



Understanding Chromosome & Gene Disorders

# Duplications Xq28



rarechromo.org

## Duplications et microduplications Xq28

Chaque cellule de notre corps contient 46 chromosomes, support de l'information génétique. Une duplication Xq28 correspond à une quantité supplémentaire de matériel génétique sur une partie du chromosome X.

Ces duplications peuvent être de taille variable. Les duplications trop petites pour être visibles au microscope sont appelées **microduplications**.

Pour qu'un individu se développe bien, les chromosomes doivent contenir la bonne quantité de matériel génétique - ni trop, ni trop peu. Comme la plupart des autres troubles chromosomiques, la présence d'une partie dupliquée du chromosome X peut conduire à des malformations congénitales, un retard de développement ou une déficience intellectuelle. Ces conséquences sont variables en sévérité et dépendent de la nature et de la quantité de matériel génétique dupliqué. Les conséquences seront également différentes chez un homme et chez une femme.

## Les chromosomes

Notre corps est composé de différents types de cellules, qui contiennent presque toutes les mêmes chromosomes. Chaque chromosome contient des centaines, voire des milliers de gènes que l'on peut considérer comme des livrets d'instructions (ou recettes) individuels. Ils contiennent toutes les informations génétiques qui indiquent à l'organisme comment se développer, croître et fonctionner. Les chromosomes (et donc les gènes) se présentent par paires, l'un ayant été hérité de la mère, l'autre du père. La plupart des cellules du corps humain possèdent un total de 46 (23 paires de) chromosomes. Sur ces 46 chromosomes, 44 sont regroupés en 22 paires, numérotées de 1 à 22. Les deux autres sont les chromosomes sexuels qui déterminent le sexe biologique. Les mâles ont un chromosome X et un chromosome Y, et les femelles ont deux chromosomes X. L'ovule et le spermatozoïde possèdent toutefois 23 chromosomes non appariés, de sorte que lorsque l'ovule et le spermatozoïde s'unissent lors de la conception, les chromosomes s'apparient et le nombre de chromosomes est ramené à 46.

Au début du développement embryonnaire chez la femme, l'un des deux chromosomes X (celui hérité de la mère, ou celui hérité du père) est inactivé (éteint) de façon aléatoire et permanente dans toutes les cellules du corps. Ce phénomène s'appelle l'inactivation de l'X. Comme l'inactivation est aléatoire d'une cellule à l'autre, certaines cellules du corps féminin peuvent avoir un chromosome X inactif hérité du père, tandis que d'autres cellules peuvent avoir un chromosome X inactif hérité de la mère.

## Duplication de chromosome

Lorsque les spermatozoïdes et les ovules s'unissent, ils forment une seule cellule et cette cellule doit continuellement faire des copies d'elle-même, et de tout son matériel génétique, afin de produire les milliards de cellules qui se forment au cours de la croissance et du développement humains. Parfois, au cours de la formation de l'ovule ou du spermatozoïde, ou pendant ce processus, il arrive que les cellules ne se reproduisent pas.

Au cours du processus compliqué de réplication, des parties d'un chromosome sont perdues ou dupliquées et/ou réarrangées. L'effet de toute duplication varie en fonction de la quantité d'ADN (matériel génétique) dupliquée, plus précisément, selon les gènes qui s'y trouvent, et du nombre de fois qu'elle est dupliquée. L'effet d'une duplication de Xq28, comme d'autres anomalies du chromosome X, varie également selon que l'enfant est un garçon ou une fille.

En général, la duplication de Xq28 a un effet plus modéré, voire aucun effet évident chez les filles, car celles-ci possèdent deux chromosomes X et le chromosome présentant la duplication est généralement celui qui est désactivé. Par conséquent, le matériel génétique supplémentaire ne joue que peu ou pas de rôle dans le développement. Ce phénomène est connu sous le nom de [biais d'inactivation de l'X](#), qui signifie que le chromosome qui est désactivé n'est pas choisi au hasard.

Cependant, chez certaines filles présentant une duplication de Xq28, le chromosome X avec la duplication n'est pas inactivé. Au contraire, il arrive que le chromosome X non affecté soit inactivé dans certaines ou toutes les cellules, et le développement de l'individu, même féminin, est plus susceptible d'être affecté. Il arrive que le matériel génétique dupliqué soit déplacé sur un autre chromosome qui ne subira pas d'inactivation. Dans ce cas, il s'agit d'une [translocation](#).

Si les gènes de ce morceau d'ADN dupliqué restent actifs, ils peuvent affecter le développement (Lachlan 2004 ; Sanlaville 2005 ; Makrythanasis 2010 ; Bijlsma 2012) ; Shimada 2013 ; Fieremans 2014 ; Novara 2014 ; Scott Schwoerer 2014).

Les garçons n'ont qu'un seul chromosome X et il est actif. La partie dupliquée du chromosome X d'un garçon est également pleinement active, de sorte qu'un effet est couramment observé chez les garçons.

Les récents progrès technologiques ont permis de mettre au point des tests ADN capables de révéler la quantité et l'emplacement exacts de l'ADN dupliqué chez chaque personne, ainsi que les gènes inclus dans la duplication. On pense que la plupart des conséquences cliniques des duplications Xq28, telles que les effets sur l'apprentissage et le développement du corps, sont dues à la présence de copies supplémentaires d'un ou plusieurs de ces gènes. Comme la taille des régions d'ADN dupliquées varie, différents individus peuvent avoir différents gènes (ou aucun gène) inclus dans leur duplication. Nous continuons à en apprendre davantage sur les rôles spécifiques des gènes de cette région (voir [Recherches en cours sur Xq28](#), page 20).

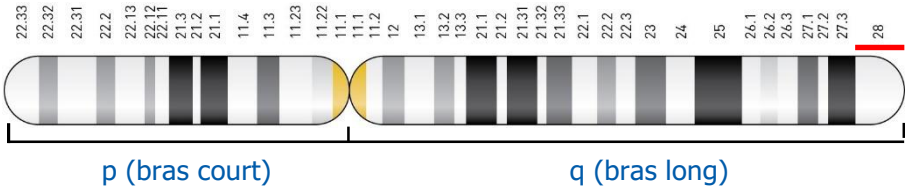
## Sources

Les informations contenues dans cette brochure sont tirées de la littérature médicale publiée et des informations fournies par les membres de Unique. Le nom de l'auteur et la date de publication des articles dans les revues médicales sont indiqués pour vous permettre de rechercher les résumés ou les articles originaux sur Internet dans PubMed ([http:// www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)). Si vous le souhaitez, vous pouvez obtenir la plupart des articles auprès de Unique. Des recueils auprès des membres de Unique ont été réalisées en 2009 et 2015.

