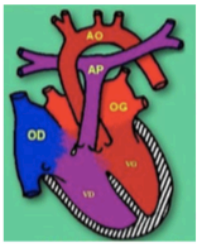
SEMINAIRE 1 – Fiches Conseil Génétique

I – TRISOMIE 21

- Trisomie la + fréquente : 1/2000 nouveau-nés
  - Diminution de la fréquence à la naissance due aux nouveaux moyens de dépistage
- Signes cliniques à la naissance :
  - Hypotonie
  - Dysmorphie
  - Anomalies des extrémités

Malformations viscérales

- Cardiaques : 50%
  - échographie cardiaque indispensable
  - canal atrioventriculaire (CAV) (50%), CIV, CIA
  - amélioration du pronostic avec progrès de la chirurgie



www.heartandcoeur.com

- Digestives : 12%
  - sténose duodénale (30-50% associées à la T21)
  - imperforation anale
  - maladie de Hirschsprung
- Urinaires : dilatation pyélocalicielle
- Hypothyroïdie : malformative ou transitoire
- Dysplasie de hanche

- **Retard mental :**
  - très variable, s'aggrave avec l'âge
  - QI moyen 40-50
- **Croissance :**
  - retardée
  - retard de maturation osseuse
  - tendance à l'obésité
- **Vieillissement :**
  - prématuré
  - Alzheimer précoce
- Leucémie

A) Diagnostic post natal : caryotype de l'enfant

- Trisomie libre (47 chromosomes): 95%
  - homogène : 92%
  - en mosaïque : 3%

Forme libre :
- Intervention de l'âge maternel
- Forme homogène : caryotype parental normal
- Forme en mosaïque : accident post zygotique

- Trisomie par translocation (46 ch.): 5%
  - 55% *de novo*

Forme transloquée :
- Clinique identique
- IMPERATIF : CARYOTYPE PARENTAL (le parent est porteur de 45 chromosomes dans ce cas)

(+ Trisomie partielle, rare+++)

B) Conseil génétique

➔ N'importe quel couple : dépend de **l'âge maternel**

➔ Couple avec ATCD de grossesse T21, dépend de l'âge maternel et du type de trisomie :
- Tri 21 libre (risque **récidive** : 1/100), translocation de novo (comme population G), T21 en mosaique (faible)
- Translocation familiale : 5% si père porteur, 15% si mère porteuse.

C) Dépistage prénatal = risque de T21 ?

Proposé systématiquement à toutes les FE lors de la consultation obligatoire dans un centre de DPN, conseillé au 1ER TRIMESTRE (11-13 SA) :

- **Mesure de la clarté nucale à l'échographie**
- **Dosage des marqueurs sériques maternels**

➔ = DEPISTAGE COMBINE DU 1er trimestre, que l'on associe à l'âge maternel pour calculer le « risque integré »

- **Dépistage combiné du 1er trimestre**
  - Age maternel
  - Clarté nucale rapportée à la LCC à l'écho du 1er trimestre
  - Marqueurs sériques du 1er trimestre
    - PAPP-A
    - hCGbeta
- **Dépistage du 2ème trimestre**
  - Age maternel
  - Marqueurs sériques du 2ème trimestre
    - AFP
    - hCGbeta
- **Dépistage séquentiel intégré du 2ème trimestre**
  - Age maternel
  - Marqueurs sériques du 2ème trimestre
  - Clarté nucale rapportée à la LCC à l'écho du 1er trimestre

D) Diagnostic prénatal = fœtus atteint de T21 ?

- T21 :
  - **affection d'une particulière gravité**
  - **survenant précocement dans la vie**
  - **non curable**

➔ Amniocentèse (15-17SA) ou choriocentèse (10-13 SA)
➔ **CARYOTYPE FŒTAL**
➔ **Que** pour les femmes avec grossesse à risque :

- Un des parents est porteur de la translocation équilibrée
- ATCD de grossesse à caryotype anormal
- Risque integré > 1/250 (dépend de l'âge maternel et du dépistage combiné)
- Signes d'appel échographiques

Autres trisomies complètes viables

Trisomie 13

Trisomie 18

II- SYNDROME DE TURNER (monosomie X)

