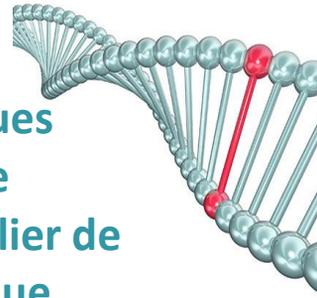




Aspects génétiques et retour sur le Programme Hospitalier de Recherche Clinique



Dr. Marine Legendre - CHU de Poitiers



PLAN

- Présentation du PHRC
- La génétique du syndrome CHARGE
- Données cliniques issues du PHRC
- Conclusion



Anders Nyberg

Programme Hospitalier de Recherche Clinique - PHRC

- Programme de recherche financé par le ministère
- Basé sur des appels à projet annuel
- Objectif: amélioration de la qualité des soins
- Dossier coordonné par le Pr Gilbert-Dussardier (CHU de Poitiers), soumis en 2010

PHRC National

- 32 centres dont 23 actifs
- 125 patients inclus
- Etude clinique :
 - Description et fréquence des symptômes connus
 - Description des symptômes rares
 - Différences avec d'autres syndromes proches
- Etude moléculaire :
 - Améliorer nos connaissances du gène *CHD7*
 - Identification de nouveaux gènes
- Etude neuropsychologique :
 - Profil développemental des patients
 - Implication des déficits sensitifs dans le déficit intellectuel



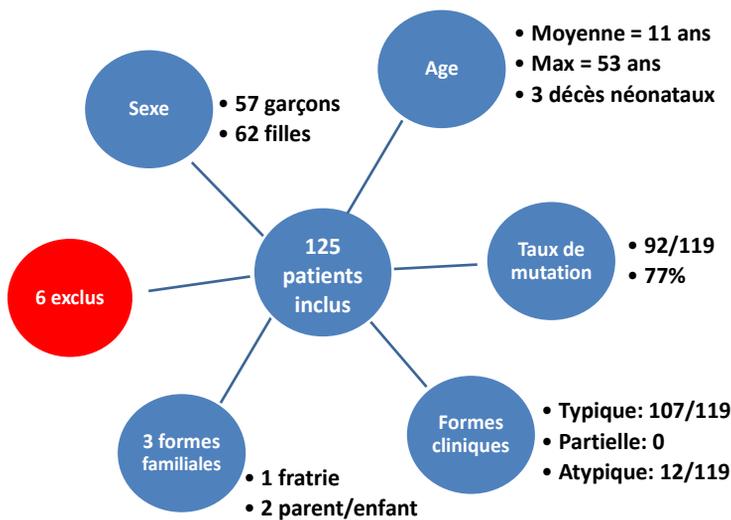
Définitions des critères d'inclusions

Critères majeurs	Critères Mineurs	Critères diagnostiques
<ul style="list-style-type: none"> • Colobome oculaire • Atrésie des choanes <i>et/ou division palatine*</i> • Hypoplasie des canaux semi-circulaires • Anomalie des bulbes olfactifs et/ou anosmie** 	<ul style="list-style-type: none"> • Atteinte des nerfs crâniens dont surdité neurosensorielle • Insuffisance hypothalamo-hypophysaire • Malformation de l'oreille externe et /ou moyenne • Malformation du cœur et de l'œsophage • Retard mental 	<p><u>Syndrome CHARGE typique :</u> 3 Critères majeurs ou 2 majeurs + 2 mineurs</p> <p><u>Syndrome CHARGE partiel :</u> 2 majeurs + 1 mineur</p> <p><u>Syndrome CHARGE atypique :</u> 2 majeurs sans mineur ou 1 majeur + 2 mineurs</p>