# L'analyse du locus Xq28

Les chromosomes ne sont pas visibles à l'œil nu, mais si les cellules sont préparées d'une manière spécifique, les chromosomes peuvent être colorés et observés au microscope pour faire apparaître un motif spécifique de bandes claires et sombres. Le schéma de bandes du chromosome X est présenté dans le diagramme ci-dessous.

## Profil du chromosome X



Chaque chromosome possède un bras court (p) et un bras long (q). Les bandes sont numérotées du centre vers l'extérieur à partir de la jonction des deux bras, appelée centromère (la zone colorée en jaune dans le schéma ci-dessus). La région q28 se trouve à l'extrémité inférieure du bras long du chromosome X (marquée d'une barre rouge sur le schéma).

Selon la duplication, la quantité d'ADN dupliqué peut varier. Si la quantité est faible (segment très court), il se peut qu'elle ne soit pas visible au microscope et de nombreuses personnes présentant une petite duplication se sont vu dire auparavant que leur analyse chromosomique standard était "normale". Une technique de laboratoire appelée FISH (hybridation *in situ* en fluorescence) permet d'analyser des sections du chromosome de manière plus détaillée et peut aider à détecter une duplication. Cette technique utilise des morceaux d'ADN marqués par fluorescence qui correspondent à l'ADN à des endroits spécifiques d'un chromosome. Ce test ne sera donc proposé que si l'on soupçonne une anomalie dans une région spécifique d'un chromosome. Le test le plus récent, qui permet d'analyser l'ADN de manière très détaillée, est appelé hybridation génomique comparative (CGH). Un test CGH sur puce à ADN peut détecter de très petites duplications de Xq28 même lorsque ce diagnostic n'est pas suspecté.

Les duplications peuvent être soit des **duplications terminales**, dans lesquelles la duplication s'étend jusqu'à l'extrémité du chromosome X, soit des **duplications interstitielles**, dans lesquelles un segment d'ADN qui inclut q28 (ou une partie de q28) mais pas l'extrémité du chromosome X est dupliqué. L'ADN dupliqué est appelé **translocation** s'il a été déplacé vers une autre région du chromosome X ou sur un autre chromosome. Une translocation ne peut être diagnostiquée qu'à l'aide d'une analyse chromosomique standard ou d'une FISH, car le chromosome doit être visualisé.

Les grandes duplications de Xq28 (plus de 10Mbp) peuvent s'étendre à la région Xq27 ou Xq26 et ainsi inclure un grand nombre de gènes différents. Celles-ci sont visibles au microscope (Sanlaville 2004 ; Van Esch 2005 ; del Gaudio 2006).

Les petites duplications peuvent avoir un effet uniquement si elles incluent un gène.

La région Xq28 est très riche en gènes et le gène le plus souvent identifié comme responsable des symptômes dans cette région est appelé **MECP2** (**methyl CpG binding protein 2**). C'est pourquoi une duplication de Xq28 est parfois appelée **syndrome de duplication de MECP2** (Ariani 2004 ; Meins 2005 ; Van Esch 2005 ; del Gaudio 2006 ; Friez 2006 ; Madrigal 2007 ; Smyk 2008).

Dans des cas extrêmement rares, on trouve des cellules avec une composition chromosomique normale ainsi que des cellules avec de l'ADN supplémentaire provenant de Xq28. Ce phénomène est appelé **mosaïcisme** et peut, dans certains cas, atténuer les effets du matériel chromosomique supplémentaire.

## Résultats des tests chromosomiques

Votre généticien ou votre conseiller en génétique vous indiquera le ou les points où le chromosome de votre enfant s'est cassé et où le matériel génétique supplémentaire a été ajouté. Les informations qui vous seront données dépendront de la méthode utilisée pour tester les chromosomes de votre enfant. Si le morceau d'ADN dupliqué a été identifié lorsque les chromosomes de votre enfant ont été observés au microscope selon une technique de coloration de base (caryotype), les résultats peuvent ressembler à l'exemple suivant :

### Exemple de caryotype

#### 46,XY,dup(X)(q28)dn

- 46** Le nombre total de chromosomes dans chaque cellule  
**XY** Les deux chromosomes sexuels : XY concerne un individu masculin,  
XX concerne un individu féminin

**Dupliquée** Une duplication signifie qu'il y a une quantité supplémentaire d'ADN.

**(X)** La duplication est constituée de l'ADN du chromosome X.

**(q28)** Le chromosome s'est cassé à un endroit, q28, et le matériel allant de ce point à l'extrémité du chromosome X (q bras) est inclus dans la duplication.

**dn** La duplication s'est produite *de novo* (comme un "nouvel événement"). Les chromosomes des parents ont été vérifiés et aucune duplication ou autre changement chromosomique n'a été trouvé à Xq28.

Si la duplication est identifiée comme étant *de novo*, il est très peu probable qu'elle ait été héritée, de sorte que le risque que les parents aient un autre enfant avec cette duplication est très faible. Si le caryotype est suivi d'un mat, la duplication a été héritée de la mère de l'enfant (maternelle) ; s'il est suivi d'un pat, la duplication a été héritée du père (paternelle), bien que les duplications soient rarement héritées du père puisqu'un homme est susceptible d'être affecté par sa duplication, et ne pas avoir de descendance pour cette raison.

En plus ou à la place d'un caryotype, vous pouvez recevoir les résultats d'une analyse moléculaire telle que la FISH ou la CGH. Dans ce cas, les résultats sont susceptibles de ressembler à l'un des exemples suivants :

## Exemple de FISH

46,XY,dup(X)(q28).ish dup(X)(RP11-119A22++)

46 Le nombre total de chromosomes dans chaque cellule  
XY Les deux chromosomes sexuels : XY indique un individu masculin, XX indique un individu féminin

**Dupliquée** Une duplication signifie qu'il y a une quantité supplémentaire d'ADN.

(X) La duplication est constituée de matériel provenant du chromosome X.

