

UE5 GENETIQUE C5
4/12/12 15h30-17-30
Pr A. Verloes
RT: Océane GAIGEOT
RL: Samantha DENIS

C5: PATHOLOGIE CHROMOSOMIQUE CONSTITUTIONNELLE

Le Pr A. Verloes m'a dit qu'il n'avait jamais posé de question à l'examen dont la réponse n'était pas sur ses diapos.

I-NOMENCLATURE

II-LA TRISOMIE 21

- 1) Etiologie
- 2) Epidémiologie
- 3) Histoire anténatale
- 4) Principaux signes
- 5) Eléments du conseil génétique
- 6) DPN

III-LE SYNDROME DE KLINEFELTER

- 1) Caryotype
- 2) Epidémiologie
- 3) Présentation du syndrome
- 4) Traitement

IV-LE SYNDROME DE TURNER

- 1) Incidence
- 2) Intelligence
- 3) Développement
- 4) Cytogénétique
- 5) Traitements

V-LES MICROREMANIEMENTS

- 1) Les microremaniements récurrents
- 2) Les microdélétions/duplications non récurrentes: de 16p11.2

I-NOMENCLATURE

Principes de la nomenclature:

Il est important de la comprendre car les résultats nous seront rendu sous cette forme, sans images du caryotype. Cette nomenclature est internationale et subit de nombreuses mises à jour qui permettent de rendre compte des progrès techniques.

(Pour l'examen, il pourra nous être demander d'expliquer un résultat)

- Pour un **caryotype normal** on a:
 - d'abord le nombre total de chromosomes visibles
 - suivit des chromosomes sexuels.

on aura donc:

- 46,XY (46 chromosomes dont un X et un Y) s'il s'agit d'un homme
- 46,XX si il s'agit d'une femme.

Pour décrire un caryotype en CGH array:

arr: résultat d'une puce

(1-22)= 1 jeu d'autosomes=ensemble des chromosomes non sexuels apportés par chacun des parents

(1-22, X)= un jeu de chromosome= ensembles des chromosomes apportés par chacun des parents

x 1, x 2, x 3... Nombre de copies de la région entre ()

Pour un homme normal on aura donc: arr (1-22)x2 (XY)x1

et pour une femme normale: arr (1-22,X)x2

- En cas d'**anomalies du nombre de chromosome**:

47, XX, +21 correspond à une fille trisomique 21 libre

Si on a des mosaïque on note les différentes formes observées, par exemple: 45,X/46,XX

Pour le syndrome de Klinefelter on aura: 47, XXY

Pour le syndrome de Turner on aura: 45,X (et non pas: 45,X0)

- Dans le **cas d'anomalies chromosomiques: délétion ou duplication**

On précise simplement, derrière la virgule, les anomalies observées. La 2ème () correspond aux points de cassures. del pour délétion; dup pour duplication

-pour une délétion terminale: del(n° chrom)(Brasbande)

-pour une délétion interstitielle: del(n° chrom)(BrasbandeBrasbande)

(si plusieurs chromosomes concernés, on les sépare par un «;»)

46, XY, del(5)(p12pter)

-XY: il s'agit d'un garçon

-46: qui a 46 chromosomes

-del(5): qui présente une délétion sur son chromosome 5,

-(p12pter): allant de la partie 12 (lire «1 2») du bras court (p) à la fin du bras court (ter= terminal).

en Fish:

46,XY,ish del(7)(q11.23q11.23)(ELN-)

-XY: ici on a un homme

-46: avec 46 chromosomes

-ish: hybridation in situ; indique que le résultat a été trouvé en FISH

-del(7): avec une délétion sur le chromosome 7

-(q11.23q11.23): dans son bras long (q) qui va de la bande q11.23 à la bande q11.23 (le point de départ et le point d'arrivée sont dans la même bande: petite délétion)

-(ELN-): nom des sondes testées, (Ici la sonde ELN marque un segment qui à été délété)

En array: L'intérêt est de préciser quelle est la première sonde qui se trouve dans le fragment cassé et la dernière sonde, en précisant exactement la position de cette sonde au nucléotide près.

46,XX,arr 17p13.3(2,094,659-2,570,897)x1

C'est une fille, 2 chromosomes X, étudiée par CGH array, dans la région 17p13.3 on a une délétion (car la région n'est présente qu'une fois: x1) du segment de chromosome qui part du nucléotide 2,094,659 jusqu'au nucléotide 2,570,897. Cela nous permet, à partir de bases de données sur internet, de connaître les gènes concernés par la délétion.

