

Résultats des tests génétiques

Un médecin généticien ou un conseiller en génétique vous donnera les détails sur le(s) segment(s) de matériel génétique impliqué(s) dans la duplication. Les informations fournies comprendront l'emplacement et la taille de la duplication ainsi que la signification connue de tous les gènes inclus dans le changement en question. De même, on pourra vous dire si cette même modification ou une variation plus ou moins similaire a déjà été observée auparavant chez une autre personne.

Actuellement, les modifications chromosomiques sont généralement identifiées à l'aide d'un test génétique appelé **caryotype moléculaire** ou **analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA)**. Dans le jargon médical, on utilise souvent le terme anglais d'**array CGH**. Les résultats sont en général codés de manière internationale comme dans l'exemple suivant :

arr[hg19] 16p11.2 (29653028-30190538)x3 dn

arr L'analyse utilise la technologie dite en anglais **microarray**.

hg19 Ceci est la séquence de référence à laquelle les numéros de paires de bases se réfèrent, dans ce cas, en anglais, **human genome version 19**.

16p11.2 Le test a révélé une modification sur le bras **p** du chromosome **16** dans la bande **11.2**.

(29653028-30190538) Le changement au niveau de l'ADN est identifié par ses numéros de paires de bases (les limites précises où la modification s'est produite). Dans cet exemple, il a eu lieu entre les paires de bases **29653028** et **30190538**. Cette région couvre 537510 paires de bases (≈ 0,5 Mb).

x3 Il y a trois copies du segment d'ADN en question. Puisqu'il devrait y avoir normalement 2 copies du chromosome 16, ceci indique qu'il s'agit d'une duplication.

dn La duplication a eu lieu *de novo* ("par accident"). Les chromosomes des parents ont été vérifiés et aucune duplication n'a été trouvée chez eux dans cette région du chromosome 16.

Si une duplication est *de novo* chez une personne, il est très peu probable qu'elle soit présente chez ses frères ou sœurs. Si le résultat du test est suivi par **mat**, la duplication a été héritée de la mère (**maternelle**) ; si elle est suivie par **pat**, elle a été héritée du père (**paternelle**).

Le résultat du test génétique peut également contenir une liste de gènes **pathogènes**, c'est-à-dire connus pour provoquer des symptômes s'ils ne fonctionnent pas comme prévu. A moins que la duplication n'interrompe directement la séquence d'un gène, ceux compris dans l'intervalle dupliqué peuvent continuer à fonctionner normalement. Mais le fait d'être en surnombre peut les rendre trop actifs et causer des symptômes. Certains gènes sont soumis à ce qu'on appelle "l'empreinte génomique" (une copie du gène est inactivée) et peuvent être sensibles lors d'une duplication à des changements de dose.

Pourquoi est-ce arrivé et cela peut-il se reproduire ?

Les duplications peuvent être héritées d'un parent lui-même affecté ou non, ou alors, survenir de manière imprévisible et accidentelle chez n'importe quelle personne (*de novo*). Elles peuvent apparaître lors de la formation des ovules ou des spermatozoïdes, ou lors du processus compliqué des réplifications nécessaires à la production de nouvelles cellules à mesure qu'on grandit et qu'on se développe. Parfois, des duplications similaires se produisent chez de nombreuses personnes non apparentées en raison de la présence dans l'ADN de régions dites répétitives et facilement sujettes à modification. Il est important de savoir que rien n'aurait pu être fait pour empêcher la duplication de survenir. Aucun facteur lié au mode de vie, à l'alimentation ou à l'environnement n'est connu pour être responsable de cet événement biologique naturel. Il n'y a non plus rien que quiconque ait fait avant, pendant ou après la grossesse pour provoquer la duplication.

Si la duplication est survenue *de novo*, le risque de récurrence pour les parents est estimé à moins de 1%. Si elle est héritée d'un des parents également porteur, la probabilité d'avoir un autre enfant touché est a priori de 50%. Votre centre de génétique pourra offrir une information circonstanciée à tous les membres de la famille, y compris aux personnes atteintes de duplication ou de microduplication, par rapport au risque ou non de récurrence d'une telle modification chromosomique.

Réseau de soutien et d'information

 **Rare Chromosome Disorder Support Group,**
(Groupe de soutien pour les anomalies chromosomiques rares)
The Stables, Station Road West,
Oxted, Surrey, RH8 9EE. UK.
Tel +44(0)1883 723356
info@rarechromo.org
www.rarechromo.org

Unique est un organisme de bienfaisance sans financement gouvernemental qui existe entièrement grâce à des dons et des subventions. Si vous le pouvez, faites s'il vous plaît un don via notre site web à l'adresse www.rarechromo.org/donate Merci de nous aider à vous aider !

