Pour tout soutien et contacts avec d'autres familles concernées

Rare Chromosome Disorder Support Group
(Groupe de soutien pour les anomalies chromosomiques rares)
The Stables, Station Road West, Oxted, Surrey RH8 9EE, UK
(Royaume-Uni)
Tél. : +44(0)1883 723356
info@rarechromo.org | www.rarechromo.org

Valentin APAC
52, la Butte Églantine 95610 ERAGNY
Tél. : +33 (0) 1 30 37 90 97
contact@valentin-apac.org | www.valentin-apac.org
Association loi 1901 à but non lucratif, n° W953000999075
enregistrée auprès de la sous-préfecture de Pontoise –France

Rejoignez Unique pour être en relation avec d'autres familles, avoir de l'information et du soutien (en anglais). 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 dépliant ne remplace pas un avis médical personnel. Les familles doivent consulter un clinicien qualifié pour toutes les questions relatives au diagnostic génétique et la prise en charge médico-sociale. Les informations contenues dans ce guide sont considérées comme les meilleures disponibles à l'heure où nous publions.

Il a été compilé par *Unique* et revu par le Dr Santhosh Girirajan, Département de biochimie et de biologie moléculaire, Université d'État de Pennsylvanie. USA Version 1 2017 (SW). Version 1.1 2020 (SW).
La version française réalisée par l'ERN ITHACA et Valentin APAC a été vérifiée par le Pr Sylvie Odent, généticien clinicien, CHU de Rennes, France. (AP)

Version 1 2017 (SW), Version 1.1 2020 (SW)

Copyright © Unique 2020—2022

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

Understanding Chromosome & Gene Disorders

Délétions16p12.2

rarechromo.org

Délétions 16p12.2

La microdélétion 16p12.2 est une maladie génétique rare causée par la perte d'une partie de l'un des 46 chromosomes - le chromosome 16.
Pour un développement normal, les chromosomes doivent contenir la quantité exacte de matériel génétique - ni trop, ni trop peu. Même l'absence d'une petite partie de ce matériel peut perturber le développement, bien que ce ne soit pas toujours le cas.

Les chromosomes

Les chromosomes sont les structures que l'on trouve dans le noyau de nos cellules. Chaque chromosome contient des milliers de gènes, qui peuvent être considérés comme des instructions (ou des directives) contenant toute l'information génétique qui indique à l'organisme comment se développer et fonctionner. Les chromosomes (et donc les gènes) vont par paires, un chromosome étant hérité de chaque parent.
L'espèce humaine possède 23 paires de chromosomes, ce qui donne 46 chromosomes individuels.
Parmi ces 46 chromosomes, 2 sont les gonosomes (chromosomes sexuels) qui déterminent le sexe. Les femmes ont 2 chromosomes X et les hommes ont un chromosome X et un chromosome Y. Les 44 chromosomes restants (autosomes) sont regroupés en 22 paires, numérotées de 1 à 22, du plus grand au plus petit. Chaque chromosome a un bras court ou (p) pour petit (indiqué en haut dans le diagramme de la page X) et un bras long (q) (la partie inférieure du chromosome).

Délétion chromosomique

Un spermatozoïde du père et un ovocyte de la mère n'ont chacun qu'une copie de chaque chromosome. Lorsqu'ils fusionnent, ils forment une seule cellule qui contient 2 copies de chaque chromosome. Cette cellule doit faire plusieurs copies d'elle-même (et de tous les chromosomes avec le matériel génétique), afin de produire toutes les cellules qui se forment pendant la croissance et le développement du fœtus. Parfois, au cours de la formation de l'ovocyte ou du spermatozoïde, ou lors du processus complexe de la division cellulaire, des parties de chromosomes peuvent se séparer ou s'agencer différemment de la normale. Les personnes ayant une délétion 16p12.2 ont un chromosome 16 complet, mais il manque un morceau du bras court de l'autre copie.

Sources et références

Les informations contenues dans ce livret sont tirées en partie des publications de la littérature médicale. 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 (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/). Si vous le souhaitez, vous pouvez obtenir la plupart des articles auprès d'*Unique*. En outre, ce dépliant s'appuie sur les informations tirées d'une enquête menée auprès des membres d'*Unique*, référencées *Unique*. Lorsque ce livret a été rédigé en novembre 2016, *Unique* comptait plus de 50 familles membres avec une microdélétion 16p12.2, dont l'âge variait entre un enfant de 2 ans et plusieurs adultes. Valentin APAC en comptait 6 (2022).

McGinn DM, Zackai EH, Deardorff MA, Shaikh TH, Haan E, Friend KL, Fichera M, Romano C, Gécz J, DeLisi LE, Sebat J, King MC, Shaffer LG, Eichler EE.
A recurrent 16p12.1 microdeletion supports a two-hit model for severe developmental delay.
Nat Genet. 2010 Mar;42(3):203-9. doi: 10.1038/ng.534. Epub 2010 Feb 14.PMID:20154674

Itsara A, Cooper GM, Baker C, Girirajan S, Li J, Absher D, Krauss RM, Myers RM, Ridker PM, Chasman DI, Mefford H, Ying P, Nickerson DA, Eichler EE.
Population analysis of large copy number variants and hotspots of human genetic disease.
Am J Hum Genet. 2009 Feb;84(2):148-61. doi: 10.1016/j.ajhg.2008.12.014. Epub 2009 Jan 22.PMID:19166990

Rai B, Sharif F.
Cervicomedullary Spinal Stenosis and Ventriculomegaly in a Child With Developmental Delay due to Chromosome 16p12.1 Microdeletion Syndrome.
J Child Neurol. 2014 May 9. [Epub ahead of print]PMID:24813870

Rees E, Walters JT, Chambert KD, O'Dushlaine C, Szatkiewicz J, Richards AL, Georgieva L, Mahoney-Davies G, Legge SE, Moran JL, Genovese G, Levinson D, Morris DW, Cormican P, Kendler KS, O'Neill FA, Riley B, Gill M, Corvin A; Wellcome Trust Case Control Consortium, Sklar P, Hultman C, Pato C, Pato M, Sullivan PF, Gejman PV, McCarroll SA, O'Donovan MC, Owen MJ, Kirov G.
CNV analysis in a large schizophrenia sample implicates deletions at 16p12.1 and SLC1A1 and duplications at 1p36.33 and CGNL1.
Hum Mol Genet. 2014 Mar 15;23(6):1669-76. doi: 10.1093/hmg/ddt540. Epub 2013 Oct 26.PMID:24163246

Mon enfant atteint d'une microdélétion aura-t-il des enfants concernés ?

Votre enfant atteint d'une microdélétion peut très bien vouloir avoir des enfants. Nous ne connaissons pas cette maladie depuis assez longtemps pour savoir si elle affecte la fertilité, mais il est probable que celle-ci soit normale. À chaque grossesse, une personne atteinte de la microdélétion a 50 % de risque de la transmettre et 50 % de chance d'avoir un enfant sans la microdélétion. Il est très probable que sa capacité à s'occuper d'un enfant soit étroitement liée à sa propre capacité d'apprentissage.

Bien que le risque de transmettre la microdélétion à leur enfant soit de 50 %, le risque que l'enfant soit symptomatique pour la microdélétion est inférieur à 50 %, en raison de l'effet variable de la microdélétion et du fait que toutes les personnes qui en sont porteuses ne l'expriment pas.

Les familles disent...

