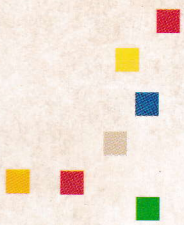


F. Amblard ■ J. Amiel ■ T. Attié ■ S. Aymé ■
 D. Bonneau ■ J.-P. Bonnefont ■ D. Bonnet ■ C. Boulvin
 M.-L. Briard ■ L. Bürglen ■ V. Chéhensse ■
 V. Cormier-Daire ■ F. Devillard ■ M. Dommergues ■
 Y. Dumez ■ P. Édery ■ J. Frézal ■ M. Gonzales ■
 I. Henry ■ P. Jalbert ■
 M. Jeanpierre ■ H. Journal ■
 J. Kaplan ■ D. Lacombe
 M. Le Merrer ■ S. Lefebvre ■
 M.-O. Livet ■ S. Lyonnet ■ P. Malzac ■ J.-L. Mandel ■
 P. Maroteaux ■ J.-F. Mattei ■ M.-G. Mattei ■ J. Melki ■
 A. Moncla ■ C. Moraine ■ A. Munnich ■
 C. Nihoul-Fékété ■ A. Nivelon ■ B. Parfait ■ S. Peyrol
 N. Philip ■ H. Pison ■ H. Plauchu ■ A. Postel-Vinay ■
 C. Rauch ■ S. Richard ■ A. Rötig ■ J. Roume ■
 F. Rousseau ■ P. Rustin ■ R. Salomon ■ J.-M. Saudubray ■
 P. Saugier-Veber ■ D. Sidi ■ D. Théophile ■ M. Vekemans ■
 E. Vilain ■ L. Violet ■ G. Viot-Szoboszlai ■ M.-T. Zabol

GÉNÉTIQUE **PÉDIATRIQUE**

SOUS LA DIRECTION DE S. LYONNET ET A. MUNNICH

doin



GÉNÉTIQUE PÉDIATRIQUE

A l'aube de l'an 2000, force est de constater que des progrès considérables ont été accomplis en génétique humaine et, singulièrement en ce qui concerne la cartographie et l'identification de gènes responsables de maladies. Beaucoup de ces maladies touchent le fœtus et l'enfant, nombre d'entre elles étant à proprement parler des anomalies du développement. Cet ouvrage est consacré à de nombreux aspects de la pathologie pédiatrique qui ont bénéficié des avancées de la génétique clinique, chromosomique et moléculaire. Si la génétique moderne, désormais discipline d'exercice dans notre pays, ne saurait se limiter à l'enfant, c'est cependant au sein de la pédiatrie que s'est individualisée cette spécialité.

Ce livre s'articule autour de quatre parties. La première traite des mécanismes, des phénomènes et des concepts de démonstrations récentes dans ce domaine (instabilité de l'ADN, empreinte génomique parentale, hérédité non traditionnelle). La deuxième partie rassemble des exposés relatifs aux méthodes, tant cliniques que biologiques, et une place particulière y est faite à la nouvelle cytogénétique ainsi qu'à l'outil informatique. La troisième partie vise la génétique, appareil par appareil, puis les syndromes microdélétionnels jusqu'à la génétique du retard mental en passant par la cardiogénétique. Enfin, la quatrième partie traite de questions de haute actualité : la prise en charge des enfants atteints de handicaps génétiques, le conseil génétique et les relations entre éthique et génétique.

Nombre des champs d'investigation de la médecine de l'enfant couverts ou évoqués par les auteurs intéresseront tout particulièrement les étudiants en médecine interne, médecins ou chirurgiens exerçant naturellement en pédiatrie ou en génétique médicale mais encore en obstétrique, embryofœtopathologie, radiologie, biologie ou même informatique médicale.

Ce premier livre sur la génétique en langue française se veut à la fois un document de travail quotidien pour de nombreux spécialistes mais aussi une somme d'exemples illustrant mieux la démarche qui mène, actuellement, les praticiens des malades à leurs gènes et des gènes aux maladies.



