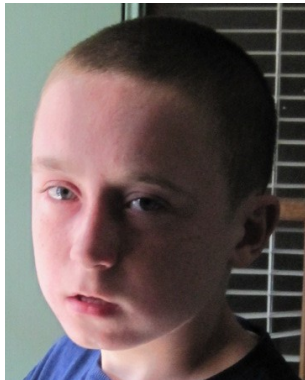


# Trisomie 5p : Duplication inversée et délétion 5p

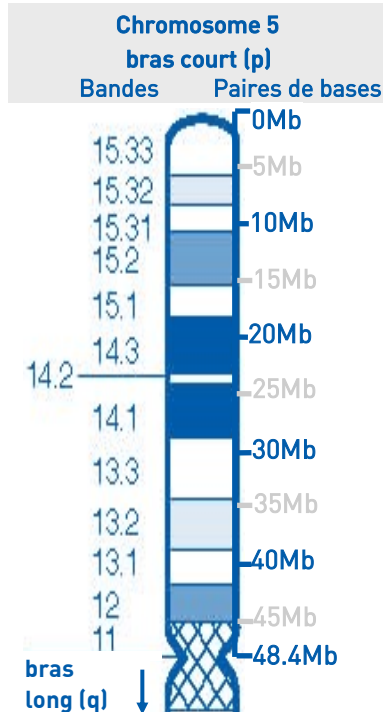


## Duplication inversée avec délétion 5p

La duplication inversée avec délétion 5p, connue sous le nom inv dup del 5p, est une affection génétique très rare dans laquelle il y a une copie supplémentaire de matériel génétique (ADN) qui compose les 46 chromosomes de notre corps associée à une copie manquante de matériel génétique. Comme pour la plupart des maladies chromosomiques, cela touche habituellement le développement et quelquefois la santé et le comportement. Il est probable que les régions chromosomiques manquantes (ou délétées) et supplémentaires (ou dupliquées) au niveau du bras court du chromosome 5 (= 5p) jouent un rôle dans le phénotype, en particulier leur localisation et leur taille. Les conséquences précises du gain de matériel chromosomique varient selon la taille de la duplication, le nombre de gènes localisés dans cet intervalle et le rôle de ces derniers. Le même principe s'applique à la perte de matériel chromosomique (ou délétion). Les conséquences peuvent ne pas être limitées aux gènes du fragment dupliqué ou délété parce que ces gènes peuvent interagir avec d'autres localisés sur le même chromosome ou sur d'autres chromosomes.

Les chromosomes vont d'habitude par paires et nous héritons d'un chromosome de chaque parent. Parmi les 46 chromosomes, nous possédons une paire de chromosomes sexuels : deux chromosomes X pour une fille et un chromosome X et un chromosome Y pour un garçon. Les 44 autres chromosomes sont regroupés en 22 paires numérotées de 1 à 22, classés du plus grand au plus petit.

Chaque chromosome est constitué d'un bras court (p) (p pour petit en français) et d'un bras long (q). Le diagramme ci-dessous montre le bras court.

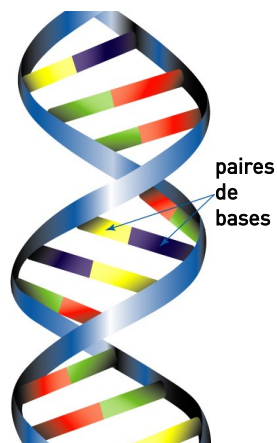


Les personnes possèdent 2 copies du chromosome 5 dans la plupart des cellules de leur organisme. Toutefois, seul un des deux chromosomes 5 de la paire aura l'inv dup del 5p. Une partie du bras court est dupliquée (dup en abrégé). Immédiatement après la duplication, l'extrémité du bras court de ce chromosome 5 est absente. Cela s'appelle une délétion (del en abrégé). La région dupliquée est en sens inverse de l'orientation habituelle, on dit qu'elle est inversée (inv en abrégé). Vous pouvez voir une image à la page 14.

## Regardez le chromosome 5p

Les chromosomes ne sont pas visibles à l'œil nu, mais après coloration et agrandissement sous un microscope, chacun d'eux possède un profil spécifique d'alternance de bandes claires et sombres. Vous pouvez voir ces bandes sur le diagramme du chromosome 5 à la page 2.

Chaque bande chromosomique contient des millions de paires de bases (pb) d'ADN. Les paires de bases sont les composés chimiques qui forment les barreaux de l'échelle d'ADN. Chaque chromosome 5 est constitué d'environ 181 millions de paires de bases soit 181 Mb (mégabases), le bras court p possédant 48 Mb environ. La localisation des 900 gènes environ constituant le chromosome 5 est donnée par rapport à la position de ces paires de bases. Sur la droite du diagramme est visible la corrélation entre le nombre de paires de bases et la bande chromosomique.



En observant les chromosomes sous un microscope, il est possible de voir si un grand fragment chromosomique est en trop ou en moins, mais des modifications inférieures à 5 Mb ou même 10 Mb peuvent être difficiles à identifier. Ainsi, si les fragments supplémentaires sont très petits, les chromosomes peuvent paraître normaux sous un microscope. De nouvelles techniques, dont une connue sous le nom de CGH array (puce à ADN), sont performantes pour identifier ces modifications de petite taille. Elles sont actuellement souvent utilisées pour préciser la taille et la position d'un fragment d'ADN dupliqué ou délété, permettant l'identification de gènes et leur emplacement sur les chromosomes.

