

Soutien et Information



Understanding Chromosome & Gene Disorders

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 Uniquè pour prendre contact avec d'autres familles, obtenir des informations et recevoir du soutien en anglais.

Uniquè est une association à but non lucratif sans soutien financier de l'état qui existe entièrement grâce aux dons et subventions. Si vous le pouvez, merci de faire un don à travers notre site web à l'adresse www.rarechromo.org/donate.

Merci de nous aider à vous aider!

Sites internet et liens Facebook

En anglais:

www.facebook.com/PACS1Syndrome

www.pacs1.info

www.pacs1foundation.org/pacs1

www.facebook.com/groups/1521777111380249

En espagnol:

Email: Pacs1espana@gmail.com

www.facebook.com/PACS1sonrisas

Uniquè répertorie les coordonnées de forums de discussion et de sites internet d'autres organismes afin de faciliter la quête d'information et de soutien des familles. Nous nous dégageons toutefois de toute responsabilité quant à leur contenu.

Ce livret d'information ne se substitue pas aux 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 informations sur les connaissances génétiques évoluent très rapidement et, bien que les informations contenues dans la présente publication soient les meilleures disponibles à l'heure où nous la publions (2016), certaines données sont susceptibles de changer. Uniquè fait tout son possible pour se tenir à jour et pour réviser ses publications en fonction des besoins. Le texte a été écrit par Dre Janneke Schuurs-Hoeijmakers et Professeur Han Brunner, Département de Génétique humaine, Centre médical universitaire de Radboud, Nijmegen, Pays-Bas, et le guide a été mis en forme par Uniquè. La traduction française a été réalisée par Dr Armand Bottani, Service de génétique, Institut Central des Hôpitaux, Sion, Suisse. (MS)

2016 Version 1 (PM)

2020 Version 1.1 (AP)

Copyright © Uniquè 2020

Rare Chromosome Disorder Support Group
Registered in England and Wales

Charity Number 1110661
Company Number 5460413



Understanding Chromosome & Gene Disorders

Syndrome lié à PACS1

(syndrome de Schuurs- Hoeijmakers)



rarechromo.org

Qu'est-ce que le syndrome lié à PACS1?

Quelle en est la cause?



Le syndrome causé par un changement dans le gène *PACS1* est une maladie génétique rare récemment découverte, dont les caractéristiques sont un retard de développement ou une déficience intellectuelle, et des traits physiques particuliers au niveau du visage. Ces derniers sont subtils mais reconnaissables par le spécialiste. Ce syndrome peut s'accompagner de diverses anomalies congénitales. Originaires des Pays-Bas et de Belgique, les deux premières personnes atteintes du syndrome lié au gène *PACS1* ont été rapportées pour la première fois en 2012 dans la littérature médicale par Dr Schuurs-Hoeijmakers et ses collègues. Au moment de la rédaction

de ce guide (2016), près de 20 autres personnes venant de différents pays du monde entier avaient été par la suite décrites dans la littérature spécialisée. Une dizaine d'autres étaient connues mais n'avaient pas été officiellement signalées ; leurs parents sont actifs dans le groupe PACS1 sur Facebook [voir dernière page]. Il existe certainement encore beaucoup d'autres personnes chez qui le syndrome n'a pas encore été reconnu.

Le syndrome lié à PACS1 se produit lorsqu'il y a un changement spécifique dans le code ADN du gène en question. Ce changement spécifique est appelé c.607C→T (NM_018026.3). L'ADN est constitué de quatre éléments constitutifs : A (adénine), C (cytosine), G (guanine), T (thymine). Dans le bloc de construction 607 du gène *PACS1*, une cytosine est changée en thymine.

Des recherches sont en cours pour établir si d'autres modifications de l'ADN dans le gène *PACS1* provoquent le même syndrome, ou si elles provoquent un trouble différent, ou peut-être pas de problème du tout.