* : d'après Blake et Prasad , ** d'après Sanlaville *et al.*

5

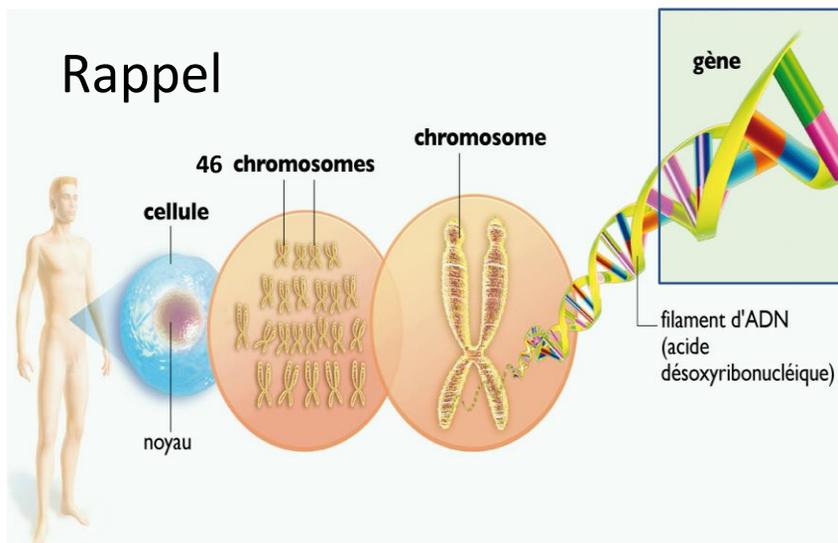
Description de la cohorte

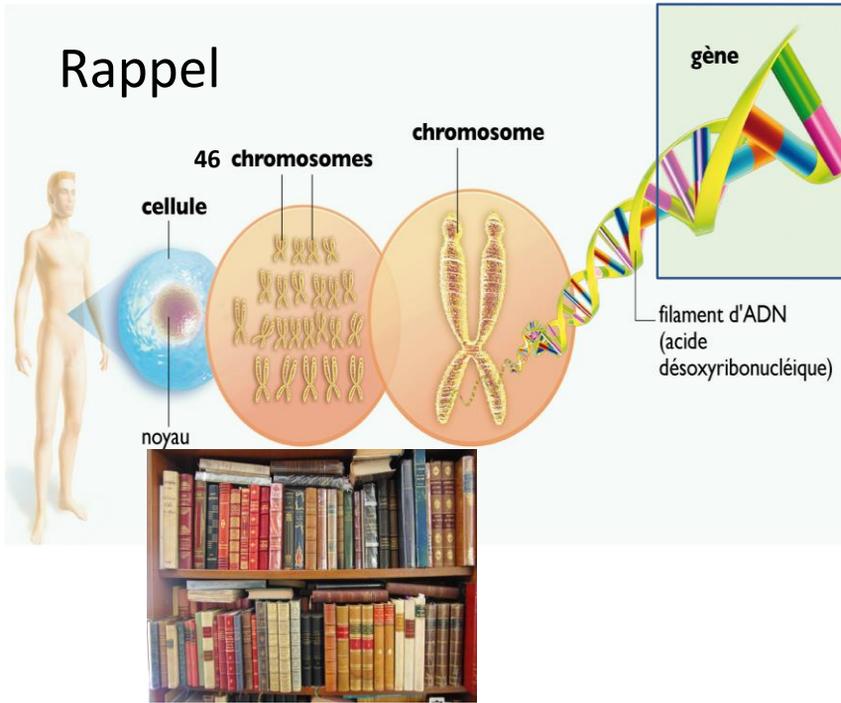


6

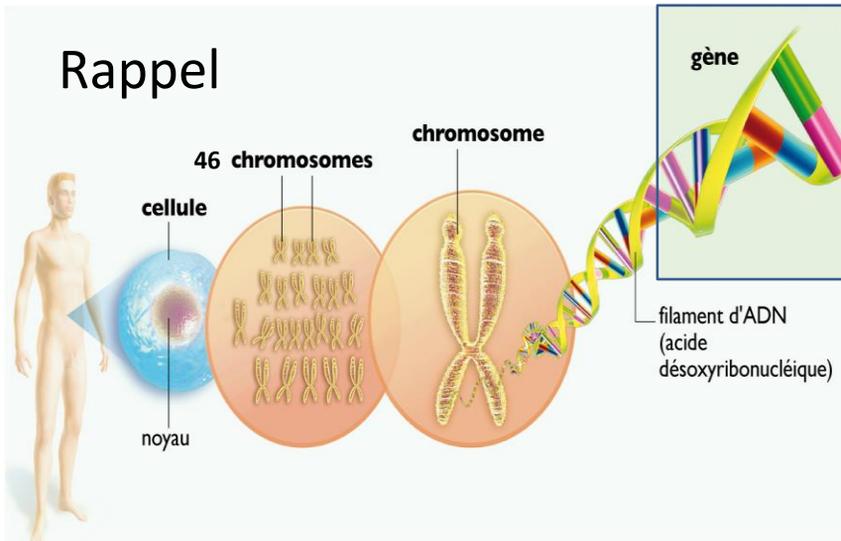
La génétique: les questions que l'on se pose

- A quoi est due la pathologie?
- Pourquoi le syndrome est-il apparu?
- Est-ce que d'autres personnes peuvent être concernées dans la famille?





9



10

Rappel

gène

chromosome

46 chromosomes

cellule

noyau

filament d'ADN (acide désoxyribonucléique)

CHAPITRE 1

L'homme, son principal plaisir fut d'être
non corps en lui-même. Puis, je me pris d'affection
pour mes parents.

Le genre est une merveille d'ingénierie, une
articulation sophistiquée d'une extrême mobilité,
parfaitement adaptée à sa fonction. Nombreux
d'expressions, quelque peu familières, attestent de leur
importance: être sur les genoux, être à genoux, en
avoir plein les genoux ou les rotules. Pour certains, ces
mots seraient dégoûtés. Fillette, je lorsque l'arrière
des genoux des petits s'opposent à la croix papillon, une
partie charnue et diaphane.

