



Understanding Chromosome & Gene Disorders

Microduplications

16p11.2



rarechromo.org

Sources & références

Les informations contenues dans ce guide sont issues des publications de la littérature médicale sur les personnes ayant une duplication 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 ces articles auprès de *Unique*. Le livret s'appuie également sur les informations de la base de données de *Unique*. Lorsque le livret a été publié, *Unique* comptait 7 membres avec une duplication 16p11.2 [Marshall 2008 ; Weiss 2008 ; McCarthy 2009 ; Bedoyan 2010 ; Bochukova 2010 ; Fernandez 2010 ; Jacquemont 2010 ; Rosenfeld 2010 ; Shinawi 2010 ; Schaaf 2011 ; Walsh 2011 ; Unique]. En 2020, Valentin APAC comptait 11 familles.

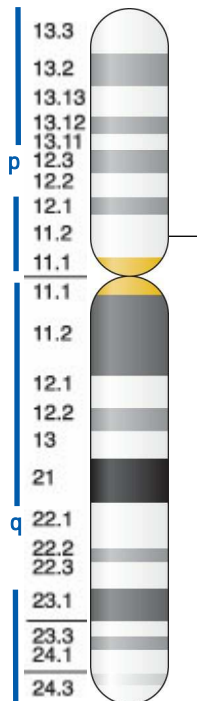
« C'est une joie qu'elle soit là. Elle nous a tant appris. La façon dont elle voit le monde sans soucis et sans peur est une source d'inspiration !

« Enfant, il avait la personnalité la plus belle et la plus honnête qui soit. Bien qu'il ait eu des soucis mentaux, il a une nature si douce, n'ayant pas l'intention de faire quelque chose de mal volontairement.

« Il a un sens de pince sans rire, il est affectueux à sa manière, je ne le changerais pour rien au monde. Sa bravoure et son courage sont étonnants.

Découvrir

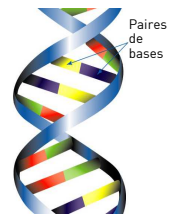
Qu'est-ce que cela signifie lorsqu'un membre de votre famille a une microduplication 16p11.2 ? La personne atteinte de la microduplication a une petite quantité de matériel génétique supplémentaire dans les cellules de son corps. En général, pour un bon développement, il faut avoir la quantité exacte de matériel génétique, ni trop ni trop peu. Cependant, certaines personnes ayant une microduplication 16p11.2 semblent complètement asymptomatiques. Par contre d'autres ont des problèmes de développement, de langage, de comportement, d'apprentissage ou de santé qui peuvent être causés par ce matériel génétique supplémentaire.

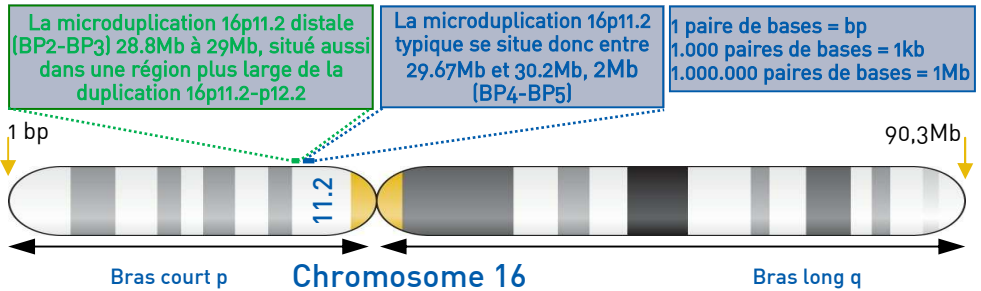


Chromosome 16

Que signifie une microduplication 16p11.2 ?

Cette partie du chromosome 16 est la région p11.2. Les personnes ayant cette microduplication ont un petit morceau supplémentaire dans cette région p11.2. Sa taille est comptée en « paires de bases », les « barreaux » de l'échelle de la forme en double hélice de l'ADN. En général, le morceau supplémentaire commence à environ 29.670.000 ou 29.67Mb et se termine à environ 30.200.000 ou 30.2Mb. Le chromosome 16 fait partie de l'une des 23 paires de chromosomes contenues dans les cellules qui portent le matériel génétique. La partie du haut jusqu'à un rétrécissement appelé centromère, est le bras court, qui est appelé « p » pour petit. La partie en dessous, le bras long est appelée « q ».

