

Fiche 4

Le syndrome CHARGE

Génétique abrégée



Factsheet 4

Le Pack d'Information CHARGE pour les Praticiens
Fiche d'informations n°4

Génétique abrégée

CONNY VAN RAVENSWAAIJ-ARTS, MD PHD,
Département Génétique UMC Groningen,
University of Groningen, Netherlands

Depuis 2004, nous savons que le syndrome CHARGE est causé par une mutation ou une délétion d'une ou deux copies du gène CHD7 du chromosome 8 (Vissers *et al.* 2004) ; il s'agit donc d'une maladie autosome.

GENETIQUE

- La plupart des cas surviennent sporadiquement, c'est-à-dire à cause d'une nouvelle mutation chez l'enfant.
- L'occurrence familiale du syndrome CHARGE, bien que rare, existe pourtant (Jongmans *et al.* 2008).
- La transmission parent-enfant est possible, lorsqu'une mutation relativement faible (atténuée) existe dans la famille (Jongmans *et al.* 2008, Bergman *et al.* 2011).
- Le gène CHD7 code pour une protéine, la protéine 7 de liaison à l'ADN de l'hélicase chromodomaine, qui régule l'expression des gènes du développement très tôt au cours du développement embryonnaire.

- Si le gène CHD7 est insuffisant, le risque d'anomalies du développement de certains organes (comme par exemple le cerveau, le cœur, les yeux, les oreilles et les reins) est augmenté.
- A ce jour, plus de 500 mutations différentes du gène CHD7 ont été décrites (Janssen *et al.* 2012 et www.CHD7.org)
- Généralement, il n'est pas possible de prédire les conséquences cliniques pour l'enfant à partir du changement spécifique dans le gène CHD7.
- Les mutations qui ont un effet moindre présumé surviennent moins fréquemment.

LES TESTS GENETIQUES

- L'analyse du gène CHD7 est habituellement effectuée sur de l'ADN extrait de cellules sanguines, bien que d'autres tissus, comme par exemple la peau, peuvent aussi être utilisés.
- La plupart des mutations peuvent être détectées par une analyse basique de l'ADN (séquençage).
- Les délétions complètes ou partielles du gène CHD7 requièrent d'autres techniques (l'analyse MLPA, la CGH array)



- Une aide à l'interprétation des mutations a été développée par Bergman *et al.* (2012), avec des résultats qui sont rassemblés sur le site www.CHD7.org
- Etant donné que la gravité du syndrome CHARGE peut aller d'une forme très légère à une atteinte vitale, tout spécialement chez les enfants qui sont peu touchés, l'analyse du CHD7 est très utile pour le diagnostic.

DIAGNOSTIC CLINIQUE

- Nous savons que chez 5 à 10 % des patients présentant un syndrome CHARGE typique, on ne retrouve pas de mutation du gène CHD7.
- Si ces patients remplissent les critères cliniques de Blake *et al.* (1998) ou de Verloes (2005), alors ils sont atteints du syndrome CHARGE, quelques soient les résultats de l'analyse du gène CHD7.
- A l'inverse, les patients qui ne remplissent pas complètement les critères cliniques ne devraient pas être exclus de l'analyse du gène CHD7 ; si l'on retrouve une mutation chez ces patients, alors il faut réaliser un suivi clinique et une consultation génétique comme pour les patients ayant un diagnostic clinique de syndrome CHARGE.
- Si aucune mutation du gène CHD7 n'est retrouvée chez un patient ayant un syndrome CHARGE atypique, il faut penser à un autre diagnostic (par exemple une délétion du 22q11.2 et les syndromes de Kabuki).

CONSULTATION GENETIQUE

- Le syndrome CHARGE survient chez approximativement 1 à 15000 nouveau-nés

(Janssen *et al.* 2012), parmi lesquels environ 3 % ont un frère ou une sœur ou un parent qui sont atteints du syndrome CHARGE également.

- Si un adulte atteint du syndrome CHARGE a une fertilité normale, le risque de transmettre le gène CHD7 muté à ses enfants est de 50 %.
- Si des parents ont un enfant atteint du syndrome CHARGE et veulent être informés sur les risques pour les futures grossesses, nous recommanderions ce qui suit :
 - Rechercher des symptômes légers de CHARGE chez les parents
 - Si une mutation du gène CHD7 a été retrouvée chez l'enfant, réaliser l'analyse de l'ADN chez les parents
- Un diagnostic prénatal peut être réalisé lors des futures grossesses, bien qu'on ne puisse pas prédire la sévérité du syndrome CHARGE par l'analyse de l'ADN.
- Le diagnostic prénatal restera toujours un choix personnel, et la tâche et le défi du généticien clinique et/ou du consultant en génétique est d'informer les parents de telle sorte qu'ils puissent faire le choix qui leur convient.

REFERENCES

Bergman, J.E., Janssen, N., Hoefsloot, L.H. *et al.* (2011) CHD7 mutations and CHARGE syndrome : the clinical implications of an expanding phenotype. *Journal of Medical Genetics*. 48(5), pp. 334-342.



Bergman, J.E., Janssen, N., van der Sloot, A.M. *et al.* (2012) A novel classification system to predict the pathogenic effects of CHD7 missense variants in CHARGE syndrome. *Human Mutation*. 33(8), pp. 1251-1260.

Blake, K.D., Davenport, S.L., Hall, B.D. *et al.* (1988) CHARGE association : An update and review for the primary pediatrician. *Clinical Pediatrics*. 37(3), pp. 159-173.

Janssen, N., Bergman, J.E., Swertz, M.A. *et al.* (2012) Mutation update on the CHD7 gene involved in CHARGE syndrome. *Human Mutation*. 33(8), pp. 1149-1160.

Jongmans, M.C., Hoefsloot, L.H., van der Donk, K.P. *et al.* (2008) Familial CHARGE syndrome and the CHD7 gene : a recurrent missense mutation, intrafamilial recurrence and variability. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 146A(1), pp. 43-50.

Pauli, S., Pieper, L., Haeberle, J. *et al.* (2009) Proven germline mosaicism in a father of two children with CHARGE syndrome. *Clinical Genetics*. 75(5), pp. 473-479.

Pauli, S., van Velsen, N., Burfeind, P. *et al.* (2012) CHD7 mutations causing CHARGE syndrome are predominantly of paternal origin. *Clinical Genetics*. 81(3), pp. 234-239.

Verloes, A. (2005) Updated diagnostic criteria for CHARGE syndrome : a proposal. *American Journal of Medical Genetics*. 133(3), pp. 306-8.

Vissers, L.E., van Ravenswaaij, C.M., Admiraal, R. *et al.* (2004) Mutations in a new member of the chromodomain gene family cause CHARGE syndrome. *Nature Genetics*. 36(9), pp. 955-957.

Le Pack d'Information CHARGE pour les Praticiens
Fiche d'informations n°4

Créé en : Novembre 2013

Numéro de revue : Novembre 2015

www.sense.org.uk



Traduction CRESAM
Mise en page CRESAM

