Unique

Understanding Chromosome & Gene Disorders

Microdélétions 16p11.2

rarechromo.org

Sources & références

Les informations contenues dans ce livret sont tirées de la littérature médicale publiée sur les personnes ayant une délétion 16p11.2. Le nom de l'auteur et la date de publication sont indiqués pour vous permettre de rechercher les résumés ou les articles originaux sur Internet dans PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed). Si vous le souhaitez, vous pouvez obtenir la plupart des articles auprès de *Unique*. Ce livret s'appuie aussi sur les informations de la base de données Decipher (decipher.sanger.ac.uk) et sur la base de données de *Unique*. Quand ce livret a été publié, *Unique* avait 40 membres avec une délétion 16p11.2 et Valentin APAC, 28 familles. (Hernando 2002; Rosenberg 2006; Ballif 2007; Ghebranious 2007; Kumar 2008; Marshall 2008; Weiss 2008; Battaglia 2009; Bijlsma 2009; Bradley 2009; Glessner 2009; Hempel 2009; McCarthy 2009; Shimojima 2009; Shinawi 2009; Shiow 2009; Bochukova 2010; Fernandez 2010; Girirajan 2010; Walters 2010; Hanson, 2010; Nik-Zainal 2011; Schaaf 2011; Decipher; *Unique*).

Délétions16p

Une délétion du chromosome 16p signifie qu'une partie de l'un des chromosomes a été perdue. Si le matériel chromosomique manquant contient des gènes avec des informations importantes pour le cerveau ou le corps, un retard de développement, des difficultés d'apprentissage, des troubles du comportement et des problèmes de santé peuvent survenir. La manifestation et l'importance de ces problèmes dépendent de la quantité de matériel génétique perdue et de l'endroit où se trouve la délétion.

Gènes et chromosomes

Notre corps est constitué de milliards de cellules. La plupart des cellules contiennent un ensemble complet de dizaines de milliers de gènes. Les gènes portent des messages qui dirigent notre développement ainsi que notre fonctionnement. Les gènes sont portés par des structures appelées chromosomes. Nous avons 46 chromosomes, 23 hérités de notre mère et 23 hérités de notre père, ce qui fait que nous avons 23 paires de chromosomes. À l'exception de 2 chromosomes sexuels (gonosomes, deux X pour une fille et un X et un Y pour un garçon), les chromosomes sont numérotés de 1 à 22 (autosomes), généralement du plus grand au plus petit. Chaque chromosome a un bras court (à gauche dans le diagramme de la page 3) appelé p pour petit en français et un bras long appelé q (à droite). Dans une délétion 16p, du matériel a été perdu sur le bras court de l'un des deux chromosomes 16.

Regardons en 16p

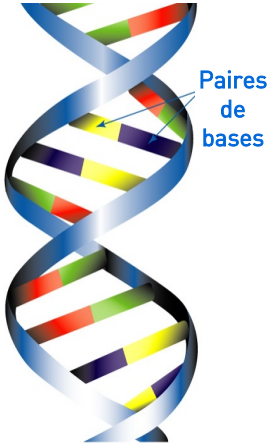
Les chromosomes ne peuvent pas être vus à l'œil nu, mais s'ils sont colorés et grossis au microscope, chacun d'eux a une alternance spécifique de bandes claires et sombres. En regardant les chromosomes de cette manière, il est possible de voir les points où le chromosome s'est cassé et quel matériel chromosomique est manquant, si la partie manquante est suffisamment grande.

Le morceau de chromosome manquant peut être minuscule ou beaucoup plus grand. Si elle est visible au microscope, on parle de délétion. Parfois, la partie manquante est si petite qu'elle ne peut être identifiée qu'à l'aide de nouvelles techniques moléculaires plus sensibles pour l'analyse des chromosomes, telles que la CGH array (puce ADN / ACPA). C'est ce qu'on appelle une microdélétion.

Les délétions plus petites comportent normalement moins de gènes et les techniques moléculaires peuvent généralement montrer si des gènes particuliers ou des morceaux de gènes sont présents ou non. Dans le diagramme de la page 3, vous pouvez voir que les bandes chromosomiques sont numérotées vers l'extérieur à partir du point où le bras court rejoint le bras long (le centromère). Dans une délétion 16p, le chromosome s'est cassé en 2 endroits, en perdant le matériel compris entre eux.

Syndrome microdélétionnel 16p11.2

Les personnes ayant une microdélétion 16p11.2 ont perdu une petite quantité d'ADN d'un de leurs chromosomes. En général, les personnes atteintes d'une microdélétion 16p11.2 appartiennent à l'un des 3 groupes suivants :



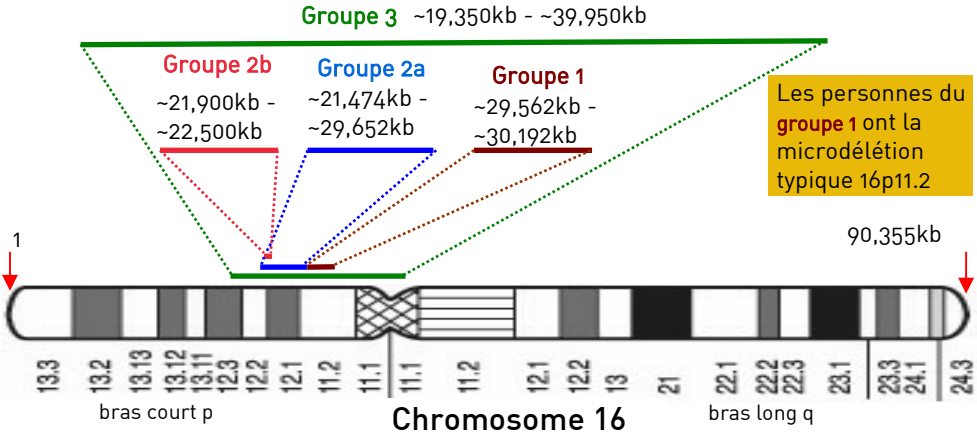
Groupe 1 : microdélétion typique d'environ 550.000 paires de bases (550 kb) de la bande 11.2 du bras court du chromosome 16. Les paires de bases sont les substances chimiques de l'ADN qui forment comme des « barreaux » d'une échelle, de sa structure en forme de double hélice. Les paires de bases manquantes se situent généralement entre 29.562.499 et 30.192.499. Ces chiffres indiquent une position sur le chromosome 16 entre la position 1 (l'extrémité du bras court) et la position 90.354.753 (l'extrémité du bras long). Environ 25 gènes connus sont inclus dans le matériel perdu. Nous savons ce que font certains d'entre eux, mais pas tous. Voir pages 4-16

Groupe 2 : délétion de tailles variables, ne chevauchant pas la microdélétion typique, mais provenant de la région qui la touche et qui est plus proche de l'extrémité du bras court du chromosome 16. Voir pages 16-23

Groupe 3 : délétion plus importante, y compris la microdélétion typique. Voir pages 23-26

Quelle est la fréquence d'une microdélétion 16p11.2 ?

La perte ou le gain de matière en 16p11.2 est de plus en plus reconnu comme l'une des anomalies chromosomiques structurelles les plus courantes. La microdélétion 16p11.2 a été constatée chez environ 1 personne sur 100 souffrant d'autisme, chez environ 1 personne sur 1.000 souffrant d'un trouble du langage ou d'un trouble psychiatrique et chez environ 3 personnes sur 10.000 dans la population générale (Weiss 2008 ; Bijlsma 2009).



Les chiffres de ce diagramme se réfèrent à la structure du génome humain 19 (hg19 ; voir page 4 pour plus de détails). Le compte-rendu de votre enfant peut se référer à une autre structure du génome humain. Veuillez contacter *Unique* ou votre spécialiste en génétique pour toute aide à la compréhension du rapport.

Résultats de la puce ADN ou ACPA

Dans le passé, les chromosomes étaient directement visualisés sous un microscope très puissant. La microdélétion typique 16p11.2 est trop petite pour être détectée par cette méthode. Elle est généralement diagnostiquée par une analyse moléculaire telle que la CGH array, aussi appelée puce à ADN/ACPA.Votre généticien ou conseiller génétique pourra vous indiquer les points où le chromosome s'est cassé. Il est probable que les résultats indiquent quelle que chose telle que :

arr[hg19] 16p11.2(29673954-30198600)x1 dn

arr L'analyse a été effectuée par puce ADN/ACPA.

hg19 Human Genome build 19. C'est la séquence d'ADN de référence à laquelle les numéros de paires de bases se référent. Au fur et à mesure que de nouvelles informations sur le génome humain sont trouvées, de nouvelles cartes du génome sont établies et les numéros des paires de bases sont mis à jour.

16p11.2 Un changement a été constaté dans la bande 16p11.2.

(29673954-30198600)x1

La 1ère paire de bases (les substances chimiques de la molécule d'ADN qui forment comme des « barreaux » d'une échelle, ayant la forme d'une structure à double hélice, comme dans l'image de la page 3) qui est manquante, est le numéro 29.673.954 - La dernière paire de bases manquante est le numéro 30.198.600. soustrayez le 1er numéro du 2nd et vous obtenez 524.646. Dans certains comptes-rendus cliniques en16p, le 1er nombre est plus grand que le 2nd. Dans ce cas, il suffit de soustraire le plus petit chiffre du plus grand. Le résultat est le nombre de paires de bases qui manquent.

x1 Signifie qu'il n'y a qu'une seule copie de ces paires de bases, et non les 2 habituelles - une sur chaque chromosome 16.

de novo *ou* dn La délétion s'est produite *de novo* [ou comme un « nouvel événement »]. Le caryotype des parents a été vérifié et aucune délétion ou autre remaniement chromosomique n'a été trouvé en 16p11.2. Il est très peu probable que la délétion soit héritée et elle s'est très certainement produite pour la 1ère fois dans cette famille avec cet enfant.

Groupe 1 : syndrome microdélétionnel 16p11.2

Certaines personnes ayant la microdélétion typique partagent des caractéristiques similaires. Celles-ci s'ajoutent au syndrome émergent connu sous le nom de syndrome de microdélétion 16p11.2. Il reste beaucoup à découvrir, mais les points suivants sont relativement clairs.

- Les caractéristiques les plus courantes sont les suivantes :
  - un retard dans le démarrage de la parole et dans le développement du langage ;
  - un retard de développement ou difficultés d'apprentissage. Le retard de développement est plus susceptible d'affecter les capacités de réflexion et de langage que la motricité ;
  - une susceptibilité accrue à l'autisme ou à un trouble du spectre autistique ;
  - des traits faciaux ou physiques atypiques, très mineurs ;
  - un faible tonus musculaire chez les bébés ;
  - une tendance au surpoids ;
  - dans quelques cas, une épilepsie.
- Les manifestations cliniques varient, même au sein d'une même famille. Elles n'affectent pas tout le monde et peuvent être plus ou moins évidentes chez un individu.

- Les personnes atteintes de la microdélétion 16p11.2 n'ont généralement pas de malformations congénitales majeures.

- Certaines personnes n'ont pas de manifestation clinique apparente lié à leur micro-délétion 16p11.2. Elles n'ont pas de difficultés d'apprentissage, de langage ou de développement.
- Les femmes et les hommes qui sont porteurs d'une microdélétion 16p11.2 peuvent la transmettre à leurs enfants. La microdélétion peut s'exprimer chez l'enfant différemment que chez son parent.