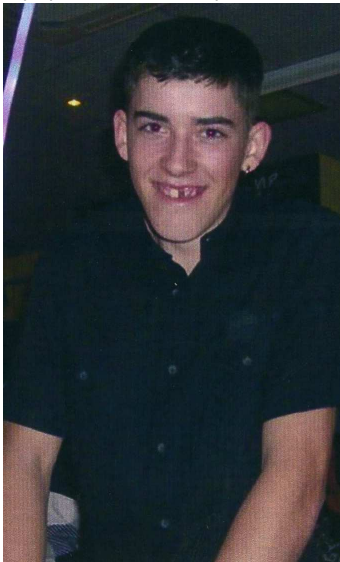




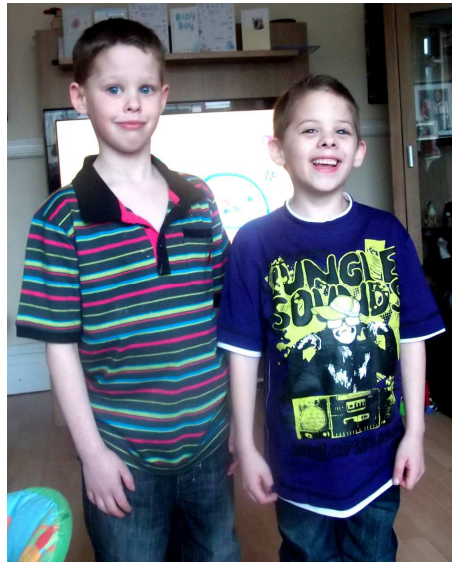
Est-ce que tout le monde ayant une microduplication 16p11.2 a exactement la même quantité de matériel génétique supplémentaire ?

Non. La plupart des gens ont du matériel génétique supplémentaire constitué d'ADN qui commence autour de la paire de bases 29.670.000 et se termine autour de la 30.200.000, selon la référence 19 du génome humain (hg19 ou GRCh37) (voir page 5). Il s'agit de la microduplication typique qui comprend 27 gènes connus. Nous connaissons le rôle de certains d'entre eux, mais pas tous. Beaucoup d'autres personnes ont une autre anomalie chromosomique, une microdélétion 16p11.2, pour laquelle un morceau du chromosome 16 n'est pas en trop, mais manquant. *Unique* a publié un livret d'information sur les microdélétions 16p11.2. D'autres personnes ont une microduplication différente en 16p11.2. Vous pouvez savoir si votre enfant a une microduplication typique 16p11.2 ou une microduplication différente en vérifiant les numéros des paires de bases ou en demandant à votre généticien. Ce livret concerne la microduplication 16p11.2 typique.

Ces garçons ont une microduplication 16p11.2, mais ce n'est pas la microduplication 16p11.2 typique. La microduplication se situe entre 28,5 et 28,9Mb.



Les garçons de la photo de droite sont des jumeaux de 7 ans, le plus petit a une microduplication 16p11.2 distale contrairement à son frère jumeau qui a des chromosomes normaux.



Dans votre famille, la microduplication 16p11.2 est-elle héritée ?

Les microduplications 16p11.2 peuvent survenir pour la première fois, ou être héritées de l'un ou l'autre des parents. Les études menées jusqu'à présent suggèrent que la plupart sont héritées de l'un des parents [Fernandez 2010 ; Rosenfeld 2010]. La seule façon d'en être certain est de vérifier les chromosomes des 2 parents, même s'ils sont eux-mêmes en parfaite santé.

Si l'un des parents a la même microduplication, on peut supposer qu'elle a été transmise. Si les 2 parents ont des chromosomes normaux, cette microduplication est très probablement une nouvelle anomalie chromosomique survenue chez l'enfant. Le terme génétique qui désigne cela est *de novo* (dn). Une nouvelle microduplication 16p11.2 s'est produite en raison d'une erreur soit lors de la formation des spermatozoïdes ou des ovocytes des parents, soit dans les tous premiers jours après la fécondation.

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 microduplications 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 la microduplication - personne n'est donc responsable et personne n'a de raison de se sentir coupable.

Y a-t-il des personnes ayant une microduplication 16p11.2 qui se sont développées normalement et qui n'ont pas de difficultés de langage, de comportement, d'apprentissage ou de santé ?

Oui, il y en a. La microduplication 16p11.2 peut être silencieuse. Certains parents, frères et sœurs d'enfants ont la même microduplication, sans caractéristiques évidentes ou de retard de développement [Fernandez 2010]. Chez d'autres, les signes de la duplication sont si subtils que vous ne les remarquerez pas. Certains enfants avec cette microduplication se développent également normalement. Les conséquences sur le développement, la santé et le comportement de certains troubles génétiques va d'à peine perceptible à évident et grave. En ce sens, elles sont comme des infections telles que la grippe qui peuvent être légères ou sérieuses.