Les gènes donnent des instructions pour les cellules de notre corps et jouent un rôle important dans notre croissance et notre développement. Ils sont constitués d'ADN et sont situés, comme les nombreux autres gènes, dans des structures du noyau cellulaire qu'on appelle les chromosomes. Le gène *PACS1* se trouve sur le chromosome 11 dans la bande q13.1q13.2, et correspond aux paires de bases allant de 66070454 à 66244747 [selon la carte du génome dite hg38]. On connaît encore mal la fonction de ce gène et les relations entre ses modifications et les problèmes cliniques des personnes atteintes du syndrome lié à PACS1. Des études chez l'animal suggèrent un rôle de PACS1 dans le développement de la structure craniofaciale (les os du visage), et pourraient donc expliquer, en cas de modification, certaines des similitudes faciales observées entre les individus concernés.

Pourquoi cela est-il arrivé?

Le syndrome lié à PACS1 se développe lorsqu'un enfant présente la variante spécifique (également appelée mutation) du gène *PACS1*. Dans toutes les familles connues à ce jour (2016), un seul enfant est atteint et le changement de séquence du gène *PACS1* s'est produit de manière inattendue (les généticiens parlent d'une mutation "de novo"). Les parents ont des copies intactes du gène *PACS1*. La modification génétique n'est donc présente uniquement que dans la séquence d'ADN du gène de l'enfant. Avant la conception, le matériel génétique des parents est copié dans l'ovule et le spermatozoïde qui donnent naissance à un nouvel enfant. Il y a parfois des erreurs dans ce mécanisme biologique de copie et des changements rares et aléatoires se produisent occasionnellement. Ces nouvelles mutations se produisent naturellement et ne sont pas dues au mode de vie, à la grossesse ou à tout autre facteur environnemental.

Est-ce que cela peut arriver à nouveau?

La plupart des parents d'enfants atteints du syndrome PACS1 ont eux-mêmes le code ADN normal du gène *PACS1*. À condition qu'aucun d'entre eux ne soit porteur du même changement d'ADN PACS1 que leur enfant, la probabilité d'avoir un autre enfant avec la même anomalie génétique est très faible (moins de 1 %).

Dans de très rares cas, il peut arriver que des parents aient un autre enfant atteint du syndrome PACS1. La raison en est un phénomène rare appelé **mosaïcisme germinale**. Il s'agit du cas où un parent est porteur de la modification génétique en question, mais qui se limite à un petit groupe d'ovules ou de spermatozoïdes. Ce changement génétique ne serait donc pas détecté par l'analyse sanguine de ce parent. Jusqu'à présent (2016), cela n'a pas été signalé pour le syndrome lié à PACS1. Le risque pour les autres membres de la famille d'avoir un enfant atteint du syndrome PACS1 n'est pas augmenté et est le même que pour toute autre personne dans la population.

Si une personne touchée par le syndrome lié à PACS1 avait une descendance, le risque d'avoir un enfant atteint du même syndrome serait par contre de 50 % à chaque conception.

Chaque situation familiale est différente et c'est un généticien qui pourra vous donner des conseils spécifiques pour votre famille.

“ Être parent d'un enfant ayant des besoins particuliers nous a ouvert les yeux à bien des égards. Nous avons dû apprendre un tout nouveau niveau de patience, c'est extrêmement stimulant et souvent stressant, mais aussi très gratifiant. Nous avons dû apprendre à communiquer avec O par des moyens tels que le langage de signes Makaton, à décoder les bruits qu'il fait et son langage corporel car il ne parle pas. Mais tout cela a valu la peine, car nous ne pouvions pas demander un petit garçon plus aimant, plus heureux et plus spécial. Nous sommes très fiers de tout ce qu'il a accompli. ”

Recommandations pour la prise en charge

Un pédiatre doit être impliqué dans le suivi et son rôle doit être celui de coordinateur. Idéalement, on devrait mettre sur pied une équipe multidisciplinaire constituée par exemple les services de pédiatrie, neurologie, orthophonie (logopédie), diététique,....