46 XY arr 8p23.1p21.1(12,489,697-27,467,648)x3

Un homme avec une duplication (car la région est présente en 3 exemplaires: x3) qui s'étend du nucléotide 12,489,697 au nucléotide 27,467,648. On a une duplication d'environ 15Mb sur deux bandes différentes, qui se verra au caryotype.

- Dans cas des **translocations équilibrées:**

-Robertsonienne: 45,XY,t(15;21)(q10;q10): On a un garçon qui une translocation entre les chromosomes 15 et 21, il a 45 chromosomes, les points de cassures se trouvent sur les régions q10 du chromosome 15 et q10 du chromosome 21.

-Réciproque: 46,XY,t(5;20)(q12.1;p13.1): On a un garçon avec 46 chromosomes, il a une translocation entre la région q12.1 du chromosome 5 et la région p13.1 du chromosome 20.

Dans la 2ème parenthèse on met un «;» lorsqu'il s'agit des régions appartenant à des chromosomes différents et un espace lorsque les deux régions sont sur le même chromosome.

- Dans le cas des **translocations déséquilibrées:**

-Réciproque: 46,XX, der(5) t5(;20)(q12;p13): Une femme avec 46 chromosomes, le chromosome 5 est anormal (der) car il a subi une translocation de sa région q12 avec la région p13 du chromosome 20.

Rq: Der(5) indique le chromosome anormal, qui dérive du 5 (càd que le centromère du 5 est présent)

II- LA TRISOMIE 21

Reste une des maladies génétiques les plus fréquentes, qui est toujours la 1ère cause de retard mental d'origine génétique.

1-Etiologie

- La majorité des T21 (95%) sont des **trisomies libres** (= avec un chromosome surnuméraire).
- Un petit nombre de sujets (3%) présenteront une **mosaïque 46,XX/47,XY, +21** avec des proportions variant d'un organe à l'autre. Ainsi sur le plan du phénotype on peut avoir des individus totalement trisomiques dans leur apparence ou n'importe quel état intermédiaire jusqu'à pas du tout. Cependant la gravité de la maladie n'augmente pas avec le pourcentage de cellules trisomiques dans le sang.
- Un petit nombre de trisomies 21 sont le résultat de **remaniements chromosomiques** qui se passent pendant la distribution:
 - Translocation robertsonienne 2%**: un morceau d'un chromosome 21 dérivé d'une translocation est lié à un autre chromosome (13, 14, 15, 21, 22...); on a donc des sujets avec 46 chromosomes car le chromosome 21 surnuméraire n'est pas libre.
 - Translocation réciproque déséquilibrée (<<1%)**: entre les bras longs du chromosome 21 et un autre chromosome.

Dans les deux premières situations ce sont des erreurs de la méiose, des accidents de la reproduction, a priori les parents ne sont pas porteurs. Elles ont donc une apparition sporadique. Les seules formes familiales de T21 sont celles où il y a translocation. Dans 50% des cas une translocation déséquilibrée chez un enfant T21 peut-être équilibrée chez un de ces parents. Le message qu'il faut retenir est donc qu'il ne sert à rien de regarder le caryotype des parents d'un enfant T21 libre, mais qu'il faut le faire pour ceux d'un enfant T21 avec translocation car un des deux peut être porteur d'une translocation.

2-Epidémiologie

Il y a un trisomique pour 700-800 naissances (hors DPN). La fréquence de la trisomie 21 à la conception augmente car les femmes font des enfants de plus en plus tard.

A l'heure actuelle le Diagnostic Pré Natal permet d'identifier 80-90% des T21. La moitié des grossesses T21 seront interrompues. L'autre moitié ce sont soit des ratés du DPN, soit des grossesses qui ont souhaitées être maintenues pour des raisons philosophiques, éthiques ou autre. Donc en gros seulement la moitié des T21 arrive au terme de la grossesse. L'incidence en France est donc d'environ **1/2000 naissances** ce qui en fait donc une maladie rare. La prévalence est de 1/3000 et est en augmentation grâce à l'amélioration de la survie (espérance de vie actuelle des T21: 50-60ans).

