

Les maladies chromosomiques

I. Définition

Le terme de maladie chromosomiques ou aberrations chromosomiques regroupent toutes les anomalies de nombre ou de structure d'un (ou plusieurs) chromosome(s) dans un génome.

II. Les aberrations chromosomiques les plus fréquentes :

Trisomie 21 ou Syndrome de Down

C'est la 1ère maladie chromosomique découverte. C'est l'anomalie chromosomique la plus fréquente et la première cause de l'handicap mental dans le monde. Une déficience intellectuelle variable, souvent légère, une hypotonie musculaire et une laxité articulaire quasi-constantes sont les conséquences habituelles, souvent accompagnées de signes morphologiques et d'un risque de complications. Les particularités morphologiques (fentes palpébrales en haut et en dehors, épicanthus, nuque plate, visage rond, nez petit, pli palmaire unique bilatéral) peuvent être discrètes et ne sont pas pathognomoniques. Les principales malformations et complications possibles incluent les malformations cardiaques, digestives et une cataracte congénitale.

Dans 95% des cas, il s'agit d'une trisomie 21 libre et homogène ; elle est en mosaïque dans 2-3% des cas. Enfin, dans 2-3% des cas, il s'agit d'une translocation. Le caryotype permet de poser le diagnostic.

Syndrome de Turner

Signes cliniques : les circonstances de découverte du syndrome de Turner sont variables:

- en prénatal sur des signes échographiques : hygroma colli, anasarque.
- à la naissance en cas de lymphœdème, de petite taille.
- pendant l'enfance en cas de retard statural
- à l'adolescence en cas d'absence de puberté, d'aménorrhée primaire et de petite taille.
- à l'âge adulte en cas de stérilité et de retard statural.

Cliniquement, on peut observer une petite taille (<1.50m), un pterygium colli, une implantation basse des cheveux et des oreilles, une micrognathie, un thorax large avec écartement exagéré des mamelons, une dysgénésie gonadique avec des ovaires atrophiques.

Les filles atteintes de ce syndrome n'ont pas de retard mental, mais peuvent présenter des difficultés modérées dans les apprentissages, nécessitant un soutien scolaire.

Diagnostic cytogénétique : le syndrome de Turner est caractérisé par une formule chromosomique 45, X dans un peu plus de la moitié des cas. Dans les autres cas, la formule est en mosaïque avec une formule 46, XX, et/ou on observe une anomalie de structure d'un des deux chromosomes X (délétion, anneau, isochromosome).

Syndrome de Klinefelter

Cliniquement, Les manifestations de ce syndrome sont variables d'un individu à l'autre et ne deviennent généralement visibles qu'à partir de la puberté.

Il s'agit de garçons de grande taille qui peuvent présenter une gynécomastie, des petits testicules, une stérilité. Les caractères sexuels secondaires sont peu développés avec parfois une virilisation incomplète.

Ils n'ont pas de retard mental, mais peuvent présenter un retard de langage

Diagnostic cytogénétique : la formule chromosomique est 47, XXY mais dans 10 à 20 % des cas, Il s'agit 'un syndrome de klinefelter en mosaïque 46, XY/ 47, XXY.

47,XXX : Trisomie X

Cliniquement, la croissance est précoce et on peut observer une grande taille à l'âge adulte.

Il n'existe pas de retard mental mais un retard de langage peut être observé nécessitant un soutien scolaire. Une faible estime de soi et une timidité sont fréquemment rencontrées. La fertilité est conservée et les enfants présentent dans la grande majorité des cas un caryotype normal.

Le diagnostic est souvent posé par hasard.

47,XXY

Il s'agit de garçons plutôt grands présentant un phénotype normal. Il n'existe pas de dysgénésie gonadique ou d'infertilité, ni de criminalité incriminée par le passé.

Certains troubles du comportement ont été rapportés chez des individus présentant cette formule chromosomique, une prise en charge psychologique peut alors être indiquée.