(q28) Le chromosome s'est cassé à un endroit, q28, et le matériel allant de ce point à l'extrémité du chromosome X (q bras) est inclus dans la duplication.

ish L'analyse a été faite par FISH

dup Une duplication signifie qu'il y a une quantité supplémentaire d'ADN.

(X) La duplication est constituée d'ADN du chromosome X

RP11-119A22++. Une région de l'ADN connue sous le nom de RP11-119A22 a été détectée en deux copies au lieu de la copie habituelle.

## Exemple de CGH sur puce à ADN

arr[hg19] Xq28(152,940,458-153,016,382)x3

arr L'analyse a utilisé la technologie des microréseaux

hg19 Génome humain construit 19. Il s'agit de la séquence d'ADN de référence à laquelle les numéros de paires de bases font référence. Au fur et à mesure que des informations sur le génome humain sont découvertes, de nouvelles "constructions" du génome sont réalisées et les numéros des paires de bases peuvent être modifiés.

Xq28 L'analyse a révélé une duplication de l'ADN sur le chromosome X, dans la région q28.

(152940458-153016382) Le fragment dupliqué est identifié par la position de sa paire de bases (les points exacts où le chromosome s'est brisé et dupliqué).

Dans cet exemple, le morceau d'ADN supplémentaire va de 152 940 458 pb à 153 016 382 pb.

(voir le schéma à la page 7, la duplication est représentée par une barre jaune)

Cela signifie qu'environ 75 924 paires de bases sont dupliquées. On l'exprime généralement comme suit : 75,9 Kb (1 Kb = 1 000 paires de bases)

x3 Il y a 3 copies de cette section de l'ADN

Le nombre normal de copies du chromosome X est de 2 chez les femmes mais seulement de 1 chez les hommes.



# La duplication de Xq28 : un exemple



L'ADN de la bande Xq28 est dupliqué entre  
152.940.458 pb et 153.016.382 pb

Vous souhaitez peut-être comparer les résultats de votre enfant avec ceux d'autres personnes présentant la même duplication ou une duplication similaire afin de mieux comprendre le développement de votre enfant. Cependant, il est important de se rappeler qu'une même duplication peut avoir des effets différents sur différentes personnes, même des frères et sœurs ayant exactement la même modification génétique peuvent avoir un tableau clinique très différent. Les autres gènes d'un enfant, son environnement et sa personnalité unique contribuent à déterminer son développement futur, ses besoins et ses accomplissements. Il est très important de considérer votre enfant comme un individu à part entière et de ne pas vous fier à des comparaisons directes avec d'autres personnes qui semblent avoir la même duplication ou une duplication similaire.

## Quelle est la fréquence des duplications de Xq28 ?

Les duplications de Xq28 sont considérées comme assez rares, mais maintenant que des techniques de laboratoire plus spécifiques sont disponibles, la fréquence des diagnostics augmente. Au moment de la mise à jour de cette brochure en 2015, plus de 100 cas masculins et près de 100 cas féminins de duplication de Xq28 avaient été signalés dans les bases de données sur les variations de l'ADN utilisées par le corps médical, et un peu plus de 100 d'entre eux comportaient une duplication du gène MECP2. Le nombre réel de personnes présentant une duplication du locus Xq28 est bien plus important que tout ce qui a été enregistré, car les tests ADN de tous les individus ne seront pas publiés ou mis dans une base de données, et tous n'auront pas été diagnostiqués. En 2014, on a estimé que 150 garçons avaient été signalés comme ayant une duplication MECP2 (Van Esch 2014).

À ce jour (fin 2015), Unique compte 63 familles ayant au moins un enfant ou un adulte avec une duplication Xq28, dont un peu moins de la moitié ont une duplication connue pour inclure le gène MECP2. L'âge de ces membres varie d'un enfant de deux ans à un adulte de 46 ans.

Les membres uniques qui ne présentent pas une duplication "pure" de Xq28, c'est-à-dire qui ont une perte ou un gain de matériel d'un autre chromosome associé à cette duplication de Xq28, ne sont pas pris en compte dans ce guide car la raison de leurs caractéristiques cliniques peut ne pas être expliquée par la duplication de Xq28 seule. Cependant, si votre enfant a été diagnostiqué comme ayant un réarrangement chromosomique incluant une duplication de Xq28, ce livret peut aider à expliquer certains des symptômes de votre enfant.

## Caractéristiques communes

### Garçons avec une duplication de Xq28

Dans la majorité des cas, les garçons atteints d'une duplication de Xq28 sont plus gravement touchés par l'ADN dupliqué que les filles. Chaque garçon atteint d'une duplication de la séquence Xq28 est unique et chaque enfant aura donc des problèmes médicaux et de développement différents. Si l'ADN dupliqué ne contient pas de gène ou d'autres informations importantes, il se peut qu'il n'y ait pas d'effet apparent sur le développement (Unique a un membre masculin adulte qui n'est pas affecté par son morceau d'ADN dupliqué).

Cependant, il y a généralement un effet, et un gène au moins est généralement impliqué, ce qui justifie la réalisation d'un test génétique. Le gène le plus souvent identifié comme étant à l'origine de problèmes de développement ou médicaux est MECP2. Unique compte 42 membres qui sont des garçons ou des hommes présentant une duplication de Xq28 (dont 6 ont également une perte ou un gain de matériel génétique provenant d'une autre partie du chromosome X ou d'un autre chromosome). Leur âge varie de moins d'un an à 36 ans, et environ la moitié d'entre eux ont une duplication connue pour inclure le gène MECP2.

Les caractéristiques communes des duplications de Xq28 chez les garçons sont les suivantes :

- Hypotonie (faible tonus musculaire) chez les bébés et les nourrissons
- Retard, limitation ou absence de la parole et du langage
- Déficience intellectuelle et troubles des apprentissages
- Épilepsie
- Spasticité progressive (les muscles sont continuellement contractés, ce qui entraîne une sensation de tension et de raideur et peut gêner la marche et les mouvements).
- Infections respiratoires récurrentes

Les garçons peuvent également présenter d'autres symptômes tels que des difficultés à avaler, un reflux (lorsque le contenu de l'estomac remonte dans le tube alimentaire), et ils peuvent avoir du mal à maintenir un poids sain. Certains garçons présentent également des troubles du spectre autistique (notamment de l'anxiété, des mouvements stéréotypés des mains et une sensibilité réduite à la douleur/température). Certains garçons présentent des caractéristiques faciales légères, comme une tête plate, un visage plus réduit sur sa partie centrale, de grandes oreilles ou une arête nasale effacée. D'autres caractéristiques moins fréquentes sont la microcéphalie (un trouble du développement neurologique caractérisé par une petite tête), un retard de croissance et des effets sur les organes urinaires ou génitaux.

