Item 31 : Problèmes posés par les maladies génétiques

Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF)

Date de création du document 2010-2011

- © Université Médicale Virtuelle Francophone -

Table des matières

Pré-Requis 3

OBJECTIFS 3

INTRODUCTION 3

I Différents types d'anomalies chromosomiques 5

II Signes cliniques de trisomie 21 9

III Évolution et complications 10

IV Prise en charge médico-psycho-sociale 12

V Conseils et informations 12

VI Diagnostic prénatal de la trisomie 21 13

VII Mucoviscidose 15

VIII Mucoviscidose : génétique et diagnostic prénatal 18

IX Syndrome de l'X fragile 21

X Tableau clinique d'un enfant présentant un syndrome de l'X fragile 22

XI Prise en charge en cas d'enfant présentant un syndrome de l'X fragile 22

XII Conseil génétique 23

XIII Annexes 23

Glossaire 23

Bibliographie 34

En savoir plus 35

Recommandation 36

Abréviations 37

- © Université Médicale Virtuelle Francophone -

PRE-REQUIS

- Mitose et méiose
- Fécondation
- Chromosome
- Gène
- Phénotype

OBJECTIFS

ENC :

- Expliquer les bases du conseil génétique et les possibilités du diagnostic anténatal.
- Expliquer les problèmes liés à la maladie et les retentissements de l'arrivée d'un enfant souffrant de maladies génétiques sur le couple et la famille.
- Diagnostiquer la trisomie 21, en connaître l'évolution naturelle et les principales complications.

INTRODUCTION

Il existe trois groupes de maladies génétiques :

1. Les anomalies chromosomiques.
2. Les maladies monogéniques.
3. Les maladies communes ou multifactorielles (non détaillées dans ce polycopié). Elles constituent le groupe le plus important et le moins bien compris des pathologies humaines à composante génétique (diabète), hypertension artérielle, cancer, malformations congénitales). L'altération de plusieurs gènes et de facteurs d'environnement concourt à l'apparition de ces pathologies. Ce sont des maladies multifactorielles.

- © Université Médicale Virtuelle Francophone -

RAPPEL

1. Les anomalies chromosomiques

- Les anomalies chromosomiques sont présentes à la naissance chez environ un enfant sur 300. L'une des plus fréquentes est la trisomie 21 (1 cas sur 700 nouveau-nés). La plupart des anomalies chromosomiques sont accidentelles (98 %). Cependant, certaines sont en rapport avec un remaniement chromosomique hérité d'un des parents (2 %). Elles peuvent être reconnues chez le fœtus (caryotype *(cf. glossaire)* fœtal).
- 6 % des malformations, 2/3 des fausses couches du premier trimestre de la grossesse sont liés à une anomalie chromosomique. Plus de 30 % des enfants ayant une anomalie chromosomique sont porteurs d'une malformation sévère.
- Le caryotype contribue au diagnostic des anomalies chromosomiques. Chez l'enfant ou l'adolescent, le caryotype est réalisé devant un retard psychomoteur, un retard statural important sans cause précise (osseuse ou hormonale), un retard pubertaire associé notamment à des difficultés scolaires et/ou à des troubles du caractère. L'association d'une dysmorphie faciale ou de malformations mineures est une indication supplémentaire.

2. Les maladies monogéniques

Les affections connues dues à des mutations d'un seul gène sont environ 6000 à ce jour.

Certaines sont fréquentes : la mucoviscidose *(cf. glossaire)* atteint 1 sujet sur 2500 en France métropolitaine, la **drépanocytose *(cf. glossaire)*** affecte un sujet sur 500 dans la population des Antilles françaises. L'anomalie génétique, invisible au caryotype, est transmise selon les lois de Mendel *(cf. glossaire)* et peut parfois être étudiée grâce aux techniques de la biologie moléculaire.

Elles résultent de l'altération (mutation) **d'un seul gène et présentent un caractère héréditaire**. Chaque gène est présent en double exemplaire sous la forme de deux allèles.

Un individu est dit :

- **homozygote** lorsqu'il présente deux allèles *(cf. glossaire)* identiques au niveau d'un gène ;
- **hétérozygote** quand les allèles sont différents.

Un caractère (une maladie) est dit(e) :

- **dominant(e)** quand le gène défectueux s'exprime à l'état hétérozygote ;

- © Université Médicale Virtuelle Francophone -

- **récessif(ve)** quand il ne s'exprime qu'à l'état homozygote.

La transmission des caractères suit les lois décrites par Gregor Mendel *(cf. glossaire)* . Elle est dite **autosomique *(cf. glossaire)*** quand le gène est situé sur une des 22 paires de chromosomes autosomes (les deux sexes sont concernés) et **liée à I'X** quand il est situé sur le gonosome *(cf. glossaire)* X (le sexe masculin est essentiellement atteint).

1. **Hérédité dominante autosomique :** Chaque descendant d'un sujet atteint (père ou mère porteur du gène muté en un exemplaire) a une probabilité de 1/2 (50 %) d'être atteint. Les maladies dominantes se transmettent verticalement de génération en génération, c'est-à-dire que chaque enfant atteint a un parent atteint (sauf mutation de novo, survenue au niveau de l'individu). Les manifestations cliniques peuvent être différentes d'un sujet porteur à l'autre du fait de l'**expressivité** variable de la maladie. La pénétrance *(cf. glossaire)* de la maladie est dite complète lorsque tout porteur du gène muté développe la maladie. Elle est incomplète, par exemple à 80 %, si seuls 80 % des porteurs manifestent des signes de la maladie.

2. **Hérédité récessive autosomique :** La probabilité d'avoir un enfant atteint, c'est-à-dire homozygote pour le gène muté est d'environ 25 % à chaque grossesse, les deux parents étant indemnes mais porteurs du gène à l'état hétérozygote. Les enfants indemnes de la fratrie peuvent être hétérozygotes avec une probabilité de 2/3. Pour la descendance des apparentés d'un sujet atteint, en l'absence de consanguinité ou de cas comparable dans la famille du conjoint, le risque est très faible.

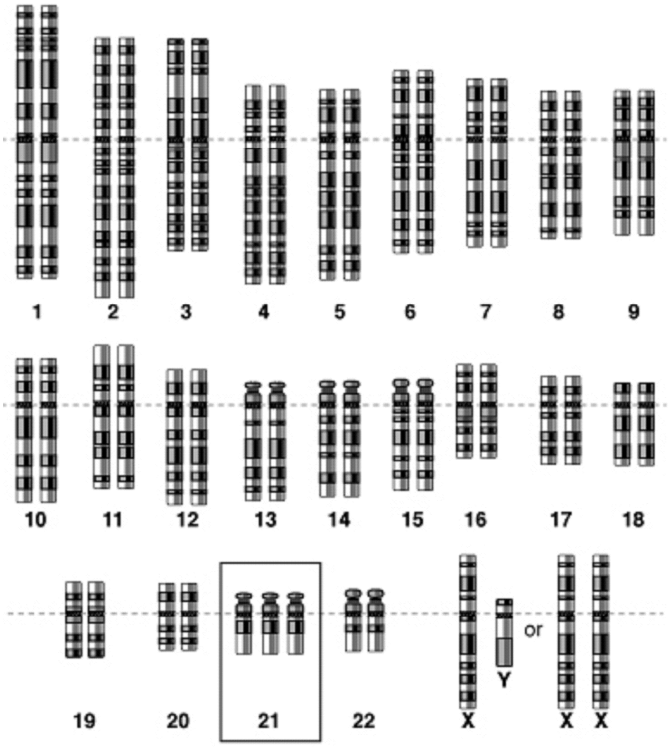
3. **Hérédité récessive liée à l'X :** La transmission se fait habituellement sur le mode récessif. Seuls les garçons peuvent présenter la maladie, mais les filles peuvent être conductrices et avoir des fils atteints. Chacun des fils d'une femme conductrice (porteuse du gène à l'état hétérozygote) a une probabilité de 1 sur 2 d'être malade; chacune de ses filles a la même probabilité de 1/2 d'être conductrice comme sa mère. Toutes les filles d'un homme atteint sont conductrices, tous les garçons indemnes.

I DIFFERENTS TYPES D'ANOMALIES CHROMOSOMIQUES

1 - ***Les anomalies de nombre :*** elles résultent d'une non-disjonction d'un chromosome entier lors de la méiose *(cf. glossaire) :*

- Trisomie *(cf. glossaire)* (3 chromosomes d'une paire au lieu de 2), la formule chromosomique est : 47, XX ou XY, + le n° du chromosome surnuméraire. Par exemple un garçon trisomique 21 : 47, XY, +21.

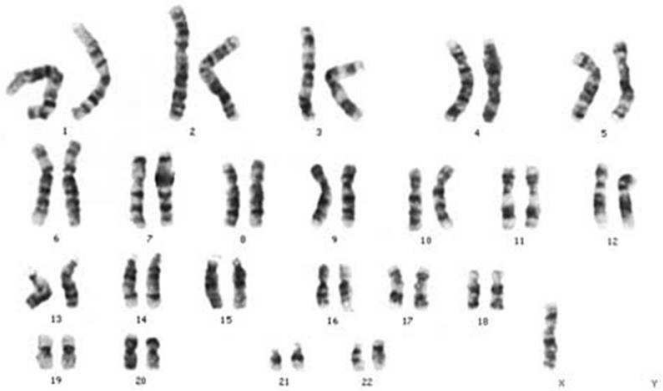
Trisomie



(Source : Wikipédia. Trisomía [Internet]. Wikipédia; 2005.)

- Monosomie *(cf. glossaire)* (un seul chromosome au lieu de deux). Les monosomies sont létales, sauf en cas de monosomie de l'X ou syndrome de Turner *(cf. glossaire)*, la formule étant : 45, X.

Monosomie



(Source : Wikipédia. Syndrome de Turner [Internet]. Wikipédia; 2006.)

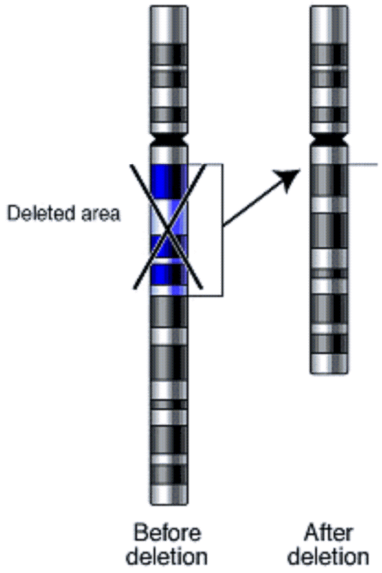
- © Université Médicale Virtuelle Francophone -

- Il existe également les triploïdies *(cf. glossaire) :* tous les chromosomes existent en trois exemplaires (au lieu de deux dans la cellule normale).

