Understanding Chromosome & Gene Disorders

Microdéletions 17q12

rarechromo.org

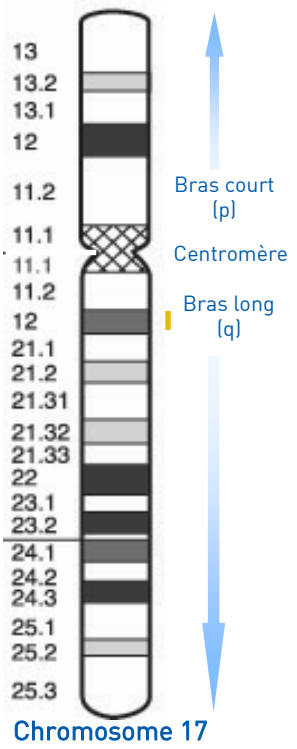
Microdélétions 17q12

Une microdélétion du chromosome 17q12 signifie qu'une partie d'un des chromosomes 17 a été perdue. De manière générale, si du matériel chromosomique manquant contient des gènes avec des informations importantes pour le cerveau ou le corps, alors un retard de développement, certains troubles des apprentissages et du comportement, ainsi que des problèmes de santé peuvent survenir. L'apparence et l'importance de ces problèmes dépendent de la quantité de matériel chromosomique perdue et de l'endroit du génome où se situe la délétion.

Gènes et chromosomes, ADN et paires de bases

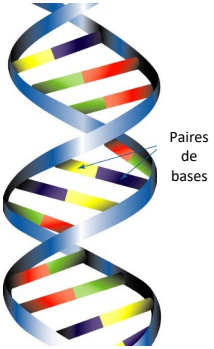
Notre corps est composé de milliards de cellules. La plupart de ces cellules contiennent plusieurs dizaines de milliers de gènes, eux-mêmes constitués d'ADN. Les gènes agissent comme un ensemble d'instructions qui guide notre croissance et notre développement ainsi que le fonctionnement de notre corps. Les gènes sont portés par les chromosomes. Il y a généralement 46 chromosomes, 23 hérités de notre mère et 23 hérités de notre père, de sorte que nous avons 2 lots de 23 chromosomes en « paires ». À l'exception des 2 chromosomes sexuels (2 X pour une fille et un X et un Y pour un garçon), les chromosomes sont numérotés de 1 à 22, généralement classés du plus grand au plus petit. Chaque chromosome possède un bras court appelé bras p et un bras long appelé bras q. Dans le cas d'une délétion 17q, du matériel chromosomique comprenant des gènes importants a été perdu sur le bras long de l'un des deux chromosomes 17.

Dans le diagramme ci-dessous à gauche, vous pouvez voir que les bandes chromosomiques sont numérotées vers l'extérieur à partir du point où le bras court rencontre le bras long (le centromère).



Chromosome 17

L'ADN a une structure en forme d'échelle. Les substances chimiques qui forment chaque extrémité des « barreaux » de cette échelle sont appelées bases et, comme chaque barreau a 2 extrémités, les bases sont toujours par paires, appelées paires de bases (pb en abrégé). Le nombre de paires de bases peut être très grand, généralement plusieurs millions, c'est pourquoi ils sont souvent raccourcis par l'utilisation d'unités de mesure différentes. Par exemple, 1 800 000 de paires de bases s'écrit généralement 1,8 Mb (Mb étant l'abréviation de mégabase et 1Mb = 1 million).



Regardons en 17q

Les chromosomes ne sont pas visibles à l'œil nu, mais ils peuvent être agrandis au microscope après avoir été colorés puis classés à l'aide d'un logiciel (on parle alors de caryotype), chacun d'eux présentant un motif caractéristique composé de bandes claires et de bandes sombres. Un morceau de chromosome manquant peut être minuscule ou beaucoup plus grand. Si le morceau manquant est suffisamment grand, il est possible de visualiser au caryotype où le chromosome s'est cassé et quel matériel manque.
Un morceau manquant que l'on peut voir au microscope s'appelle une délétion.

Chez les personnes ayant une délétion de la région 17q12, le morceau manquant est souvent si petit qu'il ne peut être identifié qu'à l'aide de nouvelles techniques moléculaires plus sensibles d'analyse des chromosomes, telles que l'hybridation génomique comparative (CGH array), également connue sous le nom de puce à ADN ou Analyse Chromosomique sur Puce à ADN (ACPA). On parle alors de microdélétion. Les petites délétions perdent souvent moins de gènes et ces techniques moléculaires peuvent montrer si des gènes particuliers ou des parties de gènes sont manquants ou non.

Quelle est la fréquence de la microdélétion 17q12 ?

Personne ne connaît exactement la fréquence des microdélétions 17q12 dans la population générale mais elle peut être estimée à environ 1 personne sur 20.000.
Cette microdélétion est beaucoup plus fréquente chez des personnes qui ont des pathologies particulières : elle figure parmi les 10 microdélétions les plus fréquentes chez les enfants ayant un retard du développement inexpliqué et a été trouvée chez environ 1 personne sur 875 présentant une pathologie clinique (Moreno de Luca, 2010).

Résultats du test génétique

Votre généticien ou votre conseiller en génétique sera en mesure de vous indiquer les endroits où le chromosome s'est cassé. Les résultats sont susceptibles de ressembler à ceci :

arr[hg19] 17q12(34819670-36203752)x1 dn

arr — L'analyse a été faite par CGH array ou puces ADN ou ACPA (Analyse Chromosomique sur Puce à ADN).

hg19 — Indique quelle version du génome humain a été utilisée. En 2013, hg19 était la dernière version utilisée. Le nombre de paires de bases varie un peu entre les différentes versions du génome.

17q12 — Un changement a été trouvé dans la bande 17q12.

