



## Item43-Problèmes posés par les maladies génétiques, à propos : d'une maladie chromosomique : la trisomie 21 ; d'une maladie génique : la mucoviscidose ; d'une maladie d'instabilité : le syndrome de l'X fragile

Objectifs CNCI		
- Expliquer les bases du conseil génétique, les possibilités de diagnostic prénatal (modalités et options de prise en charge dans le cadre d'une maladie d'une particulière gravité). - Expliquer la prescription des tests génétiques : organisation et aspects réglementaires (voir item 8). - Expliquer les problèmes liés à la maladie et les retentissements de l'arrivée d'un enfant souffrant de maladie génétique sur le couple et la famille. - Diagnostiquer la trisomie 21, en connaître l'évolution naturelle et les principales complications.		
Recommandations	Mots-clés / Tiroirs	NPO / A savoir !
- <a href="#">Evaluation des stratégies de dépistage de la trisomie 21 - Recommandation en santé publique / HAS / 2007</a> - <a href="#">Mucoviscidose : protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare - Guide affection de longue durée / HAS / 2006</a> - <a href="#">Polycopie nationale: Problèmes posés par les maladies génétiques</a>	- PVC (11SA) / PLA (15SA) / PSF: 20 - <b>T21</b> libre / robertsonienne / mosaïque - Dépistage: âge + clarté + marqueurs - PLA si risque > 1/250 / atcd / s. écho - Dymorphie: yeux / cou / mains (2) - Hypotonie et hyperlaxité (Moro ~) - Retard psycho-moteur / intellectuel - Malformations: cardio / digestif / A.V - C°: inf / hypothy / ortho / ORL / LA - Infections / vaccins / surveillance - Education / kiné / psychoM / soutien - MDPH-CDAPH / AEEH / ALD 100% - <b>Muco.:</b> T° AR / CFTR / mut. ΔF 508 - Dépistage: TIR +/- CFTR +/- sueur - Respiratoire: DDB / infections / TVO - Digestif: IPExo. / occlusions / retard - Test de la sueur: [Cl-] > 60mM = (+) - Colonisation pseudomonas / S: 40ans - PluriD avec coordination par CRCM - Kiné / ABT / aérosols / vaccins / O2 - Régime HC / EPG / Vit. / NE / laxatif - Surveillance Cs-ECBC-RTx: 1x/3M - <b>X fragile:</b> CGG / liée à l'X / FMR-1 - Pré-mut. 50-200 / complète si > 200 - Retard mental / dysmorphie / macro. - Trouble du comportement (THADA) - Orthophonie / ORL / MDPH-CDAPH	- Consentement éclairé écrit - Ig anti-D si PLA-PVC sur Rh- - Globale et pluri-disciplinaire - Kinésithérapie respiratoire - Retard mental = X fragile

### Généralités en génétique

**Remarques :**

Il existe plusieurs type de maladies génétiques :

- Les anomalies chromosomiques
- Les pathologies monogéniques
- Les pathologies multifactorielles (altération de gènes + environnement sont responsables de la maladies)

**Pré-requis**

- Hétérozygote/homozygote
- Dominant/récessif
- Pénétrance/Expressivité
- Autosomique/lié à l'X
- → Bien caractériser la pathologie pour l'ECN
- **Faire un arbre généalogique**
  - Sexe: carré = H / rond = F / inconnu = losange
  - Malade = noir / sain = blanc / hétérozygote = à moitié
  - Vivant = trait plein / foetus = pointillé / mort = barré
  - Aligner les générations / dénombrer si possible
  - Flécher le cas index ou le patient en consultation de conseil
  - Ne pas mettre le conjoint s'il n'entre pas en compte

#### Faire un caryotype

- !! Toujours après consentement éclairé et écrit (**A savoir !**)
- Prélèvement sanguin périphérique = lymphocytes circulants
- Transformation en lymphoblastes (phytohématagglutinine)
- puis blocage en métaphase (colchicine): coloration et photographie
- puis classements des chromosomes par paires (« 1<sup>er</sup> étant le plus grand

#### Quelles informations lors d'une consultation de conseil génétique ?

- Risque de transmission et d'expression de la maladie
- Information sur la maladie elle-même et ses conséquences
- Possibilité et modalités éventuelles d'un diagnostic anténatal
- Traitements et aides éventuelles si la grossesse est maintenue

