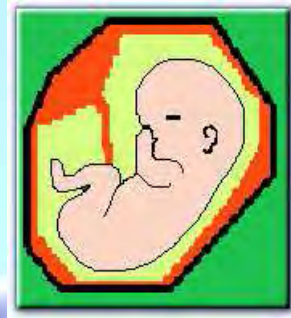




Fédération Française
de Génétique Humaine



AFGC
Association Francophone
de Génétique Clinique

Génétique des malformations des membres

Quelles principales étiologies évoquer en pathologie fœtale ?



Réunion SOFOET 2017
Sylvie Manouvrier



Anomalies des membres, paradigme des anomalies du développement

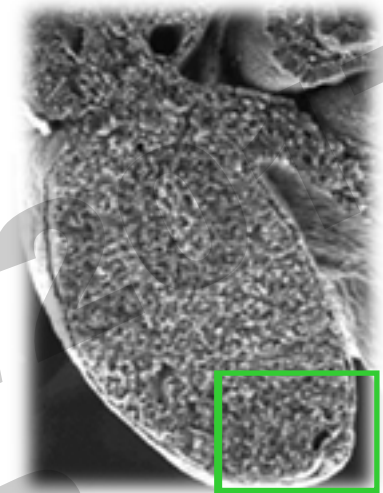
- Isolées /syndromiques
- Variabilité d'expression intrafamiliale
- Défauts de pénétrance

- Difficulté d'exploration génétique

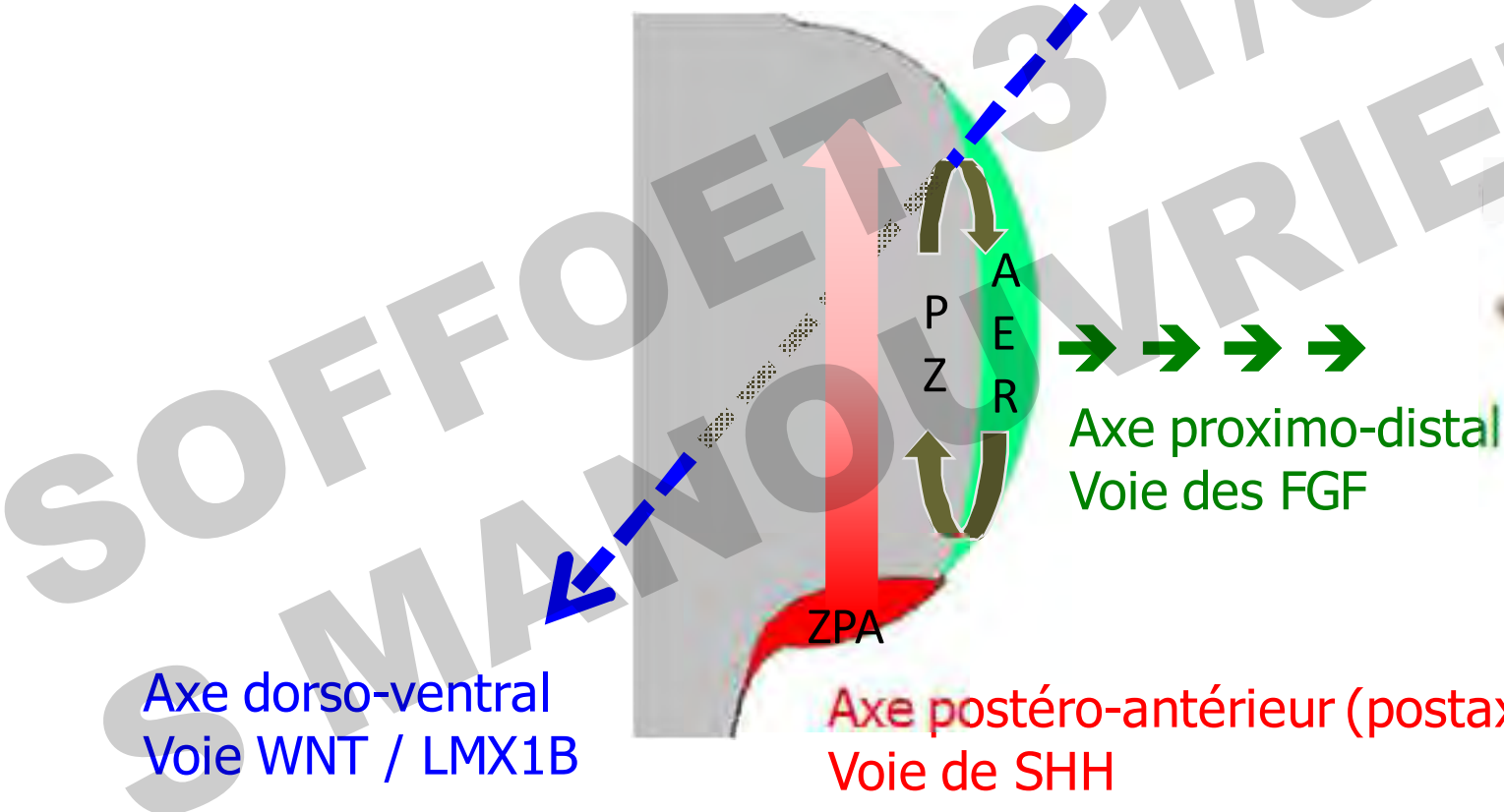
- Voies de signalisation complexes
- Pléiotropie
- Régulation temporo-spatiale
- Facteurs de transcription / récepteurs
- Éléments régulateurs

Développement des membres

- Apparition des bourgeons J26 membres > et J28 membres <
- Initiation (*HOX*, *PITX1*, *TBX4*, *TBX5*)
- Croissance, polarisation et modélisation du bourgeon : processus complexes et coordonnés



Modélisation
HOX/BMP



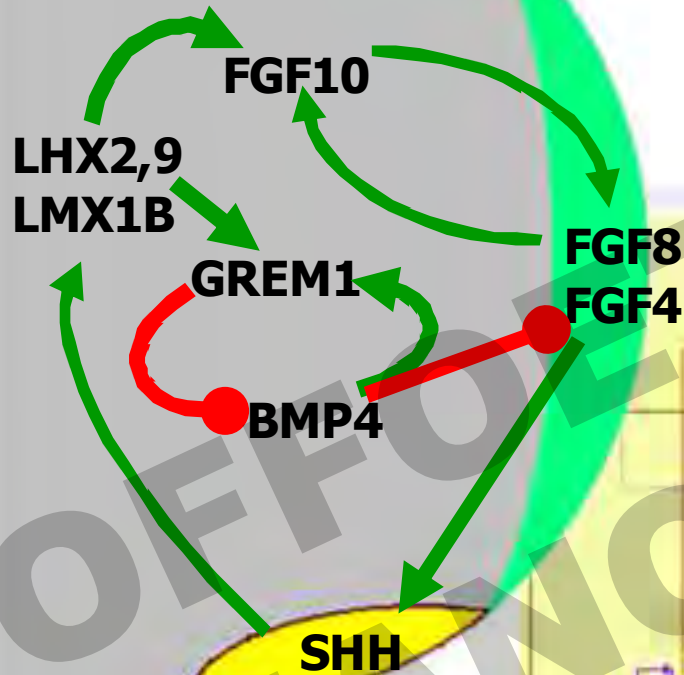
Axe dorso-ventral
Voie WNT / LMX1B

Axe postéro-antérieur (postaxial-préaxial)
Voie de SHH

Axe proximo-distal
Voie des FGF

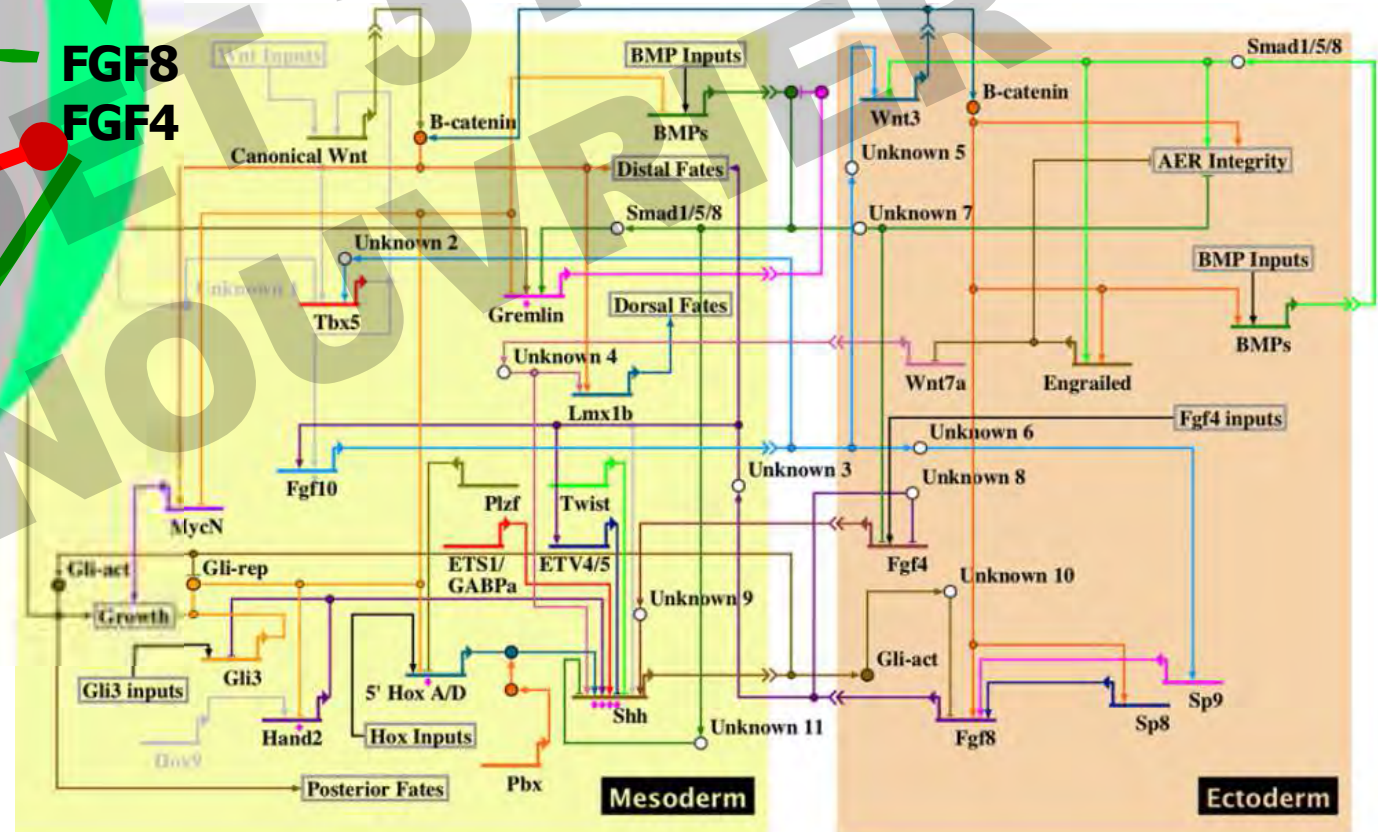
Interactions multiples

- Facteurs de croissance
- Morphogènes diffusibles

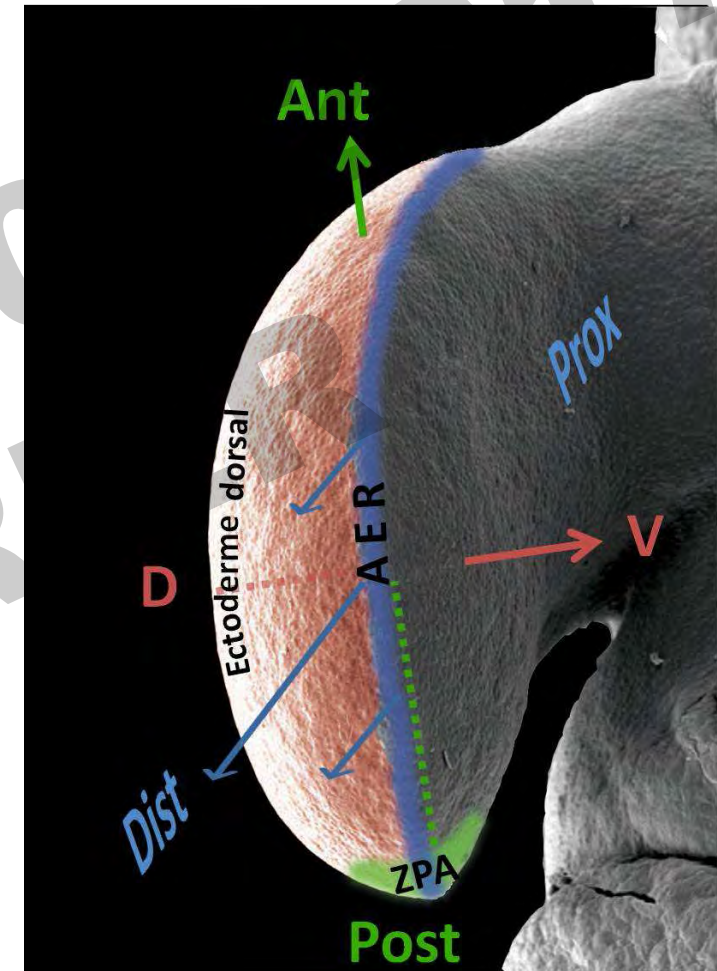


Duboc, 2009

Rabinowitz, 2012



- Fait intervenir x cellulaire et apoptose
- Développement conjoint squelette, muscle, vascularisation
- **Gènes** : facteurs de transcription / molécules « signal »
 - Agissant de manière concertée au sein de voies de signalisation
 - Organisation spatio-temporelle précise : Calendrier / localisation
 - Souvent pléiotropes
- **Régulation temporo-spatiale** : Importance des **éléments régulateurs non codants** drivant de manière spécifique l'expression de certains gènes au niveau
 - De tous les bourgeons de membre
 - Des bourgeons inférieurs / supérieurs
 - D'un segment des bourgeons ...





Régulation temporo-spatiale et

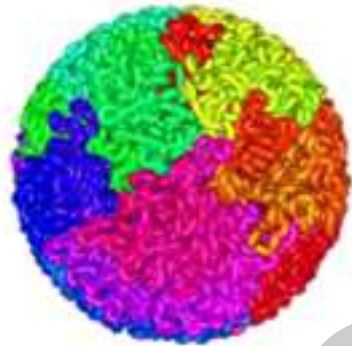
Malformation des membres

SOFFOET 31/03/2017
S MANOUVRIER

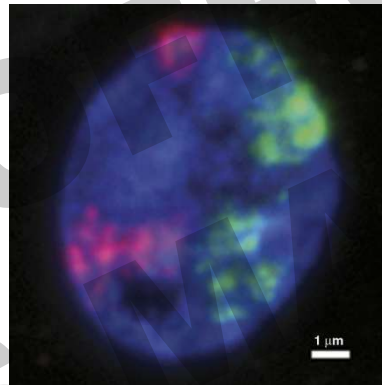
Régulation temporo-spatiale

Notion de territoire chromosomique

Organisation de la chromatine en « territoires chromosomiques » (**CT**)



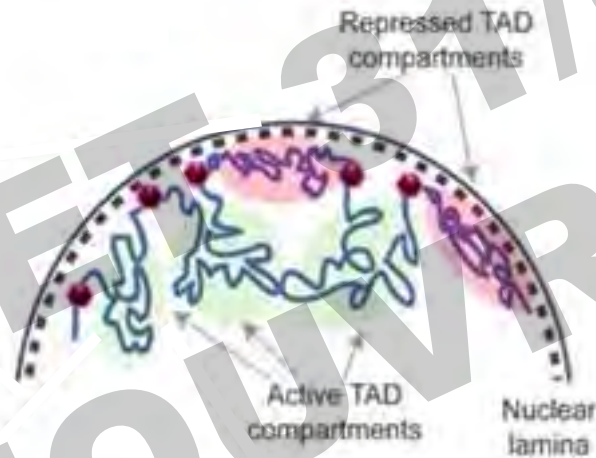
Sciences et vie (28/7/2015)



Au sein d'un noyau de lymphocyte T, 2 CT marqués par des fluorochromes vert et rouge

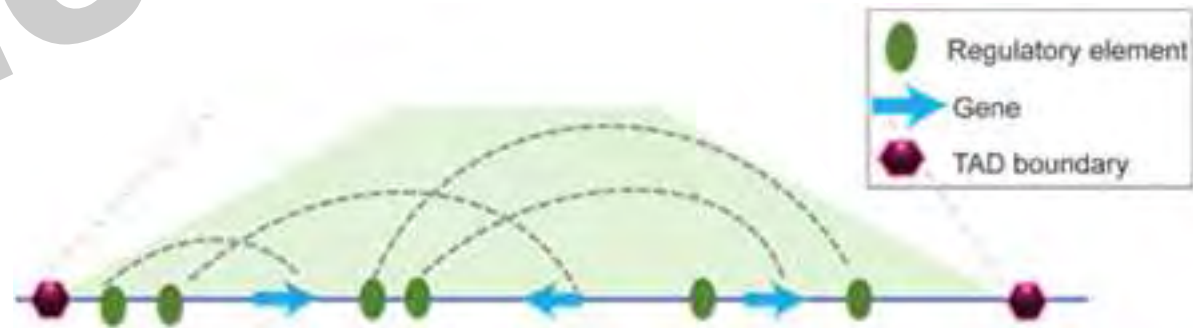
TRENDS in Cell Biology (2007)17:127-134

Chromosomes constitués de « Domaines topologiquement associés » (**TAD**), siège d'interactions internes fréquentes, séparés par des régions ayant peu d'interactions (frontières de TAD)



Domaines associés à la Lamine B1 (**LAD**) à la périphérie du noyau

- Faible expression génique
- Marquage des Histones de type « inactif »

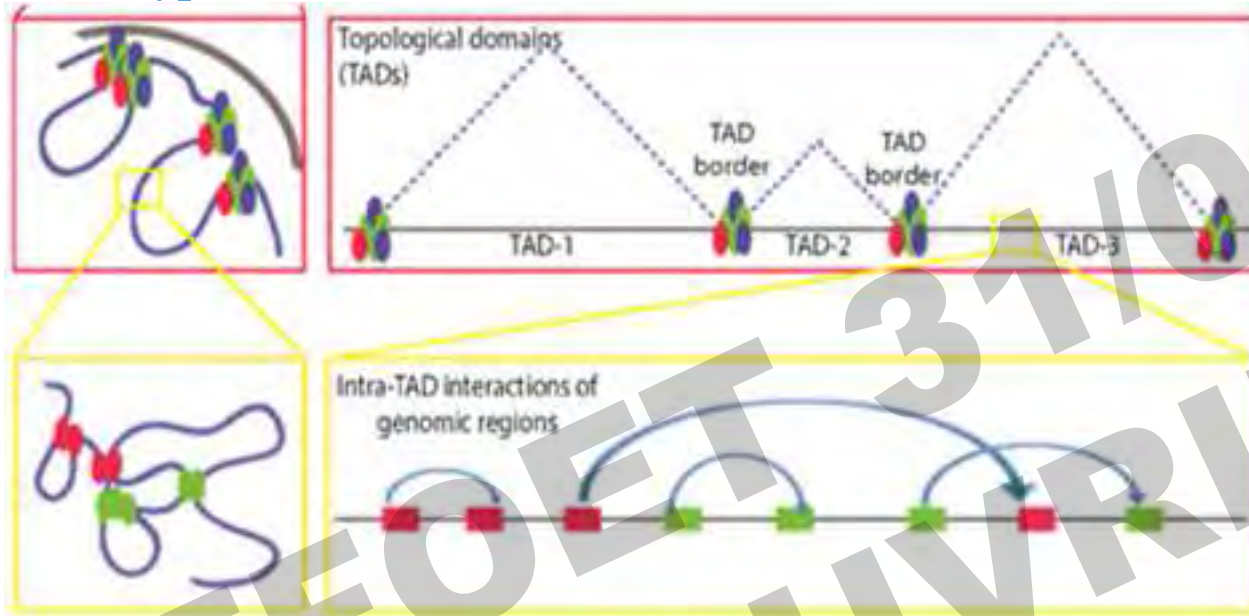


PLOS Genetics (2015) 11: e1005640

Régulation temporo-spatiale

Notion de boucle chromatinienne

Deux types de boucles chromatinienne



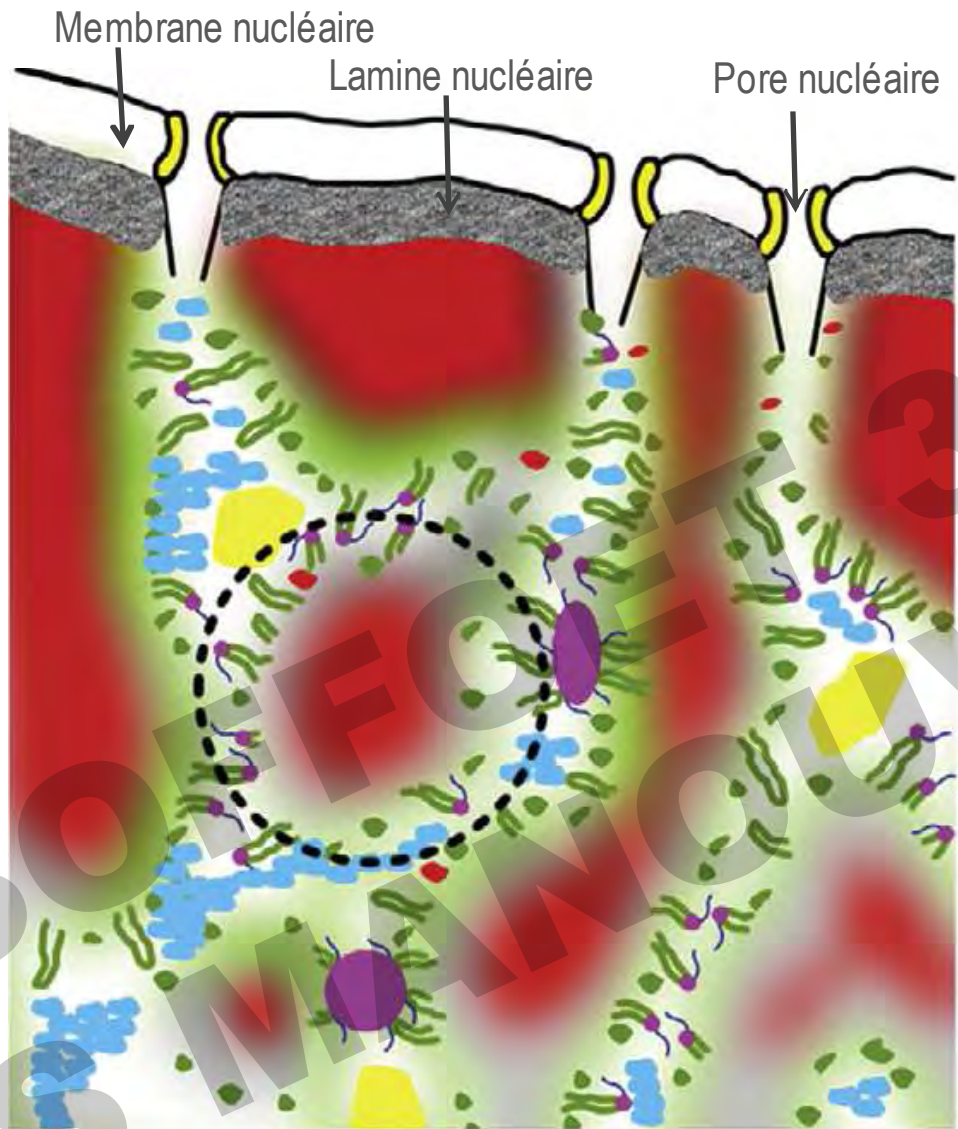
A l'échelle du TAD (Mb)