3-Histoire anténatale

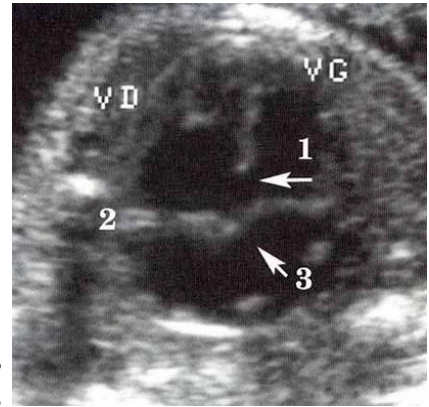
Environ 1/3 des T21 vont mourir spontanément avant la naissance (à partir de 11 semaines ++)

Le dépistage se fait à l'échographie:

-apparition au cours du T1 d'un **oedème au niveau de la nuque** (clarté nucale) qui donne une zone anéchogène (entre l'hyperéchogénéité de la peau et celle du muscle) Ce signe est non spécifique mais presque constant dans la T21.

-présence de **malformations cardiaques** diverses (50% des T21): la plus fréquente, correspondant à la moitié des cardiopathies du T21 (et donc présentée par ¼ des T21), est la **communication inter-ventriculaire** (image flèche 1) (et inter-auriculaire; image flèche 2). Il n'y a pas une valve tricuspide et une valve mitrale, mais il y a une seule valve qui est la fusion des deux: une valve atrio-ventriculaire et des communications de part et d'autre, cela s'appelle le canal atrio-ventriculaire, c'est une malformation qui est grave mais qui est compatible avec la vie pendant un certain temps (quelques années), et qui est parfaitement opérable. Ces cardiopathies ne sont évidemment pas spécifiques.

-**atrésie du duodénum** (10% des T21): à l'échographie on voit typiquement deux poches de liquide correspondant à l'estomac et à une partie du duodénum (tous deux dilatés).



4-Signes principaux de la T21

- A la naissance

On observe constamment une **hypotonie**. Les T21 ont de plus un **faciès typique**, bien que discret, avec des paupières trop obliques en haut et en dehors (fentes palpébrales), des yeux écartés, un visage rond, un épicanthus (replis de peau allant de la paupière supérieure au nez, à l'origine des yeux bridés), la racine du nez déprimée, une langue protruse (impression accentuée par l'hypotonie), un petit nez, un petit menton,, de petites oreilles rondes et un visage plat de profil.



Un autre signe présenté est le **pli palmaire transversal unique** (du en partie à une main courte) mais qui n'a pas une grande valeur diagnostique car est présent chez 3% de la population générale.

- Développement

Le développement des enfants trisomiques est extrêmement variable, en gros ils ont la même courbe de QI que dans la population générale mais avec **50 points de QI en moins**. Ils ont donc un QI de 20 à 80 avec une moyenne se situant à 40-50. Les **2/3 acquièrent la lecture** (avec difficultés) ce qui leur donne finalement une bonne indépendance (faire les courses...).

On a actuellement aucun moyen de prédiction à la naissance sur la sévérité de la maladie.

- Adulte

On retrouve le même faciès si ce n'est l'apparition d'un **prognathisme** (la mâchoire devient plus importante) et un allongement du visage (du à une hypoplasie de l'étage moyen de la face). Ils ont de plus une démarche particulière.

La T21 prédispose génétiquement à plusieurs pathologies qui sont importantes à connaître car le patient ne pourra pas toujours décrire son état du fait de sa déficience intellectuelle:

-**obésité**, accentuée par la faible activité physique des T21 et parfois par l'hypothyroïdie.

-**diabète**

-**cataracte**

-**troubles de la thyroïde**: hypothyroïdie et thyroïdite (>50%).

Les T21 sont cependant relativement protégés des cancers.

Il faut anticiper ces pathologies pour améliorer la prise en charge.

On observe de plus une évolution vers la **maladie d'Alzheimer**, le gène APP se trouvant sur le chromosome 21. 100% des T21 ont une maladie d'Alzheimer histologique à 50 ans. Cliniquement, on observe une dégradation des performances chez plus de 50% des T21 de plus de 50ans (plus tôt que l'Alzheimer standard). Dégradation accentuée par la disparition de leurs parents (ou entourage proche).

Les femmes T21 sont fertiles et ont un risque de 1/3 de transmettre la T21. Les hommes trisomiques ont probablement une fertilité très réduite du fait d'une sclérose testiculaire, on a moins d'informations sur la descendance des hommes T21.