Cette brochure d'information ne remplace pas les conseils médicaux personnalisés. Les familles devraient consulter un médecin spécialiste et connaissant la problématique en question pour toutes les questions relatives au diagnostic génétique, à la prise en charge et à la gestion des problèmes de santé. Les connaissances sur les changements génétiques font partie d'un domaine qui évolue très rapidement et, bien que les informations contenues dans ce guide soient considérées comme les meilleures disponibles au moment de la publication, certains faits peuvent changer ultérieurement. Unique fait de son mieux pour se tenir au courant de l'évolution des informations afin d'adapter, si nécessaire, ses publications. Ce livret a été compilé par Unique (AP) et révisé par le Dr Gregory Costain, Division de génétique clinique et métabolique, The Hospital for Sick Children, Toronto, Canada. La traduction a été réalisée par Unique (AP) et vérifiée/adaptée par le Dr Armand Bottani, Service de génétique, Institut Central des Hôpitaux, Sion, Suisse.

Version 1 (AP) Copyright © Unique 2020
Groupe de soutien pour les anomalies chromosomiques rares, numéro d'organisme de bienfaisance 1110661
Immatriculée en Angleterre et au Pays de Galles, numéro d'entreprise 5460413



Understanding Chromosome & Gene Disorders

Duplications and microduplications

rarechromo.org

Que sont les duplications et les microduplications ?

Une duplication chromosomique est la présence d'une copie supplémentaire d'un segment de matériel génétique d'un chromosome. Les duplications peuvent varier en taille et, si elles sont trop petites pour être vues au microscope, on parle de microduplications.

Que sont les chromosomes ?

Notre corps est fait de différents types de cellules, dont la plupart contiennent dans leurs noyaux des structures qu'on appelle les chromosomes. Ils constituent en partie notre patrimoine génétique. La plupart des cellules ont 23 paires de chromosomes (donc un total de 46), un de chaque paire étant normalement hérité de chaque parent. Les cellules dites germinales (ovules, respectivement spermatozoïdes) n'ont cependant qu'une seule copie de chaque paire de chromosomes, afin de permettre lors de la fécondation de rétablir le nombre initial de 46.

Nous avons généralement 22 paires de chromosomes appelés **autosomes** qui sont numérotés, en fonction de leur taille décroissante et de leur structure, de 1 à 22, et deux **chromosomes sexuels** qui déterminent les caractéristiques associées au sexe biologique. Les hommes ont d'habitude un chromosome X et un Y (XY), et les femmes deux chromosomes X (XX).

Les chromosomes ne peuvent pas être vus à l'œil nu, mais seulement au microscope après préparation et coloration selon une technique spécifique. Cette image montre les chromosomes présents dans une cellule masculine typique (XY).



Paires de chromosomes 1-22, X et Y

Comment une duplication pourra m'affecter ou toucher mon enfant ?

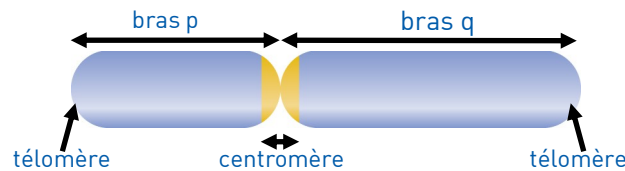
Les effets des duplications chromosomiques varient beaucoup d'un individu à l'autre et dépendent du chromosome en cause et de la quantité de matériel génétique supplémentaire. Elles peuvent affecter les capacités intellectuelles et/ou causer des changements physiques et fonctionnels de notre corps. Les duplications qui provoquent des symptômes sont appelées **pathogènes**, celles qui ne semblent pas avoir d'effet néfaste sont dites **bénignes**. Il existe également de nombreuses duplications de **signification incertaine** à ce jour, mais qui pourront être reclassées comme bénignes ou pathogènes lorsque nous en apprendrons plus à leur sujet.

Localisation de la duplication

Les duplications chromosomiques sont souvent décrites par rapport à leur emplacement sur un chromosome spécifique, à savoir dans quel « **bras** » elles se trouvent et dans quelle « **bande** » elles sont localisées.

Qu'appelle-t-on un bras chromosomique ?