"Elle m'étonne et me surprend constamment. Je suis très fier d'elle et de ses capacités. Elle m'a appris une nouvelle façon de voir le monde, car la compétition n'est pas si importante pour elle. Elle fait des choses parce qu'elle le veut. C'est authentique et vrai et c'est une bouffée d'air frais.**"**

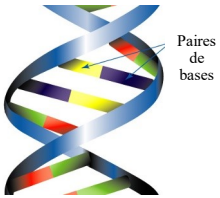
"Il m'a appris à utiliser l'ordinateur. Il me dira qu'il m'aime (davantage à l'heure du coucher ou quand il a fait une bêtise). Il me fait rire avec son sens de l'humour et ses réactions dans certaines situations... Il peut être de bonne compagnie (jusqu'à récemment, il changeait de comportement et se cachait dans sa chambre). Il sait « mettre la lumière » sur ses malheurs et ses handicaps, par exemple : « Je dois avoir les pièces de rechange de tout le monde » et « S'il me manque un chromosome, puis-je avoir celui de quelqu'un qui en a un en trop, qui me remettra sur pied (rires) ». L'avoir m'a permis d'être plus sociable.**"**

"Il est une source d'inspiration pour mon travail et ma vie quotidienne ; grâce à lui, je n'oublie jamais ce qui est important dans la vie ; il me soutient et il est adorable.**"**

Références

D'Alessandro LC, Werner P, Xie HM, Hakonarson H, White PS, Goldmuntz E. The prevalence of 16p12.1 microdeletion in patients with left-sided cardiac lesions.
Congenit Heart Dis. 2014 Jan-Feb;9(1):83-6. doi: 10.1111/chd.12097. Epub 2013 May 20.PMID:23682798

Girirajan S, Rosenfeld JA, Cooper GM, Antonacci F, Siswara P, Itsara A, Vives L, Walsh T, McCarthy SE, Baker C, Mefford HC, Kidd JM, Browning SR, Browning BL, Dickel DE, Levy DL, Ballif BC, Platky K, Farber DM, Gowans GC, Wetherbee JJ, Asamoah A, Weaver DD, Mark PR, Dickerson J, Garg BP, Ellingwood SA, Smith R, Banks VC, Smith W, McDonald MT, Hoo JJ, French BN, Hudson C, Johnson JP, Ozmore JR, Moeschler JB, Surti U, Escobar LF, El-Khechen D, Gorski JL, Kussmann J, Salbert B, Lacassie Y, Biser A, McDonald-



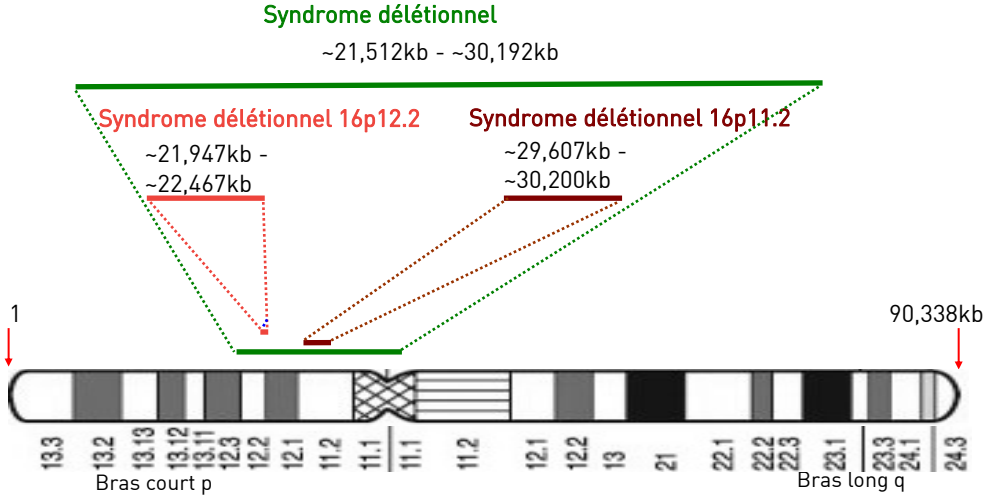
1 paire de bases = bp
1,000 paires de bases = 1 kb
1,000,000 paires de bases = 1Mb

Par conséquent, la plupart des conséquences cliniques sont probablement dues au fait de n'avoir qu'une seule copie (au lieu des 2 habituelles) d'un ou plusieurs gènes du morceau manquant. Nous sommes encore en train d'apprendre à connaître le rôle ou les fonctions spécifiques des gènes de cette région. Il est important de garder à l'esprit que les autres gènes, l'environnement et la personnalité unique d'un enfant contribuent également à déterminer son développement, ses besoins et son évolution future.

Focus sur 16p12.2

Les chromosomes ne peuvent pas être vus à l'œil nu, mais s'ils sont colorés et grossis au microscope. Chacun d'eux présente une alternance de bandes claires et sombres. En regardant les chromosomes de cette manière, il est possible de voir les endroits où le chromosome s'est cassé et quelle quantité est manquante, et si le morceau absent est suffisamment grand. Un fragment absent visible au microscope est appelé une délétion.

Dans le diagramme ci-dessous, vous pouvez voir que les bandes chromosomiques sont numérotées vers l'extérieur à partir du point où le bras long rencontre le bras court (centromère). Dans une microdélétion 16p12.2, le chromosome s'est cassé en 2 endroits, perdant le matériel chromosomique entre les 2. Cette délétion particulière est si petite qu'elle ne peut être identifiée qu'à l'aide de technologie moléculaire, en particulier une technique utilisant les puces ADN (CGH array / ACPA). Cette technique montre les gains et les pertes de petites quantités d'ADN dans tout le génome (également appelées duplications et délétions) et peut montrer si des gènes particuliers sont présents ou non dans l'intervalle concerné. On appelle microdélétion, une délétion si petite qu'elle ne peut être identifiée que de cette manière.



Chromosome 16

Les chiffres de ce diagramme se réfèrent à la construction du génome humain 38 (hg38 ; voir page 5 pour plus de détails).

La délétion classique est d'environ 52.000 paires de bases ou 520 kb, et comprend 7 gènes connus. L'ADN manque entre 21,9 Mb et 22,5 Mb, comme le montre le diagramme ci-dessous :
cette délétion était auparavant connue sous le nom de microdélétion 16p12.1, mais au fur et à mesure que nous en apprenons plus sur la séquence des chromosomes, et il arrive que des régions soient réassignées. Une partie de la région impliquée était précédemment placée en 16p12.1, mais nous savons maintenant que c'est en 16p12.2.

Microdélétion 16p11.2p12.2

Il existe un 2ème syndrome microdélétionnel dans cette région du chromosome 16 qui englobe une région plus importante du bras court, le syndrome microdélétionnel 16p11.2p12.2, qui comprend la région 16p12.2 décrite ici (voir le diagramme de la page 3). Cette délétion plus importante est décrite dans un autre dépliant d'*Unique* : délétions proximales 16p. (http://www.rarechromo.org/information/Chromosome%2016/16p%20proximal%20deletions%20FTNW.pdf).

Votre généticien ou conseiller en génétique pourra vous indiquer les points de cassure chez votre enfant. Avec une microdélétion 16p12.2, les résultats ressembleront à l'exemple suivant

arr[hg38]16p12.2 (21,842,582-22,512,536)x1

arr — L'analyse a été réalisée par CGH array (arr) puces ADN / ACPA (analyse chromosomique par puces ADN).

hg38 — Human Genome build 38. C'est la séquence d'ADN de référence à laquelle les numéros de paires de bases sont référencées. Au fur et à mesure que l'on trouve plus d'informations sur le génome humain, de nouvelles « constructions » du génome sont faites et les numéros des paires de bases peuvent être ajustées.

16p12.2 — Le chromosome impliqué est le 16 et la position de la délétion se trouve dans la bande p12.2.

21,842,582-22,512,536 — Les paires de bases entre 21.842.582 (environ 21,8Mb) et 22.512.536 (environ 22,5Mb) ont été perdues. En soustrayant le 1er nombre du 2nd, vous obtenez 669.954 (0,67Mb ou 670kb). C'est le nombre de paires de bases qui sont manquantes.

x1 — Cela signifie qu'il y a une copie de ces paires de bases, et non 2 habituellement - une sur chaque chromosome.