Au moment du diagnostic

- Prise en charge de l'alimentation et évaluation diététique si nécessaire
- EEG, si suspicion de crises épileptiques
- Imagerie cérébrale par IRM, si indiqué
- Examen oculaire par un ophtalmologue
- Considérer une échographie cardiaque et abdominale pour exclure des anomalies
- Rechercher une cryptorchidie chez un garçon
- Traitement de la constipation, si nécessaire



Après le diagnostic

- Suivi à long terme par un pédiatre du développement
- Soutien orthophonique (logopédique)
- Kinésithérapie (physiothérapie) et ergothérapie, selon les besoins
- Contrôles ophtalmologiques réguliers recommandés



“ O a une personnalité extrêmement effrontée et il adore jouer des petits tours aux gens, comme cacher des jouets ou se cacher sous sa couette le matin quand il est censé se préparer pour l'école ! Son sourire radieux et ses pouffements de rire l'aident à s'en sortir pour la plupart des choses. C'est une boule d'amour, même s'il ne peut pas parler, il vous montrera son affection par un gros câlin, un bisou ou en vous caressant le bras ou le visage. Il aime ses routines, comme des câlins avant d'aller au lit . ”

“ Il a été extrêmement utile de recevoir un diagnostic car nous avons enfin eu des réponses que nous n'attendions pas. Bien qu'il y ait peu d'informations disponibles sur la mutation PACS1, nous avons réussi à retrouver d'autres familles dans le monde entier. Nous partageons beaucoup d'informations entre nous et il est inestimable de pouvoir parler à d'autres personnes qui savent réellement ce que nous vivons. ”

Combien de personnes sont touchées par ce problème?

Le syndrome lié à PACS1 est une maladie rare, dont la prévalence reste à déterminer. Jusqu'à présent, 35 personnes ont été rapportées dans la littérature médicale. Cependant, avec l'utilisation croissante des dernières technologies de séquençage des gènes, on s'attend à ce que beaucoup plus de personnes (y compris des adultes) seront diagnostiquées avec cette particularité génétique au cours des prochaines années. Deux grandes études - qui cherchent à identifier les causes génétiques du retard de développement chez les enfants - ont jusqu'à présent constaté la modification c.607C→T du gène *PACS1* chez huit enfants sur 3,133 présentant un tel retard (0,2-0,3 % ; environ 1/400 enfants présentant un retard de développement).

Caractéristiques fréquentes

Tous les enfants atteints du syndrome lié à PACS1 qui ont été diagnostiqués jusqu'à présent (2016) présentent un retard de développement. Le degré de déficience intellectuelle est généralement léger à modéré. Le langage est plus affecté que le développement moteur. Leur apparence faciale est très similaire. Les autres caractéristiques typiques sont les suivantes :

- Convulsions (épilepsie)
- Malformations cardiaques congénitales: communication interauriculaire (CIA) ou communication interventriculaire (CIV)
- Tonus musculaire diminué (hypotonie), particulièrement chez l'enfant jeune
- Différents problèmes oculaires
- Aversion orale (réticence ou refus de manger/boire ou d'accepter certaines sensations (spécifiques) dans ou autour de la bouche)
- Difficultés de comportement (trouble du spectre autistique, crises de colère)

Ces caractéristiques ne sont pas spécifiques au syndrome lié à PACS1. Le diagnostic ne peut se faire que pas le biais d'une analyse génétique.

Développement

■ Croissance

La plupart des bébés atteints du syndrome PACS1 ont un poids normal à la naissance. De nombreux enfants éprouvent des difficultés à s'adapter aux aliments solides (aversion orale). Certains ont de la peine à prendre du poids pendant la petite enfance.

■ S'asseoir, bouger, marcher

Le développement moteur est retardé, la plupart des enfants parvenant à marcher entre 2 et 3 ans. Il peut y avoir une démarche instable persistante. Certaines personnes utilisent un fauteuil roulant pour les longues distances.

■ Langage

Le langage est plus touché que le développement moteur, bien que l'importance du retard d'acquisition du langage varie d'un individu à l'autre. Certains enfants atteints du syndrome commencent à parler dès l'âge de deux ans. La plupart acquièrent le langage plus tard, mais certains ne le développeront jamais. La compréhension du langage peut être bien meilleure que l'expression orale. Un des adultes atteints du syndrome ne parle pas, mais il peut lire et communiquer via une tablette équipée d'une application "TouchChat". D'autres moyens peuvent être utiles, comme le langage des signes pour enfants et les pictogrammes.

