

Aspects génétiques du syndrome CHARGE

Dr Marine Legendre CHU de Bordeaux



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 concernés dans la famille?

Comment ça se passe si je veux un bébé?

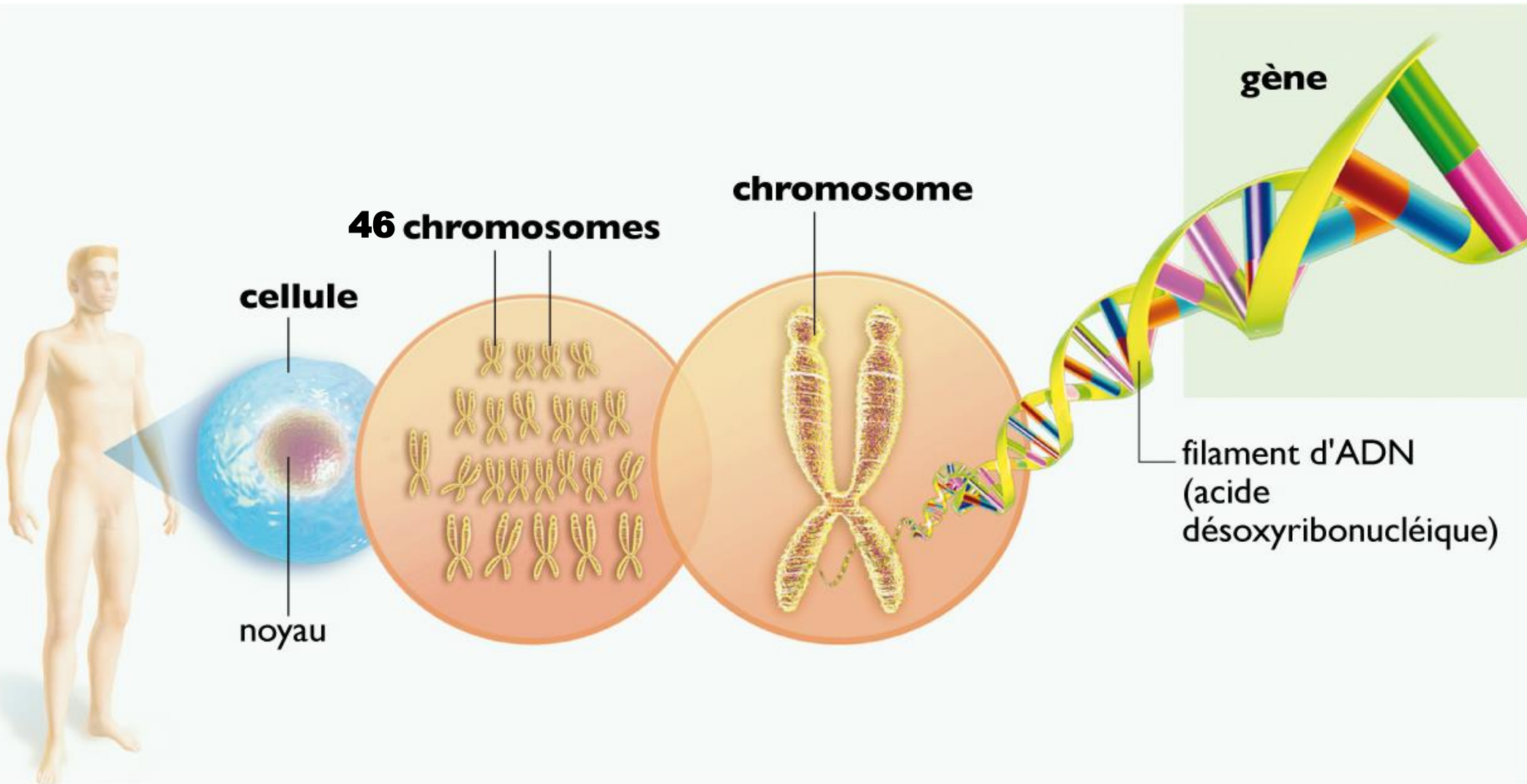
Et si on a pas trouvé la cause génétique?



