

## Information sur les associations



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

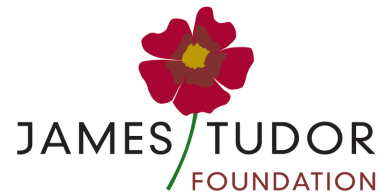


**Valentin APAC**  
52, la Butte Églantine  
F-95610 Éragny sur Oise (France)  
Tel : +33 (0)1 30 37 90 97  
contact@valentin-apac.org | www.valentin-apac.org

Uniquè est une association à but non lucratif sans financement gouvernemental, existant seulement par les dons et allocations de bourses de recherche. Si vous souhaitez apporter votre soutien, même modeste, à nos travaux vous pouvez déposer vos dons sur notre site : [www.rarechromo.org/donate](http://www.rarechromo.org/donate)

Aidez nous à vous aider !

Le livret anglais a été réalisé par Uniquè avec le soutien généreux de la Fondation James Tudor



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. Il a été compilé par *Uniquè* et revu par le Dr Sandesh Nagamani, Texas Children's Hospital, États-Unis ; le Dr Heather Mefford, Université de Washington, États-Unis ; et le professeur Maj Hultén, Université de Warwick, Royaume-Uni.

La version française réalisée par l'ERN ITHACA et Valentin APAC a été vérifiée par le Pr Florence Petit, généticienne clinicienne, Hôpital Jeanne de Flandres, Lille, France.

L'information sur les changements génétiques est un domaine qui évolue très rapidement et les informations contenues dans ce guide sont considérées comme les meilleures disponibles à l'heure où nous publions, certaines données pouvant changer ultérieurement. *Uniquè* fait de son mieux pour se tenir au courant sur l'évolution des informations et mettre à jour si besoin ses guides déjà parus.

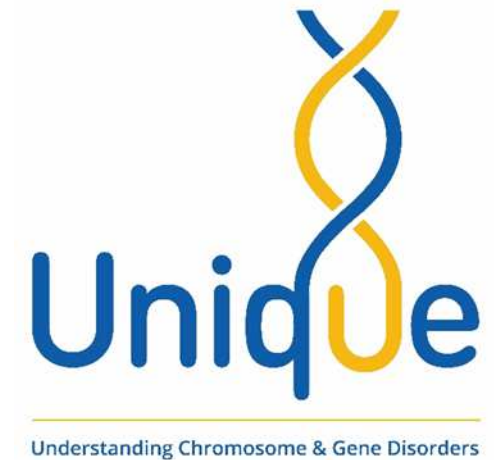
Version 1.0 (SW)

Version 1.1 (SW)

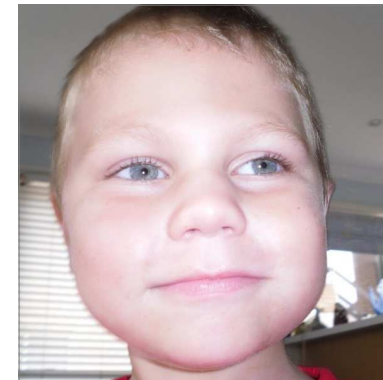
Version 1.2 (CA/SW)



Copyright © Uniquè 2019



# Microduplications 16p13.11



## Microduplications 16p13.11

La microduplication 16p13.11 est une affection génétique très rare dans laquelle il existe une copie supplémentaire d'une petite partie du matériel du chromosome 16. La duplication se trouve vers le milieu du bras court du chromosome 16, dans la région appelée p13.11. Du fait de la petite taille de ce fragment supplémentaire, on l'appelle parfois microduplication.

La plupart de ce que nous savons sur les microduplications 16p13.11 provient de l'étude des personnes qui ont eu une indication à un examen génétique, ce qui biaise les données. L'indication peut être un retard de développement, des troubles du comportement ou un problème de santé, ou bien la microduplication 16p13.11 a été retrouvée chez un membre de leur famille. La recherche de la microduplication 16p13.11 dans la population générale de manière non biaisée est difficile à mettre en œuvre. A l'heure actuelle, beaucoup de connaissances restent donc à découvrir sur l'origine et les conséquences d'une microduplication 16p13.11. Ce guide contient les meilleures informations dont nous disposons à ce jour.

Vous pouvez lire ou entendre les termes « pénétrance incomplète » et « expressivité variable » en relation avec les microduplications 16p13.11 (voir page 3). En effet, les caractéristiques des personnes ayant une microduplication 16p13.11 varient considérablement, y compris au sein d'une même famille. Certaines personnes peuvent présenter un retard de développement, des difficultés d'apprentissage et des troubles du comportement, mais de nombreuses personnes ayant une microduplication n'ont pas de difficultés physiques, d'apprentissage ou de comportement apparents.