Si une personne d'une famille avec la microduplication 16p11.2 est légèrement affectée, les autres membres de la même famille seront-ils également légèrement affectés ?

Pas toujours. Il y a beaucoup de variations entre les différents membres d'une famille qui ont la même microduplication. Nous savons que si une personne est légèrement touchée, d'autres peuvent l'être manifestement plus gravement.

Cela peut-il se reproduire ?

Lorsque les 2 parents ont des chromosomes normaux, il est peu probable qu'un autre enfant naisse avec une microduplication 16p11.2 ou toute autre anomalie chromosomique. Très rarement (moins de 1 %), les 2 parents ont des chromosomes normaux selon leur analyse, mais quelques-uns de leurs ovocytes ou spermatozoïdes sont porteurs de cette microduplication. Ce phénomène très rare est appelé **mosaïcisme germinale** et signifie que les parents dont les chromosomes semblent normaux lors de leur examen peuvent avoir plus d'un enfant avec cette duplication. Dans les familles où la microduplication 16p11.2 a été héritée d'un parent, le risque d'avoir un autre enfant - fille ou garçon - avec cette microduplication est de 50 % à chaque grossesse.

Cependant, l'effet de la microduplication sur le développement, la santé et le comportement de l'enfant ne peuvent être prédits de manière fiable. Votre généticien doit être en mesure de vous conseiller avant que vous n'ayez une autre grossesse.

Mon enfant atteint d'une microduplication 16p11.2 aura-t-il des enfants atteints eux aussi ?

En tant qu'adulte, votre enfant avec une microduplication 16p11.2 pourrait vouloir des enfants. Nous ne connaissons pas cette affection depuis assez longtemps pour savoir avec certitude si elle affecte la fertilité, mais il est probable que celle-ci soit normale. Lors de chaque grossesse, une personne ayant la duplication a théoriquement 50 % de risque de la transmettre et 50 % de chance d'avoir un enfant sans la duplication. Il est très probable que sa capacité à s'occuper d'un enfant soit étroitement liée à sa propre capacité d'apprentissage.

Résultat de la puce à ADN / ACPA (CGH Array)

Le laboratoire qui trouve la microduplication 16p11.2 envoie un compte-rendu qui ressemble souvent à ceci :

arr[hg19] 16p11.2 (29674061- 30235818) x3

- arr** L'analyse a été réalisée par puces à ADN (ACPA analyse chromosomique par puce ADN ou CGH array).
- hg19** Human Genome build 19. C'est la séquence d'ADN de référence à laquelle les numéros de paires de bases sont référencés. 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 (hg19 ou GRCh37).
- 16p11.2** Le chromosome impliqué est le 16 et la position de la duplication est dans la bande p11.2.
- 29674061-30235818** Les paires de bases entre 29.674.061 et 30.235.818 sont dupliquées. En soustrayant le 1^{er} numéro du 2nd, vous obtenez 561.757 (ou 562kb ou 0,562Mb). C'est le nombre de paires de bases qui sont présentes en plus.
- x3** Signifie qu'il y a 3 fois ces paires de bases, et non pas 2 comme attendues - une sur chaque chromosome 16.

Existe-t-il un syndrome microduplicationnel 16p11.2 reconnaissable ?

Non, il n'y en a pas. Bien que de nombreuses personnes atteintes d'une microduplication 16p11.2 aient des caractéristiques similaires, elles sont globalement trop variées pour parler de syndrome. En outre, ces microduplications ne sont connues que depuis quelques années et il n'est pas encore certain que ces caractéristiques soient causées par le matériel génétique supplémentaire [Shinawi 2010].

Est-il courant d'avoir une microduplication 16p11.2 ?

On estime que pour 10.000 personnes dans la population générale, 3 ont une microduplication 16p11.2. Elle est légèrement plus fréquente chez les personnes ayant des troubles du langage ou des troubles psychiatriques, puisqu'on en trouve 4 pour 10.000 personnes [Weiss 2008]. Si ces estimations sont correctes, ces microduplications ne sont pas vraiment rares : sur une population mondiale de 7 milliards d'habitants, plus de 2 millions de personnes seraient atteintes de cette anomalie chromosomique.

