

N° 43. Problèmes posés par les maladies génétiques, à propos :

- ↳ d'une maladie chromosomique : la trisomie 21
- ↳ d'une maladie génique : la mucoviscidose
- ↳ d'une maladie d'instabilité : le syndrome de l'X fragile

- Expliquer les bases du conseil génétique, les possibilités de diagnostic prénatal (modalités et options de prise en charge dans le cadre d'une maladie d'une particulière gravité).
- Expliquer la prescription des tests génétiques : organisation et aspects réglementaires (voir item 8).
- Expliquer les problèmes liés à la maladie et les retentissements de l'arrivée d'un enfant souffrant de maladie génétique sur le couple et la famille.
- Diagnostiquer la trisomie 21, en connaître l'évolution naturelle et les principales complications.

Valérie Hue

► Statistiques ECN

Dossier n° 3, 2005.

► En quelques mots-clés

- Gène
- Chromosome
- Autosome
- Gonosome
- Hérité
- Récessif
- Dominant
- Lié à l'X
- Mutation
- Trisomie
- Monosomie
- Mucoviscidose
- X fragile

Les dix commandements

1. **Il existe 3 groupes de maladies génétiques.** Les maladies monogéniques sont dues à des mutations d'un seul gène. Les anomalies chromosomiques peuvent être des anomalies de nombre, ou de structure.
2. **Les différents types d'hérédité sont** l'hérédité autosomique dominante, autosomique récessive, récessive liée à l'X.
3. **La trisomie 21** est la plus fréquente des anomalies chromosomiques. Elle se définit par la présence d'un chromosome 21 surnuméraire. Elle est évoquée devant une dysmorphie faciale caractéristique, une hyperlaxité ligamentaire et une hypotonie. Les malformations associées sont recherchées, et sont source de morbidité supplémentaire. L'évolution montre un retard des acquisitions et un vieillissement prématuré.
4. **L'information génétique** dépend du résultat du caryotype de nouveau-né : trisomie libre, par translocation, trisomie partielle.
5. **La mucoviscidose** est une affection généralisée des glandes exocrines de transmission autosomique récessive. Elle donne des manifestations respiratoires et digestives chroniques. Il n'y a pas de traitement étiologique.
6. **Le syndrome de l'X fragile** est la 2^e cause de retard mental génétique après la trisomie 21. Elle est de transmission récessive liée à l'X. Le retard mental est associé à une dysmorphie faciale, des troubles du comportement.
7. **La prise en charge des handicaps** est pluridisciplinaire.
8. **Le conseil génétique et le diagnostic prénatal** sont encadrés par la loi et sont réservés à des centres spécialisés.
9. **Les examens génétiques à des fins de dépistage** chez des sujets non malades sont encadrés par la loi.
10. **L'annonce d'une maladie grave et/ou handicapante** est un moment très difficile et doit être faite dans certaines conditions.



La question



INTRODUCTION

Il existe trois groupes de maladies génétiques :

- les maladies monogéniques,
- les anomalies chromosomiques,
- les maladies communes ou multifactorielles (non détaillées ici). 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.

RAPPEL

► Les maladies monogéniques

- affections dues à des **mutations d'un seul gène** : environ 6 000 connues à ce jour,
- **présentent un caractère héréditaire**,
- sont fréquentes :
 - la mucoviscidose : 1 sujet sur 2 500 en France métropolitaine,
 - la drépanocytose : 1 sujet sur 500 dans la population des Antilles françaises.
- l'anomalie génétique, invisible au caryotype, est transmise selon les lois de Mendel et peut parfois être étudiée grâce aux techniques de la biologie moléculaire.

► Les anomalies chromosomiques

- présentes à la naissance chez environ un enfant sur 300,
- une des plus fréquentes est la trisomie 21 : 1 cas sur 700 nouveaux nés,
- 98 % des anomalies chromosomiques sont accidentelles,
- 2 % sont en rapport avec un remaniement chromosomique hérité d'un des parents,

- peuvent être reconnues chez le fœtus (caryotype fœtal),
 - 6 % des malformations, 2/3 des fausses couches du premier trimestre de la grossesse sont liées à une anomalie chromosomique,
 - 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.