## Sources

Les informations contenues dans ce livret sont obtenues en partie de 2 observations de la littérature médicale décrivant des enfants présentant une inv dup del 5p « pure », n'impliquant aucune autre paire chromosomique (Sreekantiah 1999 ; Vetro 2008 ; Wang 2008 ; Mosca 2011 ; Izzo 2012). Les informations complémentaires sur la formation de l'inv dup del 5p sont issues des publications de Rowe 2009 et Yu 2010. Vera-Carbonell 2009 rapporte également une inv dup del 5p de, mais en raison d'une duplication supplémentaire en 5p12 associée, il ne s'agit donc pas d'une inv dup del 5p simple et elle ne sera pas utilisée. Le nom de l'auteur et la date de publication vous permettent de rechercher les résumés et les articles sur Internet via PubMed ([www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)). Si vous le souhaitez, vous pouvez obtenir la plupart de ces articles par Unique. En plus, ce guide rapporte le résultat d'une enquête réalisée en 2014 auprès des membres d'Unique et référencée par Unique. Lorsque ce guide a été rédigé, Unique connaissait 6 membres avec une inv dup del 5p et Valentin APAC 2 dont 1 incertain sur la délétion.

## Résultats d'analyses génétiques : 2 exemples

L'analyse des chromosomes d'une personne est appelée caryotype. Une personne avec une inv dup del 5p peut avoir différentes formules chromosomiques dont voici quelques exemples :

**46,XX,der(5)(p15.33)(5ptel48-)inv dup(5)(p15.33p14)dn**

Ce résultat vous indique que les chromosomes ont été observés au microscope.

**46** chromosomes ont été vus, soit un nombre normal. La paire de chromosomes sexuels est **XX**, donc il s'agit d'une femme.

Un chromosome **5** anormal a été identifié (**dérivé**), avec une cassure au niveau de la bande **p15.33**. Cette bande est proche de l'extrémité du chromosome.

**5ptel48-** montre qu'un marqueur normalement présent au niveau de l'extrémité du bras court du chromosome 5 (5p), dans la bande **p15.33**, a été perdu (-), ainsi il y a une perte d'ADN à l'extrémité du chromosome.

**inv dup (5)** montre qu'en plus il y a du matériel génétique supplémentaire sur le chromosome 5, positionné en sens inverse (**inv**) par rapport au restant du chromosome. Le matériel génétique supplémentaire commence de la bande **p15.33** et se termine à la bande **p14**, donc il s'agit d'une grande duplication.

**dn de novo** (du latin qui veut dire pour la 1<sup>ère</sup> fois) signifie que cette modification chromosomique n'est pas héritée de l'un des deux parents de l'enfant, mais est survenue pour la 1<sup>ère</sup> fois chez cet enfant.

## **arr[hg19] 5p15.33(51948-743521)x1,5p15.33p13.2(867903-32630865)x3**

L'analyse génétique réalisée est une hybridation génomique comparative (**arr** ou CHG array / puces à ADN en français). Les résultats se réfèrent à la version 19 du génome humain [**hg19**], qui est une version récente de l'ensemble des chromosomes humains.

**5p15.33** montre qu'une cassure est survenue dans la bande **5p13.33**, la plus proche à l'extrémité du bras court du chromosome 5.

**(51948-743521)x1** montre qu'une seule copie (**x1**) du matériel génétique au point de cassure **5p13.33** est observée, au lieu de 2 copies normalement, donc cela signifie que ce matériel génétique a été perdu.

**51948-743521** sont le début et la fin des points de cassure de la copie manquante, mentionnés en paires de bases. Ôtez au 1<sup>er</sup> grand nombre le 2<sup>ème</sup> et vous constatez qu'il y a 691.573 paires de bases manquantes, soit environ 691 kb.

**5p15.33p13.2(867903-32630865)x3** vous indique un matériel génétique supplémentaire (**x3**). Il commence à la bande **5p15.33** et s'étend jusqu'en **5p13.2**.

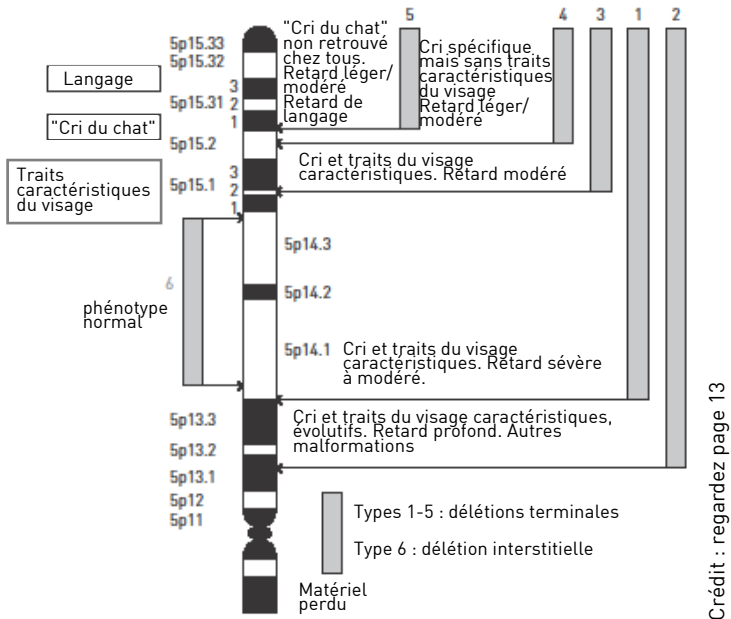
**867903-32630865** sont le début et la fin des points de cassure de la copie supplémentaire, mentionnés en paires de bases. Ôtez au 1<sup>er</sup> grand nombre le 2<sup>ème</sup> et vous constatez qu'il y a 31.762.962 paires de bases supplémentaires, soit environ 31,7 Mb.