A l'intérieur du TAD (Kb)
=> interactions spécifiques
entre régions régulatrices de
l'expression des gènes

Genes (2015) 6:790-811



Le compartiment nucléaire « actif » est localisé au centre du noyau en périphérie des territoires chromosomiques



ca. 500 kb chromatin domain 100 nm

● Chromatine compactée, marquage de type « inactif » des histones

● Chromatine décompactée, accessible à l'activité transcriptionnelle, marquage de type « actif » des histones

● Boucle chromatinienne accessible à l'activité transcriptionnelle

● Boucle chromatinienne à activité transcriptionnelle

Présence dans le territoire inter-chromatinien de

- Facteurs de transcription

- Protéines architecturales

- Éléments d'épissage

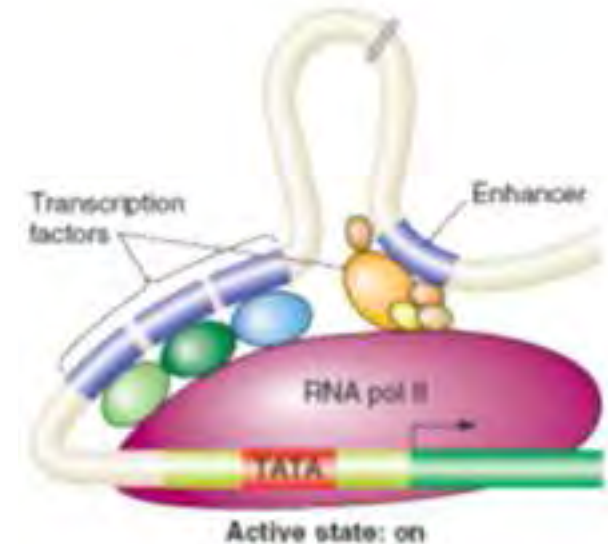
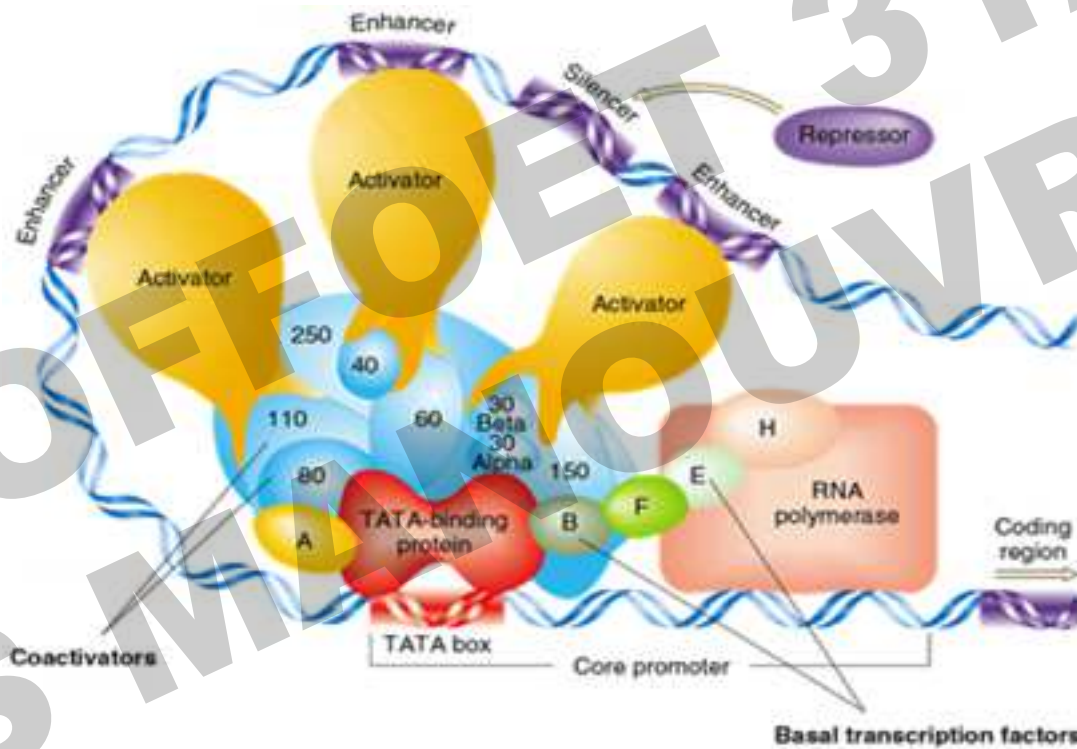
Compartiment nucléaire inactif (INC)

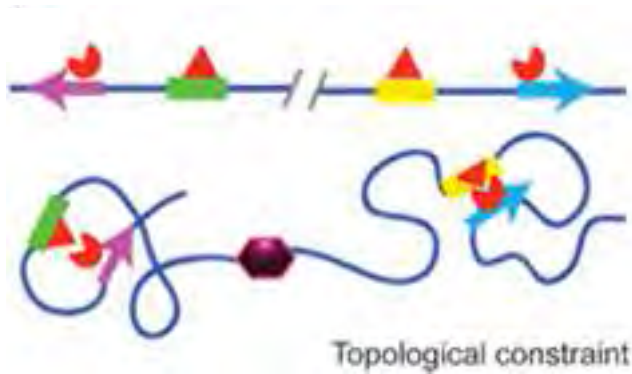
Compartiment nucléaire actif (ANC)

Régulation temporo-spatiale

Interactions entre Enhancer et promoteur

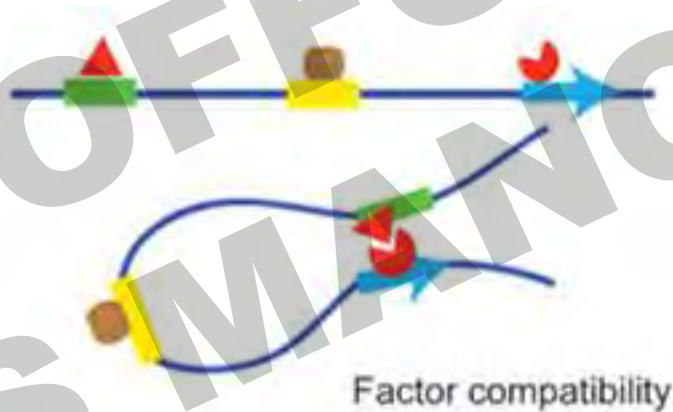
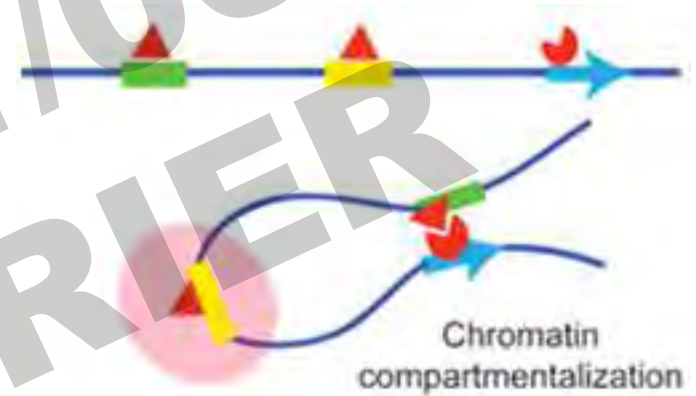
La Boucle chromatinienne est essentielle à l'interaction entre Enhanceur et Promoteur, car les régions régulatrices sont souvent situées très à distance du promoteur





Les contraintes spatiales et la présence des frontières de TAD permettent les interactions spécifiques enhanceur/promoteur

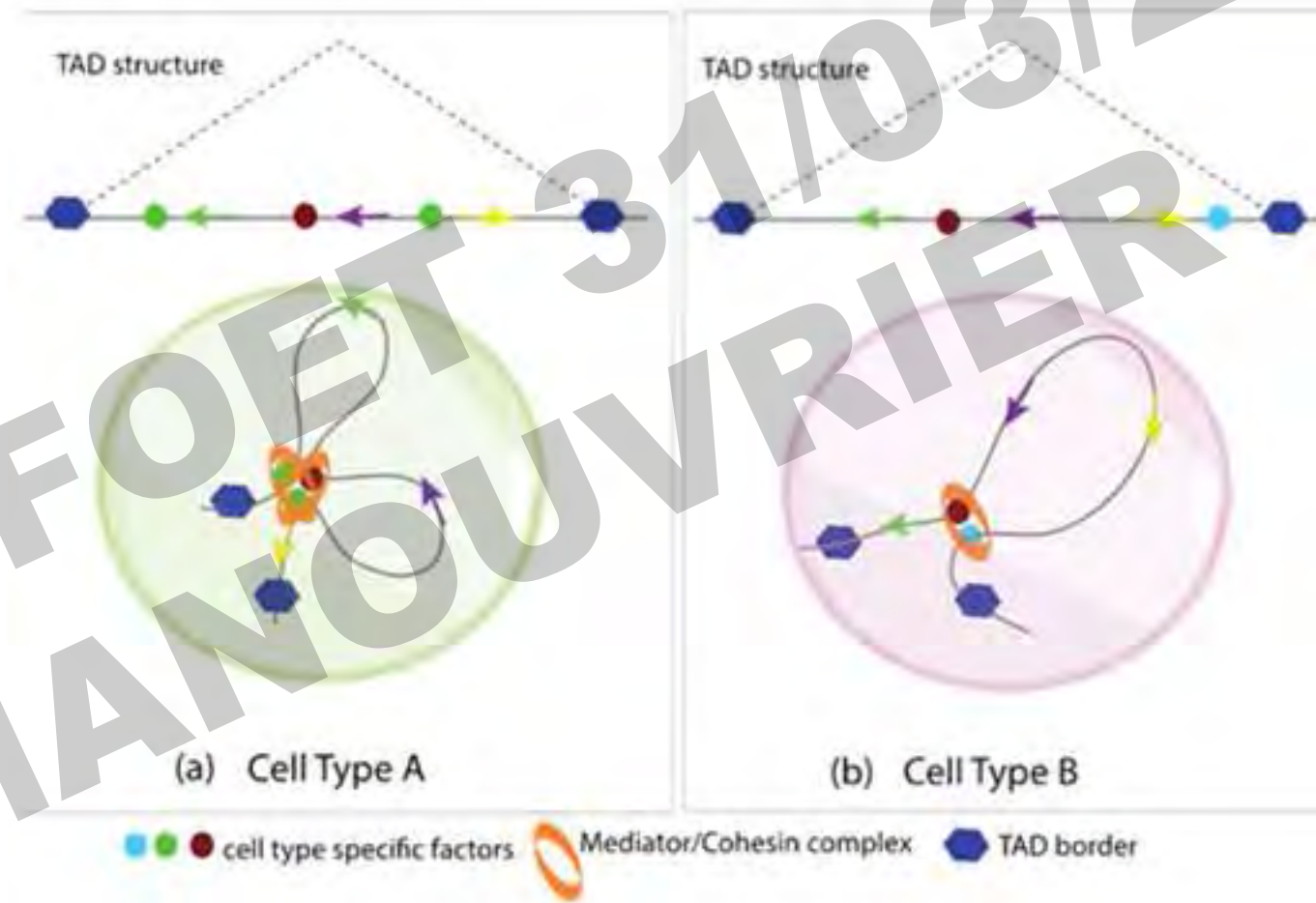
L'action de l'enhanceur peut être inhibée par sa localisation dans un compartiment nucléaire inactif (INC)



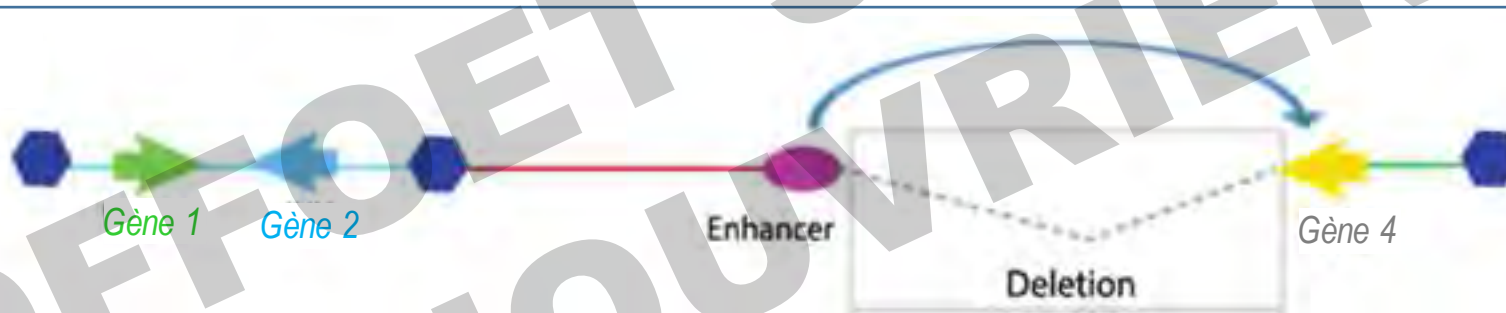
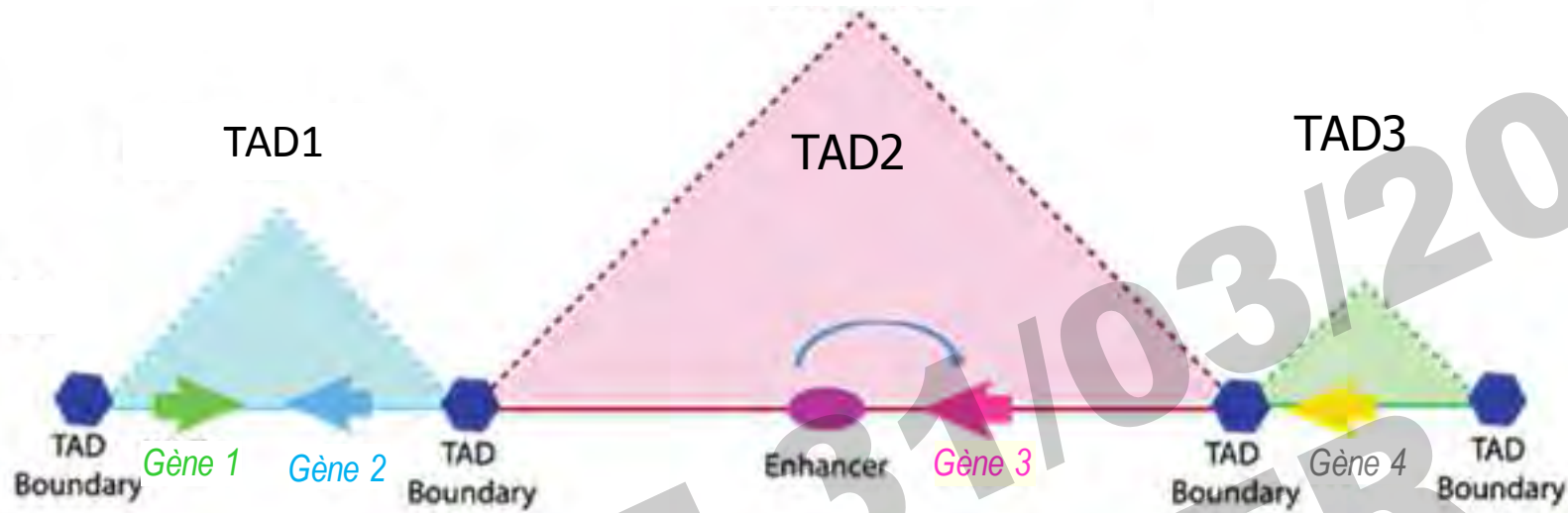
Pour être actif, l'enhanceur doit être activé par des facteurs de transcription « compatibles », et donc capables de liaison



La modulation de l'expression d'un gène par l'interaction entre éléments trans- et cis- régulateurs intervient dans la différenciation cellulaire



Anomalies de la régulation temporo-spatiale par désorganisation des TAD



Délétion du gène 3 et d'une frontière de TAD rendant l'enhanceur du gène 3 actif sur le promoteur du gène 4



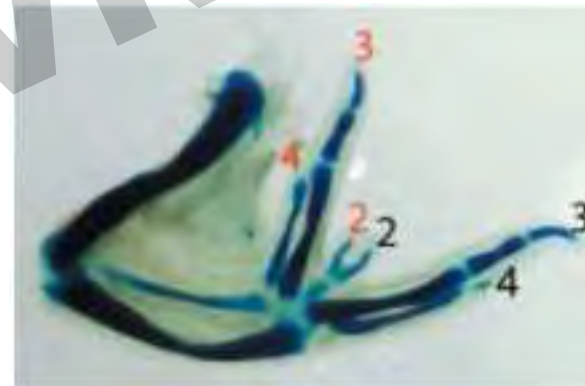
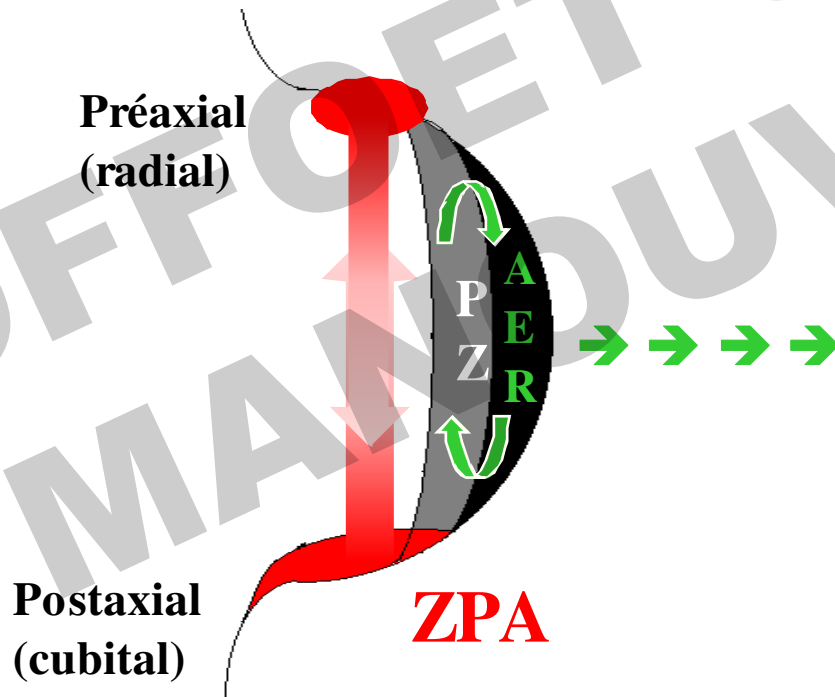
Inversion de la région contenant le gène 2 et la frontière de TAD la plus proche, rendant l'enhanceur du gène 3 actif sur le promoteur du gène 2

Anomalies de régulation : l'exemple emblématique de la ZRS et de la régulation de SHH au niveau des membres



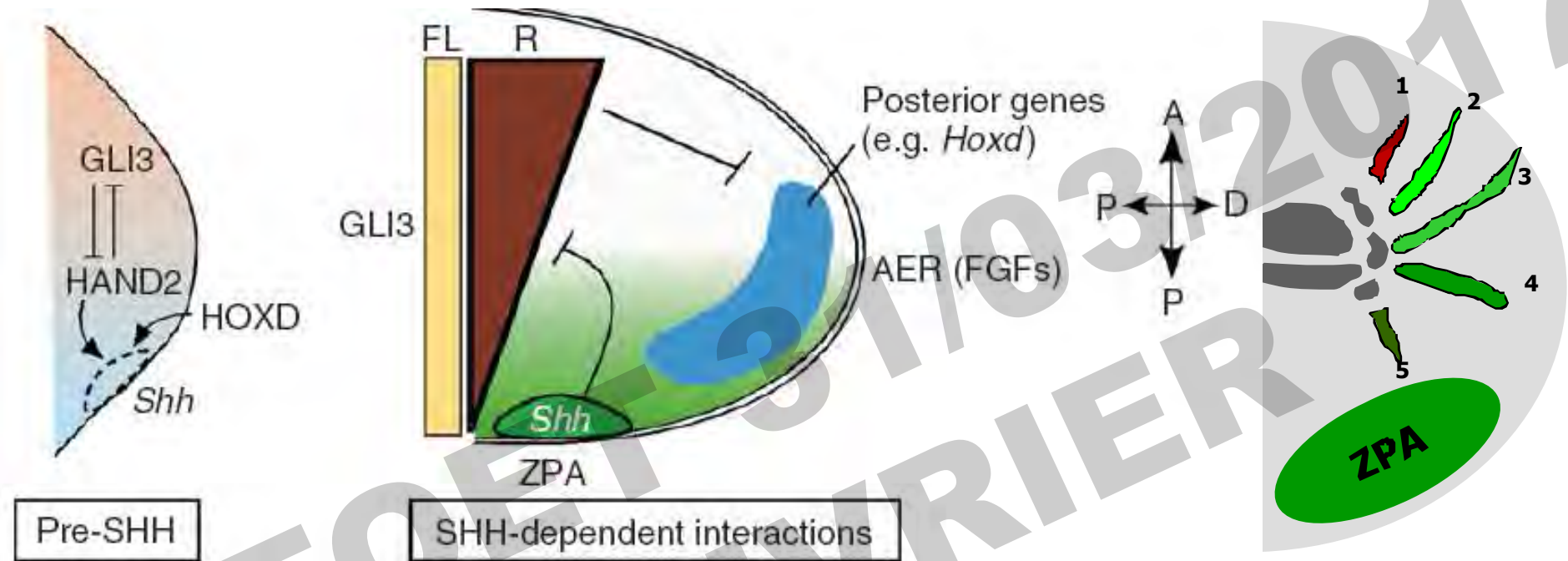
SHH code une molécule diffusible impliquée dans la régulation de nombreux processus du développement (tube neural, cœur, poumon, ...). Les mutations de *SHH* sont responsables chez l'homme d'anomalies de type holoprosencéphalie