Y a-t-il des personnes avec une délétion 16p11.2 qui sont en bonne santé, qui n'ont pas de problèmes médicaux majeurs ou de malformations congénitales et qui se sont développées normalement ?

Oui, il y en a. Lorsque les parents de 14 personnes ayant la délétion ont fait analyser leurs chromosomes, 3 parents tout à fait normaux et en bonne santé (2 mères, 1 père) avaient la même microdélétion 16p11.2 que leur enfant atteint. Dans une autre étude, 2 personnes sur une population générale de près de 19.000 personnes présentaient la microdélétion 16p11.2. *Unique* a des familles atteintes de microdélétion dont les parents et les enfants sont en bonne santé, mais aussi des enfants ayant un retard de développement (Weiss 2008 ; Bijlsma 2009 ; Glessner 2009 ; Shinawi 2009 ; *Unique*).

Retard dans le démarrage du langage

Un retard de la parole et du langage est courant et peut être le 1er signe d'un retard de développement. Les parents peuvent remarquer que leur bébé ne babille pas ou que leur enfant ne dit pas de mots. Ce retard affecte particulièrement le langage expressif, la compréhension étant relativement préservée. Le retard de la parole peut exister indépendamment de toute difficulté d'apprentissage. 20 membres de *Unique* sur 26 présentaient un retard de langage évident. Les enfants ont dit leurs 1ers mots compréhensibles entre 12 mois et 7 ans et les mots peuvent apparaître encore plus tard. Chez les membres de *Unique*, l'apparition de phrases s'étale de 2 à 12 ans. Les difficultés d'articulation des consonnes étaient courantes et pouvaient être persistantes, en particulier lorsque les enfants étaient fatigués ou pressés. Les familles ont constaté que signer simultanément pouvait aider un enfant qui parlait, mais n'était pas compris (Ghebrianous 2007 ; Weiss 2008 ; Bijlsma 2009 ; Shinawi 2009 ; *Unique*).

❝ Elle utilise maintenant des phrases de 2 ou 3 mots. Elle a des difficultés à dire s, r, w et tout ce qui utilise la langue à l'avant de la bouche.- *2 ans 5 mois*

❝ Quand la parole ne vient pas, on apprend de nouvelles façons de communiquer et un sourire très fugace de sa part peut me faire sourire pendant des heures. Elle n'avait pas de mots articulés, seulement des sons, quand elle avait 3 ans ½. Dans les 9 mois suivants, elle prononçait les voyelles, signait un peu et faisait des gestes - *4 ans ¼*

❝ Son principal retard concerne son langage expressif. À presque 4 ans, il ne disait que 4 ou 5 mots et quelques nouveaux sons émergeaient, mais il utilisait le langage des signes Makaton pour ses mots-clés. À 4 ans, il commençait à vocaliser, mais il avait du mal à prononcer les consonnes avant les voyelles et les mots multi-syllabiques - *4 ans ¾*

❝ Nous avons remarqué les 1ers signes de retard de parole à 18 mois. Aujourd'hui, il communique en utilisant des gestes, en pointant et des mots. Il peut y avoir beaucoup de différences entre sa compréhension et son expression, et parfois il est frustré, car il sait ce qu'il veut dire, mais ne peut pas mettre les mots ensemble pour le dire. Après 3 ans, son discours était compréhensible, mais il a toujours du mal à dire m, f, v, l et p. Il utilise beaucoup de phrases de 3 mots, de 5 au maximum - *Presque 5 ans*

❝ Elle communique verbalement et elle a fait des phrases de 5/6 mots l'année dernière, mais son discours est très répétitif et obsessionnel, et sa grammaire est mauvaise. - *5 ans*

❝La communication est en marche : il utilise la parole, les signes, les bruits vocaux et, à l'école, des pictogrammes. Il a prononcé ses 1ers mots vers 4 ans, mais ils n'étaient pas clairs avant 5 ans et 10 mois. À 5 ans, il utilisait des phrases de 2/3 mots et occasionnellement des phrases de 4/5 mots à 6 ans ; aujourd'hui encore, il utilise principalement des phrases de 2/3 mots à la fois. Il a du mal à dire les lettres th, s et d, il parle très vite et il est très difficile à comprendre.- *6 ans 10 mois*

❝Il utilise la parole et les signes, le Makaton à la maison et à l'école, il a mélangé ses propres signes à la maison. Il peut parler et utilise beaucoup de mots, il essaie de faire de grandes phrases, mais sans signes, il est difficile à comprendre. Parmi les sons qu'il a du mal à dire, on trouve f, d, s, g, t et p. Mais il siffle depuis des années. Nous étions étonnés qu'il ne puisse pas parler, mais qu'il communique en sifflant. Aujourd'hui, il essaie de siffler des chansons. - *8 ans*

❝À 2 ans, il n'avait pas de mots et il a commencé l'orthophonie, progressant très lentement avec des phrases à partir de 6 ans environ. Maintenant, il parle assez bien et ses phrases sont assez complètes, bien qu'il ait encore quelques problèmes avec les sons (s, sh, j, r, g et l) et la grammaire. Il utilise un langage et des mots simples et s'embrouille en essayant de faire ressortir ce qu'il veut dire. La compréhension a toujours été une force, l'expression une faiblesse : il comprend tout en 2 langues, mais il ne parle que l'anglais. - *8 ans ¼*

❝Nous avons d'abord remarqué son retard de parole à 12 mois et elle a commencé à parler à 3 ans. Elle a maintenant des problèmes de parole trop rapide, de troubles de l'élocution, de son r, d'hyper-nasalité et d'accord verbe-nom. Elle utilise des livres de méthode de lecture Tarby pour ralentir son rythme avec des phrases courtes et en faisant des pauses sur des phrases plus longues. - *9 ans*

❝Son retard de parole a été remarqué pour la 1ère fois lors de son évaluation à 2 ans. Il a fait des bruits vocaux avant 7 ans ; à 12 ans, il a une parole limitée, il utilise des phrases de 2/3 mots et communique aussi avec des signes et une Vocabox. Il trouve le début des mots difficiles à dire. - *12 ans*

Retard de développement

2 personnes sur 3 présentent un certain retard de développement. La forme et la gravité du retard sont individuelles, la parole, la motricité globale et la motricité fine étant affectées de manière variable. Certaines familles décrivent des compétences avancées dans certains domaines, un retard dans d'autres. Tout retard peut se manifester dès la petite enfance, lors des visites de contrôle des tout-petits ou des enfants d'âge préscolaire ou lorsqu'un enfant a des difficultés à suivre à l'école. Une fois le retard confirmé, il est utile de commencer tôt les thérapies, tous les membres de *Unique* faisant des progrès significatifs et certains surmontant entièrement leur retard initial, notamment en matière de mobilité. Ici, des parents de *Unique* décrivent le retard de leur enfant et les 1ers signes qu'ils ont remarqués :

❝Il présentait un retard de développement important qui était visible dès son plus jeune âge. Il a été orienté à 16 mois vers un programme de rééducation précoce, car il n'avait pas de langage expressif et présentait quelques traits autistiques.

❝Elle a commencé à ne plus progresser à partir de 3 mois environ. Elle n'a pas fait de bruit, elle est restée allongée

❝Nous avons d'abord remarqué le retard de communication. Il n'a jamais rampé, mais il s'est assis et a marché dans les temps et même maintenant, alors qu'il a presque 7 ans.

Il n'aime pas ramper. Il ne jouait pas avec les jouets, était très silencieux et se contentait de s'asseoir sans se rapprocher de quelqu'un. Il ne pleurait jamais si quelqu'un d'autre le tenait ou le prenait de mes bras. Nous n'avons pas de contact visuel depuis l'enfance, et il n'a jamais babillé quand il était bébé, il ne faisait que grogner.

❝ C'était un bébé très heureux, mangeant et dormant bien, et il a acquis la motricité globale normalement. À 8 ans, nous pensons qu'il est au niveau d'un enfant de 2 ans plus jeune. Sa conscience de lui-même et de son environnement semble un peu diminuée ; il a une grande tolérance à la douleur et renverse fréquemment des choses.

Motricité

Elle est généralement moins affectée que la réflexion, mais le retard dans la motricité globale du bébé est encore fréquent. Les bébés et les nourrissons peuvent mettre plus de temps pour s'asseoir, ramper et marcher, mais jusqu'à présent, toutes les personnes atteintes de microdélétion ont marché, souvent à peine plus tard qu'un enfant ayant un développement normal. Les enfants de *Unique* se sont retournés entre 1 et 10 mois ; ils se sont assis seuls entre 6 et 12 mois, ils se sont déplacés en rampant ou en se déplaçant sur les fesses entre 7 et 22 mois, ont marché seuls entre 10 mois et 2 ans ½, le plus souvent vers 20 mois, et ils ont monté des escaliers entre 11 mois et 4 ans. Certains bébés se sont d'abord assis avec une posture visiblement « affaissée ». Certains enfants n'ont jamais rampé ou ne l'ont fait que des mois ou des années après avoir appris à marcher. La démarche des jeunes enfants est parfois instable. Certains bébés, mais pas tous, ont un faible tonus musculaire et donnent l'impression de ne pas se tenir dans les bras ; cette hypotonie est l'une des causes de la lenteur de leur progression en motricité globale (Bijlsma 2009 ; Shinawi 2009 ; Unique).

Les descriptions des familles montrent la mobilité à différents âges.

❝ Elle marche, mais continue à tomber et a besoin d'aide dans les escaliers. - *2 ans 5 mois*

❝ Il est très « maladroit » et se fatigue facilement, c'est pourquoi nous utilisons une poussette. - *4 ans*

❝ Elle grimpe à chaque occasion sur n'importe quoi et essaie de sauter. Elle adore nager. - *4 ans ¼*

❝ Gamme d'activité normale. Ses activités préférées sont le trampoline et le vélo. - *Presque 5 ans*

❝ Elle a une motricité normale, mais a mis plus de temps à monter les escaliers en alternant. Elle aime surtout se balancer et nager (pataugeoire). - *5 ans*

❝ Il fait très bien du vélo à 2 roues et a une très bonne coordination œil-main et maîtrise bien les ballons. - *6 ans*

❝ Il tombait beaucoup, il a donc eu des radios des hanches, mais aucune anomalie n'a été trouvée. Il a toujours des problèmes pour monter les escaliers en alternant, mais il se débrouille bien par ailleurs. Il aime surtout jouer à la course-poursuite et nager. - *6 ans 10 mois*

❝Nous avons d'abord remarqué un retard dans la marche. Maintenant, il n'a plus de problèmes pour s'asseoir ou se tenir debout, ou quand il enchaine et monte les escaliers. Il aime nager et a récemment essayé le football à l'école, mais il a eu très peur avec les enfants qui courent vers lui. S'il en a trop fait, il a des douleurs dans les jambes le soir et la nuit, ce qui nécessite des médicaments et des massages. Il utilise un fauteuil roulant pour les longues distances. - *8 ans*

❝Il a une assez bonne coordination œil-main et une bonne maîtrise du ballon, mais il ne peut pas faire de vélo et a des problèmes avec une trottinette. Il court bien, mais a tendance à trébucher beaucoup. Il grimpe, il a développé un bon équilibre et aime nager. - *8 ans ½*

❝Elle se déplace assez bien, mais elle ne court pas vite en raison de son poids. Elle n'avait aucun déficit lors d'une évaluation de kinésithérapie. Son activité préférée est le vélo. - *9 ans*

Motricité fine

Elle peut également être retardée, de sorte que les bébés peuvent être en retard pour saisir et jouer avec les jouets ou pour développer la pince pouce index . Cela varie : la motricité fine de certains enfants n'est apparemment pas affectée, tandis que pour d'autres, elle l'est davantage.