En tant que parent, vous n'auriez certainement rien pu faire pour empêcher que cela ne se produise. Aucun facteur environnemental, alimentaire, professionnel ou lié au mode de vie n'est connu pour causer cette microdélétion. 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.

Si une personne d'une famille atteinte de microdélétion est légèrement affectée, les autres membres de la même famille seront-ils également légèrement affectés ?

Pas nécessairement. Il y a beaucoup de variations entre les différents membres d'une même famille. Nous savons que si une personne est légèrement touchée, d'autres peuvent l'être de manière plus marquée et plus grave. Il existe de nombreuses descriptions de parents non affectés qui découvrent qu'ils sont porteurs d'une microdélétion seulement après que celle-ci ait été diagnostiquée chez leurs enfants (Girirajan 2010 ; Pizzo, EJHG, 2016).

Cela peut-il se reproduire ?

Lorsque les 2 parents ont des chromosomes normaux, il est peu probable qu'un autre enfant naisse avec une microdélétion 16p12.2 ou tout autre anomalie chromosomique. Très rarement (moins de 1 %), les 2 parents ont des chromosomes normaux selon une analyse de sang, mais quelques-uns de leurs ovocytes ou spermatozoïdes sont porteurs de la microdélétion 16p12.2. Ce phénomène est appelé mosaïcisme germinal et signifie que les parents dont les chromosomes semblent normaux lorsque leur sang est analysé peuvent avoir plus d'un enfant ayant cette délétion.
Dans les familles où la microdélétion 16p12.2 a été héritée d'un parent, la possibilité d'avoir un autre enfant - soit une fille ou un garçon - avec la même microdélétion augmente de 50 % à chaque grossesse. Cependant, les conséquences de la microdélétion sur le développement, la santé et le comportement de l'enfant ne peuvent être pronostiqués de manière fiable et certains individus peuvent même être porteurs de la microdélétion sans que cela soit visible. Votre généticien devrait être en mesure de vous conseiller avant que vous n'ayez une autre grossesse.

Adultes

Unique a plusieurs adultes qui ne sont pas symptomatiques la microdélétion 16p12.2, et qui n'ont découvert qu'ils en étaient porteurs qu'après que leur enfant ait été diagnostiqué. Dans l'étude de Girirajan et de ses collègues, 13 parents ont été évalués. Certains n'étaient pas affectés par la microdélétion. Cependant, les parents porteurs étaient plus susceptibles que les parents non porteurs d'être affectés par un trouble d'apprentissage, une dépression, un trouble bipolaire ou des crises d'épilepsie (Girirajan 2010).

Les études d'association à l'échelle du génome sont un moyen relativement nouveau pour les scientifiques d'identifier les gènes impliqués dans les maladies humaines. Cette méthode consiste à rechercher dans le génome de petites variations telles que des microdélétions, qui se produisent plus fréquemment chez les personnes atteintes d'une maladie particulière que chez les personnes qui n'en sont pas atteintes. De telles études ont été réalisées pour essayer de découvrir s'il existe un lien génétique avec le développement de la schizophrénie et l'une d'elles a identifié 13 personnes atteintes de schizophrénie qui présentent aussi une délétion 16p12.2. L'étude a également identifié 6 personnes de la population témoin (celles qui ne sont pas atteintes de schizophrénie) qui avaient une délétion 16p12.2. Cette étude et d'autres études ont suggéré qu'un certain nombre de réarrangements génomiques rares, tels que les microdélétions et les microduplications, augmentaient le risque de développer une schizophrénie. Il est important de se rappeler que l'implication d'une microdélétion 16p12.2 dans la schizophrénie n'est qu'un facteur de risque et qu'elle est probablement l'un des nombreux facteurs de risque impliqués dans le développement de la schizophrénie - une microdélétion 16p12.2 seule est peu susceptible d'être suffisante pour provoquer la schizophrénie (Girirajan 2010 ; Rees 2014).

Dans votre famille, la microdélétion 16p12.2 est-elle héritée ou non ?

Les microdélétions 16p12.2 peuvent survenir sans raison apparente, 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 (Girirajan 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 présente la même microdélétion, on peut conclure qu'elle a été transmise. Si les 2 parents ont des chromosomes normaux, la microdélétion 16p12.2 est très probablement une nouvelle anomalie. Le terme génétique pour cela est *de novo* (dn). Une nouvelle microdélétion 16p12.2 a été causée par une anomalie qui s'est produite soit lors de la formation des spermatozoïdes ou des ovocytes des parents, soit dans les tout premiers jours suivant la fécondation.

Assemblages Génomiques

Le projet génome humain, une collaboration internationale pour séquencer l'ensemble du génome humain et cartographier tous les gènes, a été présenté comme achevé en 2003. Cependant, les données de séquençage et de cartographies présentaient de nombreuses lacunes. Depuis, les scientifiques travaillent sans relâche pour identifier les informations manquantes. Lorsque de nouvelles informations sur une séquence sont identifiées, les numéros des paires de bases de chaque chromosome changent légèrement et, par conséquent, les numéros des gènes, des délétions et des duplications, etc. peuvent changer. Parfois, ils ne changent que très peu, d'autres fois beaucoup plus. Chaque nouvelle version du génome est souvent appelée un « assemblage » ou une « construction ». Tous les 2 ou 3 ans, une nouvelle version est publiée. Les informations génétiques contenues dans ce livret sont basées sur la version 38 de l'assemblage du génome humain (h) du Genome Reference Consortium (GRC) (GRCh38) ou génome humain 38 (hg38), qui a été publié en 2014. Il est déroutant de constater que les données relatives aux séquences d'ADN des assemblages précédents, comme hg19 ou hg18, figurent souvent dans le rapport génétique de votre enfant. Les gènes et les modifications génétiques peuvent donc avoir des numéros de paires de bases différents. Veuillez contacter *Unique* ou votre généticien pour toute aide à la compréhension du résultat.

Y a-t-il des personnes atteintes d'une microdélétion 16p12.2 qui se sont développées normalement et qui n'ont pas de problème de santé, d'apprentissage ou de comportement ?

Oui, il y en a. La microdélétion 16p12.2 peut être « silencieuse ». Certains parents d'enfants atteints d'une microdélétion 16p12.2 ont la même microdélétion, mais n'ont pas de problèmes particuliers ou de retard de développement. D'autres parents qui ont également la délétion sont atteints de troubles légers de l'apprentissage ou de maladies psychiatriques. Certains enfants ayant cette microdélétion se développent aussi normalement (Girirajan 2010 ; Unique).

L'effet de certains remaniements génétiques va d'à peine perceptible à évident et grave. En ce sens, ils sont comme des infections telles que la grippe qui peuvent être légères ou graves.

D'après un certain nombre de rapports, il semble que les garçons ayant la délétion avec des symptômes

Que savons-nous ?

En comparant différents enfants et adultes ayant une microdélétion 16p12.2, on constate que certaines conséquences semblent être très largement similaires. Ce guide d'information vous indique ce que l'on sait sur celles-ci. La comparaison des résultats de votre enfant avec d'autres, tant dans la littérature médicale qu'au sein d'*Unique*, peut vous aider à vous faire une idée générale de ce à quoi vous devez vous attendre. Mais il y aura toujours des différences, parfois très marquées, entre votre enfant et d'autres dont les résultats biologiques sont apparemment similaires. Il est très important de considérer votre enfant comme un individu à part entière et de ne pas faire de comparaisons directes avec d'autres personnes ayant les mêmes résultats d'analyses chromosomiques. Après tout, chacun d'entre nous est unique.

Quelle est sa fréquence ?

La 1ère description publiée d'une personne ayant une délétion 16p12.2 date de 2007 (Ballif 2007). Depuis, environ 65 cas ont été décrits dans la littérature médicale du monde entier.
On estime que l'incidence de la microdélétion 16p12.2 est d'environ 1/15.000. Cependant, les caractéristiques parfois discrètes et variables de cette microdélétion signifient que de nombreuses personnes sont susceptibles de ne pas être diagnostiquées (Girirajan 2010).