(34819670-36203752)x1 — La 1ère paire de bases manquante est localisée au numéro 34 819 670, en comptant depuis le haut du chromosome. La dernière paire de bases manquante est le numéro 36 203 752. En soustrayant le 1er long chiffre du 2nd, on obtient le nombre de paires de bases manquantes.

x1 — ce fragment est en 1 seul exemplaire au lieu de 2 habituellement. Cela indique une perte de matériel génétique et donc une délétion.

de novo or dn — La délétion s'est produite *de novo* (« nouvel évènement »). Les parents ont fait une analyse de sang, leurs chromosomes ont été vérifiés et aucune délétion ou autre modification chromosomique n'a été trouvée dans la région 17q12. Il est très peu probable que la microdélétion soit héréditaire et elle est presque certainement apparue pour la 1ère fois dans cette famille avec cet enfant.

Sources et références

Les informations contenues dans ce guide sont tirées de ce qui a été publié dans la littérature médicale sur les bébés, les enfants et les adultes ayant une microdélétion 17q12. Le nom de l'auteur et l'année de publication sont indiqués pour vous permettre de rechercher les résumés ou les articles originaux sur Internet dans PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed). Si vous le souhaitez, vous pouvez obtenir les articles de Unique. Ce guide s'appuie également sur les informations contenues dans la base de données Decipher (https://decipher.sanger.ac.uk) et dans la base de données Unique. Lorsque ce guide a été publié, Unique comptait 4 membres présentant une délétion 17q12 et Valentin APAC 3 familles (Mefford 2007 ; Cheroki 2008 ; Bernardini 2009 ; Elia 2010 ; Loirat 2010 ; Moreno de Luca 2010 ; Nagamani 2010 ; Nik-Zainal 2011 ; Decipher ; Unique).

Qu'est-ce que mon enfant a de particulier ?

« Il est très proche de moi et a fait de moi une meilleure personne, plus sensible aux autres enfants handicapés. Je suis reconnaissant de ses progrès et de son état de santé actuel. Naturellement, je crains ce que l'avenir nous réserve en terme de complications médicales, notamment la polykystose rénale, le diabète et la schizophrénie, qui ont été associés à cette délétion dans la littérature. »

Toutes les personnes présentant une microdélétion 17q12 ont-elles perdu les mêmes gènes et le même ADN ?

Non. Les personnes peuvent perdre une partie plus ou moins grande du chromosome 17. Le plus souvent, la délétion est de 1,8 Mb et emporte 19 gènes, avec une région commune à tous qui contient 15 gènes et fait 1,4 Mb de taille (Moreno de Luca, 2010). Mais certaines personnes peuvent avoir d'autres modifications chromosomiques en plus de la délétion classique 17q12.

Existe-t-il des personnes porteuses d'une microdélétion 17q12 qui sont en bonne santé, qui n'ont pas de problèmes médicaux majeurs ou de malformations congénitales et qui se sont développées normalement ?

Jusqu'à présent, pratiquement toutes les personnes dont les chromosomes ont été analysés ont été affectées. Mais les conséquences sont différentes d'une personne à l'autre et il arrive que certaines personnes ne soient que légèrement touchées. Certaines ont des difficultés d'apprentissage, d'autres non. Certaines ont des problèmes rénaux, d'autres non. Certaines ont des anomalies de l'appareil reproducteur, tandis que d'autres ne sont pas concernées.

Caractéristiques principales

Les personnes ayant une délétion 17q12 partagent certaines caractéristiques communes qui s'ajoutent à un syndrome émergent connu sous le nom de syndrome de délétion 17q12. Il reste encore beaucoup à découvrir, mais les points suivants sont suffisamment avérés.

Les caractéristiques les plus courantes sont les suivantes :

- Retard du développement ;
- Retard de langage ;
- Impact variable sur la capacité d'apprentissage, allant de nul à léger ou modéré. Lorsque d'autres modifications chromosomiques s'ajoutent à la délétion 17q12, l'impact sur l'apprentissage peut être plus important ;
- Autisme ou traits autistiques ;
- Problèmes rénaux et des voies urinaires ;
- Problèmes de l'appareil reproducteur ;
- Augmentation du risque de développer un diabète ;
- Problèmes de coordination et de motricité ;
- Troubles du comportement, y compris l'anxiété à un niveau élevé ;
- Quelques caractéristiques communes du visage.

Ces caractéristiques ne concernent pas tout le monde, et chez chacun, elles peuvent être plus ou moins évidentes.

Retard de développement

Un certain retard du développement est fréquent, mais pas systématique. Le degré de ce retard semble être largement variable et le développement de certaines personnes ayant une microdélétion 17q12 est indiscernable de la normale, certains enfants ont le niveau d'un enfant de la moitié de leur âge, tandis que d'autres sont plus sévèrement touchés. Les signes précoces de retard du développement peuvent généralement être observés dans les 2 premières années de la vie de l'enfant et sont très souvent la raison de la recherche d'un diagnostic génétique (Bernardini 2009; Loirat 2010; Unique).

❝ Il avait un retard global, mais l'a rattrapé dans la plupart des domaines. ❞ *4 ans*

❝ En retard de développement par rapport à ses pairs en matière de motricité fine et du langage, mais les tests cognitifs la situent dans la moyenne ❞ *6 ans*

❝ A un retard de motricité, mais sinon développement tout à fait normal. ❞ *Adulte*

Retard de langage

Les chercheurs ont récemment identifié que la communication, parole et langage, sont le domaine de développement le plus susceptible d'être affecté par une microdélétion 17q12. Chez certains enfants, c'est le seul domaine en retard. Les bébés manifestent généralement peu d'intérêt pour les personnes ou les jouets et ne développent pas le sourire social attendu au cours des 2 premiers mois de leur vie. Le contact visuel peut faire défaut et l'échange réciproque de vocalises, de babillages et de mots n'apparaissent pas au cours des 18 premiers mois. Malgré ce retard important, de nombreux enfants apprennent à parler, mais les parents soulignent que le soutien et la stimulation sont essentiels (Loirat 2010; Moreno de Luca 2010; Nagamani 2010; Unique).