❝Elle a toujours eu une très bonne motricité fine. - *4 ans ¼*

❝Il tient des crayons de couleur au-dessus du papier et ne dessine pas encore avec, mais il commence à utiliser un jouet de dessin magnétique (Megasketcher). - *Presque 5 ans*

❝Elle n'a aucun retard de motricité fine. - *5 ans*

❝Il commence tout juste à utiliser un couteau pour couper des aliments simples comme le poisson, mais il faut lui rappeler d'utiliser une fourchette, car il préfère de loin manger avec ses doigts. - *8 ans ½*

❝Il a des difficultés à tenir les couverts, les crayons et tout ce qui est petit. - *11 ans*

❝Il a été lent à se nourrir et à tenir des stylos. - *12 ans*

Soins personnels

Le niveau des soins personnels que les enfants atteignent est très variable. Les enfants plus jeunes, ceux qui présentent un retard de motricité fine et ceux qui ont des difficultés d'apprentissage plus importantes ont besoin de plus d'aide, d'un enseignement explicite et d'une supervision, tandis que ceux qui ont une bonne motricité fine et des difficultés d'apprentissage moins importantes peuvent devenir assez indépendants en matière de soins personnels.

❝Elle fait tout à sa façon ; elle est très têtue, donc parfois les choses vont mal, mais elle ne vous laisse pas les changer. - *4 ans ¼*

❝Il a besoin d'aide pour s'habiller, en particulier pour les vêtements plus serrés et les pantalons. - *Presque 5 ans*

❝Majoritairement autonome pour les soins personnels. - *5 ans*

❝Il peut s'habiller, mais ne peut pas se laver ou se brosser les dents. Il a besoin d'aide pour les chaussettes, mais peut mettre ses chaussures. - *6 ans 10 mois*

❝Il peut se brosser les cheveux et les dents, mais il faudra le refaire. Il peut s'habiller,

mais n'a aucune notion de l'envers ou de devant derrière. - *8 ans*

❝Il porte des vêtements simples sans boutons ni fermetures éclair et avec des chaussures à velcro. Il peut oublier ses sous-vêtements ou mettre ses vêtements à l'envers. - *8 ans ½*

❝Aucune aide aux soins personnels nécessaire. - *9 ans*

❝Il a besoin d'aide pour la douche et le bain et pour s'habiller, car il a du mal avec les boutons ou les lacets de chaussures. - *11 ans*

❝Il est autonome en matière de soins personnels. - *15 ans*

Propreté

L'apprentissage de la propreté est généralement quelque peu retardé, la plupart des familles de *Unique* déclarant que leurs enfants sont propres le jour à l'âge scolaire et la nuit vers 10 ou 11 ans.

Quelques difficultés d'apprentissage

Il existe un large éventail de besoins en matière de soutien à l'apprentissage. En général, les capacités vont de normales à un léger retard. Certaines personnes n'ont aucune difficulté d'apprentissage ; quelques personnes sont douées dans certains domaines d'apprentissage ; au sein de *Unique,* un enfant a un QI de 135. D'autres ont des difficultés d'apprentissage spécifiques ; peut-être le groupe le plus important a-t-il un niveau de difficulté qui serait décrit comme limite, « normal lent » ou léger, avec un QI testé entre 60 et 79 ; et d'autres ont des difficultés d'apprentissage plus importantes, allant de modérées à graves, et ont besoin de plus de soutien.

Les informations fournies par *Unique* suggèrent que l'apprentissage des langues peut être spécifiquement affecté, les mathématiques et l'art étant relativement épargnés. Toutefois, cela n'est pas vrai pour tous, et certains enfants ont des compétences linguistiques avancées.

Certains enfants fréquentent une école ordinaire, d'autres sont suivis en orthophonie, d'autres encore en école pour enfants ayant des besoins d'éducation spécialisée, d'autres encore en unité pour enfants souffrant de troubles du spectre autistique. Selon les écoles, certains enfants commencent leur éducation dans un cadre ordinaire, passant à un environnement d'apprentissage plus favorable dès l'âge de 7 ans ou pour terminer leurs études secondaires (Ghebrianous 2007 ; Weiss 2008 ; Bijlsma 2009 ; Fernandez 2010 ; Decipher ; *Unique*).

❝Elle apprend à son rythme, avec patience, beaucoup de gestes, de câlins et d'encouragements. Elle aime faire les choses en groupe et reconnaît M pour maman et T pour son propre nom. - *4 ans ¼*

❝Son niveau de difficulté d'apprentissage n'est pas encore connu, mais il n'est pas au niveau de ses pairs. Il fréquente un jardin d'enfants et nous essayons d'en faire plus à la maison, mais il n'est pas coopératif. Il peut dessiner des visages et des voitures et aime la télévision, les ordinateurs, les jeux vidéo, la Playdoh et, dans une certaine mesure, jouer avec les autres. - *Presque 5 ans*

❝En termes de développement, il a environ 3-4 ans et peut lire des livres simples, mais trouve l'écriture particulièrement difficile. Il déteste écrire et colorier, mais il peut écrire son propre nom et taper son nom et celui de sa sœur à l'aide d'un clavier. Il suit le programme « Écriture manuscrite sans larmes ». - *6 ans 10 mois*

❝Il fréquente une école spécialisée et se trouve dans une classe avec 2 assistants. Il fait toujours de gros efforts, mais il a des problèmes en lecture, écriture, en mathématiques et informatique. S'il échoue, il hésite à réessayer. Il apprend mieux par la pratique, en voyant et en ressentant ce dont parle la classe. Il peut écrire son propre nom et prénom et peut dessiner des personnes, des trains, des voitures, etc. Il apprend le clavier à l'école et est doué avec une souris. - *8 ans*

❝Il va dans une très petite école publique qui propose un apprentissage individuel pour un an, mais sans soutien scolaire. Son professeur dit que la lecture et les mathématiques sont au niveau de la classe et que l'orthographe - qu'il trouve particulièrement difficile - est en dessous. Au fur et à mesure que les choses deviennent plus difficiles, il prend de plus en plus de retard, mais il lit des livres simples, aime les chiffres et c'est un artiste, dessinant des images principalement abstraites. Il apprend mieux quand c'est amusant et dans un mode d'enseignement strict et encourageant, mais pas trop insistant. - *8 ans ½*

❝Elle a actuellement la capacité d'un enfant de 6 ans. Elle fréquente une école primaire ordinaire où elle trouve l'anglais particulièrement difficile. Elle lit des livres simples pour la petite enfance et écrit avec soin, mais cela n'a pas de sens. Elle aime écrire, dessiner et colorier des images. - *Presque 10 ans*

❝Il fréquente une école de SLD (school learning difficulties : difficultés d'apprentissage scolaire – équivalent d'une ULIS en France, Unité Locale d'Inclusion Scolaire) avec une aide humaine individualisée. Il est prêt à apprendre et se trouve en phase 1 de lecture et d'écriture et peut écrire des mots familiers comme maman, papa, nan. - *12 ans*

❝Il a des difficultés d'apprentissage légères et se trouve dans une classe de soutien dans une école secondaire ordinaire. Il est bon en musique, mais a plus de difficultés en anglais, en mathématiques et en sciences et il manque de confiance en lui. Il a un niveau de lecture de 8 ans et 8 mois et il a un secrétaire pour les examens, car il n'écrit pas très bien. - *15 ans*

Influence sur la susceptibilité à l'autisme ou aux troubles du spectre autistique

La microdélétion 16p11.2 typique se retrouve plus souvent chez les enfants et les adultes diagnostiqués comme autistes ou atteints d'un trouble du spectre autistique, tel que le syndrome d'Asperger, que dans la population générale. Cependant, toutes les personnes atteintes de microdélétion ne sont pas autistes, peut-être 1 sur 3 à 1 sur 5. Les garçons sont plus susceptibles d'être touchés et affectés sérieusement. 7 membres de *Unique* sur 26 ont des caractéristiques autistiques, dont 5 garçons, mais 1 seul a eu un diagnostic formel d'autisme.

On pense actuellement que le fait d'avoir la microdélétion augmente le risque d'autisme, mais n'en est pas nécessairement la cause. L'hypothèse probable est qu'un réseau de gènes dans la région de la microdélétion est interrompu, ce qui peut entraîner des changements dans le développement du cerveau, qui peut se manifester par un retard de développement ou de l'autisme. Ces gènes comprennent des gènes impliqués dans la communication et l'interaction intracellulaires (Kumar 2008 ; Marshall 2008 ; Weiss 2008 ; Bijlsma 2009 ; Glessner 2009 ; Mefford 2009 ; Shinawi 2009 ; Fernandez 2010 ; Decipher ; *Unique*).

Traits faciaux ou physiques atypiques mineurs

Les enfants et les adultes ayant une microdélétion 16p11.2 ne se ressemblent pas particulièrement et il n'y a pas de similitudes de traits faciaux ou physiques reconnaissables, comme c'est le cas dans d'autres anomalies chromosomiques. Cependant, une tête exceptionnellement grosse a été trouvée dans une série, les enfants ayant une microduplication 16p11.2 ayant en revanche une petite tête. Au sein de *Unique*, environ le nombre d'enfants ayant une tête de taille moyenne est le même que celui d'enfants ayant une grosse tête, et 2 enfants ont une petite tête. Dans une série, les enfants et les adultes ayant une microdélétion 16p11.2 avaient certains traits faciaux en commun, notamment un front large, un menton et une mâchoire inférieure de petite taille, des yeux largement espacés et une face plate.

Cela ne s'est que partiellement vu dans la série de *Unique*, avec 7 sur 18 ayant un front large, un petit menton et une petite mâchoire inférieure, 2 sur 17 rapportant des yeux largement espacés et 1 sur 17 une face plate.

Parmi les autres caractéristiques faciales légèrement inhabituelles, on peut citer des yeux petits, parfois obliques en bas et en dehors, des paupières tombantes (ptose), des petits plis de peau aux coins intérieurs des yeux, un petit nez, des oreilles de forme inhabituelle (droites et pointues) implantées basses sur le côté de la tête, une lèvre supérieure fine, la mâchoire inférieure en retrait de la mâchoire supérieure, un cou épais et large.

Parmi les autres caractéristiques physiques inhabituelles mentionnées, les orteils palmés [généralement les orteils 2 et 3] sont particulièrement fréquents. Parmi les autres caractéristiques affectant les pieds, citons les petits orteils séparés, les ongles d'orteil de forme inhabituelle, des orteils en griffes, les orteils en dessous ou se chevauchant. Les caractéristiques inhabituelles des mains comprennent un seul pli palmaire, de très petites mains avec des doigts courts, des doigts légèrement palmés, des doigts de forme inhabituelle [pointus, effilés, trapus], des 5èmes doigts incurvés, des coussinets fœtaux [coussinets sur la surface intérieure des bouts de doigts qui disparaissent généralement à la 15ème semaine de gestation]. (Kumar 2008 ; Bijlsma 2009 ; Shinawi 2009 ; Decipher ; *Unique*).

