



Understanding Chromosome & Gene Disorders

Microdélétions 16p13.11



rarechromo.org

Sources

Les informations contenues dans ce dépliant 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 de *Unique*. En outre, ce livret s'appuie sur les informations tirées d'une enquête menée en 2011 auprès des membres de *Unique*, référencée *Unique*. Au moment de la rédaction de ce livret, *Unique* comptait 13 membres avec une microdélétion 16p13.11 et Valentin APAC 6 membres (2020). L'âge de ces membres allait d'1 an à 37 ans. Il y a 52 autres personnes décrites dans la littérature médicale. Cependant, la majorité (36/52) a été diagnostiquée à la suite de plusieurs grandes études sur des personnes épileptiques et il y a très peu d'informations supplémentaires disponibles sur ces personnes (de Kovel 2010 ; Heinzen 2010 ; Mefford 2010).

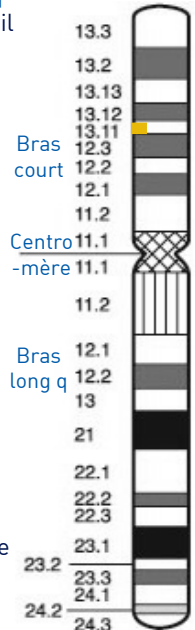
Microdélétions 16p13.11

Une microdélétion 16p13.11 est une maladie génétique rare dans laquelle il manque un petit morceau de l'un des 46 chromosomes - le chromosome 16.

Les chromosomes sont constitués principalement d'ADN et sont les structures que l'on trouve dans le noyau de nos cellules et qui portent l'information génétique (gènes), indiquant à l'organisme comment se développer et fonctionner. Les chromosomes se présentent par paires, un chromosome venant de chaque parent. Parmi ces 46 chromosomes, 2 sont les gonosomes (paire de chromosomes sexuels). 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 (p) pour petit (représenté en haut dans le schéma ci-dessous) et un bras long (q) (la partie inférieure du chromosome). Les personnes ayant une microdélétion 16p13.11 ont un chromosome 16 complet, mais il manque un petit morceau du bras court à l'autre. En règle générale, pour un développement normal, il faut que le matériel génétique soit en quantité exacte, ni trop ni trop peu. Cependant, certaines personnes ayant une microdélétion 16p13.11 semblent totalement asymptomatiques. D'autres ont des problèmes de développement, de langage, de comportement, d'apprentissage ou de santé qui peuvent être causés par le matériel génétique manquant.

Regardons le chromosome 16p

Vous ne pouvez pas voir les chromosomes à l'œil nu, mais si vous les colorez et les agrandissez au microscope, vous pouvez voir que chacun d'entre eux présente une alternance de bandes claires et sombres. Même en agrandissant les chromosomes jusqu'à environ 850 fois leur taille réelle, un chromosome 16 avec la microdélétion 16p13.11 semble normal. Quand le matériel manquant sur un chromosome est visible on parle de délétion, mais lorsque la quantité est si petite qu'elle ne peut être vue même sous un microscope très puissant, on parle de microdélétion. La microdélétion 16p13.11 peut être trouvée en utilisant des techniques moléculaires telles que la CGH array (puces à ADN ou ACPA). Cette technique montre si des gènes particuliers sont présents ou non (*Unique* a réalisé un dépliant d'information sur les puces à ADN). On pense que les conséquences sont dues par la présence d'une seule copie de ces gènes au lieu de deux habituellement.



La région 16p13.11 est indiquée par la barre jaune sur le diagramme de la page 2. Dans ce diagramme du chromosome 16, les bandes sont numérotées vers l'extérieur à partir de l'endroit où les bras court et long se rejoignent (le centromère). Les personnes ayant une microdélétion 16p13.11 ont l'ensemble ou une partie de la bande p13.11 manquante. La bande 16p13.11 contient environ 2 millions de paires de bases. Cela semble beaucoup, mais c'est en fait très peu et ne représente que 2 % de l'ADN du chromosome 16. Celui-ci contient environ 89 millions de paires de bases, ce qui représente environ 3 % de l'ADN total de nos cellules. Les paires de bases sont les substances chimiques de l'ADN qui forment les « barreaux » de l'échelle en double hélice (ADN).

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



Compte-rendu de l'ACPA analyse chromosomique par puces ADN (CGH Array)

Le laboratoire qui trouve la microdélétion 16p13.11 envoie un rapport qui ressemble probablement à l'exemple suivant :

arr cgh 16p13.11 (15154687-16292235)x1 (hg19)

arr L'analyse a été effectuée par ACPA (puces à ADN, 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 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 ajustés.

