

LES MALADIES CHROMOSMIQUES

A- Les maladies chromosomiques autosomiques

I- Généralités

- La trisomie autosomique résulte de la présence d'un chromosome autosome surnuméraire complet, c'est la trisomie autosomique totale (47,XX,+21 ou 47,XY,+21), ou d'un fragment de chromosome autosome surnuméraire appelée la trisomie autosomique partielle (46,XX) (le plus souvent par duplication).
- La monosomie autosomique résulte de la délétion d'un chromosome autosome complet, c'est la monosomie autosomique totale n'est pas viable, ou d'une partie d'un chromosome autosome c'est la monosomie autosomique partielle.
- Ces anomalies sont la conséquence de la fécondation entre 2 gamètes dont l'un comprend soit un lot de chromosomes incomplet (monosomie), soit un chromosome en plus (trisomie) avec un gamète normal.
- Ces maladies ne résultent pas de la mauvaise qualité des gènes, mais de leur nombre, induisant la synthèse d'enzymes, qui est à l'origine de dérèglements métaboliques.
- La vitesse de synthèse est trop rapide en cas de trisomie, trop lente en cas de monosomie, entraînant des troubles au niveau des organes.
- Le système nerveux central soit particulièrement sensible à ces erreurs.
- Ces troubles sont soit incompatibles avec la survie embryonnaire ou fœtale, entraînant la mort de l'enfant in utero. Soit compatibles avec une survie prolongée, l'enfant naîtra avec :
 - * Des malformations légères à très profondes.
 - * Un retard mental ou psychomoteur.

II- Les trisomies autosomiques

1 - La trisomie 21 ou le syndrome de DOWN c'est la plus fréquente des maladies autosomiques et la plus viable. Elle est la cause génétique la plus fréquente des retards mentaux.

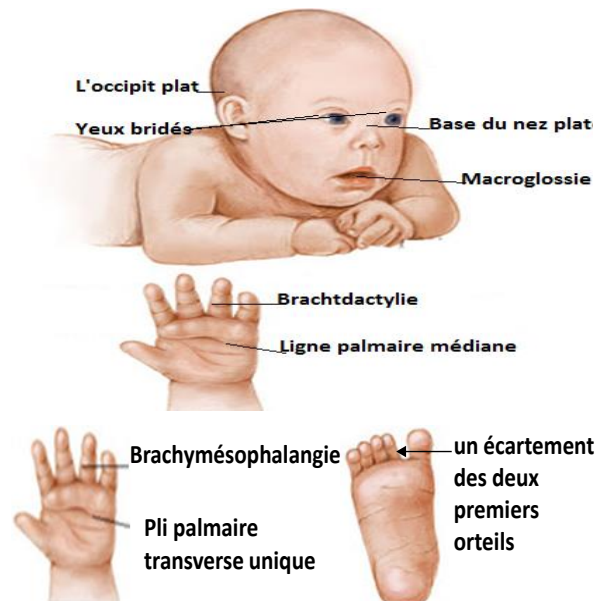
a - La clinique

A la naissance :

* **Hypotonie marquée**

* **Dysmorphie crânio-faciale**

- Brachycéphalie, les fentes palpébrales sont obliques en haut et en dehors (mongoloïdes), épicanthus.
- Taches de Brushfield, racine du nez plate, nez court.
- Bouche petite, lèvres épaisses, macroglossie avec une protrusion fréquente.
- Nuque courte, plate, large avec excès de peau.
- L'implantation basse des oreilles.

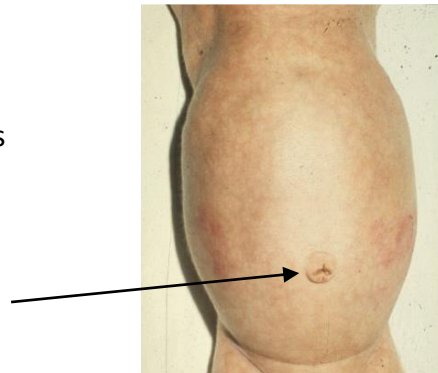


* **Membres**

- Pli palmaire transverse unique, brachymésophalangie.
- Clinodactylie du 5^{ème} doigt. Pieds petits, larges et plats avec un écartement important des deux premiers orteils

* **Abdomen**

- Distendu, hernie ombilicale, peau sèche, parfois marbré.
- Bassin étroit



* **Malformations** : Cardiopathies (40%)

- Digestives (sténose duodénale).