Une tendance à la surcharge pondérale

Une tendance au surpoids et à l'obésité a été identifiée chez près de la moitié des enfants et des adultes ayant une microdélétion 16p11.2. Cela fait de cette microdélétion, la 2ème cause génétique la plus courante de l'obésité. La surcharge pondérale peut suivre une période durant laquelle l'enfant a eu du mal à grossir malgré une bonne alimentation. Le poids est variable pendant l'enfance et certains enfants sont petits et minces, mais l'obésité suit au plus tard à l'âge adulte. Les moins de 2 ans ne sont pas concernés ; les enfants peuvent être en surpoids ou obèses ; les adolescents et les adultes obèses. À l'âge de 28 ans, des jumeaux ayant une microdélétion 16p11.2 avaient une taille similaire à celle de leur frère non atteint et pesaient beaucoup plus lourd (84-88 kg contre 71 kg).

Un gène candidat possible - SH2B1- positionné à 28,73-28,95 Mb a été identifié, bien que d'autres gènes jouent très probablement un rôle. Dans une étude, les enfants qui ont perdu une copie de ce gène ont rapidement pris du poids durant leur enfance, la majorité de leur prise de poids étant due à de la graisse. Ils avaient tendance à manger beaucoup trop et présentaient des niveaux d'insuline élevés, avec une résistance marquée à celle-ci. Dans l'ensemble, la croissance ne semble pas être affectée.

L'expérience de *Unique* est que 9 enfants sur 15 avaient une tendance marquée à prendre du poids. L'augmentation rapide du poids s'est produite à différents âges entre 2 et 7 ans.

5 des 9 enfants ont un gros appétit et un autre enfant sans problème de poids a un « appétit féroce » ; chez les 3 enfants dont les niveaux d'insuline ont été contrôlés, ils n'étaient pas élevés. Dans 3 familles sur 5, les parents ont également un problème de poids.

Connaître la tendance possible au surpoids peut aider les parents à essayer de garder leur enfant en bonne santé. Des familles de *Unique* ont essayé de contrôler le poids de leur enfant en surveillant sa consommation de nourriture et de boissons et en intégrant l'exercice physique au quotidien ; notamment en limitant les aliments riches en graisses et en calories, en utilisant des substituts à faible teneur en graisse, en mettant la nourriture hors de portée et en limitant la consommation de sucre et d'amidon. Le dépistage de l'hypertension (pression artérielle élevée) et du diabète est recommandé chez les enfants et les adultes en surpoids ou obèses (Ghebrianous 2007 ; Bijlsma 2009 ; Bochukova 2010 ; Perrone 2010 ; Walters 2010 ; Decipher ; *Unique*).

❝ Il est difficile de contrôler ce qu'il mange en ce moment, car il a parfois des préférences pour la nourriture croustillante, rien de pâle ou de trop coloré ; parfois il réclamera bruyamment à manger. - *Presque 5 ans*

❝ Il est extrêmement actif et bien qu'il apprécie la nourriture, il ne mange pas en grande quantité, mais son poids est difficile à contrôler. - *9 ans*

❝ Il continuerait de manger s'il y était autorisé. - *12 ans*

❝ Bébé, j'ai eu du mal à prendre du poids, puis en vieillissant, j'ai eu du mal à ne pas en prendre. - *Adulte*

Dans quelques cas, une épilepsie

En général, les personnes ayant une microdélétion 16p11.2 sont en bonne santé. Il n'est pas certain que les crises d'épilepsie soient plus fréquentes que chez d'autres enfants ayant un développement normal. Les données montrent que 25 % des personnes – plus dans certaines séries - souffrent ou ont souffert d'épilepsie, mais il est prouvé que les crises sont bien contrôlées par des médicaments et ont tendance à disparaître ou à s'atténuer pendant l'enfance. L'épilepsie se développe entre la petite enfance et la puberté, les crises d'un groupe commencent au cours de la 1ère année de vie. Des frères jumeaux ont chacun développé des crises entre 11 et 13 ans. Sur 25 membres de *Unique*, 9 ont eu des crises, bien que 3 enfants n'aient eu que des convulsions fébriles [avec une température élevée] sans signe d'épilepsie à l'âge de 10 ou 11 ans. Le schéma et l'âge d'apparition des crises chez les autres enfants étaient variés. 2 enfants ont eu des convulsions avec des électroencéphalogrammes (EEG) apparemment normaux. Aucune famille n'a signalé que les crises de leur enfant étaient difficiles à contrôler (Ghebrianous 2007 ; Bijlsma 2009 ; Shinawi 2009 ; Decipher ; *Unique*).

Comportement

Dans un groupe de 16 enfants ayant la microdélétion 16p11.2, 6 avaient un problème de comportement tel qu'un trouble de l'attention avec hyperactivité [TDAH] (Shinawi 2009). Une autre étude portant sur 21 patients ayant une délétion 16p11.2 n'a pas trouvé une incidence élevée d'hyperactivité (Hanson 2010). Un comportement « difficile » était courant dans le groupe de *Unique*, trouvé chez 12 enfants sur 22 et pour 2 enfants, ce fut la raison de la recherche d'un diagnostic ; mais 8 enfants sur 22 n'ont montré aucun comportement « problématique ». 9 enfants se sont montrés positivement sociables ;
7 ont fait preuve d'une anxiété disproportionnée, dont un cas grave, mais assez bien contrôlé avec le méthylphénidate.

❝ C'est une gentille fille, mais elle est frustrée. Elle n'est pas très sociable les mauvais

jours, mais les bons jours, elle va bien. - *2 ans et 5 mois*

❝Son comportement est changeant, passant d'affectueuse à grincheuse en quelques secondes et peut être très difficile. - *4 ans*

❝Sur le plan social, elle est dans le besoin et peut rebuter ses pairs. Elle est très obsessionnelle si elle sait que quelque chose va se passer, comme rendre visite à quelqu'un ou faire quelque chose. Elle pique facilement une colère : nous traitons cela avec des pauses et de la distraction. - *4 ans ¼*

❝Déjà bébé, il présentait des traits autistiques, bien que ceux-ci aient diminué avec l'âge. Son comportement change avec le temps. En général, il est heureux et extraverti, mais il y a des jours où il est insensible et réticent. Socialement, il est généralement heureux et veut rejoindre les autres. - *4 ans ½*

❝Il essaie d'interagir socialement avec les autres : il peut dire bonjour et excusez-moi. S'il a des problèmes, il peut être très émotif. Son comportement est meilleur, mais il a encore des « moments ». - *6 ans 10 mois*

❝Normalement très heureux et affectueux et m'est totalement dévoué. Je me sens comme la mère la plus aimée au monde. Mais il a un comportement problématique. Il peut être provocateur et très autoritaire ; souvent, c'est comme ça et pas autrement. Il frappe son frère tout le temps et ne peut pas arrêter ses pulsions. On a suggéré un essai de Ritaline, mais nous avons décidé de ne pas le faire. Il est assez sociable, mais il a du mal à suivre les enfants de son âge, alors il s'écarte et joue tout seul. Il est très proche de la nature et aime les animaux. - *8 ans*

❝Heureux mais hyperactif. S'ennuie facilement et devient vilain. - *8 ans*

❝Un petit garçon très heureux. Sur le plan social, il est amical avec tout le monde, il crie et babille auprès des enfants à la piscine, au parc ou dans les magasins, malheureusement, ils ne le comprennent pas. - *8 ans ¾*

❝Elle est polie et bavarde, aimable et drôle. - *9 ans*

❝Assez calme la plupart de la journée, mais semble devenir hyperactif le soir. - *Presque 10 ans*

❝Son comportement est généralement très bon. Les mauvais jours, il peut être agressif, mais il est généralement aimable et attentionné. - *12 ans*

Autres caractéristiques
Vulnérabilité possible aux maladies psychiatriques

Les 1ères données suggèrent que les microdélétions 16p11.2 sont plus fréquentes qu'attendues chez les personnes souffrant de schizophrénie, de trouble bipolaire et de trouble panique, et les duplications de ce même fragment de chromosome peuvent également augmenter la susceptibilité à la schizophrénie (McCarthy 2009). Avant de pouvoir tirer des conclusions définitives, des études plus approfondies sont nécessaires (Weiss 2008).

Sensibilité possible aux infections

Une personne ayant une délétion 16p11.2 sur un chromosome 16 et une mutation du gène CORO1A sur l'autre chromosome 16 avait un déficit immunitaire combiné sévère [DICS] (Shiow 2009). Cela a conduit à recommander que les personnes ayant une délétion 16p11.2 et des infections fréquentes soient testées pour ce type de DICS.

Les infections infantiles peuvent apparaître plus fréquentes et plus importantes chez les enfants ayant un faible tonus musculaire et une anomalie chromosomique. Les infections pulmonaires sont susceptibles d'être plus fréquentes chez les enfants qui ont un reflux gastrooesophagien [RGO] et qu'ils l'inhalent. 5 familles sur 15 (*Unique*) ont déclaré que leur enfant avait eu des infections fréquentes lorsqu'il était bébé ou jeune enfant, mais qu'une déficience immunitaire n'avait pas été recherchée. Les familles ont constaté que les infections devenaient moins fréquentes avec l'âge, comme chez la plupart des enfants au développement normal.

❝Elle est normalement en assez bonne santé, mais lorsqu'elle est malade, elle est très malade. - *2 ans 5 mois*

Grossesse, naissance et nouveau-né

Dans une série de 16 enfants ayant la microdélétion typique, la grossesse fut sans problème et tous sont nés avec une taille en accord avec le terme, à l'exception d'un bébé qui était grand pour le terme. 3 bébés ont dû être ventilés après la naissance et d'autres problèmes ont surgi au cours de la période néonatale, notamment la jaunisse, la polyglobulie [trop de globules rouges], l'hypoglycémie [manque de sucre dans le sang] et une température instable (Shinawi 2009).

Dans une série de *Unique* de 18 grossesses, une mère a souffert de vomissements incoercibles [maladie grave] nécessitant 3 hospitalisations au cours du 1er trimestre, une mère a eu des saignements, pour 2 autres grossesses, il y a eu une menace d'accouchement prématurée, mais elle a été contrôlée à 28-30 semaines et un bébé est né prématurément. Pour une grossesse, la croissance du bébé a été préoccupante à partir de 30 semaines, un retard de croissance a été diagnostiqué chez 3 bébés, la date d'accouchement étant remise en question pour l'un d'eux. Une autre grossesse a été qualifiée de « difficile ». Un bébé est né en urgence par césarienne, après un ralentissement du rythme cardiaque fœtal, un autre a été mis au monde par forceps, après stagnation du travail. 4 bébés atteints de microdélétion sont nés par césarienne de mères atteintes de microdélétion parce qu'elles « ne pouvaient pas accoucher normalement ».

5 bébés sur 15 présentaient une malformation congénitale évidente, y compris une hernie diaphragmatique, une fente palatine, des doigts ou des orteils supplémentaires, un problème cardiaque, un rein malformé, des côtes inférieures soudées, une sténose du pylore (Shinawi 2009). Des anomalies de développement de l'utérus et de la colonne vertébrale sous la forme d'une syringomyélie (une zone remplie de liquide dans la moelle épinière qui l'endommage) ont également été décrites (Nik-Zainal 2011 ; Schaaf 2011).