Au niveau du bourgeon de membre, le morphogène SHH est secrété au niveau de la ZPA (Centre de signalisation de la polarisation antéro-postérieure)



Sefanov 2009

Différenciation des doigts = action combinée de SHH et GLI3



D'après Butterfield et al., 2010

Régulation dans l'espace
Mais aussi dans le temps

Gradient spatio-temporel
d'expression de *SHH* à partir
du bord postérieur du membre
(Harfe, 2004)

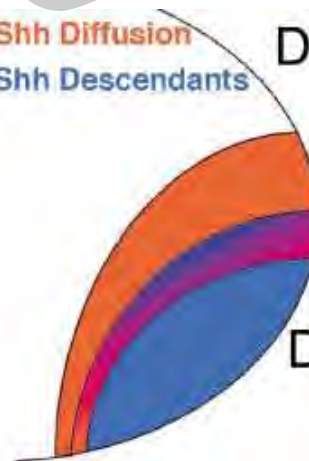
Shh Diffusion
Shh Descendants

Digit I - Shh Independent

Digit II - Shh Concentration

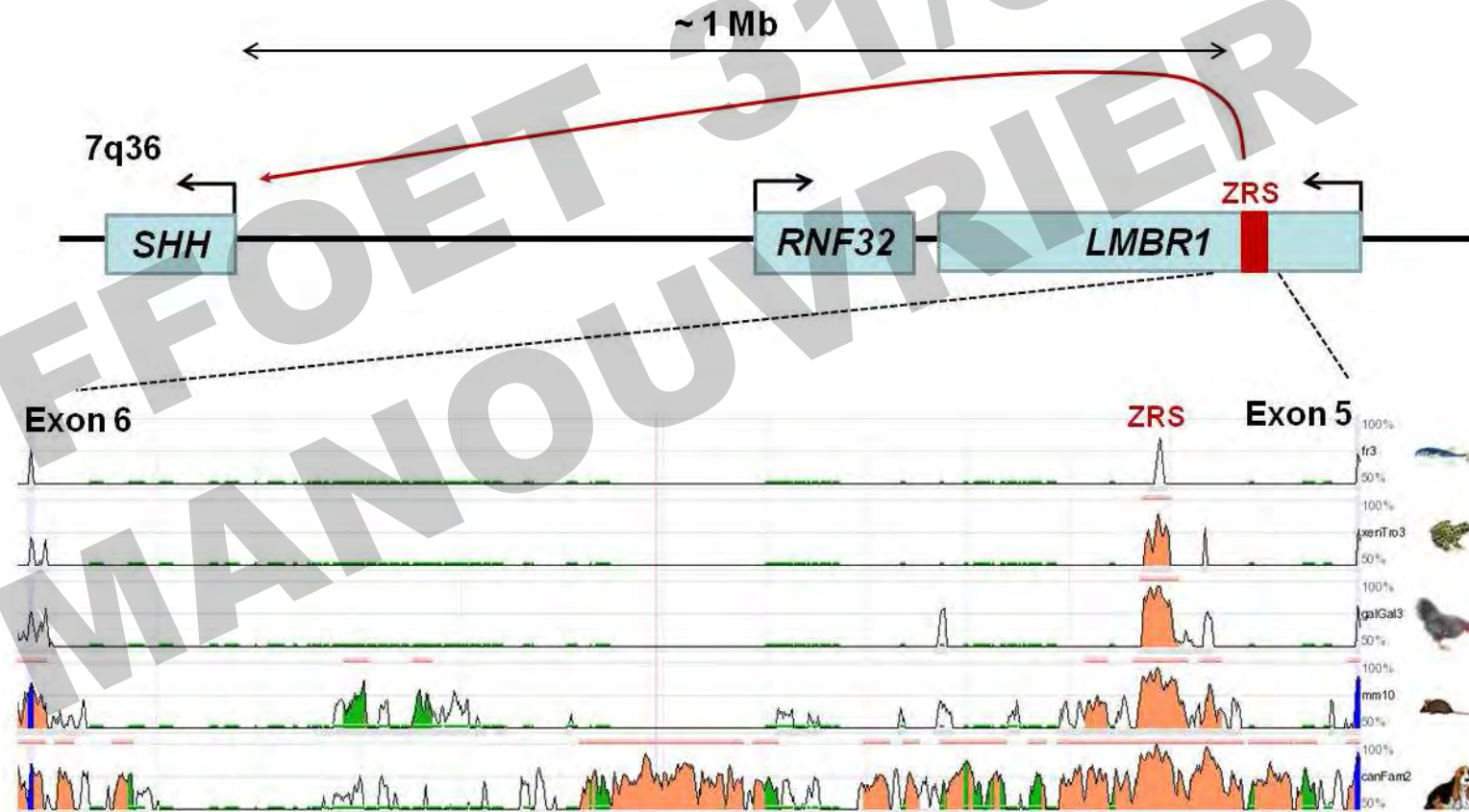
Digit III - Shh Time of Expression
and Concentration

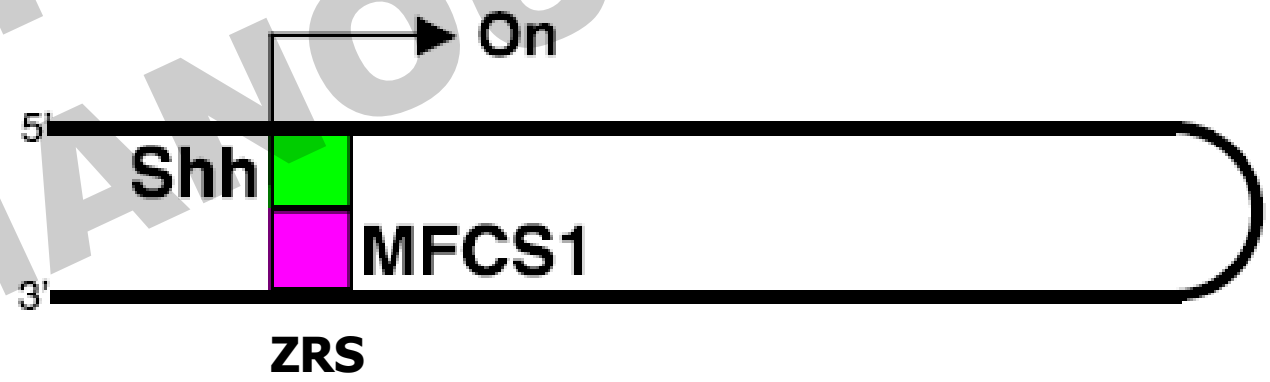
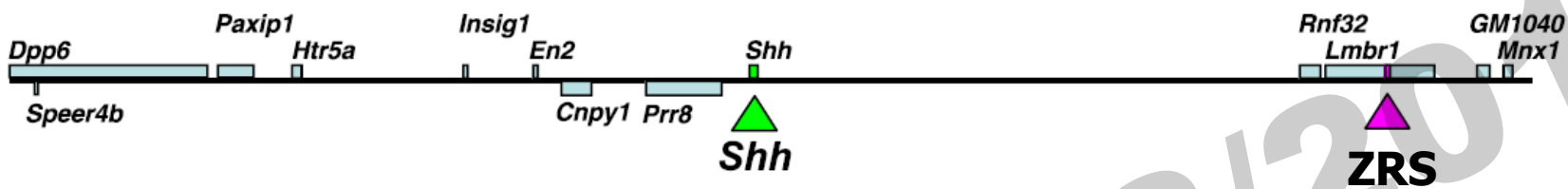
Digits IV-V - Shh Time of Expression



Au niveau du bourgeon de membre, l'expression de *SHH* est régulée par la ZRS (*ZPA regulatory sequence*) enhancer spécifique du membre qui agit en *cis*

- En 7q36 **ZRS** (Regulatory sequence of ZPA)
- A 1Mb de distance du gène *SHH*
 - Dans l'intron 5 du gène *LMBR1*
 - Grande conservation inter-espèces
 - Comprend une région de 800 kb : **MFCS1** (Mammal Fish conserved sequence 1) qui interagit physiquement avec *SHH* par le biais d'une boucle chromatinienne





SOFFOET 31/03/2017
 S MANOUVERIER

Anomalies de la régulation de *SHH*

Modèles animaux

Les anomalies de la régulation de l'expression d'un gène peuvent être responsables de pathologies de type « gain » ou « perte » de fonction



Sagai Development 2005

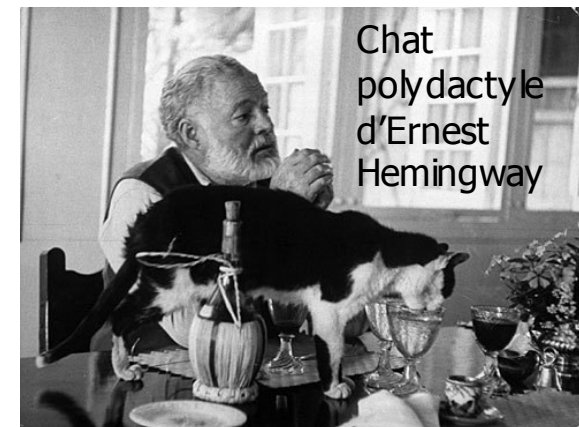


Zeller et al Nature review 2009



Chez la souris homozygote déléetée pour ZRS : présence d'un seul rayon préaxial = **Perte de fonction**

Chez le chat hétérozygote pour une mutation (spontanée) de ZRS : polydactylie = **Gain de fonction**

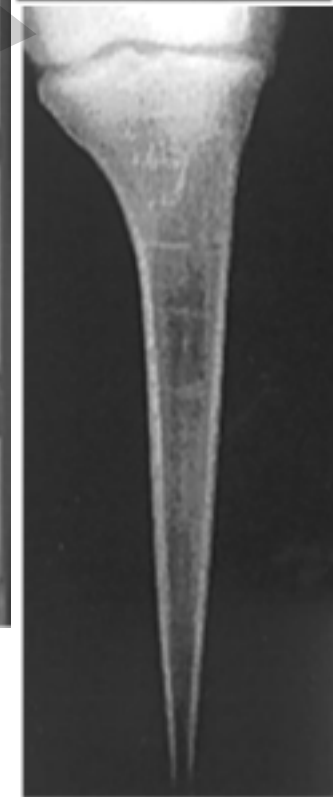


Anomalies de la régulation de *SHH* chez l'homme

Délétions homozygotes 4-6Kb *LMBR1*

Codon stop prématuré à la fin de l'exon 3) / **perte de fonction**

=> Achéiropodie (autosomique récessif)



🕯 Présence du 1^{er} rayon (GLI3)

Ianakiev et al, 2001

Mutations de la ZRS

⇒ Apparition d'une ZPA ectopique pré-axiale (**Gain de fonction**)

- Pouce triphalangé
- Polydactylie Préaxiale type A
- TPT-PS,
- Syndactylie type 4
- S de Werner



 **Polydactylie préaxiale des membres > et <, ± anomalie tibiale**

Mosaïque somatique de la ZRS

- 1^{er} enfant d'un couple jeune, papa triphalangie du pouce
- DPN d'aplasie tibiale gauche avec polydactylie
- Naissance
- Mutation ZRS
- Retrouvée en mosaïque chez le papa



En résumé

Achéiropodie



Del 7q36

Pas d'expression
SHH dans la ZPA

Perte de fonction



WT

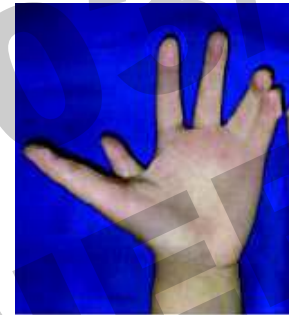
Expression
SHH dans la
ZPA

Polydactylie préaxiale



Mut° ZRS

Polydactylie préaxiale + polysyndactylie



Dup ZRS

Syndactylie type 4



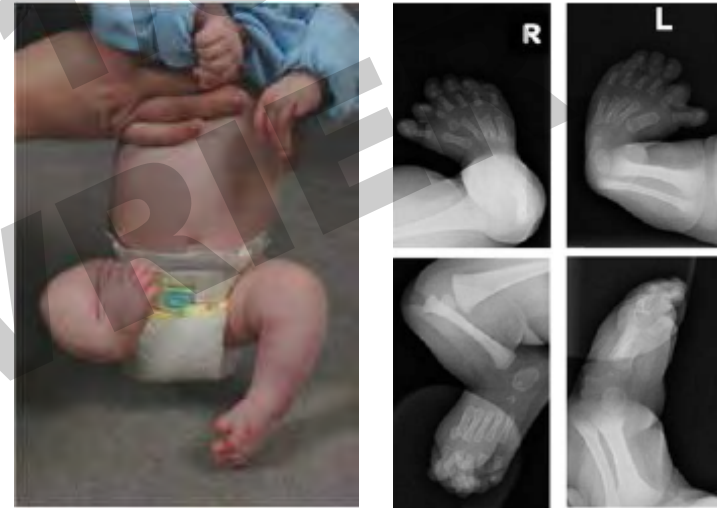
**Dup ZRS
étendue**

Sécrétion ectopique SHH

← - - - - Gain de fonction - - - - →

Dérégulation par réarrangement chromosomique : l'exemple de *PITX1*

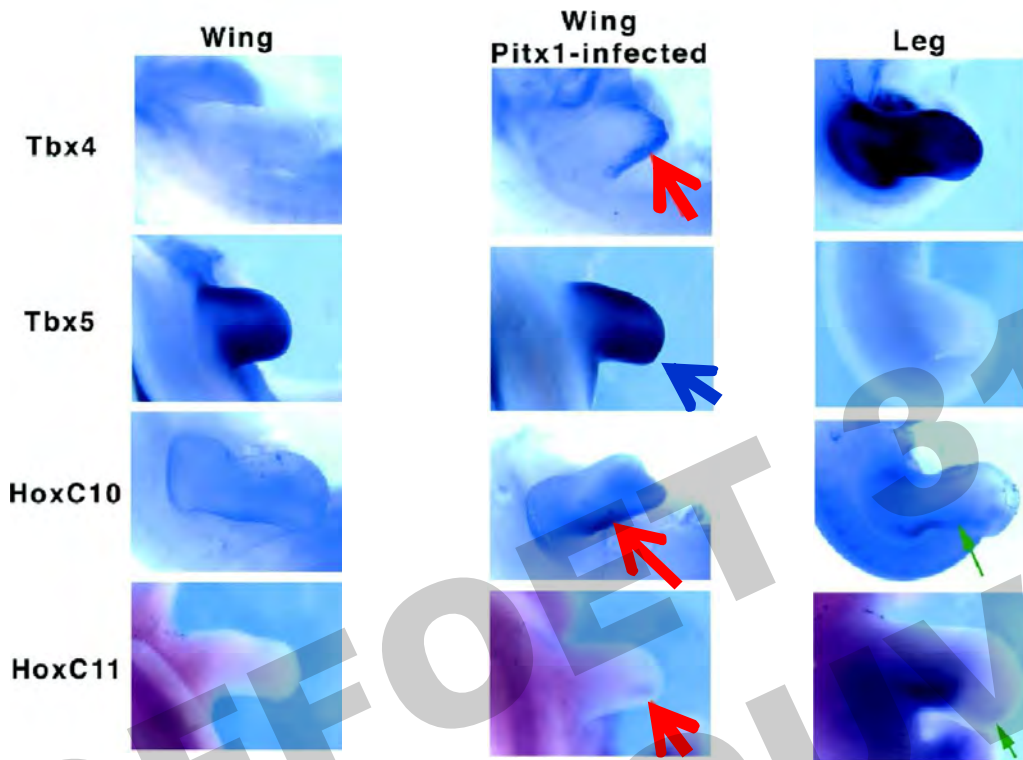
- *PITX1* exprimé au niveau des membres inférieurs, impliqué dans leur spécificité
- Mutations « perte de fonction » (AD, grande variabilité expression, défaut pénétrance) => « Pieds bots » ± hypoplasie tibiale / rotule / dysplasie hanche / polydactylie préaxiale. Asymétrie, atteinte coté droit + sévère.



🕯 **Atteinte des membres <, pieds bots ± anomalie tibiale ± polydactylie**



Dérégulation de *PITX1* chez l'animal

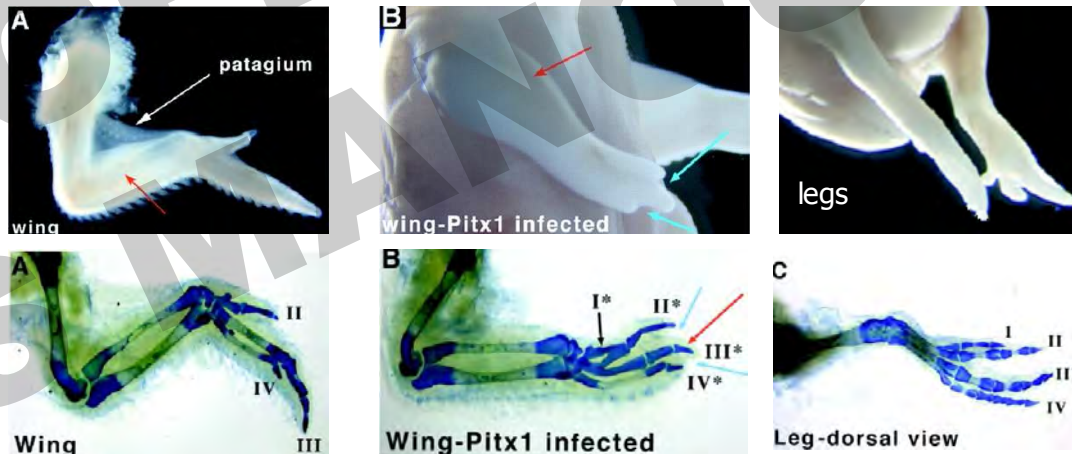


Expression ectopique de *PITX1* au niveau bourgeon aile

➔ Induit expression de gènes spécifiques des membres <

➔ Sans modifier l'expression des gènes spécifiques des membres >

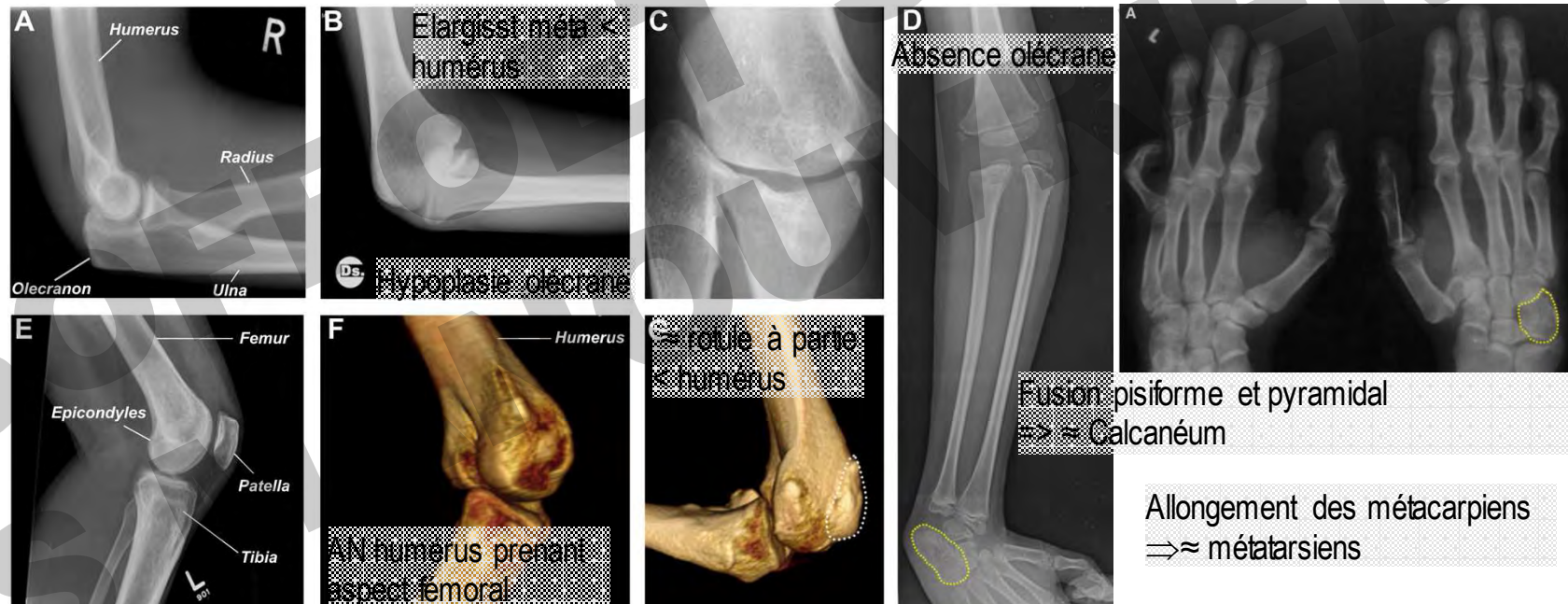
⇒ **Transformation homéotique partielle de l'aile**