16p13.11 Le chromosome impliqué est le 16^{ème}, bande p13.11.
 15154687-16292235

Les paires de bases entre 15.146.187 (environ 15 Mb) et 16.292.235 (environ 16 Mb) ont été perdues. Soustrayez le 1^{er} chiffre du 2nd et vous obtenez 1.137.548 (1,14 Mb). C'est le nombre de paires de bases qui sont manquantes.

X1 signifie qu'il y a une seule copie de ces paires de bases, sur le chromosome 16 et non pas sur chaque chromosome 16 comme on peut s'y attendre.

Phénotype émergent : à quoi s'attendre

Lorsque seul un très petit nombre de personnes a été diagnostiqué, nous ne pouvons pas encore être certains de l'ensemble des conséquences possibles de la microdélétion. En outre, les caractéristiques varient, même au sein des membres d'une même famille. Elles n'affectent pas tout le monde et peuvent être plus ou moins évidentes chez un individu. Les caractéristiques les plus courantes sont :

- retard moteur pour s'asseoir, se déplacer, ou marcher ;
- retard de langage;
- les enfants peuvent avoir besoin d'un soutien dans leurs apprentissages. La part d'aide nécessaire à chaque enfant varie, cependant la plupart d'entre eux bénéficient d'aides adaptées à leurs besoins ;
- risque accru de crises d'épilepsie ;
- microcéphalie (une petite tête).

Y a-t-il des personnes atteintes d'une microdélétion 16p13.11 qui se sont développées normalement et n'ont pas de difficultés d'élocution, d'apprentissage ou de santé ?

Oui, il y en a. La microdélétion 16p13.11 peut être silencieuse. Certains parents d'enfants atteints de cette microdélétion ont la même, mais n'ont pas de conséquences évidentes ou de retard de développement (Ullmann 2007 ; Hannes 2009 ; *Unique*). L'effet de certaines maladies génétiques sur le développement, la santé et le comportement va de très modéré à sévère. En ce sens, elles sont comme des infections telles que la grippe qui peuvent être légères ou graves.

Si une personne d'une famille atteinte de la microdélétion 16p13.11 est légèrement affectée, les autres membres de la même famille seront-ils également légèrement affectés ?

Pas nécessairement. Il peut y avoir beaucoup de variations entre les différents membres d'une même famille qui ont la même microdélétion. Nous savons que si une personne est légèrement affectée, voir asymptomatique, d'autres membres de la même famille peuvent être plus gravement touchés.

Grossesse

La plupart des mères attendant un bébé atteint d'une microdélétion 16p13.11 n'ont eu aucun problème de grossesse. Elles ont accouché normalement et ont découvert que leur bébé était atteint après la naissance. Il y a des informations sur 9 grossesses de bébés atteints de cette microdélétion. Pour 3, il n'y a eu aucun problème de grossesse et les échographies ne montraient pas de signes d'appel. Un bébé avait un retard de croissance intra-utérin (RCIU). Il s'agit d'un terme pour décrire les bébés dont la croissance dans l'utérus a ralenti, ce qui se traduit par des bébés plus petits que prévu au terme de la grossesse. Une mère a eu une échographie à 12 semaines qui a montré une augmentation de la clarté nucale, mais le prélèvement ultérieur des villosités chorionales (PVC) n'a pas permis de détecter la microdélétion en raison de sa petite taille. Après la naissance, le bébé a été diagnostiqué avec une microdélétion 16p13.11 par une ACPA. L'échographie prénatale de 3 bébés a montré des anomalies : l'un d'eux avait une fente labiale diagnostiquée à 18 semaines ; un autre avait des pieds-bots et un 3^{ème} avait des pieds bots et des mains atypiques. Une mère a eu une pré-éclampsie (hypertension provoquée par la grossesse) et une autre a eu un polyhydramnios (volume trop important de liquide amniotique). Un bébé de *Unique* est né prématurément à 34 semaines (Ullmann 2007 ; Law 2008 ; Hannes 2009 ; Balasubramanian 2011 ; *Unique*).