Caractéristiques les plus courantes

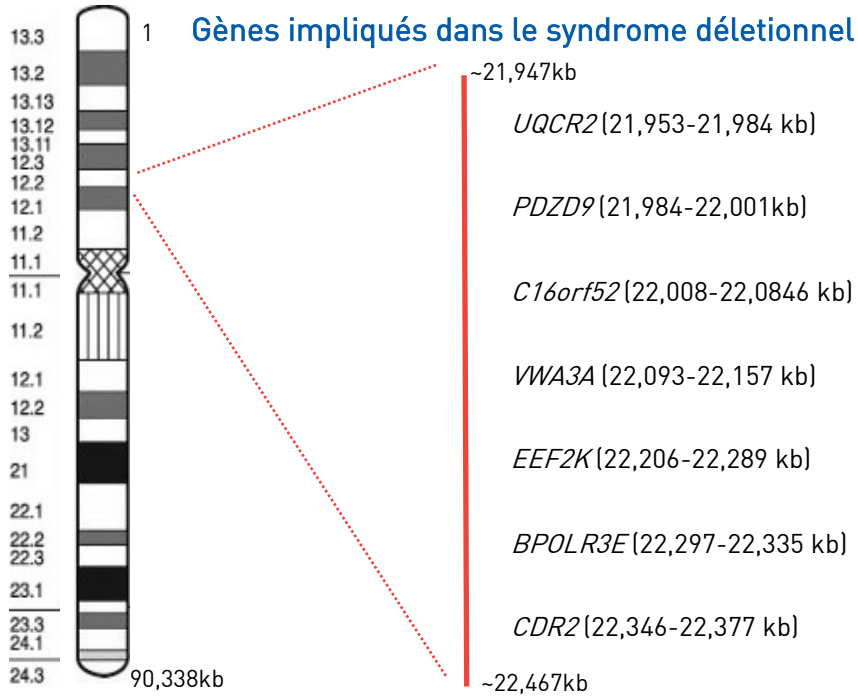
Il semble y avoir une grande variabilité dans les caractéristiques cliniques des personnes ayant une délétion 16p12.2. En outre, chaque personne ayant cette microdélétion est unique et, par conséquent, elle aura des problèmes médicaux et de développement différents. Aucun individu n'aura toutes les caractéristiques énumérées dans ce livret d'information, mais en voici quelques-unes, communes, qui ont été décrites :

- retard de développement ;
- les enfants auront probablement besoin d'être soutenus dans leur apprentissage. La part d'aide nécessaire à chaque enfant est variable ;
- retard de langage ;
- faiblesse musculaire (hypotonie) ;
- petite tête (microcéphalie) ;
- retard de croissance ;
- problèmes cardiaques chez certains.

Quelles sont les perspectives ?

Nous ne pouvons pas encore en être certain, mais il semble qu'il n'y ait aucune raison pour que les personnes en bonne santé ne puissent pas profiter d'une vie normale. Environ 1/4 des enfants ayant une délétion 16p12.2 et un retard de développement ou une déficience intellectuelle ont une anomalie chromosomique supplémentaire (CNV), et dans ce cas, il semble que ceux qui sont concernés soient plus gravement touchés (Girirajan 2010 ; Kirov 2013 ; Rees 2014).

Gènes impliqués dans le syndrome délétionnel 16p12.2



Il est important de rappeler que si l'identification du ou des gènes responsables de certaines caractéristiques des microdélétions 16p12.2 est précieuse et peut aider à orienter les études futures, elle ne conduit pas directement à une amélioration immédiate du traitement. En outre, même si le gène supposé responsable est absent, cela ne signifie pas toujours que la ou les caractéristiques associées seront présentes. D'autres facteurs génétiques et environnementaux jouent souvent un rôle dans la détermination de la présence ou de l'absence d'une caractéristique particulière.

Pourquoi les personnes atteintes de microdélétion dans cette région sont-elles si différentes les unes des autres ?

L'une des raisons de ces différences est que la quantité de matériel chromosomique manquant et le nombre de gènes absents sont plus importants chez certaines personnes. Mais les personnes d'une même famille ayant une microdélétion de même taille peuvent être affectées différemment. Nous ne comprenons pas encore toutes les raisons, mais une explication possible est ce que l'on appelle le modèle « à 2 temps ». Ce modèle explique que la délétion 16p12.2 prédispose un individu à développer un certain type de maladie neurodéveloppementale, et la nature du résultat clinique final sera la conséquence de cette délétion en présence d'autres variants génétiques (Girirajan 2010) ou environnementaux.

souffrent parfois d'une perte auditive temporaire et fluctuante causée par une accumulation de liquide derrière le tympan (otites séreuses), qui se règle naturellement. Si cela persiste ou est sévère, des aérateurs trans-tympaniques (yoyo) peuvent être insérés derrière le tympan (oreille moyenne) et améliorer l'audition (Unique). Dans la littérature médicale, la perte auditive a été décrite chez 3 personnes (Girirajan 2010).

Autres

Parmi les autres problèmes de santé qui peuvent ou non être liés à la microdélétion (car ils n'ont été signalés que chez une ou quelques personnes) figurent les anomalies rénales [petits reins, rein en fer à cheval (les 2 reins ont fusionné pour former un « fer à cheval ») ou l'hydronéphrose (une affection dans laquelle 1 ou 2 reins sont étirés ou gonflés en raison d'une augmentation de la pression lorsque l'urine ne s'écoule pas bien du rein)] ; 2 avaient une fente palatine (fente dans la partie molle du palais) ; 2 avaient un pied-bot ou des jambes arquées ; une craniosynostose (un problème crânien rare qui fait qu'un bébé naît avec, ou développe, une tête avec une forme anormale parce que les os du crâne ont fusionné trop tôt) ; hernie inguinale (les tissus de l'intestin forment un gonflement ou une bosse dans l'aine) et agénésie trachéale (la trachée est absente) (de Jong 2010 ; Girirajan 2010 ; D'Alessandro 2014 ; Rai 2015 ; Unique).

Traitement pour les microdélétions 16p12.2

Les caractéristiques de cette microdélétion étant très variables, le traitement est ciblé sur les problèmes spécifiques identifiés. Un diagnostic et une prise en charge précoce permettent d'obtenir les meilleurs résultats. Il peut être nécessaire d'orienter le patient vers les spécialistes appropriés, notamment un pédiatre spécialisé dans le développement et le comportement, un neuropédiatre et un généticien clinicien.

Quelques gènes dans les microdélétions 16p12.2

La plupart des conséquences des délétions et des duplications sont le résultat d'une recombinaison homologue non allélique (RHNA) entre de grandes séquences (plus de 10 kb) et des séquences très similaires appelées duplications segmentaires. Plusieurs chromosomes sont enrichis de ces types de séquences d'ADN, comme le chromosome 16 et surtout le bras court. Cela signifie qu'il y a une plus grande fréquence de délétions et de duplications dans cette région.

La microdélétion commune à 16p12.2 est de 520 kb et comprend 7 gènes : *UQCRC2*, *PDZD9*, *C16orf52*, *VWA3A*, *EEF2K*, *POLR3E* et *CDR2*. À l'heure actuelle, nous n'en savons pas assez sur ces gènes pour dire pourquoi le fait de n'avoir qu'une seule copie de chacun d'eux entraîne les caractéristiques d'une microdélétion 16p12.2.

Une vaste étude visant à rechercher les modifications génétiques impliquées dans les maladies cardiaques congénitales a identifié 3 patients souffrant de ces maladies qui ont également une délétion de 480 kb impliquant les gènes *EEF2K* et *CDR2*, ce qui suggère que ces 2 gènes pourraient être des facteurs de risque potentiels de problèmes cardiaques (Geng 2014).

Grossesse et naissance

De nombreuses grossesses n'ont pas été compliquées et les bébés sont nés à la date prévue ou proche du terme.