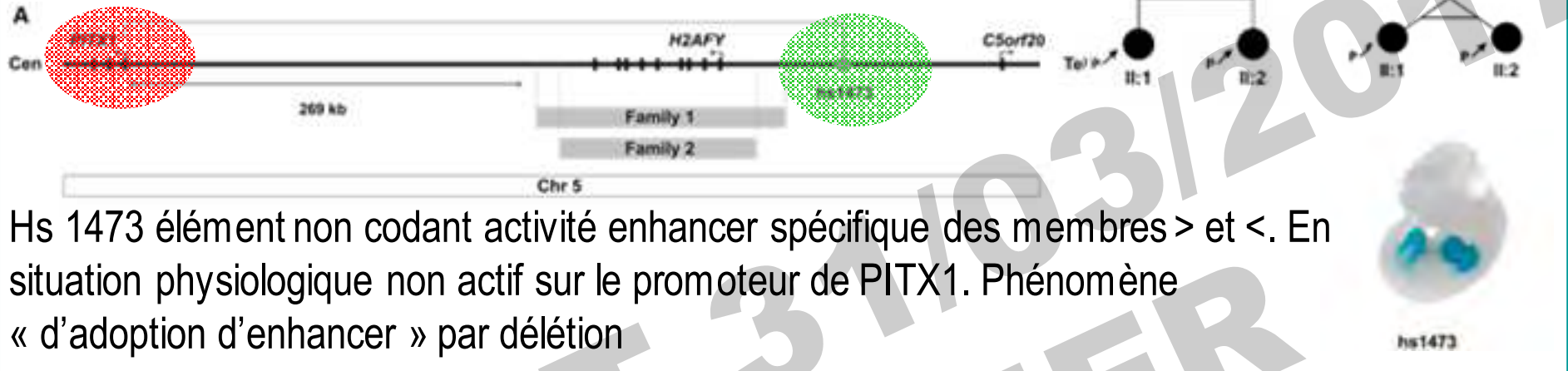
M Logan, and C J Tabin Science
1999;283:1736-1739

Dérégulation de *PITX1* chez l'homme, Syndrome de Liebenberg

Transmis sur un mode AD
 Membres > ayant plusieurs
 caractéristiques des membres <

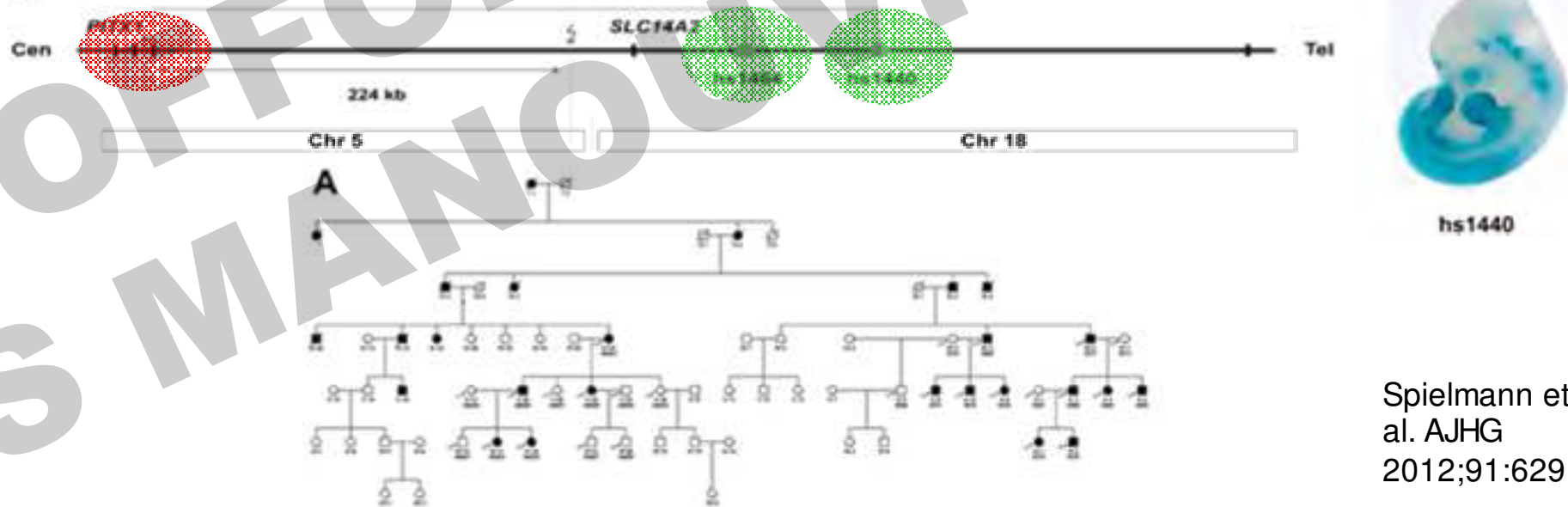


Dans deux familles délétion 5q31 dans la région non codante télomérique de *PITX1*



Hs 1473 élément non codant activité enhancer spécifique des membres > et <. En situation physiologique non actif sur le promoteur de *PITX1*. Phénomène « d'adoption d'enhancer » par délétion

Dans une famille translocation 5,18 avec point de cassure en 5q31 du côté télomérique de *PITX1*, raboutant deux enhancers situés sur le 18.



Régulation temporo-spatiale et Malformation des membres

- De nombreuses anomalies chromosomiques /génomiques comportent des anomalies des membres
 - ⇒ Toujours se poser la question du caryotype et de l'ACPA



**Quelles principales étiologies
évoquer en pathologie foetale ?**

**S OFFOET 5/10/5/2017
S MANOUVRIER**



Anomalies déficitaires

SOFFOEN 31/03/2017
S MANOUVRIER

I - Amélie

=> défaut initiation bourgeon

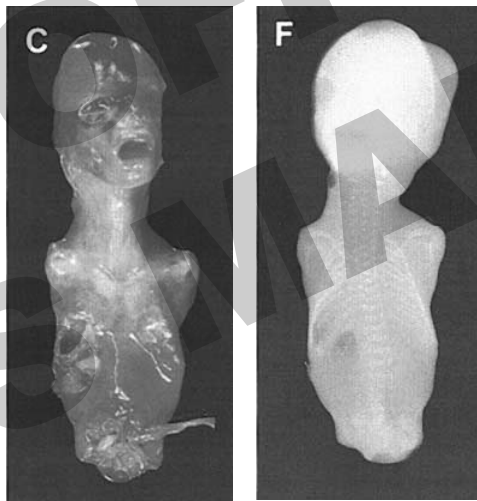
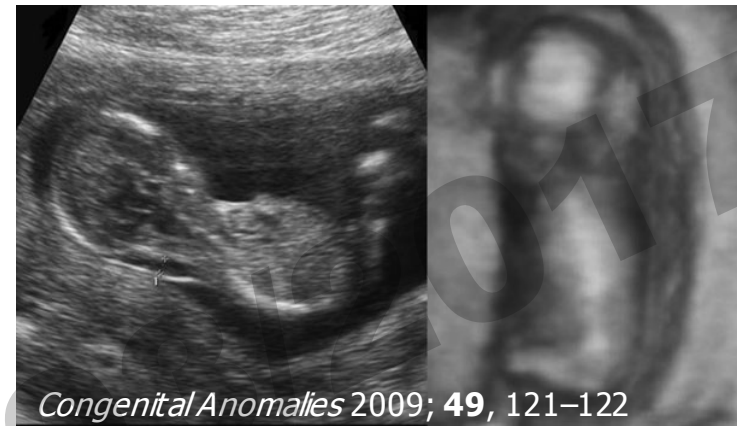
- **Amélie des membres supérieurs**

Extrêmement rare

Isolée

Sporadique (mais potentiellement AD)

Cause non identifiée



- **Tetra-Amélie syndromique**

Extrêmement rare

Syndromique

FLP, AN oculaires

Hernie diaphragmatique

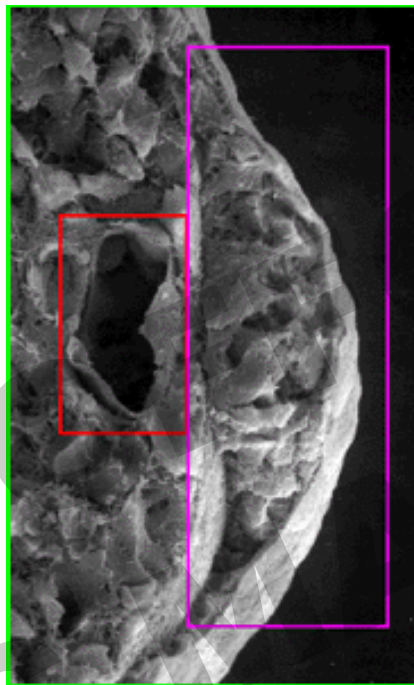
AN rénales et génitales

Autosomique récessif *WNT3*

II-Anomalies déficitaires transversales

- **Ectromélie**

Le + souvent sporadique et lié à un accident vasculaire



AER

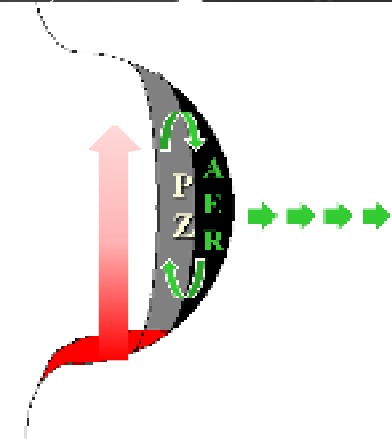
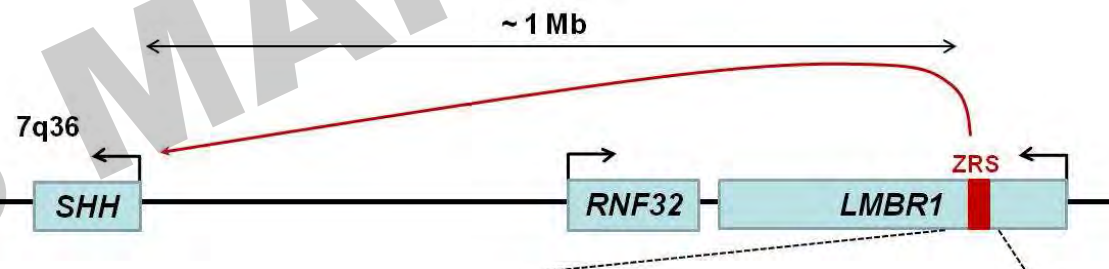
Canal vasculaire



■ Achéiropodie

Autosomique récessive

Délétion partielle de LMBR1 => Anomalie de la ZRS



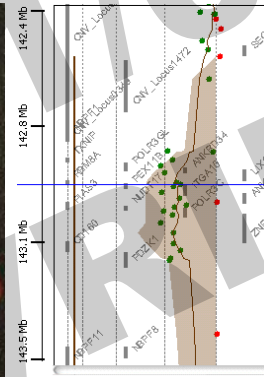
III-Anomalies déficitaires longitudinales

A- Pré-axiales : Anomalies du rayon radial/tibial

- Uni ou bilatérales / Membres > et/ou <
- ± sévères (radius / pouce)
- Très nombreuses étiologies

 Si anomalie radiale et pouces présents : TAR

T 18



Syndrome TAR

(Thrombopénie Aplasie Radiale)

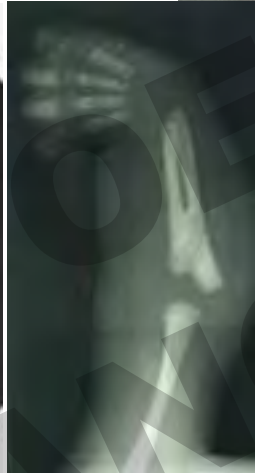
Pouces présents.

Transmission AR, mais cas transmission parent-enfant et cas complexes

Gène *RBM8A* (1q21.1). (Albers et al. Nat Genet 2012;44:435). Code Y14, composant de l'EJC (Exon-Jonction-Complex)

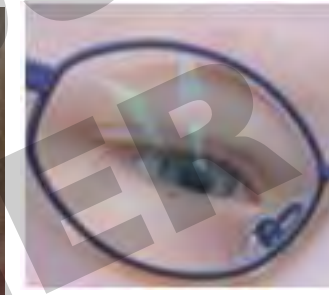
Allèle « nul » le + svt délétion 1q21.1 ou rare mutation tronquante + Allèle porteur d'un variant rare (SNP non codant en 5'UTR ou 1^{er} intron - fréquence population générale 3.05% et 0.4%) => ↓ expression. Association de ces 2 allèles => Taux Y14 < seuil critique ≠ selon les tissus (bourgeons membres / plaquettes)

Holt-Oram (*TBX5*)



- Autosomique dominant, variabilité expression
- Cardiopathie (CIV, CIA, Fallot) / troubles du rythme
- AN rayon radial membres >

Okihiro / Acro-réno-oculaire (*SALL4*)



- Autosomique dominant, grande variabilité expression
- AN mobilité oculaire (Malformation de Duane /strabisme), Colobome
- Surdité / AN pavillons
- Malformation cardiaque
- AN du rayon radial
- AN des voies urinaires

VACTERL (**V**ertébral
Anal **C**oeur **T**rachée-
oEsophage **R**ein **L**imb-
Radial)
Sporadique



Syndrome de Fanconi
Autosomique récessif



Lacrimo
Auriculo
Dento
Digital
(**FGF10**, **FGFR2**,
FGFR3)



Mutations de RECQL4

RAPADILINO

- Anomalies **R**adiales
- Agénésie **P**atellaire
- **D**iarrhée
- Petite taille (**L**ittle)
- Grand nez (**N**ose)
- Autosomique récessif



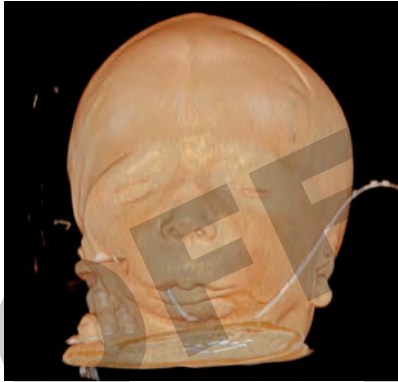
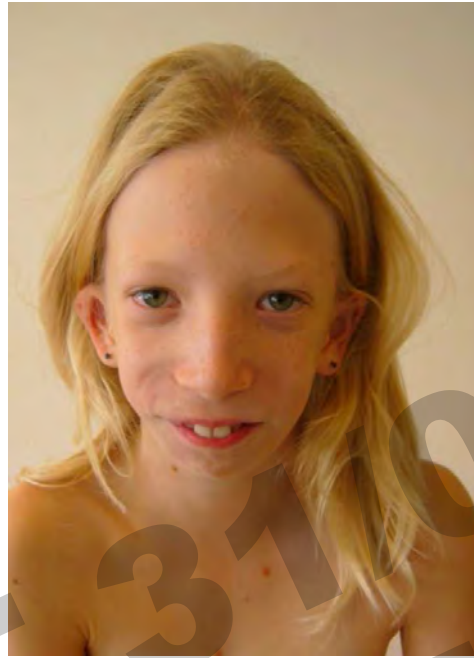
Baller-Géroid

- Craniosténose
- Anomalies radiales
- Autosomique récessif



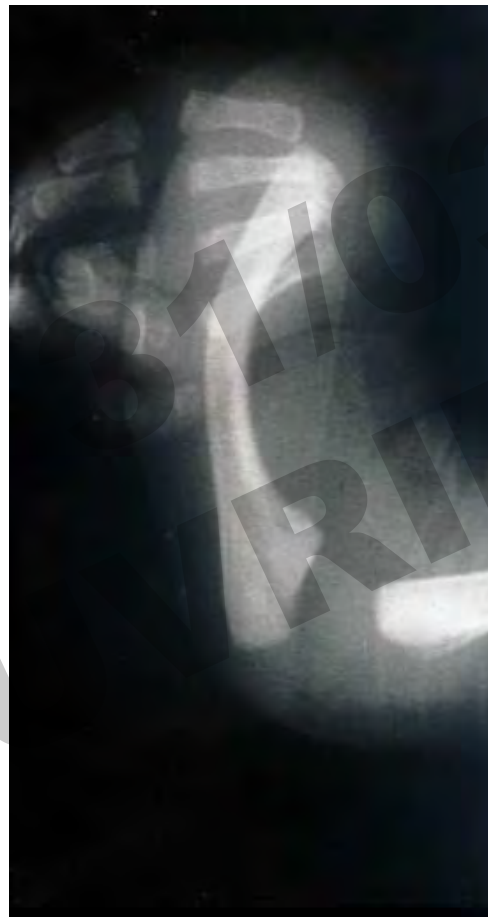
NAGER (*SF3B4*)

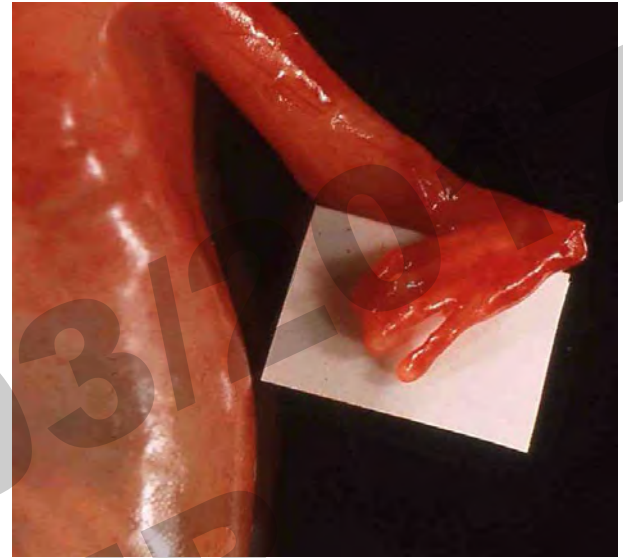
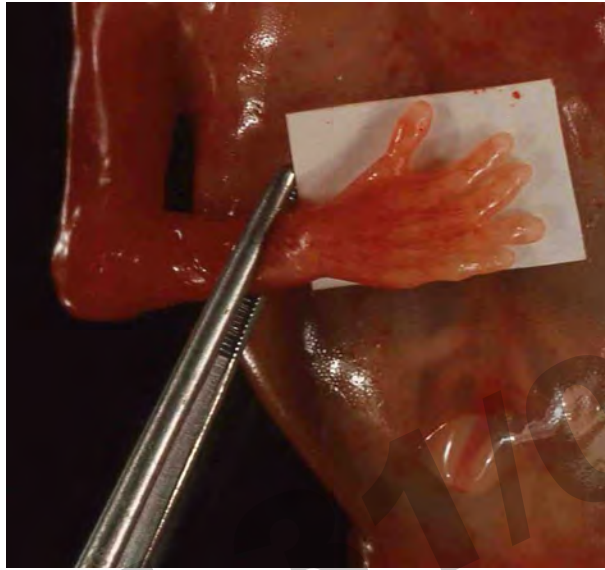
- Dysostose mandibulo-faciale
- Anomalies radiales



M Fradin

Embryofœtopathie du valproate





B- Post-axiales : Anomalies du rayon cubital / Fibula

- Uni ou bilatérales / Membres > et/ou <
- ± sévères



Ulnar mammary (*TBX3*)

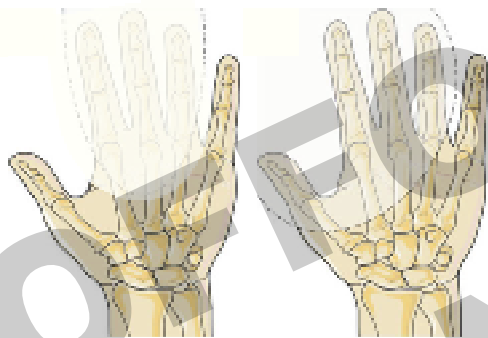
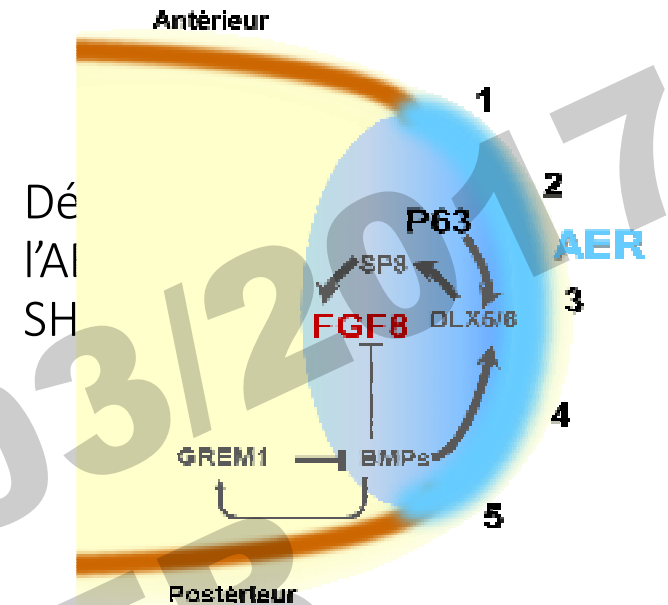


Del 2q31

C- Meso-axiales : Anomalies centrales

(SHFM / Ectrodactylie)

- Uni ou bilatéral, Membres > et <
- Sporadique ou + volontiers génétique
- Isolé (SHFM) hétérogène au plan génétique
- Ou intégré dans des syndromes malformatifs



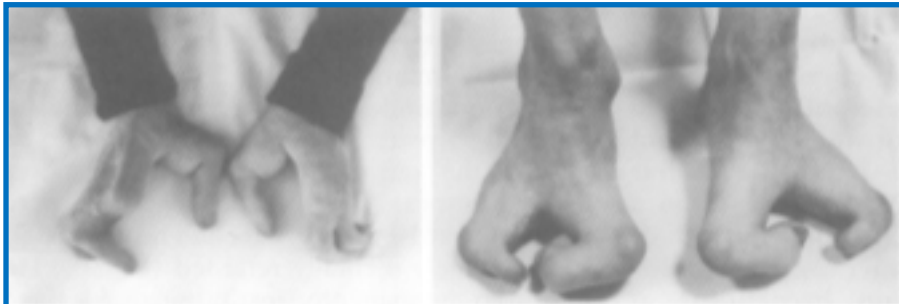
- **SHFM1** : 7q21; *DLX5/6*
- **SHFM2** : Xq26 lié à l'X Exceptionnel
- **SHFM3** : 10q24; *DAC*
- **SHFM4** : 3q27; *TP63*
- **SHFM5** : 2q31 *HOXD13*
- **SHFM6** : 12q13; *WNT10B* AR Exceptionnel
- **SHFLD** : 17p13.3; *BHLHA9*