*« Nous nous sommes démenés pour avoir un diagnostic et cela a retardé les tests génétiques. Si nous avions su, nous aurions poussé pour avoir cet examen beaucoup plus tôt. Cela a également retardé la prise en charge dans un groupe d'éducation spécialisée, mais c'est précisément cette aide qui l'a faite le plus progresser comme pour nous. 3 ans ½. ».*

## Quelles sont les conséquences d'une inv dup del 5p ?

Les conséquences d'une inv dup del 5p sont la combinaison des effets de la délétion et de la duplication. La conséquence globale n'est pas une simple addition des effets de la délétion à ceux de la duplication, mais un point de départ pour savoir comment un enfant avec une inv dup del 5p se développera probablement.

## Conséquences de la délétion 5p



Les personnes avec une inv dup del 5p ont des délétions de taille très différente. Certaines ont une très petite délétion située à l'extrémité du bras court, dans la bande 5p15.33, tandis que d'autres ont des délétions si grandes qu'elles peuvent être visibles au microscope. Il ne semble pas y avoir de localisation précise où le chromosome serait susceptible de se casser.

Les délétions de l'extrémité du bras court du chromosome 5 (5p) sont responsables d'une affection génétique connue sous le nom de syndrome du cri du chat, dont les conséquences habituelles sont bien connues et sont montrées dans le diagramme ci-dessus. En général, plus une délétion est grande, plus graves seront les conséquences.

## Conséquences de la duplication 5p

La taille de la duplication, comme la taille de la délétion, varie considérablement selon les individus. Alors que la plupart des duplications débutent à la fin de la délétion dans la bande 5p15.33, elles se terminent n'importe où, entre la bande 5p15.31 (petite duplication) et la bande 5p12 (duplication presque totale du bras court). Les plus grandes duplications ont une taille 20 fois plus grande que les plus petites. Il ne semble pas y avoir de localisation préférentielle du point de cassure.

## Conséquences des petites duplications en 5p15

Les signes cliniques les plus communs à la petite duplication de la bande 5p15, notés par ordre de fréquence, sont : retard de langage ; troubles du comportement et troubles autistiques ; retard de développement ; difficultés pour s'alimenter ; épilepsie ; petite taille ; difficultés d'apprentissage ; problèmes articulaires et musculaires ; hypotonie ; problèmes cardiaques ; problèmes visuels ou anomalie de l'œil ; forme des mains légèrement inhabituelle ; forme du visage discrètement caractéristique. [Pour des informations plus détaillées sur les duplications en 5p15, consultez le livret d'Unique sur la trisomie 5p : duplications partielles en 5p15.](#)



12 ans

## Conséquences des duplications de taille moyenne s'étendant en 5p14 ou 5p13

Les signes cliniques les plus communs à la duplication s'étendant en 5p13 ou 5p14 notés par ordre de fréquence sont : retard de développement ; difficultés d'apprentissage ; petite taille ; difficultés d'alimentation ; hypotonie ; retard de langage ; troubles autistiques ; tête large ; malformations cérébrales ; malposition des pieds ou pied-bot ; épilepsie ; problèmes cardiaques ; problèmes visuels ou anomalie de l'œil ; forme du visage discrètement caractéristique ; forme des mains légèrement inhabituelle. [Pour des informations plus détaillées concernant la duplication de taille moyenne s'étendant en 5p14 ou 5p13, voir le livret d'Unique sur la trisomie 5p : duplications partielles en 5p13 et 5p14.](#)

## Conséquences de grandes duplications 5p s'étendant jusqu'en 5p12

Les signes cliniques les plus communs à la grande duplication s'étendant jusqu'en 5p12 notés par ordre de fréquence sont : retard de développement ; hypotonie ; taille normale à la naissance mais retard de croissance par la suite ; une tête large ; épilepsie ; pathologies trachéo-bronchiques/respiratoires ; pied-bot et autres malformations des pieds dont le raccourcissement du premier orteil ; forme du visage caractéristique incluant des yeux petits orientés en haut, un repli au coin interne de l'œil, une hypoplasie de la racine du nez et des oreilles basses implantées. [Pour des informations plus détaillées concernant les grandes duplications s'étendant jusqu'en 5p12, voir le livret d'Unique sur la trisomie 5p : duplications de l'ensemble du bras court du chromosome 5 \(5p\).](#)

## Que connaissons-nous des personnes avec une inv dup del 5p ?

Selon les informations que nous possédons concernant 7 nouveau-nés et enfants avec une inv dup del 5p, avec des tailles variables de duplications et de délétions, les signes cliniques les plus communs sont :

- retard de développement, incluant retards moteur, de langage et d'apprentissage
- épilepsie
- difficultés d'alimentation
- croissance et taille normale
- pieds de forme inhabituelle
- troubles du comportement, incluant les troubles autistiques
- malformations cérébrales et du crâne
- caractéristiques du visage discrètement inhabituelles

D'autres signes moins fréquents sont :

- strabisme
- malformations rénales
- anomalies des mains

### ■ Retard de développement, incluant retard moteur, de langage et d'apprentissage

*« Nous avons d'abord remarqué le retard moteur et le retard de langage. Nous estimons grossièrement son retard entre 6-12 mois à 3 ans ½. ».*

Un certain degré de retard de développement est observé chez l'ensemble des 7 nouveau-nés et enfants avec une inv dup del 5p. Une fille de 4 ans avec une délétion de la bande 5p15.3 et une duplication entre 5p14 et 5p15.3 présente uniquement un retard mineur, elle s'est tenue assise, a rampé et marché à l'âge normal, mais le développement global s'est fait légèrement plus lentement ; elle a commencé à parler assez tard et enchaîner les phrases à partir de l'âge de 3 ans (Sreekantaiah 1999). Les enfants d'Unique avec des délétions de différentes tailles en 5p15.3 et des duplications jusqu'en 5p14 ou 13 ont un retard plus marqué affectant chaque stade du développement. Les bébés avaient un retard pour tenir seul leur tête (5 mois) ; s'asseoir (8-11 mois) ; ramper ou se déplacer autrement (environ 14 mois) et marcher. Toutefois, leur motricité était seulement modérément retardée et ils étaient en général capables de marcher avec aide à 17-18 mois. La marche autonome a été acquise plus tardivement, après plusieurs mois. Chez la plupart des enfants, l'hypotonie entraîne un retard pour se tenir assis, marcher seul et se déplacer et certains enfants ont exceptionnellement des articulations souples, voire hyperlaxes. Les ¾ des enfants que nous connaissons ont un faible tonus musculaire (hypotonie). (Sreekantaiah 1999 ; Wang 2008 ; Unique).