#### Prélever des cellules foetales

- !! Dans tous les cas: **consentement** éclairé et **rhésus** (+/- Ig anti-D: **A savoir !**)
- **Ponction de villosité choriales (PVC)**
  - = « biopsie de trophoblaste »: même examen +++
  - A partir de **11 SA** (à 13 SA) / contrôle échographique / voie transcervicale
  - **ES**: infection / hémorragie / échec / risque de fausse-couche = **1%**
- **Ponction de liquide amniotique (PLA)**
  - A partir de **15 SA** (à 35 SA) / contrôle échographique / voie transabdominale
  - **ES**: infection / hémorragie / échec / risque de fausse-couche = **0.5%**
- **Ponction de sang foetal du cordon**
  - A partir de **20 SA** (à 38 SA) / contrôle échographique / v. ombilicale
  - Permet de rechercher aussi une hémoglobinopathie ou anémie (allo-immune)
  - **ES**: saignement foetal / bradycardie foetale / RPM / risque MFIU = **2%**

## A. TRISOMIE 21

### Généralités

#### Epidémiologie

- Anomalie chromosomique la plus fréquente / 1<sup>ère</sup> cause de retard mental
- Incidence selon l'âge maternel: 1/1500 à 20ans; 1/250 à 38ans; 1/30 à 45ans
- **Remarque**: seul FdR établi = âge maternel mais 70% des T21 avant 38ans !

#### Physiopathologie

- **T21 libre et homogène (93% des cas)**
  - Par absence de séparation des chromosomes 21 à la méiose de l'ovocyte
  - Dite « libre » car 3  $\chi$ 21 séparés / « homogène » car T21 dans toutes les cellules
  - → **formule chromosomique**: 47, XX ou XY, +21
- **T21 liée à une translocation robertsonienne (5%)**
  - Translocation entre  $\chi$ 21 et les grands acrocentriques: 13 / 14 (++) / 15
  - Translocation entre  $\chi$ 21 et les petits acrocentriques: 21 (++) / 22
  - → **formule chromosomique**: ex: 47, XX ou XY, +21, der (14,21)
- **T21 en mosaïque (2%)**
  - Présence de 3  $\chi$ 21 dans une partie seulement des cellules (exemple: 60%)
  - Tableau clinique variable ( $\exists$  T21 libre ou par translocation: même tableau)
  - → **formule chromosomique**: ex: 47, XX, +21[60]/100, XX[40]

## Diagnostic

### Dépistage anténatal

- Il n'est pas obligatoire (mais l'information par le médecin si !)
- !! **Modification des recommandations (Evaluation des stratégies de dépistage de la trisomie 21 - Recommandation en santé publique / HAS / 2007)**
  - Dépistage combiné à T1: échographie + marqueurs (β-HCG et PAPP-A)
  - Dosage des marqueurs sériques du T2 maintenus
  - Caryotype systématique chez femmes > 38ans n'est plus justifié +++
- **Estimation du risque combiné de T21 = 3 facteurs**
  - **âge maternel**: risque directement lié (> 1% si âge > 40ans)
  - **clarté nucale**: hyperclarté à l'échographie du T1 (> 3mm)
  - **dosage des marqueurs sériques**:
    - **du T1 (11-13SA)**: β-HCG et PAPP-A
    - **du T2 (15-18SA)**: β-HCG et α-FP et/ou oestriol
- **Diagnostic = caryotype foetal**
  - **Indications remboursées à 100%**
    - risque estimé > 1/250 après dosage des marqueurs sériques
    - signes d'appels échographiques (hyperclarté nucale, RCIU..)
    - antécédents: grossesse à caryotype anormal, familiaux de T21
    - (si âge >38ans: encore remboursé mais ne devrait plus l'être)
  - **Modalités**
    - !! Information de la patiente: **risque** de perte foetale = 0.5-1%
    - **Si après 11 SA**: ponction des villosités chorales
    - **Si après 15 SA**: ponction de liquide amniotique par amniocentèse
- **Remarque: objectif du dépistage combiné à T1**
  - Permettre de faire une PVC dès 11SA pour avoir le caryotype foetal
  - Et donc faire une IVG par aspiration avant 14SA plutôt qu'une IMG +++