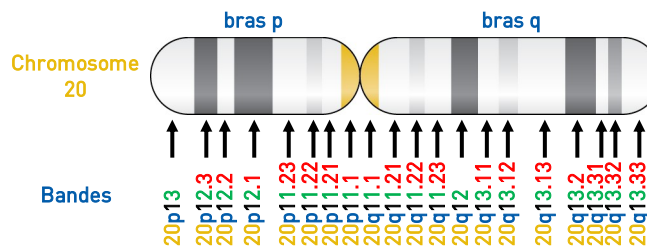
Chaque chromosome se compose de deux « **bras** » réunis au niveau d'une partie resserrée du chromosome appelée **centromère**. Le bras le plus court est appelé le bras « **p** » et le bras plus long est appelé le bras « **q** ».



Les extrémités des bras sont appelées les **télomères**. Si un segment est dupliqué à la pointe d'un chromosome, cela s'appelle une duplication **terminale**. S'il est présent à double à l'intérieur de l'un des bras, on parle d'une duplication **interstitielle** ; celles plus proches du centromère sont aussi appelées duplications **proximales**, celles plus proches des extrémités des bras sont dites **distales**.

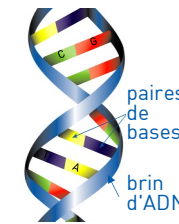
Qu'est-ce qu'une bande chromosomique ?

Chacun de nos chromosomes peut être identifié sous le microscope et après coloration spécifique par une alternance de **bandes** blanches, grises ou noires, tel un code-barres. En fonction de la localisation sur chaque bras chromosomique, elles sont numérotées à partir du centromère (auquel a été attribué le chiffre 10) en direction du télomère. Les duplications sont décrites par l'emplacement de leur bande sur un bras chromosomique. On commence par donner le **numéro du chromosome**, par exemple le chromosome **20** (comme indiqué dans l'image ci-dessous), suivi de la lettre du bras, **p** ou **q**. On note ensuite le numéro de la **région**, par exemple 1, suivi de celui de la **bande**, par exemple 3, puis d'une éventuelle **sous-bande** tel que **.2**, voire d'une division encore plus petite, par exemple, **.33**.



Qu'y a-t-il dans une duplication ?

Les chromosomes sont constitués d'une séquence d'**ADN** (acide désoxyribonucléique) extrêmement longue et enroulée de manière très compacte dans le noyau des cellules. C'est une structure en double brin (appelée **double hélice**, tel qu'indiqué dans l'image ci-dessous).



Un brin simple d'ADN est fait de blocs appelés **nucléotides**, contenant chacun une des quatre **bases** : **G** (guanine), **A** (adénine), **T** (thymine) ou **C** (cytosine).

En forme de spirale, les deux brins de l'ADN se font face l'un l'autre et sont maintenus ensemble par des liaisons entre les paires de bases **A** et **T**, respectivement **G** et **C**.

L'ADN peut être considéré comme une suite de lettres (bases) mais, contrairement à nos alphabets, il n'en utilise que 4 (**G, A, T, C**). Au sein de ces longues séquences d'ADN, il existe des régions déterminées qu'on appelle les **gènes**, dont le rôle est de donner les « instructions » pour coder ce que notre corps utilise pour fonctionner, croître et se développer. Nous avons plus de 20 000 gènes et chacun a un rôle distinct dans différentes parties du corps selon les stades de développement. Grâce aux progrès des technologies génétiques, les segments d'ADN en excès peuvent désormais être facilement identifiés, ainsi que leur taille, leur emplacement et, surtout, leur contenu en gènes. Lorsqu'on essaye d'évaluer les effets possibles d'une duplication, on examine quels gènes (ou séquences d'ADN qui contrôlent l'activité des gènes) sont touchés.

Taille de la duplication

La taille d'une duplication est mesurée en **bases** ou **paires de bases** (pb). La première paire de bases de chaque chromosome est à l'extrémité (télomère) du bras p, et la dernière est à l'extrémité du bras q. Étant donné que les séquences d'ADN sont tellement longues, elles sont souvent mesurées en mégabases (Mb ; 1 Mb = 1 million de paires de bases) ou kilobases (kb ; 1 kb = 1000 pb). Les duplications inférieures à 5 Mb (soit 5 000 000 de paires de bases) sont appelées microduplications.

Les duplications peuvent varier en taille d'une paire de bases (on parle de **variant de séquence**) à un chromosome entier (ce qu'on appelle une **trisomie**). La majorité des duplications actuellement identifiées se situent entre quelques centaines de kb et quelques Mb. On utilise le terme de **variations du nombre de copies** (CNV ou **Copy Number Variants** en anglais), pour décrire tout changement par rapport à la quantité d'ADN normalement présente dans les chromosomes. Une duplication peut contenir une copie supplémentaire d'un ou plusieurs segments spécifiques d'ADN.