SHFM1: Délétion ou anomalies 7q21, *DLX5/6*

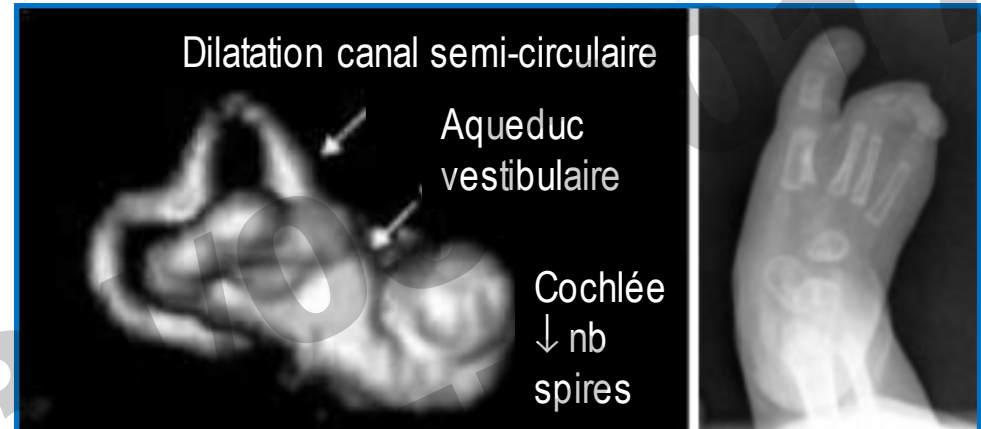
- Autosomique dominant
- Dysostose mandibulo-faciale
- Surdité (35%)
- *DLX5/6*, expression AER
- Délétion *DLX5* et 6 / AN de la région (Effet position) / Mutation HomoZ de *DLX5*



- **Nombreux microremaniements de la région** décrits chez patients présentant SHFM isolée ou syndromique (surdité, malformations cranio-faciales)



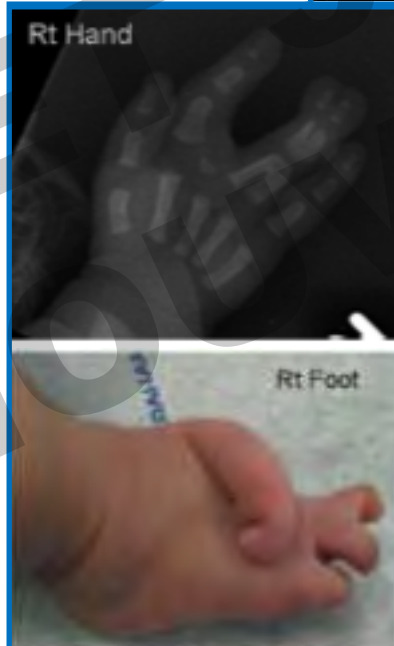
Ignatius 1996. Remaniement complexe, point de cassure en 7q21.3. SHFM + Surdit  + FP + μ c ph



Haberlandt 2001. Del 7q21.1q21.3



van Silhout 2009 Del 7q21.13-22.1

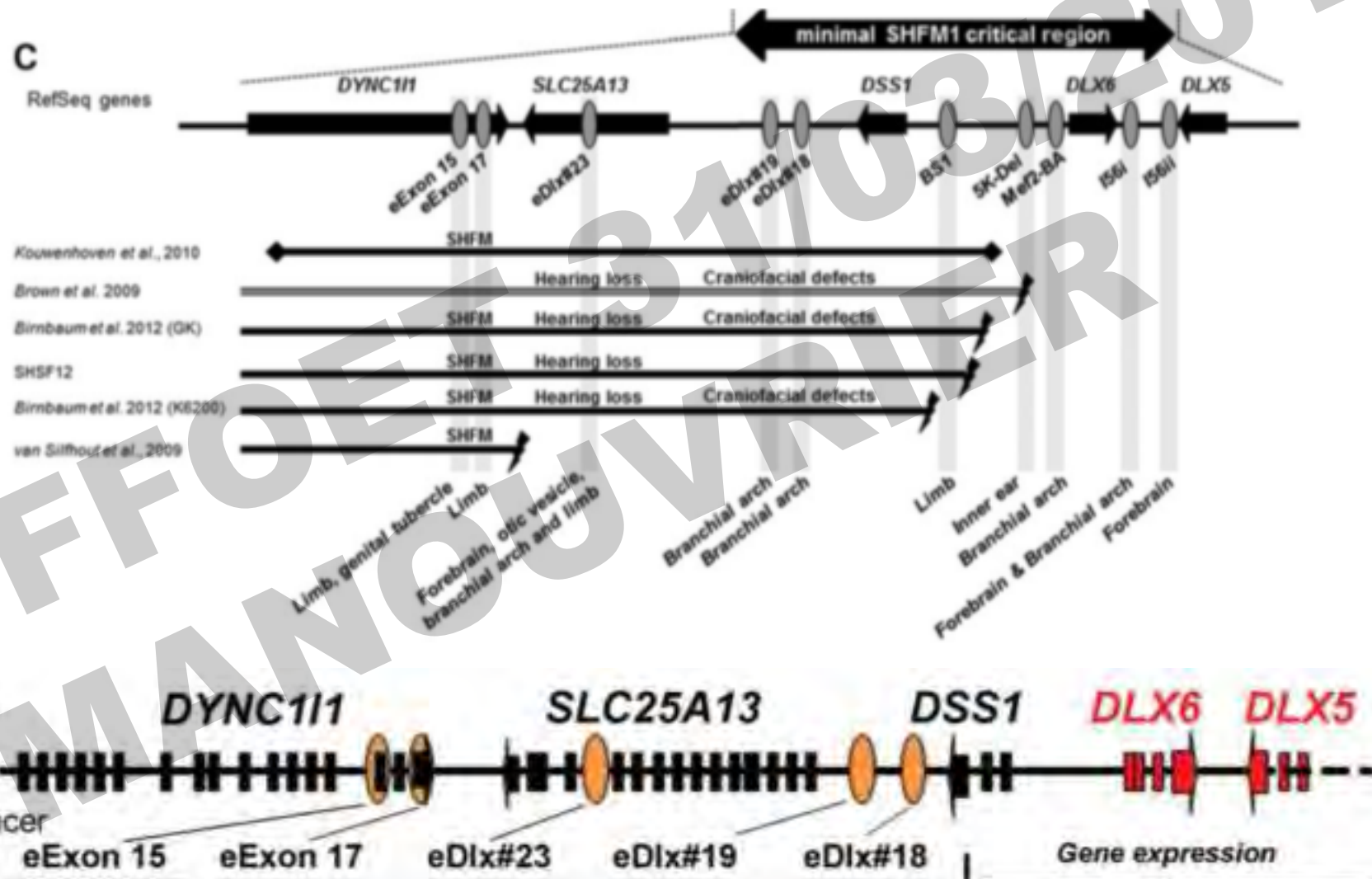


Velinov 2012. Dup 7q21.3 de 7719 kb



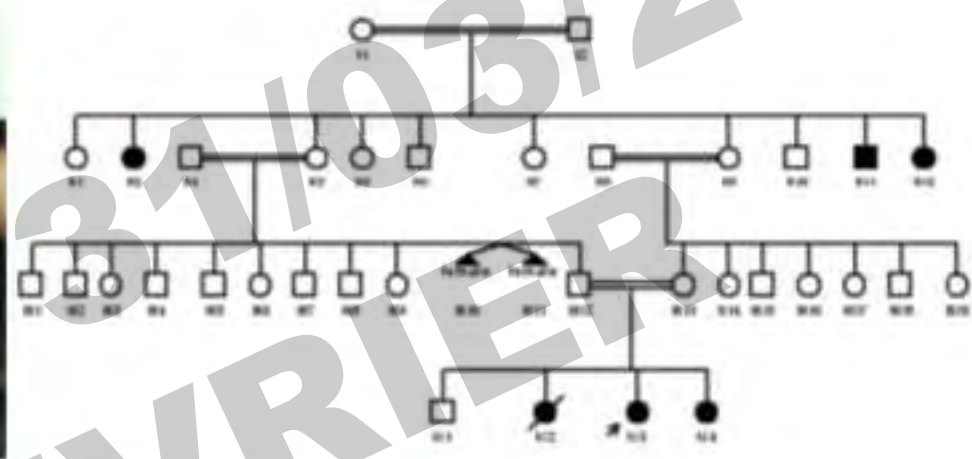
Bernardini 2008 t(7;8)(q21q22;q23q24) et microdel 7q21.13

- Dans la région : *DLX5/6* et *DSS/SHFM1* gènes homeobox exprimés dans les membres mais non interrompus par les points de translocation, pas toujours inclus dans les microremaniements



■ Mutation homozygote *DLX5*

Dans famille présentant SHFM et surdité, par séquençage d'exome
=> Mutation homozygote de *DLX5* (exon 2 c.A533C ; p.Q178P), région
hautement conservée de l'homéodomaine



SHFM3: Dup10q24.31-q24.32

- Autosomique dominant, pénétrance complète, expressivité variable,
🕯️ **Mosaïques germinales**
- SHFM isolée / monodactylie tétramélique
- Dup de taille variable (400-700 Kb)
- Mécanisme ? (\supset *FBXW4* = Dactylin), *BTRC*, *POLL* du côté centromérique de *FGF8*)



🕯️ Toujours atteinte
des 4 extrémités

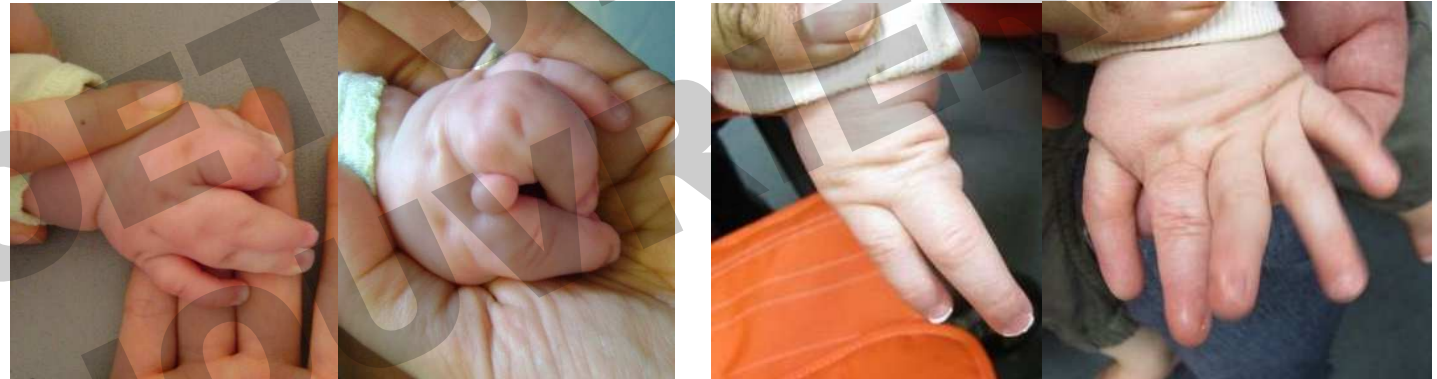
Les mains

SHFM3: Dup10q24.31-q24.32

- Sévérité variable



- Asymétrie



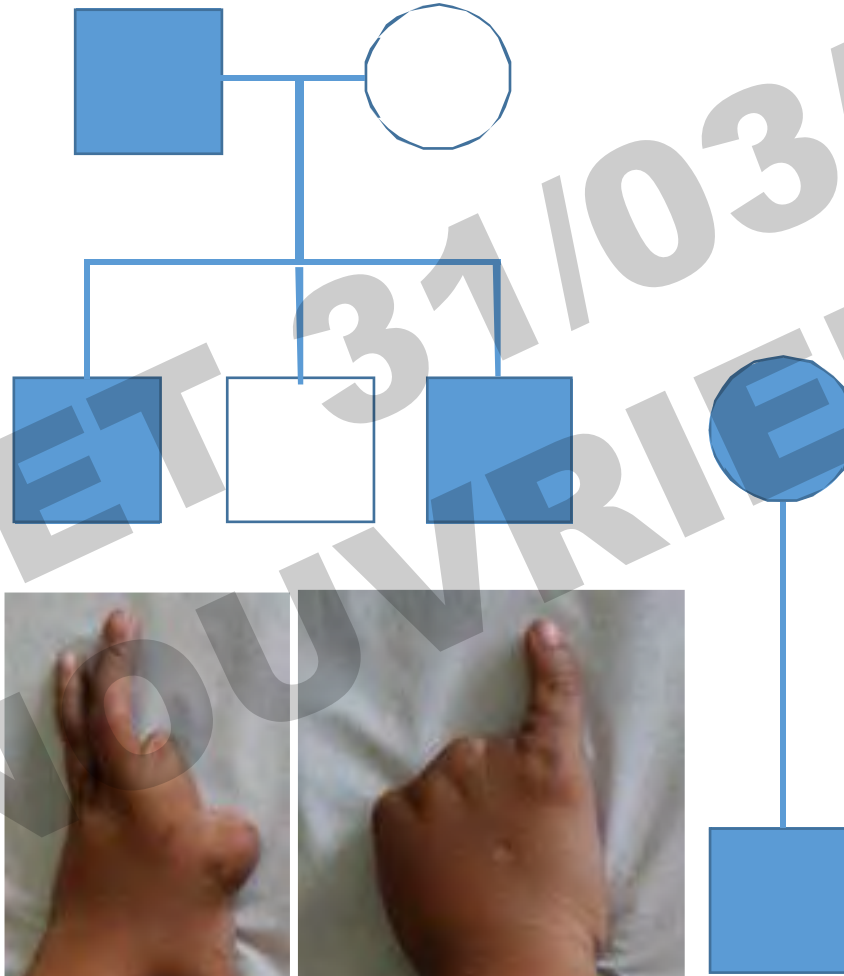
- Parfois pouces triphalangés / digitalisés



Les mains

SHFM3: Dup10q24.31-q24.32

- Variabilité d'expression intrafamiliale



Les pieds

SHFM3: Dup10q24.31-q24.32

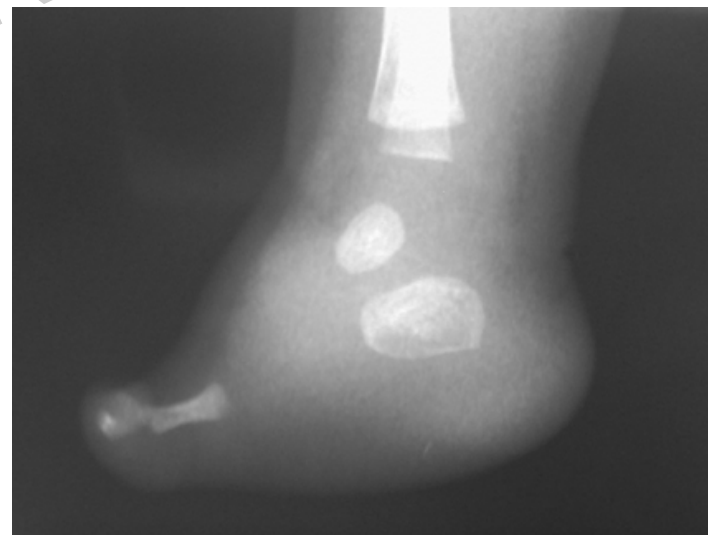
- Moindre variabilité d'expression



- Qui est cependant possible



L'aspect radiologique





Dr Lambert



🕯 Si monodactylie tétra mélique : toujours Dup 10q24

SHFM4: 3q27; TP63

Clinique

- SHFM isolées mais surtout syndromiques

SHFM4

< 10% mutations
TP63



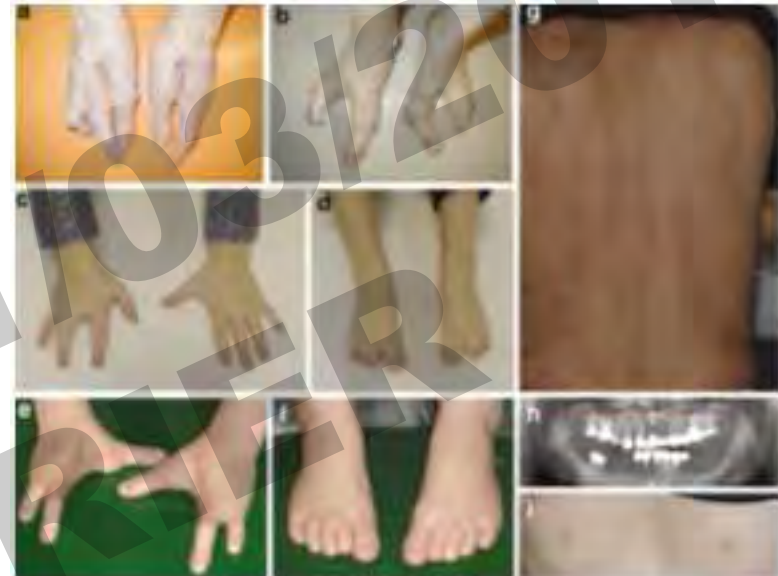
Ectrodactyly
Ectodermal
dysplasia
Cleft



> 90% mutations
TP63

Acro
Dermato
Ungueal
Lacrimal
Tooth

> 90%
mutations
TP63



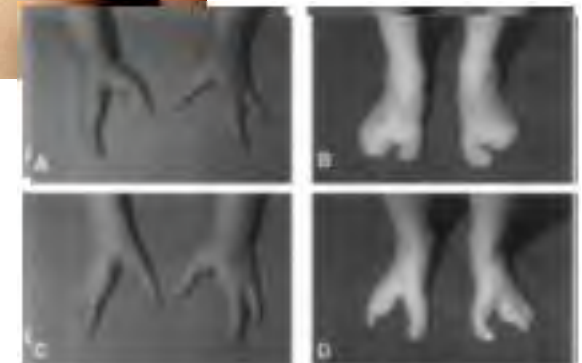
Rinne 2006



Van Bokhoven
1999

Limb
Mammary

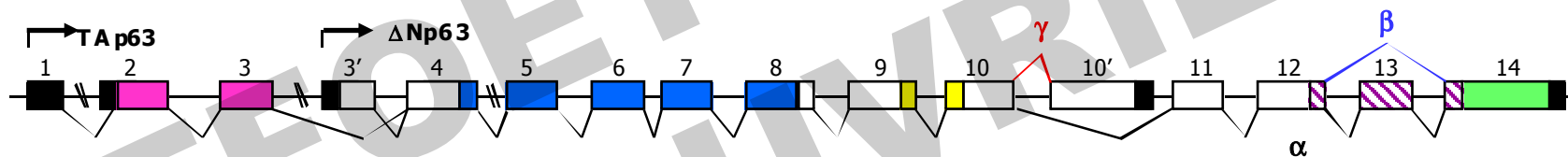
> 90% mutations TP63



Génétique gène *TP63*

SHFM4: 3q27; *TP63*

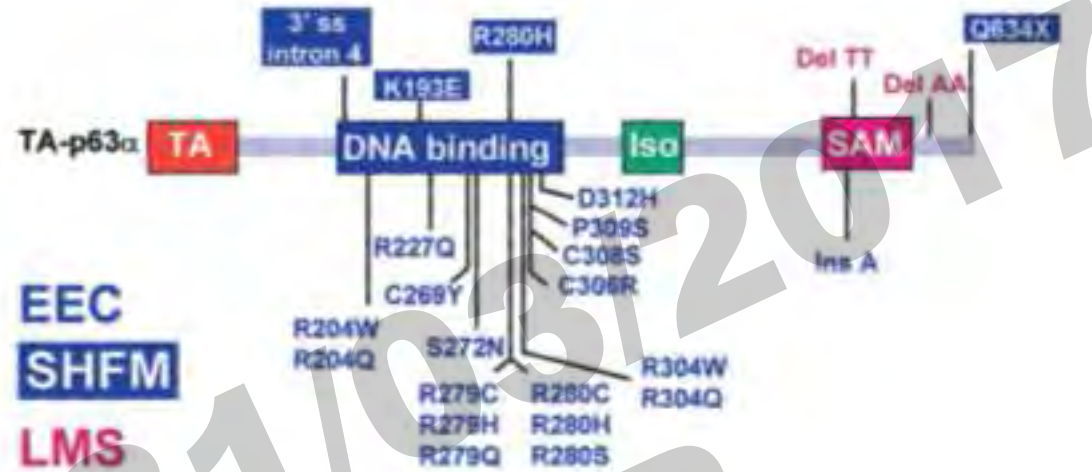
- Homologue régulateur cycle cellulaire P53 (Pas de rôle décrit en tant que suppresseur de tumeur)
- 16 exons, 4 sites différents d'initiation de la transcription, au moins 10 transcrits alternatifs.
- Rôle clé dans le développement ectodermique / stratification épithéliale permettant la formation et la différenciation de l'AER
- Souris *Tp63*^{-/-} : Pas d'AER ⇒ Amélie



- Transactivation domain
- DNA binding domain
- Oligomerization domain
- Transactivation inhibitory domain
- Stem- α -motif domain

« TP63 pathies » et
corrélations
génotype/phénotype

SHFM4: 3q27; TP63



Anomalies
des membres

SHFM4



ADULT



EEC

LMS



Rapp Hodgkin
Hay-Wells

FLP

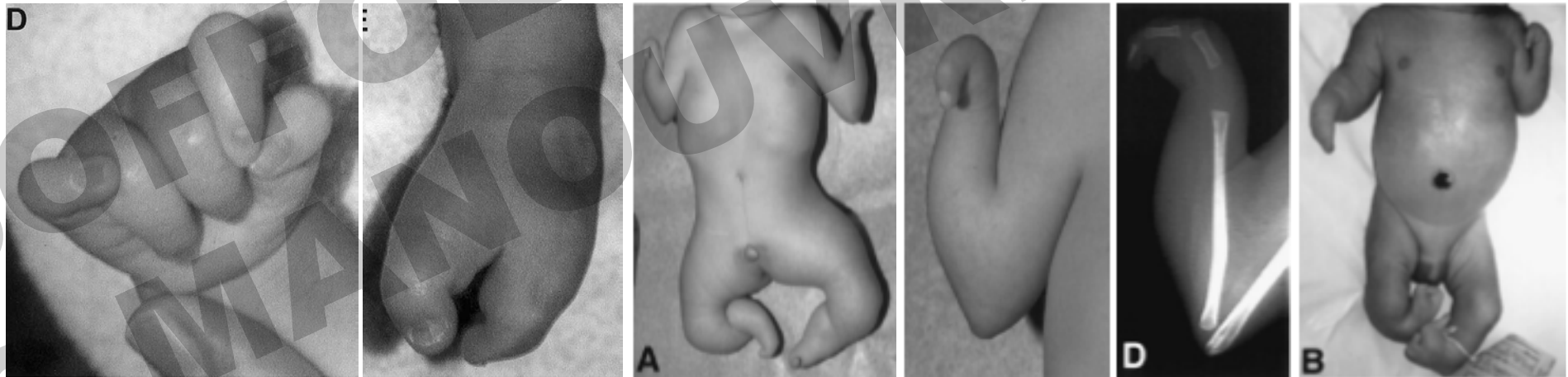
Dysplasie
ectodermique

Aspect foetal



SHFM5: 2q31; *HOXD13*

- Nombreuses délétions de la région décrites responsables malformations des membres (monodactylie / ectrodactylies ...) dans un cadre polymalformatif emportant cluster *HOXD*, *EVC2* ± *DLX1/2* (Exprimés dans AER mais rôle non connu)
- Mais aussi délétions de la région sans anomalie des membres