Les raisons de cette variabilité d'expression, pour une anomalie génétique identique ou très similaire, sont complexes et pas encore totalement comprises. Parmi les explications proposées, on peut citer le rôle des effets accumulés ou les conséquences d'interaction avec d'autres variations du génome d'une personne, l'influence des facteurs environnementaux (intrinsèques ou extrinsèques) sur le génome de l'individu.

## Sources

Les informations contenues dans ce dépliant sont tirées en partie de la littérature médicale publiée. 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 dépliant s'appuie sur les informations tirées d'une enquête menée en 2011 auprès des membres de *Unique* et sur les informations contenues dans la base de données de *Unique*, référencée *Unique*. Au moment de la rédaction de ce dépliant, *Unique* comptait 10 membres avec une microduplication 16p13.11. Valentin APAC en comptait 11. Les âges de ces membres vont du bébé à l'adulte. Il y a plus de 200 autres personnes décrites dans la littérature médicale. Cependant, la majorité d'entre elles ont été diagnostiquées à la suite de plusieurs grandes études sur des personnes souffrant d'une déficience intellectuelle, d'un trouble de l'attention avec hyperactivité, de schizophrénie ou d'une maladie cardiaque à l'âge adulte, et il existe très peu d'informations disponibles sur certaines de ces personnes (International Schizophrenia Consortium 2008 ; Itsara 2009 ; Kirov 2009 ; Mefford 2009 ; Ikeda 2010 ; Williams 2010 ; Cooper 2011 ; Ingason 2011 ; Kuang 2011 ; Allach El Khattabi 2018).

## Références

- Allach El Khattabi L et al.** 16p13.11 microduplication in 45 new patients: refined clinical significance and genotype–phenotype correlations. *J Med Genet.* 2018 Oct 4; 1-7. PMID:30287593
- Cooper GM et al.** A copy number variation morbidity map of developmental delay. *Nat Genet.* 2011 Aug 14;43(9):838-46. doi: 10.1038/ng.909. PMID:21841781
- Hannes FD et al.** Recurrent reciprocal deletions and duplications of 16p13.11: the deletion is a risk factor for MR/MCA while the duplication may be a rare benign variant. *J Med Genet.* 2009 Apr;46(4):223-32. Epub 2008 Jun 11. PMID:18550696
- Ikeda et al.** Copy number variation in schizophrenia in the Japanese population. *Biol Psychiatry.* 2010 Feb 1;67(3):283-6. Epub 2009 Oct 31. PMID:19880096
- Ingason A et al.** Copy number variations of chromosome 16p13.1 region associated with schizophrenia. *Mol Psychiatry.* 2011 Jan;16(1):17-25. Epub 2009 Sep 29. PMID:19786961
- International Schizophrenia Consortium.** Rare chromosomal deletions and duplications increase risk of schizophrenia. *Nature.* 2008 Sep 11;455(7210):237-41. Epub 2008 Jul 30. PMID:18668038
- Itsara A et al.** Population analysis of large copy number variants and hotspots of human genetic disease. *Am J Hum Genet.* 2009 Feb;84(2):148-61. Epub 2009 Jan 22. PMID:19166990
- Kirov G et al.** Support for the involvement of large copy number variants in the pathogenesis of schizophrenia. *Hum Mol Genet.* 2009 Apr 15;18(8):1497-503. Epub 2009 Jan 29. PMID:19181681
- Kriek M et al.** Copy number variation in regions flanked (or unflanked) by duplicons among patients with developmental delay and/or congenital malformations; detection of reciprocal and partial Williams-Beuren duplications. *Eur J Hum Genet.* 2006 Feb;14(2):180-9. PMID:16391556
- Kuang SQ et al.** Recurrent chromosome 16p13.1 duplications are a risk factor for aortic dissections. *PLoS Genet.* 2011 Jun;7(6):e1002118. Epub 2011 Jun 16. PMID:21698135
- Mefford HC et al.** A method for rapid, targeted CNV genotyping identifies rare variants associated with neurocognitive disease. *Genome Res.* 2009 Sep;19(9):1579-85. Epub 2009 Jun 8. PMID:19506092
- Nagamani SC et al.** Phenotypic manifestations of copy number variation in chromosome 16p13.11. *Eur J Hum Genet.* 2011 Mar;19(3):280-6. Epub 2010 Dec 8. PMID:21150890
- Ramalingam A, et al.** 16p13.11 duplication is a risk factor for a wide spectrum of neuropsychiatric disorders. *J Hum Genet.* 2011 Jul;56(7):541-4. doi: 10.1038/jhg.2011.42. Epub 2011 May 26. PMID:21614007
- Ullmann R et al.** Array CGH identifies reciprocal 16p13.1 duplications and deletions that predispose to autism and/or mental retardation. *Hum Mutat.* 2007 Jul;28(7):674-82. PMID:17480035
- Williams NM et al.** Rare chromosomal deletions and duplications in attention-deficit hyperactivity disorder: a genome-wide analysis. *Lancet.* 2010 Oct 23;376(9750):1401-8. Epub 2010 Sep 29. PMID:20888040

