Pour tout soutien et contacts avec d'autres familles concernées :

European Chromosome 11 Network
www.chromosome11.eu
Informations détaillées en anglais, hollandais, allemand, français, espagnol, italien et danois

11q Research and Resource Group
www.11qusa.org
Un groupe américain pour des familles affectées par des anomalies du chromosome 11
Médecin Chef Paul Grossfeld, MD | pdgrossfeld@gmail.com

Valentin APAC
52, la Butte Eglantine
95610 ERAGNY
Tel/Fax +33 (0) 1 30 37 90 97
contact@valentin-apac.org | www.valentin-apac.org
Association loi 1901 à but non lucratif, n° W953000999 enregistrée auprès de la sous-préfecture de Pontoise – France.

Rare Chromosome Disorder Support Group
GI, The Stables, Station Road West, Oxted, Surrey
RH8 9EE, Royaume-Uni
Tel/Fax: +44(0)1883 723356
info@rarechromo.org | www.rarechromo.org

Unique est une association à but non lucratif sans financement gouvernemental, existant seulement par les dons et allocations de bourses de recherche. Si vous souhaitez apporter votre soutien, même modeste, à nos travaux vous pouvez déposer vos dons sur notre site Web à l'adresse suivante :
www.rarechromo.org/html/MakingADonation.asp

Cette brochure ne remplace pas un avis médical personnalisé. Les familles devraient consulter un médecin ayant des compétences reconnues dans les domaines du diagnostic génétique, de la prise en charge et des problèmes de santé pouvant toucher les personnes concernées par cette affection génétique. Nous pensons que les informations de cette publication sont les meilleures disponibles à ce jour et elles ont été vérifiées par le Dr Paul Grossfeld MD, cardiopédiatre de l'Université de Californie et par la Prof. Maj Hulten BSc, MD, PhD, FRCPath, Professeure de Génétique Médicale de l'Université de Warwick, 2005.
Traduction française : Caroline van Heesewijk et Dr Armand Bottani, généticien, Hôpitaux Universitaires de Genève, Suisse

Copyright © Unique 2005, 2007

Rare Chromosome Disorder Support Group Charity Number 1110661
Registered in England and Wales Company Number 5460413

Understanding chromosome disorders Unique

La délétion 11q terminale (syndrome de Jacobsen)

Egalement disponible en anglais, espagnol, allemand et néerlandais

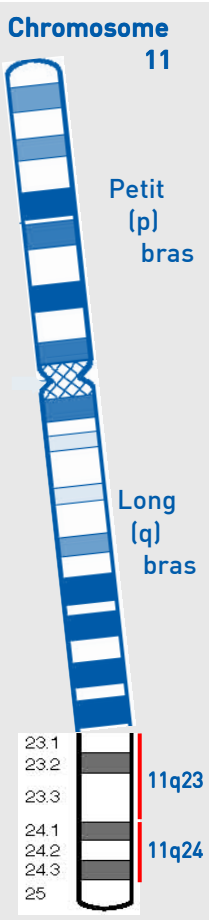
rarechromo.org

La délétion 11q terminale (syndrome de Jacobsen)

La délétion 11q terminale est un problème génétique rare. On parle de délétion terminale pour signifier la perte d'un segment contenant des gènes situés à l'extrémité d'un des deux chromosomes 11. Cette affection est également connue sous le nom de syndrome (terme médical servant à désigner une association de signes cliniques) de Jacobsen, du nom du chercheur danois qui l'a décrite pour la première fois en 1973. Dans cette brochure, on utilise tantôt le terme 'délétion 11q terminale', tantôt celui de 'syndrome de Jacobsen'.

La délétion 11q terminale a été beaucoup étudiée et ses caractéristiques cliniques sont bien connues. Des réseaux multilingues de soutien aux familles existent en Europe et en Amérique du Nord, ce qui fait que les parents d'un enfant nouvellement diagnostiqué ne devraient plus se sentir isolés.