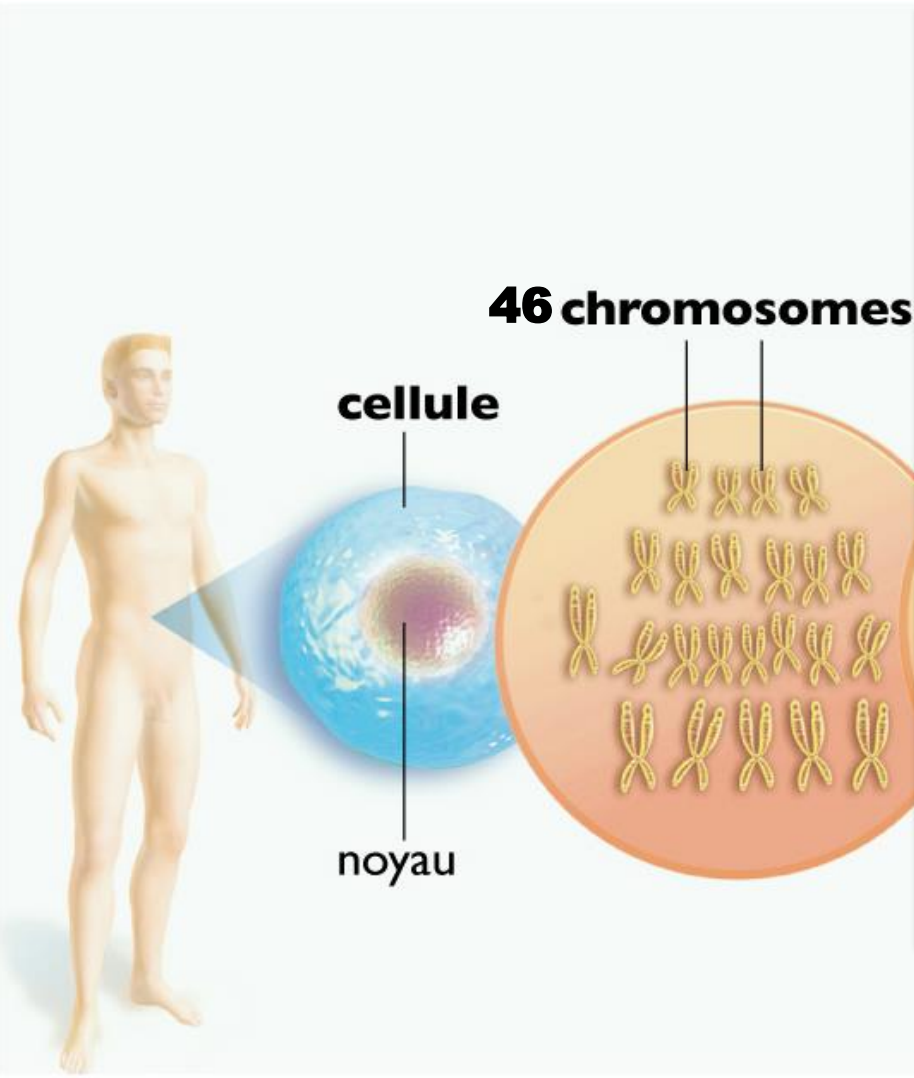
**A quoi est due la
pathologie?**



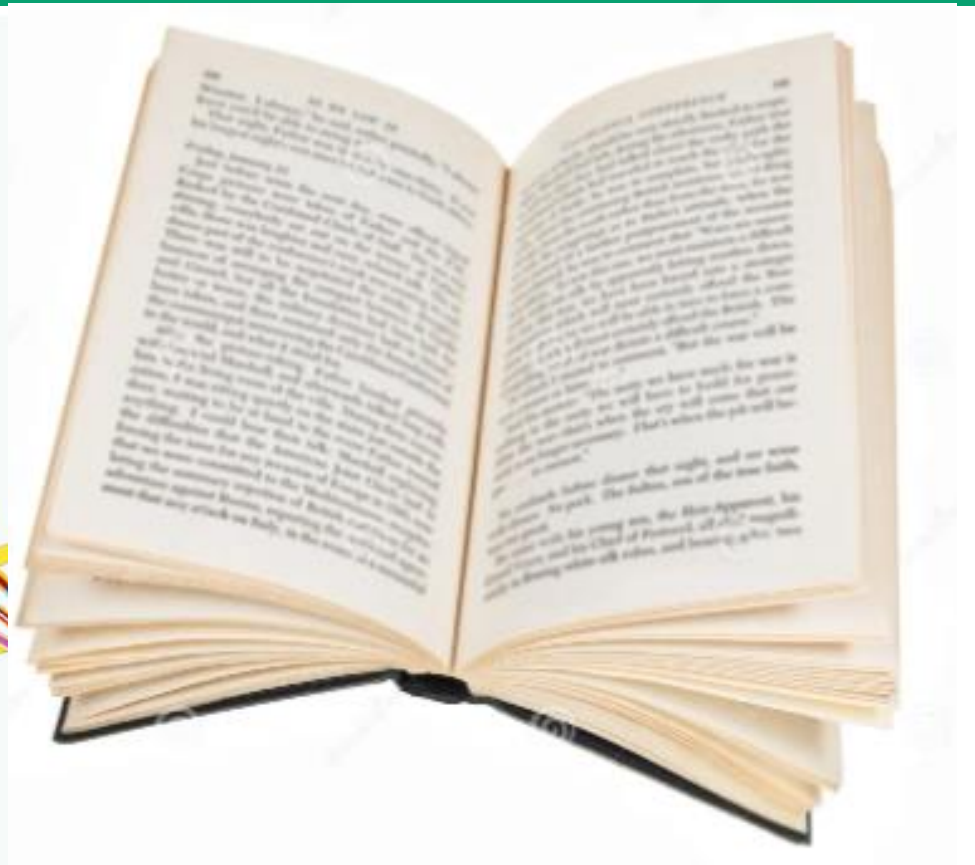
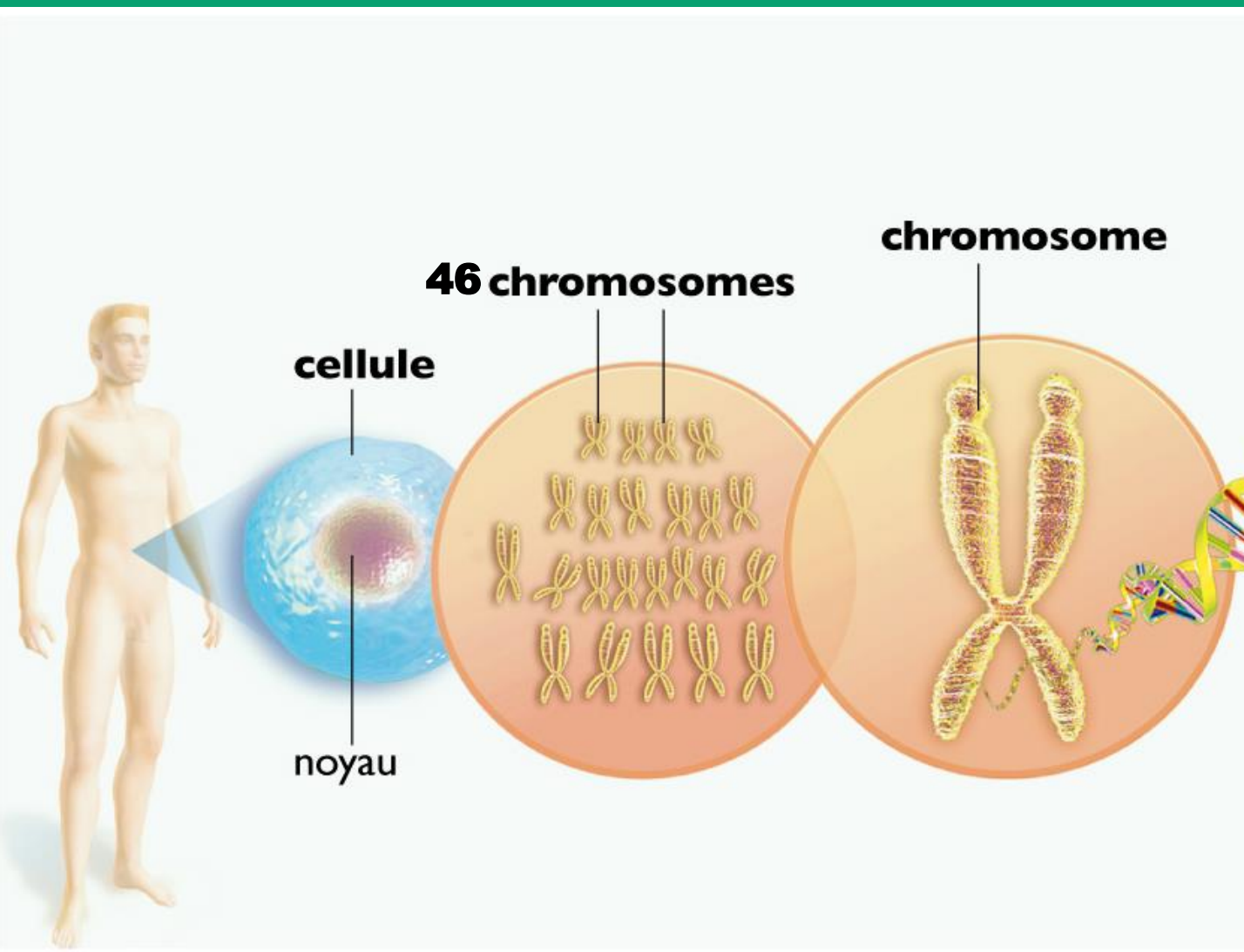
RAPPEL



