

Génétique : Diagnostic et conseil génétique

Par le Professeur Agrégé Vandana Shashi (M.D.) et Kelly Schoch (M.S., CCG)
Centre médical de l'Université de Duke

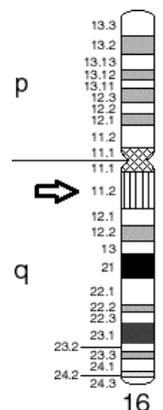
Mai 2011

Révisé par le Professeur Bernice Morrow (Ph. D.)

Faculté de Médecine Albert Einstein

Le syndrome velo-cardio-facial (SVCF) est l'une des microdélétions les plus courantes chez les humains et il touche toutes les ethnicités. Pourtant, beaucoup ignorent son existence. Cela peut s'expliquer par le fait que plusieurs appellations sont utilisées pour la même maladie, selon *la partie du corps étudiée, l'auteur de l'étude et le lieu de l'étude*. Le syndrome des anomalies conotruncales et faciales, le syndrome de DiGeorge, le syndrome de Cayler, le syndrome de Takao, le syndrome de Sedlackova, le syndrome de Shprintzen et le syndrome de microdélétion 22q11.2 sont des exemples de ces appellations. En 1992, cette confusion a commencé à disparaître lorsque Pete Scambler et des collaborateurs ont publié leur découverte de la microdélétion sur le chromosome 22q11.2, qui s'est avérée être la cause sous-jacente de tous ces syndromes.

Que signifie "22q11.2" ? C'est ainsi que les cytogénéticiens décrivent la mutation observée sur le chromosome 22 chez les personnes atteintes du SVCF. Un bref rappel de biologie permettra une meilleure compréhension. Notre corps est composé de millions de petites cellules, et à l'intérieur de ces cellules se trouvent des chromosomes contenant notre patrimoine génétique. Chaque cellule possède 23 paires de chromosomes, soit 46 chromosomes au total. Dans chaque paire, un chromosome provient de la mère tandis que l'autre provient du père.



Chez les personnes atteintes du SVCF, c'est le chromosome 22 qui est touché. Les chromosomes ont deux "bras", un bras court appelé "p" et un bras long appelé "q". Ces bras sont séparés par un centromère qui fait office de ceinture pour le chromosome. Le "q" dans l'appellation "22q11.2" fait référence au bras long du chromosome 22, et le "11.2", quant à lui, désigne l'endroit spécifique de la délétion sur le long bras. On le prononce "un-un-point-deux".

Les chromosomes contiennent les gènes qui peuvent être comparés à des instructions chimiques indiquant à notre corps comment se développer, grandir et fonctionner. Les gènes sont disposés sur le chromosome comme des perles sur un collier. Si une partie du chromosome est manquante, alors les gènes correspondants seront manquants. Les gènes du second chromosome seront en nombre normal, ce qui donnera une "haplo-insuffisance" ou un nombre de copies du gène réduit. Si ces copies fragiles du gène contiennent des instructions qui jouent un rôle dans la formation du cerveau ou d'autres organes, alors ces structures sont susceptibles de ne pas se développer et ne pas fonctionner correctement. Il existe environ 60 gènes causant le SVCF parmi les délétions de 3 millions de paires de bases les plus courantes. Ces gènes font actuellement l'objet de recherches approfondies dans le but de comprendre comment ils provoquent les anomalies observées chez les personnes atteintes du SVCF.

Quand un diagnostic de SVCF est suspecté, un test spécifique peut être réalisé pour analyser la région critique du chromosome 22. L'hybridation *in situ* en fluorescence (FISH) est une technique qui utilise des sondes dotées de marqueurs fluorescents. Ces marqueurs se fixent sur les régions spécifiques du chromosome et sont ensuite visibles à l'aide d'un microscope spécial. Au lieu d'observer deux marqueurs dans la région 22q11.2, les personnes atteintes du SVCF ne montrent qu'un seul marqueur visible, l'autre copie présentant une microdélétion. Au cours des dernières années, un autre test appelé "la puce d'hybridation génomique comparative" a fait son apparition. Celui-ci identifie les microdélétions et les microduplications dans le génome. Le SVCF est parfois détecté avec cette méthode et ensuite confirmé avec le FISH.