Enfance- adolescence

- Petite taille, tendance au surpoids, puberté normale, sensibilité aux infections.
- Troubles de la vision (cataracte, strabisme, nystagmus...)
- Risque accru de leucémie, hypothyroïdie, troubles du comportement (anxiété, dépression).
- Grande sociabilité et affectivité, retard mental (déficit d'apprentissage, du raisonnement, mémoire).

-QI (quotient intellectuel) variable mais en dessous de la moyenne aux âges.

La prise en charge est multidisciplinaire

A l'âge adulte

- Problèmes au niveau de la hanche (arthrose sévère), maladie d'Alzheimer.

b- Cytogénétique

- **95 % des cas** : T 21 libre homogène les trois exemplaires du chromosome 21 sont entiers (47,XX,+21 ou 47,XY,+21), résulte d'une anomalie de disjonction méiotique lors de la méiose 1 maternelle dans 80 à 90 % des cas. Le risque de récurrence est de 1 % pour la T21 libre homogène.

- **3% des cas** : T21 par translocation robertsonienne. Le chromosome 21 surnuméraire est transloqué le plus souvent sur un chromosome du groupe D (14, 13 ou 15) ou du groupe G (21 ou 22). Dans 50% des cas l'un des parents est porteur d'une translocation robertsonienne équilibrée et dans 50% des cas c'est une anomalie de novo. Conseil génétique ++++. Le risque de récurrence est de 1 à 2 % dans le cas où les caryotypes des parents sont normaux. Le risque de récurrence est de 10 % si la translocation t(Dq ; 21q) est d'origine maternelle, et 5% si la translocation est d'origine paternelle. Le risque de récurrence est de 100 % dans le cas où l'un des parents est porteur d'une translocation t(21q ; 21q).

- **2 % des cas** : T21 en mosaïque, le risque de récurrence est < 1%

La trisomie 21 partielle est très rare < **0,1 %**. Le plus souvent par duplication d'une partie du chromosome 21 (le plus souvent la bande **(21q22.13-21q22.2)**), rarement par translocation réciproque.

c- Diagnostic prénatal

L'échographie fœtale du premier trimestre

L'hyperclarté nucale, et des malformations des membres.

Les facteurs sériques (sang maternel)

- L'alpha-foeto protéine (AFP) diminuée.

- La gonadotrophine chorionique humaine (hCG) augmentée.

- L'estriol non conjugué diminué.

- **Le caryotype foetal** est établi à partir prélèvement de trophoblaste ou de liquide amniotique, moins fréquemment de sang foetal.

- **Le dépistage prénatal non-invasif sur sang maternel**

L'étude de l'ADN foetal libre circulant dans le plasma maternel.

2- La trisomie 13 ou syndrome de Patau

- 95% des fœtus atteint décèdent in utéro.

- Les enfants qui naissent avec une trisomie 13 décèdent dans 97% des cas avant 6 mois.

-Les malformation sont nombreuses et sévères et des déficiences intellectuelles et psychomotrices importantes.

a- Clinique

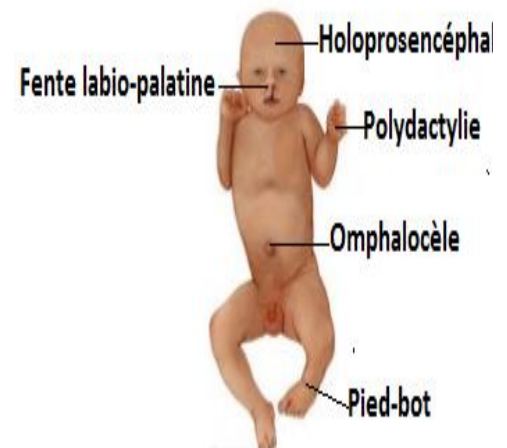
- **Dysmorphie crânio-faciale :**

L'holoprosencéphalie, microphthalmie, anophtalmie, hypotélorisme, voire cyclopie, oreilles basses.

- **Bec de lièvre :** fente labio-palatine, Fente labiale bilatérale, fente palatine, Fente labio-palatine bilatérale.