2 - ***Les anomalies de structure :*** elles résultent de cassures suivies ou non de recollements ; elles sont dites équilibrées lorsqu'elles ne s'accompagnent pas de gain ou de perte de matériel ; dans le cas contraire, elles sont dites déséquilibrées. Il peut s'agir de :

- Délétion *(cf. glossaire) :* perte d'un segment de chromosome.

Délétion

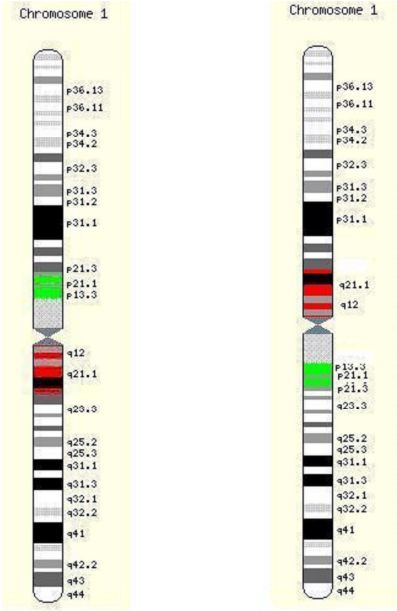


(Source : Wikipédia. Cassure chromosomique [Internet]. Wikipédia; 2006.)

- Inversion : double cassure d'un chromosome avec rotation de 180° du segment situé entre les points de cassure, suivie d'un recollement.

- © Université Médicale Virtuelle Francophone -

Inversion



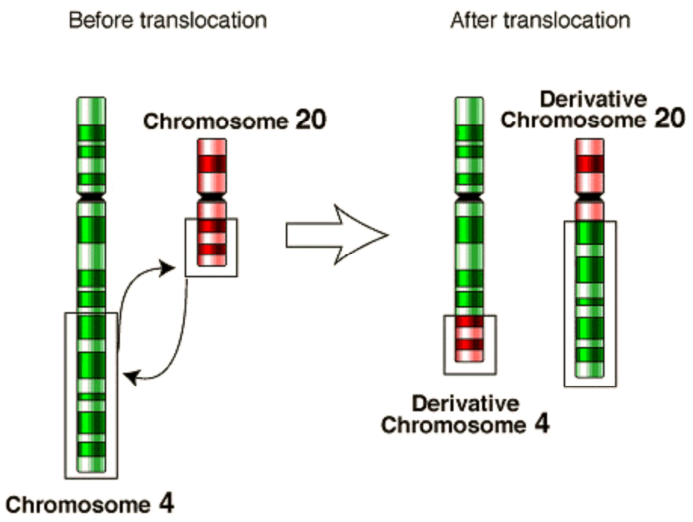
Inversion péricentrique du chromosome 1

(Source : Wikipédia. Cassure chromosomique [Internet]. Wikipédia; 2006.)

- Formation d'un chromosome en anneau avec perte de matériel.
- Lorsque plusieurs chromosomes sont concernés, on peut observer des échanges de fragments entre deux chromosomes, ce sont les translocations *(cf. glossaire)*. C'est dans ce contexte qu'un parent porteur d'une translocation équilibrée peut transmettre une anomalie à sa descendance ; celle-ci peut être partiellement transmise et déséquilibrée.

- © Université Médicale Virtuelle Francophone -

Translocation



(Source : Wikipédia. Translocation [Internet]. Wikipédia; 2006.)

Les anomalies de nombre et de structure sont fréquentes. Neuf fois sur dix, un déséquilibre entraîne un avortement spontané sans conséquence ultérieure. La deuxième conséquence importante d'un déséquilibre d'une anomalie de structure est la survenue d'anomalies congénitales présentant souvent des caractéristiques communes : retard de croissance, retard mental, anomalies somatiques.

II SIGNES CLINIQUES DE TRISOMIE 21

La trisomie 21 est la plus fréquente des anomalies chromosomiques. Elle représente à elle seule une des grandes causes de handicap mental et se définit par la présence d'un chromosome 21 surnuméraire (47, XX ou XY, +21).

À la naissance, il existe :

- Une **hyperlaxité** ***(cf. glossaire)*** **ligamentaire et une hypotonie** ***(cf. glossaire).***
- **Une peau** sèche et marbrée.
- **Des membres** avec des doigts courts.
- **Un pli palmaire unique** au niveau des mains avec une brachymésophalangie *(cf. glossaire)* et une clinodactylie *(cf. glossaire)* du 5e doigt.
- Un espacement important entre les 2 premiers orteils et un sillon profond sur la plante des pieds.

- **Une musculature abdominale** hypotonique et des hernies fréquentes.
- Une **dysmorphie faciale** caractéristique :
  - Microcéphalie *(cf. glossaire)* (petite tête), occiput aplati, visage lunaire, arrondi de face et plat de profil, la nuque est courte.
  - Fentes palpébrales obliques en haut et en dehors, hypertélorisme *(cf. glossaire)*, repli de peau (épicanthus *(cf. glossaire))* au niveau de l'angle interne de l'œil. Anneau de petites tâches blanches autour de la pupille (tâches de Brushfield *(cf. glossaire)*).
  - Nez triangulaire, racine du nez aplatie (aplasie des os propres du nez), conduits narinaires très étroits.
  - Oreilles petites, mal ourlées, asymétriques, basses implantées.
  - Petite bouche le plus souvent ouverte, macroglossie *(cf. glossaire)* avec protrusion de la langue.

Il faudra rechercher des malformations associées :

Elles sont présentes dans environ 1/3 des cas et sont responsables pour la plupart de la mortalité précoce.

- **malformations cardiaques** (1/4 des cas), souvent inopérables ou responsables d'insuffisances cardiaques : Canal Atrio-Ventriculaire *(cf. glossaire)* (CAV), Communication Inter-Ventriculaire *(cf. glossaire)* (CIV), Communication Inter-Auriculaire *(cf. glossaire)* (CIA), persistance du canal artériel.
- **malformations digestives** (sténose *(cf. glossaire)* duodénale *(cf. glossaire)*, imperforation anale).
- **anomalies oculaires** : cataracte, myopie, strabisme.

III ÉVOLUTION ET COMPLICATIONS

Les complications

Elles sont, pour certaines d'entre elles, responsables de surhandicap :

- **Infections fréquentes :** ORL, pulmonaires cutanées.
- **Complications orthopédiques** liées à l'hypotonie : scoliose, luxation de vertèbres cervicales.

- © Université Médicale Virtuelle Francophone -

- **Complications hématologiques :** leucémies *(cf. glossaire)* quinze fois plus fréquentes, de mauvais pronostic.
- **Complications thyroïdiennes :** hypothyroïdie *(cf. glossaire)* +++, responsable d'un ralentissement, d'une aggravation de l'hypotonie, curable par un traitement substitutif.
- **Complications sensorielles** : défaut d'acuité visuelle, surdité souvent séquelle d'otites à répétition ou parfois en rapport avec une obstruction des conduits auditifs par du cérumen.
- **Obésité** : erreurs alimentaires et boulimie compensatrice.

L'évolution :

- **Retard psychomoteur :** Il est constant mais de degré variable. Son importance n'est pas corrélée au degré de dysmorphie ni à la présence d'anomalies associées et, en tout cas fortement influencé par le vécu de l'enfant ainsi que son environnement psychoaffectif et éducatif mais aussi, par des problèmes de santé tels que l'hypothyroïdie ou des séjours hospitaliers prolongés.

  L'enfant trisomique 21 est considéré comme présentant un retard mental « moyen à profond ». Les meilleurs QI se situant aux alentours de 80 et représentant la maturité d'un enfant d'une dizaine d'année, la moyenne se situant aux alentours de 60, représentant la maturité d'un enfant de 6-7 ans.

  - ***Retard des acquisitions motrices :*** L'hypotonie joue un rôle majeur (constituant un axe de lutte primordial pour les kinésithérapeutes), la position assise est généralement acquise vers l'âge de 10 mois, la marche vers l'âge de 2 à 3 ans.
  - ***Retard de langage :*** Nécessitant un soutien orthophonique, le langage reste pauvre ; les troubles articulatoires et de phonations sont fréquents, souvent majorés par l'hypotonie de la mandibule.
  - ***Retard des acquisitions intellectuelles :*** rendant difficile la scolarisation après la maternelle.
  - ***Compréhension :*** Elle est le plus souvent relativement bonne et on peut le plus souvent espérer une adaptation à la vie courante, avec une relative autonomie, en compensant les insuffisances dans les domaines scolaires et abstraits par une certaine intelligence pratique.
  - ***Diminution de la sensibilité*** **:** Ces enfants expriment peu la douleur physique.

- © Université Médicale Virtuelle Francophone -

  - ***Affectivité :*** Très développée voir exacerbée, mais très immature, caractérisée entre autres par une conscience précoce et aiguë de la différence, un manque de confiance en soi, un besoin constant de réassurance, une peur des situations nouvelles et inconnues.

- **Retard de croissance.**
- **Développement pubertaire** normal pour les filles qui sont normalement réglées. Les grossesses sont possibles avec un taux élevé de fausses couches spontanées mais aussi, un risque de grossesse évolutive dont le produit peut être soit un enfant normal soit un enfant trisomique. Les garçons sont quant à eux stériles.
- **Vieillissement prématuré :** Environ 15 % des trisomiques 21 sont encore en vie après 50 ans. Il existe souvent des anomalies caractéristiques de la maladie d'Alzheimer *(cf. glossaire)*.

IV PRISE EN CHARGE MEDICO-PSYCHO-SOCIALE

- **Sur le plan médical,** la prise en charge par une équipe compétente est indispensable.
- **Sur le plan éducatif,** la prise en charge doit être précoce afin de lutter contre les causes de sur-handicap (lutte contre l'hypotonie : kinésithérapie puis psychomotricité lorsque la marche est acquise ; orthophonie ; prise en charge des parents : rôle des associations+++). La scolarité en maternelle est possible et souhaitable, la scolarité ultérieure à adapter. Le but doit être une insertion dans le monde du travail, mais avec une dépendance qui les contraint à une éducation spécialisée, avec un mode de vie protégé.

