



Collège Hospitalier et Universitaire  
de Chirurgie Pédiatrique

DESC de Chirurgie Pédiatrique  
*Session de mars 2009 - PARIS*

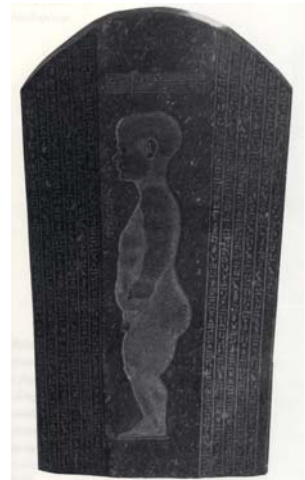
# Apports de la génétique à la prise en charge des pathologies malformatives

DESC de chirurgie infantile  
9 Mars 2009  
Necker-Enfants Malades

G. Baujat



ASSISTANCE  
PUBLIQUE  HÔPITAUX  
DE PARIS



## ■ Notions générales, termes usuels

- Génétique et santé publique
- Principaux mécanismes
- Approche diagnostique

- Clinique, bioinformatique, chromosomiques et moléculaires

## ■ En chirurgie néonatale ?

- En anténatal (**incurvation des os longs**)
- Quel diagnostic à la naissance (?)
- Origine d'une malformation (**atrésie de l'œsophage**)
- Prise en charge (**Marfan, OI, RYR2**)
- Prévention risque oncogénétique (**BWS, Sotos**)

## ■ À quel moment solliciter le généticien

## ■ Notions générales, termes usuels

- Génétique et santé publique

- Principaux mécanismes

- Approche diagnostique

  - Clinique, bioinformatique, chromosomiques et moléculaires

## ■ En chirurgie néonatale

- En anténatal (**incurvation des os longs**)

- Quel diagnostic à la naissance (?)

- Origine d'une malformation (**atrésie de l'œsophage**)

- Prise en charge (**Marfan, OI, RYR2**)

- Prévention risque oncogénétique (**BWS, Sotos**)

## ■ À quel moment solliciter le généticien

# Génétique et santé publique

## ■ *maladie génétique*

- « entièrement génétiquement déterminée »
- mendéliennes ou chromosomiques
- **1%** des naissances
- Problématique = diagnostic, conseil génétique (récurrence)

## ■ *maladie à composante génétique*

- Gènes de susceptibilité
- Mal. polygéniques ou multifactorielles
- **15%** des naissances
- Problématique = traitement et prise en charge
- Ex : diabète, HTA, cancers, malformations congénitales

# Fréquence des pathologies génétiques

- > 7000 phénotypes « mendéliens », 2 à 3 nouveaux par semaines
- 1% des nouveaux nés avec maladie mendélienne
  - Léthalité
    - 4% des MF tardives
    - ¼ ds l'enfance
    - 1/3 chez l'adulte jeune
  - Variation / population
    - Tay Sachs / Ashkénaze
    - Consanguinité
- Anomalie chromosomique déséquilibrée
  - 10 à 40% à la conception
  - 60% des FCP
  - 7% de la mortinatalité
  - 0.62% à la naissance
    - 86% : nombre (1/2 : T21)
    - 14% structure
  - Évolution / âge maternel, DPN

Début d'expression du phénotype	% de l'ensemble des m. mendéliennes
Fœtus	26
Nouveau né	14
Nourrisson	31
Enfant	16
Adolescent	4
Adulte jeune	7
adulte	2

# Fréquence globale des pathologies génétiques

- 4% des naissances vivantes
- Maladie mendélienne
- Anomalie chromosomique
- Malformation congénitale majeure
- Prise en charge médico-sociale à vie

# Services répondant aux besoins des patients et leurs familles

- Diagnostic
  - Préimplantatoire, prénatal, présymptomatique, postnatal
  - Clinique, examens biologiques et imagerie
- Conseil génétique
  - Mode de transmission,
  - Risque de récurrence
  - Possibilités de dépistage individus et DPN
  - Formation spécifique médicale, génétique et psychologique
- Informations
  - Orpha.net
  - Intégrascal
  - **Maladies Rares Info Services** numéro Azur 0 810 63 19 20 « pour écouter, informer et orienter les malades, leurs proches et les professionnels de santé »

The logo for Orpha.net, featuring the text "orpha.net" in a blue, lowercase, sans-serif font. The background of the logo is a blue gradient with white, wavy, abstract lines.The logo for Intégrascal, featuring the text "intégrascal" in a blue, lowercase, sans-serif font. To the right of the text is a stylized graphic of a hand with fingers spread, colored in blue and green, with a small green star above it.