Les gènes *NDE1* et *NTAN1* sont tous 2 exprimés dans le cerveau et ils ont été proposés comme candidats pour les diagnostics de TSA, de TDAH, de difficultés d'apprentissage et/ou de schizophrénie (Williams 2010 ; Ingason 2011 ; Allach El Khattabi 2018).

*MYH11* est le candidat le plus probable pour la prédisposition à la dissection AAOT, bien que l'on pense que d'autres facteurs de risque (autres gènes et/ou facteurs environnementaux) soient nécessaires à cela (Kuang 2011 ; Allach El Khattabi 2018).

Un rôle des microARN (miARN) situés dans la région, impliqués dans la régulation de l'expression des gènes, a également été suggéré comme explication possible de la grande variabilité du degré d'atteinte des personnes ayant une microduplication 16p13.11 (Allach El Khattabi 2018). Il est important de rappeler que si l'identification du ou des gènes responsables de certaines caractéristiques d'une microduplication 16p13.11 est intéressante et peut aider à orienter les études futures, elle ne conduit pas directement à une amélioration immédiate de la prise en charge. En outre, même si le gène supposé responsable est dupliqué, 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 cela s'est-il produit ?

Un examen sanguin pour vérifier les chromosomes des 2 parents est nécessaire pour découvrir pourquoi la microduplication 16p13.11 est survenue. On pense que la grande majorité des enfants héritent de la microduplication 16p13.11 d'un parent (Allach El Khattabi 2018 ; *Unique*). Cependant, dans certains cas, la microduplication est survenue alors que les 2 parents ont des chromosomes normaux. Le terme que les généticiens utilisent pour cela est *de novo* (dn) qui signifie « nouveau ». Les microduplications 16p13.11 *de novo* sont causées par une modification qui s'est produite lorsque les spermatozoïdes ou les ovules des parents se sont formés, ou éventuellement pendant la formation et la copie des premières cellules après la fusion de l'ovocyte et du spermatozoïde. Que la microduplication soit héréditaire ou *de novo*, en tant que parent, vous n'avez rien fait pour provoquer la microduplication 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 de mode de vie n'est connu pour provoquer ces modifications chromosomiques. De ce fait, rien de ce que vous ayez pu faire en tant que parent avant ou pendant la grossesse n'a causé cette duplication, ce n'est la faute de personne.

## Cela peut-il se reproduire ?

Lorsque les 2 parents ont des chromosomes normaux, il est peu probable qu'un autre enfant naisse avec une microduplication 16p13.11 ou toute autre anomalie chromosomique. Très rarement (moins de 1 % des cas), les 2 parents ont des chromosomes normaux d'après leur caryotype sanguin, mais quelques-uns de leurs ovules ou spermatozoïdes sont porteurs de la microduplication 16p13.11. Ce phénomène est appelé **mosaïcisme germinale**. Cela signifie que les parents dont les chromosomes semblent normaux lors de l'analyse de leur sang, peuvent avoir plus d'un enfant avec cette duplication. Dans les familles où la microduplication 16p13.11 a été héritée d'un parent, la possibilité d'avoir un autre enfant – que ce soit une fille ou un garçon – avec la microduplication 16p13.11 est de 50 % à chaque grossesse. Cependant, l'effet de la microduplication sur le développement, la santé et le comportement de l'enfant ne peuvent être prédits de manière fiable. Votre généticien doit être en mesure de vous conseiller avant un nouveau projet parental.

**La pénétrance** fait référence à la proportion de personnes présentant une anomalie génétique particulière (par exemple une duplication, une délétion ou une mutation de gène) qui présentent des symptômes liés à cette anomalie. Si certaines personnes ayant cette anomalie génétique ne développent pas les caractéristiques associées à la maladie, on dit que la **pénétrance est incomplète** (ou **réduite**).