9 782704 009855

ISBN : 2-7040-0985-6

Création D. line-Paris

Table des matières

Avant-propos	XXI
Préface	XXIII

Première partie Mécanismes et concepts

Chapitre 1

Expansions instables de répétitions de trinucéotides

Jean-Louis Mandel

I	Syndrome du retard mental avec X fragile	5
A	Génétique clinique et cytogénétique	5
B	Les mutations X fragile et leur transmission	5
C	Mécanismes physiopathologiques	7
D	Applications diagnostiques	7
E	Le retard mental léger avec site fragile FRAXE	9
II	Maladie de Steinert	9
A	Génétique clinique	9
B	Les mutations et leur transmission	10
C	Mécanismes physiopathologiques	11
D	Applications diagnostiques	11
III	Maladie de Huntington et autres expansions de polyglutamines	12
A	La maladie de Huntington : génétique clinique	12
B	Les autres maladies à expansion de polyglutamines	13
C	Mécanismes physiopathologiques	14
D	Applications diagnostiques	15
IV	Ataxie de Friedreich	15
A	Génétique clinique et moléculaire	15
B	Applications diagnostiques	16
V	Origine des mutations par expansion	17

Chapitre 2

Hérédités non traditionnelles (hérédité mitochondriale, disomies uniparentales, mosaïcismes germinale et somatique, hérédité multigénique)

Patrick Edery, Stanislas Lyonnet, Arnold Munnich

I	Hérédité mitochondriale	22
II	Disomies uniparentales	24

III	Mosaïcismes.....	2
A	Mosaïcisme germinale	2
B	Mosaïcisme somatique.....	2
IV	Hérédité multigénique.....	2

Chapitre 3

Empreinte parentale

Isabelle Henry, Caroline Boulvin, Valérie Chéhensse

I	Un bref historique	3
II	Définition d'un gène soumis à empreinte	3
III	Mécanismes moléculaires impliqués dans l'apposition de l'empreinte parentale.....	3
IV	Quelques gènes soumis à empreinte	3
A	Insulin-like growth factor 2 (igf2/IGF2)	3
B	H19	3
C	Le récepteur à l'insulin-like growth factor de type 2 (igf2r/IGF2R)	3
D	Les gènes de l'insuline (ins1, ins2/INS).....	4
E	p57kip2/p57KIP2	4
F	mash2/ASCL2	4
G	mas1/MAS	4
H	Wilms'tumor 1 (WT1).....	4
I	snrpn/SNRPN	4
J	znf127/ZNF127	4
K	IPW	4
L	PAR-1, PAR-5, PAR-SN.....	4
M	U2afbp-rs/U2AFBPL	4
N	Xist/XIST	4
V	Pathologies humaines et empreinte parentale.....	4
A	Le syndrome de Wiedemann-Beckwith (WBS)	4
B	Tumeurs pédiatriques et cancers de l'adulte	4
C	Le syndrome de Prader-Willi (PWS).....	4
D	Le syndrome d'Angelman (AS).....	4
E	Le diabète (IDDM)	4

Chapitre 4

Les amyotrophies spinales proximales :

un exemple d'instabilité génomique responsable d'une dégénérescence des motoneurones spinaux

Suzie Lefebvre, Lydie Bürglen, Louis Viollet, Arnold Munnich, Judith Melki

I	Présentation clinique	5
II	Le locus SMA : une organisation génomique complexe	5
A	La localisation chromosomique	5
B	La cartographie génétique et physique intégrée	5
C	La mise en évidence de délétions chez les malades	5
D	L'identification du gène déterminant dans les SMA	5
III	Manifestations atypiques de SMA	5
IV	Etude détaillée de l'étendue des remaniements génomiques dans les SMA	5
V	La protéine SMN serait impliquée dans le métabolisme des ARN	5
VI	Base moléculaire d'une dégénérescence spécifique du motoneurone spinal.....	5
VII	Conclusion et perspectives	6

Chapitre 5

De l'embryologie à la génétique des malformations : le modèle des neurocristopathies

Rémi Salomon, Tania Attié, Jeanne Amiel, Stanislas Lyonnet

I	Le concept de neurocristopathie	64
II	Anomalies du développement des mélanoblastes	65
III	Anomalies des cellules endocrines et paraendocrines : les néoplasies endocriniennes multiples de type 2	67
IV	Anomalie du système nerveux entérique : la maladie de Hirschsprung	67
A	Hétérogénéité génétique	69
B	Gènes modificateurs, hypothèse multigénique	69
V	Les crêtes neurales rhombencéphaliques : malformations de la face et du cou	70

Deuxième partie

Approches clinique, chromosomique et moléculaire

Chapitre 6

L'approche de l'enfant dysmorphique

Didier Lacombe, Nicole Philip

I	L'enquête familiale	78
II	L'histoire clinique	79
III	L'examen en dysmorphologie	79
A	Crâne	79
B	Aspect général de la face	80
C	Etage supérieur de la face	80
D	Etage moyen de la face	82
E	Etage inférieur de la face	84
F	Cheveux	84
G	Dermatoglyphes	84
H	Extrémités	85
IV	Le développement psychomoteur et les troubles du comportement	87
V	Les examens paracliniques	87