Ma tendresse pour ces articulations vint par
les pas incertains de leur aspect mou. Elle se
manifeste au toucher: je me rétrospécifie sur le côté,
mes mains entourent le genre du dessous. La position
fatale postérieurement résemblablement à une denton.
Lorsque je l'abandonne à son poids et à ses hanches, il
marque celui du dessous d'un petit cercle rose. Il
convient d'éprouver gentille indication pour
chaque partie du corps.

Cependant, si mes genoux sont contournés et
résemblables, mes pieds, par exemple, sont souples et
souples. Genoux d'imager, ils fléchissent les rapides des
incertains, notamment l'homme des actions, d'instinct
volontairement dans les courbes, seraient
immensément les visages à l'inverse, lui d'une
première estrope, incertain et glorie, de se me

Le gène

La protéine

CHAPITRE 1

L'homme, son principal plaisir fut d'être
non corps en lui-même. Puis, je me pris d'affection
pour mes parents.

Le genre est une merveille d'ingénierie, une
articulation sophistiquée d'une extrême mobilité,
parfaitement adaptée à sa fonction. Nombreux
d'expressions, quelque peu familières, attestent de leur
importance: être sur les genoux, être à genoux, en
avoir plein les genoux ou les rotules. Pour certains, ces
mots seraient dégoûtés. Fillette, je lorsque l'arrière
des genoux des petits s'opposent à la croix papillon, une
partie charnue et diaphane.

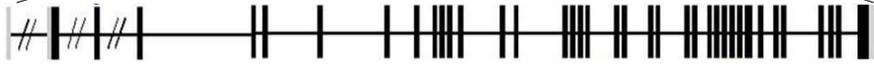
Ma tendresse pour ces articulations vint par
les pas incertains de leur aspect mou. Elle se
manifeste au toucher: je me rétrospécifie sur le côté,
mes mains entourent le genre du dessous. La position
fatale postérieurement résemblablement à une denton.
Lorsque je l'abandonne à son poids et à ses hanches, il
marque celui du dessous d'un petit cercle rose. Il
convient d'éprouver gentille indication pour
chaque partie du corps.

Cependant, si mes genoux sont contournés et
résemblables, mes pieds, par exemple, sont souples et
souples. Genoux d'imager, ils fléchissent les rapides des
incertains, notamment l'homme des actions, d'instinct
volontairement dans les courbes, seraient
immensément les visages à l'inverse, lui d'une
première estrope, incertain et glorie, de se me

A quoi est due la pathologie?

2004: découverte de *CHD7*

- Chromosome 8
- Gène *CHD7*



Le gène CHD7 est localisé sur le chromosome 8, à la position 8p11.23. Il est transcrit en un seul exon et code pour une protéine de 1450 acides aminés. Cette protéine appartient à la famille des protéines à doigts de zinc, plus précisément à la sous-famille des protéines à doigts de zinc de type 1. Elle agit comme un facteur de transcription et est impliquée dans le développement du cerveau. Une mutation dans ce gène est associée à la pathologie CHARGE syndrome.

CHD7, gène du syndrome CHARGE

- Dans des organes atteints par les symptômes au cours du développement

15

CHD7, gène du syndrome CHARGE

- Dans des organes atteints par les symptômes au cours du développement
- Mutés chez 60% à 90% des patients
 - 77% dans notre étude

16

CHD7, gène du syndrome CHARGE

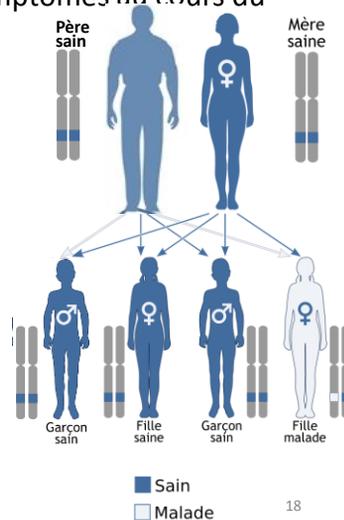
- Dans des organes atteints par les symptômes au cours du développement
- Mutés chez 60% à 90% des patients
- Autosomique Dominant



17

CHD7, gène du syndrome CHARGE

- Dans des organes atteints par les symptômes au cours du développement
- Mutés chez 60% à 90% des patients
- Autosomique Dominant
- *De novo* dans plus de 95% des cas

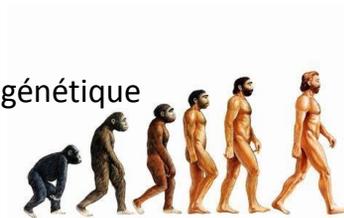


18

Pourquoi le syndrome est il apparu?

