



Understanding Chromosome & Gene Disorders

Syndrome CTNNB1



Ce document est basé sur ce que l'on sait du syndrome CTNNB1 en 2021, issu d'un petit groupe de personnes diagnostiquées. Il y a de nombreuses lacunes dans les connaissances et, avec le temps et d'autres recherches, d'autres informations seront disponibles.

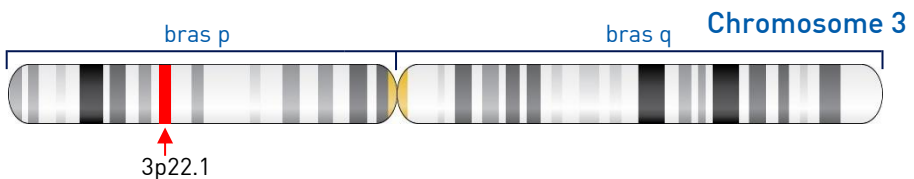
Qu'est-ce que le syndrome CTNNB1 et quelles en sont les causes ?

Le syndrome CTNNB1 est une maladie génétique qui peut causer un trouble du neurodéveloppement et/ou des difficultés d'apprentissage pouvant conduire à un diagnostic de déficience intellectuelle. Certaines personnes atteintes de cette maladie ont également un petit périmètre crânien (microcéphalie), un faible tonus musculaire dans le tronc (hypotonie) et une rigidité des membres (hypertonie) ainsi que divers types d'anomalies visuelles.

Ce syndrome a été découvert pour la première fois en 2012. Au cours de la décennie suivante, on a diagnostiqué de plus en plus de patients atteints de syndrome CTNNB1, et il est maintenant reconnu comme une maladie rare mais non exceptionnelle. On pense qu'il s'agit de l'une des causes génétiques les plus courantes de paralysie cérébrale mal diagnostiquée.

Le syndrome CTNNB1 survient lorsque l'une des deux copies du gène *CTNNB1* a perdu sa fonction attendue. Cela peut être causé par un changement dans la séquence du gène (connu sous le nom de **variante pathogène**) ou une perte d'une copie du gène (connu sous le nom de **délétion**).

Les gènes sont des instructions, qui ont des rôles importants dans notre croissance et notre développement. Ils sont faits d'ADN et sont incorporés avec de nombreux autres gènes dans des structures organisées appelées chromosomes. Le gène *CTNNB1* se trouve sur le chromosome 3 dans une région appelée 3p22.1 (voir image ci-dessous).



La plupart de nos cellules contiennent 46 chromosomes. Nous avons 22 paires de chromosomes « autosomes », numérotés de 1 à 22 ; et deux chromosomes « sexuels », deux X pour un individu de sexe féminin génétiquement et un X et un Y pour un individu de sexe masculin génétiquement. Nous avons deux copies du chromosome 3 (encerclé en rouge) et donc deux copies du gène CTNNB1.

Paires de chromosomes 1-22, X et Y (mâle)

Le gène CTNNB1 est important dans le développement et la maturation du cerveau et l'altération de ses fonctions est responsable de troubles des apprentissages et de la mémoire. C'est la raison pour laquelle le syndrome CTNNB1 est associé à un trouble du neurodéveloppement et/ou à une déficience intellectuelle. Le syndrome CTNNB1 a également été appelé « Syndrome de déficience intellectuelle-diplégie spastique progressive et déficit visuel » (en anglais "Neurodevelopmental Disorder with Spastic Diplegia and Visual Defects (NEDSDV)").

Combien de personnes vivent avec le syndrome CTNNB1 ?

Le syndrome CTNNB1 est rare, mais pourrait ne pas être aussi rare que nous le pensons. En 2021, plus de 60 personnes atteintes du syndrome CTNNB1 ont été signalées dans la littérature médicale, mais on pense qu'environ 200 personnes dans le monde ont reçu ce diagnostic. Avec l'utilisation croissante de l'outil de séquençage génétique le plus récent, on s'attend à ce que beaucoup plus de personnes soient diagnostiquées avec cette maladie au cours des prochaines années.