5-Eléments du conseil génétique

Le risque a priori de T21 dépend de l'âge maternel

-20ans: 1/1200

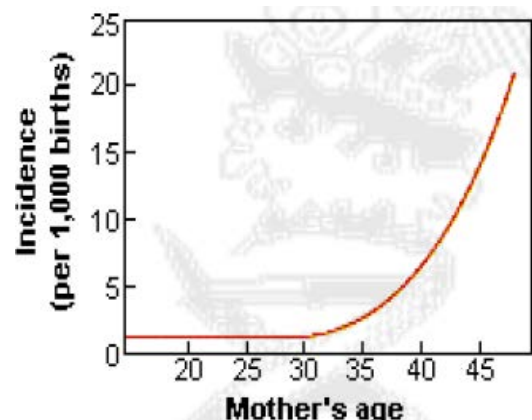
-30ans: 1/900

-35ans: 1/350

-40ans: 1/100

-45ans: 5/100

-à partir de 45ans augmentation de 1%/an



On ne connaît pas bien la cause de ce phénomène, mais l'explication la plus raisonnable est que la méiose chez les femmes commence dans leurs ovaires quand elle sont encore foetus dans le ventre de leur mère, donc pour une femme de 50 ans, ses ovules auront mis 50 ans à terminer leur méiose, le risque d'erreurs est alors plus important. Cela n'a jamais été formellement démontré.

Le risque de récurrence est de 1% pour une trisomie libre ou une translocation de novo. Le seul cas

où la récurrence est élevée est si un des parents est porteur d'une translocation.

6-Diagnostic pré natal

Le DPN de nos jours repose sur plusieurs stratégies:

-approche échographique: clarté nucale et malformations cardiaques et digestives au 2ème trimestre => pas de signe pathognomonique

-caryotype foetal:

-**amniocentèse**: (émettre des limites: avant elle était remboursée et conseillée pour les mères de plus de 38 ans, avec l'augmentation de l'âge au moment de la conception c'est maintenant impossible)

-**trophoblaste**

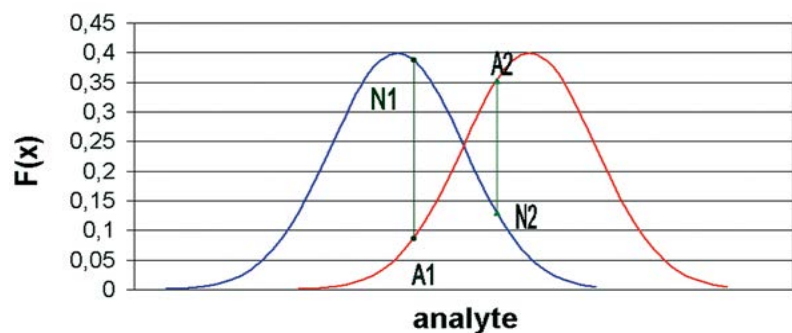
Evaluation des femmes à risque:

- Clarté nucale *de préférence* entre 11 et 14 SA (foetus 45-85 mm)
- Anomalie de la physiologie placentaire (les placentas de T21 n'ont pas exactement les mêmes capacités métaboliques que les placentas des enfants normaux): dosage du sérum maternel.
 - 1er trimestre (11-14 SA)
 - **PAPP-A** (Protéine plasmatique placentaire de type A) < N
 - **β HCG** maternel > N pour le terme
 - 2e trimestre (14-18 SA)
 - **α-foetoprotéine** sérique maternelle < N (si >> : spina bifida)
 - **β HCG** maternel > N pour le terme
 - **Oestriol** libre < N

Ces paramètres ne sont pas discriminants:

(courbe de gauche: variation normale du βHCG pendant la grossesse; courbe de droite: variation du βHCG chez T21)

On observe un décalage significatif mais qui n'est pas exploitable à titre individuel, car les courbes se chevauchent très largement.



Il faut donc passer par un calcul statistique qui calcule un risque:

Calcul intégré (Age + marqueurs + clarté nucale)

Le dosage des marqueurs permet ainsi d'ajuster le risque *a priori* obtenu par l'âge maternel.

Depuis 3-4ans on combine les éléments: pour calculer le risque qu'une femme soit enceinte d'un enfant T21 on va utiliser son risque de base (lié à l'âge) que l'on module par les marqueurs du 1er et 2ème trimestre et par la clarté nucale.