Nouveau-né

Les nouveau-nés ayant une microdélétion 16p13.11 peuvent n'avoir aucun signe ou symptôme. Cependant, on a soupçonné 2 bébés de *Unique* d'être atteints du syndrome de Down, ce qui a conduit à un examen génétique. 2 bébés de *Unique* n'ont pas pleuré ni crié comme attendu chez un nouveau-né. Un bébé de *Unique* est né avec des pieds bots et des mains crispées (il n'a pas pu déplier ses doigts). Les poids à la naissance enregistrés chez *Unique* et dans la littérature médicale montrent une variation considérable, avec une moyenne de 3,38 kilos. La plupart des bébés ont un poids normal à la naissance. Un bébé de *Unique* avait un faible poids de naissance (moins de 2,6 kg) à terme (Ullmann 2007 ; Balasubramanian 2011 ; *Unique*).



Alimentation

Les difficultés d'alimentation touchent certains bébés ayant une microdélétion 16p13.11. L'hypotonie qui touche certains d'entre eux peut entraîner des difficultés à téter et à avaler, et/ou à prendre le sein. Dans la littérature médicale, un bébé a bénéficié d'avoir une sonde naso-gastrique (tube NG, passé dans le nez et dans la gorge). Un bébé de *Unique* a également eu un tube nasogastrique temporaire qui a été retiré à 6 mois. À 18 mois, il prend un biberon et mange bien la nourriture mixée, mais ne mâche pas et n'avale pas les grumeaux (Balasubramanian 2011 ; *Unique*).

L'hypotonie peut aussi affecter le passage de la nourriture et contribuer au reflux gastro-œsophagien (RGO) (dans lequel les aliments remontent facilement dans l'œsophage). Ce reflux a été décrit chez 2 enfants. Le RGO peut généralement être bien contrôlé en donnant les aliments lentement, en positionnant le bébé semi assis pour le nourrir et, si nécessaire, en relevant le matelas sous la tête de lit pour dormir. Des épaississants alimentaires et des médicaments prescrits pour inhiber l'acide gastrique peuvent contrôler le reflux. Si ces mesures ne suffisent pas, certains bébés ont une fundoplication, une opération chirurgicale visant à améliorer l'action des valves entre l'estomac et l'œsophage (Balasubramanian 2011 ; *Unique*).

“ Elle a un faible tonus musculaire buccal et a tendance à trop remplir sa bouche, car elle ne peut pas dire quand elle est pleine. Cela peut la conduire à s'étouffer. Elle a du mal à garder les aliments et en particulier les liquides dans sa bouche. Elle est suivie par un orthophoniste, fait des exercices de musculature faciale et utilise un tube à mâcher pour renforcer ses muscles. ” - 4 ans

Apparence

Les enfants et les adultes atteints de microdélétions 16p13.11 peuvent se ressembler. Ils ont souvent une petite tête (microcéphalie) avec un nez court et des oreilles décollées. Ils peuvent avoir une grande bouche et une lèvre supérieure fine en forme d'arc de Cupidon.

Développement : s'asseoir, bouger, marcher (motricité globale)

La motricité globale est souvent affectée chez les personnes atteintes d'une microdélétion 16p13.11, ce qui signifie que les enfants peuvent mettre plus de temps à se retourner, à s'asseoir, à ramper et à marcher. Un enfant de *Unique* a acquis la marche à l'âge de 13 mois et un autre à 19 mois. Cependant, un enfant de 3 ans peut s'asseoir sans aide, mais ne peut pas encore se retourner, ramper ou marcher. Une enfant de 15 mois ne peut pas encore marcher, mais peut se relever et marche à quatre pattes depuis l'âge de 12 mois. Un enfant de 3 ans ½ ne peut pas s'asseoir, ramper ou se déplacer seul. La littérature médicale contient peu d'informations sur la motricité des enfants, mais un enfant de 19 mois et un enfant de 5 ans n'ont pas de retard moteur ; un enfant de 9 mois et un enfant de 9 ans ont tous les deux un retard moteur ; un enfant de 4 ans est décrit comme ayant un développement moteur d'un enfant de 3 ans et un adulte est décrit comme ayant une démarche inhabituelle. Les enfants peuvent avoir besoin d'un soutien considérable lorsqu'ils apprennent à s'asseoir, à se tenir debout et/ou à marcher. De nombreux enfants disposent d'un déambulateur pour se tenir debout et de fauteuil roulant (Hannes 2009 ; Nagamani 2011 ; *Unique*).