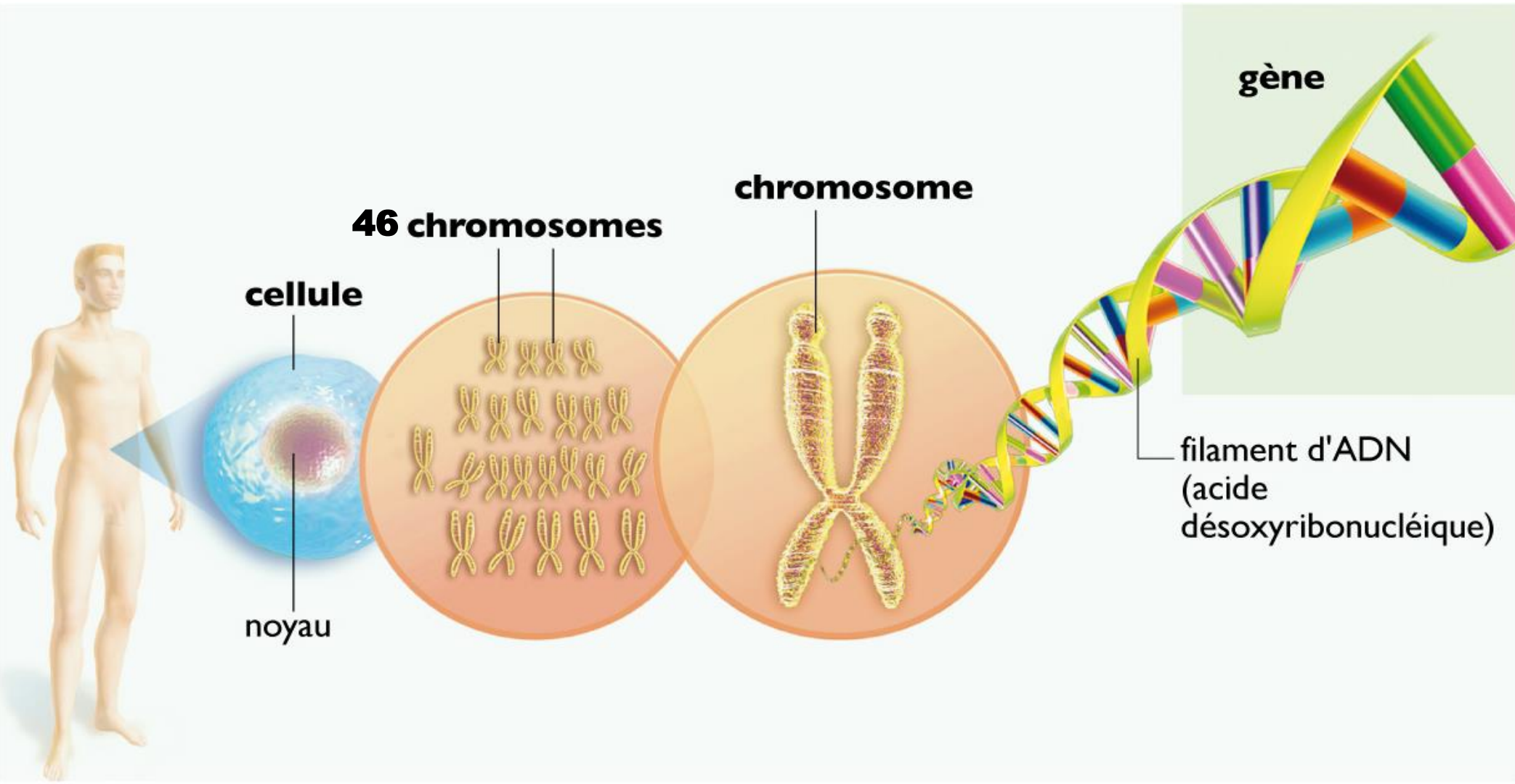
RAPPEL



RAPPEL



RAPPEL



CHAPITRE 1

Longtemps, mon principal plaisir fut d'étirer mon corps en tous sens. Puis, je me pris d'affection pour mes genoux.

Le genou est une merveille d'ingéniosité, une articulation sophistiquée d'une extrême mobilité, parfaitement adaptée à sa fonction. Nombres 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 zones seraient érogènes. Fillette, je lorgnais l'arrière des genoux des petits garçons : le creux poplité, une partie charnue et discrète.

Ma tendresse pour ces articulations usées par les pas inutiles découle de leur aspect osseux. Elle se manifeste au coucher : je me recroqueville sur le côté, mes mains entourant le genou du dessus. La position fœtale participe vraisemblablement à mon émotion. Lorsque je l'abandonne à son poids et à ses bosses, il marque celui du dessous d'un petit cercle rose. Il conviendrait d'éprouver pareille inclination pour chaque partie du corps.

Cependant, si mes genoux sont courageux et raisonnables, mes yeux, par exemple, sont suspects et fuyeurs. Goules d'images, ils fouillent les façades des immeubles, caressent l'écorce des arbres, s'enfoncent voluptueusement dans les couleurs, scrutent insolemment les visages. À l'inverse, lors d'une première entrevue, émotifs et gênés, ils ne me

Le gène

CHAPITRE 1

Longtemps, mon principal plaisir fut d'étirer mon corps en tous sens. Puis, je me pris d'affection pour mes genoux.

Le genou est une merveille d'ingéniosité, une articulation sophistiquée d'une extrême mobilité, parfaitement adaptée à sa fonction. Nombres 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 zones seraient érogènes. Fillette, je lorgnais l'arrière des genoux des petits garçons : le creux poplité, une partie charnue et discrète.

Ma tendresse pour ces articulations usées par les pas inutiles découle de leur aspect osseux. Elle se manifeste au coucher : je me recroqueville sur le côté, mes mains entourant le genou du dessus. La position fœtale participe vraisemblablement à mon émotion. Lorsque je l'abandonne à son poids et à ses bosses, il marque celui du dessous d'un petit cercle rose. Il conviendrait d'éprouver pareille inclination pour chaque partie du corps.