Les chromosomes sont des petites structures du noyau cellulaire visibles au microscope: ils sont les supports des gènes, qui contiennent eux-mêmes l'information génétique. On les numérote des plus grands aux plus petits, du numéro 1 au numéro 22. En plus des chromosomes X et Y qui définissent le sexe (XY chez un homme, XX chez une femme), nous avons tous une paire de chaque chromosome, l'un hérité de notre père et l'autre de notre mère. Chaque chromosome a un bras court (p) et un bras long (q). Chez la plupart des personnes ayant le problème chromosomique en question, un des chromosomes 11 est intact, alors qu'il manque (délétion) la partie terminale du bras long (q) de l'autre.



Les gènes absents de l'extrémité du bras long du chromosome 11 ayant la délétion déterminent la plupart des effets cliniques du syndrome de Jacobsen. Dans la majorité des cas, le chromosome s'est cassé au niveau des bandes appelées 11q23 ou 11q24, avec perte de la partie terminale sous-jacente. Chez certaines personnes, il ne manque qu'une partie plus restreinte de cette région chromosomique, ce qui fait qu'on observera certains des signes cliniques caractéristiques, mais pas tous. Le généticien ou le pédiatre peut vous dire où se trouve chez votre enfant le point de cassure du chromosome 11.

Chez la plupart des personnes ayant le problème chromosomique en question, on retrouve la modification génétique dans toutes les cellules. Il existe cependant des situations plus rares où seules certaines cellules ont la délétion du chromosome 11, alors que les autres ont des chromosomes normaux. On parle alors d'une 'mosaïque' et on s'attend, en règle générale, à ce que l'expression du problème génétique soit moins marquée que d'habitude.

■ Problèmes infectieux et otites

Les sinusites et les otites sont très communes, comme ceci est d'ailleurs souvent le cas chez les enfants porteurs d'une anomalie chromosomique. Cependant, les chercheurs n'ont trouvé aucune évidence qui montre que les enfants avec un syndrome de Jacobsen ont un niveau d'immunité naturelle plus bas que la normale ; c'est pourquoi on recommande de les vacciner au même âge que les autres enfants. Des otites à répétition peuvent causer des pertes temporaires de l'audition et beaucoup d'enfants ont besoin d'une petite intervention consistant à placer un petit tube (diabolo) dans leur(s) tympan(s) pour rétablir une audition normale. Rarement, certains enfants peuvent également avoir une surdité congénitale.

Adolescence

Le peu d'information disponible sur cette tranche d'âge suggère que le développement de la puberté se fait normalement. Les filles peuvent avoir des règles particulièrement abondantes en raison de leur problème sous-jacent de coagulation et les familles devraient consulter un endocrinologue.

Age adulte

On dispose également de peu de données sur cette période de la vie, mais il semble que les adultes avec une délétion 11q terminale peuvent mener une vie heureuse, semi-indépendante, et source de satisfaction personnelle. *Unique* connaît des membres de l'association qui ont des occupations bénévoles ou rémunérées à temps partiel dans la communauté et qui ne vivent plus chez leurs parents, mais dans des foyers indépendants qui veillent à leur bien-être et à leurs besoins.

Lecture

La revue médicale *American Journal of Medical Genetics* volume 129A (2004) contient deux articles (en anglais) scientifiques importants pour les personnes qui veulent plus de détails médicaux. **The 11q Terminal Deletion Disorder** par le Dr Grossfeld *et collab.* est en pages 51 - 61 et **Endocrine Abnormalities in Patients with Jacobsen (11q-) Syndrome** par M Haghi et collab. en pages 62 - 63.

A noter que ces articles ont été écrits à la base pour des médecins, et non pour des parents.

du cœur gauche et consiste en un développement nettement insuffisant des cavités et des valves du cœur gauche. Il est fortement recommandé de faire une évaluation cardiaque détaillée chez tous les bébés ayant une délétion 11q terminale et de les suivre à ce niveau au moins tous les trois ans, car un certain nombre de problèmes moins sévères peuvent apparaître avec le temps.