Ces retards peuvent être attribués à une hypotonie (faiblesse ou manque de tonus musculaire) qui affecte certaines personnes avec cette microdélétion, mais pas tous. 2 enfants ont souffert d'hypertonie (augmentation du tonus musculaire), ce qui fait qu'un enfant a beaucoup de mal à redresser ses bras et ses jambes. Elle doit recevoir des injections de toxine botulique (Botox) dans ses tendons d'Achille et ses ischio-jambiers pour relâcher les muscles. 3 enfants ont des articulations hyperlaxes (lâches). La laxité des articulations des pieds et des chevilles peut rendre l'apprentissage de la marche plus difficile et certains enfants portent des chaussures montantes avec des semelles orthopédiques (Ullmann 2007 ; Hannes 2009 ; Nagamani 2011 ; *Unique*).

“ Elle possède un tricycle adapté avec des étriers pour les jambes et un corset. Cela lui permet de faire un peu d'exercice, car les pédales tournent pendant qu'on pousse le tricycle. Elle aime aussi le trampoline. ” – 4 ans

Développement : coordination oculo-manuelle et dextérité (motricité fine) et soins personnels

L'hypotonie peut également affecter la motricité fine des enfants ayant une microdélétion 16p13.11, ils peuvent mettre plus de temps à atteindre et à saisir les jouets, à tenir une bouteille ou une tasse (Ullmann 2007 ; Nagamani 2011 ; *Unique*).

L'apprentissage de la propreté est également susceptible d'être affectée. D'après les quelques informations disponibles, un garçon avait une énurésie nocturne jusqu'à 9 ans ½ et a eu des problèmes en salissant ses sous-vêtements jusqu'à l'âge de 5 ans. Un adulte a eu quelques problèmes d'apprentissage de la propreté, avec une énurésie et incontinence anale jusqu'à l'adolescence (*Unique*).

“ Sa motricité fine est assez en retard. Elle peut tenir une cuillère ou une fourchette et la porter à sa bouche, mais ne peut pas la remplir seule. Elle a un verre avec 2 anses et peut boire de façon autonome. Elle se sert d'une pince pour ramasser de petits objets comme des raisins secs. Elle tient un crayon de couleur en serrant le poing. Elle essaie parfois de ramasser quelque chose sans se rendre compte qu'elle n'a pas réussi à le faire. ” – 4 ans

“ Elle porte une couche la nuit. Elle peut se brosser les cheveux et les dents, et s'habiller elle-même. ” – 5 ans

Retard dans le démarrage et développement du langage

Le retard de la parole et du langage est très courant, bien qu'il ne soit pas universel. 2 bébés de *Unique* ne pleuraient pas et ne vocalisaient pas comme un nouveau-né sans difficulté. Dans la littérature médicale, de nombreux enfants sont décrits comme souffrant d'un retard de langage. Un adulte a eu des difficultés d'élocution dans sa jeunesse et confond encore parfois les mots. Un enfant de 4 ans a un langage correspondant à celui d'un enfant de 18 mois ; un enfant de 12 ans n'a que des mots isolés ; un jeune de 19 ans souffre d'écholalie (répétition d'un discours qui vient d'être prononcé par quelqu'un d'autre, de manière involontaire et dénué de sens) ; un adulte a des difficultés dans le langage expressif, mais un autre adulte est décrit comme « très bavard » (Ullmann 2007 ; Hannes 2009 ; Nagamani 2011 ; *Unique*).

De nombreuses raisons expliquent le retard de parole, notamment le lien entre la capacité d'apprendre et la capacité de parler.

“ Elle communique avec une combinaison de regards, de pointages, en touchant et avec des bruits vocaux. Elle commence à utiliser les images Makaton pour faire un choix entre 2 objets. Elle approxime le signe Makaton pour « plus » et peut faire un signe de la main. Elle dit « ayo » pour « hello », lorsqu'elle voit quelqu'un ou quelque chose avec qui elle veut interagir. Elle se met dans votre champ de vision pour attirer votre attention et, si elle est suffisamment proche, elle vous tire la manche ou vous tapote le bras (ou vous pince le nez !). ” – 4 ans

“ Elle essaie de parler et nous allons lui procurer un appareil de communication. L'iPad a été super pour elle, car il lui permet de communiquer beaucoup plus facilement. ” – 5 ans