Cependant, si mes genoux sont courageux et raisonnables, mes yeux, par exemple, sont suspects et fugeurs. Gouls d'images, ils fouillent les façades des immeubles, caressent l'écorce des arbres, s'enfoncent voluptueusement dans les couleurs, scrutent insolemment les visages. A l'inverse, lors d'une première entrevue, émotifs et gênés, ils ne me

La protéine



CHD7, gène du syndrome CHARGE

Chromosome 8



Gène CHD7



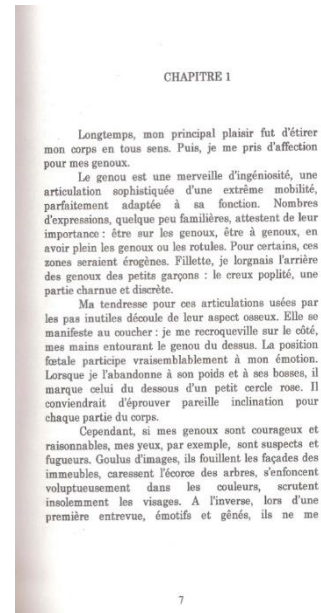
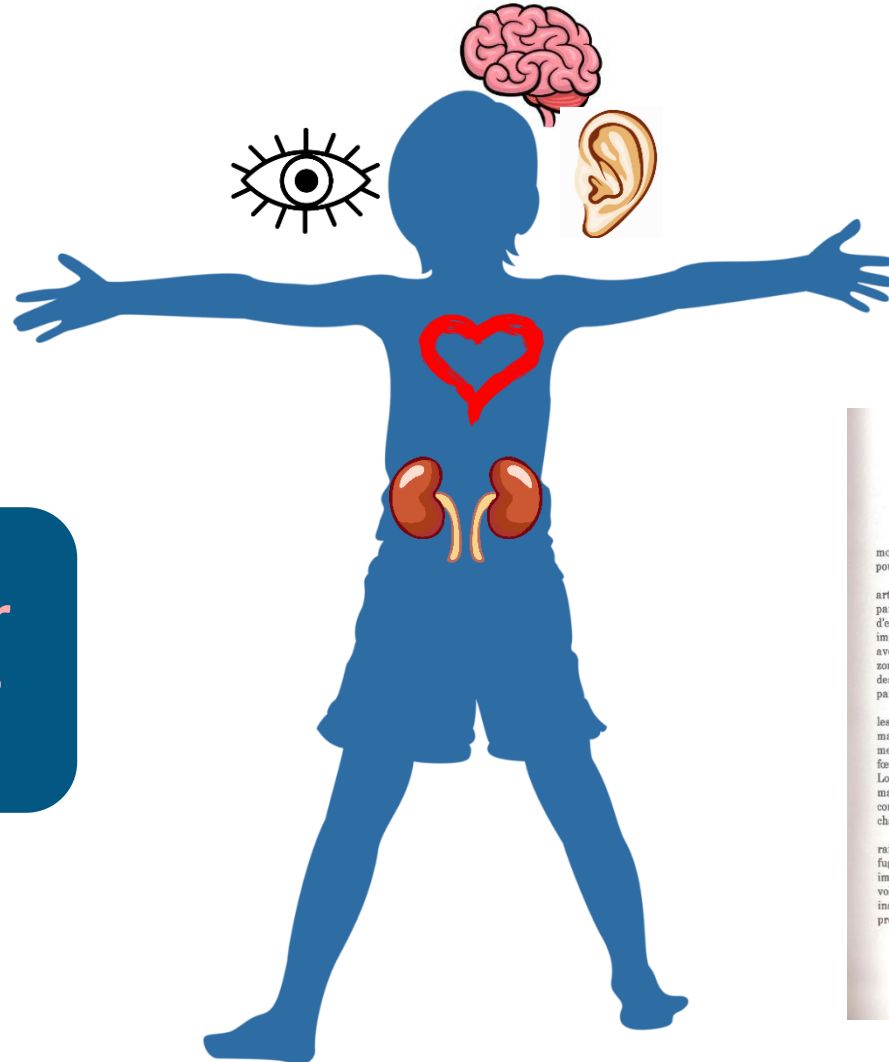
...voit poindre le germe d'une erreur ou les premières traces d'une lacune qui doit constituer le défaut capital de son système. Il est clair par le passage cité, et bien plus encore par le bref et sec paragraphe qu'il a consacré dans sa logique au jugement par analogie et par induction, que le philosophe de Königsberg, aussi bien que le stagirite, ne voit dans l'induction qu'une récapitulation logique...

...camarades, la nouvelle se confirme ; Rodolphe a vraiment une maîtresse, de plus il nous invite à dîner, et continua Marcel, le post-scriptum promet de la vaisselle. Je ne vous cache pas que ce paragraphe me paraît une exagération lyrique ; cependant il faudra voir. Le lendemain, à l'heure indiquée, Marcel, Gustave Colline et Alexandre Schaunard, affamés comme le dernier jour du carême, se...

...une potence de cent pieds de haut pour leur capitaine Périclès. Je me plaindrai de lui particulièrement, dans la dépêche que je compte envoyer à lord Palmerston, et je lui consacrerai tout un paragraphe de la lettre que j'écrirai à l'éditeur du Times, dès que vous nous aurez remises en liberté. Il est inutile de rien espérer des autorités locales. Tous les natifs s'entendent contre nous, et le...

CHD7, gène du syndrome CHARGE

Le gène s'exprime dans des organes atteints par les symptômes au cours du développement



CHD7, gène du syndrome CHARGE

Chromosome 8



Gène CHD7



...voit poindre le germe d'une erreur ou les premières traces d'une lacune qui doit constituer le défaut capital de son système. Il est clair par le passage cité, et bien plus encore par le bref et sec paragraphe qu'il a consacré dans sa logique au jugement par induction, que le philosophe de Königsberg, aussi bien que le stagirite, ne voit dans l'induction qu'une récapitulation logique...

...camarades, la nouvelle se confirme; Rodolphe a vraiment une maîtresse, de plus il nous invite à dîner, et continua Marcel, le post-scriptum promet de la vaisselle. Je ne vous cache pas que ce paragraphe me paraît une exagération lyrique; cependant il faudra voir. Le lendemain, à l'heure indiquée, Marcel, Gustave Colline et Alexandre Schaubard, affamés comme le dernier jour du carême, se...

...une potence de cent pieds de haut pour leur capitaine Périclès. Je me plaindrai de lui particulièrement, dans la dépêche que je compte envoyer à lord Palmerston, et je lui enverrai tout un paragraphe de la lettre que j'écrirai à l'éditeur du Times, dès que vous nous aurez remise en liberté. Il est inutile de rien espérer des autorités locales. Tous les natifs s'entendent contre nous, et le...