Syndrome du Cri Du Chat

Le syndrome du Cri du Chat est une anomalie chromosomique résultant d'une délétion de taille variable de l'extrémité du bras court du chromosome 5 (5p). Il représente une des délétions chromosomiques les plus fréquentes. Les caractéristiques cliniques comprennent des pleurs des bébés qui qui ressemblent à des cris de chat avec un syndrome dysmorphique : microcéphalie, hypertélorisme, micrognathie,

épicanthus, obliquité descendante des fentes palpébrales, strabisme divergent. L'arriération mentale est constante et profonde.

Trisomie 18 ou Syndrome d'Edward

La trisomie 18 est une anomalie chromosomique due à la présence d'un chromosome 18 supplémentaire. Elle est caractérisée par un retard de croissance, une microcéphalie avec un crâne étroit et une dolichocéphalie, une microrétrognathie, un hypertélorisme, des oreilles mal ourlées et anguleuses, des anomalies des membres et des malformations viscérales. Plus de 95% des fœtus atteints décèdent *in utero*. La survie des fœtus féminins est meilleure, d'où une prépondérance de filles trisomiques 18 observée à la naissance.

La majorité des cas sont des trisomies libres. Un petit nombre de patients présentent une trisomie 18 en mosaïque, dont le tableau clinique va de la trisomie 18 « classique » à un phénotype normal, selon la proportion de cellules trisomiques dans les différents tissus. Le phénotype de la trisomie 18 semble lié à la présence de trois copies des bandes 18q11-q12.

La trisomie 18 est très sévère : 90% des enfants décèdent avant 1 an de complications cardiaques, rénales, neurologiques ou de surinfection. Une survie prolongée (parfois jusqu'à l'âge adulte) est toutefois possible, en particulier en cas de mosaïcisme ou de trisomie partielle (par translocation).

Trisomie 13 ou Syndrome de Patau

La trisomie 13 est une anomalie chromosomique due à la présence d'un chromosome 13 supplémentaire. Elle est caractérisée par l'association de malformations cérébrales, de dysmorphie faciale (hypotélorisme, agénésie prémaxillaire (80% des cas), voire cébocéphalie ou cyclopie avec absence de nez. Peuvent s'y ajouter fente labiopalatine, micro- ou anophtalmie, colobome), d'anomalies oculaires, de polydactylie, de malformations viscérales (cardiopathie 80% et urogénitales) et d'un retard psychomoteur très sévère.

Plus de 95% des fœtus atteints décèdent *in utero*. La présentation neurologique est sévère : hypotonie, hyporéactivité avec quasi-absence de contact. Une holoprosencéphalie (défaut de séparation des ébauches des deux hémisphères cérébraux) est présente dans 70% des cas : à l'IRM, les hémisphères cérébraux sont plus ou moins fusionnés.

Environ 75% des cas sont des trisomies libres. Dans 20% des cas, il s'agit d'une translocation robertsonienne, le chromosome 13 surnuméraire étant attaché sur un autre chromosome acrocentrique (chromosomes 13, 14, 15, 21 ou 22). Rarement, la trisomie 13 est due à une translocation réciproque

entre le chromosome 13 et un chromosome non acrocentrique. Un petit nombre de patients présentent une trisomie 13 en mosaïque.

La trisomie 13 est très sévère ; la moitié des enfants décèdent le premier mois et 90% avant 1 an de complications cardiaques, rénales ou neurologiques. Une survie prolongée (parfois jusqu'à l'âge adulte) est toutefois possible, en particulier en cas de mosaïcisme, de trisomie partielle et s'il n'y a pas de malformation cérébrale majeure.

Les syndromes microdélétionnels :

Les syndromes microdélétionnels correspondent à des délétions terminales ou interstitielles non visibles sur un caryotype standard.