Goodman 2002; Del 2q31 de > 12MB emportant cluster *HOXD*, *EVC2*, *DLX1/2*

Del Campo 1999; Del 2q31 de > 12MB emportant cluster *HOXD* et au moins *EVC2*, chez 2 patients

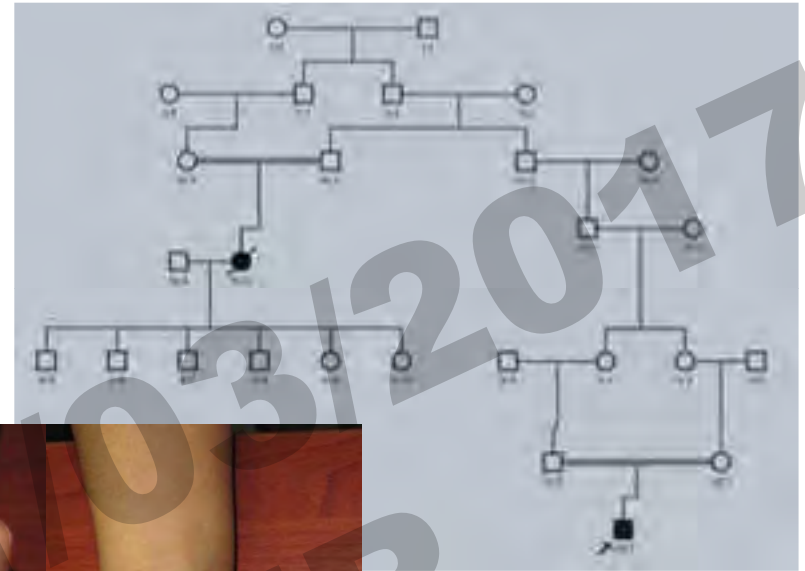
Mutations *HOXD13*

- Synpolydactylie : Expansion hétérozygote polyalanine à l'extrémité 5' du gène

- Mutation homozygote :

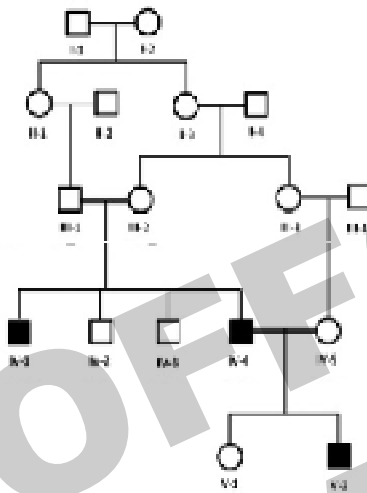


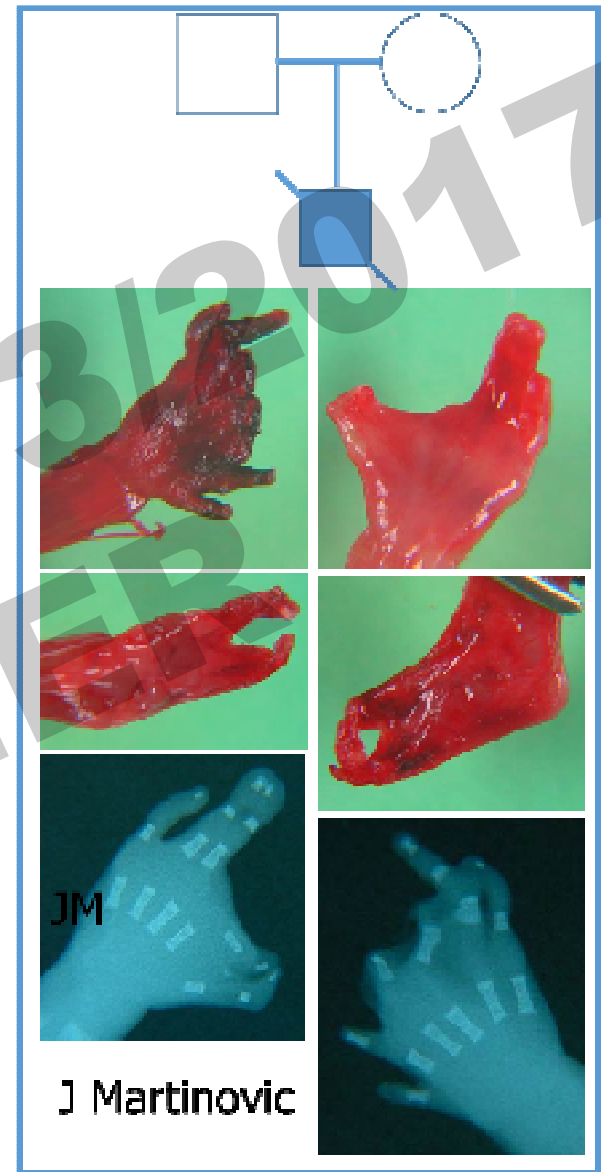
- Ex Mutation homozygote de HOXD13, c.496A>T



SHFM6: 12q13 ; *WNT10B*

- SHFM des 4 extrémités
- Transmission autosomique récessive
- *WNT10B* code protéine WNT impliquée dans le développement du membre

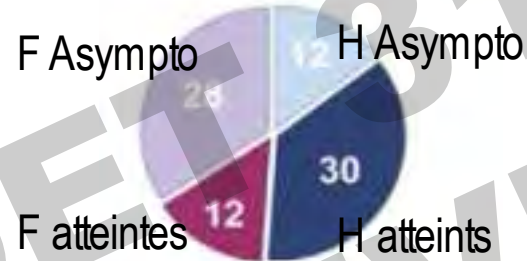




🕯️ Rare et autosomique récessif, mais se méfier de l'hétérozygotie composite => pas toujours de consanguinité

SHFLD: 17p13.3; *BHLHA9*

- Split Hand Feet Long bone Deficiency
- AD, variabilité expression / défaut pénétrance
- Dup *BHLHA9*, taille variable (69-594 kb)
le + souvent non détectable par CGH
- Pas de délétion ni de mutation décrite

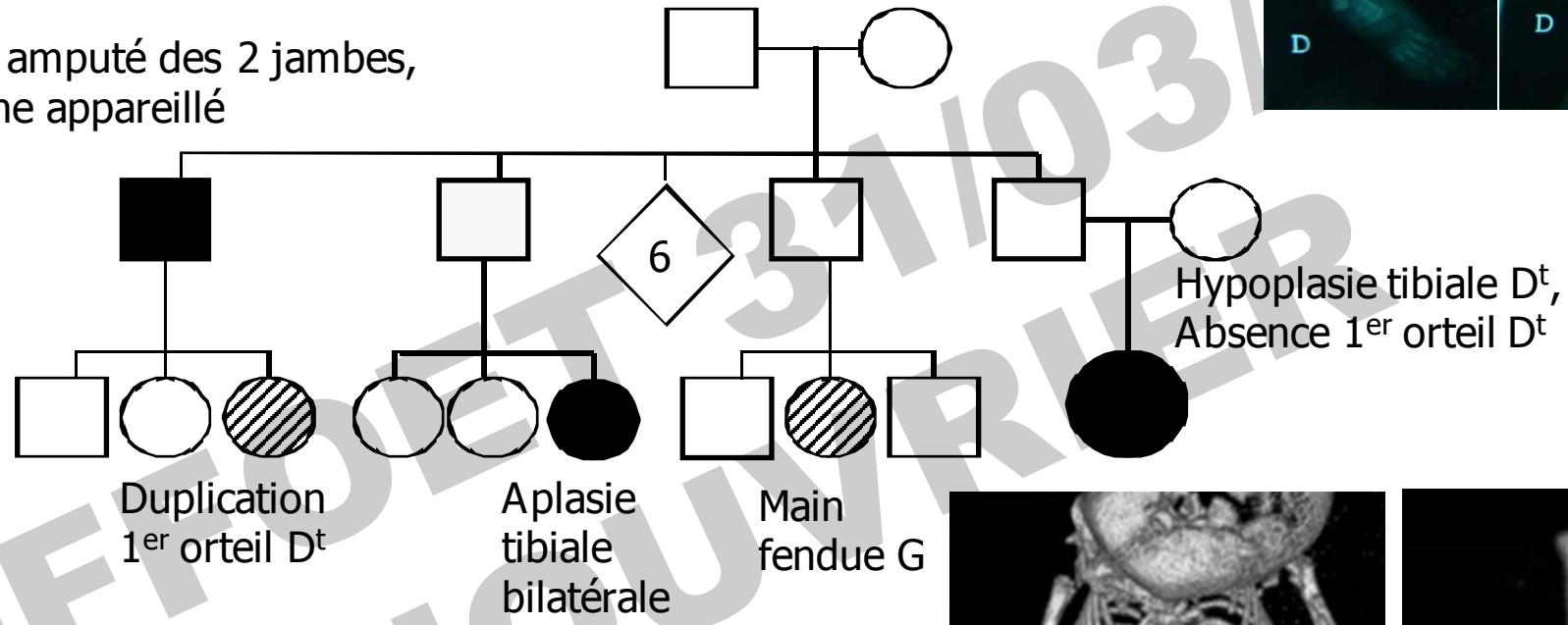


Armour et al.
EJHG
2011;19:1144



Main G : N ; Main Dt fendue
 Hypoplasie tibiale G, absence 1^{er} rayon
 Aplasia tibiale Dt, absence 3 1^{ers} rayons

A été amputé des 2 jambes,
 marche appareillé

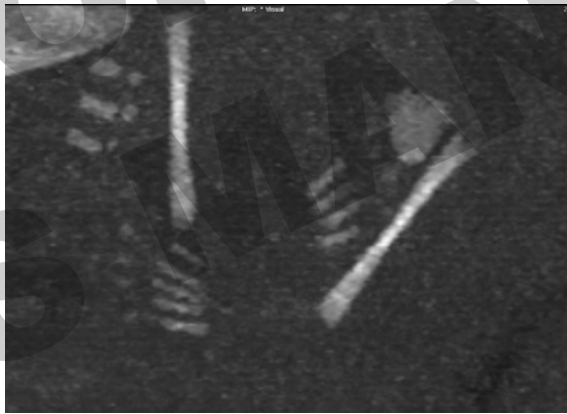


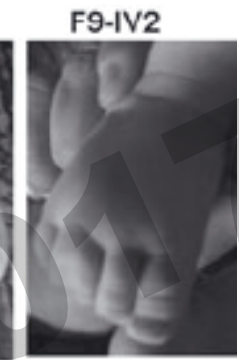
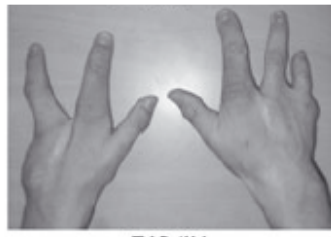
Duplication
 1^{er} orteil Dt

Aplasia
 tibiale
 bilatérale

Main
 fendue G

Hypoplasie tibiale Dt,
 Absence 1^{er} orteil Dt





F7-IV1

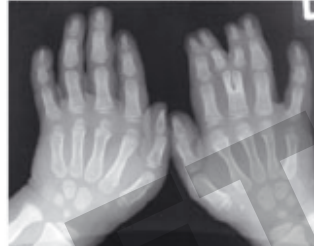
F11-V4

F12-III1

F12-III4



F8-III4

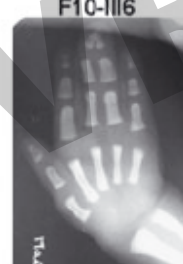


F12-III8

F12-III9

F4-III1

F10-III6



Petit et al.
2015

F11-V4

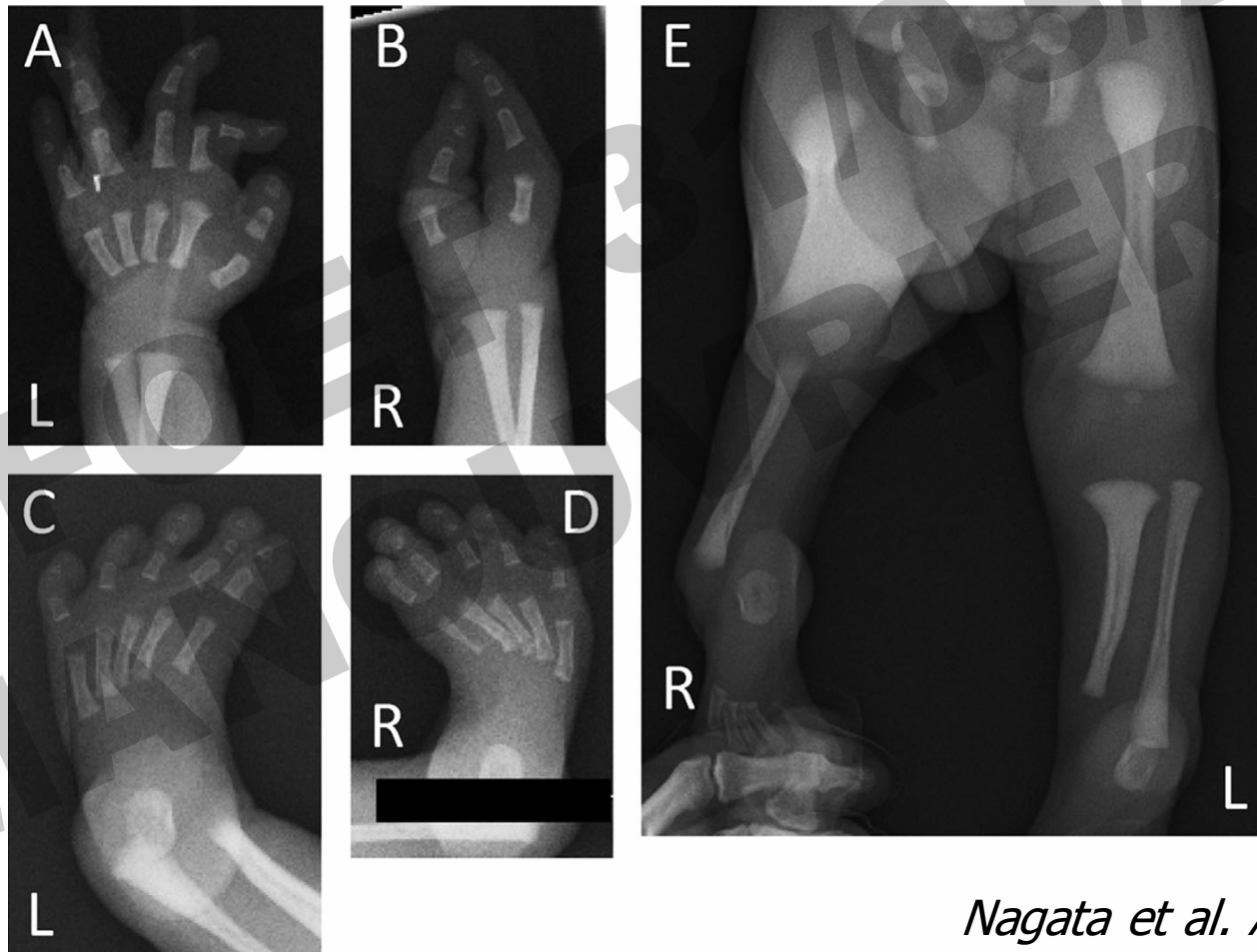


Si main fendue isolée peut être Dup *BHLHA9*

Triplication *BHLHA9*

Décrite au Japon (Founder mutation)

Mêmes défauts de pénétrance et variabilité d'expression

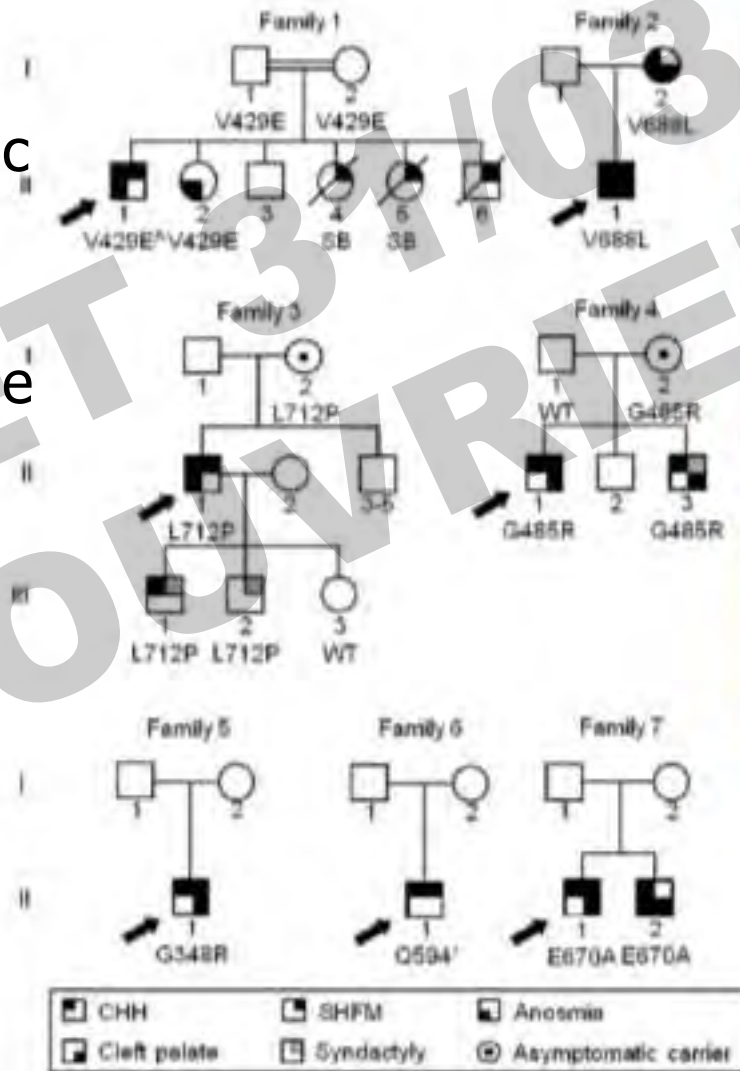


Nagata et al. AJMG 2015

Syndrome d'Harstfield; FGFR1

Clinique et génétique

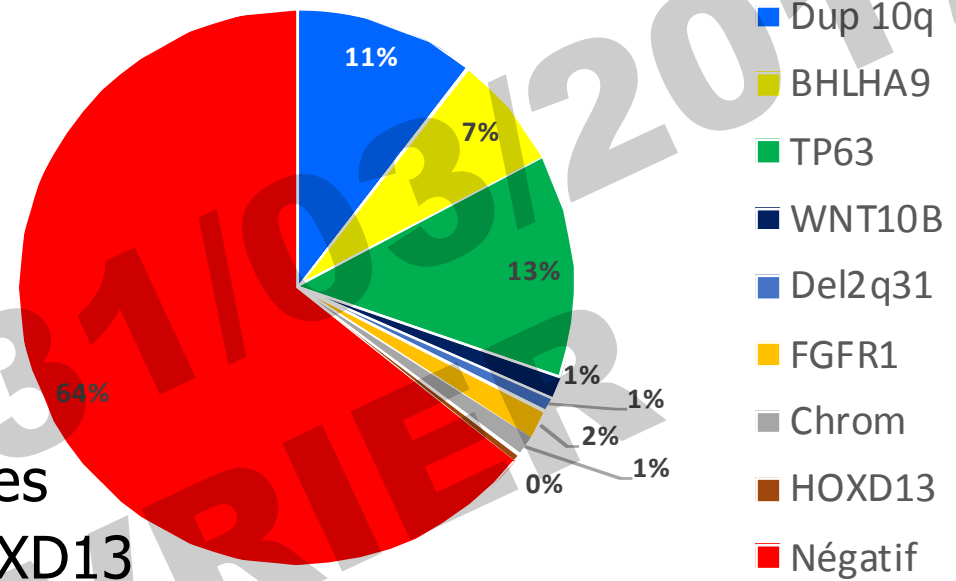
- SHFM avec hypogonadisme hypogonadotrope avec ou sans anosmie et SHFM
- Mais aussi SHFM isolée
- Transmission AD
- Ou AR
- Mutations de FGFR1



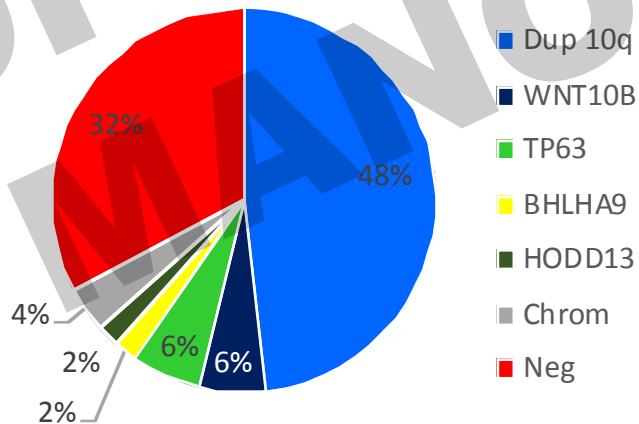
SOFFO ET AL 2017
S MANO ET AL 2017

Bilan global

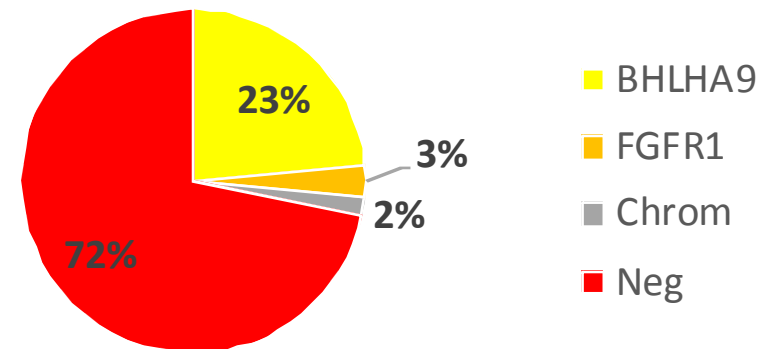
- 238 cas index adressés pour « ectrodactylie »
 - 25 Dup 10q24
 - 16 Dup BHLHA9
 - 31 mutations TP63
 - 3 WNT10B
 - 2 Del 2q31
 - 4 FGFR1
 - 3 Anomalies chromosomiques
 - 1 mutation homozygote HOXD13



