

Quelle est la fréquence du syndrome lié à *TBR1*?

Le syndrome lié à *TBR1* est extrêmement rare, environ 40 cas ont été publiés dans le monde (2020), sachant que de nombreux patients sont probablement encore non diagnostiqués. L'absence de signes spécifiques rend le diagnostic difficile. Il repose sur une analyse génétique large (séquençage d'exome, de génome ou panel).

Quelle en est la cause?

Quand un enfant est conçu, le matériel génétique de ses parents contenu dans l'ovocyte et le spermatozoïde qui le fabriquent est copié. La méthode de copie biologique n'est pas parfaite et occasionnellement des changements aléatoires et rares se produisent dans le code génétique de l'enfant et ne sont pas visibles dans l'ADN de ses parents. Le syndrome lié à *TBR1* se produit lorsque l'un de ces changements aléatoires affecte le gène *TBR1*. Ces types de changement se produisent naturellement en chacun de nous et ne sont pas dus au mode de vie ou à des actions avant ou pendant la grossesse.

Cela peut-il se reproduire ?

Dans toutes les familles étudiées, ce changement génétique s'est produit la première fois chez l'enfant atteint d'un syndrome lié à *TBR1*. Dans cette situation, dite « *de novo* », le risque d'avoir un autre enfant atteint est très faible (<1%). Ceci est lié au mécanisme potentiel de **mosaïque germinale**, ce qui signifie que la variation du gène est absente des cellules sanguines des parents, mais peut être présente dans une partie des ovocytes ou des spermatozoïdes d'un parent. Le risque de transmission pour une personne atteinte est de 1/2 à chaque grossesse, mais compte tenu de la sévérité de la pathologie, aucun cas de grossesse n'a été répertorié chez les personnes atteintes. Chaque situation familiale est différente et un généticien ou un conseiller génétique peut offrir à la famille des conseils spécifiques.

Ce syndrome peut-il être guéri?

Le syndrome lié à *TBR1* ne peut pas être guéri, cependant connaître le diagnostic signifie qu'une surveillance et une prise en charge spécifique peuvent être mises en place. Des essais thérapeutiques pourraient voir le jour à l'avenir.

Facebook groups and other links:

Il existe 3 groupes autour du gène *TBR1* sur Facebook:

<https://www.facebook.com/groups/508232163293215>

<https://www.facebook.com/groups/TBR1gene>

<https://www.facebook.com/%C3%81lvaro-GEN-TBR1-974245972744292>

Il existe également un forum français consacré aux maladies rares:

<https://forums.maladiesraresinfo.org/tbr1-t2980.html>

Management recommandations:

- Une évaluation des besoins éducatifs spécifiques doit être effectuée afin qu'une aide supplémentaire soit mise en place à l'école
- Orthophonie, kinésithérapie et ergothérapie doivent être proposées et réalisées selon les besoins de l'enfant
- Un suivi par un neuro-pédiatre, puis éventuellement en neurologie à l'âge adulte, est requis
- Une évaluation des troubles du spectre autistique et un bilan neuropsychologique sont recommandés
- La gestion de l'alimentation peut être nécessaire (par exemple alimentation naso-gastrique s'il existe des difficultés d'alimentation dans l'enfance)
- Un EEG (mesure de l'activité électrique du cerveau) doit être réalisé si des convulsions sont suspectées
- Un examen des yeux peut être requis
- Une imagerie cérébrale par IRM est nécessaire
- Référence en génétique clinique (pour aider à interpréter résultats des tests génétiques, conseils sur l'avenir grossesse, etc.)
- Un contrôle orthopédique si nécessaire.

Support du réseau d'information



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

Understanding Chromosome & Gene Disorders

Rejoignez Unique, réseau pour des liens avec d'autres familles, des informations et du soutien en anglais. Unique est un organisme de bienfaisance sans financement gouvernemental, existant uniquement par des dons et des subventions. Si vous le pouvez, veuillez faire un don via notre site web à www.rarechromo.org/donate Aidez-nous à vous aider!