Dans la série de *Unique*, un seul bébé avait une malformation congénitale majeure (problèmes cardiaques), mais 5 autres bébés avaient des anomalies mineures, notamment une marque à l'oreille, une tache de naissance dans le bas du dos ou sur la nuque, un 3ème orteil petit et non formé et un œil petit et collé. Un bébé a d'abord souffert d'hypoglycémie et 2 ont eu la jaunisse, dont l'une a persisté pendant 2 mois.

Le poids à la naissance variait entre 2,640 kg et 3,800 kg.

2 bébés ont bénéficié de soins néonatals, l'un d'eux ayant eu des problèmes respiratoires. La plupart des bébés sont rentrés chez eux 2 à 3 jours après l'accouchement, mais les bébés qui ont eu besoin de soins néonatals ont été hospitalisés pendant 1 à 5 semaines.

❝ Il ne bougeait même pas lorsque l'infirmière essayait de le réveiller pour des photos en lui frottant le dessous des pieds avec un linge froid.

Alimentation

Environ la moitié des 16 bébés ont eu de légers problèmes d'alimentation au cours de leurs 1ères semaines ou de leurs 1ers mois (Shinawi 2009). L'expérience de *Unique* en témoigne : certains bébés ont été nourris au sein ou au biberon sans problème, tandis que d'autres ont eu du mal à prendre le sein, à coordonner la succion avec la déglutition et ont eu du mal à prendre au biberon, perdant du poids au début. Certains bébés se nourrissaient mieux avec une tétine conçue pour les prématurés ou une tétine à gros trous, mais ne prenaient encore que de très petites quantités de lait. Certains bébés ont eu besoin d'une alimentation par sonde, soit au début avant de passer au biberon, soit s'ils n'ont pas pris de poids de manière satisfaisante. Un enfant est nourri par gastrostomie. Un bébé avait un retard de croissance [une différence de la prise de poids significative par rapport aux autres bébés du même âge] et a été suivi à l'hôpital pendant 2 semaines. Certains bébés étaient souvent malades, vomissant leur nourriture et ont été mis à des aliments non laitiers ou ont eu besoin d'épaississants pour maintenir le lait dans l'estomac. Le sevrage présentait des difficultés supplémentaires, soit parce que les bébés prenaient de très petites quantités de nourriture, soit parce qu'ils étaient réticents à mâcher ou encore parce qu'ils avaient des hauts le cœur et vomissaient.

En général, le développement de l'alimentation était retardé, certains enfants d'âge préscolaire continuant à manger principalement avec les doigts.

Certains enfants ont ensuite développé un grand appétit et ont pris du poids très rapidement (voir pages 11-12) (*Unique*).

❝ Elle ne prenait pas le biberon, elle criait. Les professionnels ont ignoré mes inquiétudes. Elle a toujours des problèmes de mastication. - *2 ans 5 mois*

❝ Une fois à la maison, il a crié constamment pendant des semaines. Le pédiatre ne pensait pas qu'il avait des reflux et nous lui avons donné des gouttes de Siméthicone, pensant que c'était des coliques. Maintenant, nous pensons qu'il s'agit plus de problèmes sensoriels que de reflux.

Bébés

Une sténose du pylore est apparue chez 3 bébés, mais pas dans la série de *Unique*. En cas de sténose du pylore, le passage entre l'estomac et l'intestin grêle se rétrécit, de sorte que les aliments ne peuvent pas passer. Cette affection touche les jeunes bébés, généralement entre 2 et 8 semaines, et provoque de forts vomissements. Après avoir traité en premier la déshydratation et les déséquilibres minéraux causés par les vomissements, la partie rétrécie du pylore est réparée chirurgicalement. Il n'y a généralement pas de conséquences à long terme et le problème a peu de risques de se reproduire (Bijlsma 2009 ; Shinawi 2009).

Anomalies structurelles du cerveau

Lorsque le cerveau des enfants a été vu par imagerie parce qu'il était anormalement gros [macrocéphalie], 7 sur 10 étaient anormaux (Shinawi 2009). Cependant, parmi les 9 cas des enfants de *Unique* ayant eu une imagerie cérébrale, aucune anomalie majeure n'a été trouvée chez 6 d'entre eux.

Un enfant avait une anomalie veineuse bénigne et un autre une anomalie non spécifique de la substance blanche du cerveau (*Unique*).

Colonne vertébrale

Chez un petit nombre d'enfants, on a trouvé une ou plusieurs vertèbres malformées dans la colonne vertébrale, appelées hémi-vertèbres. Le 1er signe chez un bébé de *Unique*, né avec une colonne vertébrale déviée [scoliose], était une bosse sur le dos à 9 mois. Il a 2 hémivertèbres ; à 8 ans, elles sont surveillées et « il semble grandir avec ».

Les hémi-vertèbres sont causées par un développement incomplet d'un côté de la vertèbre. Dans la plupart des cas, il n'y a pas de symptômes ou ils sont légers, mais ils peuvent provoquer une courbure de la colonne vertébrale entraînant une scoliose, une cyphose ou une lordose et seront donc surveillés. La découverte de ces hémi-vertèbres a conduit à l'hypothèse selon laquelle il pourrait y avoir des gènes au sein d'une délétion 16p11.2 typique qui influencent le développement de la colonne vertébrale. Le gène connu sous le nom de TBX6 est un gène dit « candidat » (Shimojima 2009 ; Hernando 2002 ; *Unique*).

Recommandations pour la prise en charge

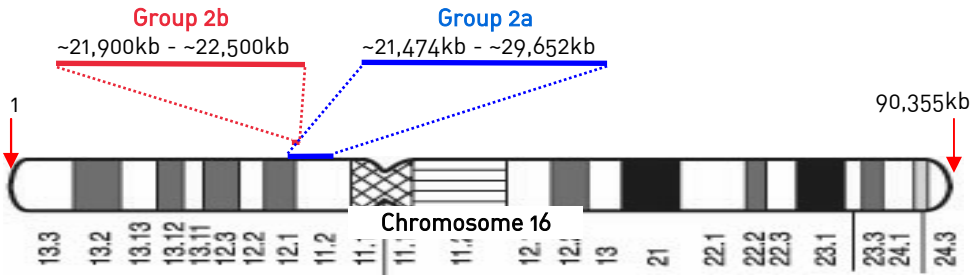
Il est recommandé que toute personne ayant un diagnostic de délétion 16p11.2 ait un examen clinique complet de tous les organes et une évaluation de son développement.

Les thérapies commencées à un stade précoce améliorent généralement les résultats. L'orthophonie, en particulier, doit être débutée tôt et la communication alternative ou améliorée doit être mise en place si nécessaire. Une évaluation régulière du développement et un suivi médical doivent suivre.

Groupe 2a

Les microdélétions du groupe 2 se trouvent dans une zone touchant la microdélétion typique 16p11.2, mais légèrement plus proche de la partie terminale 16p, s'étendant de 16p12.1 jusqu'à 16p12.2. Leur taille varie d'environ 200 kb à des délétions beaucoup plus importantes de 7,1-8,7 Mb entre les paires de bases 21 566 499 et 29 744 499. Les points de cassures varient, mais il semble y avoir un « point critique » en 21,9 Mo (Ballif 2007 ; Battaglia 2009 ; Bijlsma 2009 ; Hempel 2009 ; Bochukova 2010 ; *Unique*).

20 personnes ont été décrites ou ont rejoint *Unique* avec une microdélétion 16p11.2 dans cette région, les informations sont donc provisoires. Plus le nombre de personnes décrites ou rejoignant *Unique* augmentera, plus le tableau se précisera.



Y a-t-il des personnes avec cette délétion 16p11.2 qui sont en bonne santé, qui n'ont pas de problèmes médicaux majeurs ou de malformations congénitales et

qui se sont développées normalement ?

Jusqu'à présent, un seul adulte a été décrit (Bijlsma 2009). Il avait une petite délétion (200 kb), il travaillait comme routier et il avait eu des difficultés d'apprentissage lorsqu'il était enfant. Il a transmis la microdélétion à son fils, qui souffrait d'un trouble de l'apprentissage.

Absence d'autisme

Il a été suggéré que les personnes ayant cette délétion ne sont pas autistes, mais elles n'ont pas toujours eu de test spécifique pour l'autisme. L'autisme est toujours un diagnostic clinique basé sur des modèles de comportement spécifiques (Battaglia 2009). 2 membres de *Unique* ont reçu un diagnostic de troubles du spectre autistique (Ballif 2007 ; Hempel 2009 ; *Unique*).

❝Il a été diagnostiqué comme ayant des traits autistiques, principalement au niveau sensoriel comme le fait de ne pas aimer les bruits forts et certaines textures, d'aimer la routine, mais pas la foule. - *7 ans*

Le retard de langage est le 1er signe

Le 1er signe d'un problème est généralement un retard de développement général, évident dès la petite enfance chez au moins 2 enfants qui n'ont pas acquis la motricité globale pour s'asseoir et marcher dans les temps. Chez un bébé, un faible tonus musculaire et des traits faciaux inhabituels ont été constatés à 6 semaines ; chez un autre, une épilepsie a été suspectée à 4 mois. Une échographie lors de la grossesse a révélé que l'un des bébés avait des pieds-bots. 15 enfants ont ensuite eu un retard de langage : un bébé ne babillait pas à 12 mois ; chez un enfant, la parole était parfois « à peine compréhensible » à 5 ans ; un enfant de 8 ans n'utilisait que des mots et des phrases simples ; un enfant de 13 ans avait un répertoire d'environ 50 signes, mais très peu de mots parlés, tandis qu'un autre communiquait avec des sons et des signes, en utilisant peu de mots. Chez 4 enfants suivis au-delà de la petite enfance, le retard de la parole et du langage s'est amélioré de manière significative ou s'est résolu avec l'âge et de l'orthophonie ; chez 6 enfants, le retard était persistant. Les difficultés de comportement chez les tout-petits ont également alerté les parents (Ballif 2007 ; Battaglia 2009 ; Bijlsma 2009 ; Hempel 2009 ; *Unique*).

❝Il est capable d'utiliser environ 400 signes en langue des signes. Il n'a qu'une vingtaine de mots. Il a toujours des difficultés pour placer sa langue dans sa bouche et ne sent pas où est la nourriture sur sa langue. - *Presque 4 ans*

❝Il utilise des phrases de 7-8 mots, mais son discours est immature, par exemple « Moi veux porter un T-shirt à manches longues, pas comme les manches courtes ». - *7 ans*

❝Elle a des retards globaux, mais ils ne sont pas immédiatement évidents, car elle montre ses bons côtés. Son langage est tout à fait normal, mais elle utilise des phrases simples au présent. Elle a des difficultés avec les mots compliqués et la construction des phrases et oublie parfois des mots.- *10 ans*

❝Ses problèmes d'élocution et de langage ont été identifiés très tôt à l'école et elle a fait de l'orthophonie dès l'âge de 3 ans. Elle communique maintenant normalement par la parole et utilise des phrases complètes. - *13 ans*

Mobilité

La motricité globale a été quelque peu retardée chez tous les enfants, mais elle s'est améliorée avec le temps grâce à la kinésithérapie. Les bébés se sont retournés à 8-10 mois ; ils se sont déplacés [en roulant, en se déplaçant sur les fesses, en rampant, sur le dos en poussant sur le sol] à 7-22 mois ; ils ont commencé à marcher à 18-36 mois ; et ils pouvaient monter les escaliers à 3-4 ans. Une démarche instable a persisté chez certains enfants. Un enfant présentait des articulations hyperlaxes et un très faible tonus musculaire en haut du torse et il a bénéficié d'années d'ergothérapie et de kinésithérapie (*Unique*).

