

## **Problèmes posés par les maladies génétiques.**

**(item 31)**

### **Objectifs :**

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.

### **Rappel :**

#### **I. 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 foetal).

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.

#### **II. Les maladies monogéniques**

Les affections connues dues à des mutations d'un seul gène sont environ 6 000 à ce jour. Certaines sont fréquentes: la mucoviscidose atteint 1 sujet sur 2500 en France métropolitaine, la drépanocytose affecte un 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.

Elles résultent de l'altération (mutation) d'un seul gène et présentent un caractère héréditaire. Chaque gène est donc 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 et 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 et récessif(ve) quand il ne s'exprime qu'à l'état homozygote.

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

##### 1° Hérité 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 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° Hérité récessive autosomique :

La probabilité d'avoir un enfant atteint, c'est à dire homozygote pour le gène muté est de ~ (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° Hérité 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.

**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.

**I. Quels sont les différents types d'anomalies chromosomiques ?**

1- 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 n° 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 Il existe également les triploïdies: 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 : 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,

Lorsque plusieurs chromosomes sont concernés, on peut observer des échanges de fragments entre deux chromosomes, ce sont les translocations. 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.

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. Une jeune femme vient de donner naissance à un petit garçon. Son enfant est très hypotonique dès la naissance. La sage-femme suspecte qu'il soit porteur d'une trisomie 21. Quels sont les signes cliniques à la naissance ? Existe-t-il d'autres anomalies morphologiques à rechercher ?**

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 ligamentaire et une hypotonie. La peau est sèche et marbrée. Les membres sont courts, Les mains et les pieds sont courts et trapus, avec des doigts courts. Il existe un pli palmaire unique au niveau des mains avec une brachymésophalangie et une clinodactylie du 5<sup>ème</sup> doigt. Il existe un espacement important entre les 2 premiers orteils et un sillon profond sur la plante des pieds. La musculature abdominale est hypotonique et les hernies sont fréquentes.

L'enfant présente une dysmorphie faciale caractéristique :

Microcéphalie (petite tête), avec un occiput aplati; le visage est lunaire, arrondi de face et plat de profil, la nuque est courte,

Les fentes palpébrales sont obliques en haut et en dehors et il existe un hypertélorisme et repli de peau (épicanthus) au niveau de l'angle interne de l'œil. L'iris présente un anneau de petites taches blanches autour de la pupille, les taches de Brushfield,

Le nez est triangulaire, la racine du nez aplatie due à l'aplasie des os propres du nez. Les conduits nasaux sont très étroits,

Les oreilles sont petites, mal ourlées, asymétriques, basses implantées. Le conduit auditif externe est étroit,

La bouche est petite, le plus souvent ouverte traduisant une hypotonie de la musculature de la mandibule, les lèvres en chapeau de gendarme et épaisses. Il existe une macroglossie et une protrusion de la langue, responsable d'une hypersialorrhée. Les malpositions et anomalies dentaires sont très fréquentes.

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.

Les malformations cardiaques sont les plus fréquentes (1/4 des cas), elles sont souvent inopérables ou responsables d'insuffisances cardiaques, nécessitant un suivi cardiologique souvent accompagné d'un traitement médicamenteux. Parmi les plus fréquentes: canal atrio-ventriculaire, CIV., CIA., persistance du canal artériel,

Les malformations digestives (sténose duodénale, imperforation anale. ...) sont également fréquentes,

Les anomalies oculaires également présentes: cataracte, myopie, strabisme.

**III. Le couple vous interroge sur l'évolution et les complications. Quelles sont vos réponses ?**

Les complications sont, pour certaines d'entre elles, responsables de sur handicap :

Infections fréquentes : ORL, pulmonaires cutanées...

- Complications orthopédiques liées à l'hypotonie: scoliose, luxation de vertèbres cervicales,
- Complications hématologiques : leucémies quinze fois plus fréquentes, de mauvais pronostic,
- Complications thyroïdiennes : hypothyroïdie+++ , 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 psycho affectif et éducatif mais aussi, par des problèmes de santé tels que l'hypothyroïdie (voir plus loin) 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,

Diminution de la sensibilité: Ces enfants expriment peu la douleur physique,

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,

Affectivité : Très développée voie 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...,

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.