► Différents types d'anomalies chromosomiques

- **les anomalies de nombre :**
 - elles résultent d'une non-disjonction d'un chromosome entier lors de la méiose,
 - **trisomie :** 3 chromosomes d'une paire au lieu de 2,
 - ▶ la formule chromosomique est : 47, XX ou XY, + le numéro du chromosome surnuméraire,
 - ▶ par exemple un garçon trisomique 21 : 47, XY, +21.
 - **monosomie :** un seul chromosome au lieu de deux ; les monosomies sont létales, sauf en cas de monosomie de l'X ou syndrome de Turner, la formule étant : 45, X.
 - **triploïdies :** tous les chromosomes existent en trois exemplaires (au lieu de deux dans la cellule normale).
- **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 :** perte d'un segment de chromosome,
 - **inversion :** double cassure d'un chromosome avec rotation de 180° du segment situé entre les points de cassure, suivie d'un recollement,
 - formation d'un **chromosome en anneau** avec perte de matériel.
 - **translocations :** lorsque plusieurs chromosomes sont concernés, on peut observer des échanges de fragments entre deux chromosomes ; un parent porteur d'une

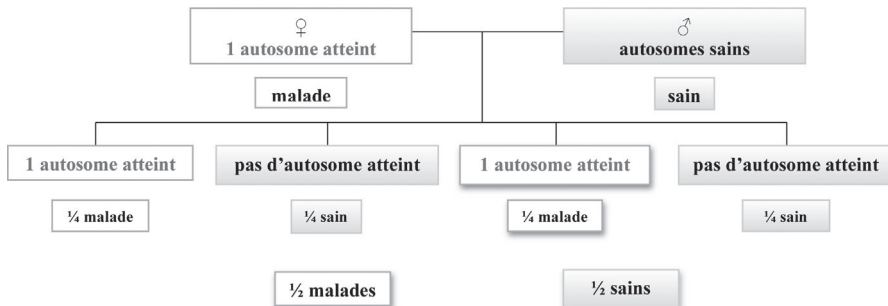
translocation équilibrée peut transmettre une anomalie à sa descendance; celle-ci peut être partiellement transmise et déséquilibrée.

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.

► Différents types d'hérédité

- Chaque gène est présent en double exemplaire sous la forme de deux allèles; un individu est dit:
 - **homozygote** lorsqu'il présente deux allèles 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,
 - **récessif(ve)** quand il ne s'exprime qu'à l'état homozygote.
- La transmission des caractères suit les lois décrites de Mendel; elle est dite :
 - **autosomique** quand le gène est situé sur une des 22 paires de chromosomes autosomes (les deux sexes sont concernés),
 - **liée à l'X** quand il est situé sur le gonosome X (le sexe masculin est essentiellement atteint).
- **Hérédité autosomique dominante**
 - 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 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.

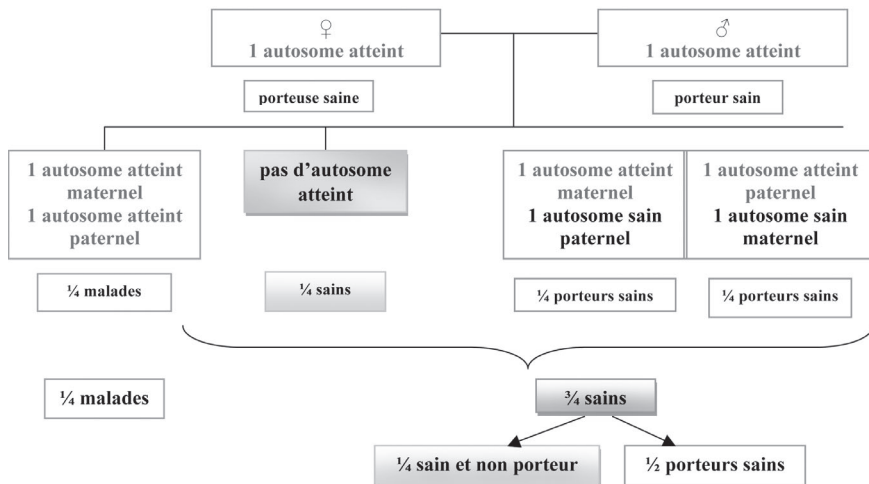
La maladie est sur un chromosome paternel ou maternel (qui est « malade »).
 Il suffit d'un chromosome atteint pour exprimer la maladie.