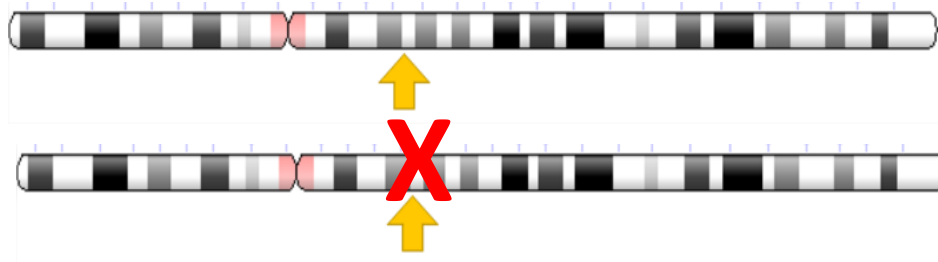
Faux!!

Mutés chez 60% à 90% des patients

CHD7, gène du syndrome CHARGE

Chromosome 8

Chromosome 8



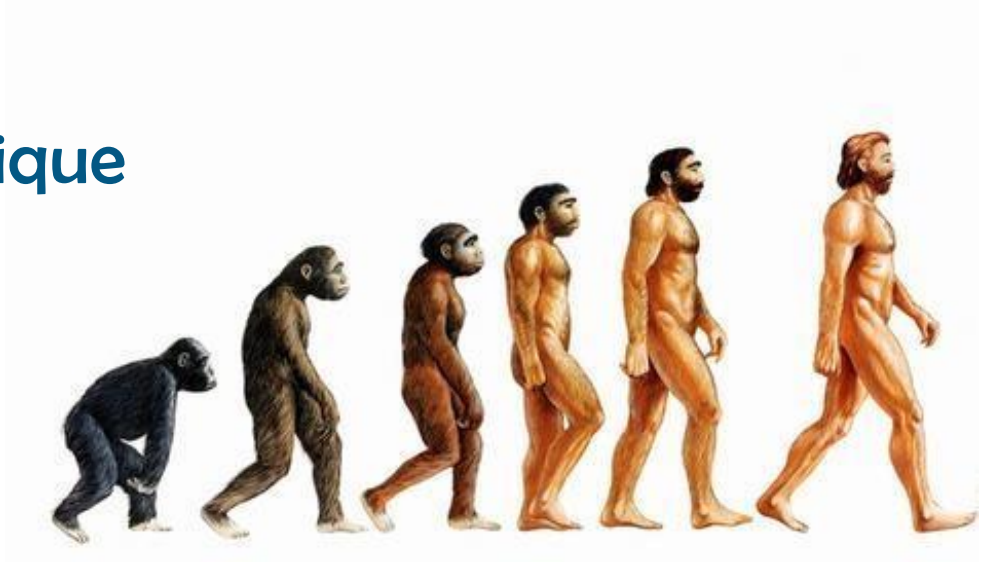
Autosomique Dominant:

l'altération d'une seule des 2 versions du gène suffit à développer des signes de la maladie

**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....



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....



Quelles informations apporte le résultat de génétiq

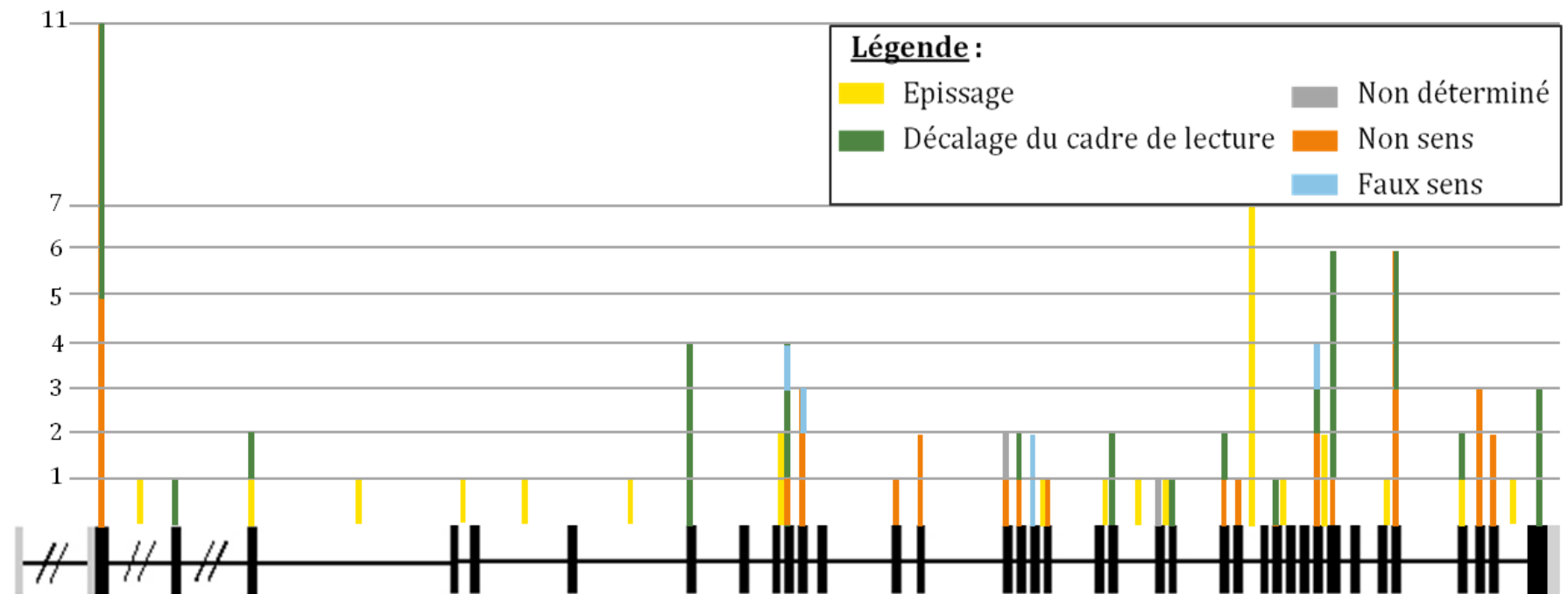
Pour la personne atteinte?

Pour les autres personnes de la famille?

Le résultat prédit t'il les symptômes?