**L'expressivité variable** fait référence à l'étendue et au degré de gravité des caractéristiques qui apparaissent chez différentes personnes atteintes de la même maladie génétique. Certaines personnes peuvent ne présenter aucun symptôme ou n'être que très légèrement atteintes, d'autres peuvent être plus gravement touchées. Ces 2 phénomènes peuvent rendre extrêmement difficile un conseil génétique précis, car les professionnels de la génétique sont incapables de prédire exactement comment seront affectées les générations futures d'une famille présentant une anomalie génétique particulière.

## Que signifie la microduplication 16p13.11 ?

Le chromosome 16 est l'un des 23 paires de chromosomes à l'intérieur du noyau de chaque cellule, qui contient notre matériel génétique.

La partie supérieure jusqu'à la partie rétrécie sur le diagramme de droite est appelée bras court « p ».

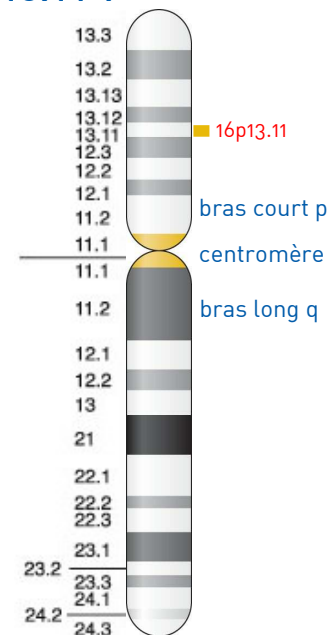
La partie inférieure est appelée bras long « q ».

Les chromosomes sont constitués d'ADN, qui contient l'information génétique sous forme de gènes indiquant à notre corps, comment se développer et fonctionner. L'ADN a une structure en forme de double hélice, qui ressemble à une échelle, dont les barreaux sont formés de substances chimiques appelées paires de bases. La taille de la petite partie supplémentaire en 16p13.11 est mesurée en paires de bases. Il y a des millions de paires de bases sur un chromosome, de sorte que les nombres sont généralement simplifiés.



Paires de bases

2 brins d'ADN sous la forme d'une double hélice sont maintenus ensemble par « les barreaux » reliant les paires de bases



Un million de paires de bases est appelé une mégabase et s'écrit 1Mb.

La bande 16p13.11 contient environ 2 Mb. Cela semble beaucoup, mais c'est en fait assez petit et ne représente que 2 % de l'ADN du chromosome 16.

Le chromosome 16 contient environ 89 millions de paires de bases et représente environ 3 % de l'ADN total de nos cellules. La plupart des gens ont une microduplication 16p13.11 dont la taille se situe entre 1,1 et 1,65 Mb. On pense que les effets sont causés par la présence de 3 copies des gènes dans cette région au lieu de 2, comme prévu normalement.

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

## Résultat de la CGH Array (Puce ADN/ACPA)

Le laboratoire qui diagnostique la microduplication 16p13.11 envoie le compte-rendu qui ressemble à l'exemple suivant :

### arr[hg19] 16p13.11 (14910205\_16305736)x3 (hg19)

**arr** L'analyse a été effectuée par CGH array (puce ADN/ACPA).  
**hg19** Human Genome build 19. C'est la séquence d'ADN de référence à laquelle les numéros de paires de bases se réfèrent. Au fur et à mesure que de nouvelles informations sur le génome humain sont trouvées, de nouvelles cartes du génome sont établies et les numéros des paires de bases sont mis à jour.

**16p13.11** Le chromosome impliqué est le 16, bande p13.11.

**14910205-16305736**

Il a été démontré que les paires de bases situées entre 14910205 (environ 14,9 Mb) et 16305736 (environ 16,3 Mb) sont concernées de façon récurrente par la duplication. En soustrayant le 1<sup>er</sup> nombre du 2<sup>nd</sup>, on obtient 1.395.531 (1.4 Mb). C'est le nombre de paires de bases qui sont dupliquées.

**x3** Indique qu'il existe 3 copies de ces paires de bases et non pas les 2 habituelles.

## Phénotype émergent : à quoi s'attendre

Comme un très petit nombre de personnes seulement a été diagnostiqué, nous ne connaissons pas encore avec certitude l'ensemble des conséquences possibles de cette microduplication. En outre, les caractéristiques varient, y compris au sein d'une même famille. Elles n'affectent pas tout le monde et, chez un individu, elles peuvent être plus ou moins évidentes. Les caractéristiques les plus courantes sont :

- les enfants peuvent avoir besoin d'un soutien dans leurs apprentissages. La part d'aide nécessaire à chaque enfant varie, bien que la plupart d'entre eux bénéficient d'une éducation spécialisée ;
- troubles du comportement et émotionnel, y compris le déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) et/ou les troubles du spectre autistique (TSA) chez certains enfants ;
- retard de langage chez certains enfants.