De nombreuses mères portant un bébé atteint d'une microdélétion 16p12.2 n'ont eu aucun problème de grossesse et ont accouché normalement. Elles n'ont découvert qu'après la naissance, ou plus tard dans l'enfance, que leur bébé était atteint. Comme nous l'avons déjà mentionné, les symptômes cliniques qui accompagnent la délétion 16p12.2 sont très variables. Des complications chez des mères portant un bébé avec cette microdélétion ont aussi été signalées. Un bébé avait du liquide dans le cerveau, vu lors d'une échographie. Le dosage prénatal de l'AFP (α-foetoprotéine) d'une mère est revenu élevé, mais l'échographie était normale. Elle a également eu des saignements pendant sa grossesse et le bébé était petit pour le terme avec de faibles mouvements fœtaux. Dans la littérature médicale, un bébé présentait une hypoplasie du cœur gauche (HCG ; une anomalie congénitale qui touche le flux sanguin normal dans le cœur) diagnostiquée pendant la période prénatale ; un autre avait un cordon ombilical avec 2 vaisseaux au lieu de 3. Une mère souffrait d'hydramnios (un volume anormalement élevé de liquide amniotique). Cela peut entraîner un accouchement prématuré en raison de la distension accrue de l'utérus (Girirajan 2010 ; Unique).

1ers signes, âge et diagnostic

Pour de nombreux enfants, les 1ers signes de la microdélétion 16p12.2 étaient des retards de certaines étapes du développement, comme la tenue assise, un retard de langage ou de croissance. D'autres ont été diagnostiqués en raison de problèmes d'apprentissage ou de comportement. L'âge du diagnostic varie d'un bébé de 6 mois à l'âge adulte (le plus souvent après le diagnostic de leur enfant) (Girirajan 2010 ; Unique).

Alimentation et croissance

L'alimentation et la croissance peuvent être affectées chez les enfants ayant une microdélétion 16p12.2.

Environ 40 % des enfants décrits avec cette microdélétion ont un retard de croissance. La majorité des poids enregistrés à la naissance chez *Unique* était dans la fourchette normale, avec une moyenne de 3,180 kg, ce qui suggère que pour la plupart, ce retard de croissance ne commence pas avant la naissance. Cependant, 2 des 12 membres d'*Unique* avaient à terme un faible poids de naissance (moins de 2,6 kg). Un bébé est né prématurément (avant 37 semaines). Un enfant ayant la microdélétion avait à la naissance un faible poids et une petite taille (Girirajan 2010 ; Rees 2014 ; Rai 2015 ; Unique).

Fourchette de poids à la naissance (à terme ou proche du terme) :
2,04 kg à 3,94 kg.

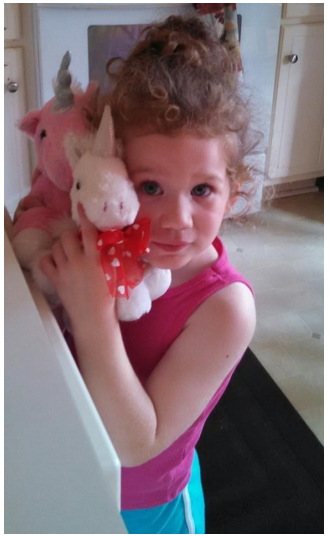
La microcéphalie (petite tête) a également été décrite chez un certain nombre d'enfants. 2 de ceux qui avaient une petite tête, décrite par Girirajan, avaient une croissance normale (Girirajan 2010).

Après la naissance, les bébés ont tendance à grandir plus lentement que leurs pairs, une minorité de bébés étant décrits comme ayant un retard de croissance. Ce terme est utilisé pour décrire un bébé qui a une faible prise de poids et une faible croissance en taille pendant une certaine période (Unique).

Les difficultés d'alimentation des bébés peuvent aussi survenir. L'hypotonie (faible tonus musculaire) a été décrite chez près de la moitié des enfants ayant la délétion 16p12.1 et peut entraîner des difficultés à téter et à avaler, et/ou à prendre le sein. L'hypotonie peut également toucher leur tube digestif et contribuer au reflux gastro-œsophagien (quand les aliments remontent facilement dans l'œsophage). Ce phénomène peut généralement être bien contrôlé en donnant les aliments lentement, en positionnant le bébé semi assis et, si nécessaire, en soulevant la tête pour dormir. Si ces mesures ne sont pas suffisantes, des épaississants alimentaires et des médicaments prescrits pour inhiber l'acidité gastrique peuvent contrôler le reflux. Certains bébés bénéficient d'une fundoplication, une opération chirurgicale visant à améliorer l'action de la valve entre l'estomac et l'œsophage. Un certain nombre de parents signalent des problèmes d'alimentation, notamment des difficultés à mastiquer et à avaler, ce qui entraîne un étouffement. Un enfant a eu besoin d'une sonde gastrique temporaire (tube G, alimentation directe dans l'estomac) et un autre d'une sonde naso-gastrique (sonde NG, passant dans le nez, puis la gorge) lorsqu'il était bébé.

Un autre enfant a été diagnostiqué comme dysphagique (difficulté ou gêne à avaler) (Unique) et des cas de constipation ont aussi été signalés chez certains enfants. Des changements de régime alimentaire et/ou des médicaments peuvent aider à gérer le problème (Unique).

“Lorsqu'elle était enfant, elle avait du mal à avaler le lait maternisé et s'étouffait facilement lorsqu'on y ajoutait des céréales. Quand nous avons commencé à lui donner des aliments pour bébés, nous devions lui en donner de petites quantités. Lorsqu'elle était petite, elle ne comprenait pas comment mastiquer et avaler sa nourriture jusqu'à presque 2 ans ½. Nous devions couper la nourriture pour qu'elle puisse avaler sans s'étouffer. L'orthophoniste qui l'a prise en charge, pensait qu'elle avait un faible tonus musculaire de la mâchoire. Pour l'instant, nous devons encore couper sa nourriture en morceaux et elle utilise toujours une tasse à bec.**”** 3 ans



En outre, une large étude visant à déterminer les modifications génétiques chez les personnes atteintes de malformations cardiaques congénitales a identifié 3 personnes ayant cette microdélétion (Geng 2014).

Épilepsie

Les enfants ayant une délétion 16p12.2 peuvent avoir un risque accru d'épilepsie.

De nombreux enfants décrits dans la littérature médicale et chez *Unique* ont eu des convulsions et/ou des résultats anormaux à l'EEG, bien que le type et la gravité des convulsions varient considérablement. Les crises d'épilepsie sont souvent contrôlées par des médicaments antiépileptiques (Girirajan 2010 ; Unique).

Colonne vertébrale

Plusieurs personnes ont été décrites comme ayant des problèmes de colonne vertébrale, notamment un syndrome de la moelle épinière attachée (celle-ci est anormalement attachée aux tissus qui entourent la colonne vertébrale) et une scoliose (déviation de la colonne vertébrale) (Girirajan 2010 ; D'Alessandro 2014 ; Rai 2015 ; Unique).

Dents

En général, les enfants atteints d'anomalies chromosomiques semblent avoir un peu plus de problèmes dentaires que leurs pairs, c'est pourquoi il est important d'avoir des soins dentaires réguliers et de qualité (Unique).

Anomalies génitales

Les anomalies mineures des organes génitaux sont courantes chez les bébés atteints d'anomalies chromosomiques. Elles touchent le plus souvent les garçons. Il s'agit notamment de testicules non descendus (qui peuvent être replacés chirurgicalement), d'hypospadias (l'orifice situé habituellement à l'extrémité du pénis se trouve en dessous), de verge coudée (la tête du pénis se courbe vers le bas ou vers le haut) et de pénis scrotale congénital (le pénis semble provenir du scrotum plutôt que de la paroi abdominale) (Girirajan 2010 ; de Jong 2010 ; Unique).

