

Pédiatrie

Item 31: Problèmes posés par les maladies génétiques

Plan		
<p>- Généralités en génétique</p> <p>A. TRISOMIE 21</p> <ul style="list-style-type: none"> - Généralités - Diagnostic - Evolution - Conseil génétique - Prise en charge <p>B. MUCOVISCIDOSE</p> <ul style="list-style-type: none"> - Généralités - Diagnostic - Evolution - Conseil génétique - Prise en charge <p>C. X FRAGILE</p> <ul style="list-style-type: none"> - Généralités - Diagnostic - Conseil génétique - Prise en charge 		
Objectifs CNCI		
<ul style="list-style-type: none"> - Expliquer les bases du conseil génétique, et les possibilités de diagnostic anténatal - 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 / PMZ
<ul style="list-style-type: none"> - Dépistage T21 HAS 07 - Mucoviscidose HAS 06 - Polycopié national gynéco: item 31 	<ul style="list-style-type: none"> - PVC (11SA) / PLA (15SA) / PSF: 20 - T21 libre / robertsonienne / mosaïque - Dépistage: âge + clarté + marqueurs - PLA si risque > 1/250 / atcd / s. écho - Dysmorphie: yeux / cou / mains (2) - Hypotonie et hyperlaxité (Moro ~) - Retard psycho-moteur / intellectuel - Malformations: cardio / digestif / A.V - C°: inf / hypothyr / ortho / ORL / LA - Infections / vaccins / surveillance - Education / kiné / psychoM / soutien - MDPH-CDAPH / AEEH / ALD 100% - Muco.: T° AR / CFTR / mut. ?F 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 	<ul style="list-style-type: none"> - Consentement éclairé écrit - Ig anti-D si PLA-PVC sur Rh- - Globale et pluri-disciplinaire - Kinésithérapie respiratoire - Retard mental = X fragile

- **X fragile**: 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

- Généralités en génétique

- **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 (**PMZ**)
 - Prélèvement sanguin périphérique = lymphocytes circulants
 - Transformation en lymphoblastes (phytohématagglutinine)
 - puis blocage en métaphase (colchicine): coloration et photographie
 - puis classements des chromosomes par paires (« 1" 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: **PMZ**)
 - **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 / 1ère 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 χ 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 χ 21 et les grands acrocentriques: 13 / 14 (++) / 15
 - Translocation entre χ 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 χ 21 dans une partie seulement des cellules (exemple: 60%)
 - Tableau clinique variable (\neq 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 (HAS 07)**
 - 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
 - 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): seul signe constant +++
 - Hyperlaxité articulaire / dysplasie pelvienne / petite taille
 - **Retard psychomoteur**
 - Retard dans les acquisitions: assis à 1an / marche à 2-3ans (cf [item 32](#))
 - Déficience mentale constante / retard de langage (!! dépister une surdité)
 - Atteinte logique/abstraction mais affectivité et sociabilité conservés
 - **Malformations / complications**
 - **Cardiaques +++ :** cardiopathie congénitale (CAV ++ / CIV / CIA: cf [item 331](#))
 - **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 (**PMZ**)
 - → 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
 - ORL: surdité / otite séreuse (hypertrophie adénoïdienne)
 - Ophtalmologiques: strabisme +/- amétropie / cataracte
 - Orthopédiques: scoliose / genu valgum / luxation atloïdo-axoïdienne
 - Neurologique:  pilepsie (syndrome de West)
 - H matologie: **leucémie** aiguë (LAM) (cf [item 162](#))
 - Autres: digestifs (malabsorption) / stérilité / dentaires / cutanés..
- Evolution
 - Dans l'enfance
 - Retard psychomoteur et des acquisition (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 [item 1](#)
 - 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 (**PMZ**)
 - Si le diagnostic est confirmé
 - Information sur possibilité d'une IMG: cf [item 28](#)
 - 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** (PMZ)
 - Coordonnée par la MDPH avec la CDAPH
- **Prise en charge médicale**
 - Tt 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 [item 51](#))
 - 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 [item 51](#))
 - Structures d'orientation: **MDPH** et CDAPH
 - Aides financières: **AAEH** / A.JPP / **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

B. MUCOVISCIDOSE

- Généralités

- **Epidémiologie**
 - La plus fréquente des maladies génétiques graves: $p = 1/2500$ / race blanche +++
 - Transmission autosomique **récessive** / prévalence des hétérozygotes = $1/25$ (cf infra)
- **Physiopathologie**
 - Mutation (**ΔF508** 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

- 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 [item 23](#))
 - 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 [item 254](#))
 - **Atteinte digestive**
 - **Insuffisance pancréatique exocrine**
 - Diarrhée chronique avec stéatorrhée / selles nauséabondes
 - **Maldigestion**: carence +/- dénutrition → retard staturo-pondéral
 - **Constipation et occlusions intestinales**
 - Nourrisson: iléus méconial (pathognomonique mais 15% des cas)
 - Enfant: syndrome d'occlusion intestinale aiguë distale (SOID)
 - Autres: mucocele 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 +++)
 - **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
 - **GDS**: anomalies Q/V et effet shunt +/- PaO₂ < 60mmHg = IRespC
 - **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 → q = 1/50
 - $p^2 = (-/-)$ = homozygotes sains donc p = [1 - 1/50] = 49/50 ~ 1
 - 2pq = (+/-) = prévalence des hétérozygotes (ce que l'on cherche)
 - → 2pq ~ 2q = 2?(q²) = 2?(prévalence) (= 2 x 1 x 1/50)
 - Pour mucoviscidose: prévalence des hétérozygotes = 2?(1/2500) = **1/25**
 - → risque d'enfant malade pour [hétérozygote + inconnu] = 1/4 x 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 μ -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 fœtus
 - 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 fœtus

- 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 ~ **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 (PMZ)
 - Quotidienne voire pluriquotidienne même si asymptomatique
 - Accélération du flux expiratoire / auto-kiné / désencombrement
 - Vaccinations +++ (PMZ)
 - 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 (β 2 mimétique) et corticoïdes (CSI) selon EFR (HRB)
 - En cas d'insuffisance respiratoire chronique
 - Oxygénothérapie: OLD indiquée si PaO₂ < 55mmHg

- Transplantation pulmonaire: en dernier recours si IRespC sévère malgré Tt
- **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 châleur
 - Lutte contre la constipation
 - Mesures hygiéno-diététiques +/- laxatifs en symptomatique (cf [item 300](#))
 - 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 [item 51](#))
- **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/6M)

C. SYNDROME DE L'X FRAGILE

- Généralités

- **Epidémiologie**
 - Cause la plus fréquente de retard mental héréditaire après T21
 - **Fréquent** (i = 1/500 et p = 1/4000) – femme prémutée = 1/250
 - → rechercher un X fragile devant tout retard mental inexpliqué +++ (**PMZ**)
- **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

- Diagnostic

- **Examen clinique**
 - **Triade diagnostique** (de Martin Bell / en pratique: inconstante ++)
 - **Retard mental +++**
 - 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 [item 39](#))
 - Comportement autistique (repli et rigidité comportementale)
 - 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) (**PMZ**)
 - 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 (**PMZ**) / 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 [item 52](#))
 - 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