- Organes génitaux

Les bébés de sexe masculin ont un plus grand risque que d'autres garçons de naître avec des testicules qui ne sont pas descendus dans les bourses (cryptorchidie, en terme médical). Si cela persiste et qu'il n'y a pas une descente se faisant d'elle-même avec le temps, il est alors possible d'y remédier par une petite opération chirurgicale.

- Sténose du pylore

Le risque de développer une sténose du pylore est beaucoup plus marqué que chez d'autres bébés. Les signes d'un tel problème sont des vomissements en jet répétés, à cause d'un rétrécissement ou d'un blocage (sténose) de la sortie de l'estomac (pylore) vers les intestins. Ce genre de problème apparaît en général entre l'âge de 2 à 6 semaines de vie et nécessite une opération urgente.

- Constipation

On retrouve une constipation chez presque la moitié des enfants avec une délétion 11q terminale. C'est un problème qu'on observe d'ailleurs très fréquemment chez les bébés et les enfants avec d'autres problèmes chromosomiques. On pense qu'il est en partie du à une activité physique moins importante que d'habitude. Si les remèdes habituels (plus de liquide, plus de fibre, plus d'exercice) ne fonctionnent pas, il peut alors être nécessaire d'avoir recours à des médicaments prescrits par un médecin.

- Problèmes oculaires

Ce qu'on observe le plus souvent à ce niveau est un strabisme, en général vers l'extérieur et soit une myopie, soit une hypermétropie. Ces problèmes peuvent être corrigés. Un phénomène qui concerne une minorité d'enfants est celui d'une tortuosité inhabituelle des vaisseaux sanguins qui irriguent la rétine, mais ceci n'affecte en rien la vision et sa signification demeure incertaine. Quelques enfants ont une pupille en forme de 'trou de serrure', ce qu'on désigne en jargon médical un 'colobome' : il s'agit d'une anomalie du développement de l'œil à ce niveau et, tant que les structures internes du globe oculaire ne sont pas touchées, ceci n'affecte pas non plus la vision.

Comment détecter ce problème ?

Pour pouvoir observer les chromosomes grossis environ 900x sous le microscope, on prépare les cellules à partir d'un échantillon sanguin, puis, à l'aide de colorations spéciales, on va révéler une sorte de 'code barre' qui va permettre de classer les différentes paires de chromosomes.
La délétion de la partie terminale du chromosome 11 se voit en général facilement, mais il faut souvent avoir recours à des techniques plus fines (comme par exemple l'hybridation fluorescente, abrégée FISH - pour Fluorescent In Situ Hybridisation) afin de déterminer avec précision l'endroit du point de cassure et faire des prédictions sur les effets que peut entraîner cette délétion.

Pourquoi cela s'est-il produit? Y a-t-il un risque que cela arrive une autre fois ?

Pour répondre à cette question, il faut impérativement examiner les chromosomes des parents. Dans la grande majorité des familles - plus de 90% dans le plus grand groupe étudié jusqu'ici, à savoir 110 personnes - les deux parents ont des chromosomes normaux. La délétion 11q s'est alors produite chez l'enfant de manière 'accidentelle' et il est très peu probable qu'un autre membre de la famille en sera affecté. On parle dans le jargon médical d'un phénomène survenu *de novo*, ce qui signifie que l'enfant est la seule personne de la famille a être atteinte par le syndrome en question.

Une délétion *de novo* arrive habituellement lors de la formation de l'ovule ou du spermatozoïde qui a conçu l'enfant, ceci pour des raisons encore mal comprises. Quelle qu'en soit la cause, il n'y a rien que les parents aient fait de faux ni quelque chose qui aurait pu éviter la survenue avant la conception d'un tel changement génétique.

Une situation inhabituelle:
une mère et son fils ont la même délétion 11q24.2

9 mois

12 ans

3 mois

11 ans

Dans quelques familles – moins de 10% dans le grand groupe d'étude – on retrouve chez un des parents un remaniement dans la structure de ses chromosomes. Ce changement est en général 'équilibré', ce qui veut dire que tous les gènes et le matériel chromosomique sont présents chez cette personne qui est, par ailleurs, en bonne santé.