V CONSEILS ET INFORMATIONS

L'information va dépendre du résultat du caryotype du nouveau-né trisomique.

- ***S'il s'agit d'une trisomie 21 libre,*** **c'est l'anomalie habituelle** (95 % des cas) correspondant au caryotype 47, XY, +21 (ou XX, +21 s'il s'agissait d'une fille). Cette anomalie se produit par mauvaise ségrégation méiotique, le plus souvent au cours de la première division de la méiose maternelle. Dans la majorité des cas, le caryotype des parents est normal. Même si le conseil génétique est rassurant, le caryotype fœtal est néanmoins proposé en cas de nouvelle grossesse car **le risque de récidive est de l'ordre de 1** % quel que soit l'âge maternel, sans que l'on en

connaisse la raison exacte. En revanche, il n'existe pas d'indication pour un collatéral.

- Plus rarement, il peut s'agir d'**une trisomie 21 par translocation** acrocentrique *(cf. glossaire)* le plus souvent le 14) soit la formule : 46, XX ou XY, der (14 ; 21) (q10 ; q10), + 21. **Il est impératif de réaliser le caryotype des parents**. Dans la moitié des cas, celui-ci est normal et l'anomalie est survenue de novo à la méiose de l'un des parents. Dans l'autre moitié l'un des parents est porteur de la translocation : il a 45 chromosomes, **la translocation est familiale** avec un risque de récurrence de trisomie 21 qui dépend du parent porteur (1/50 si c'est le père et 1/10 si c'est la mère).
- **La trisomie 21 libre en mosaïque** (2-3 % des cas) est un accident post-zygotique survenu soit sur un zygote trisomique soit sur un zygote normal (les cellules monosomiques ayant été éliminées).
- **Les trisomies partielles** sont habituellement le fait de ségrégation de translocations réciproques intéressant le 21. Le tableau est celui d'un syndrome de Down *(cf. glossaire)* si le segment distal du bras long du 21 est présent en triple exemplaire. La région critique impliquée dans la survenue du phénotype anormal est la région 21q22.2. Des sondes moléculaires spécifiques de cette région sont disponibles (diagnostic rapide possible par hybridation in situ : FISH).
- Les facteurs favorisants sont représentés principalement par **l'âge maternel** puisqu'il existe une corrélation directe entre celui-ci et la fréquence de survenue d'une trisomie 21. Ainsi, ce risque est voisin d'1/1000 à 20 ans, pour atteindre 1/250 à 38 ans puis 1/50 à 45 ans. L'âge du père n'intervient pas et il n'y a pas d'effet connu en ce qui concerne les toxiques, les virus et les radiations.

VI DIAGNOSTIC PRENATAL DE LA TRISOMIE 21

Aujourd'hui, toutes indications confondues, le diagnostic prénatal permet de dépister plus de 70 % des trisomies 21.

Deux méthodes de diagnostic prénatal sont à notre disposition en début de grossesse pour analyser le caryotype fœtal :

- la biopsie de trophoblaste *(cf. glossaire)* ou choriocentèse *(cf. glossaire),*
- l'amniocentèse *(cf. glossaire).*

Les indications du caryotype fœtal sont bien définies :

- Âge maternel > 38 ans.

- Antécédent d'anomalie chromosomique (enfant précédent atteint, translocation équilibrée chez l'un des parents).
- Anomalie échographique fœtale quelque soit le terme.
- Risque de T21 estimé > 1/250 après étude des marqueurs sériques maternels.

(Recommandation : Décret n° 95-559 du 6 mai 1995 relatif aux analyses de cytogénétique et de biologie pratiquées en vue d'établir un diagnostic prénatal in utero et modifiant le code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'État). Journal Officiel de la République Française n° 108. 1995 May 7. p. 7362. : http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=3CFA26EDCFC2558C86D76470018DC8D3.tpdjo09v_1?cidTexte=JORFTEXT000000552034&categorieLien=id)

Chez la femme jeune (< 38 ans), sont proposés pour le **dépistage de la T21** :

- Mesure échographique de la clarté nucale *(cf. glossaire)* fœtale entre 11 et 13 SA.
- Étude des marqueurs sériques maternels (14 et 18 semaines d'aménorrhée) et prochainement marqueurs du premier trimestre (10-13 semaines) pouvant être combinés avec la mesure de la nuque et l'âge maternel.
- La recherche de signes indirects à l'échographie morphologique faite entre 21 et 23 SA.

(Recommandation : Titre II : Droits de la personne et caractéristiques génétiques. In: Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique. Journal Officiel de la République Française n° 182. 2004 Aug 7. p. 14040. : http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000441469&fastPos=1&fastReqId=851678068&categorieLien=id&oldAction=rechTexte)

Remarque : Tout diagnostic prénatal soulève des questions éthiques, morales et religieuses qui devront être intégrées dans l'entretien avec le couple ; en effet, la découverte d'une anomalie fœtale soulève la question de l'Interruption Médicale de Grossesse (IMG). Elle est possible sur le plan légal en France quel que soit le terme de découverte de l'anomalie. La décision d'accepter une IMG est sous la dépendance des centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal.

(En savoir plus : Site des Centres Pluridisciplinaire de Diagnostic PréNatal (CPDPN) : http://www.cpdpn.com)

(Recommandation : Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES). L'échographie obstétricale au cours de la grossesse en l'absence de facteurs de risque. Collège Français d'Échographie F tale (CFEF); 1998 Dec. : https://www.cfef.org/boite_a_outils/images/bibi.pdf)

VII MUCOVISCIDOSE

La mucoviscidose

Il s'agit d'une pathologie généralisée des glandes exocrines *(cf. glossaire)*, héréditaire, **de transmission autosomique récessive**, frappant les glandes séreuses et à sécrétion muqueuse. La variabilité d'expression est grande. Sont touchés principalement l'appareil respiratoire, le tube digestif et ses annexes (pancréas, foie et voies biliaires), mais également les glandes sudoripares et le tractus *(cf. glossaire)* génital. Le test de la sueur est l'examen le plus utile et relativement le plus spécifique pour effectuer le diagnostic de mucoviscidose.

Le test de la sueur montre un taux de chlore supérieur à 60 micro-mo1/l, répété plusieurs fois. Le dépistage néonatal est possible par dosage de la trypsine *(cf. glossaire)* immuno-réactive. Le diagnostic génétique repose sur la mise en évidence des deux mutations responsable du gène CFTR. Leur recherche commence par l'étude des mutations les plus fréquentes.

Elle est de 1 sur 2000 à 1 sur 3500 naissances vivantes dans la population caucasienne (maladie héréditaire la plus fréquente). Elle est rare chez les sujets de race noire (1 sur 15000 à 1 sur 200000 naissances) et chez les orientaux.

Avant de porter ce diagnostic, certains diagnostics sont recherchés :

- **l'asthme du jeune enfant** est le principal diagnostic différentiel. Dans le doute, le test de la sueur permet de trancher.
- et **d'autres affections pulmonaires** : corps étrangers bronchiques, reflux gastro-œsophagien, dysplasie broncho-pulmonaire, déficit en IgA sériques, déficit en alpha-1-antitrypsine *(cf. glossaire)*, malformations broncho-pulmonaires, maladie des cils immobiles (maladie de Kartagener *(cf. glossaire)*), tabagisme passif.

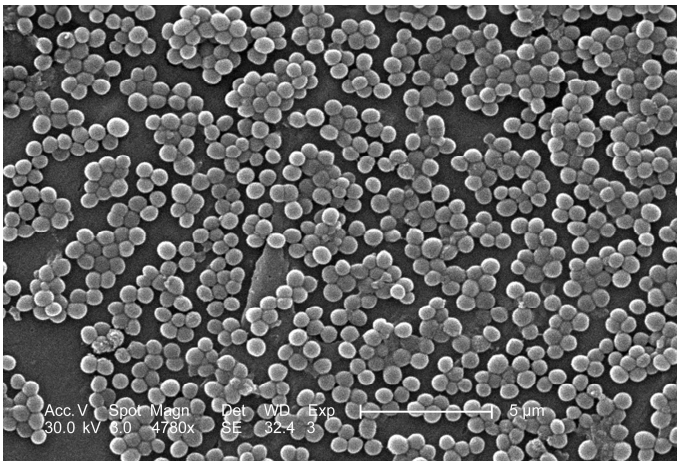
Les expressions de la maladie sont très polymorphes allant de formes mineures jusqu'à des formes graves entraînant un décès en période néonatale.

- ***Les manifestations respiratoires*** sont nombreuses : toux chronique, bronchites, dystrophie thoracique, hippocratisme digital *(cf. glossaire),* pneumothorax *(cf. glossaire)*, sinusite chronique, polypose nasale *(cf. glossaire)*. Trois germes pathogènes sont principalement responsables de suppuration bronchique : le staphylocoque doré *(cf.* glossaire), l'haemophilus influenzae *(cf. glossaire),* et surtout le pseudomonas aeruginosa *(cf. glossaire)*. L'atteinte broncho-pulmonaire évolue par poussées et aboutit à une dénutrition.

Hippocratisme digital

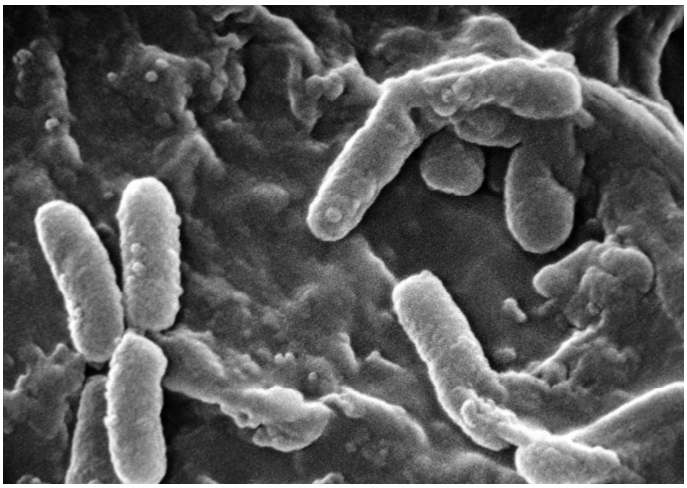
*(Source : **Wikipédia**. Mucoviscidose [Internet]. Wikipédia; 2008.)*

Staphylocoque doré



Staphylococcus aureus au microscope électronique à balayage. (Source : Wikipédia. Mucoviscidose [Internet]. Wikipédia; 2008.)