### Examen clinique (4)

- **Dysmorphie**
  - Fentes palpébrales « mongoloïdes » / épicanthus / tâches de Brushfield (= macules blanches autour de la pupille)
  - Profil plat / faciès lunaire
  - Petites oreilles / rondes et mal ourlées / bas implantées / petit nez
  - Langue protruse / bouche entrouverte / cou court avec excès de peau
  - Brachymésophalangie du V / pli palmaire transverse unique
- **Hypotonie / hyperlaxité**
  - **Hypotonie** axiale (absence du réflexe de Moro / **Hypotonie** des muscles abdominaux → hernie + fréquentes): seul signe constant +++
  - Hyperlaxité articulaire / dysplasie pelvienne / petite taille
- **Retard psychomoteur**
  - Retard dans les acquisitions: assis à 1an / marche à 2-3ans (cf **Développement psychomoteur du nourrisson et de l'enfant : aspects normaux et pathologiques (sommeil, alimentation, contrôles sphinctériens, psychomotricité, langage, intelligence). L'installation précoce de la relation parents-enfant et son importance.**)
  - Déficience mentale constante / retard de langage (!! dépister une surdité)
  - Atteinte logique/abstraction mais affectivité et sociabilité conservés (voire très développée)
- **Malformations / complications**
  - **Cardiaques +++** : cardiopathie congénitale (CAV ++ / CIV / CIA: cf **Souffle cardiaque chez l'enfant**)
  - **Digestives**: sténose duodénale / atrésie de l'oesophage / Hirschprung
  - **Sensorielles**: cataracte congénitale / surdité congénitale
  - **Hématopoïétiques**: déficit immunitaire / hémopathie / auto-immunité

### Examens complémentaires

- **Pour diagnostic positif = caryotype**
  - Caryotype haute résolution sur prélèvement veineux périphérique
  - Après consultation de génétique et **consentement** éclairé écrit des **2** parents (**A savoir !**)
  - → confirme le diagnostic et précise le mécanisme de la trisomie
- **Pour rechercher des complications +++**
  - **Examens systématiques dès la naissance**
    - Echographie cardiaque (**ETT**) et ECG
    - Echographie abdominale
    - NFS-P / EPP et dosage pondérale des Ig
    - **TSH** et T4 / glycémie et HGPO
    - Examens **ophtalmologique** et **ORL**

- +/- selon le contexte clinique
  - EEG / scanner cérébral
  - Radiographie du rachis
  - Ac de la maladie coeliaque (AG / ATG / AE)

## Evolution

### Complications

- Infections +++ : ORL et bronchopulmonaires (déficit immunitaire)
- Endocriniennes: **hypothyroïdie** / diabète / obésité / Retard de croissance
- ORL: surdité / otite séreuse (hypertrophie adénoïdienne)
- Ophtalmologiques: strabisme +/- amétropie / cataracte
- Orthopédiques: scoliose / genu valgum / luxation atloïdo-axoïdienne (lié à l'hyperlaxité)
- Neurologique:  pilepsie (syndrome de West)
- H matologie: **leucémie** aiguë (LAM) (cf **Leucémies aigu es**)
- Autres: digestifs (malabsorption) / stérilité (chez les hommes) / dentaires / cutanés..

### Evolution

- Dans l'enfance
  - Retard psychomoteur et des acquisitions (langage) constant
  - Affectivité et sociabilité préservées / immaturité affective
  - Période à risque de C : en particulier leucémie et infections
- A l'âge adulte
  - Retard statural (1.50m) et mental (QI = 50) constants
  - Vieillesse précoce (cataracte à 30ans, Alzheimer à 40ans)

### Pronostic

- Espérance de vie moyenne ~ **50ans**
- Pic de mortalité dans l'enfance (cf cardiopathie, infections, LA..)
- Après 40-50ans: risque accru de démence dégénérative (type Alzheimer)

## Conseil génétique

### Annonce du diagnostic de T21

- Règles générales: respecter les modalités d'annonce d'un diagnostic grave: cf
- Précoce mais pas immédiate (< J7) / après certitude diagnostique (caryotype) +++
- Par un spécialiste / en présence du père / bannir le mot « mongolien »
- Insister sur caractère heureux de l'enfant / ne pas fermer le pronostic
- Importance du dépistage et prise en charge des C  / de l'éducation parentale
- Présentation des structures d'orientation spécialisée / associations