*« Pour se déplacer, elle marche, court ou utilise son vélo préféré à 4 roues. Ses activités préférées sont la marche et aller au centre aéré, surtout pour la danse. Ses capacités motrices et de langage semblaient être retardées en raison d'un faible tonus musculaire et d'une hyperlaxité articulaires. 3 ans ½. ».*

*« Il a un faible tonus musculaire et il est moins fort qu'un enfant normal, mais il n'est pas hypotonique. Ce qu'il aime le plus, c'est marcher et nager. 12 ans ½. ».*

Le début du langage est retardé chez tous les enfants que nous connaissons, mais le degré du retard est variable, certains enfants ont un langage fluide tandis que d'autres utilisent seulement 1 ou 2 mots, s'il y en a. Les bébés ont commencé à sourire volontairement entre 1 et 9 mois et le 1<sup>er</sup> âge auquel un enfant a commencé à utiliser des mots est de 2 ans. Les enfants utilisent de nombreuses manières différentes pour communiquer, comme pleurer, montrer du doigt, appuyer, faire un signe, utiliser une image (pictogramme), et ont la particularité de pouvoir comprendre beaucoup plus de signes qu'ils ne peuvent en faire. Alors que certains enfants essaient vraiment de communiquer, Unique a montré que d'autres sont calmes et peu réceptifs. (Sreekantiah 1999 ; Wang 2008 ; Unique).

*« C'était un bébé calme, timide et elle n'a pas beaucoup babillé, mais son langage s'améliore rapidement maintenant et elle utilise aussi les signes, le pointage et fait des mimiques. Elle a de l'orthophonie, mais ce qui a fait progresser son langage, c'est de faire partie d'un groupe d'enfants de son âge. Maintenant, elle utilise 2-3 expressions verbales et elle commence à utiliser des verbes d'une façon convenable, au passé et au présent. Elle semble être souvent frustrée puisqu'elle a l'air de bien comprendre ce que nous lui disons et lui demandons, mais elle manque de capacité pour y répondre oralement. Elle a des difficultés pour prononcer certains sons au début de mots, tels que : s, sch, k, g, v, f, z et l. 3 ans ½. ».*

*« Il utilise un ou deux mots. 12 ans ½. ».*

## ■ Épilepsie

Tous les enfants avec une inv dup del 5p, à l'exception de l'enfant de 4 ans avec une duplication entre 5p14 et 5p15.3, ont eu des convulsions, mais ils n'ont pas tous été diagnostiqués avec une épilepsie. L'enfant qui n'avait aucune crise avait également un scanner cérébral normal et des enregistrements normaux d'activité électrique du cerveau (l'EEG ou électroencéphalogramme) (Sreekantiah 1999).

Les types de crises d'épilepsie et l'âge d'apparition sont variables chez les enfants. Un bébé a eu 2 crises à 3 mois, a pris immédiatement un médicament antiépileptique et plus de 3 ans après, il n'a aucune crise. Donc aujourd'hui il n'est pas certain qu'il aurait eu d'autres crises sans traitement. Un autre bébé a commencé à avoir des crises myocloniques (contractions musculaires saccadées, habituellement dans les bras et les jambes et durant tout au plus une seconde) à 1 an ; les crises ont augmenté à la puberté, mais sont bien contrôlées avec les antiépileptiques. Un enfant a eu une crise anoxique réflexe, qui n'est pas de l'épilepsie, mais une réponse soudaine à la peur ou à la douleur, où l'enfant crie, pâlit et peut se raidir et se relâcher ensuite, avant de se rétablir spontanément après quelques secondes ou une minute. Un autre a des crises d'épilepsie tonico-clonique, où l'enfant se raidit subitement et si cela survient debout, il peut tomber, les muscles se contractent à plusieurs reprises et de manière saccadée. Ce type de crise avait l'habitude d'être appelé grand mal. Les crises de ce type ne durent habituellement pas plus de 3 minutes. (Wang 2008 ; Unique).

*« Il est très affectueux. 12 ans ½. ».*



## ■ Difficultés d'alimentation

Au moins 5 nouveau-nés avaient des problèmes pour s'alimenter dès le début, mais dans la plupart des cas nous savons que ces difficultés étaient assez discrètes : difficultés à téter lors de l'allaitement maternel. Dans l'enfance, ils mangeaient normalement.

Toutefois, cela n'est pas vrai pour tous ; au moins un enfant était incapable de manger seul à l'âge de 4 ans. 3 familles d'Unique signalaient des difficultés pour la mise au sein : un bébé a tété au sein, mais moins énergiquement et sur des périodes plus courtes que son frère sain ; un autre a tout simplement refusé l'allaitement maternel tandis qu'un autre a été nourri les 1<sup>ers</sup> jours à la seringue, puis dès que l'allaitement maternel a été mis en route, on lui donnait un complément de lait pour s'assurer qu'elle prenne correctement du poids.