**Maladies Rares  
Info Services**

**0 810 63 19 20**

N° Azur, prix appel local

# Services à délivrer à la population générale

- Dépistage

- Identification des personnes à risque ou malades dans une population

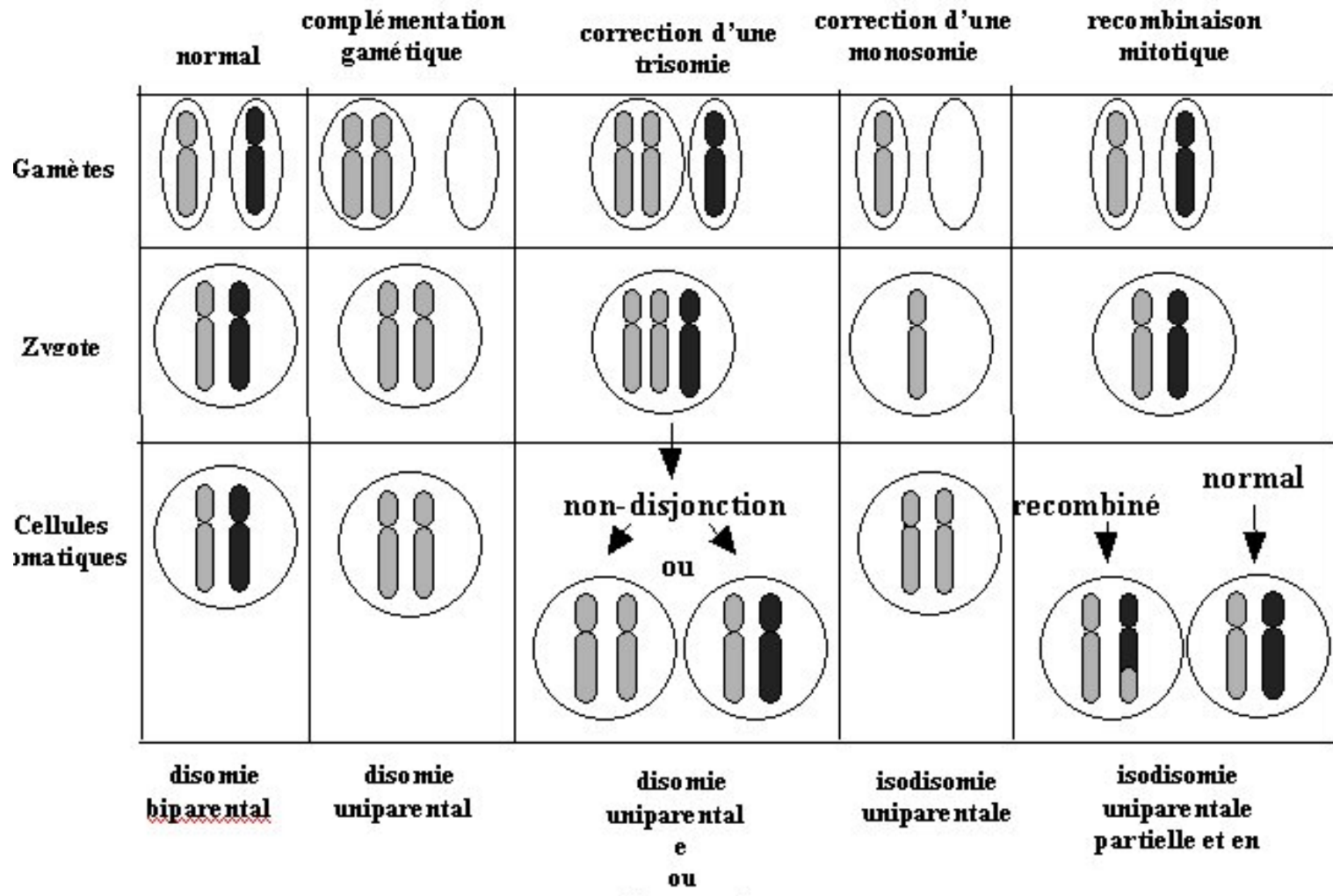
- Informations

- Notions générales, termes usuels
  - Génétique et santé publique
  - Principaux mécanismes
  - Approche diagnostique
    - Clinique, bioinformatique, chromosomiques et moléculaires
- En chirurgie néonatale
  - En anténatal (**incurvation des os longs**)
  - Quel diagnostic à la naissance (?)
  - Origine d'une malformation (**atrésie de l'œsophage**)
  - Prise en charge (**Marfan, OI, RYR2**)
  - Prévention risque oncogénétique (**BWS, Sotos**)
- À quel moment solliciter le généticien