Chapitre 7

Bases de données en génétique médicale : enjeux pour le clinicien et le chercheur

Ségolène Aymé

I	Les bases de données sur les maladies génétiques et leurs logiciels d'interrogation : les systèmes d'aide au diagnostic en génétique médicale	92
A	Position du problème	92
B	Les logiciels d'aide au diagnostic	93
C	Les modes de diffusion des systèmes d'aide au diagnostic	93
D	Les logiciels d'aide au diagnostic : performances et limites	94
II	Les logiciels d'aide au diagnostic disponibles	94
B	Les bases de données sur les gènes et les outils de navigation dans ces bases	96
III	Les bases de données sur les ressources de services dans le domaine de la génétique médicale et les nouveaux modes de collaboration entre experts	96
A	Les bases de données sur les services	96
B	Les forums de discussion	97
IV	Les outils d'analyse disponibles et les centres ressources	98

Chapitre 8

GENATLAS : une base de données en génétique médicale

Jean Frézal

I	Gènes et maladies
II	Marqueurs
III	Autres répertoires
IV	La recherche dans GENATLAS
V	Un ouvrage de référence
VI	Diffusion

Chapitre 9

Maladies génétiques graves d'expression anténatale : approche diagnostique

Joëlle Roume, Marie Gonzales

I	Examen foeto-placentaire : protocole.....
A	Examen morphologique externe du fœtus
B	Examen des viscères
C	Examen du placenta
D	Synthèse
II	Les outils du fœtopathologiste
A	Anamnèse.....
B	Bilan prénatal
C	Données de l'examen foeto-placentaire
D	Prélèvements post mortem à visée d'analyses cytogénétiques biochimiques ou moléculaires
E	Bases de données sur les syndromes polymalformatifs
III	Quelques affections génétiques graves à expression anténatale
A	Syndromes polymalformatifs liés à des anomalies chromosomiques
B	Syndromes polymalformatifs létaux monogéniques
C	Certaines affections à début anténatal
IV	Génétique moléculaire en médecine fœtale.....
V	La consultation de génétique dans les affections fœtales graves

Chapitre 10

La cytogénétique moléculaire

Géraldine Viot-Szoboszalai, Didier Théophile, Michel Vekemans

I	Hybridation <i>in situ</i> : les sondes
A	Les sondes spécifiques d'un locus donné
B	Les sondes alphasatellites ou centromériques
C	Les peintures chromosomiques
II	Hybridation <i>in situ</i> : les cibles
III	Hybridation <i>in situ</i> : méthodologie
IV	Applications
A	Diagnostic prénatal des aneuploïdies
B	La détermination du sexe
C	Diagnostic des aneusomies segmentaires
D	Anomalies de la structure des chromosomes

Chapitre 11

Stratégies de prévention des anomalies chromosomiques de structure

Françoise Devillard, Florence Amblard, Huguette Pison, Pierre Jalbert

I	Les translocations robertsoniennes
II	Les translocations réciproques

III Les inversions chromosomiques	133
A Les inversions péricentriques	134
B Les inversions paracentriques	136

Chapitre 12

Etude de l'ADN chez l'enfant : rappels et nouveautés

Jean-Paul Bonnefont, Stanislas Lyonnet, Béatrice Parfait

I Rappel de la structure et du mode d'expression des gènes chez l'homme	140
A Structure	140
B Expression	141
II Méthodologie de l'ADN recombinant : biologie moléculaire en médecine de l'enfant	141
III Etude de l'ADN chez l'enfant	142
A Quel matériel utiliser ?	142
B Quels outils moléculaires utiliser ?	143

Chapitre 13

Progrès dans le diagnostic prénatal moléculaire des maladies génétiques

Ascale Saugier-Weber, Yves Dumez, Marc Dommergues, Jean-Paul Bonnefont, Stanislas Lyonnet

I Les méthodes du diagnostic	158
A Les prélèvements de tissus fœtaux	158
B Les stratégies de diagnostic par génétique moléculaire	159
C L'échographie	164
II Les stratégies du diagnostic prénatal	165
A Il y a un cas index dans la famille	165
B Le cas index est le fœtus	168

Troisième partie

Progrès en...