- **Des mains et pieds :** doigts fléchis polydactylie, pied-bot: pied dévié ou en flexion.

- **Abdomen :** omphalocèle : absence de fermeture de la paroi abdominale antérieure du fœtus.



b- Cytogénétique

– 90 % libre et homogène.

– 10% liée à une translocation robertsonienne (13,14,15,21,22) ou réciproque, Conseil génétique ++, selon les caryotypes parentaux

– Rarement libre en mosaïque

3- La trisomie 18 ou le syndrome d'Edwards :

- Entraîne la plupart du temps une mort précoce.
- Les enfants atteints ne survivent généralement que quelques semaines. Il y a quelques cas décrits de malades ayant survécu au moins jusqu'à l'âge de 19 ans.

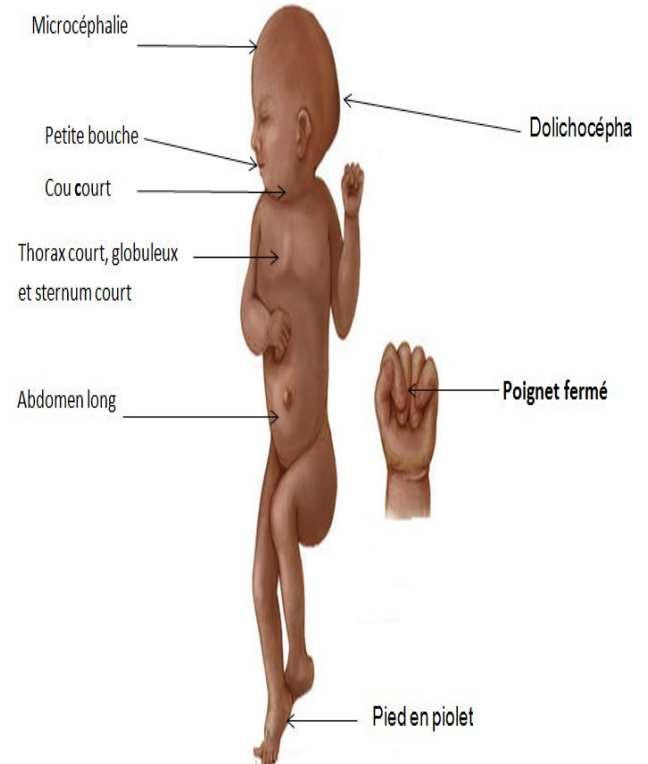
a- Clinique

➤ **Dysmorphie crânio-faciale**

- Dolichocéphalie.
- Petite Bouche, micrognathie, fente labiale et palatine.
- Malformations des oreilles voire agénésie, cou court.

- ##### ➤ Thorax court, globuleux, sternum court avec aspect d'abdomen long.

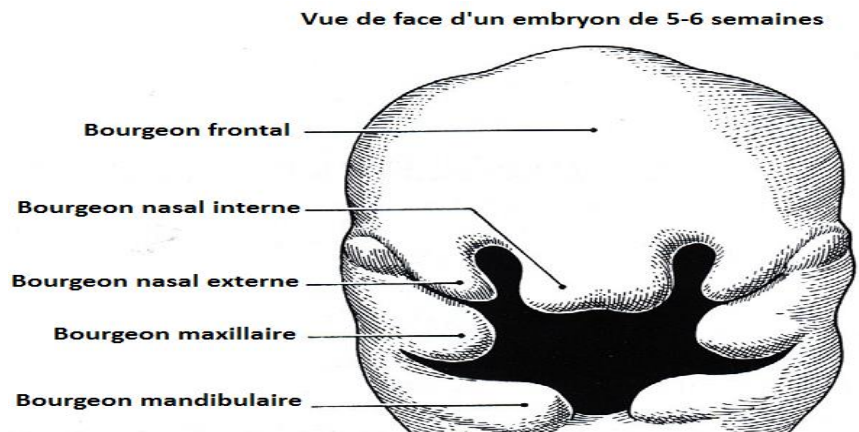
- ##### ➤ **Les mains et pieds :** poignets fermés, doigts fléchis avec chevauchement des 2^{ème} et 5^{ème} doigts sur le 3^{ème} et 4^{ème} doigts, Pied en piolet (piolet d'alpiniste).



b- Cytogénétique

- 90 % libre et homogène.
- 10% liée à une translocation robertsonienne (13,14,15,21,22) ou réciproque, Conseil génétique ++, selon les caryotypes parentaux. Rarement libre en mosaïque.