### En consultation anténatale

- Dans le cadre du dépistage (risque > 1/250)
  - Information sur modalités de dépistage (marqueurs, amniocentèse, etc)
  - !! Information sur le risque de fausse-couche lié au prélèvement (**A savoir !**)
- Si le diagnostic est confirmé
  - Information sur possibilité d'une IMG: cf **Interruption volontaire de grossesse**
  - Explication du pronostic / aide, etc. si décision de garder l'enfant

### En consultation postnatale

- Information sur pronostic / possibilités d'aides / association
- Proposer **soutien** psychologique et socio-éducatif
- En pratique: caryotype des parents systématiquement demandé (réassurance)

### Risque de récurrence:

dépend du mécanisme de la trisomie

- Si trisomie libre et homogène
  - Risque de **récurrence = 1%** : justifie un dépistage anténatal
  - → amniocentèse prise en charge si nouvelle grossesse
- Si translocation robertsonienne
  - Demander caryotype des parents (seul cas où il est indispensable)
  - Si caryotypes normaux (T21 de novo): risque = celui de la population générale
  - Si père porteur: risque = 5% (1/20) / si mère: risque = 10-15% (1/8)

## Prise en charge

### Principe

- Elle est toujours globale et **pluri-disciplinaire** (A savoir !)
- Coordonnée par la MDPH avec la CDAPH

### Prise en charge médicale

- Traitement symptomatique et surtout préventif: surveillance +++
- **Rééducation** précoce: kinésithérapie / psychomotricité / orthophonie dès 1an
- Lutte contre les infections (éviter les collectivités, calendrier **vaccinal** à jour)
- Structures d'accueil: CAMSP / CMPP / CMP

### Prise en charge éducative +++

(cf [L'enfant handicapé : orientation et prise en charge](#))

- Projet personnel de scolarisation (PPS) / projet d'accueil individualisé (PAI)
- Scolarisation en milieu **ordinaire** tant que possible (+/- classes spécialisées)
- Puis établissement spécifique selon la déficience et le handicap (IME ++)
- Une fois adulte: aide à l'insertion professionnelle / centre d'aide par le travail

### Prise en charge sociale / financière

(cf [L'enfant handicapé : orientation et prise en charge](#))

- Structures d'orientation: **MDPH** et CDAPH
- Aides financières: **AEEH** / AJPP / **ALD** 100%

### Prise en charge des parents / psychologique

- **Associations** de parents d'enfants trisomiques
- Prise en charge par un **psychologue**: à toujours proposer

### Suivi au long cours

- Surveillance régulière pluridisciplinaire: ophtalmo, cardio, **ORL**, ortho, dentaire, etc.
- Surveillance courbe staturo-pondérale (si cassure: LA, hypothyroïdie, M coeliaque..)
- Suivi du développement psychomoteur / prise en charge par psychomotricien
- Conseil génétique pour une prochaine grossesse

## B. MUCOVISCIDOSE

### Généralités

#### Epidémiologie

- La plus fréquente des maladies génétiques graves:  $p = 1/2500$  / race blanche +++
- Transmission autosomique **récessive** / Expressivité variable mais tropisme majeur pour l'appareil respiratoire / prévalence des hétérozygotes =  $1/25$  (cf infra)

#### Physiopathologie +++

- Mutation ( **$\Delta F508$**  à > 70%) du gène **CFTR (&chi 7)** → dysfonction canaux chloriques
- = exocrinopathie avec surproduction de mucus: obstruction des canaux excréteurs
- → bronchiques = DDB et infections / pancréatiques = insuffisance exocrine et diarrhée
- Est responsable d'une fibrose kystique du pancréas

### Diagnostic

#### Dépistage

- **Dépistage anténatal**
  - **Indication: si risque = 1/4**
    - antécédent de mucoviscidose dans la fratrie (= 2 parents hétérozygotes)
    - **Remarque**
      - Si un des parents est hétérozygote connu, dépister le conjoint d'abord
      - Si conjoint non muté: pas de dépistage / si muté = dépistage anténatal
  - **Modalités**
    - D'abord, recherche de la mutation en biologie moléculaire (fratrie ou parents)
    - si mutation identifiée: recherche sur biopsie de trophoblaste (= PVC) dès 11SA
    - si non identifiée: dosage isoenzymes intestinales par amniocentèse (↓ si atteint)