# Empreinte génomique parentale

- Expression physiologique exclusive d'un seul exemplaire parental (paternel ou maternel)
- Marque épigénétique (méthylation de l'ADN)
- Caractéristiques des régions soumis à empreinte (clusters)
- Anomalies de l'empreinte
  - Délétion d'un gène soumis à empreinte
  - Épimutation : altération méthylation
    - Prader Willi et Angelman syndrome en 15q11-q13
    - Beckwith Wiedemann S en 11p15
    - RCIU et DUP (Silver Russel)
    - Tumeurs : inactivation d'un gène suppresseur de tumeur
      - neuroB (1p36 mat, 2pat)
      - LAM (7pat)
      - néphroB (11p15 mat)
      - Ostéosearcome (13 mat)



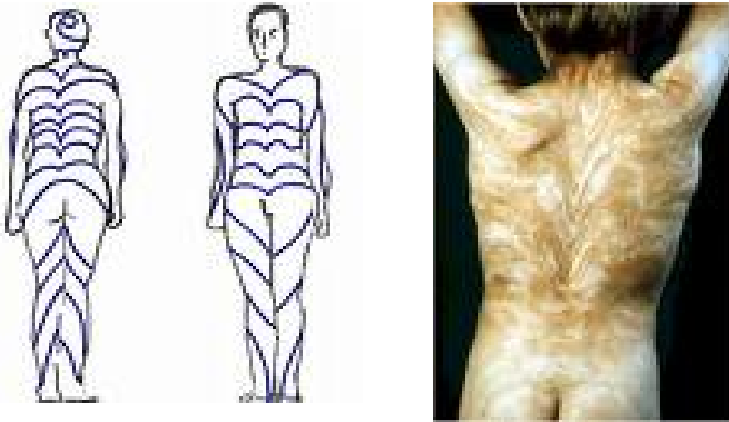
Mécanismes de formation des disomies uniparentales



# Mosaïcisme somatique

- Mutation génique ou anomalie chromosomique survenant dans une cellule somatique
- Non héritées non transmissibles (en théorie)

## ■ Lignes de Blaschko



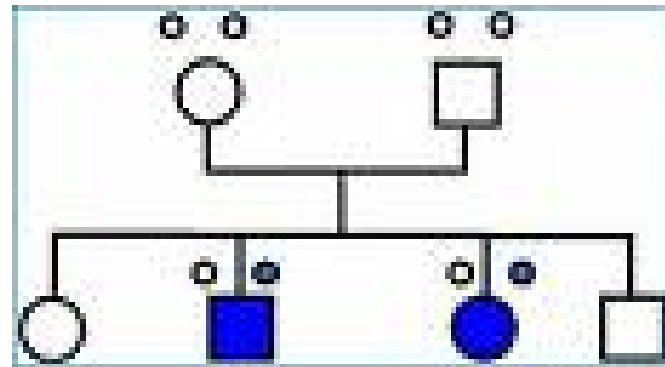
## ■ Mc Cune Albright (DF, taches c.a.l, endocrino)



Mutation somatique hétérozygote du gène *GNAS*

# Mosaïcisme germinale

- double population de cellules germinales
- Lorsque récurrence maladie dominante chez parents apparemment indemnes
- AD : OI, NF1
- XD : Duchenne



# Hérédité multigénique, MIR, SiRNA

## ■ Phénotype conséquence de

- Un gène majeur et influence d'autres gènes

(Gènes modificateurs : [hémoglobinopathies](#), [Joubert](#), [Hirschprung](#) et *Ret*)

- Digénisme : deux gènes d'importance égale  
([rétinite pigmentaire AD](#))

- Multigénisme

([Bardet Biedl](#) : [triallélisme](#) : combinaison 3 mutations à deux locus, 14 gènes impliqués)

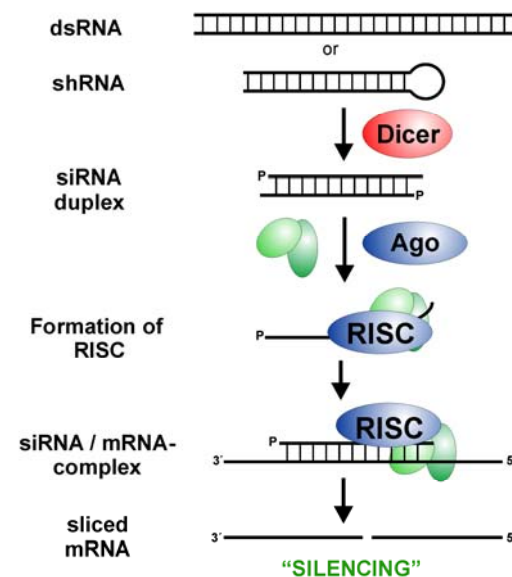
## ■ Micro RNA : MIR, SiRNA

- MIR

- RNA simple brin au sein du génome
- répression post-transcriptionnelle
- Implications en oncogénétique et autres processus