Apprentissage

De nombreuses personnes décrites dans la littérature médicale (23/32) n'ont pas de difficultés d'apprentissage. *Unique* compte également plusieurs membres qui n'en ont pas. Un garçon de 10 ans réussit bien à l'école et n'a pas de difficultés d'apprentissage. Un enfant de 11 ans est d'intelligence moyenne. Un adulte a eu du mal à apprendre à l'école, mais a travaillé très dur et a obtenu un Master. Cependant, il y a des personnes avec une microdélétion 16p13.11, à la fois dans la littérature médicale et connue de *Unique*, qui ont des difficultés d'apprentissage. Il y a un large spectre de besoins d'aide. L'une a des difficultés limites, une autre a des difficultés moyennes, 3 enfants ont des difficultés graves et une autre a un trouble d'apprentissage profond. De nombreux enfants ayant des difficultés bénéficient d'être en école spécialisée (Ullmann 2007 ; Hannes 2009 ; Law 2009 ; de Kovel 2010 ; Heinzen 2010 ; *Unique*).

“ Elle aime les livres, s'assiera et regardera des livres pendant très longtemps. Elle a une bonne mémoire des personnes et des visages et semble reconnaître quand elle arrive dans des endroits familiers. Elle apprend mieux avec une aide individuelle ou en petits groupes. La musique et la nourriture sont de bons facteurs de motivation pour elle et peuvent l'aider à apprendre. ” – 4 ans

“ Elle a une très bonne mémoire. Elle peut écrire son nom et la moitié de l'alphabet. Elle est très visuelle pour apprendre. ” – 5 ans

Risque accru d'avoir de l'épilepsie

Les convulsions (épilepsie) semblent être une caractéristique commune chez les personnes atteintes d'une microdélétion 16p13.11. 3 études à grande échelle ont été faites sur des personnes épileptiques afin d'identifier la base génétique de leur épilepsie. Ces études ont permis de diagnostiquer une microdélétion 16p13.11 chez 36 d'entre-eux. 3 autres personnes dans la littérature médicale et 2 chez *Unique* ont des crises. La gravité et le type des crises varient considérablement. 2 enfants ont souffert du syndrome de West (également connu sous le nom de spasmes infantiles affectant les enfants de moins d'1 an). En général, les crises semblent être bien contrôlées par des médicaments, bien qu'un adulte dans la littérature médicale soit atteint d'une épilepsie pharmaco-résistante. La microdélétion 16p13.11 est le facteur de risque génétique simple de développement de crises le plus courant identifié à ce jour (Hannes 2009 ; de Kovel 2010 ; Heinzen 2010 ; Mefford 2010 ; Balasubramanian 2011 ; *Unique*).

Certains bébés ayant une microdélétion 16p13.11 sont nés avec une malformation de naissance. D'autres n'en ont pas. Ces malformations peuvent affecter n'importe quel organe du corps : il ne semble pas y avoir de schéma commun

De nombreux bébés atteints d'une microdélétion 16p13.11 naissent en parfaite santé. D'autres ont une malformation de naissance qui peut être assez mineur ou plus grave. La plupart des anomalies congénitales signalées chez les bébés atteints de cette microdélétion n'ont été observées que chez quelques bébés, il peut donc s'agir d'une coïncidence, et on ne sait toujours pas si toutes les anomalies congénitales signalées ici sont réellement causées par cette microdélétion. Cependant, un résultat commun est que, selon les recherches, 17 personnes atteintes de cette microdélétion ont une anomalie de la structure cérébrale qui apparaît sur

l'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM). Diverses anomalies ont été détectées et il semble qu'il n'y ait aucune caractéristique commune (Ullmann 2007 ; Hannes 2009 ; Heinzen 2010 ; Balasubramanian 2011 ; Nagamani 2011 ; *Unique*).

Les enfants et les adultes atteints de cette microdélétion peuvent avoir des mains qui ont des malformations. Un enfant a les doigts qui sont fusionnés (syndactylie). 2 enfants ont des doigts qui ne sont pas complètement droits. Ces caractéristiques ne causent généralement pas de problèmes médicaux, mais dans certains cas, elles ont un impact sur la fonctionnalité (Balasubramanian 2011 ; Heinzen 2011 ; *Unique*).

Les pieds des enfants ayant une microdélétion 16p13.11 peuvent aussi ne pas être parfaitement formés. Un enfant avait des pieds bots. Il a eu plusieurs plâtres pendant 6 semaines dès la naissance, pour remettre ses pieds en bonne position. Il a ensuite porté des chaussures orthopédiques 23 heures par jour pendant 4 mois pour maintenir la position correcte. Il continuera à les porter jusqu'à l'âge de 4 ans (il a maintenant 3 ans ½). Un autre a les pieds en pronation (tournés vers l'intérieur) et porte des orthèses de cheville sur les 2 pieds pour corriger la position de son pied et l'aider à soulever son poids (*Unique*).