Un nouveau-né a connu une très forte perte de poids après la naissance jusqu'à ce que l'alimentation soit correctement établie. Un autre n'arrivait pas à grossir, car il était incapable de boire suffisamment. 2 bébés avaient un reflux, la nourriture n'était pas retenue efficacement dans l'estomac, mais remontait dans l'œsophage et pouvait être inhalée (reflux gastro-oesophagien / RGO).

La prise en charge d'un léger reflux nécessite d'asseoir le bébé en position semi-inclinée pendant et après les repas ; relever la tête du lit de bébé ; ou, si cela persiste, utiliser un lait anti-reflux ou les médicaments prescrits. (Wang 2008 ; Unique).

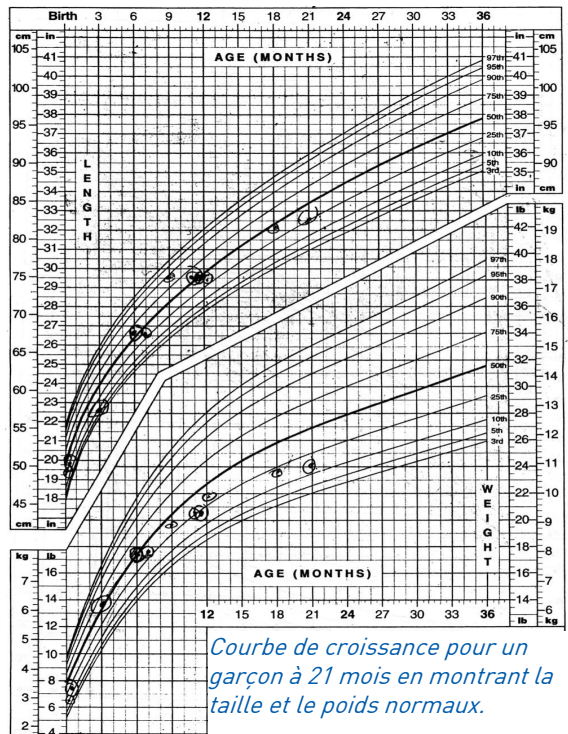
*« Elle mange et boit comme une enfant de 3 ans est censée le faire et elle mange tout ce que nous mangeons. Nous mangeons assez équilibré : nourriture saine – peu de graisses, viande fraîche, légumes et fruits. 3 ans ½. ».*

## ■ Croissance normale

Les nouveau-nés sont au niveau inférieur de la courbe de croissance à la naissance. Parmi 5 nouveau-nés dont le poids de naissance était connu, le poids moyen pour ceux nés à terme était de 2.75 kg, ce qui est petit, mais dans la normale. Seul un nouveau-né avait un retard de croissance *intra-utérin*.

Ce que l'on sait des nouveau-nés et des petits enfants, c'est que leur taille et leur poids semblent être dans des valeurs normales. (Sreekantaiah 1999 ; Wang 2008 ; Izzo 2012 ; Unique).

*« Un peu petit, mais dans des valeurs normales. En me basant sur la taille de ses vêtements, j'estimerais sa taille à 1 mètre. 3 ans ½. ».*



## ■ Pieds ayant une forme inhabituelle

On sait que 5 nouveau-nés sur les 11 avec une inv dup del 5p avaient des anomalies du pied. Elles pouvaient être tout à fait discrètes, comme des orteils chevauchants, ou plus sévères nécessitant une correction pour pouvoir marcher, comme par exemple un pied-bot.

En effet, 2 nouveau-nés avaient un pied-bot, tous les 2 avaient une grande duplication 5p et pour un une grande délétion associée également. Le type de pied-bot le plus souvent décrit dans les duplications 5p est le pied-bot varus équin, où le pied pointe en bas et vers l'intérieur. Le pied est habituellement court et large et le talon pointe vers le bas tandis que la partie antérieure du pied tourne vers l'intérieur. Le traitement est adapté individuellement et l'objectif est de redresser le pied pour qu'il puisse grandir et se développer normalement.

Un autre nouveau-né avait des voûtes plantaires incurvées connues sous le nom de pieds-bots en piolet. Un enfant de 5 ans avait des pieds plats hyperlaxes, ayant besoin d'un soutien avec des semelles intérieures en mousse.

2 enfants avaient des orteils inhabituels, dont un avec des orteils anormalement larges. (Vetro 2008 ; Wang 2008 ; Mosca 2011 ; Izzo 2012 ; Unique).

## ■ Troubles du comportement, en incluant l'autisme

Nous avons l'information sur le comportement chez seulement 5 enfants, et parmi eux au moins 3 ont un diagnostic d'autisme, donc cela semble fréquent. Les signes semblent apparaître précocement et un garçon a été diagnostiqué à l'âge de 4 ans. L'autisme peut exister avec des traits non caractéristiques : un enfant diagnostiqué autiste est décrit par ses parents comme étant calme, se comportant correctement avec les autres et très affectueux. Il répond bien à l'Analyse de Comportement Appliquée (la thérapie ABA), une approche de la modification du comportement de grande efficacité chez les enfants avec troubles autistiques ou autistes.

D'autres traits de caractère sont décrits chez un seul enfant. Il s'agit d'agressivité chez un enfant de 2 ans et un dysfonctionnement sensoriel - problèmes à formuler les réponses aux informations émotionnelles reçues. Mais un enfant, comme vous pouvez le lire ci-dessous, ressemble beaucoup à un autre enfant de 3 ans. (Wang 2008 ; Unique).