Caractéristiques les plus fréquentes

Les caractéristiques varient, y compris au sein des membres d'une même famille. Elles n'affectent pas tout le monde ni chaque individu, elles peuvent être plus ou moins évidentes. Les caractéristiques les plus courantes sont les suivantes :

- retard d'apparition et du développement du langage ;
- éventuellement des particularités faciales ou physiques très subtiles ;
- retard moteur pour s'asseoir, se déplacer et marcher ;
- difficultés d'apprentissage ;
- risque accru de troubles du comportement ;
- susceptibilité accrue à l'autisme ou aux troubles du spectre autistique ;
- susceptibilité accrue aux troubles psychiatriques ;
- dans quelques cas, une malformation congénitale à l'origine de problèmes de santé ;
- tendance à la maigreur ;
- possible prédisposition à l'épilepsie.

[Bedoyan 2010 ; Fernandez 2010 ; Jacquemont 2010 ; Rosenfeld 2010 ; Shinawi 2010].

■ Retard d'apprentissage et du développement du langage

Un retard de la parole et du langage est très courant, sans être général, et peut être le 1^{er} 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 semble souvent affecter le langage expressif et compréhensif.

Les enfants de *Unique* sourient dans les temps, mais ne disent pas leurs 1^{ers} mots de manière compréhensible avant l'âge de 16 mois à 4-5 ans. Chez certains, les mots peuvent apparaître encore plus tard. Mais toutes les personnes connues de *Unique* ont commencé à parler, bien que certaines d'entre elles utilisent des signes, des gestes, des objets ou des images pour renforcer leur langage tant que leur discours n'est pas complètement clair [Fernandez 2010 ; Rosenfeld 2010 ; Shinawi 2010 ; Unique].

“ Elle souriait à 2 mois, mais ne babillait pas à 6 mois comme la plupart des bébés et semblait n'entendre que des voyelles, pas des consonnes. À 2 ans ½, elle faisait beaucoup plus de sons de consonnes et pouvait dire Mama, Bye bye, Baba (pour Barney) et book quand on le lui demandait. Aujourd'hui, elle peut dire quelques mots isolés, mais elle utilise aussi des signes, des gestes et des bruits vocaux pour faire passer son message. Elle n'est pas vraiment en retard dans sa compréhension. Elle comprend beaucoup plus de choses qu'elle ne peut en dire. Les sons qu'elle trouve difficiles à faire sont tous ceux demandant de placer la langue vers le haut de la bouche, comme da, ta, etc. 4 ans

“ Enfant, il semblait comprendre la plupart des choses dites, mais était incapable d'exprimer ses pensées en paroles. Il souriait quand on s'y attendait, mais il a babillé tard et n'a commencé à parler qu'à 4 ou 5 ans. Au début, il « faisait traîner les mots ». Un parent se souvient qu'il avait un vocabulaire de 75 à 200 mots avant de s'arrêter brusquement de parler. Aujourd'hui, en tant que jeune adulte, il comprend et réagit à ce qu'on lui dit et il a beaucoup de vocabulaire. Cependant, sa communication sociale est déficiente : il a tendance à envahir l'espace personnel des gens et peut être bruyant et ennuyeux ou rester bloqué sur un sujet ou une question. Il parle aussi très vite, ce qui le rend difficile à comprendre. 22 ans

■ Éventuelles légères différences des traits faciaux ou physiques

Votre enfant avec la microduplication 16p11.2 ressemblera probablement beaucoup

aux autres membres de votre famille. Il se peut qu'il ait 1 ou 2 traits du visage atypiques, mais ceux-ci ne seront pas nécessairement les mêmes chez d'autres enfants avec cette microduplication. Il n'y a pas de « visage » typique de cette microduplication et dans l'ensemble, votre enfant ne se distinguera probablement pas des autres personnes par celui-ci. Certaines personnes, mais pas toutes, ont une tête un peu petite. En plus des photos de ce livret, vous pouvez en voir dans 3 articles [Fernandez 2010 ; Rosenfeld 2010 ; Shinawi 2010 ; Unique].

“ Tout à fait normal à 1^{ère} vue

■ Un retard moteur pour s'asseoir, se déplacer et marcher

Le retard moteur est apparemment courant, bien que ce ne soit pas le cas chez les membres de *Unique* qui, en général, s'assoient, rampent et marchent à peu près à l'âge prévu. Il se peut que les personnes les plus gravement atteintes soient celles qui consultent à l'hôpital, de sorte que les informations de la littérature médicale peuvent être légèrement biaisées en faveur de retards de développement plus importants. Jusqu'à présent, toutes les personnes ayant la microduplication ont marché, souvent à peine plus tard qu'un enfant au développement normal.