- SiRNA

- double brin
- Interférence RNA
- Empêche expression des gènes



# Expansions instables de triplets

- Expansions instables de répétitions trinuécléotidiques
  - CGG (XFra)
  - CTG (Steinert)
  - CAG (Huntington, ataxies spinocérébelleuses)
  - GAA (Friedreich)
  - Transmission particulière
- Conseil génétique, DPN

## ■ Notions générales, termes usuels

- Génétique et santé publique

- Principaux mécanismes

- **Approche diagnostique**

  - Clinique, bioinformatique, chromosomiques et moléculaire

## ■ En chirurgie néonatale

- En anténatal (**incurvation des os longs**)

- Quel diagnostic à la naissance (?)

- Origine d'une malformation (**atrésie de l'œsophage**)

- Prise en charge (**Marfan, OI, RYR2**)

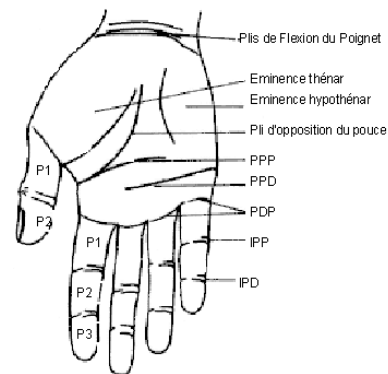
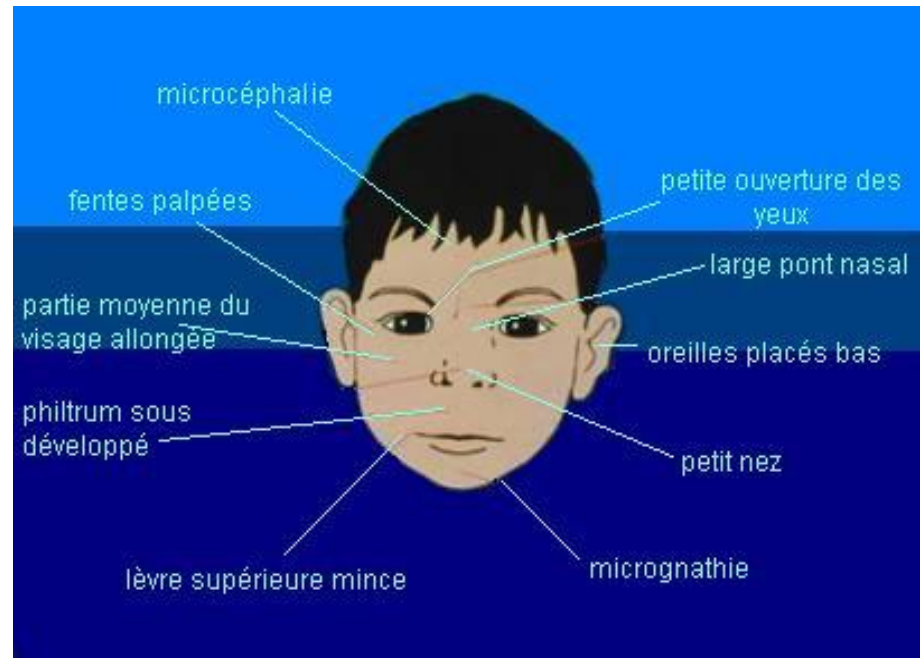
- Prévention risque oncogénétique (**BWS, Sotos**)

## ■ À quel moment solliciter le généticien

# Approche diagnostique

## une démarche rigoureuse, prudente

- Anamnèse familiale, arbre généalogique
- Grossesse : toxiques, échographies, nuque, HT21
- ATCD enfant (période néonatale)
- Examen enfant dévêtu
- Courbes SP et PC
- Photographies
- Face, extrémités (critères mineurs)
- Développement PM, Comportement
- Scolarisation
- Aspects socio-familial



# Éthique et dysmorphologie

- Prudence verbale
- Photographie pouvant être vécue comme une agression
- Pas de description précise des signes dysmorphologiques
- Explications progressives