L'intérêt est d'augmenter la sensibilité et la spécificité permettant ainsi de diminuer le nombre d'amniocentèses.

(les valeurs du tableau ne sont pas à connaître)

Stratégie	Sensibilité	Pourcentage d'amniocentèses
Age seul	30-40%	15-20%
Deuxième trimestre (âge + αFP + hCG + oestriol)	60%	10%
Premier trimestre Clarté nucale (CN) seule	70-80%	5%
Premier trimestre (âge + PAPP-A + β-hCG libre + CN)	80-90%	5%
Intégré (1 ^{er} et 2 ^e trimestres)	90%	5%

L'avenir du DPN pour la T21:

Utilisation du sang maternel qui contient de l'ADN foetal fragmenté (> destruction de cellules foetales d'origine placentaire). Les méthodes de séquençage de nouvelle génération permettent de quantifier un excès relatif d'ADN: c'est-à-dire comparer quantitativement les sites spécifiques du chromosome 21 à d'autres sites spécifiques d'autres chromosomes.

Cette technique permettrait d'éviter de réaliser des amniocentèses qui entraînent un risque pour le foetus.

III- LE SYNDROME DE KLINEFELTER

1) **Caryotype**

Le syndrome de Klinefelter est la présence chez un homme de deux chromosomes X, dans la majorité des cas (80%). Car parfois (10%), le patient présente plus de deux X et plusieurs Y (49,XXXYY; 48,XXYY; ...) en sachant que plus on observe de X, plus le retard mental associé sera important. On observe aussi des mosaïque (5-10%) avec deux populations cellulaires: 47,XXY/46,XY; ces cas sont les seuls où les patients peuvent être fertiles.

2) **Epidémiologie**

La fréquence est estimée à 1/600 garçons. Il s'agit en général d'un accident chromosomique isolé, il n'y a donc pas de formes familiales. Ce syndrome est favorisé par l'âge maternel élevé à la conception et par la fécondation in vitro.

3) **Présentation du syndrome**

Les patients présentant le syndrome de Klinefelter souffrent de difficultés scolaires modérées, ils ont un QI global entre 70 et 130, ce qui représente une diminution de 10 à 15 points de QI par rapport à la fratrie. De plus 1/3 auront des difficultés d'apprentissage (contre 1/10 dans la population générale).

- **Nouveau-né**

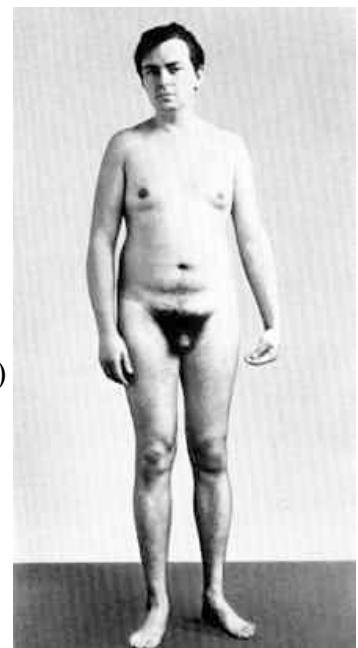
Le nouveau-né ne présente pas de signe physique, le diagnostic peut-être fortuit.

- **Adolescent**

Le patient atteint du syndrome de Klinefelter présente un **retard pubertaire**

On observe de plus un **morphotype particulier**: de longues jambes, une **obésité gynoïde** (accumulation de la graisse sur les hanches et les fesses) et une **adipomastie** (accumulation de la graisse dans les seins). Concernant les organes génitaux externes, la taille du pénis est normale mais on note une atrophie des testicules (1-2cm contre 3,5/4,5cm normalement).

Sur la photo ci-contre on remarque une pilosité pubienne de type



féminine

- Adulte

Les adultes ont des fonctions sexuelles normales (érection normale). Mais souffrent tous de stérilité du fait d'une azoospermie (pas de spermatozoïdes dans le sperme). Cependant ils ont quand même un début de spermatogénèse, on a réussi à obtenir des grossesses après avoir retrouvé quelques spermatozoïdes dans des biopsies testiculaires (On retient cependant que tous les patients sont stériles). La moitié des diagnostics se fait après 20 ans, notamment lors d'une consultation pour stérilité. Et l'autre moitié avant 20 ans par retard de pubertaire.

