

GENETIQUE : RAPPELS ET DEFINITIONS

Généralités :

Les anomalies de nombres : **3,5/1000 naissances**

- Homogènes → résulte d'une disjonction méiotique pdt la gamétogenèse
- Mosaïque → résulte d'une disjonction zygotique post-gamétogenèse
- Gde majorité résultent en fausses couches spontanées
(80% trisomie 21, 95% trisomie 13 et 18, 98% trisomie de l'X)

Anomalie chromosomique retrouvée dans **60% des fausses couches et 9/10 c'est une anomalie de nbre.**

Les trisomies complètes, homogènes et viables à la naissance = 13, 18, 21 et X
∃ trisomie 8 et 9 en mosaïque.

La seule monosomie homogène et viable = monosomie de l'X.

∃ toutes les trisomies autosomiques niv des zygotes
→ resp de fausses couches dans les 3 premiers mois de gestation.

Trisomie rpz 50% des FC, plus fréquente = T16.

Trisomie = accident méiotique, ne remet pas en cause le pronostic des autres grossesses du couple.

Trisomie mosaïque peuvent donner grossesse évolutive avec anomalies à l'écho. Certaines peuvent aller à terme, svt resp retard devt chez enfant = T8 ou T9 en mosaïque.

TRISOMIE 21

GENERALITES

≈ Mongolisme ≈ Σ d de Down

La plus fréquente, 1/700 naissances. DiaPN a fait $\searrow$ incidence à 1/4000

Fqce depd âge de la mère. +++ **G que F**

Les cas de trisomie 21 sont svt constatés qd grossesse non ou mal suivies ou $\emptyset$ DÉPN.

CLINIQUE

NEURO	→ Hypotonie : Réflexe de Moro = faible → Bouche reste ouverte avec protrusion linguale	
MORPHO	Crâne et face	Dysmorphie faciale évidente chez nourrisson mais difficile à obs chez N-né. → Brachycéphalie avec occiput plat → Implantation basse des cheveux → Face arrondie et aplatie - Fente palpébrale obliq en haut en dehors - Epicanthus (« yeux bridés ») - Paupières minces ; cils rares - Hypertélorisme (distance interorbitaire $\nearrow$) - Tache de Brushfield (taches blanchâtres dns iris) - Nez court et épaté ; Narines antéversées (ouv vers l'avt) - Petite bouche ; lèvres épaisses et fendillées - Macroglossie ; Palais ogival ; rare fentes labiales / palatines - Petite oreilles molles, arrondies, avec conduit auditif étroit - Peau mate et sèche, marbrures (++ enfant) → Cou court avec excès de peau niv de la nuque
	Tronc	→ Abdomen proéminent, distendu ; diastasis des droits, hernies frqte → Bassin large, ailes illiaques écartées → Petits OGE chez le garçon
	Membres	→ Hyperlaxités articulaire → Mmbres courts → Mains larges et courtes → Doigts épais et courts - Brachydactilie ++ I et V - Brachymétacarpie - Brachymesophalangie du V (2^{ème} phalange + courte) - Clinodactylie du V (V incurvé vers le IV) → Pli palmaires transverse → Pieds larges et courts ($\nearrow$ écart entre I et II avec sillon profond, <i>signe de la sandale</i>) → Pied de bot (= varus equin ; rare)
MALFO VISCERALES	Svt détectée en anténatal. Nécessite un bilan malformatif.	
	Cardiaques	50% des patients → Canal atrioventriculaire = fqte (≈50%) → Plus rare : - CIA ou CIV - Persistance canal artériel - ...
	Digestives	5% des patients → Sténose / atrésie duodénale (1/3 = trisomiq 21) → Maladie de Hirshprung (= aganglionose colique entrainant une obstruct°) → Mégacolon → Atrésie anale → Prolapsus rectal
	Rarement	→ Kératocone et cataracte congénitale → Pterygium colli (= <i>malfo du cou qui est court, large et bridé, quasi palmé</i>) → Omphalocèle → Sténose du pylore → Dysplasie de la hanche → Malfo vertébrale

EVOLUTION

→ **Acquisition motrices** progressive mais tjrs **en retard** par rapp à pop normale.

→ **Déficience intellectuelle** :

- = Principale morbidité de cette maladie
- QI = entre 25 et 75 ; 10% Ø autonomie de base et 10% à la limite de la N ; amélioré par meilleure PEC
- Toutes les fctions sont atteintes : ++ raisonnement abstrait
- Affectivité et sociabilité = conservées

→ **Tbs psy** : Anxiété, dépression

→ **Dvt staturo-pondéral retardé** et insuffisant (retard à l'âge osseux ; taille adulte = 1m50)

→ **Vieillisemnt rapide** ; Alzheimer vers 40ans

→ **Puberté retardée**. Fertilité féminine conservée ; ½ grossesse des mère T21= T21 et ½ = N. Paternité T21 = rare.