Pseudomonas aeruginosa



Le pseudomonas aeruginosa colonise les poumons des personnes atteintes de mucoviscidose sous la forme de biofilm, qui diminue la réponse immunitaire des patients et confère à la bactérie une grande résistance aux antibiotiques. (Source : Wikipédia. Mucoviscidose [Internet]. Wikipédia; 2008.)

- ***Les manifestations digestives*** se présentent sous la forme d'iléus méconial *(cf. glossaire)* dans 10 % des cas, d'iléus stercoral *(cf. glossaire),* d'invagination intestinale *(cf. glossaire)*, de prolapsus rectal *(cf. glossaire),* de diarrhée chronique, de stéatorrhée *(cf. glossaire),* de diabète insulinodépendant par fibrose pancréatique, de reflux gastro-œsophagien. Les manifestations hépatiques sont à type d'ictère rétentionnel et de cirrhose de type biliaire.
- ***Les autres manifestations*** possibles sont une hypotrophie pondérale, des œdèmes, une perte accrue de sel, une myocardiopathie *(cf. glossaire)* non obstructive, une arthropathie.
- ***Les manifestations génitales*** comprennent une stérilité *(cf. glossaire)* par atrésie *(cf. glossaire)* des canaux déférents, une hypofertilité féminine mais les grossesses sont possibles.

Quelle est la prise en charge ?

Il est nécessaire d'avoir une équipe pluridisciplinaire : médecin traitant, équipe paramédicale (kinésithérapeute, infirmière), centres spécialisés. Le traitement est symptomatique, nécessaire à vie. Son efficacité est prouvée puisque la **médiane de survie est maintenant évaluée à 31,7 ans**.

- **La diététique** comprend un régime hypercalorique, normolipidique, une utilisation de vitamines liposolubles (A, D, E, K) et d'oligo-éléments *(cf. glossaire)* (fer, zinc, sélénium), une supplémentation en chlorure de sodium, et en extraits pancréatiques.

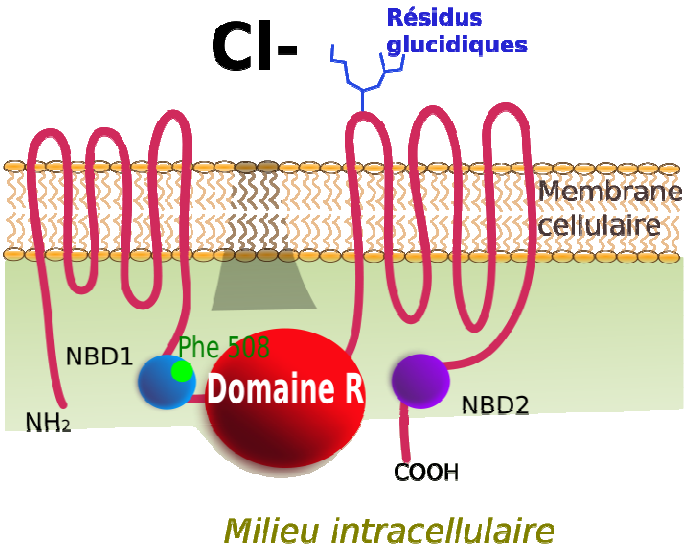
- © Université Médicale Virtuelle Francophone -

- **La kinésithérapie respiratoire** doit être régulière et quotidienne. Aérosolisation, oxygénothérapie peuvent être employées. Des exercices physiques suffisants et réguliers sont conseillés.
- **L'antibiothérapie** est nécessaire en cas d'infection. D'autres thérapeutiques peuvent être utilisées : bronchodilatateurs *(cf. glossaire)*, fluidifiants, anti-inflammatoires, vaccins, immunomodulation *(cf. glossaire)*, chirurgie pulmonaire, Dnase *(cf. glossaire)*, amiloride *(cf. glossaire)*, Uridine TriPhosphate *(cf. glossaire)*, (UTP), thérapie génique, pharmacologie spécifique de CFTR représentent les perspectives thérapeutiques. la transplantation pulmonaire, voire hépatique, est un recours ultime dans les formes avancées.

VIII MUCOVISCIDOSE : GENETIQUE ET DIAGNOSTIC PRENATAL

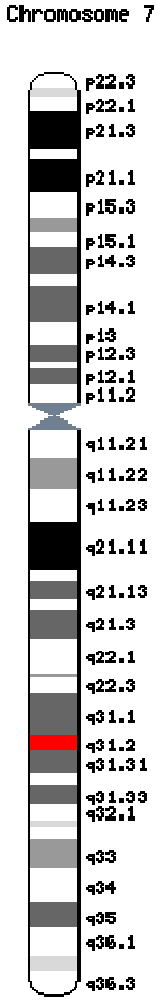
La mucoviscidose est due à une anomalie de la protéine CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator factor) dont le gène est cloné, localisé en 7q31. Il s'agit d'une protéine transmembranaire qui est un canal chlore. Plus de 700 mutations sont connues. La mutation ΔF508 est prédominante (68 %), mais plus fréquente au nord qu'au sud de l'Europe. Parmi les autres mutations, un petit nombre (7) dépasse le seuil de 1 % dans la population française.

La protéine CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator)



La protéine membranaire CFTR avec marquage du site de la mutation Delta F508. Constituée de 5 domaines, elle se comporte comme un canal ionique laissant passer l'ion chlorure mais possède également d'autres fonctions. (Source : Wikipédia. Mucoviscidose [Internet]. Wikipédia; 2008.)

Localisation du gène CFTR sur le chromosome 7 humain

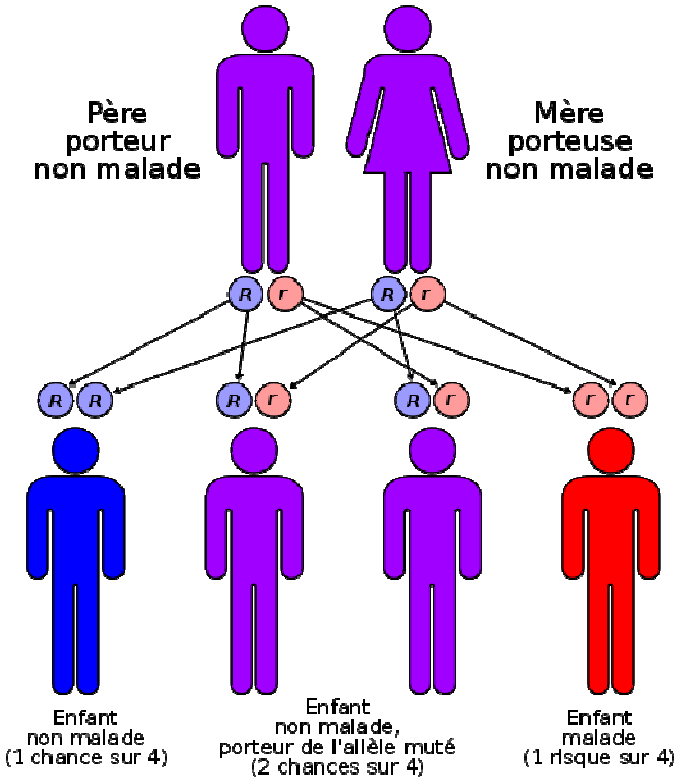


Le locus en rouge localise le gène CFTR sur le chromosome 7 humain. (Source : Wikipédia. Mucoviscidose [Internet]. Wikipédia; 2008.)

La **transmission** s'effectue selon un **mode autosomique récessif.** La maladie ne s'exprime qu'à l'état homozygote. Les parents hétérozygotes, cliniquement sains, ont un risque de 1 sur 4 d'avoir un enfant atteint. Les deux sexes sont atteints de façon égale. La probabilité d'être hétérozygote est de 2 sur 3 pour les frères et sœurs du sujet atteint. La recherche de mutations du gène CFTR est possible chez tous les apparentés pour préciser leur statut et est facilitée par l'identification préalable des mutations en cause chez le malade. Cette étude a un intérêt dans le cadre d'un projet parental et doit être complétée par la recherche de mutations chez le conjoint.

- © Université Médicale Virtuelle Francophone -

Mode de transmission de la mucoviscidose



Mode de transmission autosomique récessive de la mucoviscidose : deux parents porteurs d'une mutation du gène CFTR auront à chaque grossesse, un risque de 1/4 d'avoir un enfant porteur du gène normal, de 1/2 d'avoir un enfant porteur du gène anormal mais non malade, et de 1/4 d'avoir un enfant porteur de deux gènes anormaux et donc malade. (Source : Wikipédia. Mucoviscidose [Internet]. Wikipédia; 2008.)

Il est donc souhaitable de savoir si le parent apparenté à cette nièce est porteur de la mutation.

S'il ne l'est pas, il n'y a pas de risque de transmission de la maladie.

S'il est porteur, il faudra explorer son épouse :

- Si elle n'est pas porteuse, il n'y a pas de risque de transmission de la maladie,
- Si elle est porteuse, il y a un risque sur quatre que l'enfant soit atteint ; il faudra envisager un diagnostic prénatal

Le **diagnostic prénatal** est proposé aux couples à risque de 1 sur 4 en effectuant une biopsie de villosités choriales *(cf. glossaire)* à 11-12 semaines d'aménorrhée pour étude de l'ADN fœtal (à condition que les mutations en cause aient été identifiées chez le sujet atteint au préalable).

NB : **Le dépistage néonatal permettant une prise en charge ultra-précoce est mis en place en France en Septembre 2001.**

- © Université Médicale Virtuelle Francophone -

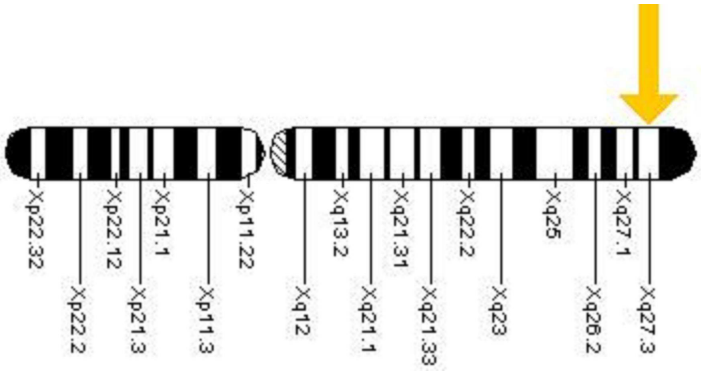
Le diagnostic peut être suspecté en cours de grossesse devant la découverte de **signes échographiques** évoquant une pathologie obstructive digestive : il s'agit d'une hyperéchogénicité intestinal souvent trouvé entre 17 et 23 SA.