■ Apprentissage

Les enfants ont des difficultés d'apprentissage ou un retard intellectuel de degré variable. Pour la plupart, le handicap est modéré, mais pour certains il est plus léger ou plus marqué. Tous ont besoin du soutien d'un enseignement spécialisé. On pense que la plupart des individus auront de la peine à mener une vie d'adulte totalement indépendante. Les parents font souvent des commentaires sur l'excellente mémoire (visuelle) de leur enfant.

■ Comportement

La plupart des enfants sont généralement de bonne composition et d'humeur joyeuse. Mais plus de la moitié d'entre eux présentent des troubles du comportement, comme on peut les voir chez des personnes atteintes d'un trouble du spectre autistique; il peut aussi exister des crises de colère et une tendance à l'agressivité envers soi-même ou dirigée vers les autres. Un programme de jour structuré permet souvent d'améliorer la situation. De nombreux parents rapportent que leur enfant n'aime pas les bruits forts ou soudains (ce qu'on appelle une hyperacousie). Certains enfants aiment bien des stimuli sensoriels spécifiques sur leur visage (par exemple, se couvrir le visage avec un foulard).



“ O aime se rendre utile. Il videra volontiers la machine à laver, sortira les assiettes pour le repas ou aidera à porter les commissions. Il fait souvent des signes pour qu'on l'aide. ”

Problèmes médicaux

Epilepsie Des convulsions fébriles ou des crises d'épilepsie sont présentes chez plus de la moitié des enfants et des adultes. L'âge d'apparition des convulsions varie. La plupart des enfants réagissent bien aux médicaments antiépileptiques. Chez certains individus, les crises disparaissent avec le temps.

Anomalies cérébrales L'imagerie cérébrale (IRM ou tomodensitométrie du cerveau) permet parfois d'observer diverses anomalies, telles qu'une diminution du volume de certaines parties du cerveau, notamment le vermis du cervelet, et une augmentation du volume des ventricules cérébraux. Aucune de ces anomalies n'est spécifique au syndrome PACS1.

Tonus musculaire diminué On observe habituellement un tonus musculaire diminué (hypotonie) chez le nouveau-né, ce qui peut persister pendant toute l'enfance. Cela peut contribuer à des difficultés d'alimentation, à un retard dans l'atteinte des étapes du développement moteur, ainsi qu'être parfois responsable d'un pied plat. Au début de l'apprentissage de la marche, certains enfants bénéficient du soutien apporté par des chaussures orthopédiques.

Difficultés alimentaires/aversion orale Les difficultés d'alimentation peuvent déjà être présentes chez le nouveau-né, mais elles deviennent généralement apparentes lorsque les aliments solides sont introduits. La plupart des enfants ont une préférence marquée pour les aliments mous ou certaines textures spécifiques. Cette aversion orale peut persister pendant l'enfance, l'adolescence ou même à l'âge adulte. Elle peut contribuer à la difficulté à prendre du poids et causer une certaine maigreur. Une minorité d'enfants a besoin d'une alimentation par le biais d'une sonde gastrique (gastrostomie).

Anomalies cardiaques Des anomalies cardiaques congénitales sont présentes chez plus de la moitié des personnes identifiées jusqu'à présent (2016). Les plus courantes sont la communication interauriculaire ou la communication interventriculaire (une brèche dans la paroi des cavités supérieures ou inférieures du cœur, qui entraîne un passage anormal du sang entre lesdites cavités). Ce qu'on appelle un canal artériel persistant, c'est-à-dire la non-fermeture spontanée après la naissance de ce conduit, est également fréquent.

Yeux et vision Les anomalies oculaires sont fréquentes, mais sont d'origine et de sévérité variables. On peut observer de la myopie, un strabisme ou de l'astigmatisme. Quelques personnes ont un nystagmus (mouvements involontaires de yeux) et certains ont un colobome (une fente dans l'une ou l'autre des structures de l'œil, comme par exemple l'iris ou le nerf optique).

Cryptorchidie Environ la moitié des garçons ont une cryptorchidie, ce qui veut dire que les testicules ne sont pas en place dans le scrotum. Ils sont souvent localisés dans l'abdomen, et il faudra une intervention chirurgicale pour les placer là où ils doivent normalement être. Il faut cependant noter que la cryptorchidie est un problème fréquent chez beaucoup de garçons sans modification du gène *PACS1*.

Constipation Elle est présente chez environ la moitié des individus.