### Filles avec une duplication de Xq28

Dans la majorité des cas, les filles porteuses d'une duplication Xq28 ne sont pas manifestement affectées par l'ADN dupliqué en raison de l'inactivation asymétrique du X (voir [Duplications chromosomiques](#) à la page 2-3). Cependant, des symptômes neuropsychiatriques, dont la dépression, l'anxiété et des traits autistiques, ont été décrits chez des porteuses avec ADN dupliqué sur le chromosome X désactivé, qui ont pourtant des capacités intellectuelles normales [Ramocki 2009].



Les filles affectées par la duplication de Xq28 présentent normalement des symptômes plus légers et plus variables que les garçons affectés (Lachlan 2004 ; Sanlaville 2005 ; Makrythanasis 2010 ; Bijlsma 2012 ; Shimada 2013 ; Fieremans 2014 ; Novara 2014 ; Scott Schwoerer 2014).

Cependant, au cours des dernières années, une augmentation des diagnostics de filles affectées par une duplication Xq28 est apparue et des cas plus sévères ont été signalés. Dans une famille, des sœurs jumelles présentaient des déficiences intellectuelles sévères mais variables, des crises d'épilepsie, une hypotonie, une parole limitée/absente et des handicaps moteurs sévères (Schwoerer 2013).

Unique compte aujourd'hui 28 membres féminins atteints, âgés de 2½ à 30 ans, ainsi que 8 porteurs apparemment non atteints, dont moins de la moitié sont connus pour avoir un ADN dupliqué comprenant le gène MECP2. Douze membres présentent également un ADN dupliqué, supprimé ou réarrangé dans d'autres régions du chromosome X ou sur d'autres chromosomes. Il est difficile de décrire les caractéristiques communes des duplications de Xq28 chez les filles présentant une inactivation du X non inclinée, car les symptômes varient énormément. Lorsque cette brochure a été rédigée pour la première fois, on pensait que les filles chez qui on avait diagnostiqué une duplication de Xq28 étaient légèrement affectées dans des domaines tels que l'apprentissage, le langage et la motricité (et on a signalé que quelques-unes avaient des crises d'épilepsie). Ces dernières années, on a signalé que quelques filles présentant une duplication de Xq28 présentaient des symptômes plus graves, similaires à ceux observés chez les garçons (voir page 8).

« Nous étions inquiets quant à son développement, alors qu'à 18 mois elle n'avait pas encore commencé à parler, qu'elle ne se développait pas et ne progressait pas au même rythme que ses camarades. »

« Elle a été orientée vers un orthophoniste, puis vers un pédiatre qui a finalement suggéré un test génétique. »

8 ans



## Quel est le pronostic ?

Les perspectives pour un garçon ou une fille présentant une duplication du chromosome Xq28 dépendent de la partie du chromosome Xq28 qui a été dupliquée et de la manière dont cela a perturbé le développement précoce. Les personnes présentant une grande duplication de Xq28 sont plus susceptibles de présenter davantage de symptômes. Parfois, deux copies supplémentaires de tout ou partie du chromosome Xq28 sont présentes, ce que l'on appelle une triplification. Dans ce cas, les effets sont susceptibles d'être plus graves (del Gaudio 2006 ; Tang 2012).

Pour autant que nous le sachions, la personne la plus âgée affectée par une duplication de Xq28 (donc en dehors des femmes porteuses, peu symptomatiques) qui inclut MECP2 est un homme de 45 ans (Friez 2006 ; voir [Adultes avec une duplication de Xq28](#) page 19). Un article rapporte que six des 11 garçons porteurs d'une duplication Xq28 sont décédés (d'infections respiratoires secondaires récurrentes ou de pneumonie) avant l'âge de 25 ans (Friez 2006). Dans ce rapport, les garçons présentaient également de graves problèmes fonctionnels au niveau de l'intestin et/ou de la vessie, dont on pense qu'ils ont affecté la respiration en limitant la capacité pulmonaire. Unique compte sept membres adultes âgés de plus de 18 ans. Pour autant que nous le sachions, un seul membre de Unique présentant une duplication de Xq28 est décédé. Il souffrait d'hypertension pulmonaire et de poumons sous-développés, et sa famille pense qu'autrement son trouble chromosomique aurait été médicalement gérable.

« Il était un petit garçon extrêmement satisfait et heureux malgré tout ce qu'il a traversé sur le plan médical. Je suis fière de dire que je peux compter les "mauvais jours" sur une seule main : ce n'était jamais des "jours", mais des demi-heures. »

## Grossesse et naissance

Les mères qui portent des bébés présentant une duplication de Xq28 ne rencontrent généralement pas de problèmes pendant la grossesse. Elles ont généralement un accouchement normal et ne découvrent que leur bébé est atteint qu'après la naissance. Sur les 11 familles de Unique qui nous ont parlé de leur expérience de la grossesse, 7 ont mentionné n'avoir rencontré aucune difficulté. Deux bébés sont nés à 37 semaines, dont l'un avait un poids insuffisant à la naissance, et l'autre a été diagnostiqué RCIU (retard de croissance intra-utérin, c'est-à-dire une croissance insuffisante du fœtus) à 34 semaines. Un bébé est né à 33 semaines à la suite d'une grossesse compliquée par une pré-éclampsie et une mère a eu trois fausses couches. La littérature médicale ne fait état d'aucune complication liée à la grossesse ou à l'accouchement.

## Nouveau-né

Généralement, les bébés affectés par la duplication de Xq28 sont assez "mous" (hypotoniques) pendant la période néonatale. Cela peut entraîner des retards dans l'atteinte des étapes de développement telles que s'asseoir, rouler, ramper et marcher, et peut également causer des problèmes d'alimentation.