Vision

Un certain nombre d'enfants ont été décrits comme ayant un strabisme, c'est-à-dire qu'un œil ou les 2 yeux peuvent se tourner vers l'intérieur, vers l'extérieur ou vers le haut. Beaucoup de strabismes sont convergents (les yeux louchent) et de nombreux enfants ont besoin d'une opération pour réaligner les yeux. Quelques personnes souffrent d'astigmatisme : c'est lorsque la cornée (la membrane transparente recouvrant l'iris et la pupille) est anormalement incurvée. L'effet sur la vision est de rendre les objets flous. Parfois, le cerveau peut compenser l'astigmatisme, mais si cela est trop fort, il faudra des lunettes. Plusieurs personnes ont été signalées comme ayant une presbytie ou myopie. Une personne serait atteinte d'amblyopie (œil paresseux). Pour diverses raisons, le cerveau préfère un œil, ce qui réduit la vision dans l'autre œil). Une personne a une perte de vision périphérique (Girirajan 2010 ; Unique).

Audition

En général, les enfants ont une audition normale, bien que les jeunes enfants

Aspect du visage

Les enfants ayant une microdélétion 16p12.2 peuvent avoir de discrètes caractéristiques faciales.

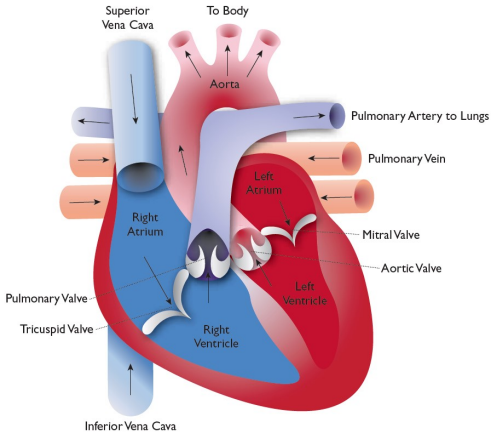
Les généticiens formés pour remarquer les traits atypiques peuvent trouver chez eux un visage plat, des yeux obliques vers le bas et des oreilles de forme ou de position inhabituelle, mais il n'y a pas de signes spécifiques parmi ceux qui ont cette microdélétion (Girirajan 2010 ; Unique).

Les mains et les pieds

Les anomalies des mains et des pieds semblent être courantes chez les personnes ayant une microdélétion 16p12.2 et comprennent les doigts longs et effilés, des petites mains avec des doigts courts, une polydactylie (doigts supplémentaires), des petits doigts courbés (5ème doigt clinodactylie), des pieds plats, une syndactylie mineure (2 doigts ou orteils, ou plus, sont soudés ensemble) et des orteils qui se chevauchent. De façon générale, on observe des anomalies mineures variables au niveau des mains et des pieds (Girirajan 2010 ; Rees 2014 ; Unique).

Questions de santé

Cœur



Des problèmes cardiaques ont été signalés chez plusieurs personnes, et le fait d'avoir une microdélétion 16p12.2 peut être un facteur de risque de malformations cardiaques. Dans l'étude de Girirajan et de ses collègues, 7 personnes sur 21 souffraient d'une cardiopathie congénitale. 2 avaient un syndrome hypoplasique du cœur gauche (HCG, le côté gauche du cœur ne s'étant pas développé correctement et étanttrès petit. L'aorte, l'artère qui transporte le sang du cœur dans tout le corps, est très petite et le sang ne peut l'atteindre que par le canal artériel (un vaisseau sanguin qui se ferme normalement dans les jours qui suivent la naissance) ; l'une d'entre elles avait une valve aortique bicuspide (VAB, un défaut congénital de la valve aortique où la valve ne possède que 2 cuspides (clapets) au lieu des 3 habituels). La valve aortique permet au sang de ne circuler que dans une seule direction. Lorsque la valve est bicuspide, il peut y avoir une tendance de fuite de celle-ci. 2 d'entre elles ont été décrites comme ayant une communication intraventriculaire (CIV ; un orifice dans la paroi entre les ventricules du cœur) (Girirajan 2010 ; Unique). Une personne a eu une tétralogie de Fallot (TdF, l'artère qui amène le sang aux poumons a une entrée plus étroite (sténose pulmonaire), et il y a aussi une CIV (D'Alessandro 2014). Une autre avait une sténose pulmonaire (un rétrécissement de la valve pulmonaire, ce qui signifie que le cœur doit travailler plus fort pour pomper le sang, ce qui entraîne un essoufflement) (Unique).

"Maintenant qu'il est plus âgé, il est extrêmement difficile pour manger, n'avalant que certains types d'aliments.**"** 8 ans

"Les problèmes d'étouffement ont toujours été un souci pour elle. Aujourd'hui, à 10 ans, elle ne se préoccupe toujours pas vraiment que ce soit froid, elle peut se nourrir seule. Elle ne se débrouille pas très bien avec le riz. Elle a bon appétit et elle est devenue beaucoup moins difficile en mangeant toute seule. Jalen souffre de constipation chronique. Pour cela, elle prend chaque jour 2 tranches de pain enrichies en fibres.**"** 11 ans

"Enfant, il s'étouffait avec certains aliments et avait également tendance à trop remplir sa bouche, plutôt que de tenir les aliments avec ses doigts. Il semblait ne plus avoir de nausées, probablement parce qu'il évitait lui-même certains aliments.**"** 13 ans

Capacités motrices (s'asseoir, bouger, marcher)

Les enfants ayant une microdélétion 16p12.2 ont souvent un retard dans l'apprentissage de la marche et pour s'asseoir.

Certains enfants sont décrits avec un retard moteur, ce qui signifie qu'il leur faut un peu plus de temps pour se retourner, s'asseoir, ramper et marcher. D'après les informations disponibles, se retourner est acquis entre 4 mois et 11 mois (en moyenne 7 mois) ; s'asseoir seul est acquis entre 5 mois et 15 mois (en moyenne 11 mois) ; ramper est acquis entre 9 mois et 2 ans (en moyenne 14 mois) et marcher est acquis entre 1 an 2 mois et 2 ans 9 mois (en moyenne 1 an et 8 mois).

L'une des causes du retard moteur chez les enfants ayant cette microdélétion est l'hypotonie, qui est fréquente chez eux. Cela donne une sensation de « mollesse » de l'enfant, qui s'améliore généralement et peut disparaître grâce à la kinésithérapie et aux exercices (Girirajan 2010 ; Unique).

Cependant, certains enfants et adultes n'ont pas eu de retard moteur (D'Alessandro 2014 ; Unique).

"Elle a des difficultés à descendre les marches, s'il y a plus de 2 marches, elle a besoin d'aide même avec les rampes. Elle s'assoit en tailleur. Maladroite, elle se cogne constamment aux objets. Son activité préférée est de danser (tourner en rond) et chanter.**"** 3 ans

"Elle adore courir après ses frères. Elle n'aime pas faire de la balançoire. Elle trébuche beaucoup.**"** 3 ans

“Elle n’a aucun problème pour marcher sur des surfaces planes et peut même courir assez bien. Sur les surfaces inégales, elle va un peu plus lentement et semble peu sûre d’elle jusqu’à ce qu’elle retrouve son équilibre et sa stabilité. Dans les escaliers, elle peut monter et descendre à un rythme peut-être plus lent, mais elle sait s’accrocher et utilise les rampes pour s’aider si nécessaire. Elle déteste les escaliers roulants, mais elle y monte en s’accrochant à vous.**”** 11 ans

“Il n’a pas conscience de l’espace, ni la perception de la profondeur. Il monte et descend les escaliers avec les 2 pieds sur la même marche en tenant la rampe à chaque fois… seulement maintenant à 13 ans, il commence à en monter une à chaque fois, mais pas sur les escaliers qu’il ne connaît pas. Il a des problèmes d’équilibre. Il n’aime pas les escaliers mécaniques et les évite, car ils sont trop difficiles à évaluer. Il n’aime pas les parcs, qui peuvent être une épreuve, et voir les autres de son âge faire ce qu’il trouve difficile.**”** 13 ans

Motricité fine et soins personnels

La motricité fine peut être affectée chez les enfants ayant une microdélétion 16p12.2.