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

Oui, il y en a. La microduplication 16p13.11 peut être silencieuse. Certains parents d'enfants ayant une microduplication 16p13.11 ont la même microduplication, mais ils n'ont pas de caractéristiques inhabituelles évidentes ou de retard de développement (Hannes 2009 ; *Unique*). L'effet de certaines maladies génétiques sur le développement, la santé et le comportement va d'à peine perceptible à évident et grave. En ce sens, elles sont comparables à des infections telles que la grippe qui peut être légère ou grave.

## Si une personne d'une famille avec la microduplication 16p13.11 est légèrement affectée, les autres membres de la même famille seront-ils

## Adultes avec des microduplications 16p13.11

Au moins 20 adultes ont été décrits dans la littérature médicale et *Unique* a 2 membres adultes avec la microduplication. Certains n'ont aucun retard de développement ou problème de santé et ils n'ont découvert qu'ils étaient porteurs de la microduplication qu'après que leur enfant ait été diagnostiqué.

Une mère avait de légères difficultés d'apprentissage et des troubles de l'humeur. Sa sœur, qui était également porteuse de la microduplication, ne semblait pas touchée (Hannes 2009 ; *Unique*).

Une étude portant sur des personnes atteintes de dissection d'anévrisme de l'aorte thoracique (dissection AAOT), anomalie cardiovasculaire révélée à l'âge adulte, a identifié 13 personnes qui présentaient également une microduplication 16p13.11 (Kuang 2011). Une étude ultérieure a noté un certain nombre d'autres porteurs affectés par le AAOT (Allach El Khattabi 2018).

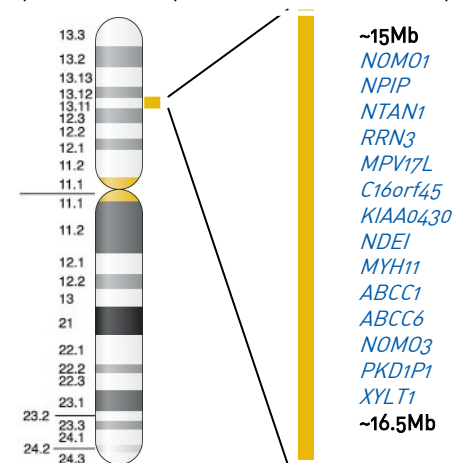
L'aorte est la plus grosse artère du corps et c'est le vaisseau sanguin qui transporte le sang riche en oxygène du cœur vers toutes les parties du corps. La partie de l'aorte qui traverse la poitrine est appelée aorte thoracique. Quand l'aorte descend dans l'abdomen, elle est appelée aorte abdominale. Un anévrisme de l'aorte thoracique se produit lorsqu'une paroi artérielle de l'aorte s'affaiblit et se dilate, ou se gonfle anormalement lorsque le sang est pompé à travers elle. La dissection aortique se produit lorsque les parois de l'aorte se déchirent et se séparent les unes des autres. L'âge d'apparition d'une dissection de l'AAOT se situe entre 42 et 67 ans. Le gène *MYH11* situé en 16p13.11 a été suggéré comme un gène candidat important dans cette prédisposition (Kuang 2011 ; Allach El Khattabi 2018).

Il est important de rappeler que le lien entre une microduplication 16p13.11 et cette dissection AAOT est basé sur un très petit nombre de cas et que la probabilité que ce problème se produise est peu élevée. Il est recommandé aux adultes porteurs d'une microduplication 16p13.11 de passer un scanner pour examiner leur aorte à titre de précaution, tout en prenant des mesures pour contrôler leur tension artérielle, afin de réduire la probabilité que des problèmes surviennent (Allach El Khattabi 2018).

## Recherche en cours impliquant 16p13.11

La microduplication 16p13.11 est très petite, elle ne peut donc être identifiée qu'à l'aide de techniques moléculaires telles que la CGH array (Puce ADN / ACPA) ou les tests cytogénétiques ciblés utilisant la FISH. Ces techniques montrent s'il existe des copies supplémentaires de certains gènes.

Les caractéristiques d'une microduplication 16p13.11 sont probablement le résultat de la copie supplémentaire de différents gènes localisés dans cette région. La microduplication 16p13.11 typique a une taille entre 1,1Mb et 1,65Mb et concerne environ 15 gènes.