Chez 5 bébés, le cœur a été touché : 3 bébés avaient de petites communications dans le cœur qui se sont toutes résorbées spontanément et n'ont pas eu besoin de traitement. Un autre bébé a eu une cardiomégalie (un cœur hypertrophié) à la naissance, mais lors du suivi à 3 mois, le cœur était normal. Un autre bébé souffrait de cardiomyopathie hypertrophique (épaississement du muscle cardiaque) qui n'a nécessité aucune intervention (Ullmann 2007 ; Law 2009 ; Balasubramanian 2011 ; *Unique*).

2 bébés garçons sont nés avec des testicules non descendus dont l'un avait un très petit pénis (micropénis). L'un d'eux est né avec un hypospadias, c'est-à-dire l'ouverture située à l'extrémité du pénis se trouve en dessous, généralement corrigée par chirurgie (Balasubramanian 2011 ; *Unique*).

2 bébés ont eu une brachycéphalie (tête plate) qui a nécessité le port d'un casque crânien (*Unique*).

Un bébé est né avec une fente palatine (une ouverture dans le palais, généralement fermée par une intervention chirurgicale) (Hannes 2009).

Chez un bébé, les reins et les canaux urinaires ont été touchés (Balasubramanian 2011). Un bébé est né avec un thorax creux (pectus excavatum) (Hannes 2009).

Une fille a eu une caroncule urétrale pendant une courte période qui s'est résolu de lui-même. Une caroncule urétrale est une saillie molle et charnue de l'ouverture de la paroi urétrale. L'urètre est le canal qui draine l'urine de la vessie (*Unique*).

Un bébé avait un torticolis (*Unique*).

Autres préoccupations

■ Constipation

Un des problèmes est la constipation qui touche un certain nombre de personnes atteintes de microdélétion. Des changements de régime alimentaire et/ou de médicaments



peuvent aider à gérer le problème (Balasubramanian 2011 ; *Unique*).

■ Yeux

Les résultats de l'examen de l'œil chez les personnes atteintes de microdélétion sont courants. 2 enfants ont un strabisme, c'est-à-dire qu'un ou les deux yeux peuvent se tourner vers l'intérieur, l'extérieur ou le haut. Parmi les autres problèmes signalés chez un seul enfant, citons le nystagmus (mouvements oculaires rapides et incontrôlés), la déficience visuelle corticale (forme de déficience visuelle causée par un problème cérébral plutôt que par un problème oculaire), l'astigmatisme (la cornée – la partie transparente qui recouvre l'iris et la pupille – est anormalement incurvée, ce qui donne aux objets une apparence floue) qui est corrigé par des lunettes. Un enfant a un œil paresseux et porte des lunettes bifocales. Un autre a eu une cataracte (opacification du cristallin) diagnostiquée juste après sa naissance et a été opéré pour la corriger à l'âge de 18 mois (Ullmann 2007 ; Nagamani 2011 ; *Unique*).

■ Oreilles et audition

Certains enfants ayant une microdélétion 16p13.11 ont une déficience auditive. Un enfant souffre d'une surdité de transmission causée par du liquide dans l'oreille moyenne (otite séreuse). Cette otite se résorbe généralement lorsque l'enfant grandit, en raison de sa croissance et de l'amélioration de son système immunitaire. Par conséquent, toute perte auditive causée par une otite séreuse est généralement temporaire. Une perte auditive neurosensorielle permanente a aussi été signalée chez 2 enfants dans la littérature médicale et dans l'oreille gauche d'un enfant de *Unique*. Un autre enfant souffre d'une légère perte auditive dans les hautes fréquences. Un enfant a un conduit auditif atrétique (celui-ci se termine avant d'atteindre le tympan) (Hannes 2009 ; Balasubramanian 2011 ; Nagamani 2011 ; *Unique*).