❝C'est un athlète phénoménal. Il a un petit panier de basket-ball, il aime tirer des paniers et le fait pendant des heures. - *Presque 4 ans*

❝Il est très actif et physiquement au niveau de son âge, ce qui est étonnant compte tenu de son retard. Petit, il a bénéficié de séances de kinésithérapie, d'un cadre pour se tenir debout et de bottes orthopédiques ; aujourd'hui, il n'en a plus besoin. À l'école, il excelle dans des activités physiques comme le football et le tennis. - *7 ans*

❝Elle peut tout faire, faire du vélo et courir, mais elle se fatigue vite et doit ensuite se reposer ; elle s'assoit beaucoup. Son activité préférée est de jouer au ballon. - *10 ans*

❝Activités normales, aime la natation, le tennis, le vélo. - *13 ans*

Motricité fine

La motricité fine a également été retardée chez 6 enfants sur 7 pour lesquels des informations sont disponibles (Battaglia 2009 ; Hempel 2009 ; *Unique*).

❝Il semble avoir un bon contrôle des mains. Il peut utiliser des ciseaux de sécurité pour couper du papier. Il ne peut pas écrire de lettres ou son nom. Lorsqu'il dessine, ce sont des gribouillis sans aucune forme. En matière de sport, il a un excellent contrôle de la main. Il peut lancer une balle de baseball avec précision et avec force. - *Presque 4 ans*

❝Il a une certaine hypermobilité de ses mains et il utilise des couverts spécialisés. - *7 ans*

❝Elle a eu du retard dans la manipulation des couverts, des jouets et des crayons. Aujourd'hui, elle s'adapte ou a surmonté ses difficultés, bien que les crayons soient toujours un problème. - *13 ans*

Soins personnels et les toilettes

La propreté a été acquise, bien qu'avec un certain retard. Un enfant était propre pendant la journée à 3 ans ½ et la nuit à 8 ans ¾. Les informations fournies par *Unique* suggèrent que l'aide pour la toilette, pour les dents et d'autres aspects des soins personnels sera nécessaire plus longtemps que chez les enfants au développement normal, avec des rappels nécessaires pour terminer les tâches. À 13 ans, 2 filles avaient encore besoin d'aide pour les soins personnels (Ballif 2007 ; *Unique*).

❝Aucune aide nécessaire la plupart du temps, parfois avec les boutons et les fermetures éclair. - *13 ans*

Un certain degré de difficultés

d'apprentissage

Les informations disponibles indiquent que les difficultés d'apprentissage sont de l'ordre de la limite à la moyenne, mais les enfants peuvent faire preuve de compétences avancées dans des domaines d'apprentissage spécifiques. Un faible tonus musculaire et des difficultés de motricité fine rendent le dessin et l'écriture plus problématiques. Une fille de 13 ans dont le QI est dans les 50, peut reconnaître son nom et compter jusqu'à 12. Lorsque plusieurs membres d'une même famille ont une microdélétion, le niveau de difficulté d'apprentissage peut être différent. Les enfants sont scolarisés à la fois dans des écoles ordinaires [publiques] et dans des écoles spécialisées et s'épanouissent généralement en petits groupes (Ballif 2007 ; Hempel 2009 ; *Unique*).

❝ Il a une faible concentration et il n'est pas motivé pour lire et écrire, mais il est très déterminé lorsqu'il s'agit d'aptitudes physiques. Il apprend visuellement et peut écrire son nom avec de l'aide, mais ne lit pas encore ; il a d'excellentes compétences avec la souris et le clavier. - *7 ans*

❝ Elle a de légères difficultés d'apprentissage et un QI global de 79. Elle a besoin qu'on répète souvent ; sa mémoire à long terme est bonne, sa mémoire à court terme l'est moins. Elle a suivi un enseignement spécialisé dans une école Waldorf avec 12 enfants pour un enseignant et un assistant éducateur. Elle est particulièrement douée pour le bricolage, le tricot et la peinture, mais elle a plus de difficultés avec l'écriture, les mathématiques et le sport. Elle peut lire des histoires courtes et simples, mais elle préfère regarder des images. Elle est douée pour la copie, mais elle écrit rarement de manière indépendante. - *10 ans*

❝ Elle fréquente une très petite école privée d'éducation spécialisée avec un ratio d'un enseignant pour 12 élèves, spécifiquement axée sur les besoins individuels, et elle a fait de grands progrès sur le plan éducatif. Dans l'ensemble, elle a 2 à 3 ans de retard, mais elle est bonne en sciences et en orthographe et trouve les mathématiques et la compréhension de la lecture difficiles. Elle apprend visuellement et interagit bien à l'attention d'une auxiliaire de vie scolaire individuelle. Elle ne lit que ce que demande l'école et n'est pas motivée à lire autre chose. - *13 ans*

Caractéristiques faciales ou physiques inhabituelles mineures

Les enfants et les adultes peuvent se ressembler : il existe des similitudes faciales évidentes entre un membre de *Unique* et un père et son fils ayant une microdélétion similaire (Bijlsma 2009 ; *Unique*). Beaucoup ont un visage long et étroit, un front proéminent, des yeux relativement étroits et obliques, et des lobes d'oreilles plutôt larges et charnus. Parmi les caractéristiques observées chez les enfants ayant une microdélétion plus importante, on trouve un visage plat, des oreilles décollées, des yeux creux et une lèvre supérieure fine. Le tonus musculaire du visage peut être faible, ce qui conduit à un visage inexpressif avec une bouche ouverte et des écoulements de bave (Ballif 2007 ; Battaglia 2009 ; Hempel 2009).

Différents enfants

Une tendance à la surcharge pondérale

6 personnes sur 20 ont tendance à être en surpoids avec une augmentation de l'appétit et de la consommation alimentaire et 4 sont franchement en surpoids, le problème de l'alimentation et du poids se majorant à la puberté (Battaglia 2009 ; Bochukova 2009 ; *Unique*). 3 d'entre elles avaient une concentration d'insuline dans le sang augmentée à jeun. Dans 3 cas, les parents étaient également en surpoids, mais ce n'est pas le cas des enfants de *Unique*. Dans le cas des enfants de *Unique*, le contrôle du poids se fait par le biais d'un régime alimentaire et d'une augmentation de l'exercice physique.

❝ Il est extrêmement actif et bien qu'il apprécie sa nourriture, il ne mange pas en grande quantité, mais son poids est difficile à contrôler. - *7 ans*

❝ Pas vraiment en surpoids, mais était bébé à la limite supérieure de la normale. - *10 ans*

❝ Elle est toujours affamée, mange n'importe quoi. Elle a des problèmes de poids depuis qu'elle est toute petite. - *13 ans*

Éventuellement, une épilepsie

Une épilepsie a été diagnostiquée chez un membre de *Unique*, qui souffrait d'épilepsie complexe-focale depuis 5 ans ½, mais qui n'a pas eu de crise depuis 7 ans. Un enfant de 13 ans a eu des absences, mais aucun diagnostic d'épilepsie n'a été posé (Ballif 2007 ; *Unique*).

Comportement

Bien que le comportement de 7 enfants ait été rapporté et qu'un enfant de 5 ans soit traité à la rispéridone, il n'y a pas suffisamment d'informations pour affirmer qu'il existe un trouble de comportement typique ou « phénotype comportemental ». Certaines des études précédentes ont suggéré qu'il pourrait y avoir une incidence plus élevée de TDAH (Weiss 2008), mais d'autres études ont suggéré que le TDAH n'est pas particulièrement fréquent chez les personnes ayant une délétion 16p11.2. Un enfant de 21 mois est décrit comme irritable, donnant des coups de tête et battant des mains ; un enfant de 8 ans est décrit comme hyperactif avec une courte durée d'attention ; un enfant de 13 ans comme anxieux et énergique et un autre comme introverti (Ballif 2007 ; Battaglia 2009 ; Bijlsma 2009 ; Hempel 2009 ; *Unique*).

❝ Il est sujet à de fréquentes crises de colère et il s'énerve facilement lorsqu'il ne peut pas faire ce qu'il veut. - *Presque 4 ans*

❝ Il a été exclu de l'école ordinaire en raison de son comportement extrêmement agressif. Il est aussi très amical et très sociable. - *7 ans*

❝ Malgré ses diagnostics au début, elle semble tout à fait normale et ne diffère pas des autres enfants. Ce n'est qu'avec le temps qu'on se rend compte que son comportement correspond davantage à celui d'un enfant de 5 ans et qu'elle a des difficultés d'apprentissage. Elle le cache très bien. Elle a du mal à s'occuper et, souvent, elle ne comprend pas les réactions des autres enfants lorsqu'elle joue et est moins heureuse de jouer avec ses camarades qu'avec des enfants beaucoup plus jeunes ou plus âgés qu'elle. Elle reste souvent assise à ne rien faire. Elle manque de distance, d'attention et de concentration, n'accomplit pas ses tâches et parle à des étrangers. Sur le plan social, elle est très douce et sourit lorsqu'elle ne comprend pas, mais elle est rarement capable de créer ses propres idées de jeu. Elle aime peindre des mandalas, jouer aux cartes et à la flûte à bec, écouter de la musique et faire des travaux manuels comme le tricot. - *10 ans*

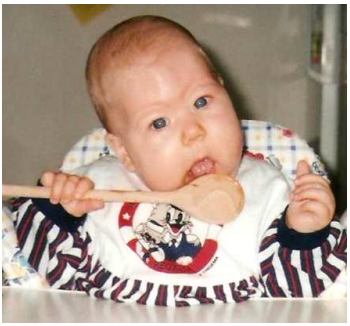
❝À 7 ans, elle avait de fortes colères et des comportements extrêmes. Elle a toujours eu un problème avec la nourriture, ce qui a précipité la visite chez le généticien. Aujourd'hui, à 13 ans, elle a fait de grands progrès sur le plan émotionnel. Elle adore « traîner » avec ses amis, mais ses compétences sociales sont très faibles et elle reçoit très peu d'invitations. Elle est soit agréable et aimante, soit elle répond, jette des objets et frappe (très immature, parfois abusivement) et est autoritaire et en manque d'affection. Elle se débrouille très bien avec les adultes ou les jeunes enfants, mais pas avec ses pairs, et elle est très compatissante avec les animaux. - *13 ans*

Grossesse, naissance et nouveau-né

Les informations sur la grossesse et le poids à la naissance ne montrent aucune similitude. Une grossesse a été caractérisée par des saignements précoces répétés et peu de mouvements du fœtus ; 7 bébés étaient petits à terme, pesant 2,21-3 kg, dans un cas il y a eu plusieurs menaces d'accouchement prématuré à partir de 28 semaines, mais la grossesse fut menée jusqu'à 38 semaines, et dans 2 autres cas, le bébé est né prématurément (Hempel 2009 ; *Unique*). Mais d'autres grossesses n'ont pas été compliquées et les bébés pesaient jusqu'à 3,75 kg (Battaglia 2009 ; Bijlsma 2009).