La fente labio-palatine (Le bec-de-lièvre) est une malformation du palais ou division palatine qui est due à un défaut de fusion du bourgeon nasal interne et du massif maxillaire.



La fente labiale est une absence de fusion du tissu embryonnaire du visage aboutissant à une perte de substance de la lèvre supérieure.

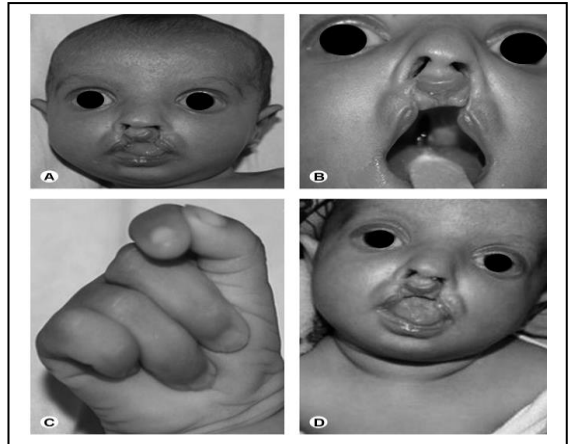
La fente palatine est une absence de substance de la voûte buccale aboutissant à une communication entre le nez et la bouche.

III - les monosomies autosomiques :

Le syndrome 4p (syndrome de Wolf-Hirschhorn)

La délétion du bras court du chromosome 4 (4p) entraîne un handicap intellectuel de gravité variable ; pouvant également comprendre les signes suivants: un nez large ou crochu, une fente palatine, un retard de développement osseux et, chez les garçons, un hypospadias et une cryptorchidie.

Les enfants atteints décèdent généralement au cours de la petite enfance ; ceux qui survivent jusqu'à 20 ans ont souvent de graves handicaps



Syndrome de Wolf-Hirschhorn

B- Les maladies chromosomiques gonosomiques

I- Le syndrome de Turner

La plupart des filles atteintes du syndrome Turner seront identifiées cliniquement, à des âges différents :

- 1/3 chez le nourrisson
- 1/3 chez la petite fille
- 1/3 chez adolescente
- Chez la femme adulte

a- Clinique

Chez le nourrisson

- Petite taille (45-47,5 cm). Excès de peau dans la nuque.
- Cou large et court, pterygium colli.
- Lymphœdème limité aux mains et aux pieds.



**Pterygium colli
Syndrome de Turner**

Chez la petite fille

➤ **Dysmorphie faciale**

- Visage triangulaire. Epicanthus ± ptosis. Hypertélorisme. Mal implantation dentaire.
- Implantation basse des cheveux dans la nuque. Cou large et court, pterygium colli.

➤ **Anomalies squelettiques**

- Petit taille. Thorax large. Mamelons écartés. Nævi pigmentaires.

➤ **Membres**

- Brachymétacarpie IV et V, des plis palmaires anormaux.
- Myopie sévère, cataracte congénitale fréquentes. Surdité (Otites    répétition).
- Dysthyroïdie.

- Développement psychomoteur et intellectuel normal, parfois difficultés d'apprentissage du langage et de la lecture.

Chez l'adolescente – femme adulte

- Petite taille (142 +/- 6cm sans traitement).
- Aménorrhée primaire, retard pubertaire d'origine gonadique.
- Ovaires    cordons fibreux, utérus hypoplasique.
- Pilosité pubienne et axillaire réduite.
- Infertilité.
- 10-15% de puberté spontanée, 1-2% de fertilité spontanée (mosa  ique).

b- Cytogénétique : La monosomie X est :

- Totale (complète) dans 50% des cas due le plus souvent à une anomalie de disjonction paternelle de la méiose II (45, X ou 45, XO).
- Partielle dans 30% des cas, le deuxième X présente une anomalie de structure.
- **Homogène** dans **80%** des cas et en **mosaïque** dans **20%** des cas (46, X X ; 45, XO).