Caractéristiques communes

- Trouble du neurodéveloppement et/ou déficience intellectuelle,
- Difficultés d'élocution et du langage,
- Faible tonus musculaire dans le tronc (hypotonie),
- Altération du tonus musculaire dans les jambes rendant la marche difficile,
- Petit périmètre crânien (microcéphalie),
- La vision peut être affectée,
- Caractéristiques faciales spécifiques, y compris un bout du nez large et une fine lèvre supérieure,
- Difficultés comportementales.

Dans une moindre mesure

- Contractions musculaires involontaires (dystonie) et troubles du mouvement,
- Retard de croissance intra-utérin (RCIU),
- Petite taille et faible croissance post natale,
- Difficultés d'alimentation,
- Courbure de la colonne vertébrale (scoliose).

Préoccupations médicales

- Faible tonus musculaire dans le tronc et altération du tonus musculaire des membres.

La plupart des bébés atteints du syndrome CTNNB1 ont un faible tonus musculaire (hypotonie) à la naissance. Cela peut entraîner un retard des acquisitions motrices et parfois des difficultés d'alimentation. En outre, la plupart des enfants développent un tonus musculaire accru dans les jambes (hypertonie), et parfois les bras dans la petite enfance. Beaucoup ont un diagnostic de paralysie cérébrale (où la faiblesse et les difficultés à utiliser les muscles sont supposés être dus à des lésions d'une partie du cerveau) ou un trouble du faisceau pyramidal (où une partie de la moelle épinière est considérée comme ne fonctionnant pas correctement). L'augmentation du tonus musculaire et de la spasticité (où un muscle reste contracté) peut être progressive, entraînant une courbure de la colonne vertébrale (scoliose), des déformations du pied et une raideur du talon (tendon d'Achille). Les enfants peuvent marcher indépendamment ou avec l'aide d'un déambulateur. Ils marchent souvent sur la pointe des pieds et peuvent avoir une marche en écartant les pieds, ou une marche instable (ataxique). Les enfants ayant un faible tonus musculaire peuvent bénéficier de kinésithérapie, l'hypertonie des membres peut être améliorée avec un traitement par injections de toxine botulique ou de la chirurgie.

■ Dystonie et troubles moteur

Divers troubles moteur ont été décrits dans la littérature médicale chez les personnes atteintes du syndrome CTNNB1, mais la dystonie est de loin la plus courante. Les personnes atteintes de dystonie ont des contractions musculaires involontaires. Cela peut entraîner des postures anormales, des torsions ou des mouvements répétitifs. Certaines personnes ont signalé une amélioration des symptômes après avoir reçu un traitement par *Lévodopa*, un médicament sur ordonnance.

■ Vision

La plupart des personnes atteintes du syndrome CTNNB1 ont des problèmes oculaires et visuels, qui sont très variés et peuvent inclure l'hypermétropie, la myopie et un strabisme. Certaines personnes ont une maladie oculaire rare appelée vitréorétinopathie exsudative familiale (VREF ou FEVR en anglais) qui affecte les vaisseaux sanguins à l'arrière de l'œil (rétine) et peut causer une perte de vision. Cette maladie peut nécessiter un traitement par thérapie au laser ou une intervention chirurgicale.

■ Anomalies de neuro-imagerie

La plupart des personnes atteintes du syndrome CTNNB1 ont des examens d'imagerie par résonance magnétique (IRM) normaux. Une minorité a des résultats inhabituels, qui sont variés et peuvent comprendre :

- Des ventricules dilatés (des parties du cerveau remplies de liquide),
- Un sous-développement (aussi appelé hypotrophie) du corps calleux (la bande de fibres nerveuses qui relie les deux côtés du cerveau) et du tronc cérébral,
- Des circonvolutions et des plis anormaux à la surface du cerveau et/ou une myélinisation retardée (un retard dans la formation de la substance blanche dans le cerveau et la moelle épinière),
- Chez quelques personnes, des anomalies de la moelle épinière ont été trouvées.