- **Syndrome de Wolf-Hirschhorn (SWH): délétion 4p**

Le syndrome de Wolf-Hirschhorn (SWH) est un trouble du développement avec anomalies faciales caractéristiques (Un faciès caractéristique en « casque de guerrier grec » (arrête nasale large jusqu'au front), visible avant la puberté, avec microcéphalie, front haut, hypertélorisme, épicanthus, sourcils très arqués, philtrum court, dépression des commissures labiales, micrognathie, oreilles dysplasiques et, dans certains cas, fente labiale/palatine), retard de croissance pré- et postnatale, déficit intellectuel, retard psychomoteur sévère, crises d'épilepsie et hypotonie. Le SWH est dû à une délétion sur le bras court du chromosome 4 (4p16.3).

- **Syndrome d'Angelman (15q11q13):**

Ce syndrome se caractérise par un déficit intellectuel et moteur sévère, une absence de langage, une jovialité et des accès de rire, des troubles de l'équilibre, un tremblement des membres, une épilepsie et des troubles du sommeil. La région 15q11-q13 du chromosome 15 est soumise au phénomène d'empreinte parentale et, pour ce gène, seul l'exemplaire hérité de la mère est autorisé à être fonctionnel, l'exemplaire hérité du père reste, lui, silencieux (empreinte paternelle) Différents mécanismes génétiques peuvent être à l'origine de ce syndrome , tels qu'une délétion de la région critique 15q11.2-q13 (60 à 75 % des cas), une disomie uniparentale paternelle (2 à 5 % des cas), un défaut d'empreinte (2 à 5 %) et une mutation du gène *UBE3A* (10 % des cas). L'anomalie génétique en cause reste non identifiée dans 5 à 26 % des cas. Le diagnostic repose sur les signes cliniques et EEG et peut, dans la plupart des cas, être confirmé par l'analyse cytogénétique et moléculaire.

- **Syndrome de Prader-Willi (15q11q13) :**

Le syndrome de Prader-Willi (SPW) est une maladie génétique rare. À la naissance, ces enfants présentent une hypotonie sévère qui s'améliore partiellement. Des traits caractéristiques (front étroit, yeux en amande, lèvre supérieure fine et coins de la bouche tombants) ainsi que des pieds et des mains très petits. Dès l'âge de deux ans, il y a un risque d'installation d'une obésité sévère, due à une absence de satiété avec une hyperphagie qui s'aggrave rapidement. On observe des anomalies hypothalamo-hypophysaires, associant un retard statural dû à un déficit en hormone de croissance et un développement pubertaire incomplet. Le déficit intellectuel est variable d'un enfant à l'autre. Il est associé à des difficultés d'apprentissage et d'expression orale majorées par les troubles psychologiques et comportementaux. Ce syndrome est dû à une délétion de petite taille sur le chromosome 15 (15q11-q13) d'origine paternelle. La suspicion diagnostique de la maladie est clinique (critères d'Holm et al) et sa confirmation est génétique.

- **Syndrome de l'X fragile :**

Il s'agit de la deuxième cause de retard mentale, après le syndrome de Down. D'autres caractéristiques de cette anomalie comprennent un visage allongé, une mâchoire proéminente, de larges oreilles, une hypotonie et chez les garçons, une augmentation anormale du volume des testicules (macro-orchidie) à la puberté. Cette anomalie peut également s'accompagner de problèmes comportementaux et cognitifs. Les anomalies comportementales peuvent être légères (anxiété, instabilité de l'humeur) ou graves (comportement agressif, autisme). Chez les femmes, les troubles intellectuels et comportementaux sont généralement légers et se composent généralement de timidité, d'anxiété sociale et de légers problèmes d'apprentissage avec un QI normal.

Le syndrome de l'X fragile est dû à la perte d'expression d'un gène situé sur le chromosome Xq27.3, FMR1. Ce gène est aussi un des principaux impliqués dans l'autisme. Son inhibition empêche la production normale d'une protéine, FMRP ("Fragile X mental retardation protein"), qui joue un rôle dans la transmission de nombreux messagers chimiques dans le cerveau.