IX SYNDROME DE L'X FRAGILE

Maladie liée au chromosome X, elle est la **deuxième cause de retard mental génétique après la trisomie 21 et la première cause de retard mental héréditaire**. Elle touche 1 garçon sur 1500 et 1 fille sur 2500.

Elle est nommée « X fragile » parce que la portion terminale du bras long du chromosome X des sujets atteints se détache sur 10 à 40 % des métaphases *(cf. glossaire)* lors de l'étude du caryotype : c'est le site fragile FRAXA du chromosome X qui est situé en Xq27.3 ; la rupture est favorisée par la culture préalable des cellules en milieu appauvri en acide folique. L'anomalie responsable est liée à la présence d'une mutation située sur le bras court du chromosome X.

Localisation du gène Xq37.3 sur le chromosome X



(Source : Wikipédia. Fragile X syndrome [Internet]. Wikipédia; 2006.)

Cette mutation consiste en une répétition anormalement longue de triplets de base CGG, aboutissant au blocage du fonctionnement d'un gène (FMR1 pour Fragile Mental Retardation 1). Chez un individu normal, cette répétition existe et lorsque le nombre de triplets CGG dépasse 50, la répétition à tendance à s'aggraver (mutation instable), formant une prémutation. Cette prémutation, lorsqu'elle est transmise par les femmes s'aggrave progressivement au fur et à mesure des générations et lorsque le nombre de triplets CGG dépasse 200, il y mutation et apparition du syndrome.

- © Université Médicale Virtuelle Francophone -

Les garçons sont de loin les plus touchés, en rapport avec la transmission récessive liée à l'X. Cependant, il arrive que certaines filles soient atteintes d'un retard mental beaucoup plus modéré.

X TABLEAU CLINIQUE D'UN ENFANT PRESENTANT UN SYNDROME DE L'X FRAGILE

Il comporte :

- **Dysmorphie faciale** : macrocéphalie *(cf. glossaire)*, visage long et étroit, front haut et bombé, mâchoire proéminente, grandes oreilles décollées et bas implantées, lèvre inférieure éversée, incisives médianes de grandes tailles, strabisme fréquent.
- **Macro-orchidie *(cf. glossaire).***
- **Retard mental** constant chez le garçon, variable d'une famille à l'autre, d'un individu à l'autre dans une même famille (d'une intelligence subnormale à une débilité profonde). La plupart des garçons atteints de l'affection ont un QI inférieur à 50.
- **Troubles du comportement** caractéristiques : instabilité, hyperactivité (déménagent tout), angoisse. Évitement du regard. Stéréotypie des mains : « battent des ailes ». Difficultés à entrer en relation, conduites d'évitement. Plus rarement conduites antisociales avec agressivité. Ce comportement bien particulier est souvent confondu avec un autisme. Avec le temps, il se modifie et n'est plus reconnu chez l'adulte.
- **Anomalies associées** : scoliose, hyperlaxité ligamentaire, épilepsie fréquente.

XI PRISE EN CHARGE EN CAS D'ENFANT PRESENTANT UN SYNDROME DE L'X FRAGILE

- Pas de traitement curatif.
- Nécessité d'une identification précoce du syndrome pour une prise en charge multidisciplinaire précoce et adaptée (éducation spécialisée, orthophonie, psychomotricité, ergothérapie).

- © Université Médicale Virtuelle Francophone -

XII CONSEIL GENETIQUE

La présence d'une mutation complète entraîne **un retard mental chez 100 % des hommes** et 60 % des femmes. Les prémutations sont des expansions plus modérées non méthylées retrouvées chez des hommes dits normaux transmetteurs et chez la majorité des femmes vectrices sans retard mental. La transition de prémutation à mutation complète survient essentiellement par transmission maternelle avec une probabilité qui dépend de la taille de la prémutation. Une femme ayant une prémutation de 60 CGG n' a qu'un risque faible d'avoir des enfants avec retard mental, alors que ce risque devient très important (40 % des naissances) pour des prémutations de 90 CGG ou plus. Pour le conseil génétique, il faut avoir à l' esprit que **toutes les mères d'un enfant atteint sont vectrices** (porteuses d'une prémutation ou d'une mutation complète) et ont donc un risque de récurrence élevé d'environ 40 % en tenant compte de la pénétrance partielle chez les filles. Une femme porteuse d'une prémutation peut l'avoir héritée de son père ou de sa mère ; elle est à haut risque de défaillance ovarienne prématurée (60 %).

Un **diagnostic prénatal** par biopsie de trophoblaste ou amniocentèse permet de préciser ces risques.

XIII ANNEXES

GLOSSAIRE

- acrocentrique : Un chromosome acrocentrique (chez l'homme, les n° 13, 14, 15, 21, 22) est caractérisé par un centromère en position terminale ou distale. Ces chromosomes acrocentriques ont donc 2 bras de longueur très inégale.
- allèles : Différentes versions d'un même gène. Chaque allèle se différencie par une ou plusieurs différences de la séquence de nucléotides. Ces différences apparaissent par mutation au cours de l'histoire de l'espèce, ou par recombinaison génétique. Tous les allèles d'un gène occupent le même locus (emplacement) sur un même chromosome.
- alpha-1-antitrypsine : Alpha-1-AntiTrypsine (A1AT) : Inhibiteur de la sérine protéase (serpin). Elle protège les tissus contre des enzymes produites par des cellules inflammatoires, particulièrement l'élastase. On la trouve dans le sang humain à des taux de 1,5 à 3,5 grammes/litre.
- amiloride : Composé chimique dérivé de la guanidine utilisé en médecine pour ses propriétés diurétiques. Il bloque la réabsorption de sodium et d'eau au niveau du tubule distal du rein. De prise orale, il est prescrit dans certaines formes

d'hypertensions ainsi que dans certaines formes d'insuffisances cardiaques ou de cirrhoses du foie.

- amniocentèse : Procédure médicale utilisée pour un diagnostic prénatal, dans laquelle une petite quantité de liquide amniotique est extraite de la cavité amniotique dans laquelle se trouve le f tus. L'amniocentèse peut être pratiquée dès qu'il y a assez de liquide amniotique entourant le f tus et qu'un échantillon peut être pris avec un minimum de risque, c'est-à-dire entre la 14e et la 20e semaine d'aménorrhée. L'amniocentèse permet d'établir le caryotype standard du f tus, et de rechercher certaines infections f tales (toxoplasmose, cytomégalovirus), ou des anomalies chromosomiques et des maladies héréditaires. Elle est proposée systématiquement aux femmes enceintes approchant ou dépassant la quarantaine (lorsque le risque de trisomie est le plus grand), ainsi que dans un certain nombre de cas plus ciblés comme la suspicion d'anomalie chromosomique ou la suspicion d'infection f tales.
- atrésie : Malformation congénitale menant à une pathologie anatomique qui se caractérise par la fermeture complète ou non d'un orifice ou d'un conduit d'un organisme. Elle peut être d'origine congénitale (variété d'aplasie) ou acquise (phénomène d'apoptose).
- autosomique : Transmis par les chromosomes autosomes (chromosomes qui n'interviennent pas dans la détermination du sexe).
- brachymésophalangie : Raccourcissement de la deuxième phalange des doigts.
- bronchodilatateur : Médicament destiné à traiter ou à prévenir la bronchoconstriction ou bronchospasme, dans des maladies telles que l'asthme, mais aussi l'emphysème, la pneumonie et les bronchites. Les bronchodilatateurs sont capables d'augmenter le calibre des bronches en relâchant les fibres musculaires lisses bronchiques.
- Canal Atrio-Ventriculaire : Malformation cardiaque complexe qui touche la partie basse du septum inter-auriculaire, la partie haute du septum inter-ventriculaire, les valves mitrale et tricuspide. Les valves mitrale et tricuspide sont remplacées par une seule valve, il manque la partie supérieure du septum inter-ventriculaire et la partie inférieure du septum inter-auriculaire. Cette anomalie est un trouble de développement de la crux cordis. Cette pathologie représenterait 4 % des cardiopathies congénitales soit deux CAV pour 10 000 naissances. Les deux sexes sont également atteints et c'est la cardiopathie dont le rapport avec les anomalies chromosomiques est la plus forte, notamment avec la trisomie 21.

- © Université Médicale Virtuelle Francophone -

- caryotype : Arrangement standard de l'ensemble des chromosomes d'une cellule. Les chromosomes sont photographiés et disposés selon un format standard : par paire et classés par taille.
- choriocentèse : Choriocentèse ou biopsie du trophoblaste : Prélèvement par aspiration du tissu trophoblastique du f tus. On prélève des cellules chorioniques (cellules du futur placenta), on parle également de prélèvement des villosités choriales. On part du principe que les cellules choriales ont la même origine que les cellules du f tus, qu'elles possèdent donc les mêmes caractéristiques génétiques. Le prélèvement est effectué avant la 14e semaine d'aménorrhée (l'amniocentèse se pratique entre la 16e et la 22e semaine d'aménorrhée), la choriocentèse constitue donc un examen très précoce. À l'issue du prélèvement, comme pour l'amniocentèse, les cellules prélevées seront analysées en laboratoire pour établir le caryotype. Après 2 jours de préparation et de mise en culture, le généticien procède à l'analyse. Les résultats sont disponibles en 4 à 7 jours. Elle peut s'effectuer par voie transvaginale ou par voie transabdominale.
- clarté nucale : Zone au niveau de la nuque du f tus (petit décollement entre la peau et le rachis) qui ne renvoie pas d'écho lors de l'examen (zone anéchogène). Tous les f tus présentent une clarté nucale au cours du premier trimestre, mais cette dernière disparaît ensuite. La mesure de la clarté nucale est la première étape du dépistage des maladies chromosomiques, et en particulier de la trisomie 21. Elle sert aussi à déceler des anomalies de la circulation lymphatique et certaines maladies cardiaques. Lorsque la mesure révèle un risque, les médecins la considèrent comme un « signe d'appel », un élément déclencheur de recherches plus poussées.
- clinodactylie : Syndrome caractérisant la déviation des doigts ou des orteils vers les côtés de la main ou du pied (l'avant, l'arrière, le côté).
- Communication Inter-Auriculaire : Persistance d'une déhiscence dans le septum inter-auriculaire (cloison qui sépare les deux oreillettes), normalement hermétique après la naissance. Cette communication anormale est responsable de l'apparition d'un shunt gauche-droit : une partie du sang revenant des poumons dans l'oreillette gauche regagne directement les poumons (via la CIA et l'oreillette droite) en court-circuitant la grande circulation. Les CIA représentent près de 10 % des cardiopathies congénitales de l'enfant. Leur incidence serait donc proche de 0,70 pour mille naissances (soit entre 500 et 600 nouveaux cas chaque année en France). Elles s'observent deux fois plus souvent chez la fille que chez le garçon.
- Communication Inter-Ventriculaire : Malformation cardiaque congénitale la plus fréquente, représentant près de 50 % de l'ensemble des cardiopathies congénitales chez l'homme. Une CIV correspond à la présence d'un orifice plus ou moins large dans la cloison qui sépare les ventricules droit et gauche (dénommée septum inter-

- © Université Médicale Virtuelle Francophone -

ventriculaire), permettant un passage direct du sang d'un ventricule vers l'autre. Les conséquences de cette malformation dépendent essentiellement de la taille de la communication. Dans la plupart des cas, l'orifice est petit et ces CIV sans conséquence réellement gênante sont appelées « maladie de Roger ». L'évolution d'une CIV dépend de sa localisation sur le septum, certaines étant susceptibles de se fermer spontanément dans les mois ou années suivant la naissance.