■ Alimentation et problèmes gastro-intestinaux

Des problèmes d'alimentation surviennent chez certains enfants atteints du syndrome CTNNB1. Certains bébés atteints d'hypotonie peuvent avoir des difficultés à téter. Parfois, un enfant peut avoir besoin transitoirement d'une alimentation par sonde nasogastrique (alimentation par un tube inséré via le nez). Certains ont des difficultés à coordonner les muscles pour mâcher et avaler. La constipation chronique a également été signalée chez une minorité d'enfants dans la littérature médicale. Un orthophoniste aidera à trouver des moyens de nourrir les enfants ayant des difficultés d'alimentation.

■ Etat de santé global

Des anomalies cardiaques ont été signalées chez six enfants dans la littérature médicale. Bien que des infections fréquentes aient été signalées chez une minorité de personnes, rien n'indique que des précautions supplémentaires doivent être prises pour éviter les infections.

■ Croissance

Alors que la majorité des bébés atteints du syndrome CTNNB1 naissent à terme, après une grossesse sans incident, certains peuvent avoir un petit périmètre crânien et un petit poids à la naissance. Le périmètre crânien reste souvent en deçà des mesures attendues et la plupart des enfants finissent par avoir une microcéphalie. La plupart des enfants ont une taille et un poids dans la fourchette prévue pour leur âge, mais certains ont des difficultés à prendre du poids et d'autres ont une petite taille.

Développement et comportement

■ S'asseoir, bouger et marcher

La plupart des enfants présentent un retard important dans l'acquisition des apprentissages moteurs en raison d'un faible tonus musculaire dans le tronc et d'une augmentation du tonus musculaire dans leurs jambes et parfois leurs bras. Les enfants apprennent à marcher plus tardivement que la norme (plus de 6 ans) et avec une démarche inhabituelle. Plus tard, la marche peut devenir difficile du fait de la spasticité progressive des membres. Les enfants plus âgés et les adultes peuvent avoir besoin d'un déambulateur ou d'utiliser un fauteuil roulant.

■ Langage

La parole et le langage sont atteints chez la plupart des personnes atteintes du syndrome CTNNB1. Certains enfants finissent par acquérir la capacité de parler avec des phrases simples, mais plus de la moitié de ceux signalés jusqu'à présent ont de graves difficultés et n'utilisent aucun mot ou seulement des mots signifiants. La parole est généralement plus affectée que la communication, qui peut, elle, être dans la norme (basse). La compréhension est souvent bien meilleure que l'expression. Certains enfants ou adultes bénéficient de dispositifs de communication assistée et/ou utilisent la langue des signes pour se faire comprendre.

■ Apprentissages

La majorité des enfants atteints du syndrome CTNNB1 ont des difficultés d'apprentissage et beaucoup ont reçu le diagnostic de déficience intellectuelle (allant de légère à sévère). Les enfants bénéficient généralement d'un environnement d'éducation spéciale (Aide scolaire, instituts spécialisés).

■ Vie adulte

Certains adultes sont capables d'être autonome pour les activités quotidiennes et d'élever leurs propres enfants avec aide. Bien que la littérature médicale fasse état de troubles de la motricité, du langage, du comportement et des aptitudes personnelle et sociale, certaines personnes n'ont aucun problème de développement et seule leur vision est affectée. Cependant, quelques-uns ont présenté une certaine régression des compétences acquises.

■ Comportement

La plupart des enfants atteints du syndrome CTNNB1 présente généralement un comportement amical et sociable. Environ la moitié a des troubles du comportement, qui peuvent inclure des problèmes de sommeil, un trouble du spectre autistique, un trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) et une agressivité envers les autres ou eux-mêmes. Des comportements répétitifs, des tics et de l'anxiété ont également été signalés.

Morphologie du visage

Les particularités fréquentes chez les enfants et les adultes atteints du syndrome CTNNB1 comprennent :

- Une arête nasale anormalement large avec de petites narines,
- Un philtrum long et plat (la rainure entre le nez et la lèvre supérieure),
- Une lèvre supérieure mince.

Certains enfants ont les cheveux et sourcils clairsemés et fins, avec une couleur de peau et de cheveux plus claire que les autres membres de la famille. Dans une moindre mesure on peut aussi retrouver des oreilles basses, des yeux rapprochés et un palais ogival (palais étroit et profond).

D'où vient la maladie ?