*« C'est une enfant heureuse, tranquille et enjouée qui est vraiment attachée à ses parents, mais elle aime aller au centre de réadaptation. Après un début prudent envers les autres enfants et préférant jouer seule, elle a gagné leur confiance et elle aime maintenant jouer avec les autres enfants. Cela lui a permis de bien progresser dans son développement. Elle aime aussi jouer avec ses jouets (poupées, petits personnages, Lego, Doraj) et elle lit des livres. Elle commence maintenant à dessiner de plus en plus et elle montre de l'imagination dans le jeu, etc. ».*

*Un des aspects du problème, c'est qu'elle se met en contact avec les adultes facilement et elle est si confiante qu'elle pourrait s'éloigner avec eux. Elle montre aussi beaucoup de frustration quand elle ne comprend pas des choses ou des questions et cela peut la mener à se mettre en colère. 3 ans ½. ».*

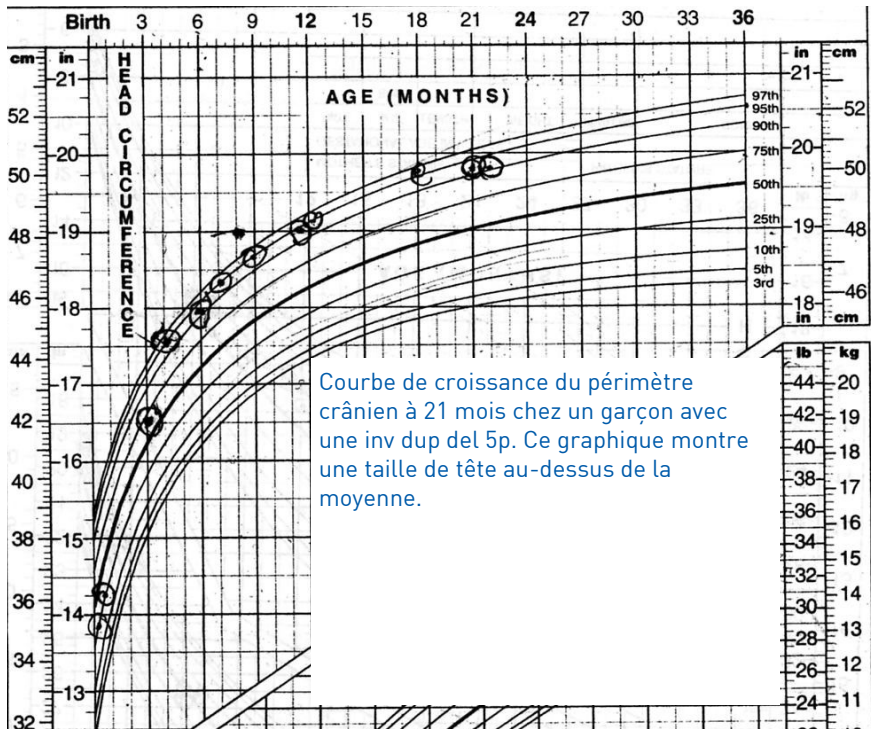
**« Le diagnostic d'autisme a été très utile. 12 ans ½. ».**

## ■ Tête et cerveau

Les nouveau-nés et les enfants avec une duplication 5p ont le plus souvent une tête large, mais cela n'est rapporté qu'à une reprise chez 1 enfant présentant une petite duplication de la bande 5p15, parmi les 7 enfants pour lesquels nous possédons une information. 3 enfants ont une forme et une taille de tête normale, tandis que pour 3 autres une anomalie mineure est observée : pour 1 cas la forme du crâne est carrée, pour un autre, la partie antérieure du crâne et du visage sont relativement petites par rapport à l'arrière.

Le cerveau a pu être examiné ou une imagerie cérébrale réalisée chez 5 patients. 2 avaient un cerveau normal, ces 2 enfants sont vivants et en bonne santé. Pour les autres, il s'agissait de nouveau-nés malheureusement décédés ou de fœtus pour lesquels la grossesse a été interrompue. Pour ce dernier groupe, l'imagerie cérébrale était très certainement anormale. Si nous connaissons la structure des cerveaux des enfants et adultes en bonne santé avec une inv dup del 5p, probablement que plusieurs d'entre eux auraient un cerveau strictement normal.

Les malformations rapportées sont variables : l'un avait un kyste entre les hémisphères cérébraux ; un autre avait une bande de fibres nerveuses peu développée dans la région reliant les 2 hémisphères cérébraux (corps calleux), et pour un enfant décédé son cerveau était de petite taille et rétréci (atrophie). (Sreekantiah 1999 ; Vetro 2008 ; Wang 2008 ; Mosca 2011 ; Unique).



## ■ **Caractéristiques du visage discrètement inhabituelles**

Votre enfant peut ressembler aux membres de votre famille, mais il ou elle peut également avoir des caractéristiques du visage ou physiques observées chez les personnes ayant une trisomie 5p ou le syndrome du cri du chat. Aucun signe n'est spécifique, mais ceux notés ici ont été décrits chez 1 ou 2 nouveau-nés ou enfants. Par ordre de fréquence sont retrouvés : des oreilles basses implantées, avec éventuellement une forme particulière ; des yeux discrètement protubérants ; une mâchoire inférieure petite ; une face asymétrique ou aplatie ; un front bombé ou fuyant ; très petits fragments de peau devant les oreilles ; des yeux trop écartés ou trop rapprochés ; un nez retroussé ; un philtrum long ; une lèvre supérieure fine ; une bouche petite ou grande ; une protrusion de la langue [Sreekantaiah 1999 ; Vetro 2008 ; Wang 2008 ; Mosca 2011 ; Izzo 2012 ; Unique].

*« Faible tonus musculaire autour de sa bouche : sa langue avait tendance à sortir, mais cela s'améliore rapidement. 3 ans ½ ».*

## ■ **Strabisme**

Les problèmes de vue sont rapportés uniquement chez les membres d'Unique. Un bébé est né avec un strabisme, ces yeux louchaient. Un autre présentait une petite encoche au niveau de la paupière qui est surveillée et un autre avait des anomalies de la vision non spécifiques.