4) Traitement

Les traitements commencent dès la puberté (rien avant) avec un supplément en testostérone (dont on adapte la posologie en fonction du patient et son taux de testostérone) si on observe un retard pubertaire. Ce traitement permet ainsi d'améliorer le développement pubertaire, d'augmenter la masse musculaire, la pilosité et l'énergie, et de corriger la baisse de libido. Tout ceci contribue à améliorer l'image de soi.

Les patients ont parfois recours à la chirurgie mammaire.

IV-SYNDROME DE TURNER ou monosomie X

1) Incidence

Son incidence est de 1/2500 naissances. Il s'agit d'une maladie qui est quasiment toujours létale (99% avortent spontanément=> représentent 20% des fausses couches) car les foetus ont des problèmes avec l'établissement d'une circulation lymphatique correcte et peuvent alors présenter un oedème important de la nuque (photo).

On n'observe pas d'augmentation du risque de récurrence.

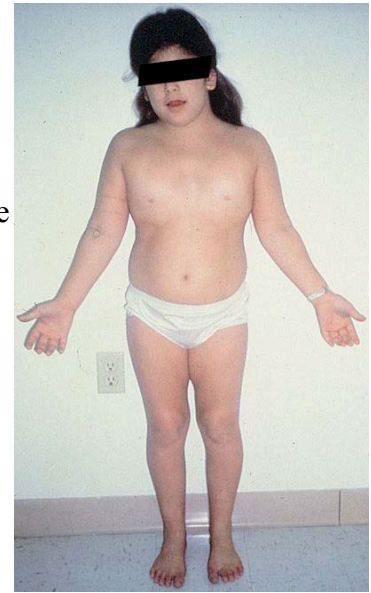


2) Intelligence

Les patientes atteintes du syndrome de Turner ne présentent généralement pas de retard mental mais ont un QI moyen un peu plus bas, 90 contre 100 dans la population générale. Elles souffrent cependant de difficultés spécifiques telles qu'une capacité à voir dans l'espace diminuée (difficultés visuo-spatiale). Le développement est quand à lui normal mais on note des troubles des apprentissages chez 1/3 des patientes.

3) Développement

- En prénatal les Turner se présentent avec une forme d'**hygroma cervical** et d'**hydrops**.
- A la naissance, leur présentation va faire qu'au moins la moitié va être dépisté. On observe une morphologie faciale caractéristique: **visage triangulaire** et **ptosis**. Et elles ont un **ptérygium colli**, c'est-à-dire que le reste de l'hygroma cervical va se traduire par la tête un peu rentrée dans les épaules. Elles ont de plus un **déficit statural** avec une taille de 1m40 en moyenne. Elles ont les **mamelons trop écartés**, un **cubitus valgus**, une **implantation basse des cheveux sur la nuque**, des **naevi multiples** et des **oedèmes (lymphatiques) des extrémités**.
10% de ces patientes présentent une **surdité**.



- A la puberté ces patientes ont une **dysgénésie gonadique** qui se traduit par un **retard voire une absence de puberté spontanée**, un **déficit en oestrogène**, une **aménorrhée primaire** (45,X), une **ménopause précoce** et une **hypo/infertilité** (du fait d'une atrophie des gonades).
- 10% présentent des **malformations aortiques**, notamment une **coartation** qui peut décompenser après quelques jours de vie. On peut observer chez ces patientes un **rein en fer-à-cheval** qui correspond en fait à la fusion des deux reins entre eux, c'est généralement sans conséquences.

4) Cytogénétique

- 50% des patientes sont: **45, X**
- 15% ont des **mosaïques diverses**: 46, XX/ 45, X / 47, XXX ... le phénotype est alors variable de Turner à normal, avec une puberté souvent normale et une fertilité variable.
- 30% ont des **remaniements du chromosome X** (tels qu'un isochromosome ou un chromosome en anneau...) Il y a un risque de retard mental si l'inactivation du chromosome X (lyonisation) est perturbée.
- 5% ont une **mosaïque 46, XY / 45, X**, le phénotype est alors masculin dans 90% des cas, ou féminin ou ambigu. Si les testicules restent en intra abdominal il y a un risque tumoral (du fait de la chaleur) (gonadoblastome), on a donc recours à une gonadectomie.