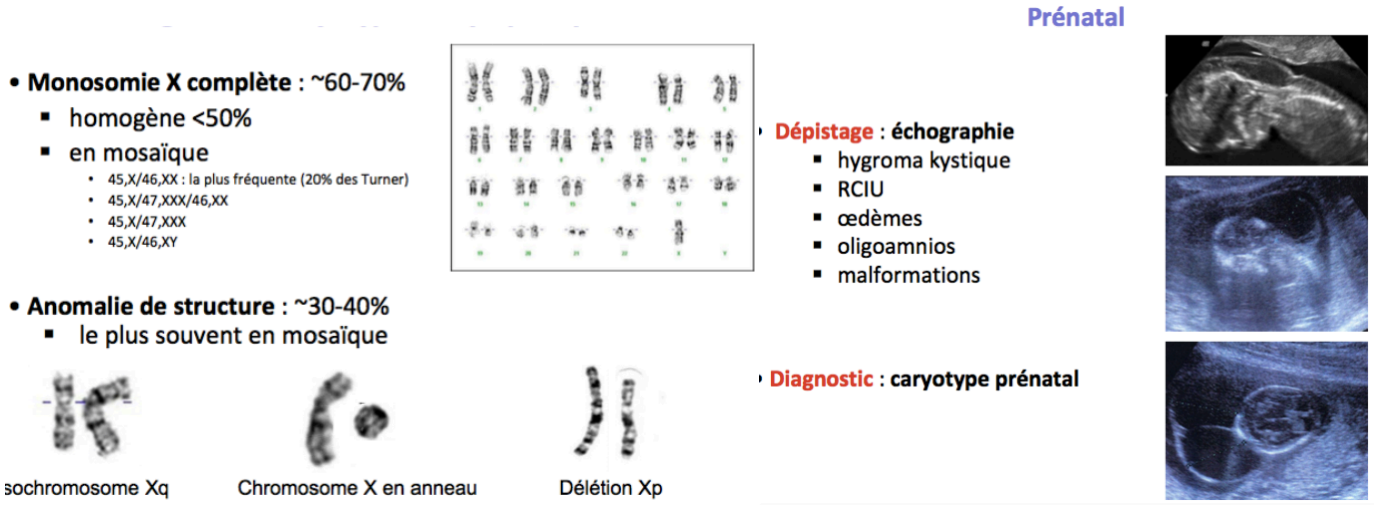
- Filles, 1/2500
- Malformations à la naissance / petite taille / impubérisme à l'adolescence, amenorrhée primaire / infertilité, amenorrhée secondaire
- Malformations viscérales : coarctation de l'aorte (30%), rein en fer à cheval/unique (20%)
- Complications : HTA, surdité, DT2, hypothyroidie, obésité, gonadoblastome
- PAS de retard mental
- Ttmt : symptomatique (hormone de croissance, oestrogènes, don d'ovocytes)

A) Diagnostic à la naissance

B) Diagnostic post natal

➔ **Caryotype** après consentement de la patiente (parents si mineure)
- < ½ : **monosomie X complète et homogène** (80% : chromosome restant est maternel)
- **Mosaïque** (45X, 46 XX : 20%), tableau pouvant être incomplet
- Anomalie de structure X : **isochromosome Xq (15%)**, anneau de l'X, délétion bras court de l'X portant PAR1

+ recherche au caryotype d'un chromosome Y partiel ou complet en mosaïque (risque ++ de gonadoblastome)
+ chez les femmes à 2X, l'un des chromosomes est inactivé, la symptomatologie est due à l'haploinsuffisance des gènes de la région PAR1



C) Conseil génétique : **ACCIDENT**, RISQUE DE RECURRENCE CF POP GENERALE (pas d'enquete fam)

III – SYNDROME DE KLINEFELTER (XXY)

- 1/600 garcons
- **Hypogonadisme hypergonadotrophique** chez un garçon longiligne, macroskèle, avec parfois une gynécomastie
- Atrophie testiculaire et CSS peu developpés
- **Azoospermie et stérilité** +++ (pas de cellules de la lignée germinale)
- Ttmt : sympto (testostérone, ICSI)

-> Diagnostic chromosomique sur caryotype : 80% 47 XXY
Conseil génétique **: ACCIDENT** (pas d'enquête familiale)

IV- TRANSLOCATIONS RECIPROQUES

⇨ **Echange mutuel de segments chromosomiques entre deux chromosomes différents -> on obtient 2 chromosomes remaniés appelés DERIVES (équilibré)**

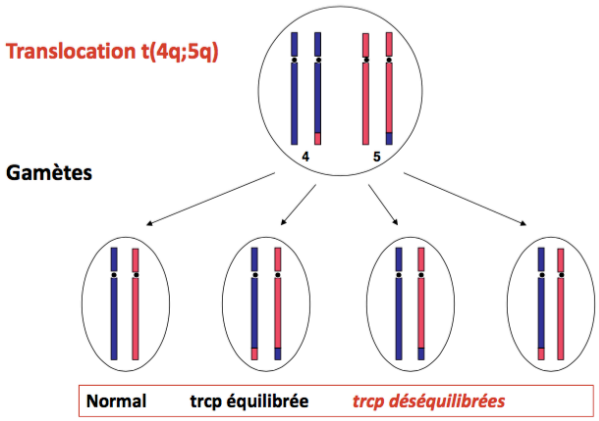
- De novo
- Ou hérité **(70%) : familiale** (transmission par un parent porteur)
- Le + svt : remaniement équilibré sans expression phénotypique chez le porteur, mais risque d'avoir un enfant avec un déséquilibre par mal ségrégation méiotique.