*« Elle avait un strabisme dès la naissance et a été opérée à l'âge de 2 ans. La correction esthétique est superbe. Elle est suivie régulièrement, et aucune autre anomalie n'a été observée. Une profondeur limitée du champ de vision en raison du strabisme semble être présente. 3 ans ½ ».*

## ■ **Reins**

Les problèmes au niveau des reins et des voies urinaires sont relativement fréquents chez les nouveau-nés avec une anomalie chromosomique. Différents problèmes rénaux sont rapportés chez les nouveau-nés avec le syndrome de cri du chat. Les anomalies rénales observées chez 2 nouveau-nés avec une inv dup del 5p sont la pyélectasie, la région du rein où l'urine s'accumule est dilatée, et en général des reins élargis, malformations découvertes à l'échographie pendant la grossesse et traitées chirurgicalement à l'âge de 5 mois (Izzo 2012 ; Unique).

## ■ **Mains**

Des anomalies mineures des mains sont fréquemment rapportées chez les nouveau-nés et les enfants avec anomalie chromosomique. Toutefois dans l'inv dup del 5p, les anomalies sont à peine visibles. Un nouveau-né avait des pouces larges et un autre avait une forme carrée de l'extrémité des doigts (Wang 2008 ; Unique).

## Grossesse, naissance et nouveau-né

Parmi les 4 nouveau-nés, nous savons qu'1 est né prématurément à 32 semaines de grossesse et 3 sont nés autour ou après le terme. 2 grossesses étaient globalement normales, bien que pour 1 la mère avait un taux élevé d'alpha-fœtoprotéine (l'AFP) à 15-20 semaines. Le dosage de l'AFP permet de dépister les anomalies courantes comme le spina bifida et le syndrome de Down (trisomie 21). Pour cette grossesse, le bébé avait également des reins élargis (hydronéphrose) (voir les Reins, page 11). En général, le poids de naissance était situé à la limite inférieure de la courbe de croissance, mais dans la plage normale (voir la croissance normale, page 9) et les nouveau-nés présentaient habituellement des difficultés pour téter. Mises à part ces caractéristiques communes, les nouveau-nés étaient différents à la naissance. L'un est né proche du terme avec une jaunisse (hyperbilirubinémie) ; un autre avait de gros reins à la naissance et a contracté une pneumonie à un mois de vie ; un autre eu après la naissance plusieurs épisodes ressemblant à des apnées et fut pris en charge en unité de soins spécialisés (voir épilepsie et crise réflexe, page 8) (Sreekantaiah 1999 ; Wang 2008 ; Unique).

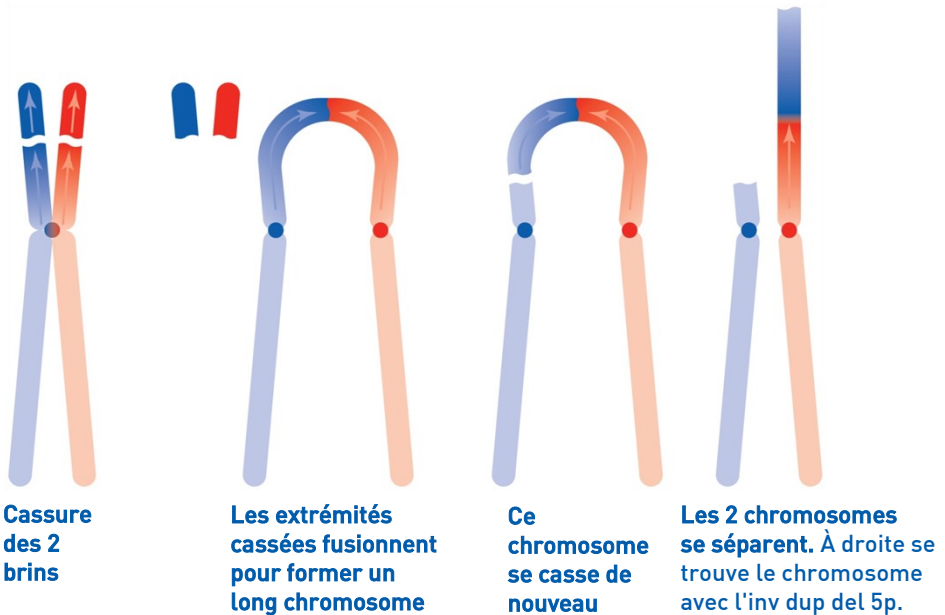
## Bien-être général

2 familles nous décrivent comment vivent leurs enfants avec une inv dup del 5p. Pour la petite fille de 3 ans ½ : « En dehors de son épilepsie, c'est une enfant en bonne santé. Elle a mangé, bu et grandi dans les limites de la normale, même si elle était petite. Elle est en bonne santé, énergique et un comportement normal. Elle est heureuse, prévenante et affectueuse. Elle se sent en sécurité et peut être inconsciente du danger, comme elle est censée l'être à son âge ! ». De la même manière, un garçon de 12 ans ½ est « un enfant en bonne santé ».

La figure en page 5 est reproduite avec l'autorisation de Wiley-Liss, Inc., une filiale de John Wiley & Sons, Inc. d'après la publication de Kjaer et Niebuhr J. : « Étude de l'aspect du crâne chez 23 patients avec syndrome du cri-du-chat suggérant un développement du crâne spécifique à cette affection ». Am. J. Med. Genet. 82, 6-14. © 1999 Am. J. Med. Genet.