- Délétion : Perte d'un fragment de chromosome, pouvant aller d'une seule paire de bases à une fraction importante du chromosome. Pour un caryotype humain, cette perte de matériel génétique n'est visible qu'à partir d'un minimum de 4 millions de paires de bases. En dessous de cette taille il s'agit d'une microdélétion qui ne peut être mise en évidence qu'en employant certaines techniques comme l'hybridation in situ par fluorescence. Une délétion est dite intercalaire si elle a lieu dans le chromosome, et terminale si elle a lieu en bout de chromosome. Si une microdélétion a lieu lors de la méiose, elle peut être à l'origine de maladie génétique.
- Dnase : DésoxyriboNucléAse ou DNAse : Enzyme catalysant les acides désoxyribonucléiques en nucléotides ou polynucléotides. Elle hydrolyse les liaisons phosphodiester.
- drépanocytose : Drépanocytose ou hémoglobinose S ou sicklémie ou anémie à cellules falciformes : maladie héréditaire et est caractérisée par l'altération de l'hémoglobine, protéine assurant le transport de l'oxygène dans le sang.
- duodénale : Duodénum : Segment initial de l'intestin grêle (duodénum + jéjunum + iléon). Il fait suite à l'estomac par l'intermédiaire du pylore. C'est le seul segment fixe de cet intestin grêle, le reste étant mobile avec une activité péristaltique (contractile) permanente. Le duodénum possède un rapport anatomique très intime avec le pancréas (bloc duodéno-pancréatique) : la comparaison classique est celle d'un pneu autour d'une jante.
- épicanthus : Repli vertical de la peau qui s'étend de la paupière supérieure au bord du nez, très fréquente chez les orientaux.
- glandes exocrines : Glande exocrine : Glande qui sécrète des substances dans le milieu extérieur de l'organisme, c'est-à-dire de la peau, du tube digestif ou de l'arbre respiratoire. Les glandes exocrines délivrent leur sécrétion par l'intermédiaire d'un canal excréteur. Cela les distingue des glandes endocrines qui libèrent directement leurs sécrétions dans la circulation sanguine au niveau des capillaires sanguins.
- gonosome : Gonosome ou hétérochromosome ou hétérosome ou allosome ou chromosome sexuel : chacun des chromosomes qui déterminent le sexe. Chez les humains, il s'agit chez la femme d'une paire de chromosomes X, chez l'homme d'un

- © Université Médicale Virtuelle Francophone -

chromosome X et d'un chromosome Y. Les chromosomes restants sont appelés chromosomes homologues ou autosomes.

- Gregor Mendel : Johann Gregor Mendel (22/07/1822-06/01/1884) est un moine du monastère de Brno (en Moravie) et botaniste tchèque germanophone, communément reconnu comme le père fondateur de la génétique. Il est à l'origine de ce qui est aujourd'hui appelé les « lois de Mendel », qui définissent la manière dont les gènes se transmettent de génération en génération. Ce sont des expériences menées sur le petit pois qui ont permis à Mendel de découvrir les lois de l'hérédité.
- haemophilus influenzae : Haemophilus influenzae ou bacille de Pfeiffer : Bactérie de la famille des Pasteurellacae et de la classe des Gamma Proteobacteria. Les cellules sont des coccobacilles ou de petits bâtonnets immobiles à Gram négatif.
- hippocratisme digital : Déformation des doigts et des ongles. On parle aussi de « doigts en baguettes de tambour » ou de « clubbing ». Les ongles sont recourbés, arrondis vers le haut. Ce signe clinique s'observe dans de nombreuses maladies telles que maladies respiratoires chroniques, cardiopathies cyanogènes, maladies inflammatoires du tube digestif ou encore lors de maladies hépatiques. La physiopathologie reste inconnue mais il semble que certains facteurs de croissance soient impliqués (PDGF, VEGF) et que les plaquettes jouent un rôle. Une des causes fréquentes est l'existence d'un cancer bronchique.
- hyperlaxité : Défaut important de tension et de résistance de certains tissus, notamment les muscles et les tissus de soutien, comme le tissu conjonctif qui est présent un peu partout dans le corps humain (sauf dans le cerveau). La peau est particulièrement riche en tissu conjonctif.
- hypertélorisme : Syndrome caractérisé par des malformations craniofaciales se caractérisant par un agrandissement de la petite aile du sphénoïde (os impair et médian participant à la base du crâne, à la calvaria et au massif facial), entraînant un élargissement de la distance interorbitaire (l'espace interoculaire est normalement à peu près égal à la largeur d'un il) et de la racine du nez.
- hypothyroïdie : Situation d'imprégnation insuffisante de l'organisme en hormones thyroïdiennes, le plus souvent à cause d'un mauvais fonctionnement de la glande thyroïde.
- hypotonie : Diminution de la tonicité musculaire, à l'inverse de l'hypertonie. C'est aussi la baisse de l'excitabilité (capacité de réponse à des stimulations) nerveuse et musculaire. L'hypotonie est responsable d'un relâchement musculaire et s'observe au cours des hémiplégies ou après l'injection de certains médicaments comme le curare ou un anesthésique.

- © Université Médicale Virtuelle Francophone -

- iléus méconial : Occlusion intestinale du nouveau-né, due à l'arrêt du méconium dans le jéjunum ; c'est la manifestation la plus précoce et la plus grave de la mucoviscidose.
- iléus stercoral : Subocclusion ou une occlusion douloureuse, due à l'arrêt des matières excrémentielles dans le jéjunum.
- immunomodulation : Fait de modifier les réactions immunitaires.
- invagination intestinale : Invagination intestinale ou intussusception intestinale : Incorporation d'un segment d'intestin dans la portion intestinale située plus en aval. Cela conduit à une occlusion intestinale avec douleurs, vomissements, arrêt du transit et éventuellement péritonite. L'invagination intestinale aiguë représente une urgence médico-chirurgicale. Elle représente une des causes les plus fréquentes d'occlusion intestinale chez le nourrisson et le jeune enfant. Elle s'observe essentiellement au cours de la première année de la vie mais également chez l'adulte. Elle est saisonnière car plus fréquente en automne et au printemps.
- leucémie : Cancer des cellules de la moelle osseuse (les cellules de la moelle produisent les cellules sanguines, d'où le terme parfois utilisé de cancer du sang). Les leucémies sont à distinguer des lymphomes, qui sont des dérivés des cellules lymphoïdes, et qui se développent, le plus souvent, à partir des ganglions. Dans certains cas, néanmoins, la distinction est purement nosologique : une leucémie aiguë lymphoblastique et un lymphome lymphoblastique avec envahissement médullaire ne sont pas différenciables et se traitent de la même façon. On distingue aujourd'hui de nombreux types de leucémies, qui demandent chacune un traitement spécifique. La leucémie est caractérisée par une prolifération anormale et excessive de précurseurs des globules blancs, bloqués à un stade de différenciation, qui finissent par envahir complètement la moelle osseuse puis le sang. S'installe alors un tableau d'insuffisance médullaire, avec production insuffisante de globules rouges (source d'anémie), de globules blancs normaux, polynucléaires principalement (neutropénie, source d'infections graves) et de plaquettes (thrombopénie, source d'hémorragies provoquées ou spontanées). Les cellules leucémiques peuvent également envahir d'autres organes comme les ganglions lymphatiques, la rate, le foie, les testicules ou le système nerveux central.
- lois de Mendel : Trois lois énoncées par Gregor Mendel (1822-1884), moine et botaniste autrichien qui fonda la génétique formelle. Première loi : Loi d'uniformité des hybrides de première génération : aucune forme intermédiaire n'apparaît en F1 quand les parents sont de souches pures. Le concept de l'hérédité par mélange est réfuté. Deuxième loi : Loi de pureté des gamètes : les facteurs héréditaires se séparent dans les gamètes. Un gamète ne contient qu'un facteur de chaque caractère. Troisième loi : Ségrégation indépendante des caractères héréditaires.