❝ Le domaine dans lequel il continue à avoir des difficultés est la parole et la socialisation. Il communique avec des mots et des phrases complètes, mais il a des difficultés avec certains sons, comme le r, le th et le l. Nous avons utilisé la langue des signes et un tableau de communication, mais il ne les utilise plus. Nous faisons également de la thérapie par l'écoute et la musique. Sa compréhension du langage est meilleure que son expression, mais les 2 sont bonnes maintenant. L'intervention précoce est la clé et vous devez également faire du travail à la maison. Les thérapeutes ne sont avec les enfants que pendant un temps limité. ❞ *4 ans*

❝ On soupçonne fortement qu'elle pourrait souffrir d'apraxie du langage, mais elle est encore en cours d'évaluation pour déterminer si c'est le bon diagnostic. Elle a souri pour la 1ère fois à 2 mois, a babillé à 6 mois et a dit ses 1ers mots à presque 2 ans, mais ils étaient très limités. Elle parle en phrases complètes, mais son langage est encore retardé et il est difficile de la comprendre. Par exemple, elle utilise ellow pour yellow, new-new pour nouille et a des difficultés avec le mélange s et le son l. Elle comprend beaucoup plus qu'elle ne peut exprimer efficacement et se sent frustrée parce qu'elle ne peut pas communiquer aussi bien que ses pairs, les autres enfants et adultes ont du mal à la comprendre. L'orthophonie à l'école et en privé semble l'aider avec certains outils et le fait de la faire ralentir l'aide également. ❞ *6 ans*

❝ Aucun retard de langage ou de communication. ❞ *Adulte*

Impact variable sur les capacités d'apprentissage, allant de l'absence d'impact à des difficultés légères ou modérées

Les microdélétions 17q12 sont un exemple rare de délétion chromosomique dont on pensait initialement qu'elle n'affectait pas les capacités cognitives. Un chercheur a examiné 8 personnes ayant la délétion typique de 1,8 Mb, parmi lesquelles les difficultés d'apprentissage n'étaient pas évidentes selon l'impression générale (Mefford 2007).

Cependant, depuis la publication de cette étude, d'autres chercheurs ont constaté un plus large éventail de besoins en matière de soutien particulier à l'apprentissage, avec des

capacités allant d'un retard léger à modéré. Les QI testés se situent entre 50 et 85, mais peuvent varier considérablement.
Certains enfants fréquentent l'école ordinaire, d'autres une unité d'orthophonie, certains une école pour enfants ayant des besoins spécialisés, d'autres encore une unité pour enfants atteints de troubles du spectre autistique. Unique a un membre qui est diplômé universitaire de haut niveau, a travaillé comme trader en bourse et a dirigé sa propre entreprise (Mefford 2007; Moreno De Luca 2010; Unique).

❝ Son test de QI était normal. Il est très timide, lent à se mettre en train et utilise la diversion lorsqu'il est mis au défi. Sa mémoire est correcte, mais il n'est bon que dans les choses qu'il aime. Il a une forte préférence pour les activités féminines. Il aime s'habiller et les couleurs rose et violet. ❞ *4 ans*

❝ Elle n'a pas été diagnostiquée comme ayant des difficultés d'apprentissage autres qu'un retard d'élocution et elle est plus avancée en mathématiques que certains de ses camarades, bien que ses capacités d'écriture semblent être en retard. Elle a également une très bonne mémoire - elle se souvient de tout et de tous les détails aussi - donc, dans l'ensemble, elle est meilleure en mathématiques et dans les activités basées sur la mémoire. Elle est très déterminée et aime être félicitée et faire les choses correctement. Cela va souvent de pair avec de la frustration et beaucoup de patience pour arriver à faire le travail, mais elle se sent vraiment bien lorsqu'elle termine quelque chose ou qu'elle fait bien, probablement comme la plupart des gens. Il arrive qu'elle perde rapidement son attention, il est donc important de garder un œil sur elle, pour ainsi dire. Elle fréquente une école publique ordinaire en 1ère année, à l'âge normal et sans retard dans l'entrée à l'école. ❞ *6 ans*

Autisme et caractéristiques autistiques

Des recherches récentes ont montré un taux élevé d'autisme ou de comportements autistiques, en particulier chez les garçons ayant une microdélétion 17q12. Deux chercheurs ont constaté un taux de 100 % de comportements autistiques chez les garçons porteurs de la délétion. Dans l'une des études, 4/6 garçons répondaient aux critères de diagnostic complet d'autisme, tandis que 2 autres présentaient des traits autistiques. Dans cette étude, les filles porteuses de la délétion n'étaient pas aussi affectées. Dans la 2ème étude, 3 garçons n'avaient aucun intérêt pour les personnes ou les objets entre l'âge de 2 et 6 mois et ne souriaient pas de manière réactive ; plus tard, ils n'établissaient pas de contact visuel ou ne parlaient pas et étaient agités, avec des comportements de types répétitifs. Cependant, le nombre de personnes porteuses de la délétion que ces études ont examinées, n'est pas assez important pour que l'on puisse déterminer s'il existe des différences concluantes concernant le diagnostic de l'autisme en fonction du sexe. Les données de Unique ne font que partiellement écho à ces conclusions ; un homme adulte ne présente aucune caractéristique ou comportement autistique (Loirat 2010; Moreno de Luca 2010; Unique).