**(+++ en périnatal : risque de perturbation lien mère-enfant)**



# Examens paracliniques

- Nécessaires et utiles, par paliers
- Respect de l'enfant et de sa famille
- Imagerie
- Explorations métaboliques
- Génétiques
- Conservation de matériel (ADN, FibroB) - consentements



# Utilisation de bases de données

- Pubmed, OMIM,
- LDDDB
- Possum

discussion en équipe systématique

# Explorations génétiques

## ■ Non ciblées

- Caryotype (AN, postnatal : ≠ sensibilité)
- Télomères (MLPA)
- CGH array

## ■ Ciblées

- FISH : hybridation in situ (lames de caryotype)
- Études géniques, étude méthylation

# Pas de test génétique sans consultation de génétique



La génétique en libre service

# ...expose à plusieurs problèmes

- encadrement médical
  - Indication du test
  - Interprétation et rendu des résultats
  - Prise en charge du patient
  - Information de la famille



- Absence d'encadrement éthique et juridiques

- Identité du patient

- Consentement

- Tests chez les mineurs

- Interruption de grossesse pour convenance

- Absence d'encadrement technique

- Prélèvement

- Validité du test

- Qualité du laboratoire

## ■ Notions générales, termes usuels

- Génétique et santé publique
- Principaux mécanismes
- Approche diagnostique
  - Clinique, bioinformatique, chromosomiques et moléculaires

## ■ En chirurgie néonatale

- En anténatal (incurvation des os longs)
- Quel diagnostic à la naissance (?)
- Origine d'une malformation (atrésie de l'œsophage)
- Prise en charge (Marfan, OI, RYR2)
- Prévention risque oncogénétique (BWS, Sotos)

## ■ À quel moment solliciter le généticien

# Discussion anténatale ?

## Devant...

- Incurvation membres inférieurs
  - OI, Stüve Wiedemann, Campomélique,

# À la naissance ?

Crouzon





Sd de Poland



Sd d'Aarskog,  
XR  
RCIU, Extrémités  
FGD1



Dystrophie Thoracique de Jeune

AR

Variabilité+++

IFT80 et d'autres

Diastrophique

Pieds bots,

Pouce autostoppeur

Fente palatine

DTDST



# D'où vient cette malformation

## ex. : **Atrésie de l'œsophage**

M = F ; 1/3000 naissances

- Isolées 45%
  - Risque de récurrence 1% (2,5% chez vrais jumeaux)
- Syndromiques 55% (développement et réparation)
  - **Toxiques maternels** (alcool, diabète)
  - Chromosomiques (10%) : **T21, T13, T18, dup 1q32-qter**
  - **VACTERL** (formes X dom : apparentés à risque > )
  - **Fanconi**
  - **Feingold**
  - **CHARGE**
  - **AEG (Rogers)** : anophtalmia,oeso, genitalia
  - **Opitz C, Fryns, dyskératoses congénitales**



# Intérêt pour la prise en charge syndrome de Marfan

- 1/ 5000
- Variabilité
- Critères de Ghent (1996)
  - Si un parent au premier degré du sujet examiné est atteint, on doit exiger pour porter le diagnostic l'atteinte de deux systèmes avec un signe majeur.
  - En l'absence de critère génétique, il faut une atteinte de 3 systèmes dont au moins 2 avec des signes majeurs

Squelettiques (au moins 4 signes en gras pour un signe majeur squelettique)

- Pectus carinatum, ou excavatum nécessitant la chirurgie
- Rapport segment supérieur sur segment inférieur bas, ou envergure sur taille > 1,05
- Signe du poignet ou du pouce
- Scoliose > 20° ou spondylolisthesis
- Extension maximale des coudes < 170°
- Pied plat
- Protrusion acétabulaire
- Pectus excavatum modéré
- Hyperlaxité ligamentaire
- Palais ogival avec chevauchement des dents
- Faciès

•Oculaires (au moins 2 signes mineurs pour une atteinte oculaire)

- Ectopie cristalline
- Cornée plate
- Globe oculaire allongé
- Iris hypoplasique ou hy

•Cardio-vasculaires (au moins 1 signe mineur pour une atteinte cardiaque)

- Dilatation de l'aorte ascendante intéressant les sinus de Valsalva
- Dissection aortique
- Insuffisance aortique
- Prolapsus valvulaire mitral avec ou sans fuite
- Dilatation de l'artère pulmonaire avant l'âge de 40 ans
- Calcifications de l'anneau mitral avant l'âge de 40 ans
- Anévrisme ou dissection de l'aorte abdominale avant l'âge de 50 ans

•Pulmonaires (au moins 1 signe mineur pour une atteinte pulmonaire)

- Pneumothorax spontané
- Bulle apicale

•Cutanés (au moins 1 signe mineur pour une atteinte cutanée)

- Vergetures (à l'exclusion de: grossesse, perte de poids)
- Hernie

•Dure mère

- Ectasie de la dure mère lombo-sacrée

•Génétique

- Un parent direct ayant les critères diagnostics
- Mutation de FBN 1 déjà connue pour provoquer un syndrome de Marfan
- Présence d'un marqueur génétique, proche du gène de la fibrilline de type I, se transmettant avec la maladie dans la famille.