Un enfant est né avec une fente labio-palatine [fente de la lèvre supérieure et du palais] ; un autre a eu des pieds-bots, corrigés par des plâtres, une opération et des attelles ; 2 ont eu des taches de naissance ; l'un d'entre eux souffrait d'hypospadias (l'orifice urinaire normalement à l'extrémité du pénis se trouve sur sa face inférieure), et d'un hydrocèle (liquide autour du testicule dans le scrotum). 2 autres souffraient d'une hernie inguinale (dans l'aine), et l'un avait aussi des testicules non descendus (Ballif 2007 ; Hempel 2009 ; *Unique*).

Alimentation du bébé



Des informations sur l'alimentation postnatale de 13 bébés sont disponibles (Ballif 2007 ; Battaglia 2009 ; Hempel 2009 ; *Unique*). 3 bébés avaient un faible tonus musculaire au niveau du visage et de la bouche, ce qui a entraîné des difficultés d'allaitement, de succion, de déglutition et d'alimentation. 8 bébés ont eu des difficultés d'alimentation très tôt et de reflux ; parmi eux, un garçon de 2 ans ½ et une fille de 13 ans sont alimentés par une gastrostomie pour s'assurer qu'ils sont bien nourris. Un bébé n'a pas pu être allaité en raison de sa petite bouche et de son menton en retrait, mais il a appris à prendre le sein à 5 semaines et à téter à l'aide d'une paille à 10 mois. Un autre avait des difficultés avec l'allaitement et le biberon, mais il a pu prendre de petites quantités de lait maternisé à l'aide d'une tétine pour bébés prématurés. Un bébé a été allaité sans problème, mais il avait tendance à s'endormir d'épuisement. Elle a ensuite eu un reflux et était constipée.

À 10 ans, elle a tendance à avaler la nourriture sans la mâcher, ce qui s'explique par le faible tonus musculaire de sa bouche et de sa langue. Des difficultés de mastication ont été observées chez d'autres enfants (Ballif 2007 ; *Unique*).

❝Son orthophoniste nous a donné une bouteille avec un morceau de tube en plastique comme paille. Il lui a fallu moins de 20 minutes pour comprendre comment faire fonctionner la paille. - *10 mois*

Anomalies structurelles du cerveau

4 enfants ont bénéficié d'une imagerie du cerveau. Chez 2 d'entre eux, tout était normal ; chez l'un d'entre eux, elle a révélé des ventricules légèrement élargis [espaces remplis de liquide dans le cerveau] ; chez l'autre, le scanner du cerveau a révélé une hétérotropie nodulaire périventriculaire, un trouble caractérisé par des amas ronds ou ovales de matière grise dépassant dans les ventricules du cerveau et fréquemment associé à des crises d'épilepsie (Battaglia 2009 ; Bijlsma 2009 ; *Unique*).

Cœur

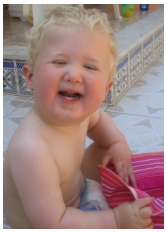
Les malformations cardiaques congénitales sont assez courantes chez les bébés, il n'est donc pas surprenant qu'elles aient été découvertes chez des bébés ayant une microdélétion 16p11.2 et cela pourrait être une coïncidence. Chez un enfant, aucune anomalie n'a été détectée ; chez un autre, un souffle [fonctionnel] bénin a été détecté ; chez un autre, une petite communication entre les 2 oreillettes du cœur a été trouvée à l'âge de 13 ans, mais aucun traitement n'a été nécessaire ; et chez un 4ème enfant, 2 communications et une valve qui fuyait se sont résolues naturellement. Un autre enfant a eu un rythme cardiaque lent [bradycardie] et 2 autres bébés ont eu une fuite du ventricule vers l'oreillette par la valve tricuspide [anomalie d'Ebstein]. 2 bébés ont dû subir une opération cardiaque peu après la naissance : l'un pour corriger une entrée trop étroite de l'artère qui amène le sang aux poumons et l'autre pour installer un stimulateur cardiaque (Ballif 2007 ; Battaglia 2009 ; *Unique*).

Colonne vertébrale

Chez 2 enfants sur 10, une légère déviation de la colonne vertébrale a été diagnostiquée, mais elle n'a pas nécessité de traitement. Un enfant a également eu une torsion des 3 paires de côtes supérieures près de la colonne vertébrale ; là encore, aucun traitement n'a été nécessaire (*Unique*).

Santé et bien-être général ; puberté

3 membres de *Unique* ont souffert d'infections urinaires répétées lorsqu'ils étaient bébés, entraînant un reflux urinaire et une protection antibiotique à long terme. Sinon, toutes les filles ont été généralement en bonne santé, de même qu'une 4ème fille qui n'a pas eu d'infections urinaires. 3 enfants ont eu des infections pulmonaires répétées, dont un à tel point qu'il a été testé pour la mucoviscidose.



Une fille est presbyte et l'autre a un strabisme corrigé chirurgicalement, une caractéristique également observée chez une fille avec une plus grande délétion. Un enfant avait des fibres avec une gaine de myéline épaissie autour de la papille à l'endroit où le nerf optique entre dans l'œil (*Unique*).

5 membres de *Unique* ont eu des otites répétées lorsqu'ils étaient bébés, sans perte d'audition, tandis que 6 enfants ont eu besoin d'un aérateur trans-tympanique [yoyo], parfois à plusieurs reprises ; un membre de *Unique* a un canal auditif gauche étroit.

2 enfants ont été déclarés malentendants et il est suggéré que la perte du gène OTOA en soit responsable.

Un enfant présente un strabisme intermittent, qui n'a pas été traité, est légèrement myope. 2 filles ont eu besoin d'un traitement orthodontique pour redresser leurs dents. Chez un garçon, les dents de lait étaient très petites ; les dents définitives étaient de travers et inégalement espacées.

Un garçon est né avec des testicules non descendus et une hernie inguinale ; un autre avec de petits organes génitaux (*Unique*). La puberté s'est déroulée normalement chez la seule fille pour laquelle des informations sont disponibles (Ballif 2007 ; Battaglia 2009 ; Hempel 2009 ; *Unique*).

❝Généralement en très bonne santé ; il semble avoir un bon système immunitaire. - *7 ans*

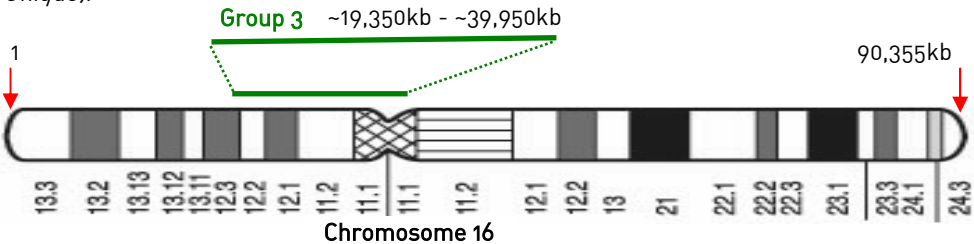
Groupe 2b: microdélétion 16p12.1

Dans cette zone, une microdélétion a été identifiée dans la bande 16p12.1. Celle-ci couvre environ 600.000 paires de bases d'environ 21,9-22,5 Mb. Le point de cassure à 21,9 Mb coïncide avec le « point critique » mentionné dans les délétions du groupe 2a (Decipher ; Girirajan 2010).

Cette microdélétion se retrouve chez les personnes non affectées, mais environ 4 fois plus souvent chez les personnes ayant un retard de développement. Parmi les personnes touchées, les caractéristiques les plus courantes sont les suivantes : retard de la parole et du développement, traits faciaux typiques, problèmes de comportement ou psychiatriques, faible tonus musculaire, crises d'épilepsie, malformation cardiaque, le plus souvent une hypoplasie du côté gauche du cœur, quand celui-ci ne s'est pas développé correctement et où l'aorte, l'artère qui mène le sang du cœur au corps, est réduite ; retard de croissance, petite tête [microcéphalie]. La microdélétion est présente chez environ 1/15.000 nouveau-nés, mais peut être plus fréquente.

Groupe 3

Les délétions du groupe 3 englobent la microdélétion typique de 550 kb 16p11.2 (29.6-30.2Mb), mais sont plus importantes, comprenant plus de gènes. Les 8 cas signalés, dont 6 de *Unique*, varient en taille d'environ 900 kb à environ 12,5 Mb. Avec un si petit nombre de cas, toute information est provisoire. Plus le nombre de personnes signalées ou rejoignant *Unique* sera important, plus le tableau se précisera (Bochukova 2009 ; *Unique*).



Y a-t-il des personnes avec cette délétion plus importante qui sont en bonne santé, qui n'ont pas de problèmes médicaux majeurs ou de malformations congénitales et qui se sont développées normalement ?

Jusqu'à présent, les enfants et les adultes ayant cette délétion plus importante ont eu des signes de retard de développement. Les informations sur 2 personnes sont cependant très limitées (Bochukova 2009).

1ers signes

Parmi 6 familles de *Unique*, les 1ers signes ont été variés. Un bébé était hypotonique et ne pouvait pas lever la tête à 6 mois ; un autre présentait un retard global de développement, étant en retard pour sourire, ramper et marcher ; l'échographie prénatale a montré des irrégularités dans les reins et peut-être dans le cerveau et la colonne vertébrale pour un 3ème.

Retard du langage

La parole est retardée chez tous les enfants de *Unique*, avec un bébé de 16 mois qui communique en montrant du doigt et en babillant, mais qui ne parle pas encore et un enfant de 4 ans qui utilise la parole et les signes. Chez 2 enfants, les 1ers signes de retard de langage ont été constatés à 12 et 15 mois. Chez un enfant, la parole et le langage sont les domaines de développement les plus touchés. Un autre a commencé à parler à l'âge de 2 ans ½. Un enfant de 5 ans présente une grave difficulté d'articulation (*Unique*).

❝ Communique en montrant du doigt et en babillant. - *16 mois*

❝ Commence à signer. À quelques mots, mais a du mal à les prononcer. Semble bien comprendre, mais ne peut pas répondre par la parole. Peut joindre 2 mots, par exemple « Voiture papa » ; « Ferme porte ». - *2 ans*

❝ Utilise principalement des mots isolés, récemment jusqu'à des phrases de 3 mots. À des difficultés avec le son du r « roulé ». - *4 ans*

Mobilité

Les capacités motrices (motricité globale) sont en retard chez 4 enfants sur 5, bien qu'un enfant se soit développé normalement jusqu'à l'âge de 12 mois. Les bébés se sont retournés entre 5 mois et 2 ans, se sont déplacés à partir de 11 mois et ont commencé à marcher à partir de 21 mois. Un enfant n'a jamais rampé ni ne s'est déplacé en se poussant avec les pieds, passant directement de la position assise à la position debout, puis à la marche. L'hypotonie ou l'altération du tonus musculaire a été à l'origine du retard de 2 enfants, dont l'un portait un corset en Lycra (*Unique*).