Certains bébés, mais pas tous, ont un faible tonus musculaire et sont « mous » pour se tenir ; cette hypotonie est l'une des causes de leur progression lente vers la motricité. Certains ont également des articulations très souples qui peuvent avoir besoin d'être soutenues lorsqu'ils apprennent à se déplacer et à marcher. Les enfants de *Unique* marchaient seuls entre 11 et 18 mois et montaient les escaliers vers 2 ans. Au début de la marche, les tout-petits manquaient souvent de coordination et trébuchaient facilement. Ceux qui avaient un faible tonus musculaire se fatiguaient facilement et avaient une démarche inhabituelle qui pouvait persister à l'âge adulte. Mais ils ont continué à pratiquer un large éventail d'activités physiques [Fernandez 2010 ; Rosenfeld 2010 ; Shinawi 2010 ; Unique].

“ Elle s'est tenue assise pendant 8 mois, mais n'a pas essayé de ramper avant 9 mois. Elle y est parvenue une semaine avant son 1^{er} anniversaire. Elle a commencé à marcher à 18 mois et, à 2 ans ½, elle avait surtout rattrapé son retard moteur et pouvait bien courir, mais elle avait toujours du mal à descendre les marches. Elle marche maintenant de manière très stable et sur de très longues distances et aime se balancer, grimper, glisser, danser. 4 ans

“ Enfant, il avait une posture très raide, mais à l'âge adulte, c'est devenu normal. Il a toujours un faible tonus musculaire, n'a jamais été actif et n'a jamais manifesté le moindre désir de l'être. Lorsqu'il marche à l'extérieur, il a une démarche un peu inhabituelle, par à-coups, qui n'est pas perceptible à l'intérieur. Il ne peut pas faire de vélo. 22 ans

■ Selon les besoins, une éducation spécialisée

Il existe un large éventail de propositions en matière d'aide à l'apprentissage. En général, les capacités vont de normale à un léger retard et, lorsque le QI a été mesuré, il se situe dans la fourchette 50-110, 100 représentant la moyenne pour la population générale. Cependant, cela sous-estime sans doute la gamme des capacités, puisque les tests de QI seraient plus adaptés pour les personnes ayant des retards de développement que pour les personnes ayant la microduplication sans aucun retard. L'expérience de *Unique* est que la plupart des enfants peuvent apprendre à lire, écrire et utiliser un ordinateur.

Selon les écoles, certains enfants commencent leur scolarité dans un cadre normal, travaillant généralement au sein d'un petit groupe et s'orientant vers une éducation plus spécialisée, plus favorable pour terminer leurs études [Fernandez 2010 ; Rosenfeld 2010 ; Shinawi 2010 ; Unique].

“ Elle a une très bonne mémoire et être persévérante et déterminée, l'aide à apprendre. 4 ans

“ Il a une mémoire exceptionnelle, écrit, lit les journaux, Internet et les magazines, et il fait des dessins minutieux. Il sait aussi très bien se servir de son ordinateur. Il a suivi des séances de préparation à la vie active après l'école, mais il est parti parce qu'il avait peur d'un autre élève. 22 ans

■ Risque accru des troubles du comportement

Diverses études ont mis en évidence des troubles de l'humeur ou du comportement chez une minorité de jeunes ayant une microduplication 16p11.2. Le plus souvent, les enfants sont hyperactifs avec une durée d'attention courte [TDAH/trouble et déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité], mais d'autres types de difficultés comportementales ont été constatés. Le TDAH a été identifié chez 2 enfants sur 7 de *Unique*. Un garçon de 15 ans souffrait d'un trouble de l'anxiété qui réagissait bien aux médicaments et dans une étude, 4 jeunes sur 10 ont eu des accès d'agressivité [Fernandez 2010 ; Rosenfeld 2010 ; Shinawi 2010 ; Unique].

“ Lorsqu'elle avait 2 ans ½, elle adorait mettre des choses dans la bouche et avait besoin de stimulation orale. Elle n'avait pas peur et aimait l'eau, commençait à faire semblant de jouer et était très sociable, saluant tout le monde et voulant être le centre d'attention. À 4 ans, elle a développé un TDAH et elle prend des médicaments [Focalin/ dexmethylphenidate] pour l'aider à se concentrer sur ses activités. 4 ans

“ Enfant, il n'avait pas d'interactions sociales avec les autres enfants et jouait seul plutôt qu'avec eux, même à l'adolescence. Aujourd'hui, à 22 ans, les autres membres de la famille le considèrent comme obsessionnel / compulsif. Il a dû prendre des médicaments contre le TDAH - Strattera/atomoxétine et Ritaline/méthylphénidate - mais a arrêté, car il dit qu'ils le font se sentir « bizarre ».