Gène de la fibrilline : *FBN1*

Overlap avec d'autres syndromes apparentés  
(Ehler Danlos, Loetz Dietz : TGFBR)

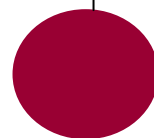
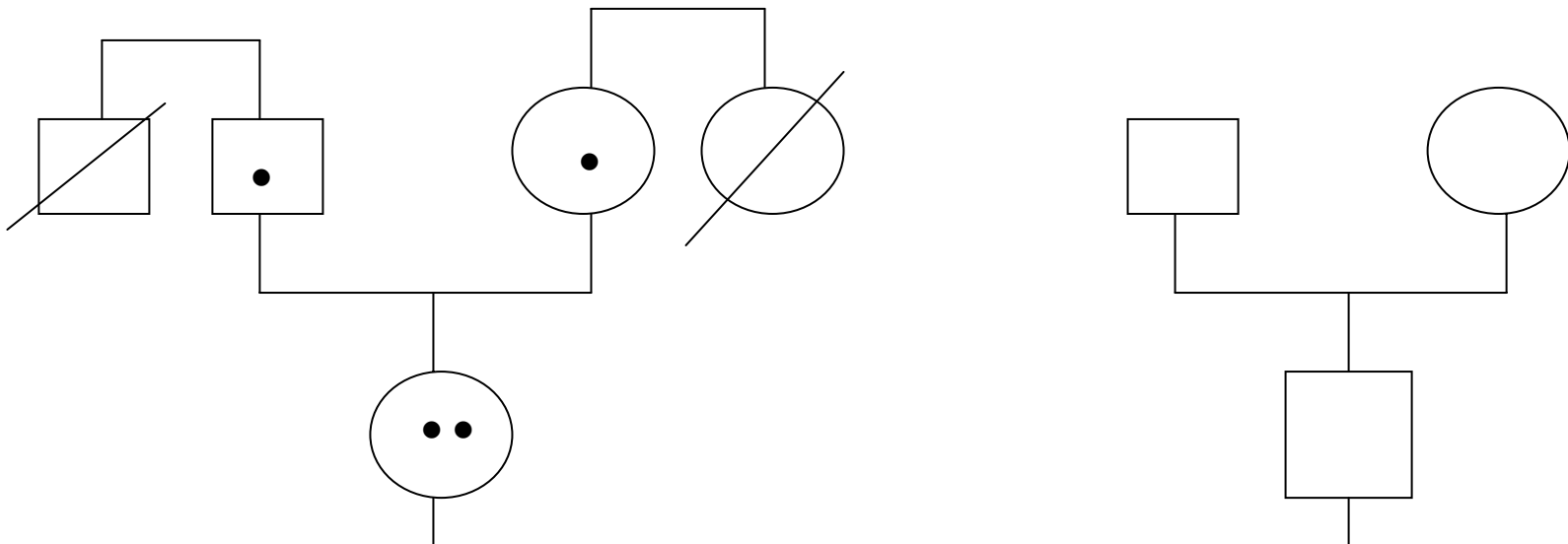
Formes néonatales sévères