• **Hérédité récessive autosomique**

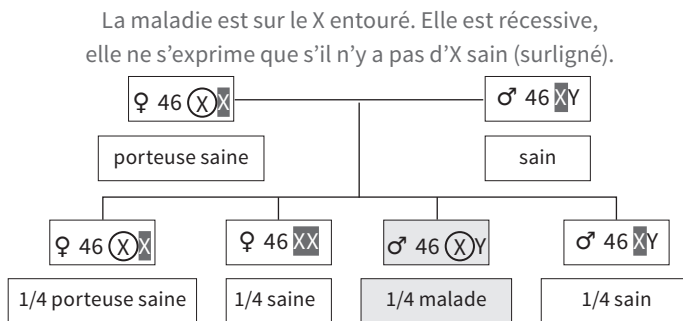
- les deux parents sont indemnes mais porteurs du gène à l'état hétérozygote,
- la probabilité d'avoir un enfant atteint, c'est-à-dire homozygote pour le gène muté est d'environ 25 % à chaque grossesse,
- les enfants indemnes de la fratrie peuvent être hétérozygotes avec une probabilité de 2/3,
- pour 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.

La maladie est sur un chromosome paternel ou maternel (le père ou la mère qui n'est pas « malade »). Il est nécessaire d'avoir 2 chromosomes atteints pour exprimer la maladie.



- **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.



TRISOMIE 21

► Définition

- la plus fréquente des anomalies chromosomiques, une des grandes causes de handicap mental,
- se définit par la présence d’un chromosome 21 surnuméraire (47, XX ou XY, +21).

► Clinique

- **À la naissance**, il existe :

- une **hyperlaxité ligamentaire** et une **hypotonie**,
- des doigts courts, un **pli palmaire unique** et une clinodactylie du 5^e doigt,
- une **musculature abdominale** hypotonique et des hernies fréquentes,
- une **dysmorphie faciale** caractéristique :
 - ▶ microcéphalie, occiput aplati, visage lunaire, arrondi de face et plat de profil, nuque courte,
 - ▶ fentes palpébrales obliques en haut et en dehors, hypertélorisme, épicanthus,

- ▶ anneau de petites taches blanches autour de la pupille (taches de Brushfield),
 - ▶ nez triangulaire, racine du nez aplatie (aplasie des os propres du nez), conduits nasaux très étroits,
 - ▶ oreilles petites, mal ourlées, asymétriques, basses implantées,
 - ▶ petite bouche le plus souvent ouverte, macroglossie avec protrusion de la langue,
- **malformations associées :**
 - présentes dans environ 1/3 des cas,
 - sont responsables pour la plupart de la mortalité précoce,
 - **malformations cardiaques** (1/4 des cas), souvent inopérables ou responsables d'insuffisances cardiaques : canal atrioventriculaire, communication interventriculaire, communication interauriculaire, persistance du canal artériel,
 - **malformations digestives** : sténose duodénale, imperforation anale,
 - **anomalies oculaires** : cataracte, myopie, strabisme.

▶ Évolution et complications

- **complications**
 - **infections fréquentes** : ORL, pulmonaires cutanées,
 - **complications orthopédiques** liées à l'hypotonie : scoliose, luxation de vertèbres cervicales,
 - **complications hématologiques** : leucémies (15 fois plus fréquentes),
 - **complications thyroïdiennes** : hypothyroïdie,
 - **complications sensorielles** : défaut d'acuité visuelle, surdité,
 - **obésité** : erreurs alimentaires et boulimie compensatrice.
- **évolution**
 - **retard psychomoteur** :
 - ▶ constant mais de degré variable,
 - ▶ importance non corrélée au degré de dysmorphie ni à la présence d'anomalies associées,
 - ▶ 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.
 - ▶ retard mental « moyen à profond » :
 - meilleurs QI : 80, représentant la maturité d'un enfant d'une dizaine d'années,
 - moyenne des QI : 60, représentant la maturité d'un enfant de 6-7 ans.