“ Il aime écouter de la musique, regarder la télévision, l'ordinateur et lire. Il passe beaucoup de temps sur l'ordinateur, vivant dans des mondes imaginaires et s'imaginant être un personnage sportif professionnel. Il présente également des comportements sociaux inhabituels et c'est très éprouvant, notamment la répétition constante des mêmes questions, le fait de se tenir très près des autres lorsqu'il pose des questions, le fait de parler fort, de se parler à lui-même et l'utilisation répétitive de « gros » mots qui rappellent le syndrome de Gilles de la Tourette. 22 ans

■ Une susceptibilité accrue à l'autisme ou à un trouble du spectre autistique

La microduplication 16p11.2 typique se retrouve plus souvent chez les enfants et les adultes diagnostiqués autistes ou atteints d'un trouble du spectre autistique, tel que le syndrome d'Asperger, que dans la population générale. Pourtant, seule une minorité de personnes présentant la microduplication a des caractéristiques autistiques. Des traits autistiques ont été observés chez environ la moitié des membres de *Unique*, tous de sexe masculin.

Les remaniements en 16p11.2 - à la fois les délétions et les duplications - représentent la 2^{ème} anomalie chromosomique la plus fréquente associée à l'autisme, mais jusqu'à présent, aucun gène responsable n'a été identifié. On pense actuellement que la microduplication augmente le risque d'autisme, mais il est probable que des facteurs supplémentaires soient nécessaires pour que l'autisme s'exprime. Cela est également vrai pour les personnes, en particulier les garçons et les hommes, ayant la microdélétion 16p11.2. L'hypothèse sous-jacente pour eux est qu'un réseau de gènes dans la région de cette microdélétion/duplication soit perturbé, ce qui peut entraîner des changements dans le développement du cerveau qui peuvent se manifester par un retard de développement ou de l'autisme. Ces gènes comprennent des gènes impliqués dans la communication et l'interaction cellulaire [Marshall 2008 ; Weiss 2008 ; Fernandez 2010 ; Rosenfeld 2010 ; Shinawi 2010 ; Unique].

“ L'autisme n'a jamais été diagnostiqué, mais les membres de la famille s'accordent à dire qu'il en présente des signes.

■ Susceptibilité accrue aux troubles psychiatriques

La microduplication 16p11.2 typique se retrouve plus souvent chez les enfants et les adultes chez qui on a diagnostiqué des troubles psychiatriques que dans la population générale. Pourtant, seule une minorité de personnes ayant une microduplication a un trouble psychiatrique. L'anxiété, la dépression, le trouble bipolaire et en particulier la schizophrénie ont été constatés.

On pense actuellement que cette microduplication augmente le risque de troubles psychiatriques, mais d'autres facteurs sont nécessaires pour que ces troubles s'expriment. Aucun membre de *Unique* n'a été diagnostiqué avec un trouble psychiatrique [McCarthy 2009 ; Fernandez 2010 ; Unique].

■ Certains bébés avec une microduplication 16p11.2 sont nés avec une anomalie congénitale et pas d'autres. Ces anomalies peuvent affecter n'importe quel organe du corps : il ne semble pas y avoir de malformation spécifique.

Certains bébés avec cette microduplication naissent sans malformations. D'autres ont une anomalie congénitale qui peut être mineure ou plus grave. La plupart des anomalies congénitales signalées chez les bébés ayant cette microduplication n'ont été observées que chez quelques-uns, il peut donc s'agir d'une coïncidence, et il n'est donc pas certain que toutes les anomalies congénitales signalées ici soient réellement causées par la microduplication 16p11.2. Ces malformations particulières n'ont généralement été observées ou signalées qu'une seule fois, cela s'explique en partie par le fait que très peu de bébés, d'enfants et d'adultes ont été décrits dans la littérature médicale ou sont connus de *Unique* - seulement 41 au moment de la rédaction de ce livret.

Mais 2 bébés sont nés avec une hernie diaphragmatique. Il s'agit d'un orifice dans la paroi musculaire séparant le cœur et les poumons du reste de l'abdomen. Une partie de l'intestin, de l'estomac ou du foie remonte dans le thorax, ce qui peut priver les poumons et le cœur de l'espace nécessaire à leur bon développement. Une fois l'état du bébé stabilisé, la hernie est réparée par une intervention chirurgicale. 2 bébés sont également nés avec une fente palatine [une fente dans le palais, souvent fermée chirurgicalement], et l'un de ces bébés avait aussi une fente labiale.