SHFM des 4 extrémités/ Monodactylie



SHFLD et SH et/ou SF ne touchant pas les 4 extrémités



D. Non systématisées : Maladie des brides amniotiques



17



IV-Phocomélie

- isolée
- intégrée dans un syndrome polymalformatif

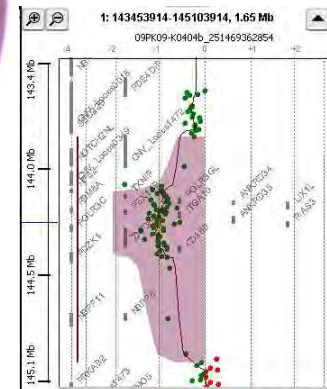
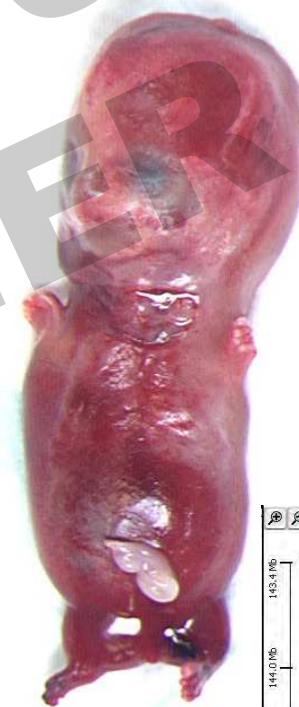
S de Holt-Oram *TBX5*



S de Roberts *ESCO2*



TAR





Structures surnuméraires

SOFFOET 31/03/2017
S MANOUVRIER

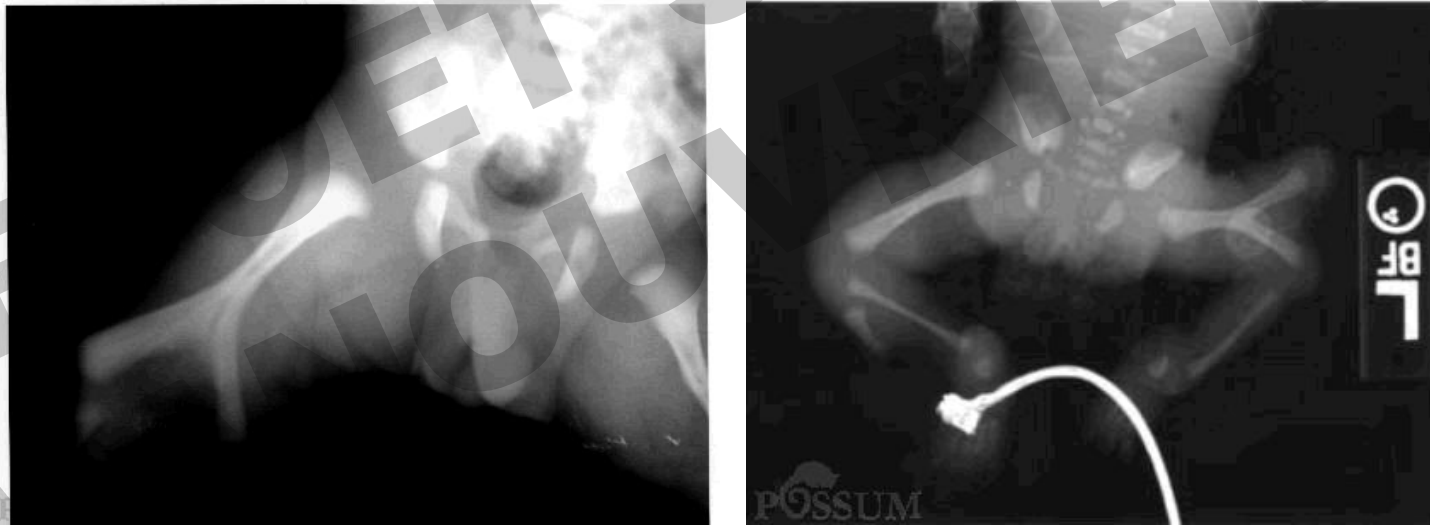
I- Structures surnuméraires anarchiques

Disorganisation-like syndrome



II- Structures surnuméraires proximales et moyennes

Exceptionnelles



Syndrome de Gollop : duplication partie < fémur, hypoplasie tibiale, pied fendus

III- Structures surnuméraires distales : polydactylies

Classifications

TEMTAMY

- Préaxiale (rayon radial)
 - I duplication I
 - II pouce triphalangé
 - (duplication 1er orteil)
 - III duplication II
 - IV polysyndactylie préaxiale + postminimus postaxial
- Postaxiale (rayon cubital)
 - A doigt surnuméraire aspect N
 - B postminimus

WINTER

- Préaxiale
- pré & postaxiale
- Mésoaxiale
- Postaxiale
- aN modélisation
 - préaxiale
 - pouce triphalangé
 - duplication II
 - symétrique: mains et pieds en miroir

Préaxiales

- Même raisonnement étiologique que pour les anomalies radiales

Postaxiales

- Très fréquent : isolée et familiale (autosomique dominant)
- Nombreux syndromes chromosomique ou malformatifs dont SLO

Pré et/ou postaxiales

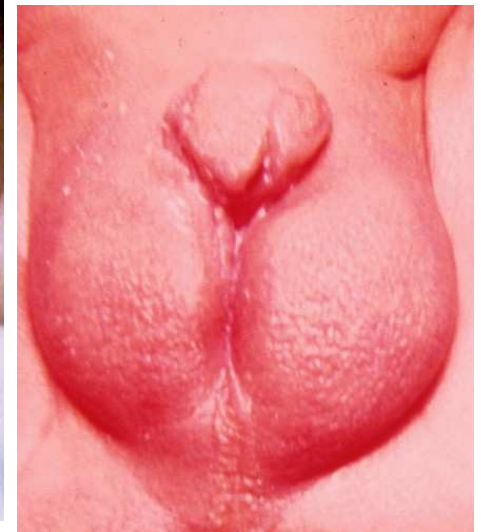
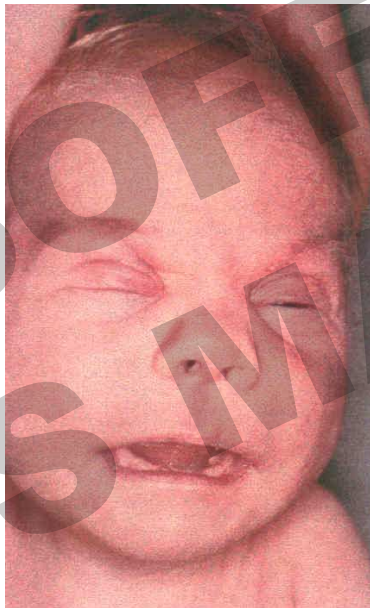
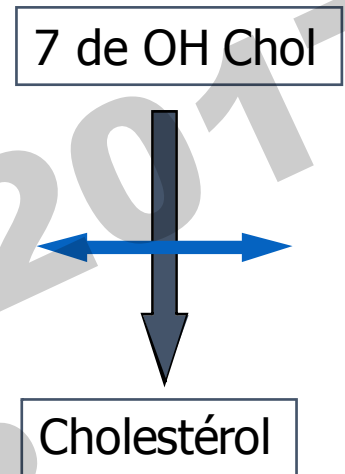
- + Anomalies de la voie de SHH
 - Pathologies ciliaires : Organelle de communication de la cellule avec l'extérieur, lui permet la réception des messages (dont SHH)
 - ZRS : élément régulateur de l'expression de SHH au niveau des membres
 - GLI3 : intervient dans la voie de signalisation de SHH

SLO et polydactylie 7 de OH cholestérol réductase

Le cholestérol est le cofacteur de SHH

SLO

- Autosomique récessif
- retard de croissance pré et postnatal
- Dymorphie faciale typique
- malformations cardiaque, rénale, pulmonaire
- RM, microcéphalie ± Malformations cérébrales (A c. calleux)
- Syndactylie orteils II-III, ± polydactylie post-axiale des mains
- Défaut masculinisation chez le garçon





SOFT TISSUE
S. MANOUKIAN

3/20

Ciliopathies » et polydactylie

PREAXIAL

PTCH

SMO

Le cil primaire
un organe
cellulaire
« sensoriel »

PTCH

SMO

POSTAXIAL

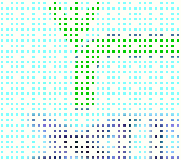
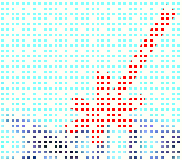
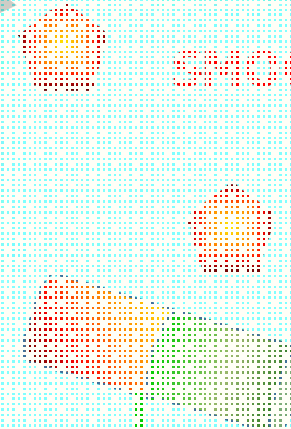
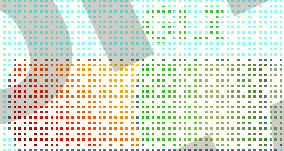
SMO

GLPL (Act)

GLR

SMO

SMO

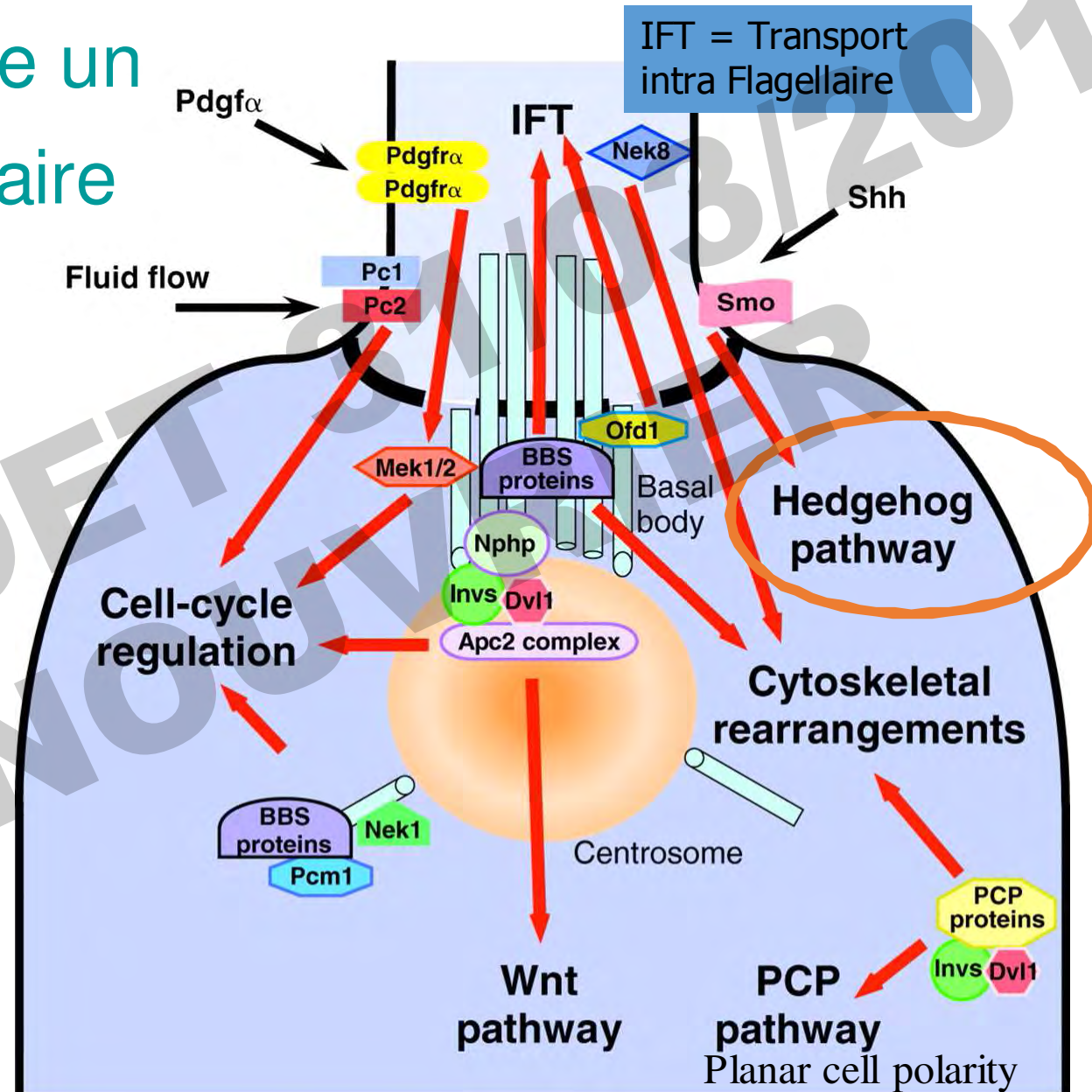


Ciliopathies » et polydactylie

Le cil primaire un organe cellulaire

« sensoriel »

Clivage GLI3 régulé par des protéines du cil (Zeller 2010)



Ciliopathies » et polydactylie



BBS



Meckel
MKS3
CC2D2A
TMEM67
CEP290
MKS1
RGRIP1L



Carpenter
RAB23



OFD1
CXORF5



Jeune
IFT80



EVC
EVC1/2

Anomalies de la ZRS et polydactylie

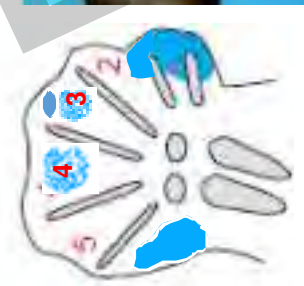
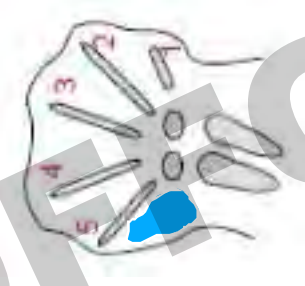
Polydactylie préaxiale



Polydactylie préaxiale + polysyndactylie



Syndactylie type 4



WT

Mut° ZRS

Dup ZRS

Dup ZRS étendue

Expression SHH dans la ZPA

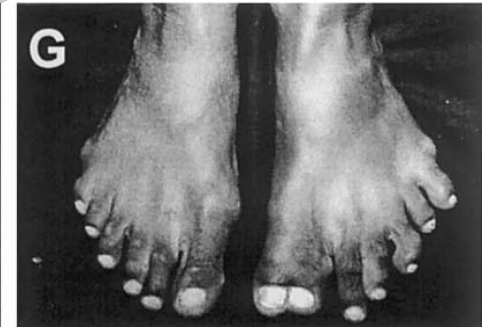
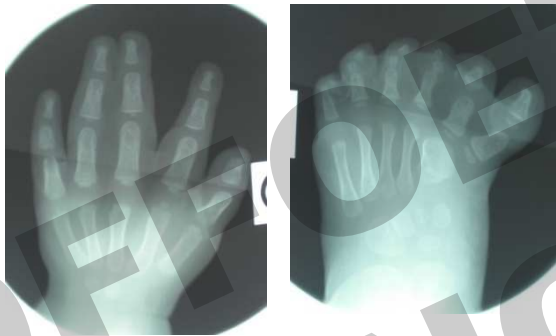
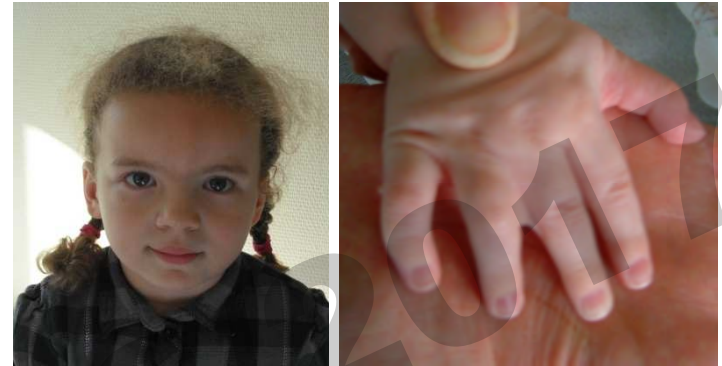
Sécrétion ectopique SHH

← Gain de fonction →

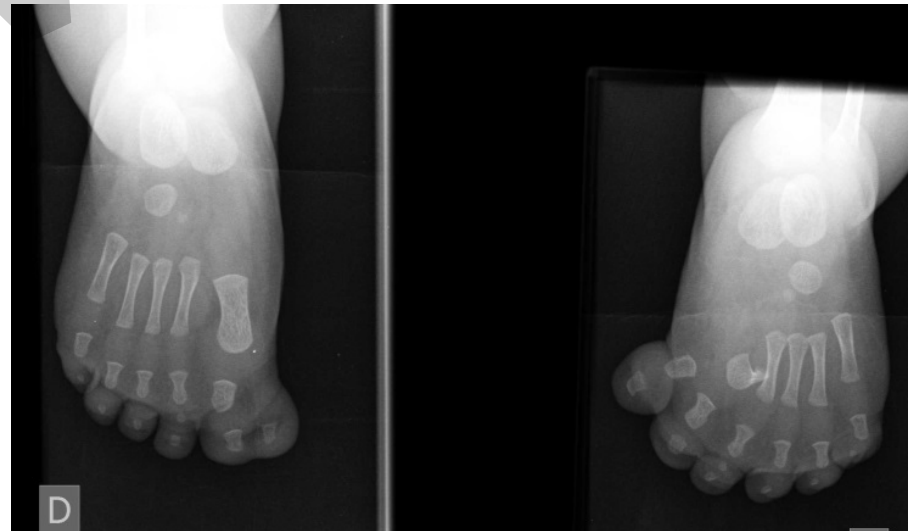
Mutations de GLI3 et polydactylies

Syndrome de Greig

- Grand front haut
- Mains : Syndactylie, polydactylie post-axiale
- Polydactylie préaxiale des pieds
- Hernie ombilicale/ inguinale



Polydactylie postaxiale isolée type A / B



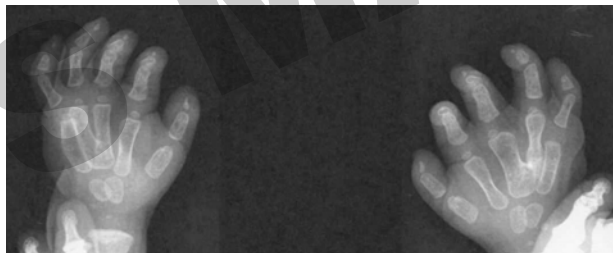
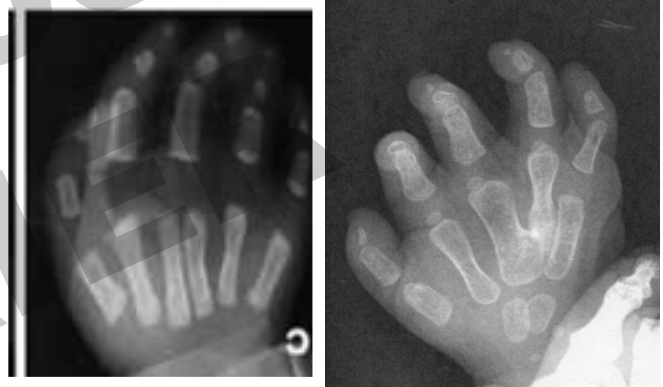
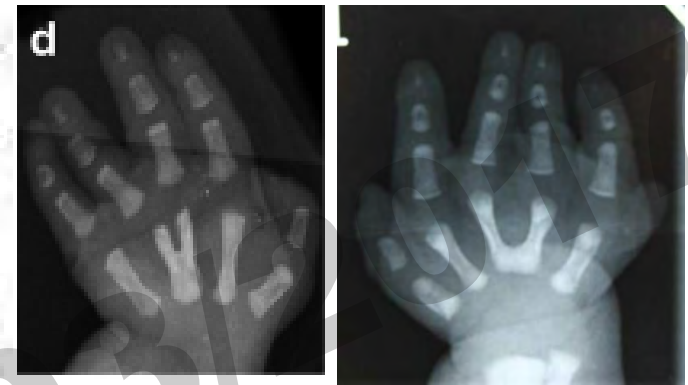
Syndrome de Pallister-Hall

Autosomique dominant avec très grande variabilité d'expression

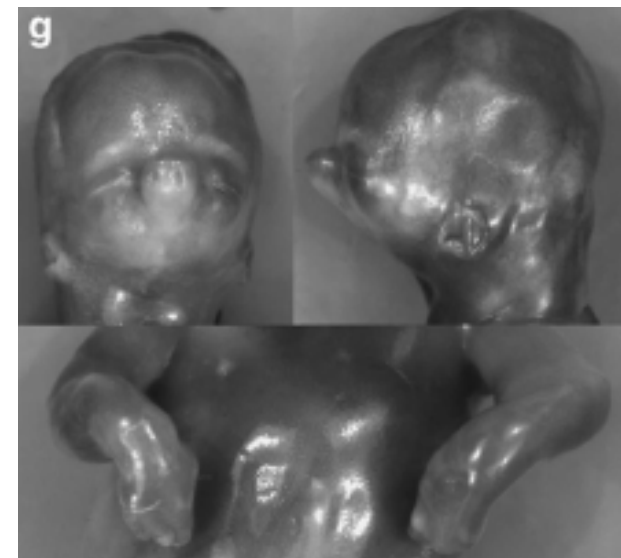
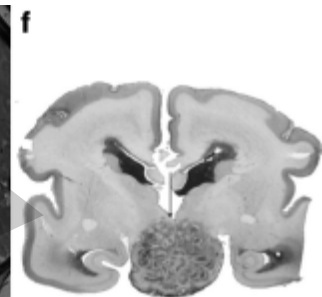
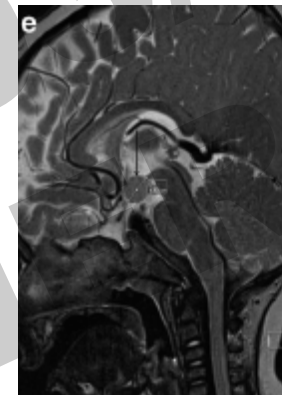