- © Université Médicale Virtuelle Francophone -

- macrocéphalie : Augmentation anormale du volume de la tête en comparaison au volume de la tête chez les individus ayant le même âge et le même sexe. La macrocéphalie est mise en évidence grâce au périmètre crânien qui consiste à mesurer, à l'aide d'un ruban de couturière, le périmètre du crâne. On parle de macrocéphalie quand le périmètre crânien est supérieur à trois écarts types par rapport à la moyenne donnée par la courbe de croissance normale établie en fonction de l'âge du sexe. À l'inverse on parle de microcéphalie.
- macroglossie : Augmentation anormale du volume de la langue. Cette déformation peut se présenter sous deux formes distinctes : la macroglossie congénitale et la macroglossie acquise. Les symptômes accompagnants pour la congénitale sont une malformation des vaisseaux sanguins, un kyste ou une ectopie thyroïdienne. Les symptômes concernant l'acquise sont une insuffisance de la glande thyroïde et une acromégalie.
- Macro-orchidie : Augmentation de volume des testicules.
- maladie d'Alzheimer : Maladie neuro-dégénérative du tissu cérébral qui entraîne la perte progressive et irréversible des fonctions mentales et notamment de la mémoire.
- maladie de Kartagener : Maladie de Kartagener ou syndrome de Kartagener : association de bronchiectasies, de sinusites chroniques et d'un situs inversus. Ce syndrome représente 50 % des dyskinésies ciliaires primitives (DCP), maladie génétique se caractérisant par l'immobilité des cils des cellules épithéliales. Les principaux symptômes sont les bronchites et les rhinosinusites à répétition (par absence d'évacuation du mucus des bronches). La DCP est aussi responsable d'une hypofertilité masculine (par défaut de progression des spermatozoïdes par défaut structural du flagelle). Il s'y associe habituellement une dextrocardie (pointe du c ur tournée vers la droite du thorax) et, dans la moitié des cas environ, un situs inversus (inversion de la disposition des organes dans le corps secondaire à une anomalie d'embryogénèse). L'origine de cette pathologie est un défaut des cils qui ne sont pas fonctionnels.
- maladies monogéniques : Maladie pour laquelle il est établi qu'un seul gène est responsable de la pathologie. À l'opposé, une maladie déterminée par l'anomalie de plusieurs gènes est dite polygénique. Les maladies monogéniques constituent certainement le groupe le mieux connu des maladies génétiques. Elles comprennent notamment la mucoviscidose, la myopathie de Duchenne et certains déficits immunitaires. Ce sont aujourd'hui, dans l'état de la technique, les seules qui soient accessibles aux thérapies par les gènes.
- méiose : Division cellulaire qui aboutit à la production de cellules sexuelles ou gamètes pour la reproduction. La méiose est un processus se déroulant durant la

- © Université Médicale Virtuelle Francophone -

gamétogénèse (spermatogenèse ou ovogenèse), c'est-à-dire durant l'élaboration des gamètes (les spermatozoïdes chez le mâle et les ovules chez la femelle) chez les espèces dites diploïdes. La méiose est constituée d'un ensemble de deux divisions successives d'une cellule diploïde. Au cours de la première de ces divisions, des échanges se produisent entre les chromatides de deux chromosomes homologues, ce sont les crossing-over. Le résultat est l'apparition d'associations nouvelles entre les allèles des gènes portés par les chromosomes impliqués dans ces échanges. Un autre phénomène permet également la production d'associations nouvelles entre les allèles d'origine maternelle ou paternelle, c'est la répartition aléatoire des chromosomes d'origine maternelle ou paternelle vers l'un ou l'autre pôle de la cellule au cours de l'anaphase de chacune des divisions de la méiose.

- métaphase : Troisième phase de la mitose (ou deuxième phase de la mitose si on considère la prométaphase et la métaphase comme une seule étape), après la prophase et la prométaphase. C'est le rassemblement des chromosomes condensés à l'équateur de la cellule pour former la plaque équatoriale, avant d'être séparés dans les deux cellules filles.

- Microcéphalie : Anomalie de la croissance de la boîte crânienne avec un diamètre de la tête inférieur à la normale, qui se surveille sur les courbes de croissance de l'enfant (périmètre crânien). Elle peut être congénitale ou apparaître dans les premières années de la vie. De nombreuses causes peuvent être à l'origine d'un développement anormal du cerveau, dont des syndromes liés à des anomalies chromosomiques. Une mutation du gène ASPM cause une microcéphalie autosomale récessive.

- Monosomie : Absence d'un chromosome dans le génome d'un individu.

- mucoviscidose : Mucoviscidose ou cystic fibrosis : Maladie génétique, affectant les épithéliums glandulaires de nombreux organes. C'est la maladie génétique létale à transmission autosomique récessive la plus fréquente dans les populations de type europoïde, alors qu'elle est très rare dans les populations africaines et asiatiques. Elle est liée à des mutations du gène CFTR sur le chromosome 7, entraînant une altération de la protéine CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator). Cette protéine est un canal ionique perméable au chlore, au thiocyanate dont la fonction est de réguler le transport du chlore à travers les membranes cellulaires. Son dysfonctionnement provoque une augmentation de la viscosité du mucus et son accumulation dans les voies respiratoires et digestives. La maladie touche de nombreux organes mais les atteintes respiratoires sont prédominantes et représentent l'essentiel de la morbidité. La forme clinique la plus fréquente associe troubles respiratoires, troubles digestifs et troubles de la croissance staturo-pondérale. D'évolution chronique et progressive, la maladie s'exprime souvent tôt dès la petite enfance même s'il existe des formes frustes de diagnostic tardif.

- myocardiopathie : Myocardiopathie ou cardiomyopathie : maladie touchant le myocarde, et responsable d'un dysfonctionnement de ce muscle. Les cardiomyopathies peuvent avoir une origine extrinsèque (secondaire à une pathologie extérieure au muscle cardiaque) ou intrinsèque (par atteinte primitive du muscle cardiaque). À terme, les sujets atteints risquent insuffisance cardiaque, troubles du rythme et mort subite.

- oligo-éléments : Classe de nutriments éléments minéraux purs nécessaires à la vie d'un organisme, mais en quantités très faibles. On appelle oligo-éléments les éléments chimiques qui représentent une masse inférieure à 1 mg/kg. Les oligo-éléments possèdent également une toxicité pour l'organisme lorsqu'ils sont présents à des taux trop élevés. L'effet d'un oligo-élément dépend de la dose d'apport. Lorsque l'oligo-élément est dit « essentiel », l'absence, comme un apport excessif, sont létaux. Les oligo-éléments essentiels répondent aux critères suivants : être présents à une concentration peu variable dans les tissus d'un organisme ; provoquer, par leur absence, des anomalies structurelles et physiologiques proches, et ce de façon similaire dans plusieurs espèces ; prévenir ou corriger ces troubles par leur seule présence. D'un point de vue nutritionnel, il est possible de distinguer deux types d'oligo-éléments selon le risque de carence : oligo-éléments essentiels à risque de carence démontré : (iode, fer, cuivre, zinc, sélénium, chrome, molybdène) ; oligo-éléments essentiels à faible risque de carence ou non prouvée chez l'Homme : manganèse, silicium, vanadium, nickel et étain. À l'inverse, certains oligo-éléments sont toxiques à hautes doses. D'autres ne le sont pas vraiment, mais peuvent être à l'origine de déséquilibres entre les éléments : un excès de zinc entraîne par exemple une carence en cuivre.

- pénétrance : Portion d'individus possédant un génotype donné qui exprime le phénotype correspondant. La pénétrance d'une maladie génétique est de 100 % si cette maladie s'exprime dès que les conditions génétiques sont présentes. C'est-à-dire si tous les individus qui ont le même génotype, expriment le même phénotype. Lorsque la pénétrance est incomplète, des individus de génotype identique n'exprimeront pas tous le même phénotype.

- pneumothorax : Cas d'urgence médicale consistant en un épanchement d'air dans la cavité pleurale (accolement de la plèvre pariétale et viscérale, on parle de séreuse, elles tapissent respectivement la cage thoracique et les poumons). Le poumon s'affaisse alors avec des conséquences respiratoires et hémodynamiques parfois graves et urgentes pouvant aller jusqu'à la mort.

- polypose nasale : Polypose Naso-Sinusienne (PNS) : Maladie inflammatoire chronique affectant les sinus. Elle se traduit par une congestion des muqueuses nasales et sinusiennes : pour des raisons mal connues qui peuvent être liées à une allergie, la muqueuse des sinus s'épaissit par multiplication anormale de cellules

(comme dans la maladie asthmatique), entrainant gène respiratoire, perte d'odorat (anosmie) si la fente olfactive est atteinte. De multiples polypes apparaissent. Quand la polypose naso-sinusienne est associée à l'asthme et à une intolérance à l'aspirine, on parle de syndrome de Widal.

- prolapsus rectal : Descente du rectum à travers l'anus.
- pseudomonas aeruginosa : Pseudomonas aeruginosa ou bacille pyocyanique : Bactérie gram-négative du genre Pseudomonas. Les bacilles sont fins, droits et très mobiles grâce à un flagelle polaire : ciliature monotriche, dépourvus de spores et de capsules. Ils apparaissent la plupart du temps isolés ou en diplobacilles. Elle est pathogène, très résistante et, avec d'autres bactéries à gram-négatif, de plus en plus souvent responsable d'infections nosocomiales. C'est l'une des bactéries les plus difficiles à traiter cliniquement. Le taux de mortalité atteint 50 % chez les patients vulnérables (immunodéprimés). Le pseudomonas aeruginosa est un germe ubiquitaire, vivant dans les sols et en milieu humide (nuages, robinets, bouchons), très résistant à de nombreux antiseptiques, fréquent en milieu hospitalier, entraînant l'apparition (du fait de sa résistance aux antibiotiques) de véritables souches d'hôpital. Elle se développe même dans de l'eau distillée ou salée, voire dans certaines solutions antiseptiques ou antibiotiques.
- staphylocoque doré : Bactérie appartenant à la famille des Micrococcaceae (les staphylocoques), présentant une forme arrondie (coccus) et mis en évidence par la coloration gram +, nom sporulé. Les staphylocoque se présentent comme des germes immobiles, et se caractérisent par leur regroupement rappelant celui des grains d'une grappe de raisins. Les staphylocoques sont des bactéries qui colonisent très largement la peau et les muqueuses (couche de cellules recouvrant l'intérieur des organes creux). Ils sont responsables d'infections diverses superficielles ou profondes, mais également d'intoxications et d'infections urinaires. Le staphylocoque doré (Staphylococcus aureus) est l'espèce la plus pathogène du genre Staphylococcus. Elle est responsable d'intoxications alimentaires, d'infections localisées suppurées, et dans certains cas extrêmes, de septicémies chez des sujets débilités (greffe, prothèses cardiaques). Le staphylocoque doré se présente comme une coque en amas (grappes de raisin), Gram positif et catalase positif.
- stéatorrhée : Quantité anormale de graisses (lipides) dans les selles. La stéatorrhée se manifeste généralement par une diarrhée graisseuse faite de selles pâteuses, décolorées, malodorantes et adhérentes.
- sténose : Modification anatomique qui se traduit par un rétrécissement d'une structure (canal, vaisseau).
- stérilité : État involontaire d'un individu inapte à concevoir un enfant.