5 personnes sur 28 ayant la microduplication ont une malformation du cerveau qui apparaît sur l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Chez 4 bébés, les reins et le système urinaire ont été affectés. Un bébé a un « rein en fer à cheval », où le pôle inférieur des 2 reins habituellement séparés ont fusionné, créant une forme en U. Un autre bébé a un double uretère partant des reins. 2 bébés ont eu un reflux vésico-rénal, l'urine remontant de la vessie vers les reins.

2 bébés sont nés avec des thorax de forme inhabituelle. Chez l'un d'entre eux, il était enfoncé [*pectus excavatum*] et un autre bébé est né avec une protrusion du thorax [*pectus carinatum*]. Un bébé a eu des kystes de la moelle épinière [*syringomelia*] ; un autre a eu une « moelle épinière attachée », où l'extrémité inférieure de la moelle épinière qui est généralement libre dans la colonne vertébrale est attachée à une des structures environnantes. Si nécessaire, la moelle peut être libérée chirurgicalement afin qu'elle puisse bouger librement. Un autre avait une colonne vertébrale déviée [scoliose].

Chez un bébé, le cœur a été touché : il avait un canal artériel persistant (CAP). Le canal entre les 2 principaux vaisseaux sanguins partant du cœur, se ferme généralement peu après la naissance : lorsqu'il reste ouvert, les poumons reçoivent plus de sang qu'ils ne le devraient et le cœur travaille trop. S'il ne se ferme pas naturellement à temps, un CAP peut l'être par une chirurgie peu invasive.

Un garçon est né avec un hypospadias, où l'orifice devant être à l'extrémité du pénis se trouve en dessous, c'est généralement corrigé par une intervention chirurgicale.

Un bébé a eu une malformation des intestins. Il s'agit d'une anomalie de développement du tube digestif. Jusqu'à la 10^{ème} semaine de gestation, les intestins sont situés à la base du cordon ombilical. Lorsque l'intestin retourne dans l'abdomen, il effectue 2 rotations et se fixe dans sa position normale. Lorsque la rotation est incomplète et que la fixation n'a pas lieu, l'anomalie est connue sous le nom de rotation intestinale. Parfois, il n'y a pas de symptômes ou de problèmes, mais si l'intestin est obstrué ou si l'apport sanguin est insuffisant, une réparation chirurgicale est effectuée dès que possible.

Un bébé avait un torticolis. [Bedoyan 2010 ; Fernandez 2010 ; Rosenfeld 2010 ; Shinawi 2010 ; Schaaf 2011 ; Unique]

■ **Tendance à la maigreur**

Les 1^{ères} données suggèrent que les personnes ayant la microduplication 16p11.2 ont tendance à être maigre. Les 1^{ères} informations fournies par *Unique* confirment cette tendance, les individus étant décrits comme relativement grands, mais proportionnellement minces ou « manquant de masse corporelle ». En revanche, une tendance à la surcharge pondérale et à l'obésité a été décrite chez près de la moitié des enfants et des adultes ayant cette microdélétion, ce qui fait de cette microdélétion la 2^{ème} cause génétique d'obésité la plus courante [Bochukova 2010 ; Jacquemont 2010 ; Unique].

■ **Vulnérabilité à l'épilepsie**

La plupart des enfants ayant une microduplication 16p11.2 n'ont jamais eu de crises ou d'épisode assimilable à une crise d'épilepsie. Toutefois, une minorité d'entre eux (jusqu'à environ 15 %) en ont eu. Cela a conduit à suggérer qu'il existe une association entre la microduplication et la vulnérabilité aux crises, bien que les types et la gravité des crises d'épilepsie varient considérablement. Généralement, elles commencent avant 12 mois, sont facilement contrôlées par

des médicaments antiépileptiques et ont tendance à disparaître ou à diminuer en intensité pendant l'enfance. Un bébé a été diagnostiqué avec un type rare d'épilepsie appelé crises partielles migratoires malignes de la petite enfance. Ses crises ont commencé dès son 1^{er} jour de vie ; au début, elles étaient difficiles à soigner, mais elles ont été traitées avec succès vers l'âge de 5 mois. Un autre enfant a diverses crises partielles simples qui sont contrôlées par des médicaments antiépileptiques.