❝ Il a été en retard pour se retourner, ramper et marcher, mais il marche bien maintenant et a de bonnes capacités physiques. Il aime jouer dans le parc, sauter et grimper. - *21 mois*

❝ Elle se déplace en marchant, en courant (un peu chancelante), monte les escaliers la plupart du temps à 4 pattes. Elle aime taper dans le ballon. Elle court et saute, mais tombe souvent. - *4 ans*

Motricité fine

Des retards de motricité fine ont été constatés chez 2 enfants plus âgés, de 4 et 5 ans, mais pas chez les plus jeunes.

❝ Elle préfère parfois utiliser ses mains plutôt que les couverts ; elle peut tenir un stylo, mais ne dessine rien d'identifiable. - *4 ans*

Soins personnels et propreté

La propreté a été acquise chez un enfant de 4-5 ans. Les informations fournies par *Unique* suggèrent que l'aide pour le lavage, le nettoyage des dents et d'autres aspects des soins personnels sera nécessaire plus longtemps que chez les enfants ayant un développement normal, avec des rappels nécessaires pour terminer la tâche en cours.

Un certain degré de difficulté d'apprentissage

Dans la plupart des familles de *Unique*, les enfants étaient trop jeunes pour savoir s'ils auraient des difficultés d'apprentissage. Un enfant de 5 ans était censé présenter un léger trouble de l'apprentissage lors d'un test.

Influence sur la susceptibilité à l'autisme ou aux troubles du spectre autistique

Bien qu'ils portent tous la délétion 16p11.2 typique pour l'autisme, aucun cas d'autisme n'a été signalé parmi les membres de *Unique*. Les familles signalent généralement que leurs enfants sont chaleureux et affectueux envers des personnes familières, qu'ils sont timides avec des personnes qu'ils ne connaissent pas.

Caractéristiques faciales ou physiques inhabituelles mineures

Les parents de 3 enfants sur 6 de *Unique* ne signalent aucun trait du visage inhabituel. 2 autres signalent une face plate, un front large, un petit menton et une petite mâchoire inférieure ; ainsi que des yeux obliques en bas et en dehors, un repli de peau au coin intérieur des yeux [épicantus], des oreilles décollées, une lèvre supérieure mince et un philtrum plat [sillon entre le nez et la lèvre supérieure] et pour l'un, de petites dents tordues.

Un jeune enfant souffre d'un reflux rénal, un autre est né avec une hémi-vertèbre (page 16). Sinon, les enfants sont en bonne santé.

❝ Généralement, il est étonnamment en bonne santé par rapport aux frères et sœurs. *- 4 ans*

Aucun manifestation épileptique

Les membres de *Unique* âgés de 7 ans n'ont pas d'épilepsie.

Une tendance à la surcharge pondérale

Une tendance au surpoids a été constatée chez 4 enfants sur 8, dont 2 enfants de *Unique* plus âgés (4 et 5 ans), mais pas les plus jeunes. Un enfant de *Unique* mangeait bien lorsqu'il était bébé, mais à 5 ans, il a développé un « appétit vorace » et des envies de nourriture (Bochukova 2010 ; *Unique*).

❝ Il n'a pas de tendance au surpoids, mais il mange beaucoup trop. *- 21 mois*

Comportement

Un enfant de 16 mois est « plutôt heureux et satisfait » ; un enfant de 21 mois, généralement heureux sans comportement problématique, peut être imprévisible - heureux une minute, puis agité et difficile la suivante, sans raison évidente ; un enfant de 4 ans peut être « très têtu et piquer des crises de colère à l'occasion » et il est socialement réservé avec les nouvelles personnes, mais « chaleureux et aimant » envers les personnes qu'il connaît ; un enfant de 7 ans est bien élevé, heureux et confiant.

Grossesse et naissance

Dans le cas de 2 grossesses sur 4, le bébé était petit pour le terme. Pour 2 grossesses, il y a eu des saignements répétés au cours des 3 premiers mois.

Alimentation du bébé

Fait inhabituel pour les bébés atteints d'un trouble chromosomique, aucune famille n'a signalé de difficultés d'alimentation postnatale. 2 bébés ont souffert d'un léger reflux gastro-œsophagien [où les aliments remontent dans l'œsophage], provoquant des cris et des spasmes, mais pas de nausées ni de vomissements chez l'un d'entre eux ; chez l'autre, les symptômes étaient plus évidents alors qu'elle apprenait à se tenir debout et ont disparu à de 2 ans ½. Un enfant a souffert de constipation, attribuée à une consommation insuffisante de liquides. Un enfant est né avec une occlusion du tube digestif [sténose duodénale] qui a été opérée à 4 jours.

Anomalies structurelles du cerveau

Sur les 2 enfants qui ont eu une imagerie cérébrale, aucun ne présente d'anomalie structurelle visible (*Unique*).

Cœur

Aucune malformation cardiaque n'a été trouvée chez 5 enfants de *Unique*.

Colonne vertébrale

On a découvert qu'un enfant avait un os malformé dans la colonne vertébrale, appelé hémi-vertèbre (page 16). Les hémi-vertèbres sont causées par le développement incomplet d'un côté de la vertèbre. Dans la plupart des cas, il n'y a pas de symptômes ou ils sont légers, mais ils peuvent provoquer une déviation de la colonne vertébrale entraînant une scoliose, une cyphose ou une lordose et ils seront donc surveillés.

Santé et bien-être général ; puberté

4 membres de *Unique* ont été déclarés en bonne santé générale, bien que le plus jeune, un bébé de 16 mois, ait eu 2 infections urinaires et plusieurs infections virales et qu'un autre ait été sujet à des infections pulmonaires et des otites avant 5 ans, mais cette tendance est finie. Un enfant de 5 ans était sujet à des infections cutanées et à des rhumes, avec des difficultés respiratoires interrompant son sommeil. Un enfant a un strabisme ; sinon, aucun problème de vision n'a été signalé. Aucun problème d'audition n'a été signalé. Un enfant a des dents implantées de manière inhabituelle (*Unique*).

Pourquoi la délétion 16p11.2 a-t-elle eu lieu ?

De nombreuses microdélétions 16p11.2 se produisent sans raison évidente, le terme génétique pour cela est *de novo* [dn], qui signifie « nouveau », et lorsqu'ils sont analysés, les 2 parents ont des chromosomes normaux. Moins souvent, les microdélétions 16p11.2 sont héritées d'un parent ayant la même microdélétion. Parfois, le parent semble être affecté par celle-ci, parfois non (Weiss 2008 ; Bijlsma 2009). La seule façon de savoir si la microdélétion de votre enfant est héritée ou s'il s'agit d'une délétion *de novo*, est d'analyser les chromosomes des 2 parents.

La théorie générale de ce qui a provoqué une nouvelle microdélétion, implique une erreur qui se produit lors de la formation des spermatozoïdes ou des ovocytes des parents. À un moment de leur formation, tous les chromosomes, y compris les 2 chromosomes 16, s'apparient et échangent des segments. Pour s'apparier avec précision, chaque chromosome « reconnaît » les séquences d'ADN correspondantes ou presque sur son chromosome partenaire. Cependant, de nombreuses séquences d'ADN sont si similaires sur l'ensemble des chromosomes qu'on pense que des erreurs d'appariement peuvent se produire. Aux 2 extrémités communes de la délétion 16p11.2, il y a de courtes séquences d'ADN qui sont similaires à 99 % et il est très probable qu'elles puissent provoquer une mauvaise correspondance. Bien que personne n'ait jamais vu cela se produire, on pense que lorsque l'échange de matériel génétique, connu sous le nom de « crossing-over », se produit, il est inégal, car il manque une longueur de chromosome.

Ce qui est certain, c'est qu'en tant que parent, vous n'auriez rien pu faire pour empêcher que cela ne se produise. Aucun facteur environnemental, alimentaire, professionnel ou de mode de vie n'est connu pour causer des microdélétions 16p11.2. Rien de ce que l'un ou l'autre des parents a fait avant ou pendant la grossesse n'est à l'origine de cette microdélétion.

Cela pourrait-il se reproduire ?

Pour un parent ayant des chromosomes normaux, le risque d'avoir un autre enfant atteint est certainement plus que très faible, mais toujours plus élevé que pour les parents qui n'ont jamais eu d'enfant avec la délétion 16p11.2.
Votre centre de génétique devrait pouvoir vous conseiller avant une nouvelle grossesse et, si vous avez déjà un enfant atteint de la microdélétion, le diagnostic prénatal est techniquement possible par prélèvement de villosités choriales à 11-13 semaines ou par amniocentèse à 15-18 semaines, si vous le souhaitez.
Toutefois, il n'est pas encore possible de prédire la gravité de l'affection chez un enfant. Si l'un des parents a la même microdélétion 16p11.2 que l'enfant, il a 50 % de risques de la transmettre à chaque grossesse.

Mon enfant aura-t-il eu des enfants touchés ?

À chaque grossesse, une personne atteinte de microdélétion a 50 % de risques de la transmettre et 50 % de chances d'avoir un enfant qui ne l'a pas.
Un bébé qui hérite de la délétion peut être affecté ou non. Nous ne connaissons pas ce syndrome depuis assez longtemps pour être certains de l'étendue des effets possibles ou de leur degré de gravité.

Information groupes de soutien

Sur https://www.simonssearchlight.org/ il existe une communauté en ligne pour les familles concernées par les délétions et duplications 16p11.2

Facebook
https://www.facebook.com/Microdeletion16p112SupportAndInformation/
https://www.facebook.com/16p11.2/

Unique
Understanding Chromosome & Gene Disorders

Rare Chromosome Disorder Support Group,
The Stables, Station Rd West, Oxted, Surrey. RH8 9EE
Tel: +44(0)1883 723356
info@rarechromo.org | www.rarechromo.org

Valentin APAC
Valentin Association de Porteurs d'Anomalies Chromosomiques

Valentin APAC
52, la Butte Églantine
F-95610 Éragny sur Oise (France)
Tel : +33 (0)1 30 37 90 97
contact@valentin-apac.org | www.valentin-apac.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 :
www.rarechromo.org/donate

Aidez nous à vous aider !

Unique mentionne les informations et des sites web d'autres organisations pour aider les familles à la recherche d'informations. Cela ne signifie pas que nous approuvons leur contenu ou que nous en sommes responsables. Ce dépliant ne remplace pas un avis médical personnel.
Les familles doivent consulter un clinicien qualifié pour tout ce qui concerne le diagnostic génétique et la prise en charge médico-sociale.
Ce dépliant a été compilé par *Unique* et revu par le Dr David Miller, généticien clinique et généticien moléculaire clinique, Children's Hospital, Boston, USA et par le professeur Maj Hultén BSc PhD MD FRC Path, professeur de génétique de la reproduction, Université de Warwick, UK, 2010.
La version française réalisée par l'ERN ITHACA et Valentin APAC a été vérifiée par le Pr Philippe Labrune, généticien clinicien, Hôpital Antoine Béclère, France.
L'information sur les changements génétiques est un domaine qui évolue très rapidement et les informations contenues dans ce guide sont considérées comme les meilleures disponibles à l'heure où nous publions, certaines données pouvant changer ultérieurement. *Unique* fait de son mieux pour se tenir au courant sur l'évolution des informations et mettre à jour si besoin ses guides déjà parus.
Version 1 2010 (PM)
Version 2.0 2011 (PM)
Version 2.1 2013 (SW)

Copyright © Unique 2021

Rare Chromosome Disorder Support Group
Registered in England and Wales

Charity Number 1110661
Company Number 5460413