Une personne est astigmatique (la cornée – la couche transparente qui recouvre l'iris et la pupille – est anormalement courbée, ce qui donne aux objets une apparence floue) et un enfant présente un léger strabisme (l'œil se tourne vers l'intérieur, l'extérieur, le haut ou le bas). Un enfant souffre de nystagmus, c'est-à-dire d'un mouvement incontrôlé et continu des yeux (Hannes 2009 ; *Unique*).

## Comportement

En général, les enfants ayant une microduplication 16p13.11 sont heureux et affectueux. Cependant, ils sont aussi intolérants à la frustration, comme les autres enfants ayant des difficultés de communication. Une petite minorité fait des crises de colère et est agressive (Hannes 2009 ; *Unique*).

Les enfants ayant une microduplication 16p13.11 sont plus susceptibles de souffrir d'un trouble de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH), qui se caractérise par une agitation et une attention de courte durée. Des traits autistiques ou un trouble du spectre autistique (TSA) ont également été signalés chez au moins 38 personnes ayant une microduplication 16p13.11. Un diagnostic d'autisme peut être extrêmement utile pour accéder aux besoins spécifiques et aux services adaptés d'un enfant autiste, tels la thérapie éducative et comportementale. Dans la littérature médicale, 3 personnes souffrent d'anxiété. Un adulte a développé un trouble obsessionnel-compulsif (TOC), trouble lié à l'anxiété où les personnes éprouvent fréquemment des pensées obsessionnelles intrusives et malvenues, souvent suivies de compulsions, d'impulsions ou de pulsions répétitives (Ullmann 2007 ; Hannes 2009 ; Nagamani 2010 ; Williams 2010 ; Ramalingam 2011 ; Allach El Khattabi 2018 ; *Unique*).

Des études dans la littérature médicale ont montré que 33 personnes sur 79 qui ont une microduplication 16p13.11, sont également touchées par la schizophrénie. La schizophrénie est une maladie 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 les médicaments antipsychotiques et de prises en charge psychologiques telles que la thérapie cognitivo-comportementale. Toutes ces personnes ont d'abord été diagnostiquées comme schizophrènes et ont découvert qu'elles étaient porteuses de la microduplication 16p13.11, lorsqu'elles ont participé à l'une des nombreuses grandes études sur les personnes atteintes de schizophrénie.

Ces études ont également identifié 46 personnes sur 79 qui ne sont pas touchées par la schizophrénie, mais qui ont une microduplication 16p13.11. Il a donc été proposé que les duplications 16p13.11 augmentent le risque de schizophrénie (ISC 2008 ; Kirov 2009 ; Ikeda 2010).

Il serait donc recommandé aux familles de faire part à un professionnel de santé de toute préoccupation concernant la santé mentale. Néanmoins, les problèmes de santé mentale tels que la schizophrénie sont le résultat de multiples facteurs de risque physiques, génétiques, psychologiques et environnementaux, plutôt que d'une seule différence génétique comme la microduplication 16p13.11. Les porteurs peuvent donc ne jamais développer aucun de ces problèmes de santé mentale.

**“ Il est dans son petit monde à lui et il a du mal à jouer et à communiquer avec les autres. Il est très sensible au bruit. ” – 5 ans**

## également légèrement affectés ?

Pas nécessairement. Il y a beaucoup de variations entre les différents membres d'une même famille qui ont la même microduplication. Nous savons que si une personne est légèrement touchée ou pas du tout, d'autres peuvent être touchées de manière plus grave.

## Quel est le pronostic ?

Nous ne pouvons pas encore en être sûrs, mais il semble qu'il n'y ait aucune raison pour que l'espérance de vie soit modifiée. Plusieurs adultes ont été décrits dans la littérature médicale et *Unique* compte également plusieurs membres adultes (voir page 7). Cependant, certains adultes ayant une microduplication 16p13.11 ont développé une atteinte cardiovasculaire à révélation tardive (Kuang 2011 ; Allach El Khattabi 2018) (voir page 8).

## Grossesse

La plupart des mères portant des bébés avec une microduplication 16p13.11 n'ont eu aucun problème durant grossesse, elles ont eu un accouchement normal et elles n'ont découvert que leur bébé était atteint qu'après la naissance. Il existe des informations sur 5 grossesses de mères portant un bébé avec une microduplication 16p13.11. 3 d'entre elles n'ont eu aucun problème durant la grossesse et n'ont fait l'objet d'aucune constatation inhabituelle lors de l'échographie. Un bébé avait une microcéphalie (une petite tête) lors d'une échographie à 20 semaines. Une mère a eu une faible quantité d' $\alpha$ -fœtoprotéine (AFP) lors d'un test de dépistage maternel pendant sa grossesse. Ce test peut indiquer la présence d'une anomalie chromosomique ; cependant, la mère a choisi de ne pas réaliser d'amniocentèse (Hannes 2009 ; *Unique*).