## Croissance et alimentation

Les bébés présentant une duplication de Xq28 ont généralement un poids normal à la naissance. La fourchette des poids de naissance (à terme ou presque) chez Unique et dans la littérature médicale était de 2,1 kilos (4lb 10oz) à 4,3 kilos (9lb 8oz). Six bébés d'Unique sur les 17 pour lesquels nous disposons d'un enregistrement de leur poids à la naissance avaient un faible poids à la naissance (moins de 2,6 kilos ou 5lb 12oz), bien que deux soient nés prématurément et un était un jumeau. Les difficultés d'alimentation sont cependant un sujet de préoccupation majeur pour les familles. Certains bébés sont décrits comme ayant un [retard de croissance](#). Ce terme est utilisé pour décrire un bébé qui a une faible prise de poids et un retard de croissance physique sur une période donnée. L'hypotonie, fréquente chez les bébés porteurs d'une duplication de Xq28, peut entraîner des difficultés de succion et d'alimentation.

Une étude rapporte que plus de 50 pour cent (15/29) des garçons ont de graves problèmes d'alimentation. Dans la littérature médicale, un bébé a bénéficié d'une sonde nasogastrique temporaire (sonde NG, passée par le nez et dans la gorge) et deux bébés de Unique ont eu besoin d'une sonde de gastrostomie (une sonde G) afin de répondre à leurs besoins nutritionnels (Vasquez 1995 ; Goodman 1998 ; Lammer 2001 ; Van Esch 2005 ; Friez 2006 ; Echenne 2009 ; Sanlaville 2009).

L'hypotonie peut également affecter le passage des aliments et contribuer au reflux gastro-œsophagien (GO) (les aliments remontent facilement dans le passage des aliments). Ce phénomène peut généralement être bien maîtrisé en donnant lentement à manger, en plaçant le bébé en position semi-redressée pour manger et, si nécessaire, en relevant la tête du lit pour dormir. Les épaississants alimentaires et les médicaments prescrits pour inhiber l'acide gastrique peuvent contrôler le reflux. Si ces mesures ne suffisent pas, certains bébés bénéficient d'une intervention chirurgicale telle que la fundoplication (une intervention sur l'estomac) (Friez 2006 ; Sanlaville 2009).

Les garçons présentant une duplication de Xq28 ont généralement une croissance normale et ont une taille et un poids normaux. Bien qu'il existe des rapports dans la littérature médicale de garçons présentant un retard de croissance, celui-ci a été associé à une duplication chromosomique plus importante (Sanlaville 2009 ; Van Esch 2014). Les filles avec une duplication Xq28 ont été décrites aussi bien comme grandes, petites ou de taille normale pour leur âge.



## Apparition

Les enfants présentant une duplication de Xq28 ont parfois des caractéristiques faciales spécifiques, dont la plus courante est la présence de grandes oreilles. Ils peuvent également avoir une arête nasale plate. L'hypotonie faciale peut se traduire par une lèvre supérieure en forme de V inversé ("tente"), une bouche ouverte et des bavements. La microcéphalie (une tête anormalement petite) a été signalée chez une minorité de garçons (3 membres uniques), mais la plupart des enfants ont une taille de tête normale. Les modifications des traits du visage peuvent être très subtiles et les enfants peuvent ne pas être très différents des autres enfants et ressembler étroitement à leurs frères et sœurs ou à leurs parents (Van Esch 2005 ; Friez 2006).

## Apprentissages

Les déficiences intellectuelles affectent les garçons présentant une duplication de Xq28, la plupart des enfants étant sévèrement affectés et une petite minorité profondément affectée. Un garçon décrit dans la littérature médicale et présentant une très petite duplication a un trouble d'apprentissage modéré. Les filles peuvent également présenter des difficultés d'apprentissage qui peuvent varier considérablement. Les enfants auront besoin de soutien et peuvent bénéficier de programmes d'intervention précoce et s'épanouir au mieux dans un environnement d'apprentissage spécialisé ou adapté (Madrigal 2007 ; Echenne 2009).

« De grands progrès dans la communication au cours des deux dernières années, il s'intéresse vraiment aux questions, et montre de grandes capacités d'adaptation. »

- 10 ans

« Il a une bonne mémoire et aime la musique et la télévision. » - 4½ ans

« Sa mémoire n'est pas bonne. » - 16 ans

## Langage et communication

Le langage est retardé ou absent chez les garçons présentant une duplication de Xq28. Certains enfants utilisent le langage signé pour communiquer leurs besoins et leurs désirs, et de nombreux enfants suivent une thérapie orthophonique au long cours pour améliorer leurs capacités de communication. Les enfants utilisent des gestes, des expressions faciales et des bruits vocaux pour indiquer leurs besoins et exprimer leurs sentiments. Un enfant unique sans langage formel est très expressif avec ses yeux et ses sourires (Van Esch 2005 ; Friez 2006).

« Il n'utilise pas de mots mais crie et pointe du doigt. » - 4½ ans

« Il n'a pas la parole. » - 16 ans



Les filles peuvent présenter des retards ou des déficiences dans l'acquisition de la parole et du langage et les difficultés semblent varier considérablement. Les raisons de l'absence ou du retard de la parole sont nombreuses, notamment le lien entre la capacité à apprendre et la capacité à parler. L'hypotonie dont souffrent de nombreux enfants entraîne une faiblesse des muscles de la bouche qui peut également affecter le développement du langage.

## Développement : motricité globale (S'asseoir, bouger, marcher)

Les garçons présentant une duplication de Xq28 sont généralement lents à atteindre les étapes de leur développement moteur, tout comme certaines filles. Selon les données de la littérature médicale et de Unique, les garçons présentant une duplication de Xq28 s'assoient entre 7 mois et 4 ans (moyenne de 19 mois), rampent entre 14 mois et 6 ans (moyenne de 31 mois) et marchent entre 14 mois et 3 ans (moyenne de 26 mois). La marche indépendante n'est pas possible pour tous les garçons. L'effet peut être plus léger chez les filles et la motricité globale peut ne pas être affectée. Certains enfants ont besoin d'un soutien (tel qu'un cadre pour se tenir debout, un déambulateur, un fauteuil roulant et/ou des bottes de soutien) pendant qu'ils apprennent à marcher. De nombreux enfants souffrent d'**ataxie**, un trouble qui affecte leur équilibre et/ou leur coordination. Les personnes atteintes d'ataxie ont des problèmes de coordination et marchent souvent de manière instable ou maladroite (Van Esch 2005 ; Echenne 2009).

