

Quelle est la fréquence de la délétion 2p16.3 (NRXN1) ?

Elle est étonnamment fréquente et certainement autant que des syndromes beaucoup plus connus comme celui de Prader-Willi. Plusieurs études à grande échelle ont montré que la microdélétion 2p16.3 est présente chez environ 1 personne sur 2.500 à 1 personne sur 4.000 souffrant de schizophrénie ou de retard de développement, et chez environ 1 personne sur 5.000 ne souffrant pas de schizophrénie ou de retard de développement.

D'où vient cette microdélétion ?

Dans certains cas, la délétion 2p16.3 ou NRXN1 est héritée d'un parent. Dans d'autres cas, une analyse de sang montre que les 2 parents ont des chromosomes normaux et que la délétion s'est produite sans raison évidente. Le terme génétique utilisé dans ce cas est « *de novo* » (dn). Lors de la conception d'un enfant, le matériel génétique des parents est copié dans l'ovocyte et le spermatozoïde qui donnent naissance au nouvel enfant. La méthode de copie biologique n'est pas parfaite et occasionnellement, des changements rares et aléatoires se produisent dans le code génétique des enfants, qui ne sont pas visibles dans l'ADN de leurs parents. Cela se produit naturellement, de manière imprévisible et n'est pas dû à ce qu'un parent a fait ou non avant ou pendant la grossesse. Les délétions 2p16.3 (NRXN1) *de novo* se produisent ainsi lors de la formation des spermatozoïdes ou des ovocytes des parents ou dans les tous 1^{ers} jours suivant la fécondation. Aucun facteur environnemental, alimentaire ou de mode de vie n'est connu pour provoquer les délétions 2p16.3 (NRXN1). Personne ne doit être culpabilisé pour les variants de son ADN et aucun parent n'est fautif lorsqu'une nouvelle modification de l'ADN se produit chez son enfant.

Cela peut-il se produire de nouveau lors d'une future grossesse ?

Deux situations sont possibles :
■ Si aucun des parents n'est porteur de la délétion 2p16.3 (NRXN1), il est peu probable qu'un autre enfant naisse avec une délétion 2p16.3 (NRXN1) ou tout autre anomalie chromosomique. Très rarement (dans moins d'1% des cas), aucun des 2 parents ne présente la microdélétion NRXN1 lors du test sanguin, mais quelques-uns de leurs ovocytes ou spermatozoïdes en sont porteurs. Les généticiens parlent de **mosaïcisme germinale**, ce qui signifie que l'anomalie chromosomique ne sera pas détectée lors des analyses génétiques dans le sang des parents mais elle est bel et bien présente dans au moins une partie des gamètes de l'un des parents et ils ont donc un risque d'avoir plus d'un enfant avec la délétion.

■ Dans les familles où la délétion a été héritée d'un parent, la possibilité d'avoir un autre enfant avec la microdélétion est d'environ 50 % (1 sur 2) pour chaque grossesse. S'ils le souhaitent, les parents ont la possibilité de rencontrer un généticien ou un conseiller en génétique pour discuter du conseil génétique dont le risque spécifique de récurrence et des options de test génétique de diagnostic prénatal (DPN) et préimplantatoire (DPI) pour les grossesses suivantes. La possibilité de recourir à ces techniques sera discutée sur demande du couple et validée lors d'une réunion de concertation d'un centre pluridisciplinaire

de diagnostic prénatal CPDPN. Le DPI nécessite le recours à la fécondation *in vitro* (procédure de procréation médicalement assistée) et à la biopsie embryonnaire, et seuls les embryons sains et non affectés sont transférés dans l'utérus maternel. Si les parents choisissent de concevoir naturellement, les options de diagnostic prénatal comprennent le prélèvement de villosités choriales (PVC) et l'amniocentèse (PLA) pour tester les chromosomes du bébé. Ces tests sont en général très précis, bien qu'ils ne soient pas tous disponibles partout dans le monde.

Les familles disent...

“ Il a été un « enfant » pendant plus longtemps, ce qui est très agréable. Il apprécie les choses très simples de la vie et nous a montré, en tant que famille, qu'il suffit parfois de s'arrêter et de se faire câliner. Il est très affectueux et attachant en dépit de ses problèmes et parvient à mener tout le monde par le bout du nez ! ”

Informations et Soutien



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



Valentin APAC
52, la Butte Églantine 95610 ÉRAGNY - FRANCE
Tél. : +33 (0) 1 30 37 90 97
contact@valentin-apac.org
www.valentin-apac.org

Websites et groupes Facebook

www.facebook.com/groups/598626690667270
www.facebook.com/groups/296883717087335/
www.facebook.com/groups/1393186794330322/
www.nrxn1network.org

Ce dépliant d'information ne remplace pas un avis médical personnel. Les familles doivent consulter un clinicien médicalement qualifié pour toutes les questions relatives au diagnostic et à la prise en charge médicale et sociale liée à ce diagnostic. Les informations sur les variations génétiques évoluent très rapidement et les informations continues dans ce dépliant sont considérées comme les meilleures disponibles au moment de la publication, certaines données pouvant changer ultérieurement. Unique fait de son mieux pour se tenir au courant de l'évolution des informations et mettre à jour, si besoin, ses dépliants déjà parus. Ce dépliant a été compilé par Unique (CA) à partir des informations contenues dans le livret « Unique information guide to 2p16.3 (NRXN1) deletions » [2024], validé par le Dr Christian Schaaf, directeur et président de l'Institut de Génétique Humaine de l'Hôpital Universitaire de Heidelberg, en Allemagne.