Lorsque des enfants sont conçus, le matériel génétique est copié depuis l'ovule et le spermatozoïde des parents. La méthode de copie biologique n'est pas parfaite, et des changements rares et aléatoires peuvent se produire dans le code génétique des enfants, alors que cela n'est pas présent dans l'ADN des parents. Cela se produit naturellement et n'est pas dû à un mode de vie, à des facteurs alimentaires ou environnementaux.

Personne n'est à blâmer et personne n'en est responsable. De tels changements arrivent à tout le monde, mais ce n'est que lorsque des gènes particuliers ou des parties spécifiques d'un chromosome sont affectés qu'il y a un impact sur la santé et / ou le développement. Chez la plupart des enfants diagnostiqués signalés jusqu'à présent, le changement dans leur gène *CTNNB1* s'est produit par hasard (c'est ce que l'on appelle *de novo*) et n'a pas été trouvé chez leurs parents. Cependant, une famille ayant deux enfants touchés a été répertoriée. Aucun des parents n'a été trouvé porteur du changement génétique par l'analyse de leur ADN à partir d'un échantillon de sang. Cela suggère que certains ovules de la mère ou les spermatozoïdes du père portent le variant génétique. C'est ce que l'on appelle une *mosaïque germinale* et c'est très rare.

Cela peut-il se reproduire ?

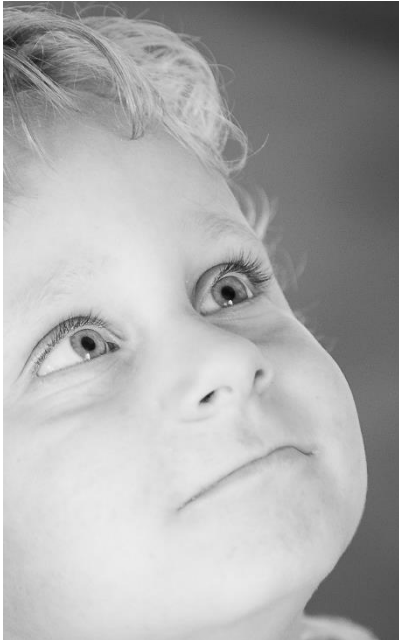
Les chances d'avoir un autre enfant atteint d'une maladie génétique rare dépend du code génétique des parents. On pense que le syndrome CTNNB1 se produit presque toujours *de novo*, ce qui signifie que les parents ne sont pas considérés comme porteurs du changement génétique. La probabilité d'avoir un autre enfant atteint du syndrome CTNNB1 est dans ce cas extrêmement faible. Le risque pour les frères et sœurs d'avoir un enfant atteint du syndrome CTNNB1 n'est pas augmenté et est le même que pour n'importe qui d'autre dans la population. Dans de rares cas, les parents peuvent avoir plus d'un enfant atteint du syndrome CTNNB1 même si leur test génétique, à partir d'un échantillon de sang, ne montre pas le changement chez eux. Si l'un des parents est lui-même porteur d'un variant ou d'une délétion pathogène du gène *CTNNB1*, le risque qu'il ait un autre enfant atteint du syndrome CTNNB1 est beaucoup plus élevé, dans la plupart des cas, 50%. Chaque situation familiale est différente et un généticien clinique ou un conseiller en génétique sera en mesure de vous donner des conseils spécifiques pour votre famille.

Le syndrome CTNNB1 peut-il être guéri ?

Il n'y a actuellement pas de remède pour le syndrome CTNNB1 puisque la plupart des effets du changement génétique se produisent tôt au cours de la formation et du développement d'un bébé. Cependant, connaître ce diagnostic signifie qu'un suivi et un traitement appropriés peuvent être mis en place pour chaque enfant.

Recommandations de prise en charge

Les enfants atteints du syndrome CTNNB1 doivent être suivis par un pédiatre qui pourra superviser les soins afin que le développement, le comportement et les complications de la spasticité musculaire puissent être surveillés et que la meilleure aide puisse être fournie. La kinésithérapie, les chaussures orthopédiques, le corset, l'ergothérapie, l'ergothérapie et l'orthophonie sont recommandés. La dystonie et d'autres troubles du mouvement peuvent bénéficier de médicaments sur ordonnance tels que la lévodopa. La vue doit être contrôlée régulièrement, et certaines affections oculaires peuvent nécessiter une thérapie au laser ou une intervention chirurgicale.