Plusieurs raisons peuvent expliquer ces retards moteurs, notamment l'hypotonie, et la physiothérapie et l'ergothérapie peuvent être bénéfiques. L'hypotonie s'améliore souvent à mesure que les enfants grandissent, mais elle peut évoluer vers la spasticité à la fin de l'enfance ou à l'adolescence et affecte généralement les jambes plus que les bras (Van Esch 2005 ; Friez 2006 ; Echenne 2009).



## Développement : motricité fine (Coordination main-œil et dextérité)

Il existe peu d'informations détaillées sur la motricité fine des garçons présentant une duplication de Xq28. Cependant, ces capacités semblent être affectées chez certains garçons.

L'hypotonie peut influencer cela et les enfants peuvent mettre plus de temps à atteindre les étapes de développement classique. Les trois familles qui ont répondu à notre enquête de 2015 sur leur fille ont mentionné que leur enfant avait des difficultés ou des retards dans la motricité fine. L'ergothérapie peut aider à améliorer ces compétences.

# Problèmes médicaux

## ■ Immunité et infections respiratoires

Bien qu'il y ait peu de preuves d'une diminution de l'immunité ou d'une augmentation des infections respiratoires chez les filles moins sévèrement touchées, une susceptibilité accrue aux infections semble être courante chez les garçons présentant une duplication de Xq28. Les infections respiratoires récurrentes sont particulièrement fréquentes. Dans une étude, la quasi-totalité des 18 personnes avaient eu besoin d'une ventilation mécanique à au moins une occasion, et quatre des cinq personnes âgées de plus de 15 ans avaient subi une trachéotomie. Une trachéotomie est une procédure chirurgicale au cours de laquelle une ouverture est créée à l'avant de la trachée (tube respiratoire). Un tube de trachéotomie est inséré par cette ouverture dans la trachée. Si les voies respiratoires d'une personne (le tube qui relie la bouche et le nez aux poumons) sont bloquées ou inutilisables, l'ouverture créée lors d'une trachéotomie lui permet de respirer librement. En plus d'aider une personne à respirer, une trachéotomie peut également être utilisée pour éliminer les fluides indésirables produits par les poumons ou la gorge. En revanche, une autre étude portant sur cinq garçons présentant une duplication de Xq28 a révélé qu'aucun d'entre eux ne souffrait d'infections fréquentes (Friez 2006 ; Echenne 2009). Treize membres de Unique ont mentionné que leur enfant souffrait d'infections respiratoires récurrentes et six membres sont connus pour avoir eu une pneumonie. Il est possible que la faiblesse musculaire joue également un rôle dans les problèmes respiratoires. Cinq membres ont mentionné des infections récurrentes de l'oreille et six membres nous ont informé que leur enfant présentait des otites séreuses (l'oreille moyenne se remplit de liquide, ce qui peut affecter l'audition). La détection précoce de l'infection et l'utilisation d'antibiotiques sont recommandées (del Gaudio 2006 ; Friez 2006).

L'amygdalectomie (ablation chirurgicale des amygdales) et l'adénoïdectomie (ablation chirurgicale des végétations) sont fréquemment rapportées dans les cas rapportés. Quatre membres de Unique nous ont informé que leur enfant avait subi une ablation des végétations et des amygdales et trois autres enfants ont été signalés comme souffrant de fréquentes angines.

« En raison de son problème musculaire, il a du mal à cracher les expectorations tout seul. L'adénoïdectomie, l'amygdalectomie et la CPAP l'aident à dormir. Il dort moins pendant la journée, est plus concentré et plus énergique. Nous avons remarqué qu'il s'est remis de son rhume plus rapidement qu'avant. »

« On m'a dit pendant l'une de ses hospitalisations que sa constipation pouvait causer des problèmes respiratoires, l'une des radiographies a montré que ses selles dans son intestin occupent un espace tel qu'il peut gêner les mouvements respiratoires. »

« En examinant son système respiratoire avant l'adénoïdectomie, le médecin nous a dit qu'il avait remarqué que ses muscles étaient faibles, ce qui pouvait lui causer des difficultés à évacuer les sécrétions en cas de rhume. »

« Il est très important de maîtriser les infections thoraciques. Cela peut être difficile car même si vous prévenez les risques d'inhalation, il arrive qu'ils se sentent toujours mal. »

Des membres de Unique et la littérature médicale ont également rapporté qu'une constipation sévère peut restreindre la capacité pulmonaire. Neuf membres de Unique

ont déclaré que leur enfant avait des problèmes de constipation.

La sensibilité accrue aux infections observée chez certains garçons présentant une duplication Xq28 pourrait s'expliquer en partie par des facteurs contributifs tels que le reflux et les difficultés de déglutition. Une autre explication est que de faibles niveaux d'un anticorps combattant les infections, l'IgA (immunoglobuline A), ont été trouvés chez certains garçons présentant une duplication Xq28. L'IgA joue un rôle important dans la défense de l'organisme contre les infections qui envahissent le corps par les muqueuses, comme le nez, les yeux, les poumons et les intestins. Par conséquent, les personnes ayant un faible taux d'IgA sont plus sensibles aux infections et aux rhumes. Cependant, un faible taux d'IgA est également fréquemment constaté chez les enfants au développement typique. Une étude récente a montré qu'une susceptibilité accrue aux infections chez les personnes présentant une duplication de Xq28 incluant MECP2 peut être associée à un déficit en IgA/IgG2. Les enfants de l'étude présentaient également une concentration plus faible d'anticorps contre les pneumocoques (une bactérie connue pour causer la pneumonie) et une modification du système de défense précoce de leur organisme contre les infections (Bauer 2015). Un membre d'Unique est également connu pour avoir une faible concentration d'anticorps contre les pneumocoques. La vaccination contre les agents pathogènes courants est recommandée.

### ■ Crises d'épilepsie

Il a été estimé qu'environ 50 % des garçons présentant une duplication de Xq28 incluant le gène MECP2 ont des crises d'épilepsie (Van Esch 2014) et cette valeur peut augmenter lorsque les enfants atteignent l'adolescence. L'apparition des crises varie largement de la très petite enfance à la post-adolescence. Les médicaments se sont avérés efficaces pour contrôler les crises, bien que pour certains, les crises soient devenues résistantes aux médicaments (Sanlaville 2009 ; Vignoli 2012). Sept familles de Unique ont signalé que leur enfant (cinq garçons et deux filles) souffrait de crises d'épilepsie.