→ **Complications** : Cataracte précoce ; surdité ; hypothy ; diabète ; compression medullaire (intab atlanto-axoïdienne) ; caries dentaires

→ **Mortalité ↗ dans les 1ers mois** (si ∃ malfo cœur, visc ; se aux infect° virales ; hémopathies)

- Leucémie aigue 20 fois plus fréqte que chez les enfants N (≈ 1% malades)
- Médiande de survie est mtn de 50ans

→ **Σd dysmorphique s'atténue avec l'âge**

DIAGNOSTIC CHROMOSOMIQUE

Consentement éclairé des parents.

Réa par le caryotype réa sur les lymphocytes. Compte rendu en 3semaines.

FISH sur interphase ou PCR = tec plus rapide mais Ø info sur le type de T21

T21 peut ê libre, ou résultant d'une translocation déseq, homogène ou en mosaïque.

LIBRE ET HOMOGENE	47 chs, 3chs 21 independants et st id dans toutes les C. 95% des cas. Se produit par malségrégation méiotique en première division de méiose féminine (rôle de l'âge de la mère). Caryotype des parents = N, dans 1% on obs mosaïque très faible de T21 chez un des parents. Formule chsomique = 47,XY,+21 et 47,XX,+21
PAR TRANSLOCATION ROBERTSONIENNE	46chs, 2chs 21, 3^{ème} 21 = transloqué sur chs acrocentrique (13, 14+++, 15, 21 ou 22). 3% des cas. Tableau cli et pronostic id à T21 libre homogène. IMPERATIF faire caryotype des 2 parents : - N ½ das cas → = translocation de novo - ∃ translocation par fusion centrique chez l'un des parents (14-21 ou 21-22) → = translocation familiale, parents a 45chs dont le chs résultant de la translocation Robertsonienne. Formule chsomique : - Garçon si translocation 14-21 = 46,XY,der(14 ;21)(q10 ;q10),+21 - Parent sain porteur translocation 14-21 = 45,XX,der(14 ;21)(q10 ;q10)
EN MOSAÏQUE	2% des trisomies. ∃ C N et C aN → Signes cliniques = atténués = Accident post zygotique sur zygote trisomique et zygote N. → Malségrégation méiotique → C trisomique, C monosomique (éliminées) et C N Formule chsomique d'un G T21 mosaïque (présent 40/50 C) = 47,XY,+21[40],XY[10]
TRISOMIE PARTIELLE DU 21	= Csquence de translocation réciproques du 21. Région critique de T21 = situé en 21q22.3 → Tableau +/- cplet de T21

CONSEIL GENETIQUE

Pour un couple en gé : risque dépd de l'âge d la mère : Risq est en moyenne 1/700 mais :

- 1/1500 à 20ans - 1/900 à 30ans - 1/400 à 35ans - 1/250 à 38ans - 1/100 à 40ans - 1/30 à 45ans

Couple avec ATCD de grossesse T21 : Risq dpd âge et type de T21 retrouvé au caryotype :

- En cas de T21 libre, T21 par transloc de novo ou T21 en mosaïque → risq de récurrence ≈ 0,5-1%
- En cas de translocation familiale → Risque de récurrence varie selon sexe du porteur :
 - Père porteur → risq récurrence = 3-5%
 - Mère porteuse → risq récurrence = 10-15%
 - Découverte transloc chez un des parents → caryotype des frères et sœurs + enquête fam

Cas particulier : T21 par tranloc rob 21 ;21

- ∃ chez P 46chs, 2chs 21 ont fusionné et 1 est indépendant, si elle résulte d'une transloc familiale
→ Risque de récurrence = 100%

/!\ Pas des facteurs de risque /!\ :

- Âge du père
- Consanguinité
- Parenté au 2^{ème} ou 3^{ème} degré avec une P T21
- Exposition aux rayonnements

DEPISTAGE PRENATAL

= Det si le fœtus est à risque d'être atteint de l'affection recherché.

Objectif du DéPN = proposer le DiaPN que qd c'est justifié car c'est cher !!

MODALITES DU DEPISTAGE

→ **Consultation obligatoire** dns un centre de DéPN, information correcte sur l'objet de l'analyse et ses conséquences

→ **Recco** : 1^{er} trimestre grossesse (entre 11 et 13 semaines + 6jours)

- Mesure de la **clarté nucale** (si élargie ↗ risq T21)
- **Dosage marqueur sérique dans le sg maternel**
 - PAPP-A ↘ et βHCG libre ↗ par rapp à la N
 - PAPP-A et βHCG libre ↘ → marqueurs T13 et T18

→ **Dépistage = associé à l'âge maternel** pour calculer le « ris intégré » de T21

→ Si Ø au T1 → **Autres marqueurs peuvent ê dosés entre 15 et 18 semaines** :

- Taux α-foetoprotéine (AFP) et oestriol non conjugué (uE3) ↘ + HCG ↗
→ ↗ Risq T21

→ **Echo obligatoires du T2 et T3** peuvent dépister des signes morpho ou malformatifs :

- Intestion hyperécho (peut orienter ver mucoviscidose)
- Nuque épaisse (possible Σd de Turner)
- Foyer hyperecho intracoeur
- Hypoplasie des OPN (possible nanisme, achondroplasie)
- Retard de croissance ; os longs courts
- Malfo cœur ; digestive
- Ecartement du 1^{er} orteil...