- 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.

Viellissement prématuré : Environ 15% des trisomiques 21 sont encore en vie après 50 ans. Il existe souvent des anomalies caractéristiques de la maladie d'Alzheimer.

#### IV. Quelle Prise en charge envisagez-vous ?

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 surhandicap ( 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.

Faq 5 - La belle-soeur de cette jeune mère est en début de grossesse. Elle est inquiète. Quels conseils et informations, lui donnez vous ?

L'information va dépendre du résultat du caryotype du nouveau-né trisomique. Il s'agit d'une trisomie 21 libre.

C'est l'anomalie habituelle (95 % des cas) correspondant au caryotype 47XY,+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 foetal est néanmoins proposé en cas de nouvelle grossesse car le risque de récurrence 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 (2-3 % des cas) : le sujet trisomique à 46 chromosomes. Il existe 2 chromosomes 21 indépendants et le troisième est transloqué sur un autre des acrocentriques (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 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.

## V. Quel est le diagnostic prénatal de la Trisomie 21 aujourd'hui ?

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

Les indications du caryotype foetal sont bien définies :

- Age maternel > 38 ans,
- Antécédent d'anomalie chromosomique (enfant précédent atteint, translocation équilibrée chez l'un des parents),
- Anomalie échographique foetale quelque soit le terme,

Risque de T21 estimé > 1/250 après étude des marqueurs sériques maternels.

- Chez la femme jeune (< 38 ans), sont proposé pour le dépistage de la T21 :
- Mesure de la nuque foetale entre 11 et 13 SA,
- Etude des marqueurs sériques maternels entre 14 et 18 semaines d'aménorrhées et prochainement au premier trimestre,

La recherche de signes indirectes à l'échographie morphologique faite entre 21 et 23 SA.

Deux méthodes sont à notre disposition en début de grossesse pour analyser le caryotype foetal :

- La biopsie de trophoblaste ou choriocentèse (voir annexe)
- L'amniocentèse (voir annexe).

Remarque : Tout diagnostic prénatal soulève des QCMs éthiques, morales et religieuses qui devront être intégrées dans l'entretien avec le couple ; en effet, la découverte d'une anomalie foetale soulève la QCM de l'interruption médicale de grossesse. Elle est possible sur le plan légal en France quel que soit le terme de découverte de l'anomalie. La décision d'accepter une I.M.G. est sous la dépendance des centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal.

Avant d'envisager une grossesse, un couple consulte après la naissance d'une nièce porteuse d'une mucoviscidose. Ils sont inquiets pour leur nièce et souhaiterait savoir s'ils risquent de transmettre cette maladie.

La mucoviscidose :

Il s'agit d'une pathologie généralisée des glandes exocrines, 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 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-mol/l, répété plusieurs fois. Le dépistage néonatal est possible par dosage de la trypsine 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 200 000 naissances) et chez les orientaux.

Avant de porter ce diagnostic, certains diagnostics auront été 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 : corps étrangers bronchiques, reflux gastro-oesophagien, dysplasie broncho-pulmonaire, déficit en IgA sériques, déficit en alpha-1-antitrypsine, malformations broncho-pulmonaires, maladie des cils immobiles (maladie de Kartagener), 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, hippocratismes digitaux, pneumothorax, sinusite chronique, polyposse nasale. Trois germes pathogènes sont principalement responsables de suppuration bronchique: le staphylocoque doré, l'*Haemophilus influenzae*, et surtout le *Pseudomonas aeruginosa*. L'atteinte broncho-pulmonaire évolue par poussées et aboutit à une dénutrition,

Les manifestations digestives se présentent sous la forme d'ileus méconial dans 10% des cas, d'ileus stercoral, d'invagination intestinale, de prolapsus rectal, de diarrhée chronique, de stéatorrhée, de diabète insulino-dépendant par fibrose pancréatique, de reflux gastro-oesophagien. Les manifestations hépatiques sont à type d'ictère rétionnel et de cirrhose de type biliaire,