Prise en charge multidisciplinaire



# Intérêt pour la prise en charge ...anesthésique

## ■ *RYR2* : TV catécholaminergique



Charlotte, 15 mois  
tumeur bénigne de la surrénale  
Adaptation anesthésique

# Intérêt pour la prise en charge au long cours

## ■ L'ostéogenèse imparfaite

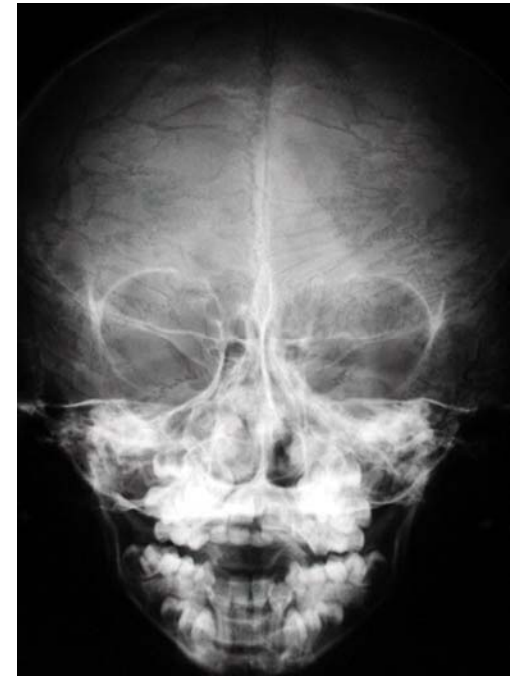
### Classification de Sillence

- **Type I** : légère, sclérotiques bleues (SB)
  - IA : dents normales
  - IB : DI
- **Type II** : formes létales
- **Type III** : forme sévère, déformations+++ , SB, +/-DI, platyspondylie et ins. staturale
- **Type IV** : varié, déformations, platyspondylie, impression basilaire, pas de SB, +/-DI
- **Type V** : cals, métaphyses élargies, ossification mb IO
- **Type VI** : plaque de croissance normale
- **Type VII** : isolat (québec)
- **Type VIII** : sévère, AR

- fractures
- sclérotiques bleutées
- dentinogenèse imparfaite
- Os wormiens



- antécédents familiaux
- relative petite taille
- hyperlaxité ligamentaire
- peau fine



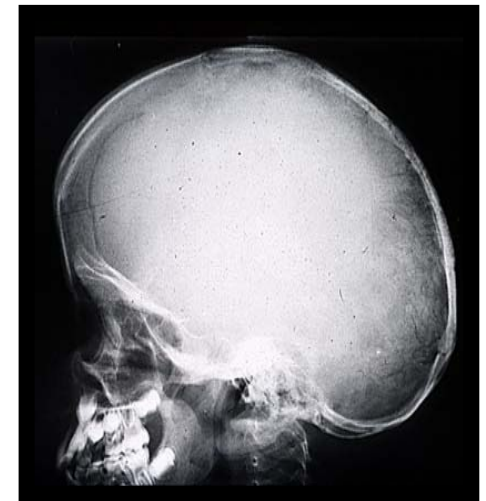
# Sévérité : une large variabilité



Forme sévère

Forme modérée

Forme létale



## Formes anténatales

**IIA : côtes en chapelet  
os longs épais**

**IIB : quelques fractures de côtes**

**IIC : os longs fins  
côtes en chapelet**





## ■ Formes AD (90%)

- Mutations à l'état hétérozygote des gènes

*COL1A1*                      17q21-22

*COL1A2*                      7q21-22

- Age paternel élevé dans les cas sporadiques
- Récurrence : 6-10% de mosaïques germinales
- Rares formes homozygotes pour une mutation dominante de *COL1A2*

## ■ Formes AR (2007) rares

- *CRTAP*                      3p22

- *LEPRE1*                      1p34



Traitement médical

-vitamine D, laitages

-Bisphosphonates

-GH

Traitement fonctionnel

Traitement chirurgical

Prise en charge socioéducative.

# Génétique et risque oncogénétique

## ■ Le syndrome de Wiedemann-Beckwith

- 1/10000 à 15000 naissance
- clinique hétérogène et génétique complexe (cf)
- formes familiales rares (expressivité variable et pénétrance incomplète)

- Gigantisme (90%)
- Macroglossie (97%)
- Défaut de fermeture de la paroi abdominale (80%)

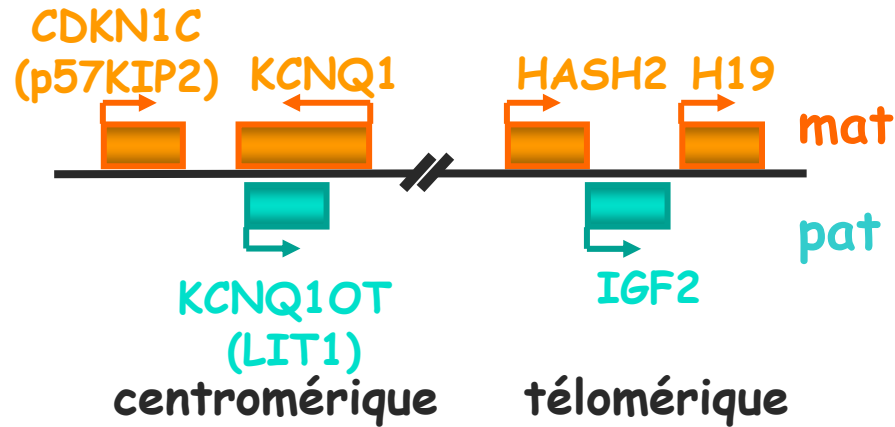
hernie ombilicale → omphalocèle

- Organomégalie (60%) rein (60%), foie (25%), rate et coeur (10%),  
pancréas (8%), thymus, OG, vésicule biliaire