Ce guide d'information ne se substitue pas aux conseils médicaux personnels. Les familles doivent consulter un médecin qualifié pour les questions relatives au diagnostic génétique et au suivi médical. Les connaissances en génétique évoluent très rapidement. Les informations contenues dans ce guide sont à jour au moment de la publication, mais de nouvelles données peuvent émerger à l'avenir. Unique fait de son mieux pour se tenir au courant de l'évolution des informations et guides publiés au besoin.

Cette brochure a été compilée (en anglais et en français) par le Dr Sophie Nambot, Centre Hospitalier Universitaire de Dijon, France et Unique (AP). Version 1 2020 (AP), Version 1.1 2020 (AP)

Copyright © Unique 2020

Rare Chromosome Disorder Support Group Numéro d'organisme de bienfaisance 1110661
Société enregistrée en Angleterre et au Pays de Galles sous le numéro 5460413



Understanding Chromosome & Gene Disorders

Syndrome lié à *TBR1*



rarechromo.org

Qu'est-ce que le syndrome lié à *TBR1* ?

Le syndrome lié à *TBR1* est provoqué par des changements (également appelés variations ou mutations) dans le gène *TBR1* ou une délétion de celui-ci. Les enfants atteints d'un syndrome lié à *TBR1* présentent un retard de développement psycho-moteur et une déficience intellectuelle (DI), de degré léger à sévère. Environ 75% des personnes affectées ont des traits autistiques. Les autres signes liés à cette atteinte sont soit non spécifiques, soit peu fréquents.

Les signes du syndrome lié à *TBR1*

La plupart des enfants ont:

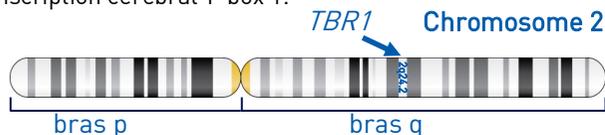
- Retard de développement
- DI légère à sévère
- Traits autistiques
- Troubles du comportement (principalement le déficit d'attention et les comportements agressifs)
- Hypotonie (faible tonus musculaire) et retard dans la motricité fine

Les autres signes possibles comprennent:

- Particularités morphologiques du visage
- Atteintes squelettiques
- Retard de croissance intra-utérin
- Mouvements anormaux
- Convulsions / EEG (électroencéphalogramme) anormal sans convulsions
- IRM (imagerie par résonance magnétique) cérébrale anormale
- Constipation
- Difficultés d'alimentation
- Petite circonférence de la tête (microcéphalie)

TBR1 et le chromosome 2q24.2

Le gène *TBR1* est situé au milieu du bras long, dénommé «q», du chromosome 2, dans une région appelée 2q24.2. Son nom est une abréviation de la protéine qu'il code, facteur de transcription cérébral T-box 1.



Nous avons deux copies du chromosome 2 et donc deux copies du gène *TBR1*. La présence d'une variation sur une des deux copies du gène *TBR1* perturbe son fonctionnement et est responsable du syndrome lié à *TBR1*.

Cela peut être dû à une modification (une variation) du gène, qui perturbe sa fonction, ou à la perte (délétion) du gène ou d'une partie de celui-ci. L'autre copie du gène *TBR1* n'est pas affectée et peut donc remplir sa fonction habituelle.

Ce type de changement génétique est appelé autosomique dominant, puisque les symptômes apparaissent avec une seule copie modifiée.

Le gène *TBR1* a plusieurs rôles dans le contrôle génétique de notre développement et de notre fonctionnement. La protéine *TBR1* est un facteur spécifique au cerveau, particulièrement exprimé dans cortex cérébral. *TBR1* régule l'expression de plusieurs gènes associés à la DI et aux troubles du spectre autistique.