## Comment survient l'inv dup del 5p?

Les modifications de la structure des chromosomes telles que l'inv dup del 5p se produit le plus souvent au cours des divisions cellulaires aboutissant à la formation des ovocytes chez la mère ou des spermatozoïdes chez le père. Chacun des bras des 46 chromosomes se sépare d'abord dans le sens de la longueur en 2 brins maintenus ensemble au centromère. À ce moment, quelque chose d'inhabituel survient. Les deux brins se cassent et les extrémités cassées fusionnent formant un brin continu : un long chromosome avec 2 centromères. Ensuite, ce brin continu se casse de nouveau, formant 2 chromosomes : l'un ayant perdu un grand fragment du bras et l'autre présentant l'inv dup del. Regardez le schéma ci-dessous pour comprendre comment cela se produit.



Ceci vous explique comment survient l'inv dup del 5p, mais ne vous dit pas pourquoi. La 1<sup>ère</sup> étape suite à la découverte de cette anomalie chromosomique consiste à vérifier les chromosomes des parents par une analyse de sang. Dans l'inv dup del 5p, cela montrera très certainement que les parents ont tous 2 des chromosomes normaux. L'inv dup del 5p est la conséquence d'une erreur survenue lors des processus très complexes que sont la duplication de l'ADN et l'assemblage des chromosomes lors de la formation des spermatozoïdes et des ovocytes. Il s'agit d'un « accident » qui s'est produit pour la 1<sup>ère</sup> fois chez cet enfant, événement qualifié de *de novo* par les généticiens, en abrégé dn. En tant que parent, vous n'avez rien fait pour provoquer la survenue de cet accident et rien ne pouvait le prévenir. Aucun facteur environnemental, alimentaire ou mode de vie n'est connu pour causer ces remaniements chromosomiques.

## Cela peut-il arriver de nouveau ?

Si un enfant a une inv dup del 5p, les chromosomes des parents peuvent être contrôlés par une analyse de sang. Cela montrera le plus souvent que les parents ont tous deux des chromosomes strictement normaux. L'inv dup del 5p est la conséquence d'un accident survenu lors du processus très complexe qu'est l'obtention des spermatozoïdes ou des ovocytes, ou lors des premières divisions cellulaires après fécondation. Ainsi, la duplication est survenue pour la 1<sup>ère</sup> fois chez cet enfant, un événement que les généticiens appellent *de novo*, en abrégé dn.

Lorsque les 2 parents ont des chromosomes normaux, il est peu probable qu'un autre enfant naisse avec une inv dup del 5p ou une autre anomalie chromosomique. Très rarement, les deux parents ont des chromosomes normaux à l'analyse de sang, mais un certain nombre d'ovocytes ou de spermatozoïdes présentent le même remaniement chromosomique que leur enfant.

Les généticiens appellent cela un mosaïcisme germinale. Cela signifie qu'un parent dont les chromosomes sont normaux dans le sang pourrait avoir d'autres enfants avec une anomalie chromosomique en 5p. Mais ceci est uniquement théorique: cela n'a jamais été décrit dans l'inv dup del 5p, il s'agit d'un risque théorique.

Si les parents le souhaitent, ils peuvent consulter un généticien ou un conseiller génétique pour discuter du risque de récurrence, des possibilités de diagnostic prénatal (DPN) et diagnostic génétique préimplantatoire (DPI). Le DPI est une technique qui fait appel à la fécondation *in vitro* et à la biopsie embryonnaire : seuls les embryons sans l'anomalie chromosomique recherchée seront transférés dans l'utérus de la mère. Si les parents souhaitent une grossesse spontanée, les possibilités de diagnostic prénatal pour étudier les chromosomes du fœtus sont le prélèvement de villosités choriales (PVC) ou l'amniocentèse. Le risque de fausses couches secondaires au prélèvement fœtal est très faible, estimé à 0,35%. Ces analyses sont généralement très précises, mais ne sont pas disponibles partout dans le monde.

## Pour tout soutien et contacts avec d'autres familles concernées



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

*UniqUe* est une association à but non lucratif sans financement gouvernemental, n'existant que par les dons et allocations de bourses de recherches. Si vous souhaitez apporter votre soutien vous pouvez faire un don sur notre site web :

[www.rarechromo.org/donate](http://www.rarechromo.org/donate)

Aidez-nous à vous aider !



Valentin APAC  
52, la Butte Églantine  
95610 ERAGNY  
Tel +33 (0) 1 30 37 90 97  
Fax +33 (0) 9 70 32 87 02  
[contact@valentin-apac.org](mailto:contact@valentin-apac.org)  
[www.valentin-apac.org](http://www.valentin-apac.org)  
Association loi 1901 à but non lucratif,  
n° W953000999 enregistrée auprès de la  
sous-préfecture de Pontoise – France

La publication de ce guide a été rendue possible grâce au généreux soutien de: Cornerstone On Demand



Ce livret d'information ne se substitue pas à un avis médical individualisé. Les familles devraient consulter un clinicien spécialisé pour tout ce qui a trait au diagnostic, à la prise en charge et aux questions de santé.

Les informations relatives aux maladies génétiques évoluent rapidement et les informations figurant dans ce livret sont sans doute les meilleures disponibles à l'heure où nous le publions, quelques informations pourront changer ultérieurement. UniqUe fait tout son possible pour être à jour des informations et mettre à jour les guides si nécessaire.

Le contenu du livret sur lequel le texte anglais est basé a été vérifié par le Dr Katherine Schon, spécialiste en Génétique, à l'hôpital d'Addenbrooke's, Cambridge, UK.  
La version française réalisée par Valentin APAC a été vérifiée par le Dr Chantal Missirian, médecin cytogénéticien dans le Département de Génétique Médicale, CHU Timone enfants, Marseille, France  
2014 Version 1 (PM)

Copyright © UniqUe 2018

Rare Chromosome Disorder Support Group  
Registered in England and Wales

Charity Number 1110661  
Company Number 5460413