La présence d'une telle modification augmente cependant le risque d'avoir potentiellement un autre enfant atteint. Il est conseillé, en cas de désir de nouvelle grossesse, de prendre rendez-vous avec un généticien pour discuter de cette situation particulière.

Comment puis-je savoir quelle sera l'atteinte de mon enfant ?

Parmi les anomalies chromosomiques rares, le syndrome de Jacobsen fait partie de celles qu'on a le plus investiguées récemment. Grâce à une grande étude publiée en 2004 et basée sur l'analyse de 110 personnes atteintes, on connaît maintenant de manière assez précise les effets et l'histoire naturelle de ce problème chromosomique. Tout de même, cela reste encore un petit nombre et il n'est pas impossible qu'au fur et à mesure qu'on posera ce diagnostic, on identifiera un certain nombre de caractéristiques qui ne concerneront qu'une minorité de personnes.

Par ailleurs, il est très probable que les personnes ayant perdu un segment très petit de chromosome

Problèmes médicaux

■ Troubles de la coagulation

On pense que tous les enfants avec une délétion terminale 11q ont un problème de coagulation sanguine qu'on appelle en terme médical le syndrome de Paris Trousseau. Ceci va les rendre susceptibles à faire facilement des bleus ou à avoir des hématomes, par exemple lors de prises de sang ; ils risquent aussi d'avoir des hémorragies internes. Même saigner du nez peut leur faire perdre beaucoup de sang.

Le problème se pose à deux niveaux – à la naissance, les bébés ont d'une part un taux de plaquettes sanguines (ce sont elles qui aident le sang à coaguler) trop bas, ce qu'on appelle une thrombocytopénie. D'autre part, même lorsque le niveau des plaquettes sanguines atteint la normale, ce qui se produit normalement pendant l'enfance, il persiste une anomalie de leur fonction. Le dysfonctionnement plaquettaire est de sévérité très variable - il peut être à peine discernable ou représenter un danger vital - mais les enfants avec le syndrome de Jacobsen ont un risque de saignement important leur vie durant.

Ceci signifie que des plaquettes sanguines doivent être disponibles pour transfuser les enfants avec ce syndrome qui doivent subir un acte chirurgical ; ils ne devraient pas prendre de médicaments qui interfèrent avec la fonction plaquettaire, dont l'ibuprofène ; on devrait par ailleurs leur prescrire un spray nasal de desmopressine/vasopressine (nom commercial variable selon les pays), car ceci peut accélérer la formation du caillot sanguin lors d'un saignement important.

■ Problèmes cardiaques

A peu près la moitié des bébés avec un syndrome de Jacobsen naissent avec une malformation cardiaque qui nécessitera probablement une opération chirurgicale. Il s'agit le plus souvent d'une communication entre les deux ventricules (cavités inférieures du cœur), ce qui est appelé en terme médical une communication interventriculaire (ou, en abrégé, une CIV). Il peut également y avoir des anomalies de la partie gauche du cœur (celle d'où le sang part en direction du corps) et qui touche fréquemment l'aorte, l'artère principale qui sort du ventricule gauche. La forme la plus sévère est connue sous le nom d'hypoplasie

Comportement

La première étude formelle du comportement chez les personnes avec une délétion 11q terminale est en cours. Jusqu'à ce qu'elle soit terminée, les informations disponibles proviennent de l'expérience rapportée par les familles. Le tableau est très varié et plusieurs parents signalent que leur enfant a tendance à avoir des troubles du comportement. Certains ont un comportement difficile à gérer et ont tendance à chercher l'attention. D'autres peuvent avoir des crises impressionnantes de mauvaise humeur, mais celles-ci, comme d'ailleurs les autres phénomènes d'agressivité, ont tendance à diminuer avec l'émergence du langage. Certains enfants développent des manies (comme par exemple déchirer de manière répétitive du papier ou d'autres objets). On pourrait parfois leur coller l'étiquette d'autisme (ou de traits autistiques) et on pose souvent chez ces enfants le diagnostic d'un trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention (THADA). De façon générale, les enfants semblent avoir un comportement plus facile dans un environnement structuré et on a l'impression qu'ils sont plus à l'aise avec des adultes qu'avec des enfants de leur âge. Les familles ne devraient pas hésiter à demander une aide spécialisée précoce si elles ont du souci pour le comportement de leur enfant, en particulier s'il se met à frapper ou mordre d'autres enfants ou si des manies gênantes s'installent au quotidien.