Parmi les gènes qui sont dupliqués, 3 ont été suggérés comme s'exprimant dans le cerveau et peuvent-être impliqués dans les crises. Ces gènes sont QPRT, DOC2A et SEZ6L2 [Bedoyan 2010 ; Rosenfeld 2010 ; Shinawi 2010 ; Unique].

Suggestions de dépistage et de thérapies

Il est recommandé que toute personne ayant un diagnostic de microduplication 16p11.2 ait un examen clinique complet de tous ses organes et une évaluation de son développement. Si des symptômes suggèrent des crises d'épilepsie, une consultation avec un neurologue et un EEG est recommandé. S'il existe des symptômes neurologiques liés à la colonne vertébrale, celle-ci peut également être visualisée par IRM [Schaaf 2011], mais ce n'est pas une recommandation pour tous.

Les thérapies introduites à un stade précoce améliorent généralement les résultats. L'orthophonie, en particulier, doit être introduite tôt et la communication alternative ou améliorée doit être mise en place si nécessaire. Une évaluation et un bilan du développement devraient être faits.

Articles Scientifiques

Bedoyan 2010: Duplication 16p11.2 in a child with infantile seizure disorder *American Journal of Medical Genetics* Volume 152A(6) pages 1567-74

Bochukova 2010: Large, rare chromosomal deletions associated with severe early-onset obesity *Nature* Volume 463(7281) pages 666-670

Fernandez 2010: Phenotypic spectrum associated with de novo and inherited deletions and duplications at 16p11.2 in individuals ascertained for diagnosis of autism spectrum disorder *Journal of Medical Genetics* Volume 47 pages 195-203

Jacquemont 2010: The multiple phenotypes of the recurrent 593kb, 16p11.2 rearrangements: regulation of adiposity, language impairment and psychiatric symptoms *European Journal of Human Genetics* Volume 18 Supplement 1 page 20

Marshall 2008: Structural Variation of Chromosomes in Autism Spectrum Disorder *American Journal of Human Genetics* Volume 82(2) pages 477-488 **En libre accès**

McCarthy 2009: Microduplications of 16p11.2 are Associated with Schizophrenia *Nature Genetics* Volume 41(11) pages 1223-7 **En libre accès**

Rosenfeld 2010: Speech delays and behavioural problems are the predominant features in individuals with developmental delays and 16p11.2 microdeletions and microduplications *Journal of Neurodevelopmental Disorders* Volume 2 pages 26-38

Shinawi 2010: Recurrent reciprocal 16p11.2 rearrangements associated with global developmental delay, behavioural problems, dysmorphism, epilepsy and abnormal head size *Journal of Medical Genetics* Volume 47 pages 332-341

Schaaf 2011: Expanding the clinical spectrum of the 16p11.2 chromosomal rearrangements: three patients with syringomelia *European Journal of Human Genetics* Volume 19(2) pages 152-156

Walsh 2011: Copy number variation in the dosage-sensitive 16p11.2 interval accounts for only a small proportion of autism incidence: A systematic review and meta-analysis *Genetics in Medicine* Volume 13(5) pages 377-384

Weiss 2008: Association between Microdeletion and Microduplication at 16p11.2 and Autism *New England Journal of Medicine* Volume 358 (7) pages 667-675

Informations sur les groupes de soutien et associations

Rare Chromosome Disorder Support Group,

The Stables, Station Rd West, Oxted, Surrey. RH8 9EE. UK

Tel: +44(0)1883 723356

info@rarechromo.org | www.rarechromo.org



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



Sur www.simonsvipconnect.org il existe un groupe pour les familles touchées par les délétions et les duplications 16p11.2, une petite fiche d'information sur la duplication 16p11.2 et des résumés d'articles de journaux récents pertinents.

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/donate

Aidez-nous à vous aider !

Ce livret d'information ne se substitue pas à un conseil médical personnel. Il est conseillé aux familles de consulter un clinicien spécialisé dans tous les domaines en relation avec le diagnostic génétique pour la prise en charge médico-sociale.

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.

Il a été compilé par *Unique* et revu par le Dr David Miller, MD PhD Généticien clinique et Généticien moléculaire clinique, Children's Hospital, Boston, USA et par le Professeur Maj Hultén, Professeur de génétique de la reproduction, Université de Warwick, UK.

La version française réalisée par l'ERN Ithaca et Valentin APAC a été vérifiée par le Pr Sylvie Odent et le Dr Sylvie Jaillard, généticiennes cliniciennes à l'Hôpital Sud de Rennes, France. 2021

2011 Version 1.0 (PM)

2014 Version 1.1 (SW)



Copyright © Unique 2018