Comportement

En général, les enfants atteints d'une microdélétion 16p13.11 sont heureux, gentils, affectueux et sociables. Cependant, ils sont aussi vulnérables à la frustration que les autres enfants ayant des difficultés de communication et une petite minorité a des crises de colère et de l'agressivité. Un adulte décrit dans la littérature médicale était très bavard, avec une agressivité verbale intermittente et de l'automutilation (Ullmann 2007 ; Hannes 2009 ; Nagamani 2011 ; *Unique*). Des traits autistiques ou des troubles du spectre autistique (TSA) ont également été signalés chez plusieurs personnes ayant une microdélétion 16p13.11. Un diagnostic d'autisme peut être extrêmement utile pour accéder aux services spécialisés et adapter la thérapie éducative et comportementale aux besoins spécifiques d'un enfant autiste. 2 enfants ont des difficultés à se socialiser, l'un d'entre eux ayant été diagnostiqué avec un trouble anxieux. 4 enfants souffrent de troubles obsessionnels compulsifs (TOC), un état lié à l'anxiété dans lequel les personnes éprouvent fréquemment des pensées obsessionnelles envahissantes et malvenues, souvent suivies de compulsions, d'impulsions ou de pulsions répétitives. Des problèmes sensoriels ont aussi été signalés chez 4 enfants. Une personne est atteinte du syndrome Gilles de La Tourette (un trouble neurologique caractérisé par des mouvements et des vocalisations répétitifs, stéréotypés et involontaires appelés tics). Une personne est décrite dans la littérature médicale comme souffrant de dépression psychotique (dépression accompagnée d'hallucinations et de délires) qui s'est développée après le début de l'épilepsie et une autre est atteinte de psychose (état qui affecte l'esprit d'une personne et entraîne des changements dans la façon dont elle pense, se sent et se comporte et peut entraîner une incapacité à distinguer la réalité de l'imagination) qui est contrôlée par des médicaments (Ullmann 2007 ; Heinzen 2010 ; *Unique*).

“ Il aime que les autres personnes interagissent avec lui et le fassent rire et sourire. Il aime être chatouillé, caressé et chanté. ” – 3 ans ½

“ Elle aime la musique, les danses et les applaudissements. Elle a une personnalité très calme, un bon sens de l'humour et est très sociable. Malgré ses difficultés, elle est généralement heureuse, bien élevée et facile à vivre. Elle est parfois un peu grincheuse lorsqu'elle a faim ou qu'elle est fatiguée. Elle n'aime pas non plus être habillée ou se faire brosser les cheveux, et a tendance à tendre ses bras, ses jambes ou son dos pour s'échapper. Elle est sensible aux bruits forts et soudains, mais ça s'améliore. Elle a également des difficultés avec les textures froides [par exemple, elle n'aime pas manger de la glace]. ” – 4 ans

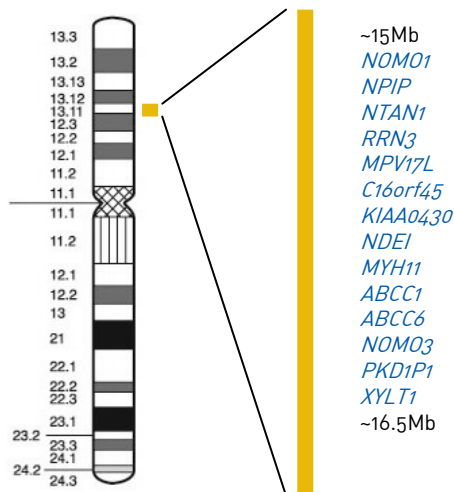
“ Elle a des perceptions sensorielles déroutantes, ayant un trouble du traitement sensoriel. Elle suit une rééducation sensorielle à l'école et à la maison. Elle n'a pas de mauvais comportement. Elle suit les consignes, écoute et est une enfant géniale 99,9 % du temps. ” – 5 ans

Adultes avec microdélétions 16p13.11

Un certain nombre d'adultes ont été décrits dans la littérature médicale et *Unique* compte 3 membres adultes atteints de microdélétion. Beaucoup n'ont pas de retard de développement ou de problèmes de santé. Un homme a découvert qu'il était atteint de la microdélétion 16p13.11 lorsque son fils a été diagnostiqué. Il avait des difficultés d'apprentissage et a quitté l'école très tôt pour devenir pêcheur. Une mère, qui n'a découvert sa microdélétion 16p13.11 qu'après le diagnostic de son fils ayant des difficultés d'apprentissage, avec un visage similaire à celui de son fils mais ne présentait pas d'autres caractéristiques et n'avait pas de retard de développement. 2 autres mères, dont la microdélétion a été découverte après le diagnostic de leur enfant, avaient des difficultés à l'école (Ullmann 2007 ; Hannes 2009 ; *Unique*).