Découverte :

- Fausses couches répétées
- Enfant anormal porteur d'un déséquilibre
- Stérilité masculine
- Pb de reproduction
- Sujet à phénotype anormal

Ségrégation :

- Alterne : transmission de chromosomes normaux, ou de chromosomes porteurs de la translocation EQ (les 2 DERIVES) -> ENFANTS NORMAUX PORTEURS OU NON
- Adjacente 1, Adjacente 2, Adjacente 3-1 : transmission d'UN SEUL des deux dérivés -> TOUS LES GAMETES SONT DESEQUILIBRES



V- TRANSLOCATIONS ROBERTSONIENNES

⇨ **Fusion entre deux bras longs de 2 chromosomes acrocentriques : 13,14,15,21,22 (équilibré)**

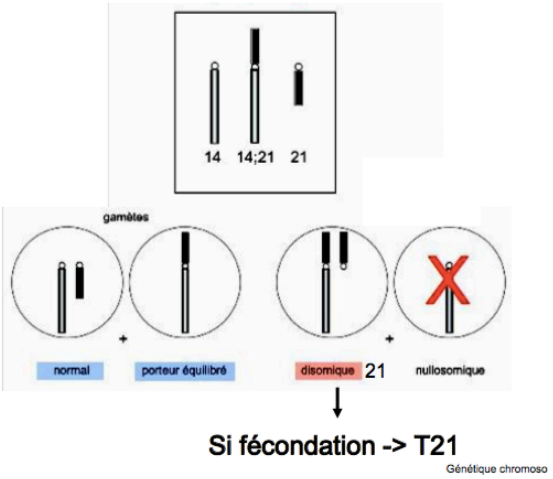
- + FR : t13,14 (risque disomie uniparentale) et t14,21 (risque T21)
- Risques pour la DESCENDANCE

Ségrégation :

- > ½ des gamètes sont déséquilibrés en théorie, les produits de conceptions ont alors :
- soit un CARYOTYPE NORMAL
- soit une TRANSLOCATION EQUILIBREE
- soit un ETAT DESEQUILIBRE (FCS, mort fœtale, ou enfant anormal)
    - Alterne : gamètes NORMAUX et gamètes PORTEURS de la translocation EQUILIBREE
    - Adjacente : DEUX gametes DISOMIQUES et DEUX gametes NULLOSOMIQUES

Risque de descendants déséquilibrés :

- 3% si translocation détectée chez un sujet équilibré
- 20% si translocation détectée chez un sujet déséquilibré
- Plus de transmission si femme porteuse ++



VI- INVERSIONS

- Hérité ou de novo
- Equilibré, mais recombinaison anormale à la méïose possible
- Péricentrique avec 1 cassure sur chaque bras : production de gamètes déséquilibrés possible (aneusomie de recombinaison)
- Paracentrique avec 2 cassures sur le meme bras (habituellement non viable)

VII- DELETIONS

- **DESEQUILIBRE** (monosomie partielle : perte d'un segment interstitiel ou terminal) : haploinsuff
- De novo 90%, malségrégation d'un remaniement parental équilibré dans les autres cas

➔ Enfant anormal avec caryotype suspect : **proposer un caryotype au 2 parents**

➔ **DPN :** sur biopsie du trophoblaste avant 14 SA

A) Délétion 4p = Sd. WOLF HIRSCHHORN

- Retard de croissance et mental
- Dysmorphie en casque de guerrier grec
- Anomalies de la fermeture médiane (fentes, malformations cardiaques, hypospadias)

B) Délétion 5p = maladie du CRI DU CHAT

- Retard mental, hypotrophie
- Dysmorphie : microcéphalie, hypertélorisme, épicanthus…
- Cri caractéristique disparaissant dans l'enfance

VIII- CHR EN ANNEAU

- DESEQUILIBRE
- Intrachromosomique
- De novo +++

➔ Double monosomie terminale, structure instable, phénotype anormal

IX- MICRODELETIONS (<5Mb : cryptiques)

- Diagnostic par **FISH** +++ de syndromes cliniques connus
- Maladie due à l'**HAPLOINSUFFISANCE** des gènes
- Le + svt sur des régions **d'instabilité génomique**, des séquences répétées, REPs, LCRs…favorisant les mésappariements et les crossing-over inégaux
- Régions subtélomériques : retard mental, syndrome malformatif

A) Microdélétion 22q11

- **De novo 90%**
- Malformations dues à des anomalies des ARCS BRANCHIAUX
    - Dysmorphie faciale, insuffisance vélaire ou fente, TR apprentissage et psy
    - Malformations viscérales : cardiopathie cono-troncale, anomalies thymiques ou des parathyroides
- 2 syndromes : DiGeorge (DGS) et Vélo-Cardio-Facial (VCFS)

DiGeorge :

- Cardiopathie conotroncale : IAA, TAC, TF
- Hypocalcémie, convulsions NN
- Déficit immunitaire
- Dysmorphie faciale discrète, doigts et orteils longs

VCFS :

- Fente palatine, voix nasonnée
- Cardiopathie cono troncale
- Dysmorphie faciale caractéristique, doigts et orteils longs
- TR apprentissage, psy

Conseil génétique :

- DPN : in utero à l'écho, IMG possible
- Systématique si ATCD de grossesse à anomalies

B) Syndrome de Prader-Willi et Angelman (15q11q13)