Pas de corrélation génotype/phénotype évidente

Mutation faux sens plus fréquente dans les forme familiales



Gène *CHD7*

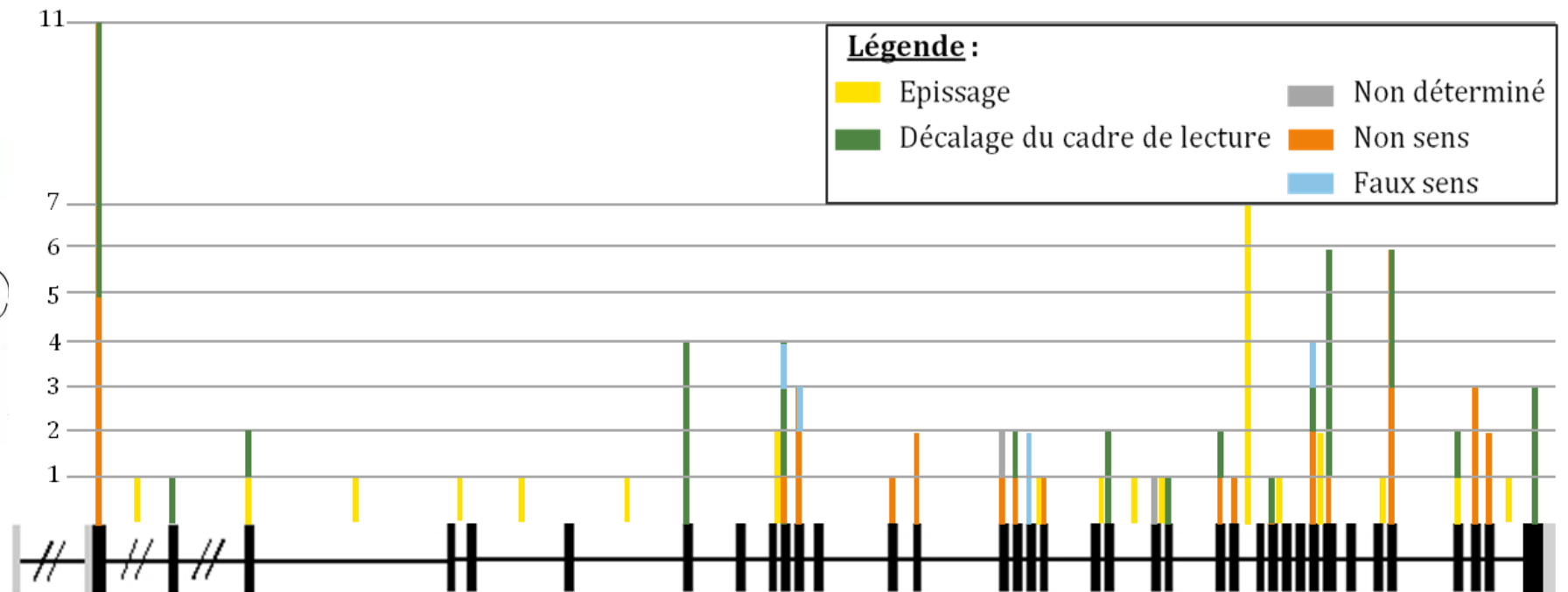
Le résultat prédit t'il les symptômes?

Pas de corrélation génotype/phénotype évidente

Mutation faux sens plus fréquente dans les forme familiales



Gène *CHD7*



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

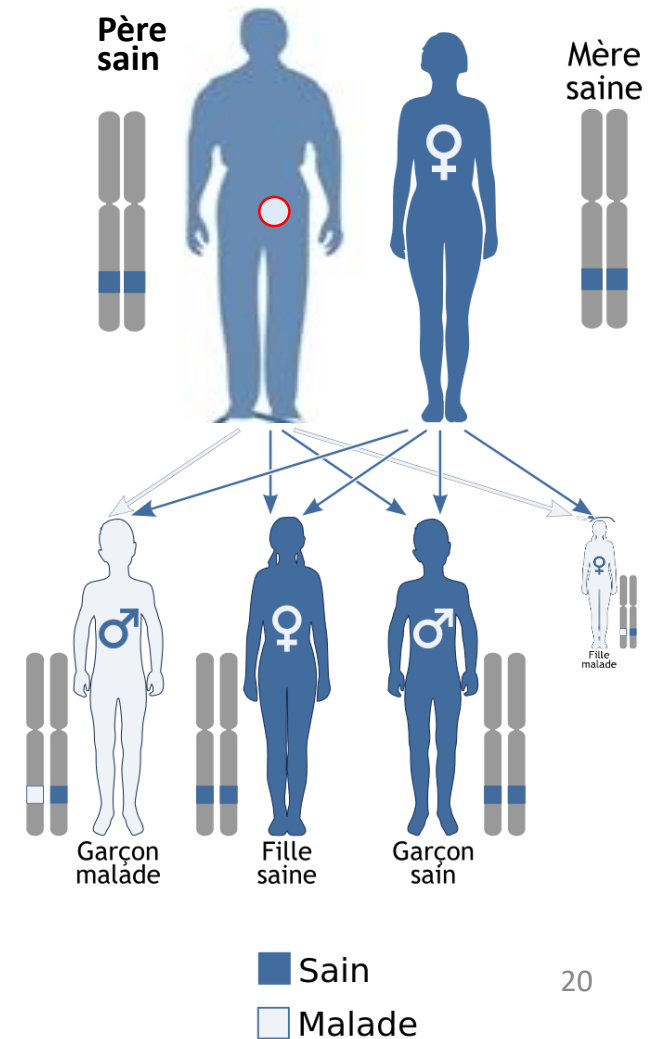
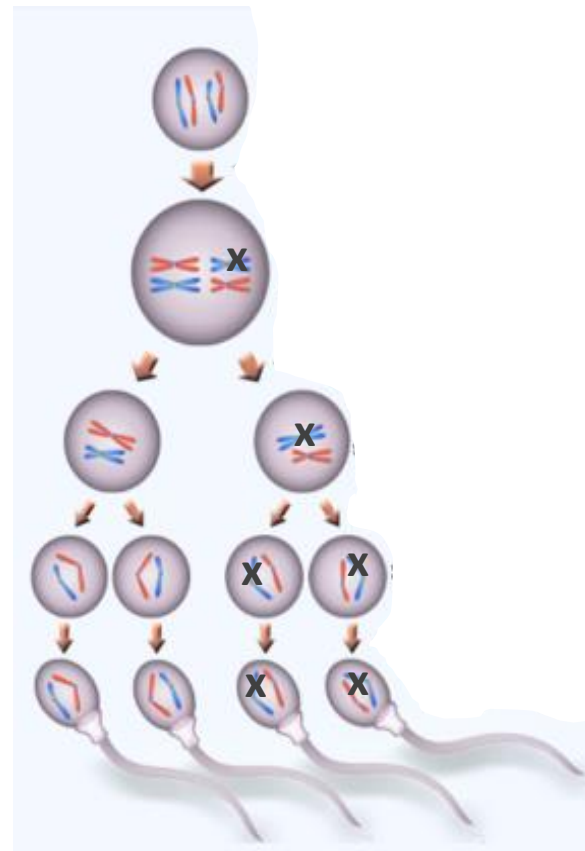
Nous ne sommes pas porteurs