❝ Il ne peut pas regarder les gens dans les yeux et a du mal à répondre aux questions si les gens sont nouveaux pour lui. Même avec ceux qui le connaissent bien, il a une période d'adaptation chaque fois qu'il les voit. Il a du mal à rencontrer de nouveaux enfants et à jouer avec les autres. Il s'en sort mieux avec les adultes qu'avec les enfants. Il ne nous a jamais embrassés avant l'âge de 2 ans et, aujourd'hui encore, il a un mauvais contact visuel, des difficultés à reconnaître les signaux non verbaux et à faire preuve d'empathie envers les autres. Il a été diagnostiqué autiste à l'âge d'un an. Aujourd'hui, il aime la routine et savoir ce qui va se passer. Avec l'âge, il a plus d'empathie envers les autres et est devenu plus attentionné. ❞ *Garçon, 4 ans*

❝ Aucun diagnostic d'autisme. ❞ *Fille, 6 ans*

Problèmes rénaux ou urinaires

Une forte proportion de bébés, d'enfants et d'adultes porteurs de la microdélétion 17q12 ont une anomalie rénale ou urinaire. (Mitchel 2016; Verbitsky 2019) :

- absence totale de reins (agénésie rénale) ;
- petits reins (hypoplasie rénale), qui peuvent également présenter des tissus anormaux (dysplasie rénale), tels que des kystes (dysplasie kystique) ;
- rein en fer à cheval, où les 2 reins, habituellement séparés, sont réunis à la base ;
- valves de l'urètre postérieur, replis muqueux dans l'urètre (canal qui draine l'urine de la vessie), ce qui peut empêcher l'urine de s'écouler (de l'urètre vers la vessie) ;
- duplication du système collectif : au lieu d'avoir un seul uretère (canal qui transporte l'urine du rein à la vessie), le rein en a 2 ;
- reflux vésico-urétéral : l'urine s'écoule en sens inverse, de la vessie vers les reins.

Outre les anomalies rénales ou urinaires, les patients peuvent présenter une pathologie rénale tubulaire : dans ce cas, les tubules du rein, qui participent à la filtration des minéraux et des déchets du sang pour fabriquer l'urine, sont endommagés, ce qui entraîne des taux anormaux de ces minéraux et déchets dans le sang.

L'anomalie rénale ou urinaire est souvent découverte pendant la grossesse, lorsqu'une échographie révèle des anomalies rénales. En ce qui concerne les conséquences éventuelles, la plupart des enfants ont une fonction rénale normale, mais il y a une très grande variabilité, allant de l'absence totale de conséquences.

La perte ou la mutation d'un gène appelé *HNF1*β (voir page 15) est à l'origine des problèmes rénaux et urinaires observés chez de nombreuses personnes ayant une microdélétion 17q12. Le taux élevé d'anomalies des reins et des voies urinaires signifie que toutes les personnes porteuses d'une microdélétion 17q12 peuvent s'attendre à avoir une scintigraphie de leur système rénal et à être suivies régulièrement tout au long de leur enfance et de leur vie adulte.

« *In utero*, l'échographie a révélé des reins hypertrophiés. L'échographie a été réitéré après la naissance et les reins avaient meilleure allure, mais étaient toujours larges. En raison de la délétion, il a eu d'autres échographies de ses reins qui étaient toutes normales. » *4 ans*

« Elle a régulièrement des analyses de sang, des contrôles de la tension artérielle et des échographies périodiques. En dehors de cela, c'est juste une « attente vigilante.» *6 ans*

« Il a commencé à présenter des signes de reins kystiques à 35 ans ½ après un épisode de déshydratation, lors d'examens de la fonction rénale, échographie et scanner (tomographie). Au départ, il avait une clairance de la créatinine très élevée (un test de la fonction rénale), mais les kystes ne sont apparus que sur les tomodensitométries de suivi. » *Adulte*

Problèmes de l'appareil reproducteur

Une forte proportion de personnes porteuses d'une microdélétion 17q12 ont une anomalie de l'appareil génital ou reproducteur. Les femmes comme les hommes peuvent être affectés, mais il est important de souligner que l'appareil reproducteur peut aussi être tout à fait normal. Parmi les anomalies découvertes jusqu'à présent, un certain nombre de femmes souffrent d'une affection connue sous le nom d'aplasie müllérienne. Il s'agit d'une anomalie du développement dans laquelle l'utérus, le col de l'utérus et la partie supérieure du vagin sont rudimentaires ou absents. Dans une étude sur l'aplasie müllérienne, 4 cas sur 63 (6 %) étaient liés à une microdélétion 17q12. Dans une autre étude similaire, 1 patiente sur 14 avait une microdélétion 17q12. Malgré l'absence d'utérus et de vagin supérieur, les femmes peuvent ne présenter aucun signe extérieur, car les ovaires peuvent être préservés et les caractères sexuels secondaires se développent normalement.

Une chirurgie reconstructive sera probablement nécessaire dans ces cas.

Les anomalies de l'utérus peuvent prendre d'autres formes. Chez une adolescente, il manquait les parties supérieure et médiane du vagin et son utérus avait une forme inhabituelle. Une autre femme avait un double utérus, avec 2 cols, connu sous le nom d'utérus didelphe (Cheroki 2008; Bernardini 2009; Moreno de Luca 2010; Nik-Zainal 2011).

Parmi les garçons, 2 ont un scrotum en châle, où le scrotum entoure le pénis comme un châle. Un autre a un hypospadias, où le trou normalement situé à l'extrémité du pénis se trouve sur la face inférieure, ainsi qu'un testicule non descendu et des organes génitaux globalement petits. Il avait également une hernie à l'aine et une hydrocèle : du liquide autour du testicule dans le scrotum. Un scanner interne s'est avéré normal, après une chirurgie corrective pour l'hypospadias et le testicule non descendu. Ces caractéristiques inhabituelles n'ont plus causé de problèmes à l'adolescent concerné (Nagamani 2010 ; Unique).

Risque accru de développer un diabète

Les personnes ayant une modification ou une perte du gène *HNF1*β (toujours perdue chez les patients qui ont la délétion 17q12 typique – voir page 15), ont un risque accru de développer un type particulier de diabète. Celui-ci, appelé diabète MODY5 (maturity onset diabetes of the young type 5), se développe généralement avant l'âge de 30 ans, mais peut apparaître à tout âge, dès la petite enfance. Le taux d'insuline est variable et le pancréas, qui abrite les cellules produisant l'insuline, est généralement atteint. En raison de ce risque bien connu, les tests de dépistage du diabète devraient faire partie du suivi régulier des personnes ayant une microdélétion 17q12 (Mefford 2007; Moreno de Luca 2010; Nagamani 2010).