L'apparition des mutations

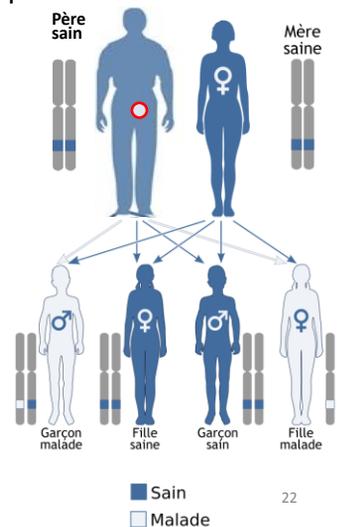
- Synthèse des gamètes:
 - « photocopier » son patrimoine génétique
 - Le diviser en 2 moitié égales
- Mécanisme physiologique:
 - Entre 40 et 80 mutations / génération
- A l'origine de l'évolution des espèces
- Sans conséquence la plus part de temps
- Mais lorsque touche un gène important pour le développement....



Est-ce que d'autres personnes
peuvent être concernées dans la
famille?

CHD7, gène du syndrome CHARGE

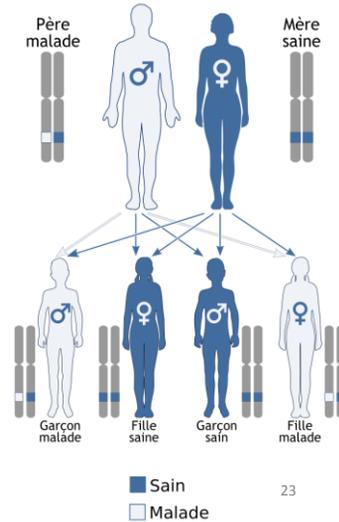
- Dans des organes atteints par les symptômes au cours du développement
- Mutés chez 60% à 90% des patients
- Autosomique Dominant
- *De novo* dans plus de 95% des cas
- Formes familiales rares:
 - Fratrie due à une mosaïque germinale



22

CHD7, gène du syndrome CHARGE

- Dans des organes atteints par les symptômes au cours du développement
- Mutés chez 60% à 90% des patients
- Autosomique Dominant
- *De novo* dans plus de 95% des cas
- Formes familiales rares:
 - Fratrie
 - Transmission sur plusieurs générations
 - Expressivité très variable

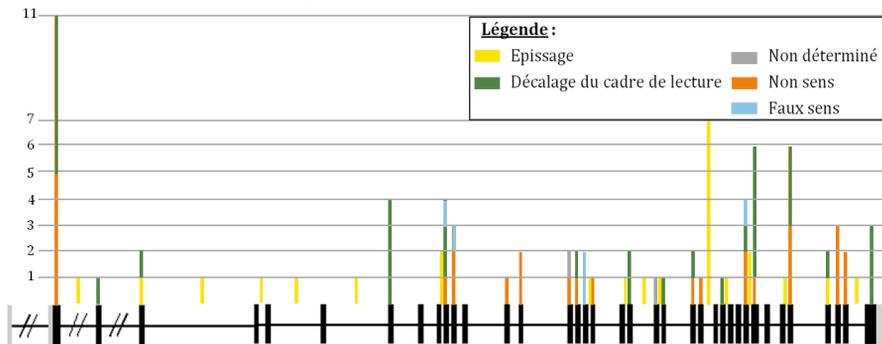


CHD7, gène du syndrome CHARGE

- Dans des organes atteints par les symptômes au cours du développement
- Mutés chez 60% à 90% des patients
- Autosomique Dominant
- *De novo* dans plus de 95% des cas
- Formes familiales rares:
 - Fratrie
 - Transmission sur plusieurs générations
 - Expressivité très variable
- Chaque patient à SA mutation

Quelles anomalies génétiques chez les patients?

- Mutation de *CHD7*: 92/119 – 77%



- 1 délétion chromosomique emportant *CHD7*

25

Peut on prédire la gravité de l'atteinte?

Corrélation génotype/phénotype

Elément clinique	Protéine -	Protéine +
	patients porteurs d'une mutation tronquante	patients porteurs d'une mutation non tronquante
Cardiopathie	43/62 (69%)	2/9 (22%)
Anomalie du SNC (arhinencéphalie exclue)	30/45 (67%)	1/6 (17%)
Atrésie des choanes bilatérale	19/57 (33%)	0/8 (0%)
Score d'APGAR moyen à 10 min	7.7	10
Déficiência intellectuelle	33/50 (66%)	4/8 (50%)
Hypoplasie des CSC	60/61 (98%)	8/8 (100%)
Colobome	48/62 (77%)	7/9 (78%)
Déficit visuel	44/55 (80%)	7/8 (87.5%)
Surdité	58/59 (98%)	7/9 (78%)
Atteinte des paires crâniennes	46/59 (78%)	5/9 (56%)
Atrésie de l'œsophage	14/57 (25%)	3/9(33%)
Forme Typique du SC	59/63 (94%)	9/9 (100%)