2- Le syndrome de Klinefelter

Caractérisé par une grande variabilité d'expression avec un signe constant, l'infertilité.

a- Clinique

Chez le nourrisson

Le diagnostic est rarement posé à la naissance.

Chez l'enfant

- Les manifestations physiques sont souvent imperceptibles durant l'enfance.
- Retards dans les premières acquisitions : apprentissage du langage, de la lecture, développement de la motricité.
- Troubles émotionnels, une anxiété, une timidité.
- Développement intellectuel normal parfois le QI ↓

À la puberté

- Dans 50% des cas, grande taille, gynécomastie uni ou bilatérale dans 1/3 des cas.
- Retard pubertaire avec faible pilosité.
- Hypogonadisme, pénis de taille normal.
- Taurodontisme.



**Radiographie dentaire-Taurodontisme
Un adolescent porteur du syndrome
de Klinefelter**

À l'âge adulte

- L'infertilité, atrophie testiculaire, pénis de taille normale, azoospermie (sclérohyalinose des tubes séminifère).
- Grande taille, morphotype parfois longiligne.
- LH et FSH ↑, testostérone ↓. Ostéoporose, augmentant le risque de fractures.

b- Cytogénétique

- Dans 80% à 90% des cas : 47, XXY , totale et homogène.
- Dans 15 à 20% des cas : 47, XXY ; 46,XY ,en mosaïque.
- Plus exceptionnel : 48,XXXY, 49,XXXXY.

Bibliographie:

- 1- Balwan WK, Kumar P, Raina TR, Gupta S. Double trisomy with 48, XXX+21 karyotype in a Down's syndrome child from Jammu and Kashmir, India. *J Genet.* 2008;87(3):257-259. doi:10.1007/s12041-008-0039-x
- 2- Gil MM, Accurti V, Santacruz B, Plana MN, Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: updated meta-analysis: Cell-free DNA in screening for aneuploidies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50(3):302-314. doi:10.1002/uog.17484
- 3- Hervé B, Molina-Gomes D, Picone O, Vialard F. La trisomie 21 : une découverte française aux enjeux diagnostiques majeurs. *feuillets de Biologie.* 2014:9.
- 4- Macias G, Riley C. Trisomy 13: Changing Perspectives. *Neonatal Network.* 2016;35(1):31-36. doi:10.1891/0730-0832.35.1.31

- 5-** Meyer RE, Liu G, Gilboa SM, et al. Survival of Children with Trisomy 13 and Trisomy 18: A Multi-State Population-Based Study. *Am J Med Genet A*. 2016;170(4):825-837. doi:10.1002/ajmg.a.3749
- 6-** Sha S, Abdelsabour H, Vijimohan SJ, Board T, Alshryda S. Total hip arthroplasty in patients with Trisomy 21: Systematic review and exploratory patient level analysis. *The Surgeon*. 2019;17(1):52-57. doi:10.1016/j.surge.2018.04.008
- 7-** Pelleri MC, Cicchini E, Locatelli C, et al. Systematic reanalysis of partial trisomy 21 cases with or without Down syndrome suggests a small region on 21q22.13 as critical to the phenotype. *Hum Mol Genet*. April 2016;ddw116. doi:10.1093/hmg/ddw116
- 8-** Prefumo F, Paolini D, Speranza G, Palmisano M, Dionisi M, Camurri L. The contingent use of cell-free fetal DNA for prenatal screening of trisomies 21, 18, 13 in pregnant women within a national health service: A budget impact analysis. *PLoS One*. 2019;14(6). doi:10.1371/journal.pone.0218166
- 9-** Sha S, Abdelsabour H, Vijimohan SJ, Board T, Alshryda S. Total hip arthroplasty in patients with Trisomy 21: Systematic review and exploratory patient level analysis. *The Surgeon*. 2019;17(1):52-57. doi:10.1016/j.surge.2018.04.008
- 10-** Bird RJ, Hurren BJ. Anatomical and clinical aspects of Klinefelter's syndrome: Bird and Hurren. *Clin Anat*. 2016;29(5):606-619. doi:10.1002/ca.22695
- 11-** Kosteria I, Kanaka-Gantenbein C. Turner Syndrome: transition from childhood to adolescence. *Metabolism*. 2018;86:145-153. doi:10.1016/j.metabol.2017.12.016