Chapitre 14

Les syndromes microdélétionnels

Anne Moncla, Pierre Malzac, Nicole Philip, Marie-Geneviève Mattei, Marie-Odile Livet

I Syndromes connus et microdélétions	176
A Généralités	176
B Description des syndromes microdélétionnels	179
II Identification de nouvelles entités cliniques	189
A Le syndrome de Smith-Magenis	189
B Anomalies télomériques et phénotypes associés	190

Chapitre 15

Progrès en cardiogénétique

Damien Bonnet, Daniel Sidi

I Malformations cardiaques congénitales	194
A Hérité mendélienne des malformations cardiaques : un nouveau concept	194
B Les modèles animaux de malformations cardiaques : des clés pour les gènes des cardiopathies humaines	195

	C Les cardiopathies congénitales familiales : le clonage positionnel des gènes du développement du cœur embryonnaire
	D Microdélétion interstitielle et cardiopathies congénitales
II	Myocardiopathies
	A Myocardiopathie hypertrophique familiale : maladie du sarcomère
	B Myocardiopathies dilatées
III	Syndrome du QT long congénital

Chapitre 16

Génétique du déterminisme et de la différenciation sexuelle

Eric Vilain, Claire Nihoul-Fékété

I	Le développement sexuel normal
	A Mise en place et morphogenèse des gonades
	B Détermination de la gonade
	C Maintien de la gonade
	D Différenciation des organes génitaux internes et externes
II	Le développement sexuel pathologique
	A Pathologies de la morphogenèse gonadique
	B Pathologies de la détermination sexuelle
	C Pathologies du maintien gonadique
	D Pathologies de la différenciation sexuelle
	E Les anomalies de la différenciation sexuelle dans le cadre des maladies génétiques
	F Choix du sexe d'élevage et pronostic

Chapitre 17

Génétique des maladies de la matrice extracellulaire

Henri Plauchu, Simone Peyrol, Marie-Thérèse Zabet

I	Définitions
II	Composition de la matrice extracellulaire
	A Les collagènes
	B Les fibres élastiques
	C Les glycoprotéines
	D Les protéoglycanes
	E Les substances solubles
III	Maladies de la matrice extracellulaire selon un tissu concerné
	A Maladies de la peau
	B Maladies des tendons et ligaments articulaires
	C Maladies des cartilages
	D Maladies des vaisseaux sanguins
	E Maladies des membranes
	F Maladie des muscles
	G Maladies des os
IV	Maladies de la matrice extracellulaire selon la molécule concernée
	A Maladies des collagènes
	B Maladies des fibres élastiques
	C Maladies des glycoprotéines
	D Maladies des protéoglycanes
	E Maladies des éléments associés, transporteurs, facteurs enzymatiques, de croissance et/ou de régulation
V	Vers un nouveau désordre organisé, ou grandeur et difficultés de la nosologie

Chapitre 18

Les maladies osseuses constitutionnelles et leurs gènes

Martine Le Merrer, Francis Rousseau, Pierre Maroteaux

I	Le collagène de type I et l'ostéogenèse imparfaite	238
II	Les chondrodysplasies liées au collagène de type II	239
III	Les autres collagènes	240
IV	Les récepteurs de facteurs de croissance fibroblastiques	241
V	La « cartilage oligomeric matrix protein » et la pseudoachondroplasie	242
VI	Le gène de la dysplasie diastrophique : DTDST	244
VII	L'arylsulfatase E (ARSE)	244
VIII	Autres gènes, autres affections osseuses	245

Chapitre 19

Génétique des phacomatoses

Dominique Bonneau, Stéphane Richard

I	La neurofibromatose de type 1 (NF1)	250
A	Rappel sur la maladie	250
B	Génétique moléculaire	251
C	Conclusions pratiques pour la NF1	252
II	La neurofibromatose de type 2 (NF2)	253
A	Rappels sur la maladie	253
B	Génétique moléculaire	253
C	Conclusions pratiques pour la NF2	254
III	La sclérose tubéreuse de Bourneville	254
A	Rappel sur la maladie	254
B	Génétique moléculaire	255
C	Conclusions pratiques pour la STB	255
IV	La maladie de von Hippel-Lindau (VHL)	256
A	Rappels sur la maladie	256
B	Génétique moléculaire	257
C	Conclusions pratiques pour VHL	258

Chapitre 20

Diagnostic moléculaire des myopathies

Marc Jeanpierre

I	Les dystrophies musculaires	263
II	La dystrophine	264
III	Les sarcoglycanopathies	265
IV	La myopathie d'Emery-Dreifuss	266
V	Myopathies congénitales	266
VI	Myopathie facio-scapulo-humérale	267
VII	Autres myopathies autosomiques dominantes	267
VIII	En pratique	267

Chapitre 21

Syndromes malformatifs d'origine métabolique

Valérie Cormier-Daire, Jean-Marie Saudubray

I	Le syndrome de Smith-Lemli-Opitz	272
II	Le syndrome d'hypoglycosylation des protéines	274