27

Corrélation génotype/phénotype

Elément clinique	Protéine -	Protéine +
	patients porteurs d'une mutation tronquante	patients porteurs d'une mutation non tronquante
Cardiopathie	43/62 (69%)	2/9 (22%)
Anomalie du SNC (arhinencéphalie exclue)	30/45 (67%)	1/6 (17%)
Atrésie des choanes bilatérale	19/57 (33%)	0/8 (0%)
Score d'APGAR moyen à 10 min	7.7	10 p=0.024
Déficiência intellectuelle	33/50 (66%)	4/8 (50%)
Hypoplasie des CSC	60/61 (98%)	8/8 (100%)
Colobome	48/62 (77%)	7/9 (78%)
Déficit visuel	44/55 (80%)	7/8 (87.5%)
Surdité	58/59 (98%)	7/9 (78%)
Atteinte des paires crâniennes	46/59 (78%)	5/9 (56%)
Atrésie de l'œsophage	14/57 (25%)	3/9(33%)
Forme Typique du SC	59/63 (94%)	9/9 (100%)

28

Corrélation génotype/phénotype

Élément clinique	Protéine -	Protéine +
	patients porteurs d'une mutation tronquante	patients porteurs d'une mutation non tronquante
Cardiopathie	43/62 (69%)	2/9 (22%)
Anomalie du SNC (arhinencéphalie exclue)	30/45 (67%)	1/6 (17%)
Atrésie des choanes bilatérale	19/57 (33%)	0/8 (0%)
Score d'APGAR moyen à 10 min	7.7	10
Déficiência intellectuelle	33/50 (66%)	4/8 (50%)
Hypoplasie des CSC	60/61 (98%)	8/8 (100%)
Colobome	48/62 (77%)	7/9 (78%)
Déficit visuel	44/55 (80%)	7/8 (87.5%)
Surdité	58/59 (98%)	7/9 (78%)
Atteinte des paires crâniennes	46/59 (78%)	5/9 (56%)
Atrésie de l'œsophage	14/57 (25%)	3/9(33%)
Forme Typique du SC	59/63 (94%)	9/9 (100%)

29

Corrélation génotype/phénotype

Élément clinique	Protéine -	Protéine +
	patients porteurs d'une mutation tronquante	patients porteurs d'une mutation non tronquante
Cardiopathie	43/62 (69%)	2/9 (22%)
Anomalie du SNC (arhinencéphalie exclue)	30/45 (67%)	1/6 (17%)
Atrésie des choanes bilatérale	19/57 (33%)	0/8 (0%)
Score d'APGAR		
Déficiência intellectuelle		
Hypoplasie des CSC		
Colobome	48/62 (77%)	7/9 (78%)
Déficit visuel	44/55 (80%)	7/8 (87.5%)
Surdité	58/59 (98%)	7/9 (78%)
Atteinte des paires crâniennes	46/59 (78%)	5/9 (56%)
Atrésie de l'œsophage	14/57 (25%)	3/9(33%)
Forme Typique du SC	59/63 (94%)	9/9 (100%)

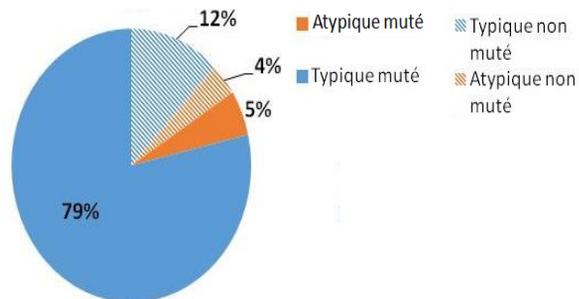
Association d'un phénotype plus sévère et des mutations sévères?

30

Les patients sans mutation *CHD7*

Peut on identifier les patients qui seront porteurs ou non d'une mutation?

Comparaison patients typiques vs atypiques



Probabilité plus importante d'identifier une mutation chez les patients typiques

Corrélation génotype/phénotype

Élément clinique	patients mutés	patients non mutés
Anosmie	19/23 (83%)	4/5 (80%)
Agénésie/hypoplasie des CSC	87/88 (99%)	17/21 (81%)
Surdité	85/88 (97%)	17/20 (85%)
Anomalies de l'oreille externe	77/90 (86%)	18/20 (90%)
Arhinencéphalie	31/41 (76%)	9/11 (82%)
Colobome	67/91 (74%)	15/22 (68%)
Atteinte des paires crâniennes	63/86 (73%)	15/20 (75%)
Hypogonadisme	34/46 (74%)	8/12 (67%)
Déficiência intellectuelle	47/76 (62%)	11/15 (73%)
Malformation cardiaque	57/91 (63%)	16/21 (76%)
Autres anomalies de l'oreille interne	50/77 (65%)	11/18 (61%)
Anomalies génitales	43/76 (57%)	10/20 (50%)
Autres anomalies du SNC	39/78 (50%)	8/20 (40%)
Atrésie Choanale	37/88 (42%)	9/21 (43%)
Anomalies Rénale	24/79 (30%)	5/19 (26%)
Microcéphalie	24/83 (29%)	7/25 (28%)
RCIU	21/88 (24%)	6/20 (30%)
Anomalies œsophagiennes	20/83 (24%)	1/20 (5%)
Fente	17/90 (19%)	2/22 (9%)