Recherche en cours impliquant 16p13.11

Une microdélétion 16p13.11 est minuscule, elle ne peut donc être trouvée qu'en utilisant des techniques moléculaires telles que la MLPA ou les puces à ADN (ACPA ou CGH array) ou des examens cytogénétiques ciblés utilisant la FISH. Ces techniques permettent de déterminer si des gènes particuliers sont présents ou non. Les caractéristiques d'une microdélétion 16p13.11 sont susceptibles de résulter de la perte d'un certain nombre de gènes différents présents dans cette région.



La microdélétion 16p13.11 typique est de 1,65Mb et englobe environ 15 gènes. Certaines personnes présentent une délétion légèrement plus importante, mais il semble que ces personnes ont les mêmes caractéristiques que celles qui ont la microdélétion typique plus petite.

Le gène NDE1, qui est exprimé dans le cerveau, a été considéré comme responsable de la microcéphalie souvent observée chez les personnes ayant cette microdélétion. Il a été démontré que des mutations de NDE1 chez l'Homme provoquent la microcéphalie. Les souris auxquelles il manque ce gène ont un petit cerveau (Alkuraya 2011 ; Balasubramanian 2011 ; Nagamani 2011).

NTAN1 est un gène candidat pour certaines des caractéristiques d'une microdélétion 16p13.11. Les souris dépourvues de ce gène ont leur mémoire et leur comportement social altérés (Balasubramanian 2011).

Il est important de rappeler que si l'identification du ou des gènes responsables de certaines caractéristiques d'une microdélétion 16p13.11 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 conséquence particulière.

Pourquoi cela s'est-il produit ?

Un test sanguin pour vérifier les chromosomes des 2 parents est nécessaire pour découvrir pourquoi la microdélétion 16p13.11 s'est produite. On sait qu'au moins 6 parents ont transmis cette microdélétion à leur enfant (Ullmann 2007 ; Hannes 2009 ; *Unique*). Cependant, dans certains cas, la microdélétion s'est produite alors que les 2 parents avaient des chromosomes normaux, lors de leur examen. Le terme utilisé par les généticiens est *de novo*, qui signifie « nouveau ». Les microdélétions *de novo* 16p13.11 sont causées par une modification qui s'est produite lorsque les spermatozoïdes ou les ovocytes des parents se sont formés ou éventuellement pendant la formation et la division des 1^{ères} cellules après la fusion de l'ovocyte et du spermatozoïde.

Que la microdélétion soit héréditaire ou *de novo*, en tant que parent, vous n'avez rien fait pour provoquer la microdélétion 16p13.11 et rien de ce que vous auriez pu faire n'aurait pu empêcher qu'elle se produise chez votre bébé. Aucun facteur environnemental, alimentaire ou lié au mode de vie n'est connu pour provoquer ces remaniements chromosomiques. Aucun des parents n'a fait quoi que ce soit avant ou pendant la grossesse qui ait causé la microdélétion - personne n'est donc responsable et personne n'a de raison de se sentir coupable.

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 16p13.11 ou toute autre anomalie chromosomique. Très rarement (moins de 1 %), les 2 parents ont des chromosomes normaux selon l'analyse de sang, mais quelques-uns de leurs ovocytes ou spermatozoïdes sont porteurs de la microdélétion 16p13.11. Ce phénomène est appelé mosaïque germinale et signifie que les parents, dont les chromosomes semblent normaux à l'examen, peuvent avoir plus d'un enfant ayant cette délétion. Dans les familles où la microdélétion 16p13.11 a été héritée d'un parent, la possibilité d'avoir un autre enfant - soit une fille ou un garçon - avec cette microdélétion augmente de 50 % à chaque grossesse. Cependant, l'effet de la microdélétion sur le développement, la santé et le comportement de l'enfant ne peut être pronostiqué de manière fiable. Votre généticien doit être en mesure de vous conseiller avant que vous n'ayez une autre grossesse.

Information sur les associations



Understanding Chromosome & Gene Disorders

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

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 Meena Balasubramanian, Sheffield Clinical Genetics Service, Royaume-Uni ; le Dr Heather Mefford, Université de Washington, États-Unis et le professeur Maj Hultén, professeur de génétique médicale, Université de Warwick, Royaume-Uni.

La version française réalisée par l'ERN ITHACA et Valentin APAC a été vérifiée par le Pr Didier Lacombe, généticien clinicien, Hôpital Pellegrin, Bordeaux, France.

Version 1.0 (SW) 2012

Version 1.1 (SW) 2013



Copyright © Unique 2018

Rare Chromosome Disorder Support Group
Registered in England and Wales

Charity Number 1110661
Company Number 5460413