Problèmes de coordination et de motricité

Les bébés et les jeunes enfants peuvent être en retard pour s'asseoir, se déplacer et marcher, ainsi que pour manipuler les jouets. Cela dit, les enfants continuent à faire des progrès et tout retard de mobilité semble généralement assez léger, les bébés apprenant à s'asseoir entre 5 et 12 mois et à marcher entre 15 mois et 2 ans. Une fois sur leurs pieds, certains enfants ont un mauvais sens de l'équilibre et marchent avec les pieds écartés, tombant assez fréquemment. La motricité fine - utilisation des mains et coordination œil-main - semble également affectée, ce qui crée des difficultés dans les jeux, les soins personnels et, plus tard, à l'école. Comme pour toutes les autres caractéristiques d'une microdélétion 17q12, certaines personnes ne présentent aucun problème de motricité (Moreno De Luca 2010 ; Unique).

❝ Il n'a pas besoin de supports ou d'aides lorsqu'il marche, mais se fatigue facilement et est très prudent. Il a du mal à garder l'équilibre et tombe souvent. Il aime jouer dans le sable et au parc et apprend à pédaler sur un vélo. Il a eu du retard dans l'utilisation des accessoires et la tenue des crayons, mais cela va mieux maintenant. ❞ *4 ans*

❝ Elle n'a connu aucun retard moteur : elle s'est retournée à 2 mois, s'est assise à 4 mois et a marché à 14 mois. Elle n'est pas encore capable de faire du vélo sans roues stabilisatrices, mais elle n'en fait pas beaucoup. Sa motricité fine est un peu retardée pour le découpage, le coloriage ou le dessin. Elle est capable de tenir des objets et les saisir normalement, son coloriage s'améliore, mais elle est en retard par rapport à ses camarades. Cela dit, elle est capable de manipuler et d'assembler des Lego et suivre les instructions pour construire un kit, etc. Les tests de retard de motricité fine effectués par les écoles n'ont donné lieu à aucune action de leur part et elle se situe dans la moyenne ou la normale. En ce qui concerne les soins personnels, elle peut s'habiller, se laver et aller aux toilettes de manière autonome, mais elle a souvent besoin de rappels ou de motivation pour le faire. Elle va bien aux toilettes le jour, mais pas encore la nuit. Son néphrologue dit que cela est dû en grande partie à ses reins kystiques sous-jacents et à la surproduction d'urine. ❞ *6 ans*

Troubles du comportement, y compris l'anxiété à un niveau élevé

Les chercheurs ont identifié certains troubles du comportement, avec une anxiété importante comme une caractéristique clé des enfants et des adultes ayant une microdélétion 17q12. Dans une étude, l'anxiété a été constatée chez 5 personnes sur 9 ; l'agressivité, des changements d'humeur fréquents et une capacité d'attention réduite chez 2 personnes sur 9 ; des phobies inhabituelles, une hyperactivité, un comportement obsessionnel-compulsif, une automutilation et une irritabilité chez 1 personne sur 9 (Moreno de Luca 2010). Un autre chercheur a trouvé un trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention chez un enfant (Elia 2010). L'expérience de Unique est un peu différente, comme vous pouvez le lire ci-dessous et certaines personnes n'ont pas du tout de troubles du comportement.

❝ Il est très anxieux, pleurnicheur et collant. Agir tôt est la clé ! Il suffit de considérer l'enfant, les symptômes et ses domaines de difficultés. Il a peur des animaux de compagnie, mais adore les peluches et tout ce qui est féminin. Il aime la musique, s'habiller, faire semblant et lire. ❞ *4 ans*

❝ C'est une petite fille joyeuse, mais qui se frustre facilement, en raison de ses retards de communication et de parole. Elle semble présenter un certain déficit d'attention, mais rien n'a été diagnostiqué à ce jour et aucun médicament n'est prescrit. Elle peut être fixée sur une activité et s'énerver si elle ne peut pas trouver quelque chose à faire, mais souvent la façon dont vous lui répondez fait la différence. Elle n'a pas de craintes inhabituelles et est tout à fait ouverte à l'idée d'essayer de nouvelles choses, de nouveaux aliments et de nouvelles expériences. Elle est posée, mais peut facilement s'agiter ou s'énerver lorsqu'elle est frustrée. Ça peut être un plaisir absolu de partager des expériences avec elle et elle se souvient de tout. Elle est parfois malheureuse quand elle a du mal à communiquer avec ses amis et ses camarades de classe, et les autres enfants peuvent être cruels à cause de ses différences, mais ça ne semble pas la déprimer ou la déranger autant que sa mère. En vieillissant, elle a tendance à manifester plus de frustration pour s'exprimer. Elle est très sociable et veut avoir beaucoup d'amis. Elle est désireuse de faire plaisir, mais veut aussi être entendue et est souvent mise à l'écart par ses camarades en raison de ses problèmes d'élocution. ❞ *6 ans*

Quelques traits communs du visage

Les enfants et les adultes porteurs d'une microdélétion 17q12 peuvent avoir certains traits communs du visage, ce qui leur donne la même apparence, mais subtile. Les chercheurs ont identifié des caractéristiques faciales communes, notamment un front haut et arrondi, des sourcils arqués et une tête relativement large ou allongée. Sur 15 personnes, 9 ont un front haut et arrondi et 8 ont des sourcils arqués. Sur 14 personnes, 8 ont une tête relativement grosse (dans les 10 % supérieurs pour le tour de tête). Certaines personnes peuvent avoir les yeux inclinés vers le bas et d'autres peuvent avoir un petit menton ou une mâchoire inférieure en retrait (Moreno de Luca 2010; Unique).