33

Corrélation génotype/phénotype

Élément clinique	patients mutés	patients non mutés	
Anosmie	19/23 (83%)	4/5 (80%)	
Agénésie/hypoplasie des CSC	87/88 (99%)	17/21 (81%)	p=0.0042
Surdité	85/88 (97%)	17/20 (85%)	p=0.032
Anomalies de l'oreille externe	77/90 (86%)	18/20 (90%)	
Arhinencéphalie	31/41 (76%)	9/11 (82%)	
Colobome	67/91 (74%)	15/22 (68%)	
Atteinte des paires crâniennes	63/86 (73%)	15/20 (75%)	
Hypogonadisme	34/46 (74%)	8/12 (67%)	
Déficiência intellectuelle	47/76 (62%)	11/15 (73%)	
Malformation cardiaque	57/91 (63%)	16/21 (76%)	
Autres anomalies de l'oreille interne	50/77 (65%)	11/18 (61%)	
Anomalies génitales	43/76 (57%)	10/20 (50%)	
Autres anomalies du SNC	39/78 (50%)	8/20 (40%)	
Atrésie Choanale	37/88 (42%)	9/21 (43%)	
Anomalies Rénale	24/79 (30%)	5/19 (26%)	
Microcéphalie	24/83 (29%)	7/25 (28%)	
RCIU	21/88 (24%)	6/20 (30%)	
Anomalies œsophagiennes	20/83 (24%)	1/20 (5%)	
Fente	17/90 (19%)	2/22 (9%)	

34

Corrélation génotype/phénotype

Élément clinique	patients mutés	patients non mutés
Anosmie	19/23 (83%)	4/5 (80%)
Agénésie/hypoplasie des CSC	87/88 (99%)	17/21 (81%)
Surdité	85/88 (97%)	17/20 (85%)
Anomalies de l'oreille externe	77/90 (86%)	18/20 (90%)
Arhinencéphalie	31/41 (76%)	9/11 (82%)
Colobome	67/91 (74%)	15/22 (68%)
Atteinte des paires crâniennes	63/86 (73%)	15/20 (75%)
Hypogonadisme	34/46 (74%)	8/12 (67%)
Déficience intellectuelle	47/76 (62%)	11/15 (73%)
Malformation cardiaque	57/91 (63%)	16/21 (76%)
Autres anomalies de l'oreille interne	50/77 (65%)	11/18 (61%)
Anomalies génitales	43/76 (57%)	10/20 (50%)
Autres anomalies du SNC	39/78 (50%)	8/20 (40%)
Atrésie Choanale	37/88 (42%)	9/21 (43%)
Anomalies Rénale	24/79 (30%)	5/19 (26%)
Microcéphalie	24/83 (29%)	7/25 (28%)
RCIU	21/88 (24%)	6/20 (30%)
Anomalies œsophagiennes	20/83 (24%)	1/20 (5%)
Fente	17/90 (19%)	2/22 (9%)

35

Corrélation génotype/phénotype

Élément clinique	patients mutés	patients non mutés
Anosmie	19/23 (83%)	4/5 (80%)
Agénésie/hypoplasie des CSC	87/88 (99%)	17/21 (81%)
Surdité	85/88 (97%)	17/20 (85%)
Anomalies de l'oreille externe	77/90 (86%)	18/20 (90%)
Arhinencéphalie	31/41 (76%)	9/11 (82%)
Colobome	67/91 (74%)	15/22 (68%)
Atteinte des paires crâniennes	63/86 (73%)	15/20 (75%)
Autres anomalies de l'oreille interne	50/77 (65%)	11/18 (61%)
Anomalies génitales	43/76 (57%)	10/20 (50%)
Autres anomalies du SNC	39/78 (50%)	8/20 (40%)
Atrésie Choanale	37/88 (42%)	9/21 (43%)
Anomalies Rénale	24/79 (30%)	5/19 (26%)
Microcéphalie	24/83 (29%)	7/25 (28%)
RCIU	21/88 (24%)	6/20 (30%)
Anomalies œsophagiennes	20/83 (24%)	1/20 (5%)
Fente	17/90 (19%)	2/22 (9%)



Implication possible de *CHD7* chez les patients sans mutation identifiée

36

Et si ce n'était pas *CHD7*?

Autres causes génétiques de syndrome CHARGE

- 2 anomalies chromosomiques
- 2 mutation d'*EFTUD2*
- Pas de cause dans 18% des cas

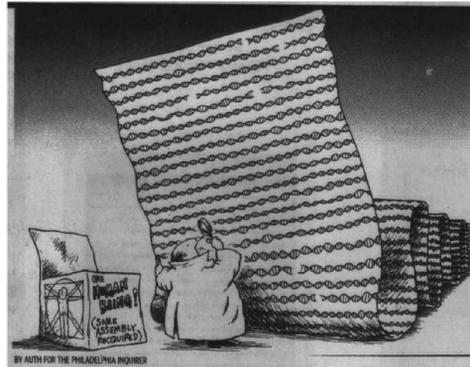
EFTUD2, l'autre gène du syndrome CHARGE

- 2 cas
- Pas de colobome
- Pas d'atteinte endocrinienne
- Mais
 - microcéphalie
 - atrésie de l'œsophage
 - Éléments morphologiques différents

... et si on a rien trouvé?