DIAGNOSTIC PRENATAL

= Det si le fœtus est atteint de l'affection recherché.

→ Réa par **amniocentèse (15 et 17 SA)** ou **choriocentèse (10 et 13+6 SA)** ou ponction sg fœtal (rare)

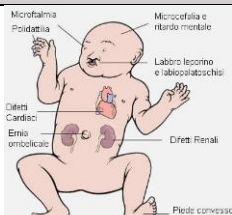
→ Tech de ref = **Caryotype fœtal après culture (amniocentèse ou choriocentèse)**

- Résultat en 3 à 3 semaines
- Tech peuvent ê asso (FISH ou PCR) pour résultat plus rapide (caryotype direct que sur choriocentèse)
- Permet de diag d'autres affections chsomiques

→ **Proposé que si grossesse à risque**, risque = élevé si :

- 1 des parents = porteur d'une translocat° éq fav une T21
- ATCD de grossesse à cazryotype anormal
- Risque intégré > 1/250 (correspond à F de 38 ans)
 - = Âge maternel + dépistage combiné associant marqueurs sérique et écho fœtale

TRISOMIE 13

GENERALITES		
≈ Σd de Patau Grave+++ et rare, 1/5000 à 1/10 000. ∃ influence de l'âge maternel dans son apparition. Sex ratio = 1 ; Accouchement à terme ou préterme.		
CLINIQUE		
Dysmorphie domine la symptomatologie.		
FACE	→ Fente labiopalatine bilatérale 71% → Hypotélorisme (cyclopie) → Microcéphalie très marquée (parfois méningocèle) ; aplasie du vertex → Malfo oculaires : μophtalmie bilat ; colobome (<i>anomalies dvt cristallin</i>) ; cataracte ; dysplasie rétinienne → Oreilles mal ourlées ; hélix martelé	
MEMBRES	Mains	→ Polydactylie cte → Doigts en flexion permanente
	Pieds	- Polydactylie - Pied en piolet - Pied bot
	Tronc	→ Diastasis des droits → Hernies → Spina bifida
MALFORMATIONS VISCERALES	Constantes et sévères Présence d'hémoglobine gower 2	
	Cerveau	Jamais normal. → Arhinencéphalie (<i>Ø ou hypoplasie des bulbes olfactifs</i>) → Holoprosencéphalie → Ø Hypophyse → Hypotonie ++, Ø réflexe archaïques
	CV	Constantes et graves sans types caractéristiques.
	Urinaires (50%)	- Kystes rénaux - Hydronéphrose - Méga-uretère - Hypoplasie
	Génitales	→ Utérus bifide → Pénis très petit, ectopie bilatérale
	Digestives	- Malrotations - Hernies
EVOLUTION		
→ Mort dans les heures ; survie moyenne < 3mois		
→ Dvt psychomot nul ; hypotrophie		
DIAGNOSTIC CHROMOSOMIQUE		
→ Trisomie libre : 47,XX,+13 ou 47,XY,+13 → Translocations de novo ou familiales (rare) = malségrégation d'une translocation robertsonienne entre 2chs du grpe D, svt t(13q ;14) - Si t(13 ;13) → 100% de malségrégation → ∃ formes de trisomie partielles		

TRISOMIE 18

GENERALITES	
≈ Σd d'Edwards 1/8000. L'âge maternel joue un rôle. Sex ratio : 2F/1G Petit poids de naissance (2200g) + hydroamnios frqt.	
	
CLINIQUE	
TÊTE	→ Crâne : petit, aplati transversalement, saillie occipitale en chignon et fontanelles très ouverte → Nez : court ; fin ; bien formé → Oreilles : implantées bas ; obliques en haut en arr ; peu ourlées ; partie sup pavillon pointu ; lobe adhérent → oreille de faume → Hypoplasie du maxillaire inf → Pente palatine ou labionarinaire 
MEMBRES	→ <u>Mbres sup</u> : - Position du « suppliant » du bras - Doigts en flexion ; II et V recouvre III et IV - Arches digitales ; Ø pli de flexion des doigts - Pli palmaire transverse ; +/- hypoplasie radiale uni ou bilat → <u>Mbre inf</u> : - Pieds bots fréquents
TRONC	→ Thorax étroit ; mammelons écartés ; sternum court → Abdomen hypotonique → Bassin étroit
MALFO VISCERALES	→ CV : cte → Urinaires : Reins en fer de cheval (1/3 cas) → Génitales : Ectopie testiculaire ; hypertrophie clitoridienne → Digestives : Hernies +++ (rares) → Osseuses : fqte : clavicule courte ; spina bifida ; lucaztion hanche ; aplasie rayon radial
TBs PSYCHOMOT	→ Hypotonie, parfois hypertonie qui se prolonge → Ø Réflexes archaïques
EVOLUTION	
→ Mort rapide, +++ les garçons → Ø Dvt psychomoteur	
DIAGNOSTIC CHROMOSOMIQUE	
→ Trisomies libres et homogènes +++ : 47,XX,+18 ou 47,XY,+18 → Cas de mosaïques raress +++	