L’hypotonie peut également toucher la motricité fine, ils peuvent mettre plus de temps à atteindre et saisir les jouets, à tenir une bouteille ou une tasse. Cela peut entraîner des retards dans la capacité des enfants à se nourrir, s’habiller (les fermetures éclair et les boutons peuvent être particulièrement problématiques) et à tenir un stylo pour écrire ou dessiner. Des tasses avec des poignées et des couverts adaptés pour découper des aliments ont aidé certains enfants. Pour les enfants qui ont des difficultés à tenir et à contrôler un crayon, la maîtrise du clavier ou de l’écran tactile d’un ordinateur, peut souvent être plus facile (Unique).

“Avant, elle avait des problèmes pour passer d’une main à l’autre, mais tout va mieux maintenant. Elle a de la kinésithérapie, de l’ergothérapie et de l’orthophonie depuis l’âge de 6 mois.**”** 3 ans

“Elle est capable de manger sans trop en mettre partout ces jours-ci, mais nous lui avons quand même mis un bavoir de secours au cas où ça déborderait de l’assiette. Elle a encore du mal à écrire, mais elle fait aussi des progrès dans ce domaine.**”** 11 ans

“Il a des problèmes pour tenir un stylo ou un crayon, alors son professeur lui fait utiliser une orthèse de crayon. Il ne peut pas couper sa nourriture correctement et il a tendance à rassembler sa nourriture et à utiliser ses

se débrouille très bien avec un ordinateur. Elle s’amuse aussi à jouer avec sa mère et sa famille. Elle est timide dans de nouvelles situations sociales. Parfois, elle peut être extrêmement bruyante. Elle est aussi très tenace, alors quand vous lui dites non et qu’elle veut faire quelque chose, elle peut se mordre le pied, tirer ses cheveux, vous appeler, vous montrer du doigt et cracher. Tous ces comportements peuvent être difficiles à gérer, mais il est assez facile de la calmer une fois que vous l’avez aidée à en parler et à aller de l’avant. Elle est la 1ère à dire qu’elle est désolée.**”** 11 ans

“Il est tranquille avec les autres jusqu’à ce qu’il vous connaisse. Si vous avez le sens de l’humour, il vous appréciera et pourra vous taquiner. S’il vous trouve moins drôle, il pensera que vous êtes de mauvaise humeur (il interprète mal la situation). Il n’est pas pressé et le dira en conséquence (il a été exclu de l’école à cause de cette attitude). Il peut être le petit garçon le plus drôle et le plus aimable, mais il peut facilement se mettre en colère s’il comprend mal une situation.**”** 13 ans

“Il est sociable, généreux (et naïf). Mais il ne peut pas toujours contrôler ses émotions et ses frustrations, surtout quand il est fatigué. Il est conscient de ses limites, il se demande pourquoi il est différent et il a même demandé au pédiatre un éventuel traitement. Il veut avoir des amis et une petite amie « normale » (c’est une préoccupation majeure à 15 ans) ; pour l’avenir, il aimerait être indépendant (avec une certaine supervision) et se marier.**”**

Sommeil

Les problèmes de sommeil semblent être plus fréquents chez les enfants ayant une microdélétion 16p12.2, et certains enfants prennent de la mélatonine pour les aider à réguler leur sommeil (Girirajan 2010 ; Unique).

“Elle dort à des heures inhabituelles et préfère dormir le jour.**”** 3 ans

“Elle a toujours du mal à s’endormir et à le rester. Elle est sous mélatonine.**”** 3 ans

“Elle a des problèmes pour s’endormir et rester endormie. Elle est actuellement sous traitement médical, car elle dormait à peine 6 heures la nuit et a cessé de faire des siestes.**”** 3 ans

“Tout doit être à sa place et éteint avant qu’il puisse s’installer pour dormir. Il n’aime pas (et a presque peur) de s’endormir. Les bruits le réveillent ; de temps en temps, il est somnambule ou s’assied dans son lit et parle ou marmonne dans son sommeil. Il dort avec un petit ourson doudou.**”** 13 ans

Comportement

Certains enfants ayant une microdélétion 16p12.2 ont des difficultés de comportement.

De nombreux parents décrivent leurs enfants comme étant très aimants et joyeux. Environ la moitié des enfants d'une étude ont des problèmes de comportement, notamment un manque d'attention chez 3 d'entre eux et un comportement agressif chez 2 autres (Girirajan, 2010). Ce tableau est similaire à celui que nous voyons chez *Unique*. Des traits autistiques ou des troubles du spectre autistique (TSA) ont également été signalés chez plusieurs personnes ayant cette microdélétion. Un diagnostic d'autisme peut être extrêmement utile pour accéder aux services et adapter la thérapie éducative et comportementale aux besoins spécifiques d'un enfant autiste (Girirajan 2010 ; Unique).

En outre, les enfants atteints sont plus susceptibles que les enfants sans la microdélétion d'avoir un trouble de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH), qui se caractérise par une agitation et une courte durée d'attention (Girirajan 2010 ; Unique).

Plus tard dans la vie, à l'adolescence et à l'âge adulte, certaines personnes ayant une microdélétion 16p12.2 semblent avoir un risque accru de développer des problèmes de santé mentale, tels qu'une dépression et la schizophrénie (Itsara 2009 ; Girirajan 2010 ; Kirov 2014 ; Rees 2014). La schizophrénie est un trouble de la santé mentale qui provoque toute une série de symptômes psychologiques différents, notamment des hallucinations (entendre ou voir des choses qui n'existent pas) et des délires (croire à des choses qui sont fausses). La schizophrénie peut être traitée en utilisant une combinaison de traitements médicaux tels que des antipsychotiques et de psychothérapies telles que la thérapie cognitivo-comportementale.

> **“**Elle aime jouer avec ses sœurs, peindre et dessiner, danser, chanter - elle compose ses propres chansons (dans sa propre langue). Elle aime son chien Miffy. Elle est très affectueuse et c'est une joie d'être avec elle.**”** 3 ans

> **“**Elle est obsédée par les chevaux, qu'il s'agisse de vrais ou de faux. Quand on peut, on la promène à cheval. Elle aime chanter, danser et invente parfois ses propres chansons. Elle aime les vidéos de danse ou de chant. Elle sera obsédée par un artiste en particulier et le regardera encore et encore. Elle aime regarder des vidéos de chevaux. Elle préfère jouer seule. Elle jouera avec d'autres, mais finalement, elle préfèrera être seule. Elle a des sautes d'humeur, il n'y a pas moyen de la consoler lorsqu'elle est contrariée et la plupart du temps, on ne sait jamais ce qui ne va pas. Elle doit actuellement consulter un comportementaliste. Elle a un comportement répétitif - elle tourne beaucoup dans la journée.**”** 3 ans

> **“**C'est une enfant en bonne santé, volontaire et aimante. Lorsqu'elle décide de faire quelque chose, elle est têtue comme une mule. Elle est très attentionnée et aimante et peut sentir quand les autres autour d'elle sont déprimés ou ont besoin de câlins et de baisers ou simplement de réconfort. Elle aime jouer avec ses frères à la Xbox, aux Lego, regarder des émissions de télévision. Elle

> mains. Il se débat avec les boutons et les fermetures éclair, en mettant ses chaussures ou vêtements. Mais ça s'améliore. Il a fait des progrès.**”** 8 ans

> **“**Il a des difficultés de motricité fine pour tenir des couverts, des crayons, des ciseaux, etc. Il préfère utiliser ses doigts pour manger. Auparavant, il était maladroit et essayait d'empiler des briques, mais il les faisait tomber en forçant, sans le vouloir. Il trouve les puzzles simples, difficiles à manipuler et à assembler. Il casse des objets sans se rendre compte à quel point ils peuvent être lourds. Il renverse des boissons & il mange mal avec son manque de coordination oculo-manuelle & fait tout tomber. Il utilise le côté de ses doigts plutôt que le bout pour ramasser de petites choses. Il lance et attrape une balle avec force depuis ses 1ères années.**”** 13 ans

La propreté peut également être affectée (Unique).