- **Dépistage néonatal**
  - **Indication: généralisé** en France depuis 2002: systématique
  - **Modalités**
    - **En 1er: dosage trypsine immuno-réactive (TIR)**
      - Dosage TIR: test de Guthrie à **J3** après **consentement** (cf [Évaluation et soins du nouveau-né à terme](#))
      - Si TIR > seuil (55 puis 65µg/L) → étude du gène CFTR
    - **Etude du gène CFTR en biologie moléculaire**
      - !! Seulement si consentement éclairé écrit (sinon contrôle TIR à J21)
      - **si CFTR +/- ou +/+** : faire test de la sueur et Cs de conseil génétique
      - **si CFTR -/-** : contrôle TIR à J21 +/- test de la sueur si toujours positif

#### Examen clinique

- **Atteinte respiratoire**
  - **Rhinobronchites** récidivantes / avec expectorations / +/- sifflantes
  - Complications récidivantes: HRB / PTx / surinfections (cf infra)
  - Evolution vers trouble ventilatoire obstructif (**TVO**) mucopurulent
  - A terme: insuffisance respiratoire chronique +/- HTAP (cf [Insuffisance respiratoire chronique.](#))
  - Etiologie d'hippocratisme digital
- **Atteinte digestive**
  - **Insuffisance pancréatique exocrine**
    - Diarrhée chronique avec stéatorrhée / selles nauséabondes
    - **Maldigestion**: carence +/- dénutrition → retard staturo-pondéral
    - RMQ : 3 étiologies à évoquer devant retard d'émission méconial =
      - Mucoviscidose
      - Hypothyroïdie congénitale
      - Hirschsprung
  - **Constipation et occlusions intestinales**
    - Nourrisson: iléus méconial (pathognomonique mais 15% des cas)
    - Enfant: syndrome d'occlusion intestinale aiguë distale (SOID)
    - Autres: mucocèle appendiculaire, invagination intestinale aiguë, etc
  - **Hépatobiliaire**
    - Cholestase néonatale fréquente → ictère / cholécystite plus rare
    - A terme: cirrhose (!! 2ème cause de mortalité après les pneumopathies)
  - **Autres**: RGO / prolapsus rectal / entéropathie exsudative, etc.
- **Autres atteintes**
  - **ORL**: sinusite chronique constante / polypose naso-sinusienne / hypoacousie
  - **Métabolique**: déshydratation aiguë hyponatrémique (« coup de chaleur »)
  - **Endocrinienne**: D1 / retard pubertaire / stérilité (masculine: ABCD +++) / Hypofertilité féminine
  - **Rhumatologique**: ostéoarthropathie hypertrophiante (Pierre Marie-Foix)

#### Examens complémentaires

- **Pour diagnostic positif = test de la sueur (!! au CRCM)**
  - Application de pilocarpine: ≥ 100mg de sueur nécessaire (> 4kg / > 2-4S de vie)
  - Test négatif si [Cl-] < 40mM et douteux si [Cl-] = 40-60 (rechercher mutation)
  - Test positif si **[Cl-] > 60 mM** à deux reprises (**x2**) → diagnostic certain +++
- **Pour évaluation du retentissement +++**
  - **Respiratoire**
    - **RTx / TDM Tx**: bronchiectasies (DDB) kystiques / distension ++
    - **ECBC +++** : ≥ 4x/an / recherche une colonisation par pseudomonas (tournant évolutif)
    - **GDS**: anomalies Q/V et effet shunt +/- PaO2 < 60mmHg = Insuff Respir Chronique
    - **EFR**: distension thoracique / asynchronisme puis TVO (VEMS/CV ↓)
  - **Digestif**
    - **Elastase fécale** pour insuffisance pancréatique exocrine / ASP si iléus
    - **Bilan nutritionnel**: albumine / NFS / hémostase / glycémie / phosphocalcique