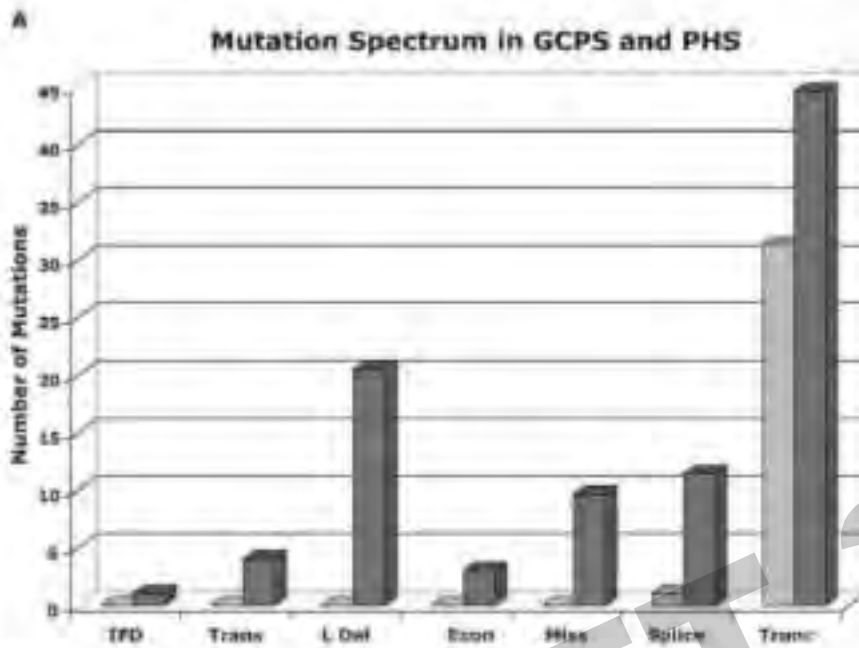
Table 4 Frequencies of clinical features in PHS individuals

<i>Clinical features</i>	<i>Frequency</i>
<i>Growth delay/GH deficiency</i>	53% (10/19)
<i>Limb anomalies</i>	
Y-shaped metacarpal	83% (15/18)
Postaxial polydactyly	48% (10/21)
Insertional polydactyly	48% (10/21)
Preaxial polydactyly	0% (0/21)
Oligodactyly	14% (3/21)
Syndactyly	38% (8/21)
Brachydactyly/brachytelephalangism	52% (13/21)
Meso-melia	19% (4/21)
Nail hypoplasia	69% (9/13)
Overlapping toes	9% (2/21)



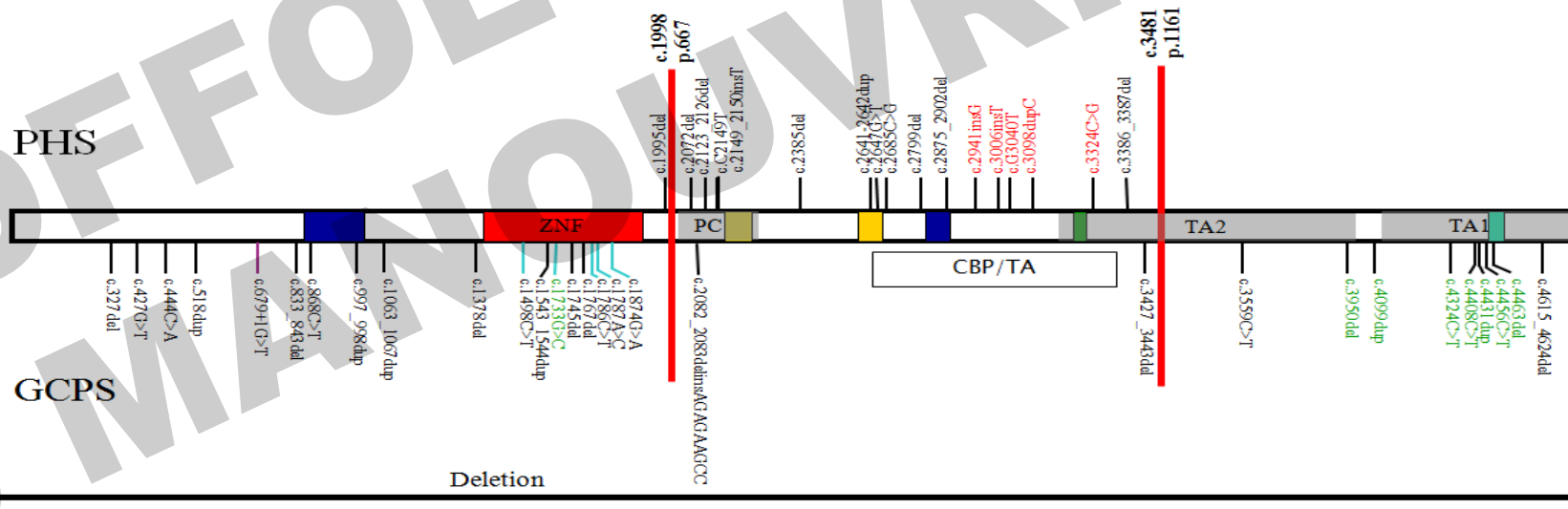
Cerebral anomalies	
Hypothalamic hamartoma	100% (12/12)
Corpus callosum anomalies	17% (2/12)
Craniofacial anomalies	
Micro/retro/gnathia	24% (5/21)
Choanal atresia	14% (3/21)
Cleft palate	14% (3/21)
Chondroma	9% (2/21)
<i>Bifid epiglottis</i>	
	44% (4/9)
Anal anomalies	
Anal imperforation	43% (9/21)
Anteposed anus	5% (1/21)
Cardiac anomalies	
Interauricular communication	9% (2/21)
Interventricular communication	9% (2/21)
Atrioventricular communication	5% (1/21)
Aortic arch anomaly	5% (1/21)
Renal anomalies	41% (7/17)
Genital anomalies	48% (10/21)
Lung dysplasia	50% (4/8)
Developmental delay	21% (3/14)
Seizures	13% (2/15)





Mutations responsables S de Greig : haploinsuffisance (larges délétions ou mutations troncantes)

Mutations responsables S de Pallister-Hall : gain de fonction répressive



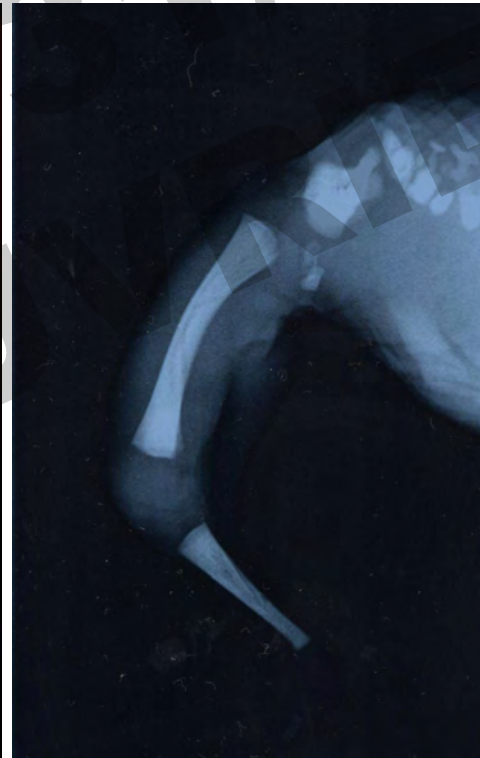


Anomalies de fusion

SOFFOJET 31/03/2017
S MANOUVRIER

I- Sirénomélie

- défaut tardif d'organisation
- Non génétique, embryofœtopathie diabétique

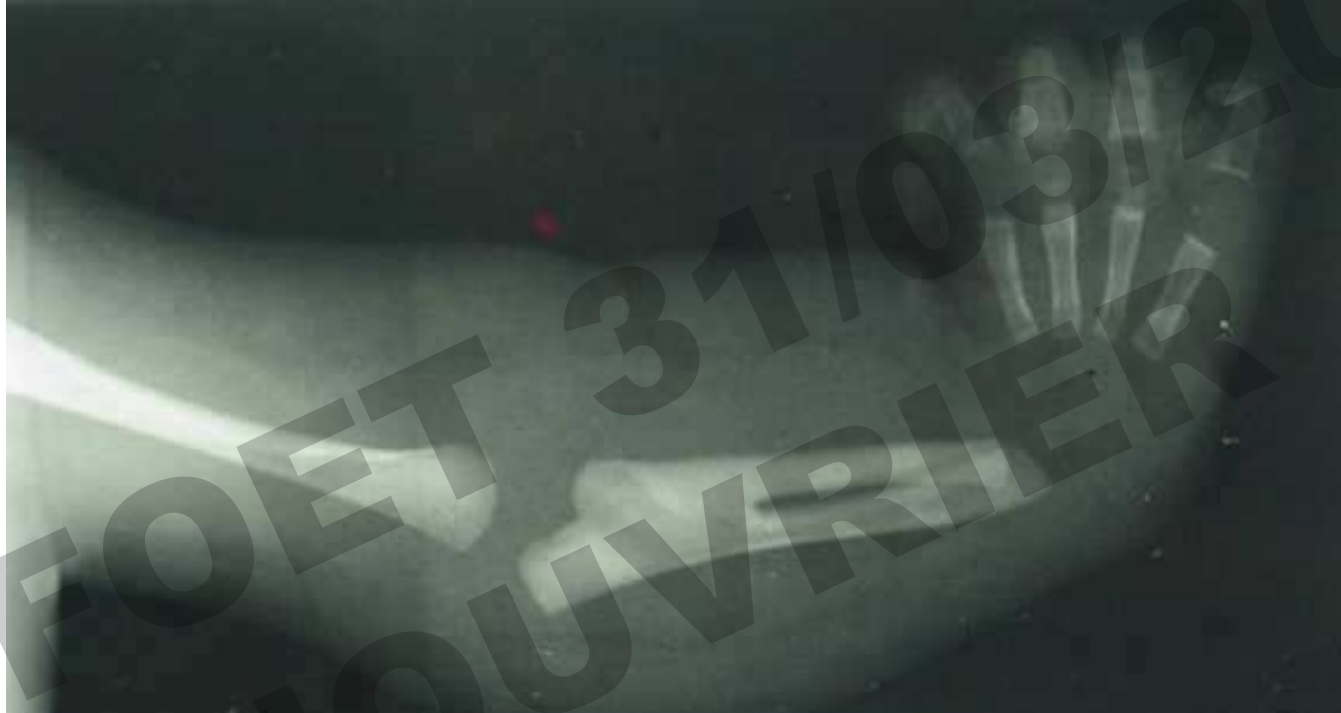


II- Synostose huméro-radiale



Isolée ou syndromique
Cause le plus souvent non identifiée

III- Synostose radio-cubitale



Doit être considérée comme une anomalie du rayon radial

Même démarche diagnostique

IV- Syndactylies

Classifications

TEMTAMY
(syndactylies)

Mains Pieds

- **I** III-IV II-III
- **II** Synpolydactylie
- **III** IV-V
- **V** IV-V II-III, IV-V
méta
- **IV** I-V

WINTER

(anomalie séparation des
doigts)

- **Préaxiale**
- **Mésoaxiale**
- **Postaxiale**
- **Totale**

Syndactylie Préaxiale



Même raisonnement que anomalies déficitaires préaxiales
(Ici dans un cas de syndrome de Holt-Oram avec mutation de *TBX5*)

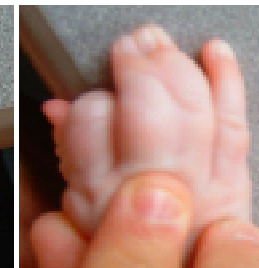
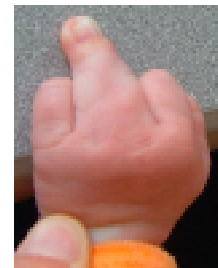
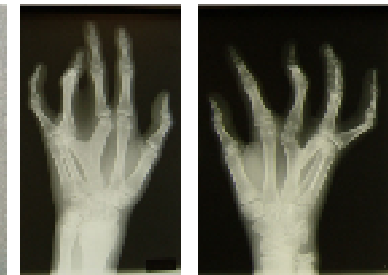
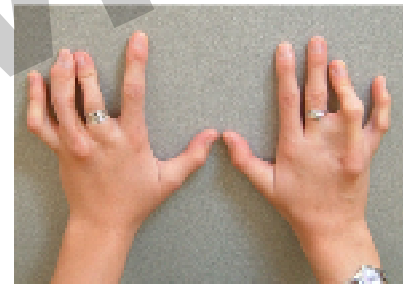
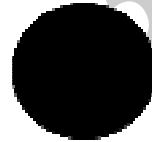
Syndactylie Mésoaxiale

Le plus souvent isolée

HOXD13



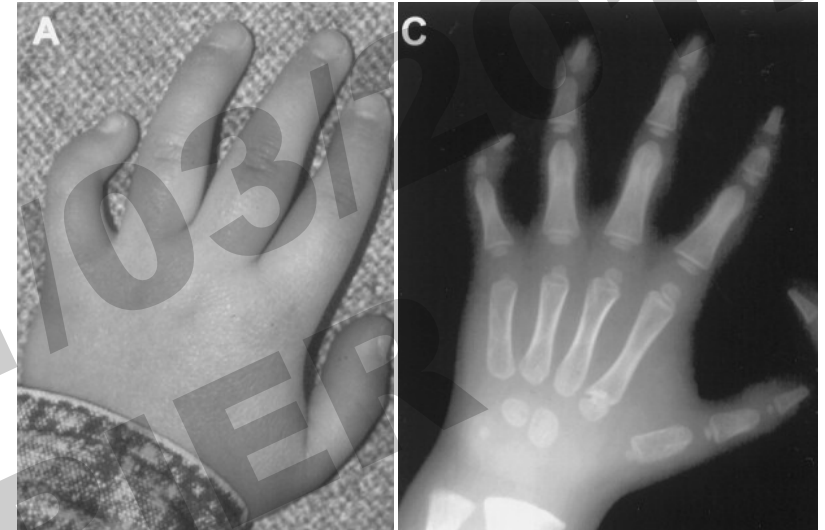
Synpolydactylie (HOXD13)



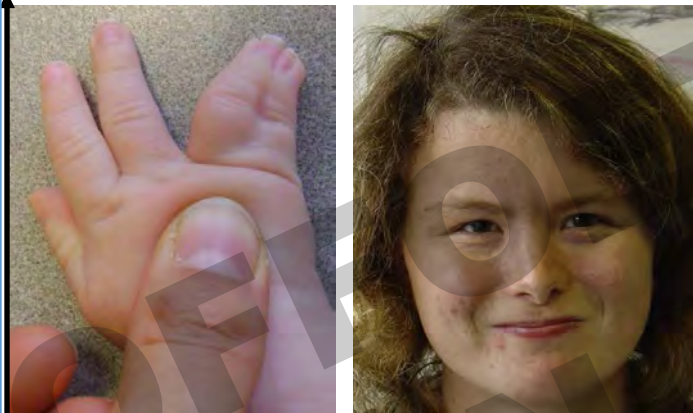
Syndrome « Pied-Main-Génito-Urinaire »

Mutations de HOXA13
Autosomique dominant

- Membres : ± syndactylie; brachydactylie ; clinodactylie
- Voies génito-urinaires :
 - Utérus bicorne/bidelphe
 - Hypospade
 - AN implantation urètre, uretères



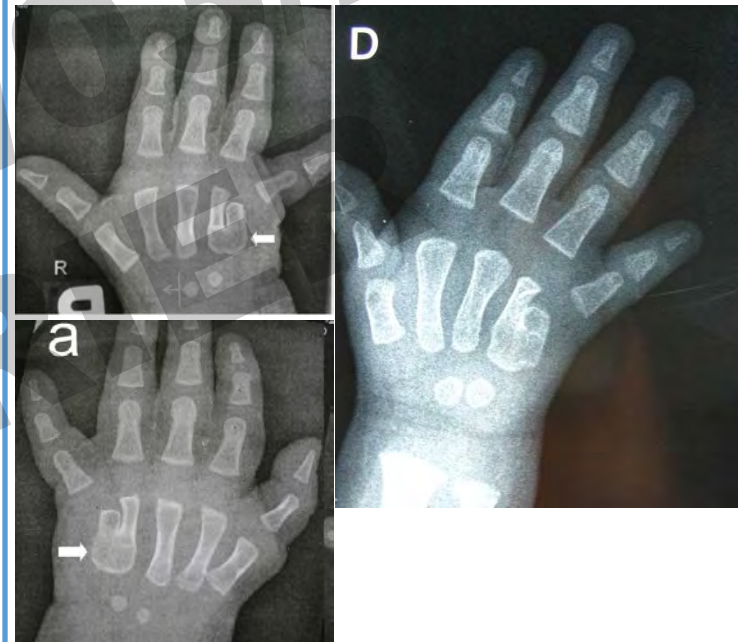
Syndactylies Postaxiales



Type III (phalanges)
Isolée ou associée dans le S ODD
(**O**culo-**D**ento-**D**igital)
Gène *GJA1*



Type V (métas)
Le plus souvent liée
à une mutation de
HOXD13



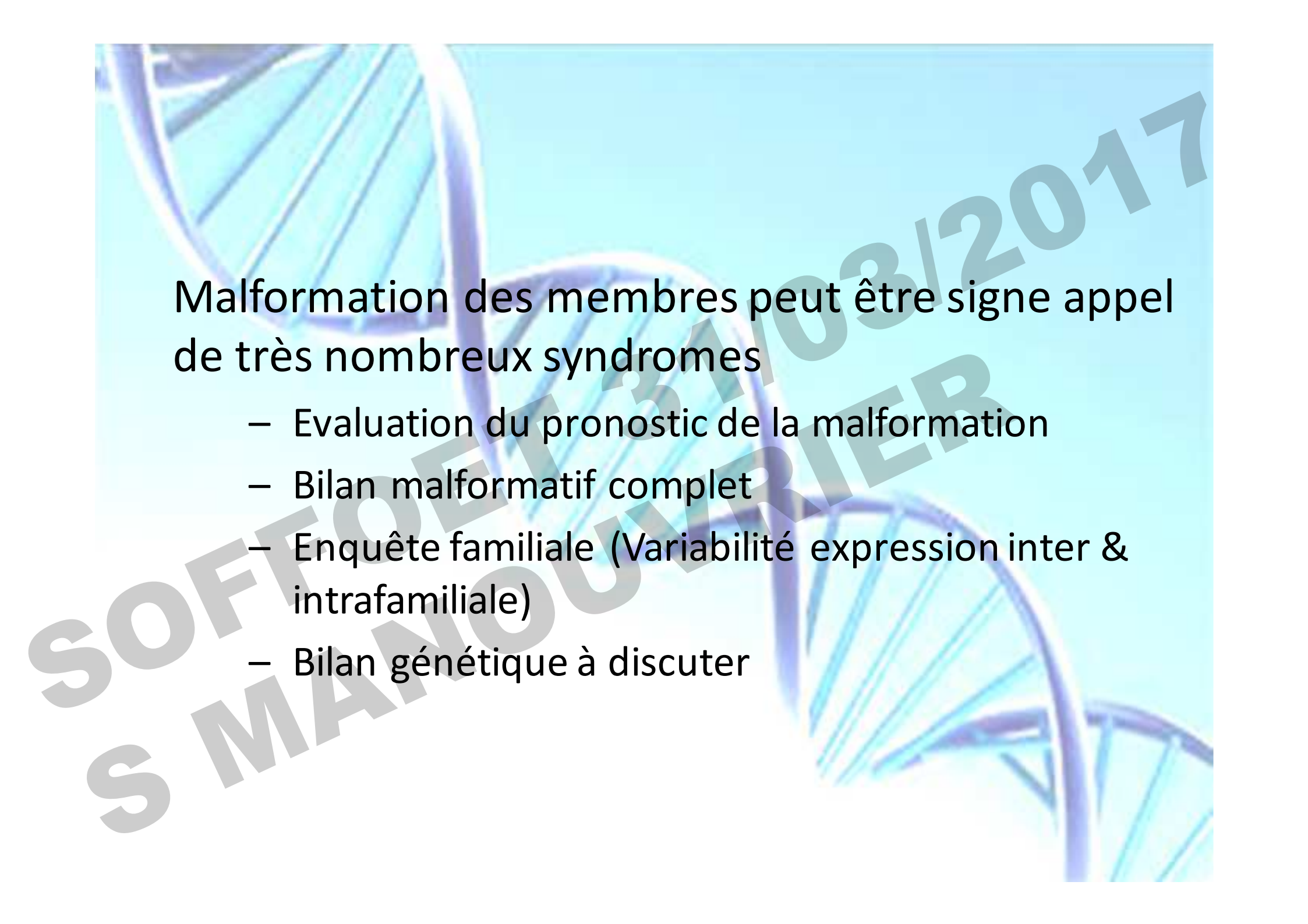
Type MF4 (Metacarpal fusion 4/5)
RLX Mutations *FGF16*

 Si type 3 vérifier les globes oculaires

Syndactylie totale

Penser aux acropolysyndactylies
(Ici syndrome d'Apert)





Malformation des membres peut être signe appel de très nombreux syndromes

- Evaluation du pronostic de la malformation
- Bilan malformatif complet
- Enquête familiale (Variabilité expression inter & intrafamiliale)
- Bilan génétique à discuter



Equipe RADEME et
Clinique de Génétique
CHRU de Lille

F Petit
J Ghoumid
F Escande
AS Jourdain
F Frénois
O Boute
A Dieux
C Vincent-Delorme
C Colson
C Vanlerberghe
M Holder



MERCI

Tous les cliniciens et foetopathologistes nous
ayant référé les patients