## Alimentation et croissance

Les difficultés d'alimentation ne sont pas une caractéristique constante des microduplications 16p13.11. Cependant, 2 bébés de *Unique* étaient très difficiles à nourrir ; l'un d'eux l'est encore à 5 ans. Il voit régulièrement un diététicien. Dans la littérature médicale, un enfant présente un retard de croissance. Ce terme est utilisé pour décrire un bébé qui a une faible prise de poids et qui grandit peu sur une certaine période. Un enfant a souffert de constipation dès sa naissance (Hannes 2009 ; Ramalingam 2011 ; Allach El Khattabi 2018 ; *Unique*).

3 enfants sont décrits comme étant petits et minces et un autre est décrit comme étant grand (Nagaman 2010 ; *Unique*).

**“ Il a été allaité jusqu'à 11 mois. Il a eu des haut-le-cœur pour les aliments solides quand il était bébé et aujourd'hui encore, il a des haut-le-cœur sur certains aliments solides. ” – 5 ans**

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

Souvent, la motricité globale n'est pas affectée chez ceux qui ont une microduplication 16p13.11, bien que près de la moitié des enfants dans la littérature médicale et certains enfants de *Unique* soient décrits comme ayant un retard moteur. Cela signifie qu'il peut falloir un peu plus de temps aux enfants pour se retourner, s'asseoir, ramper et marcher. Les enfants bénéficient souvent de kinésithérapie.

2 garçons sont décrits comme étant maladroits. Un enfant souffre d'hypertonie (augmentation du tonus ou de la raideur musculaire) (Hannes 2009 ; Nagamani 2010 ; Allach El Khattabi 2018 ; *Unique*).

**“ Il marche, court et grimpe, mais peut être maladroit ” – 5 ans**

## Développement : coordination œil-main et dextérité (motricité fine), soins personnels

La motricité fine peut être affectée et les enfants peuvent mettre plus de temps pour atteindre et saisir les jouets, tenir une bouteille ou une tasse. Un enfant de *Unique* souffre d'un trouble de la coordination. Certains enfants bénéficient de l'ergothérapie pour s'adapter à ces difficultés (*Unique*).

## Retard dans l'initiation et le développement du langage

Certains enfants ayant une microduplication 16p13.11, mais pas tous, ont un retard dans l'acquisition de la parole et du langage. Dans la littérature médicale, 51/62 (81 %) des patients ayant une microduplication 16p13.11 ont un retard de la parole, dont une fille qui avait une utilisation limitée du langage, un vocabulaire pauvre et un discours répétitif, et une jeune fille de 18 ans qui avait un retard de la parole avec une écholalie importante (répétition involontaire de mots ou de phrases). Un bébé de 7 mois a souffert d'une paralysie des cordes vocales (Ullmann 2007 ; Hannes 2009 ; Nagamani 2010 ; *Unique* ; Allach El Khattabi 2018). Ces difficultés ont de nombreuses raisons, notamment le lien entre les capacités d'apprendre et de parler.

## Apprentissage

Certaines personnes décrites dans la littérature médicale n'ont pas de difficultés d'apprentissage. *Unique* compte également plusieurs membres qui n'ont pas de difficultés d'apprentissage. Cependant, il y a des personnes avec une micro-duplication 16p13.11 à la fois dans la littérature médicale et connue de *Unique* qui ont des problèmes d'apprentissage et les besoins d'aide à l'apprentissage sont variés. La plupart ont des difficultés d'apprentissage légères à modérées, mais pour quelques-uns, un trouble d'apprentissage grave ou profond a été signalé. De nombreux enfants ayant des difficultés d'apprentissage sont orientés vers une école spécialisée (Hannes 2009 ; Nagamani 2010 ; Ramalingam 2011 ; Allach El Khattabi 2018 ; *Unique*).