La version française traduite par Valentin APAC et l'ERN ITHACA a été relue et validée par le Pr Damien Sanlaville, généticien et Selma Doumer, biologiste, Hospices Civils de Lyon, France [2026](AP).

Version 1 [2024](CA)

Copyright © Unique 2024



Rare Chromosome Disorder Support Group
Registered in England and Wales

Charity Number 1110661
Company Number 5460413



Understanding Chromosome & Gene Disorders

Délétions 2p16.3 (NRXN1)



rarechromo.org

Deletions 2p16.3 (NRXN1)

Une délétion 2p16.3 est une anomalie génétique rare causée par une petite partie manquante (appelée microdélétion) de l'un de nos 46 chromosomes - le chromosome 2, au niveau du bras court de ce chromosome. Pour qu'un individu se développe en bonne santé, les chromosomes doivent contenir la bonne quantité de matériel - ni plus, ni moins. Même un minuscule morceau de matériel manquant peut perturber le développement, même si ce n'est pas toujours le cas.

Quelles sont les causes de ces délétions

Les spermatozoïdes et les ovocytes contiennent une copie de chaque chromosome. Lors de la conception d'un enfant, un spermatozoïde du père et un ovocyte de la mère s'unissent pour former une seule cellule qui porte désormais 2 copies de chaque chromosome (1 issue du père et 1 issue de la mère) et qui sera la toute 1^{ère} cellule de l'enfant à naître. Cette cellule doit d'abord se copier entièrement (y compris tout son matériel génétique), puis se diviser à plusieurs reprises pour donner naissance à de nombreuses autres cellules. C'est ce processus qui permet le développement et la formation du fœtus. Parfois, lors de la formation des ovocytes ou des spermatozoïdes, ou au cours du processus complexe de copie et de division des cellules, certaines parties de chromosomes peuvent être perdues ou se réorganiser différemment de la normale. Les personnes atteintes d'une microdélétion 2p16.3 ont un chromosome 2 normal et intact, et un chromosome où il manque un morceau du bras court. On pense que la plupart des difficultés et autres symptômes associés aux délétions 2p16.3 sont dus au fait qu'il n'y a qu'une seule copie (au lieu des 2 habituelles) d'un gène (ou d'un certain nombre de gènes) du morceau manquant. Il est important de garder à l'esprit que les autres gènes de l'enfant, son environnement et sa personnalité contribuent également à déterminer son futur développement, ses besoins et ce qu'il fera.

Quelles sont les perspectives ?

De nombreuses personnes atteintes d'une délétion ou de l'absence du gène *NRXN1*, ne présentent pas de symptômes particulièrement évidents ni de retard de développement et n'ont pas de problèmes de santé majeurs (jusqu'à 30 à 50% des porteurs de l'anomalie selon les études). Il y a beaucoup de variations entre les différents membres d'une même famille qui ont la même microdélétion. Par exemple, nous savons que si une personne porteuse de la microdélétion est légèrement ou non affectée sur le plan de ses symptômes, d'autres peuvent l'être plus sévèrement. Une délétion 2p16.3 (*NRXN1*) ne se réparera pas d'elle-même et il n'existe actuellement aucun traitement. Toutefois, le fait de connaître le diagnostic permet de mettre en place une surveillance et des prises en charge appropriées. Dans l'ensemble, l'espérance de vie des personnes porteuses de la délétion semble être similaire à celle de la population générale.

Neurexine 1 (NRXN1)

Un gène, appelé **Neurexine 1** (*NRXN1*), est situé dans la bande 2p16.3 sur le bras court du chromosome 2. Il a été suggéré qu'il était responsable de la plupart, voire de toutes les manifestations cliniques liées aux délétions 2p16.3

Caractéristiques les plus courantes

Toute personne présentant une délétion 2p16.3 (*NRXN1*) est unique. Cependant, plusieurs caractéristiques communes sont identifiables chez ces patients :

- Les enfants sont susceptibles d'avoir des difficultés dans les apprentissages nécessitant la mise en place d'aides spécifiques
- Retard d'acquisition du langage
- Troubles du spectre autistique (TSA) ou troubles du déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH)
- De possibles crises d'épilepsie
- La plupart des enfants sont par ailleurs en bonne santé

Développement

■ Motricité fine et globale

La majorité de ces enfants ont un retard dans leur développement moteur, ce qui signifie qu'il leur faut un peu plus de temps pour se retourner, s'asseoir, se déplacer et marcher. L'une des causes de ce retard est l'hypotonie (faible tonus musculaire), qui a été signalée chez environ un tiers des enfants porteur de cette microdélétion. Cette hypotonie donne une impression d'enfant ou de bébé « mou » lorsqu'il est manipulé, mais elle s'améliore généralement et peut disparaître grâce à la kinésithérapie et à une prise en charge adaptée. L'hypotonie peut aussi affecter la motricité fine et les enfants peuvent mettre plus de temps à attraper des jouets, tenir un biberon ou une tasse, à s'alimenter et à s'habiller seuls, à tenir un stylo pour écrire ou dessiner. L'apprentissage de la propreté peut également être affecté.