= 95% des cas

Pas de risque pour nos frères et sœurs, nos parents, nos apparentés éloignés

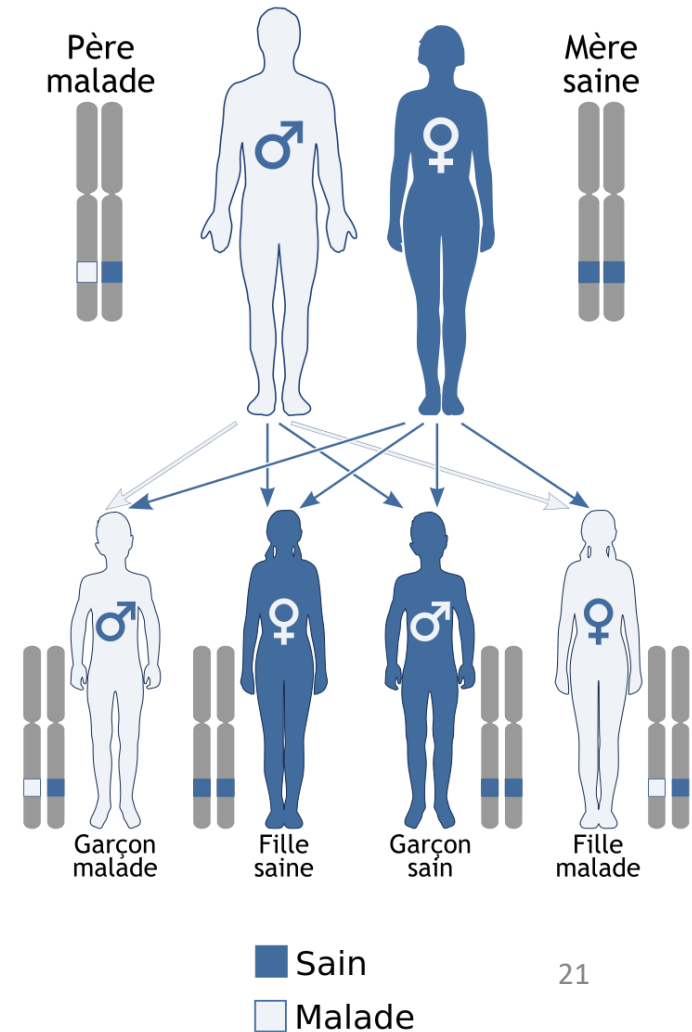
Risque pour une prochaine grossesse: 3%

=risque de la mosaïque germinale



Je suis porteur/atteints

- Formes familiales rares:
 - Risque de 50% de transmission
 - Transmission sur plusieurs générations
 - Expressivité très variable



Et si on veut un enfant?

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 ou d'embryon



**BREAKING
NEWS**

The image features the words "BREAKING NEWS" in a large, bold, 3D metallic font. The letters are silver with a dark shadow on the right side, giving them a three-dimensional appearance. The text is set against a light gray background. Numerous small, dark, irregular fragments are scattered around the base of the letters, suggesting the text is shattering or has just impacted a surface. The overall aesthetic is clean and modern, typical of a news broadcast graphic.

Prise en charge du désir d'enfant

Le Diagnostic prénatal non invasif

= Etude sur l'ADN foetal circulant dans le sang maternel

Condition: mère non porteuse

A partir d'une prise de sang = Sans risque pour la grossesse

Mise au point nécessaire (échec possible): 6 semaines

Prélèvement à partir de 10 SA

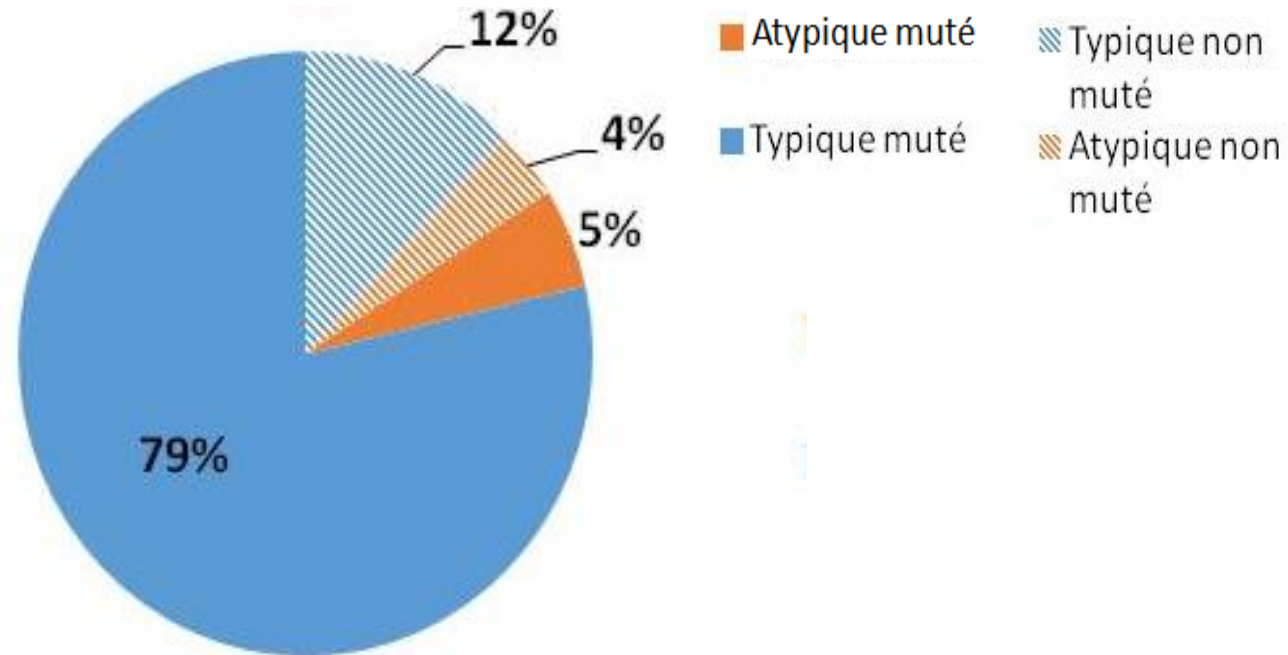
Résultat en 10j- 2 semaines



**Et si on a pas trouvé la
cause génétique?**

A-t-on suffisamment cherché?

L'étude de *CHD7*



Probabilité plus importante d'identifier une mutation chez les patients présentant une symptomatologie typique

EFTUD2 l'autre gène du syndrome CHARGE

Impliqué dans un syndrome pouvant être confondu avec le syndrome CHARGE et très variable

MAIS:

pas de colobome

pas d'atteinte endocrinienne

microcéphalie

atrésie de l'œsophage



Souvent étudié avec *CHD7*, au cours de la même technique

... et si ce n'est pas *EFTUD2* non plus?

L'exome : Lire l'ensemble des gènes du génome

Inconvénients:

Temps d'interprétation long

Nécessite le prélèvement des 2 parents

Certains gènes sont mal étudiés

Ne voit pas les variants en dehors des gènes

Ne pas oublier l'étude chromosomique par ACPA!!