### ■ Anomalies génitales

Les anomalies mineures des organes génitaux sont fréquentes chez les garçons atteints de troubles chromosomiques. La cryptorchidie (testicules non descendus) a été constatée chez un certain nombre de garçons présentant une duplication de Xq28. Les testicules peuvent être descendus par une opération chirurgicale simple s'ils ne descendent pas d'eux-mêmes à temps. Des organes génitaux hypoplasiques (sous-développés) ont également été signalés.

L'hypospadias (où le trou habituellement situé à l'extrémité du pénis se trouve plutôt sur la face inférieure) et le micropénis (un petit pénis) ont également été décrits dans la littérature médicale (Vasquez 1995 ; Goodman 1998 ; Lammer 2001 ; Meins 2007). A notre connaissance, il n'existe pas d'anomalies génitales chez les filles.

### ■ Cerveau

L'imagerie cérébrale a montré qu'un certain nombre de garçons présentant une duplication de Xq28 ont des anomalies cérébrales. Certains garçons présentent un retard de myélinisation. La myéline est la substance qui recouvre les cellules nerveuses (un peu comme le revêtement plastique qui recouvre le fil d'un câble électrique). La myélinisation, c'est-à-dire la formation de la myéline, est un processus continu qui

débuté dans l'utérus et se poursuit après la naissance et jusqu'à l'âge mûr. Chez certains garçons présentant une duplication de Xq28, le processus de myélinisation semble normal.

Une étude récente (Chehadeh 2015) a utilisé l'imagerie magnétique cérébrale (IRM) pour analyser le cerveau de 30 personnes présentant des duplications de Xq28 incluant MECP2. Vingt-huit des 30 personnes étudiées présentaient des anomalies cérébrales, mais la taille de la duplication de l'ADN n'a pas pu être corrélée à des anomalies spécifiques. Un article récent a également identifié des anomalies cérébrales chez une patiente (Shimada 2013) et un autre article a décrit des lésions kystiques chez trois hommes et une femme (Shimada 2012). Des résultats neuroradiologiques non spécifiques sur l'IRM cérébrale, notamment une hypoplasie (sous-développement) du corps calleux (la bande de fibres nerveuses qui relie les hémisphères gauche et droit du cerveau), des ventricules élargis, des changements non spécifiques dans la substance blanche et une hypoplasie cérébelleuse (sous-développement de la partie du cerveau appelée "cervelet", qui contrôle la motricité) ont été observés (Friez 2006 ; Philippe 2013). Deux garçons de Unique ont eu une hydrocéphalie (accumulation de liquide dans le cerveau) qui s'est résolue sans intervention. Un membre de Unique est connu pour avoir un retard de myélinisation, un corps calleux mince et une perte subtile de volume dans la matière blanche. Deux autres membres présentent des anomalies dans la matière grise et la matière blanche de leur cerveau.

## ■ Digestion

La constipation est une caractéristique commune chez les garçons présentant une duplication de Xq28. Des changements de régime alimentaire et/ou des médicaments peuvent aider à gérer ce problème. Un rapport sur une série de garçons présentant une duplication de Xq28 décrit de graves problèmes fonctionnels de l'intestin dès la période néonatale. Chez plusieurs enfants, des lavements réguliers étaient nécessaires et la dilatation de l'intestin affectait la fonction respiratoire (Goodman 1998 ; Clayton-Smith 2009). Neuf familles de Unique nous ont informé que leur fils ou leur fille avait des problèmes de constipation.

## ■ Vision

La vision des garçons et des filles qui présentent une duplication de Xq28 ne semble pas être affectée. Un garçon Unique avait un strabisme (un œil ou les deux yeux peuvent se tourner vers l'intérieur, l'extérieur ou le haut). Un autre garçon Unique avait un syndrome de Horner (une perturbation des nerfs qui alimentent l'œil) au niveau de l'œil droit. Dans la littérature médicale, un garçon présentait une légère hypermétropie (Meins 2007).

## ■ Audition

Comme la vision, l'audition ne semble pas être affectée chez les enfants présentant une duplication de Xq28. Un garçon cité dans la littérature médicale présentait une surdité bilatérale (affectant les deux oreilles). Un autre garçon de la littérature médicale avait une otite séreuse, c'est-à-dire qu'il y avait une accumulation de liquide dans l'oreille moyenne. L'otite séreuse se résorbe généralement avec l'âge, mais si ce n'est pas le cas, l'enfant peut avoir besoin d'un aérateur transtympanique (petit tube de ventilation aussi appelé "yoyo") inséré dans son tympan.



## ■ Problèmes cardiaques

Les problèmes cardiaques ne semblent pas être une caractéristique commune de la duplication de Xq28. Un seul membre de l'Unique (une fille) avait un problème cardiaque. Elle avait un souffle au cœur, une CIA (communication interauriculaire dans laquelle le sang circule entre les chambres supérieures du cœur) et l'oreillette et le ventricule droits étaient légèrement élargis. Dans la littérature médicale, deux garçons avaient des problèmes liés à leur aorte, qui est l'artère principale qui fournit du sang oxygéné au système circulatoire (Madrigal 2007).

## ■ Pieds

Les pieds des enfants présentant une duplication de Xq28 ne sont souvent pas affectés. Cependant, certaines anomalies des pieds ont été décrites tant chez Unique que dans la littérature médicale. Ces anomalies comprennent des voûtes plantaires creuses, des pieds plats, des pieds bouffis et/ou des pieds tournés vers l'intérieur. Certains enfants peuvent avoir besoin de semelles spéciales ou d'inserts dans leurs chaussures ou de chaussures de soutien spéciales (Friez 2006).

## ■ Dents

D'une manière générale, les enfants atteints de troubles chromosomiques semblent avoir plus de problèmes dentaires que les enfants de la population générale, de sorte qu'un traitement de haute qualité et des rendez-vous dentaires fréquents sont recommandés (del Gaudio 2006 ; Unique). Il n'y a pas eu de rapports d'anomalies dentaires spécifiques chez les enfants présentant des duplications de Xq28.