Développement moteur

Les enfants avec un syndrome de Jacobsen atteindront les étapes du développement psychomoteur légèrement plus tard que les autres enfants - mais ils les atteindront. Tant les données du grand groupe d'études mentionné ci-dessus que les informations provenant des
fichiers d'*Unique* montrent que tous les enfants ont appris à marcher. Pour y parvenir, il a souvent fallu attendre l'amélioration de l'hypotonie musculaire initialement présente et certains enfants ont également eu besoin d'interventions orthopédiques spécifiques pour régler des problèmes tels qu'un pied bot ou un raccourcissement du tendon d'Achille et/ou des muscles des mollets.

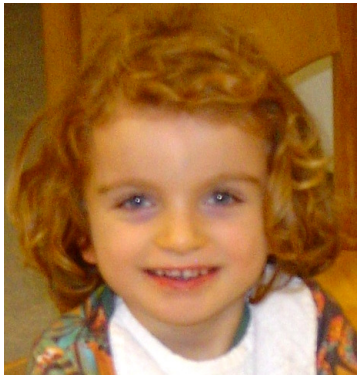
L'utilisation des mains et leur coordination avec la vision (habileté motrice fine) se développent plus tard que d'habitude, mais, grâce à la mise en place précoce d'une prise en charge spécialisée par des thérapies telles que l'ergothérapie et/ou la psychomotricité, la grande majorité des enfants apprennent à manger et s'habiller tout seuls, à écrire et à utiliser un ordinateur.

11q sont atteintes de manière moins évidente et qu'elles n'ont peut-être pas été diagnostiquées. Pour ces familles, les informations contenues dans cette brochure donnent probablement une image exagérée de la situation. D'un autre côté, pour des bébés ayant ce syndrome et, en plus, une malformation cardiaque très sévère (comme par exemple une hypoplasie du coeur gauche, dans laquelle les cavités et les valves du côté gauche du coeur sont sévèrement sous-développées) qui ne leur aurait pas permis de survivre par le passé, cette description pourrait être considérée comme trop encourageante. Globalement, les données de cette brochure sont les meilleures disponibles à ce jour.

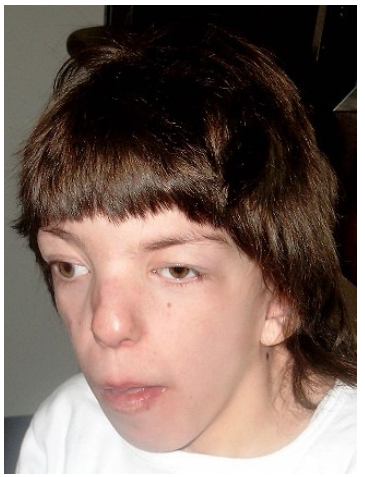
Alimentation et prise de poids

Beaucoup de bébés n'ont pas envie de téter et ont des difficultés à coordonner la succion avec la déglutition. Certains ont également ce qu'on appelle un reflux (gastro-oesophagien), c'est à dire que le contenu de l'estomac remonte dans l'œsophage. La plupart des difficultés alimentaires sont le résultat d'un tonus musculaire diminué et d'une immaturité de la coordination neuromusculaire : ceci s'améliore soit avec l'âge, soit après chirurgie cardiaque chez les bébés avec une malformation à ce niveau (cf. problèmes cardiaques, ci-dessous).
Les bébés ayant un reflux sévère qu'on n'arrive pas à contrôler par un positionnement adéquat lors des repas, en les faisant dormir dans un