Développement

Développement physique

Les enfants atteints d'un syndrome lié à *TBR1* peuvent apprendre à marcher seul, mais l'âge de la marche peut être légèrement à sévèrement retardé. L'hypotonie et/ou l'hyperlaxité peuvent jouer un rôle dans ce retard.

Apprentissage

Les enfants atteints d'un syndrome lié à *TBR1* ont des difficultés d'apprentissage et une déficience intellectuelle. Ils ont généralement besoin d'une aide supplémentaire à l'école. Bien que la plupart fréquentent une école maternelle ordinaire, le niveau peut s'avérer ensuite trop difficile, et les enfants peuvent passer à une scolarité spécialisée.

Comportement

Les enfants atteints ayant des maladies génétiques rares ont souvent des difficultés comportementales, sociales et/ou de communication. La vulnérabilité dans ces domaines signifie que les enfants doivent être surveillés et que les familles doivent bénéficier d'un soutien précoce. Les troubles du comportement sont fréquents dans les cas d'anomalies du gène *TBR1*, notamment des traits autistiques, un déficit d'attention, une anxiété et parfois une agressivité. Les enfants sont également décrits par leurs parents comme étant heureux et aimants.

Parole et langage

Tous les enfants atteints d'un syndrome lié à *TBR1* identifiés jusqu'à présent ont un retard de langage modéré à sévère. Certains enfants ne parlent pas du tout. Les déficiences auditives et visuelles doivent être détectées et corrigées le plus tôt possible pour limiter ce retard.

Croissance

La croissance est généralement normale. Certains enfants présentent une petite taille mais quelques enfants sont plutôt grands.

Problèmes médicaux

Caractéristiques neurologiques

Un faible tonus musculaire (hypotonie) et des difficultés dans la motricité fine sont fréquents dans la petite enfance et contribuent au retard moteur global. Des troubles de la marche et des mouvements anormaux, tels que des spasmes musculaires (dystonie), des mouvements rapides et saccadés (chorée) ou des tremblements, ont été observés chez certains enfants. Des modifications de la structure cérébrale telles qu'un cortex anormal, des hippocampes anormaux et une commissure antérieure fine ou absente peuvent être observées à l'IRM. Ce sont les conséquences du dysfonctionnement de la protéine *TBR1* et expliquent les difficultés cognitives.

Epilepsie

Quelques enfants atteints d'un syndrome lié à *TBR1* présentent des convulsions, de type absence (perte soudaine de conscience), tonico-cloniques (lorsque les muscles se raidissent (tonique) et les membres présentent des secousses (cloniques) ou généralisées (altération de la conscience et mouvements des membres). Les enfants répondent au traitement médicamenteux typique de l'épilepsie. Certains ont un EEG anormal sans convulsions visibles.

Particularités faciales

Un peu plus de la moitié des enfants atteints d'un syndrome lié à *TBR1* identifiés à ce jour ont des particularités faciales mineures et non spécifiques telles qu'un front haut ou large, une racine du nez large, un philtrum long (rainure entre le nez et la lèvre supérieure), un prognathisme (mâchoire saillante) et une bouche large.

Caractéristiques squelettiques

Les caractéristiques squelettiques concernent environ la moitié des enfants atteints. Elles sont mineures et variables. Elles incluent une hyperlaxité (articulations «lâches»), des pieds plats, une scoliose (courbure de la colonne vertébrale) et/ou une déformation articulaire.

Autres signes moins courants

■ **La constipation** peut être légère à sévère et concerne environ 25% des personnes atteintes.

■ **Des difficultés d'alimentation** ont été identifiées chez environ 15% des personnes atteintes, entraînant potentiellement une intervention chirurgicale telle que la fundoplicature de Nissen pour traiter un reflux gastro-œsophagien sévère (RGO)

■ **Le strabisme** (œil mal aligné) est le seul trouble visuel signalé jusqu'à présent et touche quelques enfants.