❝ Il a eu une augmentation rapide de son périmètre crânien vers l'âge de 4 mois environ. Sa tête est passée du 25e percentile au 90ème percentile et est restée depuis dans ces valeurs. ❞ *4 ans*

❝ Sa tête était grosse quand elle était bébé, mais elle est moyenne maintenant. Elle n'a aucune des autres caractéristiques faciales « typiques » des personnes ayant une délétion 17q12. ❞ *6 ans*

Caractéristiques moins courantes

- **Crises d'épilepsie ;**
- **Déviation de la colonne vertébrale ;**
- **Croissance limitée, entraînant une petite taille qui se situe dans les 3 % les plus bas de la population.**

Un retard de croissance a été constaté chez 7 enfants et adultes sur 18. L'éventail est très large, certains enfants étant petits, parfois de façon très marquée, tandis que d'autres grandissent normalement et ont une corpulence normale. Peu de tailles d'adultes sont répertoriées : une femme de 20 ans a atteint 1m50, un homme 1m78. D'après Unique, la corpulence peut être souvent trapue, mais peut aussi être normale (Moreno de Luca 2010; Nagamani 2010; Unique).

❝ Sa taille se situe maintenant entre le 3ème et le 5ème percentile. Il était en dessous de la courbe de croissance et, à un moment donné, on a pensé qu'il souffrait d'une déficience en IGF1 (facteur de croissance insulinique 1). Il a vu plusieurs endocrinologues et ses taux d'IGF1 étaient bas, mais il semble maintenant avoir remonté dans la fourchette basse de la normale. Contrairement à mes 2 autres enfants, il est plus lourd et a un plus gros ventre.❞ *4 ans*

- **Crise d'épilepsie**

Environ 1 enfant ou adulte sur 3 ayant une microdélétion 17q12 a été diagnostiqué avec une épilepsie. Chez un adulte, aujourd'hui âgé de 45 ans, les crises ont commencé à 1 an, 2 bébés ont développé des crises partielles complexes au cours de leur 1ère année. Des témoignages de Unique suggèrent que les médicaments antiépileptiques contrôlent bien les crises.

Chez 3 personnes souffrant de crises, l'imagerie a révélé une anomalie structurelle du cerveau. Les anomalies comprennent : des signaux lumineux appelés hyperintensifications dans l'hippocampe, une partie du cerveau impliquée dans le stockage de la mémoire et du repérage spatial ; un léger rétrécissement du cerveau, avec un rétrécissement plus important de l'hippocampe ; des atteintes de la gaine isolante des fibres nerveuses, appelées démyélinisations. Chez un autre enfant, on a découvert une hydrocéphalie externe bénigne : il s'agit d'un problème localisé d'accumulation de liquide autour du cerveau qui disparaît généralement en un an.

Chez 2 autres personnes, les ventricules du cerveau étaient un peu élargis, mais aucune d'entre elles n'avait subi de crise (Mefford 2007; Cheroki 2008; Loirat 2010 ; Nagamani 2010; Unique).

- **Déviation de la colonne vertébrale**

Dans une étude, on a constaté que 3 personnes sur 9 avaient une courbure anormale de la colonne vertébrale. Cela n'a pas été observé chez d'autres personnes ayant une microdélétion 17q12. Une bosse (cyphose) a été trouvée chez une personne et une déviation latérale anormale (scoliose) chez 2 autres (Moreno de Luca 2010).

Autres caractéristiques

■ Une éventuelle sensibilité aux infections

Des infections fréquentes des oreilles, des poumons et des voies urinaires ont été observées chez quelques enfants, les infections respiratoires ayant un impact particulier sur les jeunes enfants de moins de 8 ans. En général, les infections pulmonaires semblent être un peu plus fréquentes chez les enfants atteints d'une anomalie chromosomique, quelle qu'elle soit, et on ne sait pas si elles sont plus fréquentes chez ceux qui ont une microdélétion 17q12. En grandissant, les enfants semblent ne plus en avoir (Moreno De Luca 2010; Unique).

❝ Ses seuls problèmes médicaux ont été d'ordre respiratoire. Il est asthmatique, et les maladies mineures provoquent des sifflements. ❞ *4 ans*

■ La vue

Une mauvaise vue a été constatée chez 2 enfants et adultes sur 11. D'autres problèmes de vision ont été notés : nystagmus horizontal (mouvement saccadé des yeux qui affecte généralement la vision), cataractes ponctuées (tâches opaques sur le cristallin) et un très petit œil (microphtalmie) (Cheroki 2008; Moreno de Luca 2010; Nagamani 2010;Unique).

❝ Elle a besoin de lunettes pour son œil droit et d'un cache pour l'œil gauche pour renforcer l'œil droit. ❞ *6 ans, avec une microphtalmie de l'œil droit.*

Dents

Un développement dentaire inhabituel a été observé chez 7 enfants et adultes sur 14. Les dents de lait d'un enfant sont sorties très tard et sa bouche est très petite et encombrée. Un autre enfant avait besoin d'un vernis protecteur sur 8 dents de lait et les 2 premières dents adultes supérieures semblaient sortir en biais, ce qui pourrait nécessiter un appareillage ultérieur (Moreno De Luca 2010 ; Unique).

Mains et pieds

Les mains et les pieds sont souvent caractéristiques, bien qu'il n'y ait pas de schéma précis. Le plus souvent, les mains et les pieds (ou les orteils et les doigts) sont longs et fins, mais Unique a un membre avec de grandes mains et des doigts courts, un autre a un 3ème orteil apparemment plus court que le 4ème sur le pied droit. Les articulations peuvent aussi être très mobiles bien que chez certains enfants et adultes porteurs de la délétion, puissent être un peu raides (Moreno De Luca 2010). Les ongles peuvent aussi être particuliers : soit fins, soit épais, soit excessivement courbés, soit sujets aux infections (Cheroki 2008; Moreno De Luca 2010; Unique).