2 ans
Une intervention chirurgicale peut corriger la ptose



5 ans



13 ans

3 ans

11 ans

14 ans

lit incliné et en leur donnant certains médicaments, peuvent bénéficier d'une opération chirurgicale appelée fundoplication: celle-ci vise à améliorer le fonctionnement de la valve située à l'extrémité inférieure de l'oesophage. On peut également remédier transitoirement à ces difficultés chez beaucoup de bébés et d'enfants en bas âge ayant le syndrome de Jacobsen en leur faisant une gastrostomie, opération qui consiste à mettre en place une petite sonde directement dans l'estomac.

Croissance et traits physiques

La plupart des enfants sont petits pour leur âge et pour beaucoup d'entre eux leur taille se situe dans les 5% inférieurs de la population. Chez une partie des enfants très petits, il peut y avoir un déficit d'un type de facteur de croissance appelé IGF-1 (insulin growth factor-1).

On recommande de faire un bilan hormonal chez un pédiatre endocrinologue pour tous les enfants avec syndrome de Jacobsen. Si votre enfant s'avère déficient en cette hormone de croissance, discutez le pour et le contre d'un traitement substitutif avec le spécialiste.

La plupart des enfants ont certains traits physiques un peu inhabituels que vous pouvez peut-être aussi remarquer chez d'autres personnes avec un syndrome de Jacobsen. De ceux qui sont signalés le plus souvent, il y a par exemple des oreilles un peu plus basses que d'habitude, une saillie au milieu du front (causée par la fermeture prématurée de la suture crânienne située entre les deux os du front, ce qu'on appelle en jargon médical une

trigonocéphalie), un écartement plus marqué des yeux (hypertélorisme), une base du nez relativement large, des coins de la bouche tournés vers le bas, des paupières supérieures bien remplies ou qui ont tendance à recouvrir partiellement les yeux (ptose), un repli de la paupière supérieure qui masque l'angle interne des fentes palpébrales (épicanthus) et une circonférence crânienne petite.

La plupart de ces caractéristiques physiques ont tout au plus une importance esthétique, mais ne représentent pas en soi un problème de santé. On peut corriger une trigonocéphalie sévère par une opération chirurgicale (craniotomie) qui consiste à séparer les os du crâne fusionnés; de même, il est possible d'améliorer chirurgicalement une ptose palpébrale trop marquée, afin de garantir un développement normal de la vision.

Apprentissage

La plupart des enfants avec un syndrome de Jacobsen apprennent plus lentement que leurs congénères qui suivent une classe traditionnelle et ils ont classiquement des difficultés légères à modérées d'apprentissage. Quelques enfants apprennent comme les autres et c'est possible qu'il y ait un lien entre la taille de la délétion et les capacités intellectuelles. En fait, le spectre des compétences d'apprentissage est très varié : c'est pourquoi il est recommandé de faire une évaluation détaillée du développement psychomoteur, ceci afin d'identifier les forces et les faiblesses de l'enfant et de construire un projet éducatif adapté à chaque situation individuelle. Il faut être particulièrement attentif au fait que les enfants avec une délétion 11q ont souvent une capacité d'attention relativement courte et une tendance à être facilement distraits, ceci d'autant plus dans un environnement d'apprentissage mal structuré.

Langage

Le développement du langage est le plus souvent retardé et les enfants peuvent bénéficier d'une aide sous la forme de moyens de communication alternatifs (tels que des pictogrammes ou un langage des signes) jusqu'à ce qu'ils puissent exprimer leurs besoins et leurs sentiments. La grande majorité de personnes avec un syndrome de Jacobsen apprennent à parler et certains couramment. Cependant, ceci n'est pas possible pour tous et beaucoup d'enfants ont une compréhension (langage réceptif) nettement meilleure que ce qu'ils peuvent exprimer par des mots (langage expressif).