang maternel à 10 SA (si le couple est demandeur de diagnostic prénatal seulement chez un fœtus de sexe masculin) - Recherche de mutation par biologie moléculaire sur prélèvements de villosités chorales ou biopsie de trophoblaste (vers 11-12 SA) ou sur amniocentèse (vers 15-16 SA) - IMG possible si le fœtus est atteint, quel que soit le sexe (sachant qu'une fille atteinte n'a que 50% de risque d'être symptomatique, avec une sévérité variable imprévisible) - Alternative : diagnostic préimplantatoire sur embryons obtenus par ICSI	

MUCOVISCIDOSE

Intro	1/4500 naissances en France - la plus fréquente des maladies autosomiques récessives Mutation du gène CFTR (chromosome 7) → protéine transmembranaire intervenant dans la régulation du transport des ions chlore 2000 mutations identifiées - la plus fréquente = délétion F508del Dysfonction de la protéine CFTR → défaut de transport du chlore → augmentation de la réabsorption du sel et de l'eau → augmentation de la viscosité des sécrétions Suivi multidisciplinaire dans les CRCM
Dépistage anténatal	Pas de dépistage anténatal généralisé Suspicion devant : - Signes échographiques : intestin hyperéchogène, calcifications intestinales, atrésie du grêle, péritonite méconiale - À l'occasion d'un conseil génétique : si atcd de mucoviscidose chez un enfant du couple, si hétérozygotie chez l'un des deux parents, si apparentés proche avec un enfant atteint Conduite diagnostique : étude génétique des 2 parents, recherche mutation F508del et 30 autres mutations - Si les 2 sont hétérozygotes : risque ¼ d'atteinte → étude génétique moléculaire chez le fœtus - Si l'un des 2 est hétérozygote : risque que l'autre soit porteur d'une mutation rare et que le fœtus soit atteint
Dépistage néonatal	Dépistage néonatal généralisé en France depuis 2002 Dosage de la trypsine immunoréactive (TIR) (7% FN) → durant test de Guthrie à 72h de vie (consentement signé) → Si dosage > 65 µg/L → faire diagnostic moléculaire → Si mutation identifiée d'une ou des 2 allèles → confirmation diagnostique par un test de la sueur → Si absence de mutation identifiée → contrôle dosage TIR à J21 => si positif => test de la sueur Permet prise en charge précoce en cas de diagnostic – prise en charge uniquement symptomatique
Diagnostic clinique	Manifestations respiratoires et infectieuses +++ ⇔ bronchopathie chronique obstructive, dilatation des bronches, emphysème avec destruction du parenchyme, insuffisance respiratoire chronique - Toux chronique - Bronchites ou bronchiolites récidivantes - Encombrement bronchique persistant - Exacerbations mucopurulentes - Colonisations ± infections pulmonaires : H. influenzae, Staph aureus, aspergillus, Pseudomonas aeruginosa (PA) (péjoratif, colonisation chronique = présence PA pendant au moins 6 mois, 3 cultures positives à au moins 1 mois d'intervalle) - Hippocratisme digital, dystrophie thoracique - Pneumothorax, hémoptysie Manifestations digestives ⇔ déficit sécrétoire pancréatique exocrine => malabsorption des graisses, stéatose, fibrose + - Iléus méconial, retard à émission du méconium - Ictère cholestatique rétionnel - Insuffisance pancréatique exocrine = stéatorrhée, retard pondéral puis statural, dénutrition, carences vitaminiques A, D, E, K et oligoéléments - Atteinte hépatobiliaire = stéatose hépatique, cirrhose biliaire focale, lithiases biliaires - RGO, invagination intestinale aiguë, constipation, prolapsus rectal, fibrose pancréatique Manifestations ORL : sinusite maxillaire, polyposse nasale Manifestations endocriniennes : diabète insulino-dépendant Manifestations métaboliques : déshydratation aiguë hyponatrémique avec coup de chaleur Manifestations ostéoarticulaires : ostéopénie, arthropathies Manifestations génitales : retard pubertaire, infertilité masculine, hypofertilité féminine Manifestations cardiaques : myocardiopathie non obstructive

Bilan clinique et paraclinique	Confirmation diagnostique = test de la sueur → pathologique si > 60 mmol/L ; diagnostic après 2 examens positifs Etude génétique et biologie moléculaire = complément nécessaire du test de la sueur => déterminer génotype Bilan du retentissement : Clinique : - Atcd personnels et familiaux - Signes fonctionnels (toux, dyspnée, diarrhée, etc.) - Qualité de vie et vécu de la maladie - Evaluer état général, nutritionnel (courbes de croissance staturopondérale) - Evaluer état respiratoire et digestif : FR, SaO₂, auscultation pulmonaire, hippocratisme digital, hépatomégalie et prolapsus rectal Paraclinique : - Retentissement pulmonaire et ORL : GdS, radio thorax et TDM pulmonaire, EFR - Colonisation infectieuse : ECBC, sérologie antipycocyanique, examen mycologique expectorations, sérologie aspergillaire - Retentissement digestif et nutritionnel : NFS, EPS, albumine, TP, transaminases, écho hépatopancréatique, glycémie et HGPO, élastase pancréatique fécale, stéatorrhée, vitamines A/D/E - Age osseux, ECG, écho cardiaque Imagerie pulmonaire -> syndrome bronchique, dilatations des bronches, atélectasies, opacités nodulaires, impactions mucoïdes, adénopathies médiastinales EFR -> syndrome obstructif puis associé à un syndrome restrictif ECBC -> tous les 3 mois, avant toute antibiothérapie si exacerbation
Prise en charge	PEC multidisciplinaire, centre spécialisé CRCM Prise en charge respiratoire : - Kiné, beta mimétiques inhalés, aérosols de rhDNase, oxygénothérapie longue durée, transplantation - Respect des règles d'hygiène (environnement respiratoire sain : hygiène domestique, éviction tabac, etc.) - Activité physique adaptée - Thérapeutiques agissant sur la protéine CFTR : ex : ivacaftor → normalise test de la sueur, améliore VEMS Prise en charge infectieuse : - Antibiothérapie adaptée aux colonisations bactériennes et infections pulmonaires : per os/IV et inhalée - Augmentin en cas de SAMS, pristinamycine (Pyostacine) et rifampicine en cas de SARM - Primo-colonisation par PA : ceftazidime + tobramycine IV ± aérosol de colistine/tobramycine - Traitement entretien infection chronique à PA : ATB inhalés, aérosol de colistine ou tobramycine - Vaccination : calendrier vaccinal, grippe, pneumocoque, hépatite A, varicelle Prise en charge digestive : - Opothérapie pancréatique : Créon, acide ursodésoxycholique (ursolvan) Prise en charge nutritionnelle : - Régime hypercalorique et normolipidique - Nutrition entérale par gastrostomie si défaillance nutritionnelle - Supplémentation en vitamines liposolubles A E D K, minéraux (Na⁺) et oligoéléments (fer, sélénium, Mg²⁺) Education thérapeutique : - Compréhension de la maladie - Connaissance et observance du traitement - Planification du suivi Soutien psychologique, associations, PAI, prise en charge à 100% Suivi : médiane de survie de 40 ans, suivie régulier multidisciplinaire à vie, 1 fois tous les 3 mois - Examen clinique complet, radio thorax, ECBC, EFR