" Ses orteils gauches sont curieusement courbés et semblent être presque incarnés. Les orteils droits présentent également le même type de courbure, mais beaucoup moins que du côté gauche. " *6 ans*

Vulnérabilité éventuelle aux problèmes de santé mentale

Un certain nombre d'adultes ayant une délétion 17q12 ont un problème de santé mentale. Cela ne signifie pas que toutes les personnes qui ont une microdélétion 17q12 auront un problème de santé mentale. Les problèmes sont variables : autisme, schizophrénie, dépression et trouble bipolaire (Moreno De Luca 2010).

Grossesse, naissance et nouveau-né

Nous disposons de quelques informations sur la grossesse et la période néonatale de 17 bébés. L'inquiétude la plus fréquente pendant la grossesse était une échographie montrant un problème rénal (voir pages 7 -8). Sinon, la plupart des grossesses se sont déroulées sans problème. Cependant, 6 bébés sont nés prématurément et pour un, il y a eu une menace d'accouchement prématuré. Les raisons de la prématurité comprennent des facteurs maternels tels que des crises d'épilepsie. Un bébé avait un jumeau.

Le poids des bébés nés à peu près à terme varie entre 2,150 kg et 3,530 kg. Naturellement, le poids des bébés prématurés est plus faible, à partir de 1,500 kg pour un bébé né à 36 semaines.

Les scores d'Apgar (mesure du bien-être d'un nouveau-né sur une échelle de 0 à 10) étaient généralement bons, les prématurés obtenant même des scores de 9 ou 10. Les bébés n'avaient généralement pas besoin de soins particuliers, mais si c'était le cas, la plupart d'entre eux évoluaient bien (Bernardini 2009; Moreno De Luca 2010; Unique).

Alimentation

Un chercheur a attiré l'attention sur des habitudes alimentaires particulières chez les enfants porteurs d'une microdélétion 17q12. Il a constaté qu'un enfant souffrait de pica (ingestion d'objets) et que 2 autres avaient un régime très limité. Unique n'a constaté cela que chez un seul enfant, qui, a 4 ans, préfère boire que manger et est très difficile en matière d'aliments. Sa famille pense que la cause première est un faible tonus musculaire (rendant certains aliments plus difficiles à mâcher et à avaler) ainsi que des problèmes sensoriels. Un adulte a un petit appétit, mais boit de grandes quantités de lait.

Un reflux gastro-œsophagien (remontée des aliments due à fonctionnement anormal de la valve entre l'œsophage et l'estomac) a également été constaté chez 2 adultes et un enfant de Unique.

Si une position prudente pendant l'alimentation et le fait de s'allonger avec la tête de lit surélevée ne suffisent pas à contrôler le reflux, des laits anti-reflux spécialement épaissis peuvent être prescrits aux bébés et aux jeunes enfants et, si nécessaire, des médicaments anti-reflux pour aider à maintenir le contenu de l'estomac et protéger les parois internes de l'œsophage contre l'acide gastrique.

Une constipation a été constatée chez 2 enfants. Elle n'est pas rare chez les enfants et les adultes atteints d'anomalies chromosomiques et répond généralement bien à une augmentation de la consommation de liquides et d'aliments, si possible, riches en fibres, ou à la prescription de médicaments pour ramollir les selles et, si nécessaire, de laxatifs (Moreno De Luca 2010; Unique).

❝ Aucun problème d'alimentation significatif. Elle n'a pas pu être allaitée en raison d'une production insuffisante et de la nécessité de veiller à ce qu'elle reçoive la quantité appropriée de nourriture pour grandir et prendre du poids. Elle a maintenant un très bon appétit et des goûts larges et variés pour la nourriture. Elle a une alimentation normale, saine et variée, mais nous surveillons sa consommation de sel et avons augmenté sa consommation de viande rouge en raison de son anémie limite (faibles réserves de fer). ❞
6 ans

Recommandations de prise en charge

Il est recommandé que toute personne ayant un diagnostic de microdélétion 17q12 ait un examen clinique portant une attention particulière aux reins, aux voies urinaires et aux systèmes reproducteurs, ainsi qu'un examen général de tous ses organes et une évaluation de leur développement. Ils doivent faire l'objet d'une surveillance régulière du diabète et de la fonction rénale. Les prises en charge précoces améliorent généralement les résultats. L'orthophonie, en particulier, doit être commencée tôt et une communication assistée ou améliorée doit être mise en place si nécessaire. L'évaluation et le suivi réguliers du développement doivent avoir lieu.

Pourquoi la microdélétion 17q12 s'est-elle produite ?

De nombreuses microdélétions 17q12 se produisent accidentellement, sans raison évidente. Le terme génétique pour ce phénomène est « *de novo* » (dn), qui signifie « nouveau ». L'analyse de sang des 2 parents montre des chromosomes normaux. Les délétions *de novo* de la région 17q12 sont dues à un changement survenu lors de la formation des spermatozoïdes ou des ovocytes des parents, ou éventuellement lors de la formation et de la division des 1ères cellules après la fécondation.

Plus rarement, les microdélétions 17q12 sont héritées d'un parent ayant la même microdélétion. En général, les parents semblent être affectés cliniquement par la microdélétion, bien que le degré puisse être très variable. Dans certains cas, ces parents ne sont que légèrement touchés et n'auraient pas été diagnostiqués s'il n'y avait pas eu de recherche suite aux résultats génétiques chez leurs enfants (Moreno De Luca 2010; Unique).

La seule façon de savoir si la microdélétion de votre enfant est héritée ou s'il s'agit d'une nouvelle délétion est d'analyser les chromosomes des 2 parents.