- © Université Médicale Virtuelle Francophone -

- syndrome de Down : Syndrome de Down ou trisomie 21 : Maladie chromosomique congénitale provoquée par la présence d'un chromosome surnuméraire pour la 21e paire. Ses signes cliniques sont très nets, on observe un retard cognitif, associé à des modifications morphologiques particulières.
- syndrome de Turner : Maladie chromosomique caractérisée par une monosomie au niveau de la paire de chromosomes sexuels. La personne atteinte ne possède qu'un seul chromosome X et est presque toujours stérile. Le phénotype est toujours féminin, et possibilité de cas en mosaïque. Le syndrome se caractérise aussi par une petite taille, et par d'autres signes présents de manière différente chez les patientes : présence d'un grand nombre de nævi (grains de beauté), lymph dème des mains et des pieds à la naissance, etc. Certains problèmes cardiaques, rénaux ou auditifs peuvent aussi apparaître. Il existe des cas où toutes les cellules sont concernées par cette absence du chromosome X : dans ce cas le caryotype est dit 45,X. Dans environ 20 % des cas, on retrouve à la fois des cellules 45,X et des cellules 46,XX : il s'agit alors d'un syndrome de Turner en mosaïque. La fréquence de ce syndrome est d'une naissance féminine sur 2500, ou 1 naissance (masculine ou féminine) sur 5000. Le syndrome de Turner est considéré comme une maladie rare. Dans certains cas, une puberté et une fertilité spontanées peuvent se développer (principalement dans le cas de Turner en mosaïque).
- tâches de Brushfield : Petites taches blanchâtres rondes dans l'iris, un peu irrégulières, et formant une couronne autour de la pupille.
- tractus : Terme anatomique définissant un ensemble d'organes qui constituent un appareil. On parle par exemple de tractus digestif ou tractus gastro-intestinal, de tractus génital, de tractus optique.
- translocation : Échange de matériel chromosomique entre des chromosomes non homologues, c'est-à-dire n'appartenant pas à la même paire. Si la translocation n'entraine pas de perte de gène, elle est qualifiée d'équilibrée. Si la translocation modifie un gène, elle est qualifiée de déséquilibrée.
- triploïdie : État d'une cellule dont tous les chromosomes existent en trois exemplaires.
- Trisomie : Anomalie chromosomique congénitale provoquée par la présence d'un chromosome surnuméraire sur une paire.
- trophoblaste : Couche cellulaire continue formée de fibroblastes qui limite l' uf, devenu blastocyste au 6e jour après la fécondation. Des cellules du trophoblaste peuvent être prélevées pour un Diagnostic PréNatal (DPN). Le trophoblaste est à l'origine d'une hormone spécifique de la grossesse : l'HCG : l'hormone Chorionique Gonadotrope.

- © Université Médicale Virtuelle Francophone -

- trypsine : Enzyme digestive du suc pancréatique qui a pour but de digérer les protéines.
- Uridine TriPhosphate : Coenzyme de transfert de groupements phosphate qui est associé de façon non-covalente. C'est un cosubstrat aux enzymes de la classe des kinases. Les propriétés de l'uridine triphosphate et de ses dérivés, uridine diphosphate et uridine monophosphate, sont identiques à l'adénosine triphosphate (et ses dérivés).
- villosités choriales : Petites saillies couvrant certaines surfaces et donnant à celles-ci un aspect velu. Les villosités choriales font partie du trophoblaste puis du placenta et permettent les échanges entre le f tus et la mère. Il s'agit donc d'une couche de cellules qui entourent la superficie de l'embryon à partir du cinquième jour de la fécondation, constituant le futur placenta. La biopsie de villosités choriales, appelée également biopsie trophoblastiques effectuées pendant la grossesse, permet l'établissement du caryotype et de l'analyse des gènes.

BIBLIOGRAPHIE

- : Problèmes posés par les maladies génétiques (item 31). Université Louis Pasteur (ULP) de Strasbourg, Faculté de Médecine; 2004.
- Aussilloux C, Baghdadli A. : Problèmes posés par les maladies génétiques : à propos d'une maladie d'instabilité, le syndrome de l'X fragile. Université de Rouen.
- Aussilloux C, Baghdadli A. : Problèmes posés par les maladies génétiques : maladie chromosomique, la trisomie 21. Université de Rouen.
- Bernard M, Muller F. : Dépistage prénatal de la trisomie 21 : les nouvelles recommandations. Immunoanalyse & Biologie Spécialisée. 2009 Oct;24(5-6):235-239.
- Boué J, Simon-Bouy B. : La génétique du syndrome de l'X fragile et sa prévention. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction. 1997 Jun;26(3):273.
- Briard ML, Morichon-Delvallez N. : Anomalies chromosomiques. Encyclopédie Médico-Chirurgicale : Pédiatrie - Maladies infectieuses. 2006; 4-002-T-30.
- Briard ML. : Conseil génétique. Encyclopédie Médico-Chirurgicale : Obstérique. 2007; 5-019-A-10.
- Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF), Conférence nationale des PU-PH en Gynécologie-Obstétrique. : Item 31 : Problèmes posés par les maladies génétiques à propos : d'une maladie chromosomique : la trisomie 21,

d'une maladie génétique : la mucoviscidose, d'une maladie d'instabilité : le syndrome de l'X fragile. Issy-les-Moulineaux: Masson; 2006. p. 411-421.

- Corvol H, Flamant C, Vallet C, Clément A, Brouard J. : Les gènes modificateurs dans la mucoviscidose. Archives de pédiatrie. 2006 Jan;13(1):57-63.
- Counil FP, Karila C, Le Bourgeois M, Matecki S, Lebras MN, Couderc L, et al. : Mucoviscidose : du bon usage des explorations fonctionnelles respiratoires. Revue des Maladies Respiratoires. 2007 Jun;24(6):691-701.
- Dibie-Krajcman D. : Trisomie 21 : les nouvelles règles instituées par les arrêtés du 23 juin 2009. La revue Sage-femme. 2009 Dec;8(6):347-356.
- Gaillard D, Clavel C, Bessaci-Kabouya K, Abély M. : Les formes atténuées de la mucoviscidose : génétique suivi prolongé nécessaire. Archives de pédiatrie. 2009 Apr;16(4):387-390.
- Goldenberg A, Saugier-Veber P. : Retards mentaux d'origine génétique. Pathologie Biologie. 2010 Oct;58(5):331-342.
- Maguy B, Muller F. : Dépistage de la trisomie 21 f tale par les marqueurs sériques maternels. Revue Francophone des Laboratoires. 2009 Apr;39(411):31-37.
- Muller F. : Dépistage sérologique de la trisomie 21. État de l'art. Journal de Radiologie. 2009 Oct;90(10):1183-1184.
- Muller M. : Dépistage de la trisomie 21 par les marqueurs sériques. Encyclopédie Médico-Chirurgicale : Obstérique. 2005; 5-031-A-20.
- Rozenberg P. : Dépistage de la trisomie 21 par échographie. Gynécologie Obstétrique & Fertilité. 2005 Jul-Aug;33(7-8):526-532.
- Senat MV, Rozenberg P, Bernard JP, Ville Y. : Dépistage de la trisomie 21 : valeur de l'échographie et des marqueurs sériques, approche combinée. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction. 2001 Feb;30(1):11.
- Sermet-Gaudelus I, Munck A, Rota M, Roussey M, Feldmann D. : Recommandations françaises pour la réalisation et l'interprétation du test de la sueur dans le cadre du dépistage néonatal de la mucoviscidose. Archives de pédiatrie. 2010 Sept;17(9):1349-1358.

EN SAVOIR PLUS

- Site des Centres Pluridisciplinaire de Diagnostic PréNatal (CPDPN) : http://www.cpdpn.com

RECOMMANDATION

- Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES), Société Française de Pédiatrie (SFP). Prise en charge du patient atteint de mucoviscidose Observance, nutrition, gastro-entérologie et métabolisme. HAS; 2002 Nov. : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272207/prise-en-charge-du-patient-atteint-de-mucoviscidose-observance-nutrition-gastro-enterologie-et-metabolisme

- Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES), Société Française de Pédiatrie (SFP). Prise en charge du patient atteint de mucoviscidose - Pneumologie et infectiologie. HAS; 2002 Nov. : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272206/prise-en-charge-du-patient-atteint-de-mucoviscidose-pneumologie-et-infectiologie

- Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES). L'échographie obstétricale au cours de la grossesse en l'absence de facteurs de risque. Collège Français d'Échographie F tale (CFEF); 1998 Dec. : https://www.cfef.org/boite_a_outils/images/bibi.pdf

- Décret n° 95-559 du 6 mai 1995 relatif aux analyses de cytogénétique et de biologie pratiquées en vue d'établir un diagnostic prénatal in utero et modifiant le code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'État). Journal Officiel de la République Française n° 108. 1995 May 7. p. 7362. : http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=3CFA26EDCFC2558C86D76470018DC8D3.tpdjo09v_1?cidTexte=JORFTEXT000000552034&categorieLien=id

- Haute Autorité de Santé (HAS). ALD n°18 Mucoviscidose. HAS; 2006 Nov. : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_464719/ald-n18-mucoviscidose

- Haute Autorité de Santé (HAS). Évaluation des Stratégies de dépistage de la trisomie 21. HAS; 2007 Mar. : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_540874/evaluation-des-strategies-de-depistage-de-la-trisomie-21

- Haute Autorité de Santé (HAS). Le dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose en France : état des lieux et perspectives après 5 ans de fonctionnement. HAS; 2009 Jan. : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_765713/le-depistage-neonatal-systematique-de-la-mucovsicidose-en-france-etat-des-lieux-et-perspectives-apres-5-ans-de-fonctionnement

- Titre II : Droits de la personne et caractéristiques génétiques. In: Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique. Journal Officiel de la République Française n° 182. 2004 Aug 7. p. 14040. :

http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000441469&fastPos=1&fastReqId=851678068&categorieLien=id&oldAction=rechTexte

ABREVIATIONS

- ADN : Acide DésoxyriboNucléique
- CAV : Canal Atrio-Ventriculaire
- CFTR : Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator
- CIA : Communication Inter-Auriculaire
- CIV : Communication Inter-Ventriculaire
- FISH : Fluorescent In Situ Hybridization (hybridation fluorescente in situ)
- FMRl : Fragile Mental Retardation 1
- IgA : Immunoglobuline A
- IMG : Interruption Médicale de Grossesse
- ORL : Oto-Rhino-Laryngologique
- QI : Quotient Intellectuel
- SA : Semaine d'Aménorrhée
- SA : Semaine d'Aménorrhée
- T21 : Trisomie 21
- UTP : Uridine TriPhosphate

- © Université Médicale Virtuelle Francophone -