Le diagnostic est génétique. Les mutations sont essentiellement des expansions instables d'une répétition du trinuécléotide CGG, localisé dans le premier exon du gène FMR1.

- **Syndrome de Smith-Magenis(17p11.2) :**

Le syndrome de Smith Magenis (SMS) est une maladie génétique complexe caractérisée par un déficit intellectuel variable, des troubles du sommeil, des anomalies cranio-faciales et squelettiques, des troubles du comportement, un retard moteur et un retard du langage. Ce syndrome est dû à la survenue *de novo* soit d'une délétion 17p11.2 (90%) emportant le gène *RAI1*, soit d'une mutation du gène (10%). Le diagnostic est confirmé par l'analyse génétique

- **Syndrome de Williams-Beuren(7q11.2) :**

Le syndrome de Williams-Beuren est une maladie génétique rare. Il se traduit cliniquement par une dysmorphie du visage assez spécifique, des malformations cardiovasculaires dans 75 % des cas, un retard psychomoteur associées à un profil neuropsychologique particulier. Ces enfants ont un comportement de type hypersociable ; ils ont une hypersensibilité au bruit et des dispositions pour la musique. L'anomalie caractéristique est une microdélétion chromosomique en 7q11.23 non visible sur le caryotype standard et mise en évidence par la technique d'hybridation fluorescente in situ (FISH). Cette microdélétion entraîne la suppression de plusieurs gènes dont celui de l'élastine.

- **Syndromes de DiGeorge (22q11.2) :**

Le syndrome de délétion 22q11.2 ou syndrome de DiGeorge est une anomalie chromosomique congénitale, caractérisée le plus souvent par des malformations cardiaques et palatines, une dysmorphie faciale, un retard du développement et une immunodéficiences. Le diagnostic est confirmé par la détection de la délétion 22q11.2 en ayant recours à l'hybridation fluorescente *in situ* (FISH) ou d'autres techniques de cytogénétiques.

Références bibliographiques

1. Collège National des Enseignants et Praticiens de génétique Médicale (CNEPGM). Génétique Médicale : formelle, chromosomique, moléculaire, clinique. Masson, 2004. ISBN : 2-294-00812-x.
2. Damien Sanlaville. Génétique .Collection Inter. Med. ISBN : 2-84136-210-8.
3. Diene.G,Postel-Vinay.A,Pinto.G,Polak.M,Tauber.M.Le syndrome de Prader-Willi. Annales d'Endocrinologie 68(2007) 129-137.
4. Maïthé Tauber, Denise Thuilleaux , Éric Bieth. Le syndrome de Prader-Willi en 2015. Med Sci (Paris) 2015 ; 31 : 853–860.
5. Bertille Dutheil . Syndrome de l'X fragile : vers la mise au point d'un traitement ?. sciences et avenir(2018).
6. T. Bienvenu, C. Beldjord.Le syndrome de l'X-fragile (mise au point). La Lettre du Neurologue - n° 1 - vol. IV - février 2000.
7. A. Poisson, A. Nicolas , D. Sanlaville, P. Cochat , H. De Leersnyder , C. Rigard , P. Franco , V. des Portes , P. Edery , C. Demily. Le syndrome de Smith-Magenis, une association unique de troubles du comportement et du cycle veille/sommeil. Archives de pédiatrie Volume 22, n° 6 pages 638-645 (juin 2015).
8. Meryem Rchachi, Maazou Mahamane Larwanou, Hanan El Ouahabi,Farida Ajdi. Association syndrome de Williams et insuffisance surrénalienne. Pan Afr Med J. 2017.
9. Brigitte Gilbert-Dussardier. Le syndrome de williams-Beuren. La revue du praticien, Orphanet.2006
10. Orphanet
11. Internet.