> **“**Il nous a fallu des années pour qu'il soit propre le jour. Il avait environ 5 ans quand il a été complètement propre. Il a commencé l'école avec encore des accidents. Il a une énurésie nocturne et fait dans son lit la plupart des nuits. Nous voyons actuellement une infirmière spécialisée dans l'incontinence.**”** 8 ans

> **“**Il a 13 ans et souffre d'incontinence. Il a de petites fuites pendant la journée et s'oublie dans la soirée, soit parce qu'il est fatigué, soit parce qu'il se concentre sur une activité. Il s'assoit dans un pantalon mouillé et ne s'en rend pas compte.**”** 13 ans

Apprentissage

Les enfants ayant une microdélétion 16p12.2 peuvent avoir des troubles d'apprentissage (intellectuels).

Celui-ci est très variable avec un spectre large des capacités. Un certain nombre de parents qui ont été diagnostiqués après que leurs enfants l'aient été, ainsi que ceux qui ont fait l'objet d'examens génétiques pour des malformations cardiaques, n'ont pas de difficultés d'apprentissage et comptent parmi eux un parent titulaire d'un doctorat (Girirajan 2010 ; D'Alessandro 2014 ; Unique).
En outre, un certain nombre d'enfants n'ont montré aucune de ces difficultés. Cependant, d'autres ont été décrits comme ayant des difficultés d'apprentissage allant de légères à graves. Dans une étude réalisée en 2014, il a été constaté que les personnes ayant une délétion 16p12.2 avaient des capacités cognitives inférieures à celles d'une population témoin (Stefansson et al. Nature, 2014).
Un certain nombre d'enfants sont hyperactifs ou décrits comme étant facilement rêveurs ou avec une faible capacité de concentration, ce qui peut rendre l'apprentissage plus difficile (voir la page Comportement). Un enfant souffrant d'un trouble de l'apprentissage aura besoin de soutien scolaire, et de nombreux enfants bénéficient d'une scolarisation dans une école spécialisée (Unique).

“Son apprentissage est supérieur à son âge et son QI est élevé. Elle connaît son alphabet et peut l’identifier. Elle connaît ses chiffres et ses couleurs.**”** 3 ans

“Son développement est en retard par rapport aux autres enfants de son âge. Comme il a maintenant 8 ans, cela se remarque de plus en plus, surtout à l’école. Il est actuellement scolarisé dans une école ordinaire; cependant, il a été recommandé qu’il fréquente une école spécialisée et c’est pour cette raison que nous sommes actuellement en train de l’évaluer.**”** 8 ans

“Après beaucoup de réflexion, de recherches et de discussions, mon mari et moi avons décidé il y a 3 ans qu’elle bénéficierait d’un enseignement à domicile plutôt qu’à l’école publique, où ils n’étaient pas en mesure de répondre à ses besoins très spécifiques. C’était la meilleure chose que nous pouvions faire pour elle. Elle répond très bien à l’enseignement individualisé. Elle a toujours la possibilité de voir ses camarades ayant un développement ordinaire, que ce soit en société ou dans ses cours de danse hebdomadaires, qu’elle apprécie beaucoup. Elle a une excellente mémoire. Elle peut lire avec de l’aide, quelqu’un pour la garder concentrée à la tâche, et lire de gauche à droite. Le balayage visuel est parfois un problème pour elle, mais elle s’efforce d’être attentive et d’écouter. Nous travaillons beaucoup sur la vision des mots et la synthèse vocale. Elle peut écrire et dessiner, mais habituellement elle n’écrira pas longtemps sans être frustrée, et c’est pourquoi nous avons intégré en plus la saisie à l’ordinateur. Elle peut dessiner des visages.**”** 11 ans

“Il a des difficultés d’apprentissage modérées. À 13 ans, il est toujours en retard sur ses camarades du même âge et fréquente une école d’éducation spécialisée. L’éducation physique est sa matière la plus difficile et il n’aime pas ça. Il a des difficultés de mémoire et de dénombrement (dyscalculie). Il a un bon sens de l’humour et aime l’informatique, mais trouve les domaines impliquant les mathématiques très difficiles. Il a récemment monté un groupe en anglais. Il aime l’Histoire, mais il n’a pas beaucoup la notion du temps.**”**

Langage et communication

Le retard de la parole et du langage est fréquent chez les enfants ayant une microdélétion 16p12.2.

Ceci est un autre symptôme récurrent chez les enfants ayant cette délétion, mais on ne sait pas si le retard correspond aux capacités cognitives de l’enfant (Girirajan 2010). L’un était encore non-verbal à 6 ans et un autre est resté non-verbal à l’adolescence (Girirajan 2010). Cependant, des enfants ayant une délétion 16p12.2 et un développement normal de la parole ont également été décrits : certains enfants chez qui on a diagnostiqué cette délétion en raison d’une malformation cardiaque n’ont pas montré de retard dans le développement du langage (D’Alessadandro 2014). De même, le

développement précoce du langage d’un enfant de 1 an ayant cette microdélétion, a été décrit dans son compte-rendu (Rai 2015).

“Elle a appris par elle-même un peu de Makaton avec les vidéos de M. Tumble. Elle utilise des gestes et quelques mots reconnaissables, par exemple manger.**”** 3 ans

“Elle est verbale et est capable d’exprimer ses besoins. Avant de commencer une thérapie par le jeu à 18 mois, elle n’était pas capable de communiquer jusqu’à ce qu’elle commence la langue des signes.**”** 3 ans

“Il parle, mais il souffre d’un retard de langage et de graves problèmes de communication. Il s’est amélioré au fil des ans, mais il a encore du mal à utiliser certains mots et à faire passer son message. Il peut maintenant dire des phrases, mais il mélange souvent les mots. Il a tendance à oublier ceux qu’il doit utiliser. Il confond les phrases. Certains mots sont encore difficiles à comprendre, il doit donc pas mal se répéter. Nous devons décomposer nos phrases pour qu’il comprenne aussi, par exemple si nous lui demandons de faire 2 choses, il se trompera et ne comprendra pas.**”** 8 ans

“Nous avons commencé à utiliser des signes pour certaines choses à l’âge de 3 ans ; à 10 ans, elle utilise encore des signes et des approximations verbales pour beaucoup de choses, mais pour son âge, elle est capable de dire beaucoup de mots qui sont assez clairs, même pour quelqu’un qui ne la connaît pas. Elle peut relier 2 ou 3 signes entre eux lorsque c’est approprié et, selon le moment et le sujet dont elle parle, elle enchaîne ses mots pour former des phrases. Parfois, elle parle très vite et vous devez l’amener à répéter et à ralentir. L’ordinateur et les applications iPad ont tous 2 prouvé qu’ils lui permettent de montrer ce qu’elle sait et ce qu’elle ne sait pas. Elle est capable de se servir d’un ordinateur depuis un certain temps. Elle n’a pas besoin d’aide pour la plupart de ces tâches, elle est très douée.**”**

Grandir avec une délétion 16p12.2

“Il communique bien et il aime bavarder et faire de longues histoires (avec des répétitions).**”** 15 ans

“Il prononce des phrases maintenant. J’ai été une personne qui parlait peu et je [la mère] me référai à la TPL [thérapie de la parole et du langage]. Je ne sais pas quand j’ai commencé à parler, mais j’ai suivi une TPL avant l’école primaire. Il a toujours des difficultés de communication maintenant et il a besoin de temps pour réfléchir et savoir qu’il peut expliquer ou trouver les bons mots.**”** 13 ans