5) Traitements

Les traitements sont les suivants:

- Chirurgie des malformations
- Hormone de croissance: permet de leur donner une taille qui à l'âge adulte sera normale.
- Puberté médicamenteuse: hormones
- Grossesse possible: si on a un don d'embryon ou d'ovocyte car leur utérus est normal bien que petit, il faudra cependant leur fournir les hormones nécessaires (oestrogène)

Découverte prénatale d'une anomalie des gonosomes.

Après la découverte fortuite d'une anomalie des gonosomes, un Turner par exemple, on oriente les parents vers un généticien et un endocrinologue spécialisé. On vérifiera qu'il n'y a pas de malformations, par échographie de référence, en particulier des cardiopathies graves et on surveillera le développement des organes génitaux externes. Le maintien de la grossesse est variable selon les études, mais en moyenne, en France, la moitié de ces anomalies des gonosomes vont être interrompues. L'IMG peut-être discutée avec les couples, après l'avis d'un psychologue.

V- LES MICROREMANIEMENTS

Les anomalies chromosomiques de petite taille sont des **anomalies génomiques** très fréquentes et qui représentent à elles seules 15% des retards mentaux. On trouve:

-des **microdélétions communes récurrentes** (5%) dues à des erreurs d'appariement entre des régions proches ayant des séquences d'ADN très semblables (low copy repeats - duplions)

-des **microdélétions/ microduplications des régions télomériques** (5%)

-des **microdélétions/duplications non récurrentes** (5-10%), réalisées «au hasard» et diagnostiquées par CGH. Avant la CGH ces maladies étaient difficilement reconnaissables juste en voyant l'enfant, d'autant plus que ces maladies ne sont pas récurrentes, il y a en effet beaucoup de variations d'un malade à l'autre.

1) Les microremaniements récurrents

Il s'agit de recombinaisons illégitimes entre deux régions homologues (duplions) proches, sur le même chromosome, entraînant une délétion ou une duplication interstitielle.

(sur le schéma, les séquences jaunes (gris clair) sont homologues entre elles et les verts (gris foncé) entre elles, mais les jaunes et les verts se ressemblent aussi)

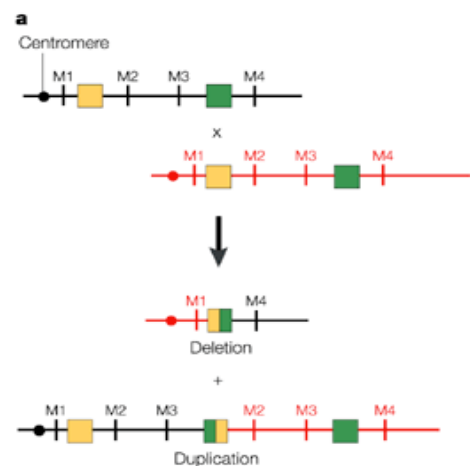
Il existe une dizaine de loci susceptibles de subir des erreurs comme celle-ci. Il en existe un, plus fréquent que les autres, entraînant la délétion 22q11.

- La délétion 22q11

La délétion 22q11 concerne **1/4000 naissances**. Le **phénotype est variable** mais on retrouve souvent un **visage particulier** avec des yeux pincés, un nez volumineux et une petite bouche. Les patients présentent fréquemment une **fente du voile du palais** le rendant incompetent ce qui leur pose de gros **problèmes orthophoniques** (on ne comprend pas ce qu'ils disent).



Globalement le phénotype ne saute pas aux yeux, ce qui explique qu'il a fallu attendre de trouver l'anomalie cytogénétique pour voir qu'il y avait une maladie.



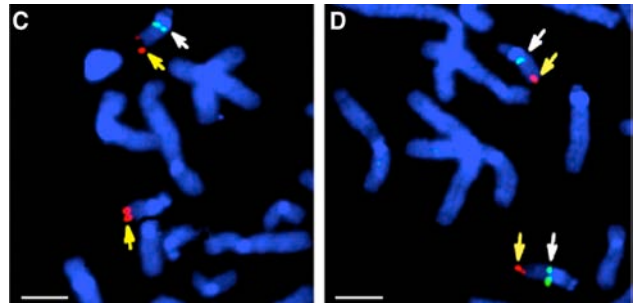
Ils ont des malformations:

- cardiaque** (75%), telles que la **tétralogie de Fallot** par exemple. Ce sont des **malformations résultantes d'anomalies de séparation des gros vaisseaux** (conotruncales- le truncus arteriosus va avoir du mal à se cloisonner).
 - une **hypoplasie rénale** (1/3)
 - une **hypoparathyroïdie** qui entraîne une hypocalcémie
 - un **retard mental** (80%) souvent léger et des **troubles comportementaux**
 - des **troubles psychiatriques**, concernant 30% des adultes
- On remarque que un des parents est porteur dans 5% des cas.