Que la délétion soit héritée ou *de novo*, en tant que parent, vous n'avez rien fait pour la provoquer et rien de ce que vous auriez pu faire n'aurait pu empêcher qu'elle se produise chez votre bébé. Aucun facteur environnemental, alimentaire, professionnel ou lié au mode de vie n'est connu pour provoquer les microdélétions 17q12. Aucun des 2 parents n'a fait quoi que ce soit avant ou pendant la grossesse pour engendrer la délétion. Personne n'est donc à blâmer 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 17q12 ou tout autre anomalie chromosomique. Très rarement (moins de 1 %), bien que les 2 parents aient des chromosomes normaux lors de leur analyse de sang, il arrive que quelques-uns de leurs ovocytes ou spermatozoïdes soient porteurs de la microdélétion 17q12. Ce phénomène est appelé « mosaïcisme germinal » et signifie que des parents dont les chromosomes semblent normaux à l'analyse peuvent avoir plus d'un enfant avec la délétion 17q12.

Dans les familles où la microdélétion 17q12 est héritée d'un parent, la possibilité d'avoir un autre enfant - fille ou garçon - avec la microdélétion 17q12 atteint 50 % à chaque grossesse. Cependant, il est impossible de prédire de manière fiable l'effet de la microdélétion sur le développement, la santé et le comportement de l'enfant.

Votre centre de génétique est en mesure de vous proposer des conseils avant une nouvelle grossesse.

Un père et sa fille présentant la même microdélétion 17q12 peuvent être affectés de manière quelque peu différente.

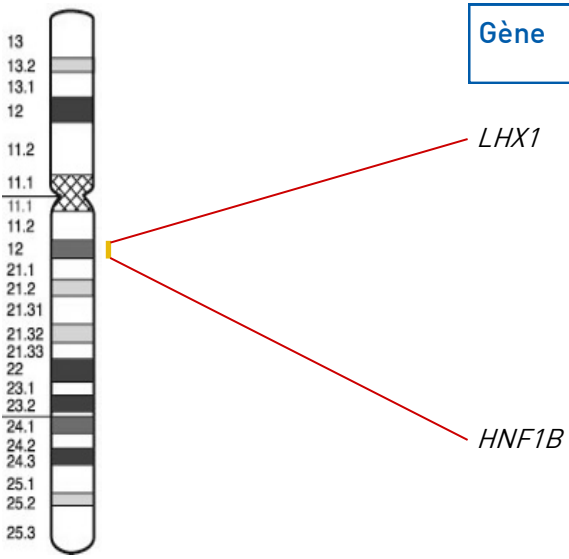
Mon enfant aura-t-il des enfants touchés de la même manière ?

Il est trop tôt pour savoir si cette délétion affecte la fertilité. Cependant, les personnes porteuses de la délétion dont l'appareil reproducteur n'est pas affecté et qui sont par ailleurs en bonne santé, pourraient bien avoir une fertilité normale. Lors de chaque grossesse, une personne ayant la microdélétion a alors 50 % de risque de la transmettre et 50 % de chance d'avoir un enfant qui ne l'a pas. Nous ne connaissons pas ce syndrome depuis assez longtemps pour être certains de l'éventail des effets possibles ou de leurs manifestations.

Certains gènes de la zone délétée

*HNF1*β, précédemment connu sous le nom de *TCF2*, est le gène responsable du syndrome des kystes rénaux et du diabète (RCAD), anomalies structurelles rénales et de malformations de l'appareil reproducteur féminin. Ce gène joue un rôle important dans le développement du **rein** et du foie et régule également le développement du pancréas de l'embryon. Pour cette raison, les personnes ayant une délétion du gène *HNF1*β seront suivies sur le plan hépatique et pancréatique (Moreno de Luca 2010). Il a été suggéré que ce gène pourrait également être impliqué dans l'autisme (Loirat 2010).

LHX1 est un gène candidat pour le phénotype neurocognitif. *LHX1* est exprimé dans le cerveau au cours du développement précoce. Les souris dépourvues du gène *LHX1* n'ont pas d'utérus ou d'oviductes, ce qui signifie que ce gène pourrait jouer un rôle dans les anomalies utérines observées chez certaines femmes ayant une microdélétion 17q12. Mais il n'a pas encore été associé à une maladie chez l'homme (Nagamani 2010; Nik-Zainal 2011).



J'aimerais...

“ Je savais comment cette délétion allait l'affecter et comment l'aider au mieux à devenir un membre heureux et accompli de la société. Il est frustrant de savoir qu'il est atteint de la délétion, de ne pas savoir ce que cela signifie pour lui sur le plan médical ou à long terme. **”**

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)
Tel: +44(0)1883 723356
info@rarechromo.org | www.rarechromo.org

Valentin APAC

52, la Butte Églantine 95610 ÉRAGNY Tel +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 guide ne remplace pas un avis médical personnel. Les familles doivent consulter un clinicien médicalement qualifié pour toutes les questions relatives au diagnostic, à la gestion et à la santé génétiques. Les informations sont considérées comme étant les meilleures disponibles au moment de la publication.
Il a été compilé par Unique et revu par le Dr Daniel Moreno De Luca, chercheur post-doctorant au département de génétique humaine de l'université Emory, en Géorgie, aux États-Unis, et par le Pr Maj Hultén, professeur de génétique de la reproduction à l'université de Warwick, au Royaume-Uni, et conseiller médical en chef de Unique.
La version française réalisée par l'ERN Ithaca et Valentin APAC a été validée par le Dr Nathalie LE DU, service de Génétique, CHRU de Tours (France).
Les informations sur les anomalies congénitales des reins et des voies urinaires (CAKUT) contenues dans ce guide ont été mises à jour en 2021 par le Dr Emily Groopman, Broad Institute of MIT and Harvard, Cambridge, MA, USA ; Boston Children's Hospital, Boston, MA, USA).
The CAKUT (congenital anomalies of kidney and urinary tract) information in this guide was updated in 2021 by Dr. Emily Groopman, MD/PhD (Broad Institute of MIT and Harvard, Cambridge, MA, USA; Boston Children's Hospital, Boston, MA, USA)

Version 2.0 (2011), Version 2.1 (2013), Version 2.2 (2021), Version 2.3 (2022)

Copyright © Unique 2022