■ Apprentissage

Sans qu'ils ne soient tous concernés, de nombreux enfants, avec une délétion du gène *NRXN1* ont besoin d'aides spécifiques pour apprendre. Parmi les enfants présentant un trouble des apprentissages ou un trouble du développement intellectuel, certains auront un trouble léger ou modéré, d'autres auront un trouble plus sévère. Un enfant atteint d'un trouble des apprentissages aura probablement besoin d'une adaptation de sa scolarité en ce sens qui peut passer par une assistance humaine à l'école (AESH), l'intégration d'une classe avec un enseignement adapté au sein du milieu ordinaire ou une scolarisation dans un établissement d'enseignement spécialisé. De nombreux enfants présentant une délétion du gène *NRXN1* n'ont aucun trouble de l'apprentissage et ne rencontrent aucun problème à l'école.

■ Parole et langage

L'acquisition du langage est retardée chez une part importante d'enfants avec une délétion 2p16.3 (*NRXN1*) et certains d'entre eux sont non verbaux. Il est possible qu'un retard dans l'acquisition du langage survienne chez des enfants dont le développement est par ailleurs normal et qui n'ont pas de trouble des apprentissages. Les enfants peuvent utiliser le langage des signes ou les systèmes de communication par échange d'images (PECS) pour communiquer leurs besoins et leurs souhaits. Une prise en charge orthophonique peut aussi être recommandée selon les cas.

■ Comportement

Les enfants présentant une délétion 2p16.3 (*NRXN1*) sont souvent décrits comme ayant une personnalité heureuse, charmante et sociable. Certains enfants sont diagnostiqués comme présentant un trouble du spectre autistique (TSA) ou d'un trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH). Des cas d'enfants présentant des troubles de l'intégration (traitement) sensorielle ont également été rapportés. Certains peuvent également présenter des difficultés à percevoir le danger ou faire preuve d'un comportement d'automutilation. Plusieurs enfants et adultes ont été décrits comme souffrant d'anxiété. Un certain nombre d'enfants présentent des troubles de concentration et un comportement agité.

■ Symptomatologie à expression tardive

La présence d'une délétion du gène *NRXN1* peut augmenter le risque de développer la maladie d'Alzheimer ou une schizophrénie. Les troubles tels que la schizophrénie sont généralement le résultat de multiples facteurs de risque génétiques, psychologiques et environnementaux, plutôt que de la seule délétion *NRXN1*. Les porteurs de la délétion peuvent donc ne jamais développer de troubles psychiatriques. La schizophrénie peut être traitée par une combinaison de traitements médicaux, telle que les médicaments antipsychotiques et d'interventions psychologiques, telles que la thérapie cognitivo-comportementale. Il est donc important que les familles de ces patients puissent faire part à un professionnel de santé de toute préoccupation concernant la santé mentale de leur enfant.

■ Alimentation et Croissance

L'alimentation et la croissance sont rarement affectées chez les enfants avec une délétion 2p16.3 (*NRXN1*), bien que l'on ait signalé quelques cas de retard de croissance ou de faible prise de poids. Quelques bébés ont été décrits comme ayant des difficultés à s'alimenter, ce qui peut être dû à l'hypotonie. Cela peut aussi affecter leur tube digestif et contribuer au reflux gastro-œsophagien de certains bébés. En cas d'échec des traitements médicamenteux classiques du reflux, une prise en charge chirurgicale peut être proposée dans certains cas. Quelques enfants présentent également des troubles de l'oralité, tel que l'aversion de certains aliments en fonction de la couleur, des réflexes nauséux intempestifs. Plusieurs d'entre eux souffrent enfin de constipation chronique.

Problème médicaux

■ Crises d'épilepsie

Dans quelques études, il est rapporté qu'environ 50 % (1 sur 2) des personnes avec une délétion 2p16.3 (*NRXN1*) ont eu des crises d'épilepsie. Il semble que seule quelques crises de ces enfants ne soient pas totalement contrôlées par des médicaments.

■ Autres conséquences

Les enfants peuvent avoir une petite tête (microcéphalie) ou une grosse tête (macrocéphalie). De rares anomalies mineures des mains et des pieds, des yeux et de la vision, de l'audition, des articulations, du cœur et des organes génitaux ont été signalées.