Le mécanisme de la délétion 22q11:

Il s'agit d'une **délétion récurrente** (entre duplions), les délétions sont donc presque toujours les mêmes. La séquence délétée fait 3 Mb (>80%) ou 1,5Mb. La délétion contient 22 gènes dont TBX1 impliqués dans les cardiopathies. On ne connaît actuellement pas bien les phénotypes associés aux autres gènes délétés.

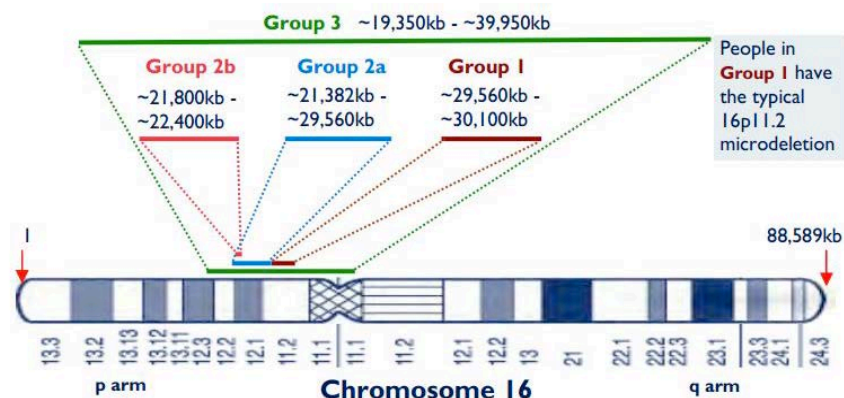
Le diagnostic se fait par FISH ciblée par la clinique. On a une sonde rouge qui marque l'extrémité du chromosome 22 et une sonde verte qui marque la séquence entre les deux duplions (du chromosome 22). Lors d'une délétion 22q11, on observe les sondes rouges et une seule sonde verte.



2) Les microdélétions/duplications non récurrentes: de 16p11.2

Il n'y aura pas de questions spécifiquement la dessus, c'est juste pour illustrer les microremaniements et pour montrer que l'étude de ces maladie n'est pas si simple.

Un groupe de remaniements de taille variable, peu récurrentes, observés en délétion et en duplication.



Comme on peut le voir sur le schéma, les délétions et duplications concernent le bras court du chromosome 16 et peuvent atteindre plusieurs régions.

- **La microdélétion 16p11.2**

Il existe une **forme typique** (groupe 1) qui correspond à une délétion de seulement 550kB (27 gènes). On retrouve cependant de nombreux patients avec des délétions plus grandes, chevauchantes ou contigües.

Ces microdélétions sont associées à un **retard psychomoteur** variable, un **autisme**, une **hypotonie**, une **obésité** et une **macrocéphalie**. Elles sont une **cause fréquente d'autisme** (1/100), une **cause rare de retard mental** (1/1000) et concerne 1/3000 personnes normales.

- **La microduplication 16p11.2**

Est, elle, beaucoup plus rarement diagnostiquée et concerne elle aussi essentiellement le groupe 1.

Il n'y a pas de phénotype reconnaissable mais on observe une **petite taille**, un **petit périmètre crânien**, une **maigreur**, un **retard des acquisitions**, un QI aux alentours de 50-110 et une susceptibilité à l'**autisme**.

L'incidence est plus fréquente chez les retardés (1/2000) que chez les normaux (1/3000).

(la photo représente des jumeaux dont un est atteint de la microduplication 16p11.2, on remarque qu'il est bien plus petit que son frère)



Ces microremaniements sont donc complexes et chevauchants et présentent des phénotypes similaires ou en miroir (obésité pour délétion, maigreur pour duplication). On comprend que le locus 16p11.2 est un locus de susceptibilité à l'obésité (délétion) et à l'autisme (délétion et duplication).

Le fait que ces remaniements soient à pénétrance incomplète et qu'ils ne soient que des facteurs de susceptibilité rend le conseil génétique difficile et pose un problème d'interprétation en cas de DPN du fait que les seules anomalies trouvées chez le fœtus sont de type génétique.