Le génome: Lire l'ensemble du patrimoine génétique

Inconvénients:

Interprétation encore plus long

Nécessite le prélèvement des 2 parents

Plus de risque d'identifier des variants de signification incertaine

Relève de la validation au cours d'une réunion d'expert



**BREAKING
NEWS**

The image features the words "BREAKING NEWS" in a large, bold, 3D sans-serif font. The letters are rendered in a light gray color with a metallic sheen and a dark shadow on their right side, giving them a three-dimensional appearance. The text is set against a plain, light gray background. The entire scene is surrounded by a dynamic shattering effect, with numerous small, dark gray fragments of what appears to be a solid surface exploding outwards from the base of the letters. The ground in the foreground is also cracked and covered with these fragments, suggesting a powerful impact or explosion. The overall composition is centered and emphasizes the dramatic and urgent nature of the text.

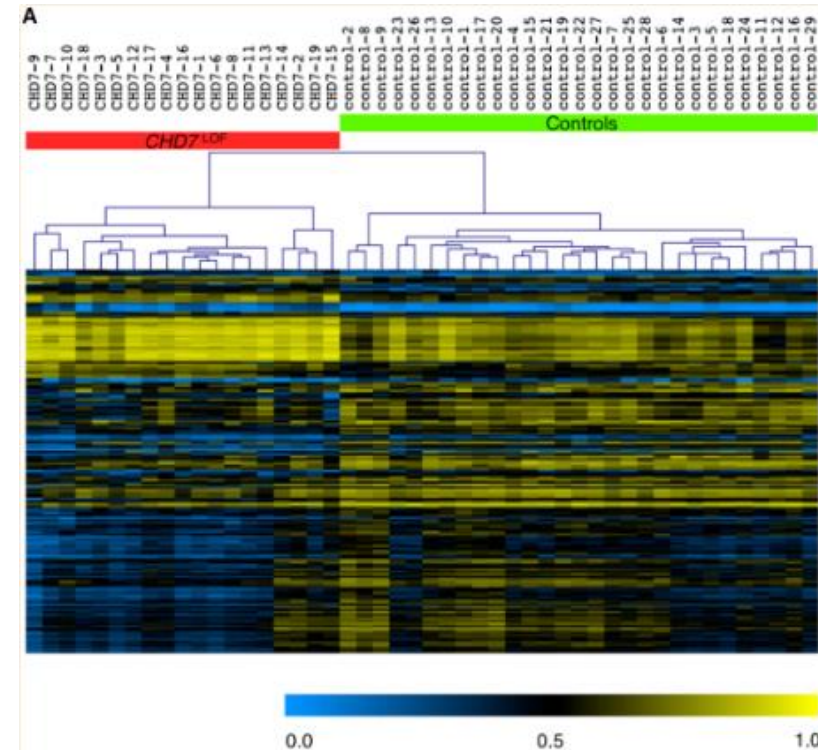
L'épisi-gnature

CHD7 joue un rôle dans la régulation des autres gènes

Il est désormais possible d'étudier le profil d'expression des gènes

Permet de confirmer le diagnostic
quand aucune mutation n'est
identifiée

Permet de confirmer l'implication
d'un variant dont l'interprétation
est douteuse



Vers un traitement?

- Etude des modèles animaux et cellulaires pour:

- Savoir où s'exprime *CHD7*
- Savoir quand s'exprime *CHD7* au cours du développement
- Connaître les gènes impactés par les variants dans *CHD7*
- Connaître les conséquences au niveau de la cellule et comprendre l'origine des malformations

- **But:** Contre balancer la dérégulation de l'expression des gènes cibles de *CHD7*

- **Limites:** Apparition très précoce des malformations avant 8 semaines de grossesse: nécessite de connaître le statut du fœtus très tôt.

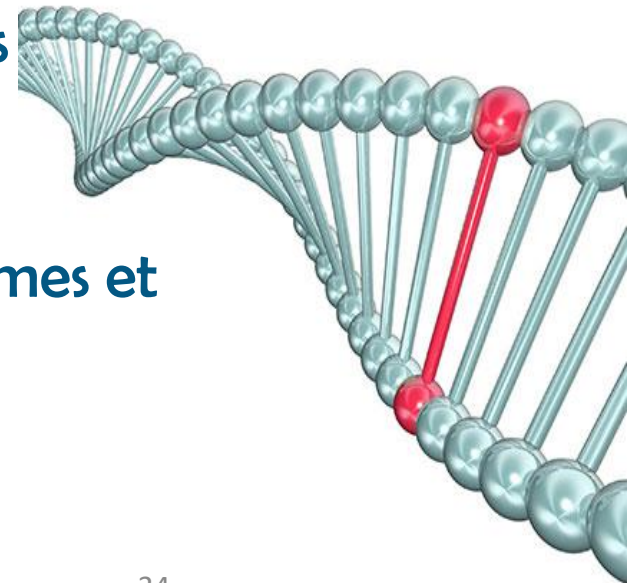
A résoudre: voie d'administration efficace? Sans effet secondaire? Sans toxicité? Qui cible le bon organe? Au bon moment? Sans effet pour la mère? Intérêt d'un traitement plus tardif au cours du développement?



CONCLUSION

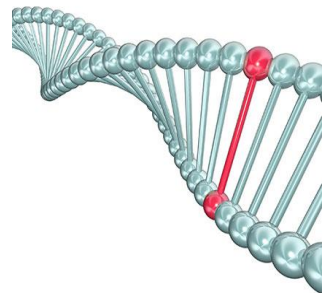
CONCLUSION

- Les analyses génétiques permettent de confirmer (ou non) le diagnostic et d'orienter la surveillance médicale
- Cela permet de proposer une prise en charge adaptée d'une grossesse selon le souhait du couple
- La généralisation des techniques de séquençage haut débit (exome et génome) permet l'identification de personne porteuse de formes moins typiques ou plus légères
- L'amélioration des connaissances des mécanismes moléculaires permet une meilleure compréhension du syndrome, des symptômes et de la variabilité d'expression
- Le chemin est encore long et difficile vers un traitement mais la science avance en permanence



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 récurrents altérant l'épissage
- Corrélation génotype/phénotype:
 - Mutations tronquantes plus sévères
 - Phénotype variable associé aux mutations faux sens
 - Patients typiques plus fréquemment mutés dans *CHD7*



Conclusion

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



Corrélation génotype/phénotype

Élément clinique	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
Déficience 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%)

Corrélation génotype/phénotype

Élément clinique	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
Déficience 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%)

Corrélation génotype/phénotype

Élément clinique	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
Déficience 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%)

Corrélation génotype/phénotype

Élément clinique	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'AP		
Déficit visuel		
Hypoplasie		
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?

Les patients sans mutation

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%)

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%)	

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%)

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%)



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

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%)