Le diagnostic initial de SVCF dépend de l'âge de l'individu, du type d'anomalies qu'il présente et du type de spécialistes qu'il consulte. Un diagnostic prénatal peut être réalisé en décelant auparavant certaines anomalies sur les échographies, comme des malformations cardiaques spécifiques ou l'absence de thymus. Des malformations conotruncales du cœur, un niveau de calcium ou de parathormone faible, un thymus absent ou réduit, des anomalies immunologiques spécifiques (déficience des lymphocytes T), une régurgitation nasale (quand le lait ressort par le nez du bébé pendant l'alimentation), ou des particularités faciales subtiles apparaissant pendant l'enfance sont autant de raisons pour effectuer un test. Les enfants en âge d'aller à l'école peuvent être testés s'ils ont une voix nasonnée (causée par une insuffisance vélopharyngée), des particularités faciales ou des difficultés cognitives. Il peut arriver que les adultes soient diagnostiqués après le diagnostic de leur enfant ou s'ils développent des troubles mentaux et se rappellent d'indices diagnostiques de leur enfance.

Dans 93 % du temps, le diagnostic d'une personne atteinte du SVCF est le premier cas de la famille. La délétion s'opère durant la formation de l'ovule ou du spermatozoïde qui, après fécondation, participe à la création de l'enfant. Étant donné que nous n'en savons pas assez sur ces processus, il n'y a rien que les parents puissent faire pour provoquer ou empêcher cette délétion. Dans les 7 % des cas restants, la délétion est transmise à l'enfant par un des parents. Parfois, un des parents est légèrement affecté et n'est pas au courant qu'il est porteur de la délétion avant d'être testé. Étant donné qu'il y a une grande variabilité dans les signes et les symptômes des personnes atteintes du SVCF, il est conseillé que les deux parents des personnes atteintes soient testés. Le diagnostic d'un SVCF chez un des parents aurait également des incidences sur sa santé.

Le SVCF a un mode d'hérédité dominant, ce qui signifie que si un individu est porteur de la délétion sur l'une des copies du chromosome 22, il sera atteint du SVCF. Il existe d'autres maladies génétiques qui, quant à elles, nécessitent des mutations sur les deux copies du chromosome pour que la personne soit atteinte de

la maladie. Une personne atteinte du SVCF a 50 % de chances, ou une chance sur deux, de transmettre la délétion à son enfant. Il est actuellement impossible de prédire quelle sera l'étendue des anomalies chez l'enfant, car les particularités cliniques varient beaucoup trop entre les individus, même au sein d'une même famille. Par exemple, si un des parents a une malformation cardiaque, rien ne laisse prédire que l'enfant aura une malformation cardiaque. De même, si un des parents n'a pas de malformation cardiaque, rien ne certifie non plus que son enfant n'aura pas de malformation cardiaque. Le conseil génétique est recommandé pour les personnes atteintes du SVCF afin que ces problèmes soient étudiés.

Des options de tests prénatals existent pour les personnes atteintes du SVCF. Certains parents décident d'effectuer un diagnostic prénatal pour se préparer à la naissance du bébé et ainsi prévoir une attention médicale supplémentaire. Il est possible de réaliser une choriocentèse ou une amniocentèse au cours du premier ou du deuxième mois de grossesse, respectivement, et d'envoyer les résultats dans un laboratoire afin d'effectuer un test FISH. Une autre option, de plus en plus répandue, est le diagnostic préimplantatoire (DPI) qui teste chaque embryon avant une fécondation *in vitro* (FIV) pour déterminer s'ils sont porteurs de la délétion. Ensuite, les embryons sont implantés dans l'utérus de la femme. Même si cette procédure est relativement onéreuse, cela reste une option à considérer si une personne atteinte du SVCF veut avoir la certitude que son bébé n'héritera pas de la délétion.

Des recherches sont actuellement en cours afin de mieux connaître les propriétés génétiques du SVCF. Nous espérons que ces informations permettront de mieux comprendre les raisons des différentes manifestations du SVCF et de la grande variabilité entre chaque individu.