## Conseil génétique

### Génétique

- T° AR donc si parents hétérozygotes: 1/4 malade - 2/4 hétérozygotes - 1/4 sain
- !! Plus de 1200 mutations identifiées mais les 30 mutations couvrent 90% des cas
- Génotypes = ΔF508/ΔF508 (50%) ou ΔF508/rare (40%) ou rare/rare (10%)

### Loi de Hardy-Weinberg

- q = fréquence du gène muté ; p = celle du gène non muté → (p + q) = 1
- D'où:  $p^2 + 2pq + q^2 = 1$  avec

- $q^2 = (+/+)$  = prévalence de la maladie; mucoviscidose =  $1/2500 \rightarrow q = 1/50$
- $p^2 = (-/-)$  = homozygotes sains donc  $p = [1 - 1/50] = 49/50 \sim 1$
- $2pq = (+/-)$  = prévalence des hétérozygotes (ce que l'on cherche)
- $\rightarrow 2pq \sim 2q = 2\sqrt{q^2} = 2\sqrt{\text{prévalence}} (= 2 \times 1 \times 1/50)$
- Pour mucoviscidose: prévalence des hétérozygotes =  $2\sqrt{1/2500} = 1/25$
- $\rightarrow$  risque d'enfant malade pour [hétérozygote + inconnu] =  $1/4 \times 1/25 = 1\%$

#### Etude du gène CFTR en biologie moléculaire (PCR)

- En 1ère intention: par identification directe
  - Chaque fois que la mutation est connue / en 1ère intention en néonatal
  - En pratique: recherche des 30 mutations les plus fréquentes de CFTR
- En 2nde intention: par identification indirecte
  - Si la mutation est inconnue: permet de suivre la transmission du gène muté
  - Par  $\mu$ -satellites intragéniques (à défaut: extragéniques: risque de cross-over)

#### Dépistage des hétérozygotes

- Non recommandé dans la population générale
- Recommandé chez la fratrie d'un sujet atteint (avec conjoint)

#### Diagnostic anténatal

- Famille avec déjà un enfant atteint
  - D'abord rechercher la mutation en cause chez le cas index (étude du gène CFTR)
  - Mutation identifiée: **PVC**  $\geq 11SA$  pour la rechercher en PCR chez le foetus
  - Mutation non identifiée: 2 possibilités = (+/-) ou (+/+) avec mutation rare ?
  - $\rightarrow$  demander une étude exhaustive du gène ou dosage isoenzymes intestinales
- Suspicion de mucoviscidose sur point d'appel échographique
  - Consultation génétique et recherche des mutations fréquentes chez les deux parents
  - Si mutation identifiée: amniocentèse  $\geq 15SA$  pour recherche chez le foetus

## Evolution

### Complications

- broncho-pulmonaires +++
  - Déterminant principal du pronostic: 90% de la mortalité / morbidité
  - Surinfections
    - Colonisation précoces des VA par staph. aureus et haemophilus influenza
    - Tournant pronostique = infection par **pseudomonas aeruginosa**
  - Insuffisance respiratoire chronique
    - Constante à terme / surveillance par EFR (TVO puis TVR)
- digestives
  - **Retard staturo-pondéral**: toujours évoquer mucoviscidose si inexplicé !
  - Dénutrition / cirrhose / entéropathie exsudative / pancréatite aiguë, etc.

### Pronostic

- Survie moyenne  $\sim 40ans$  / variable selon gravité atteinte respiratoire et digestive
- Retentissement psychologique et sur qualité de vie: observance restrictive +++

### !! Remarque

- Azoospermie excrétoire par agénésie bilatérale des canaux déférents (ABCD)
  - CFTR muté dans 50% des ABCD et ABCD chez 98% des patients mucoviscidose
  - $\rightarrow$  recherche mutation CFTR chez la conjointe si ABCD chez un homme
  - +/- diagnostic prénatal de mucoviscidose si mutation retrouvée +++

## Prise en charge

### Principes

- Prise en charge **pluridisciplinaire et globale** / au long cours: A VIE
- Information et éducation de l'enfant / de la famille ; orientation vers MDPH-CDAPH
- Coordonnée par un centre de ressources et compétences en mucoviscidose (**CRCM**) +++