Perspectives

- L'exome:
 - Lire l'ensemble des gènes du génome à la recherche d'anomalie
 - Capacité a lire
 - Difficulté à interpréter
 - Etude en cours
- Bientôt le génome?



Perspectives

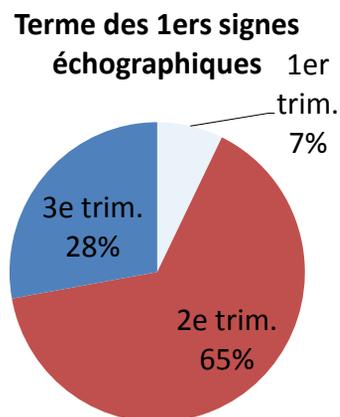
- Etude par exome des 22 patients sans cause moléculaire identifiée
 - 7 séquençages en trio en cours
- Etude par minigène des mutations potentiellement impliquées dans l'épissage.



Retour sur le PHRC

Suivi anténatal et données de naissance

- Anomalie détectée dans 55/118 cas (46.6%)

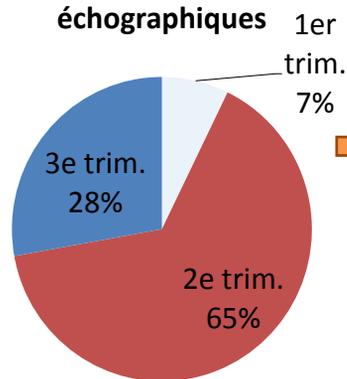


44

Suivi anténatal et données de naissance

- Anomalie détectée dans 55/118 cas (46.6%)

Terme des 1ers signes échographiques



Intérêt de l'IRM fœtale:

- Bulbes olfactifs
- Colobomes
- CSC
- Atrésie des choanes
- Anomalies cérébrales

45

Suivi anténatal et données de naissance

- Terme moyen: 38.6 semaines d'aménorrhée
- Mensurations à la naissance:
 - Poids: -0.6 DS, taille : -1.3 DS
 - Retard de croissance : 29 cas (26%) dont 6 dès le 2eme trimestre (et porteurs d'une mutation dans *CHD7*)
- Microcéphalie : 4 cas (Macrocéphalie: 7 cas)

➡ N'EXCLUENT PAS UN SYNDROME CHARGE, NI UNE MUTATION DE *CHD7*

46

Etude des critères diagnostiques

Élément clinique	Fréquence postnatale
Anosmie	24/25 (96%)
Agénésie/hypoplasie des CSC	107/113 (95%)
Surdité	105/113 (93%)
Anomalies de l'oreille externe	100/115 (87%)
Arhinencéphalie	42/55(76%)
Colobome	85/117 (73%)
Atteinte des paires crâniennes	84/115 (73%)
Hypogonadisme	42/58 (72%)
D�ficiency intellectuelle	63/96 (66%)
Malformation cardiaque	76/117 (65%)
Autres anomalies de l'oreille interne	62/98 (63%)
Anomalies g�nitaes	54/101 (53%)
Autres anomalies du SNC	50/102 (49%)
Atrésie Choanale	49/114 (43%)
Anomalies Rénale	30/103 (29%)
Microcéphalie	31/108 (29%)
RCIU	29/112 (26%)
Anomalies o�sophagiennes	21/107 (20%)
Fente	21/117 (18%)

47

Etude des critères diagnostiques

Elément clinique	Fréquence postnatale
Anosmie	24/25 (96%)
Agénésie/hypoplasie des CSC	107/113 (95%)
Surdité	105/113 (93%)
Anomalies de l'oreille externe	100/115 (87%)
Arhinencéphalie	42/55 (76%)
Colobome	85/117 (73%)

48

Etude des critères diagnostiques

Élément clinique	Fréquence postnatale
Anosmie	24/25 (96%)
Agénésie/hypoplasie des CSC	107/113 (95%)
Surdité	105/113 (93%)
Anomalies de l'oreille externe	100/115 (87%)
Arhinencéphalie	42/55(76%)
Colobome	85/117 (73%)
Atteinte des paires crâniennes	84/115 (73%)
Hypogonadisme	42/58 (72%)
Déficience intellectuelle	63/96 (66%)

Autres anomalies du SNC 50/102 (49%)

Autres anomalies du SNC	50/102 (49%)
Atrésie Choanale	49/114 (43%)
Anomalies Rénale	30/103 (29%)
Microcéphalie	31/108 (29%)
RCIU	29/112 (26%)
Anomalies œsophagiennes	21/107 (20%)
Fente	21/117 (18%)