Les autres manifestations possibles sont une hypotrophie pondérale, des oedèmes, une perte accrue de sel, une myocardiopathie non obstructive, une arthropathie,

Les manifestations génitales comprennent une stérilité masculine par atrésie 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 para-médicale (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 (Fer, Zinc, Sélénium), une supplémentation en chlorure de sodium, et en extraits pancréatiques,

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, fluidifiants, anti-inflammatoires, vaccins, immuno-modulation, chirurgie pulmonaire,

Dnase, amiloride, UTP, thérapie génique, pharmacologie spécifique de CFTR représentent les perspectives thérapeutiques. la transplantation pulmonaire, voire hépatique, est un recours ultime dans les formes avancées.

Risque de transmission de la maladie

Rappel :

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 DF508 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 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 soeurs 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. 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 chorales à 11-12 semaines d'aménorrhée pour étude de l'ADN foetal ( à condition que les mutations en cause aient été identifiées chez le sujet atteint au préalable).

N.B. : Le dépistage néonatal systématique permettant une prise en charge ultra- précoce est mis en place en France en Septembre 2001.

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.

## **VI. A l'occasion d'explorations pour retard mental sévère chez un petit garçon de 5 ans, le diagnostic de syndrome de l'X fragile est porté. A quelle anomalie génétique, correspond ce syndrome ?**

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 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.

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 a 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 a mutation et apparition du syndrome. 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.

## **VII. Quel est le tableau clinique d'un enfant présentant un syndrome de l'X fragile ?**

Il comporte :

Dysmorphie faciale : macrocéphalie, 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,

Macroorchidie,

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 sub-normale 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. Evitement du regard. Stéréotypie des mains: "battent des ailes". Difficultés à entrer en relation, conduites d'évitement. Plus rarement conduites anti-sociales avec agressivité. Ce comportement bien particulier est souvent confondu avec un autisme. A vec le temps, il se modifie et n'est plus reconnu chez l'adulte, Anomalies associées: scoliose, hyperlaxité ligamentaire, épilepsie fréquente.

## **VIII. Quelle est la prise en charge envisageable ?**

Pas de traitement curatif,

Nécessité d'une identification précoce du syndrome pour une prise en charge multi-disciplinaire précoce et adaptée ( éducation spécialisée, orthophonie, psychomotricité, ergothérapie).

## **IX. Quel conseil génétique peut être donné ? Et comment envisager le diagnostic prénatal ?**

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 retrouvés 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 hérité de son père ou de sa mère.

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

**Points essentiels**

**La plupart des anomalies chromosomiques sont accidentelles (98%), non liées à un remaniement chromosomique hérité d'un des parents.**

**Les anomalies de nombre et de structure sont fréquentes. Neuf fois sur dix, un déséquilibre entraîne un avortement spontané sans conséquence ultérieure.**

**Les deux principaux éléments de suspicion de la T21 à la naissance sont l'hypotonie axiale et la dysmorphie faciale.**

**Les principales indications de prélèvements ovulaires sont un âge maternel > 38 ans, un antécédent d'anomalie chromosomique (enfant précédent atteint, translocation équilibrée chez l'un des parents), une anomalie échographique foetale quelque soit le terme et un risque de T21 estimé > 1/250 après étude des marqueurs sériques maternels.**

**La mucoviscidose est la maladie héréditaire la plus fréquente (1 sur 2000 à 1 sur 3500). Son expression de la maladie est très polymorphes allant de formes mineures jusqu'à des formes graves entraînant un décès en période néonatale.**

**Le syndrome de l'X fragile est une maladie liée au chromosome X ; c'est la deuxième cause de retard mental génétique après la trisomie 21 et la première cause de retard mental héréditaire.**

**Lorsque l'anomalie chromosomique est transmise par les femmes, elle s'aggrave progressivement au fur et à mesure des générations,**

**La présence d'une mutation complète entraîne un retard mental chez 100% des hommes et 60% des femmes.**