### Prise en charge respiratoire

- Mesures hygiéno-diététiques
  - Activité sportive régulière et adaptée / éviction du tabac
  - Prévention des infections: lavage des mains / vaccins
- Kinésithérapie respiratoire (A savoir !)
  - Quotidienne voire pluriquotidienne même si asymptomatique
  - Accélération du flux expiratoire / auto-kiné / désencombrement

- **Vaccinations +++ (A savoir !)**
  - anti-grippale (1x/an) et anti-pneumococcique (1x/5ans)
- **Antibiothérapie +++**
  - A visée curative: séquentielle / adaptée à l'ECBC (cf 3 germes)
  - Si infection chronique à pyocyanique: cures +/- Port-a-cath®
- **Aérosols**
  - rhDNAse (pulmozyme®) contre les infections (dégrade les lymphocytes)
  - Bronchodilatateurs ( $\beta_2$  mimétique) et corticoïdes (CSI) selon EFR (HRB)
- **En cas d'insuffisance respiratoire chronique**
  - Oxygénothérapie: OLD indiquée si PaO<sub>2</sub> < 55mmHg
  - Transplantation pulmonaire: en dernier recours si IRespC sévère malgré traitement

#### Prise en charge digestive

- **Régime hypercalorique**
  - Apport **hypercalorique** normolipidique / équilibré (!! pas de restriction sodée)
- **Enzymes pancréatiques (opsothérapie)**
  - Enzymes **gastroprotégées** au début des repas / dose selon transit
- **Support nutritionnel**
  - Evaluation nutritionnelle: estimation de la balance énergétique / **ingesta** +++
  - Si dénutrition: nutrition entérale nocturne par SNG ou gastrostomie
- **Supplémentations**
  - Vitamines liposolubles ADEK / oligo-éléments (Sélénium)
  - Apports sodés et potassique si fièvre ou chaleur
- **Lutte contre la constipation**
  - Mesures hygiéno-diététiques +/- laxatifs en symptomatique (cf [Constipation chez l'enfant et l'adulte \(avec le traitement\)](#).)
- **Autres**
  - IPP si RGO ou stéatorrhée
  - Acide urso-désoxycholique (Delursan®) si cholestase

#### Prise en charge socio-éducative +++

- Prise en charge à **100%** (ALD)
- Soutien **psychologique**
- Proposer adhésion à une **association**
- Insertion **scolaire** ordinaire tant que possible
- Orienter vers la **MDPH**: demande d'AEEH (cf [L'enfant handicapé : orientation et prise en charge](#))

#### Surveillance +++

- **Respiratoire**
  - clinique = quotidienne / ECBC et RTx = **1x/3mois**
  - EFR et DEP 1x/6M - TDM Tx 1x/2ans
- **Digestive**
  - Poids et courbe staturo-pondérale / IMC / transit
  - Bilan hépatique et glycémie ou HGPO (1x/6mois)

## C. SYNDROME DE L'X FRAGILE

### Généralités

#### Epidémiologie

- 2e Cause la plus fréquente de retard mental chromosomique après T21et 1ère cause de retard mental génétique.
- **Fréquent** (i = 1/500 et p = 1/4000) - femme prémutée = 1/250
- → rechercher un X fragile devant tout retard mental inexpliqué +++ (**A savoir !**)
- NB : "X fragile" car portion distale se détache lors de l'étude du caryotype

#### Physiopathologie

- Transmission dominante **liée à l'X** (!! mais les femmes peuvent être atteintes)
- Par expansion de **triplets CGG** sur le gène **FMR-1** (locus FRAXA) l'invalidant
- Méthylation du promoteur fréquente: absence d'expression (haplo-insuffisance)
- Prémutation si 50-200 répétitions / mutation complète si > **200** CGG
- Mutation instable = Augmentation du nombre de triplets au fil des générations