49

Etude des critères diagnostiques

Élément clinique	Fréquence postnatale
Anosmie	24/25 (96%)
Agénésie/hypoplasie des CSC	107/113 (95%)
Surdité	105/113 (93%)
Anomalies de l'oreille externe	100/115 (87%)
Arhinencéphalie	42/55(76%)
Colobome	85/117 (73%)
Atteinte des paires crâniennes	84/115 (73%)
Hypogonadisme	42/58 (72%)

Hypogonadisme 42/58 (72%)

Anomalies génitales	54/101 (53%)
Autres anomalies du SNC	50/102 (49%)
Atrésie Choanale	49/114 (43%)
Anomalies Rénale	30/103 (29%)
Microcéphalie	31/108 (29%)
RCIU	29/112 (26%)
Anomalies œsophagiennes	21/107 (20%)
Fente	21/117 (18%)

50

Etude des critères diagnostiques

Élément clinique	Fréquence postnatale
Anosmie	24/25 (96%)
Agénésie/hypoplasie des CSC	107/113 (95%)
Surdité	105/113 (93%)
Anomalies de l'oreille externe	100/115 (87%)
Arhinencéphalie	42/55 (76%)
Colobome	85/117 (73%)
Atteinte des paires crâniennes	84/115 (73%)
Hypogonadisme	42/58 (72%)
Déficiência intellectuelle	63/96 (66%)
Déficiência intellectuelle 63/96 (66%)	
Autres anomalies du SNC	30/102 (49%)
Atrésie Choanale	49/114 (43%)
Anomalies Rénale	30/103 (29%)
Microcéphalie	31/108 (29%)
RCIU	29/112 (26%)
Anomalies œsophagiennes	21/107 (20%)
Fente	21/117 (18%)

51

Etude des critères diagnostiques

Élément clinique	Fréquence postnatale
Anosmie	24/25 (96%)
Agénésie/hypoplasie des CSC	107/113 (95%)
Surdité	105/113 (93%)
Anomalies de l'oreille externe	100/115 (87%)
Colobome	85/117 (73%)
Atteinte des paires crâniennes	84/115 (73%)
Malformation cardiaque	76/117 (65%)
Atrésie Choanale	49/114 (43%)
Anomalies Rénales	30/103 (29%)
Anomalies œsophagiennes	21/107 (20%)
Fente	21/117 (18%)
Anomalies œsophagiennes	21/107 (20%)
Fente	21/117 (18%)

52

Proposition de critères diagnostiques ?

Critères majeurs	Critères Mineurs	Critères diagnostiques
<ul style="list-style-type: none"> • Colobome oculaire • Atrésie des choanes <i>et/ou division palatine*</i> • Hypoplasie des canaux semi-circulaires • Anomalie des bulbes olfactifs et/ou anosmie** ? 	<ul style="list-style-type: none"> • Atteinte des nerfs crâniens dont surdité neurosensorielle • Malformation de l'oreille externe et /ou moyenne • Malformation du cœur et de l'œsophage • Retard mental 	<p><u>Syndrome CHARGE</u> <u>typique</u> :</p> <p>3 Critères majeurs ou 2 majeurs + 2 mineurs ?</p> <p><u>Syndrome CHARGE</u> <u>atypique</u> :</p> <p>2 majeurs sans mineur ou 1 majeur + 2 mineurs ?</p>

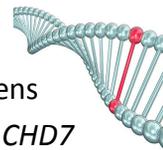
* : d'après Blake et Prasad , ** d'après Sanlaville *et al.*

53

Conclusion



- En prénatal, un diagnostic possible:
 - Echographie obstétricale de référence et **IRM cérébrale**
 - Place du **diagnostic moléculaire**?
- Amélioration du diagnostic moléculaire du syndrome
 - Interprétation de variants douteux
- Corrélation génotype/phénotype:
 - Mutations tronquantes plus sévères
 - Phénotype variable associé aux mutations faux sens
 - Patients typiques plus fréquemment mutés dans **CHD7**



54

Conclusion



- Critères diagnostiques
 - Propositions:
 - Arhinencéphalie : critère majeur ?
 - Simplification de la classification?
 - La microcéphalie et le RCIU n'excluent pas une mutation de *CHD7*

55

56

La prise en charge du désir d'enfant

- Si non porteur de la mutation
 - Risque faible de récurrence (3%)
 - Recherche possible de la mutation par prélèvement de placenta ou de liquide amniotique à partir de la fin du 3ème mois de grossesse
 - Pas de possibilité de traitement curatif en cas de fœtus porteur
 - Pas de possibilité de prédire la sévérité de l'atteinte
- Si porteur de la mutation
 - Risque de 50% de transmission
 - Idem
 - Ou Diagnostic préimplantatoire
 - Assistance médicale à la procréation
 - Réimplantation des embryons non atteints
 - Ou don de gamète