## Certains bébés avec une microduplication 16p13.11 naissent avec une anomalie congénitale. D'autres n'en ont pas. Les malformations congénitales peuvent affecter n'importe quel organe du corps : il ne semble pas y avoir d'organe privilégié

De nombreux bébés avec une microduplication 16p13.11 naissent en parfaite santé. D'autres ont une malformation congénitale qui peut être peu importante ou plus grave. La plupart des anomalies congénitales signalées chez les bébés ayant une microduplication 16p13.11 n'ont été observées que chez quelques bébés, il peut donc s'agir d'une coïncidence. On ne sait toujours pas avec certitude si les anomalies congénitales signalées ici sont réellement la conséquence de la microduplication 16p13.11. Chez quelques bébés, le cœur a été touché : l'un d'entre eux avait une sténose pulmonaire (rétrécissement de la valve pulmonaire qui normalement permet au sang de circuler dans un seul sens. Ici, le cœur doit travailler plus fort pour pomper le sang, ce qui entraîne un essoufflement) : le cardiologue s'attend à la voir se résoudre d'elle-même. Un bébé avait une tétralogie de Fallot, une maladie cardiaque complexe impliquant à la fois une communication dans le cœur et une obstruction juste en dessous de la valve dans l'artère qui mène aux poumons. Le sang bleu (désoxygéné) ne peut pas facilement atteindre les poumons pour y capter l'oxygène et une partie de celui-ci s'écoule par la communication dans l'autre ventricule, d'où il est pompé dans

tout le corps. La majorité des bébés atteints de la tétralogie de Fallot sont opérés avec succès au cours de leur 1<sup>ère</sup> année de vie. Un bébé présentait une affection cardiaque complexe impliquant plusieurs communications dans le cœur, une coarctation aortique (un rétrécissement de l'aorte : l'artère principale qui sort du cœur) et une transposition des gros vaisseaux (TGV : où les 2 artères principales sont inversées). Plusieurs adultes ayant une microduplication 16p13.11 ont développé une atteinte cardiovasculaire tardive appelée dissection de l'anévrisme de l'aorte thoracique (dissection AAOT - voir page 9) (Hannes 2009 ; Nagamani 2010 ; Kuang 2011 ; Allach El Khattabi 2018 ; *Unique*).

Une autre caractéristique concerne l'hyperlaxité articulaire, qui touchent au moins un enfant chez *Unique* et 4 personnes décrites dans la littérature médicale (Nagamani 2010 ; *Unique*).

D'après les recherches, certaines personnes ayant une microduplication ont une anomalie morphologique du cerveau qui apparaît sur l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Diverses anomalies ont été détectées, mais ces atteintes sont sporadiques et il semble qu'il n'y ait pas de caractéristique significative (Hannes 2009 ; Nagamani 2010 ; Ramalingam 2011 ; Allach El Khattabi 2018 ; *Unique*).

Les enfants et les adultes atteints par la microduplication peuvent avoir des anomalies des mains et/ou des pieds. Plusieurs personnes ont une polydactylie (un ou plusieurs doigts supplémentaires). Un enfant a de grandes mains œdématisées avec de petits ongles ; un autre a des plis profonds dans la paume des mains et un 5<sup>ème</sup> doigt incurvé (clinodactylie). Un autre enfant est atteint d'arachnodactylie (« doigts d'araignée », où les doigts sont anormalement longs et fins). Un enfant a de gros orteils larges avec une palmure (syndactylie) entre 2 des orteils, et 2 personnes ont les pieds plats (*pes planus*) (Hannes 2009 ; Nagamani 2010 ; *Unique*).

4 bébés sont atteints de microcéphalie (petit périmètre crânien), dont l'un a un front haut. Une personne a eu une macrocéphalie (gros périmètre crânien). Un bébé a eu une brachycéphalie (crâne plat en arrière) et 2 bébés ont une craniosynostose (une forme de tête anormale causée par la fusion prématurée des os du crâne) (Hannes 2009 ; Nagamani 2010 ; Ramalingam 2011 ; *Unique*).

Un bébé de *Unique* a une laryngomalacie (le larynx est particulièrement mou), mais cela n'a pas affecté sa respiration ou son alimentation.

2 bébés avaient une hernie ombilicale (une malformation du nombril) (Hannes 2009 ; *Unique*).

Un bébé est né avec un pectus excavatum (sternum creusé) (Nagamani 2010).

Un bébé souffrait d'une moelle épinière attachée basse (la moelle épinière est anormalement attachée aux tissus, limitant ses mouvements) (*Unique*).

## Autres symptômes

### ■ Épilepsie

Les crises d'épilepsie semblent toucher certaines personnes ayant une microduplication 16p13.11. Au moins 11 personnes dans la littérature médicale et 6 chez *Unique* ont des crises d'épilepsie (Hannes 2009 ; Nagamani 2010 ; Ramalingam 2011 ; Allach El Khattabi 2018 ; *Unique*).

### ■ Vue

Plusieurs personnes ayant la microduplication ont des problèmes oculaires. 2 enfants enregistrés auprès de *Unique* sont hypermétropes, dont un enfant avec hypermétropie sévère.