### Diagnostic

### Examen clinique

- **Triade diagnostique** (de Martin Bell / en pratique: inconstante ++ )
  - **Retard mental +++**
    - Seul symptôme présent chez les femmes (et plus léger)
    - Prédominant sur le **langage**: pauvreté du vocabulaire / écholalie, etc.
    - Variable (1/3 absent – 1/3 léger – 1/3 sévère) / aggravation progressive
  - **Dysmorphie faciale** (!! les Daltons)
    - Visage allongé / front haut / oreilles décollées et mal ourlées
    - Lèvre inférieure éversée / prognathisme et mâchoire proéminente
  - **Macro-orchidie**
    - !! Seulement post-pubertaire et inconstante dans 30% des cas
- **Signes associés** (inconstants)
  - **Troubles du comportement +++**
    - Hyperactivité / déficit de l'attention (**THADA**: cf [Troubles du comportement de l'adolescent.](#))
    - Comportement autistique (repli et rigidité comportementale / Conduite d'évitement / Stéréotypie gestuelle)
  - **Autres atteintes retrouvées**
    - Hyperlaxité ligamentaire / grande taille / scoliose
    - Otites moyennes / pied plat / strabisme / myopie, etc.
- **Formes cliniques**
  - **Chez l'enfant**: formes frustrées: retard de langage / difficultés scolaires / THADA
  - **Homme prémuté**: tremblements / ataxie cérébelleuse / Sd Parkinsonien (FXTAS)
  - **Femme mutée**: retard mental dans 50% des cas mais moins sévère que l'homme
  - **Femme prémutée**: pas de manifestation clinique

### Examens complémentaires

- **Pour diagnostic positif = biologie moléculaire**
  - Après consentement éclairé et écrit du patient (ou des parents) (**A savoir !**)
  - Détermination du nombre de répétitions CGG sur gène FMR-1 (southern blot)
  - **!! Remarque**
    - Caryotype n'est plus utilisé pour le diagnostic positif (X avec site fragile)
    - **Mais** encore systématique pour éliminer une autres cause de retard mental
- **Pour évaluation du retentissement**
  - Bilan neuropsychologique (QI et cognitif) / orthophonie / psychomoteur
  - Ex. ophtalmologique et ORL (rechercher surdité devant retard de langage +++)

## Conseil génétique

### Enquête familiale

- Réaliser arbre génétique: maladie liée à l'X → que des garçons atteints / **T° par la mère**
- Chez les femmes vectrices: Cs génétique pour déterminer le nombre de répétitions
- Risque de transmission directement lié: 20% si 60-70 – 100% si > **100** répétitions
- **!! Remarques**
  - La mère d'un sujet malade est forcément pré-mutée
  - La fratrie d'un enfant muté n'est pas forcément mutée (amplification distincte)
- **Paradoxe de Sherman**
  - = transmission par hommes porteurs mais normaux par phénomène **d'anticipation**
  - Risque de transmission dépend de la place dans la généalogie de la fille
  - Ex: homme prémuté non atteint transmet l'X à sa fille; amplification → enfant atteint

### Diagnostic anténatal

- **Indications**
  - Mère ayant déjà un enfant atteint = femme pré-mutée
  - (remarque: mutation complète = stérile a priori)
- **Modalités**
  - **!!** toujours après **consentement** éclairé (**A savoir !**) / PVC à partir de 11SA
  - Biologie moléculaire: 2 possibilités: Southern Blot (référence) ou PCR
  - Caryotype: inutile pour diagnostic positif mais élimine diagnostic différentiel +++

## Prise en charge

### Principe

- Pluri-disciplinaire et globale
- Coordonnée par centre de référence

### Prise en charge du déficit mental

(cf )

- Structures d'orientation: **MDPH et CDAPH**
- Structures d'accueil: MAS / ESAT / foyers d'hébergement
- Scolarisation: en milieu ordinaire tant que possible / AEEH

#### Mesures associées

- Kinésithérapie / **orthophonie** / psychomotricité
- Prise en charge à **100%** (ALD)
- Soutien familial / association

## Synthèse pour questions fermées

Quels sont les 4 caractéristiques d'un enfant T21 à rechercher à l'examen physique ?

- Dysmorphie
- Hypotonie
- Retard psychomoteur
- Malformations

Quel est l'examen complémentaire à réaliser pour affirmer le diagnostique de T21 ?

- Caryotype sur sang veineux périphérique après consentement écrit des 2 parents (A savoir !)

Quel est le mode de transmission de la mucoviscidose ? Quel est la mutation la plus fréquente ?

- Transmission autosomique récessive
- Mutation deltaF508

Quels sont les 3 signes cliniques recherchés dans le syndrome de l'X fragile ? :

- Retard mental
- Dysmorphie faciale
- Macro-orchidie