“ Notre fils est un garçon très heureux, enthousiaste et sociable. Il peut aussi avoir très peur en voyant des personnes ou des enfants qu’il ne connaît pas ou lorsqu’il est confronté à des situations inattendues. Il peut aussi s’énerver complètement s’il n’est pas bien compris. Depuis sa naissance, ses jambes ont un tonus musculaire élevé, mais son développement moteur continue de progresser. Il est capable de ramper, il peut monter les escaliers jusqu’à un certain niveau et peut se tenir debout seul à une table. De plus, il est très mobile avec son déambulateur que l’on emmène partout. Nous ne savons pas exactement ce que l’avenir lui réserve, mais en raison de son attitude très positive, nous avons pleinement confiance que cela lui apportera tout le meilleur ! ”

Âge - 3^{1/2} ans

Ressources



Rare Chromosome Disorder Support Group

The Stables, Station Road West, Oxted, Surrey RH8 9EE, UK
Tel: +44(0)1883 723356
info@rarechromo.org | www.rarechromo.org

Rejoignez la famille Unique, information et soutien

Unique est une organisation caritative non-gouvernementale et existe grâce à vos dons. Si vous le pouvez, faites un don sur : <http://www.rarechromo.org/donate> Aidez-nous à vous aider !



Association CTNNB1 France

L'association CTNNB1 France est une association française loi 1901 à but non lucratif. Elle regroupe patients et aidants dans ses missions d'accompagnement et de sensibilisation autour du syndrome CTNNB1. Retrouvez-nous sur : <https://ctnnb1-france.org>
(Association CTNNB1 France : Numéro RNA W341013661)

Sites internet et pages Facebook

Site web de CTNNB1 France: <https://ctnnb1-france.org>

Site web de CTNNB1 Syndrome Awareness Worldwide: www.ctnnb1.org

Site web de CTNNB1 Foundation: <https://ctnnb1-foundation.org/>

Site web de Advancing CTNNB1 Cures & Treatments: <https://www.curectnnb1.org/>

Facebook CTNNB1 France (réservé aux parents) :

<https://www.facebook.com/groups/641442346562559>

Facebook CTNNB1 syndroom [en Allemand, avec des membres parlant Anglais]:

www.facebook.com/groups/787268954682708

Unique mentionne les forums électroniques et les sites Web d'autres organisations pour aider les familles à la recherche d'informations. Cela ne signifie pas que nous approuvons leur contenu ou que nous en avons une quelconque responsabilité.

Ce guide d'information ne remplace pas les conseils médicaux personnels. Les familles devraient consulter un médecin qualifié pour toutes les questions relatives au diagnostic génétique, à la gestion de la maladie et à la santé. L'information sur les changements génétiques est un domaine qui évolue très rapidement et, bien que l'information contenue dans ce guide soit considérée comme la meilleure disponible au moment de la publication, certains faits peuvent changer ultérieurement.

Ce guide a été compilé par le Dr Tjitske Kleefstra, généticien clinique, Nijmegen Medical Center, Pays-Bas, avec la contribution de Marjolein Willemsen (2015).

Ce guide a été mis à jour par Dr Stephanie Ho, Service de génétique clinique, Département de la santé, Hong Kong; Dr Brian Chung, généticien clinique, Département de pédiatrie et de médecine de l'adolescence, Faculté de médecine LKS, Université de Hong Kong et directeur scientifique, Institut du génome de Hong Kong; Mandy Tsang et Mianne Lee, étudiantes de troisième cycle, Département de pédiatrie et de médecine de l'adolescence, Faculté de médecine LKS, Université de Hong Kong; et Unique (2021 AP). Ce guide a été traduit en français par l'association CTNNB1 France et revu par Pr Agathe Roubertie, Neuropédiatre, CHU de Montpellier, France.

Version 1 2015 (PM); Version 2 2021 (AP)

Copyright © Unique 2023