- Hypoglycémie néonatale
- Indentations oreilles
- Angiome facial en flammèche (50%)
- Hémihypertrophie totale ou partielle
- Malformations rénales (kystes, hydronéphrose)
- Malformations cardiaques dans 10% (défauts ventriculaires, c.complexes)  
cardiomyopathies



# Anomalies moléculaires associées



- ✓ Anomalie d'empreinte (60%)
  - Hyperméthylation H19
  - Hypométhylation LIT1

région 11p15.5

- ✓ mutations CDKN1C (5%)
- ✓ isodisomie paternelle (20%)
- ✓ anomalies chromosomiques (2%)

15 à 20 % des patients sans anomalie moléculaire identifiée

# BWS : Risque tumoral accru

- Risque tumoral accru démontré
- Fréquence estimée entre 5 et 21% avant 15 ans (contre 0,014% en général)
- Surtout avant 4 ans
- Histologie : tumeurs embryonnaires
  - **Wilms** (43%)
  - Hépatoblastoma (20%)
  - Carcinome adrénocortical (7%)
  - Rhabdomyosarcome (6)
  - Neuroblastome (5%)
  - Pancréatoblastome, Phéochromocytome, Tératome gastrique, Lymphome, LA
  - Gliome optique, Néphrome néphroblastique, Hépatocarcinome, Tumeurs carcinoïdes

## ■ Corrélation selon le phénotype

### □ Hémi hypertrophie

- 25% auront une tumeur
- 40% des BWS + tumeur ont une hypertrophie

## ■ Corrélation selon le génotype

### □ Dysrégulation du domaine télomérique

- Haut risque, notamment de WILMS
- (Hyperméthylation H19 (Wilms), UPD 11p15)

### □ Dysrégulation du domaine centromérique

- Risque accru mais moindre
- Histo : peu de Wilms
- (Hypométhylation de LIT1)

### □ Mutation de CDKN1C

- rares cas (neuroblastomes)

# BWS : outils de dépistage

## ■ Échographie abdominale

- même centre spécialisé, radiologue de référence
- Fréquence ? Temps de doublement tumoral (Wilms) = 6 semaines
- Attention aux faux positifs

## ■ Dosage AFP

- Décroissance la première année (variations inter et intra-individuelles)

## ■ IRM abdo

- Bonne sensibilité
- Pas en dépistage (lourdeur technique, sédation)

## ■ Palpation abdominale

- Proposée mais mauvaise sensibilité des stades précoces

auteur	méthode	À qui	fréquence
Shah (1983)	écho	tous	/ 3mois → 5ans puis / 6 m → ado
Craft (1995)	Palpation abdo/parents	Tous	?
Beckwith (1998)	écho AFP	Tous	/ 3mois → 8 ans 3 ans
Borer (1999)	écho	Tous	/ 3mois → 6-8ans
Clericuzio (2003)	écho AFP	Tous	/ 3mois → 4ans / 3mois → 4ans
Dutch assoc	écho AFP	tous	/ 3à6 mois → 8ans / 3m → 4ans
Maher (2005)	-Pas de surveillance par écho -Écho +/- AFP	-LIT1 -UPD et H19	

- **Écho +/- AFP** tous les 4 mois jusqu'à 8 ans
- clinique

# Syndrome de Sotos



Avance staturale, macrocéphalie, dysmorphie caractéristique  
difficultés d'apprentissage  
*NSD1*, 5q35

# Syndrome de Sotos et cancer ?

- Oui, il existe un risque accru de tumeur dans le syndrome de Sotos
- Variabilité âge, site, type histologique
- Pas de screening de dépistage type, surveillance **clinique**
- Corrélation NSD1 / risque tumoral à préciser

# Conclusion : quel moment opportun pour « appeler la génétique »

## ■ En anténatal

### □ si ATCD familial

- conseil génétique, DPN
- consultation avant la grossesse si possible

### □ si problématique découverte pendant la grossesse : DAN, DPN

### □ Pronostic souvent difficile à préciser

### □ Perturbation du lien mère bébé en postnatal



- En postnatal

- Rapidement

- si pronostic vital ou fonctionnel

- si nécessité pour guider la thérapeutique

- sans urgence

- Abord d'une « dysmorphie » toujours délicate

- favoriser d'abord l'interaction parent-enfant



conclusion