## ■ Autres préoccupations

Une scoliose (courbure de la colonne vertébrale) a été signalée chez un garçon et une fille uniques dans la littérature médicale. Trois garçons dans la littérature médicale présentaient des hernies inguinales (un renflement de tissu provenant des intestins situé dans la partie inférieure de l'abdomen. Une hernie inguinale peut nécessiter une intervention chirurgicale. Un garçon de Unique présentait un reflux rénal (vésico-urétéral) (l'urine remonte de la vessie vers le rein, ce qui peut endommager ce dernier). Dans la littérature médicale, quelques garçons souffraient d'infections fréquentes des voies urinaires (Vasquez 1995 ; Goodman 1998 ; Lammer 2001 ; Friez 2006).



## Comportement

Les enfants présentant une duplication de Xq28 sont généralement agréables, calmes et sociables. Cependant, ils sont aussi vulnérables à la frustration que les autres

enfants ayant une difficulté de communication et les crises de colère et l'agressivité peuvent poser des problèmes aux personnes qui s'en occupent. Des comportements relevant du spectre autistique ont été signalés à la fois dans la littérature médicale publiée et chez un certain nombre d'enfants Unique présentant une duplication de Xq28. Certains enfants n'ont pas de diagnostic de trouble du spectre autistique (TSA) mais présentent des tendances ou des traits autistiques. Les tendances autistiques observées comprennent une gamme limitée d'expressions faciales, une diminution du contact visuel, un comportement répétitif, un comportement autostimulant et des mouvements répétitifs comme secouer la tête ou se tordre les doigts. Un article récent étudiant le comportement de 10 garçons présentant une duplication de Xq28 incluant le gène MECP2 (âgés de 3 à 10 ans) affirme qu'une surexpression de ce gène (qui se produit généralement lorsque le gène est dupliqué) est liée aux caractéristiques principales du trouble du spectre autistique (Peters 2013). Cet article décrit également 9 des 10 garçons comme ayant une sensibilité réduite à la douleur et à la température, ce que l'on appelle l'hypo-réceptivité sensorielle, et les auteurs suggèrent qu'il pourrait s'agir d'une caractéristique commune. Un diagnostic d'autisme peut être extrêmement utile pour accéder aux services et adapter la thérapie éducative et comportementale aux besoins spécifiques d'un enfant autiste (Meins 2005 ; del Gaudio 2006 ; Friez 2006).

Un comportement agressif ou des troubles de l'humeur ont été décrits chez une petite minorité de garçons. Un garçon décrit dans la littérature médicale présentait des caractéristiques autistiques à l'âge de 4 ans qui ont disparu deux ou trois ans plus tard. Entre 15 et 20 ans, il a développé un trouble de l'humeur et un comportement oppositionnel, mais ceux-ci ont disparu à l'âge de 20 ans (Meins 2005 ; Van Esch 2005 ; del Gaudio 2006 ; Echenne 2009).

« Il est heureux mais a quelques problèmes de comportement. » - 4½ ans

« Il a beaucoup de problèmes de comportement et va dans une école spéciale pour cela, il a aussi un retard intellectuel modéré à sévère. » - 10½ ans.

## Puberté

Malheureusement, il existe très peu d'informations sur la puberté chez les enfants présentant une duplication de Xq28, que ce soit chez Unique ou dans la littérature médicale. Un membre de Unique qui a répondu à notre enquête a mentionné qu'elle avait remarqué que son fils avait " plus de crises de fusion " lorsqu'il entrait dans la puberté (10½ ans). Une autre mère a mentionné que son fils était plus agressif et frustré (15½ ans). Deux parents de Unique ont mentionné que les crises de leurs fils étaient plus graves pendant la puberté. Une mère d'une fille d'Unique a mentionné que sa fille passait par des changements féminins typiques, mais qu'elle entrait dans la puberté tôt et avait eu ses règles à partir de 10 ans.

## Adultes présentant une duplication de Xq28

Nous disposons de peu d'informations sur les adultes présentant une duplication de Xq28. Cela est dû en partie au fait qu'il y a quelques années, les analyses chromosomiques n'étaient pas assez précises pour détecter les petites duplications et que de nombreuses personnes ne sont pas diagnostiquées. À titre d'exemple, deux hommes d'une quarantaine d'années ont récemment été diagnostiqués comme porteurs d'une duplication Xq28, et tous deux présentent de graves déficiences

intellectuelles (Prof. Van Esch, communication personnelle). Une autre raison pour laquelle on ne dispose pas de beaucoup d'informations peut être le fait que tous ne survivent pas jusqu'à l'âge adulte.

Unique compte 7 membres adultes affectés par leur duplication Xq28 (3 hommes et 4 femmes). Le membre masculin le plus âgé a maintenant 36 ans, il aime la musique, sa mémoire n'est pas bonne et il est atteint de TSA. Il ne parle pas, a besoin de soins à plein temps et utilise un fauteuil roulant (Unique). Un autre membre âgé d'une vingtaine d'années est assez sévèrement affecté par sa duplication et un autre membre âgé de 20 ans a de graves difficultés d'apprentissage. Les deux membres féminins adultes les plus jeunes ont un retard de développement, l'une a des difficultés d'apprentissage, une déficience visuelle et une perte d'audition, l'autre est épileptique. Les deux membres féminins plus âgés sont des mères présentant des symptômes légers.

Deux frères de 25 ans et 33 ans ont été décrits dans la littérature médicale. Tous deux avaient des difficultés de déglutition et l'un d'entre eux avait une sonde d'alimentation. En raison de pneumonies récurrentes, tous deux avaient subi une trachéotomie. Un homme de 24 ans est également décrit dans la littérature médicale. Il présente un profond trouble de l'apprentissage.

Un homme de 26 ans a été décrit comme ayant un QI faible, mais son trouble d'apprentissage ne s'est pas aggravé avec le temps. On lui a diagnostiqué un TSA dans son enfance, mais ces caractéristiques ont disparu avec le temps. Il maîtrise la marche et l'ataxie dont il souffrait lorsqu'il était plus jeune s'est atténuée avec le temps. Il est épileptique. Son neveu de 20 ans est également décrit : il n'est pas atteint d'autisme mais souffre d'épilepsie, bien que moins sévère que son oncle (Van Esch 2005 ; Friez 2006 ; Echenne 2009).

## Pourquoi cela s'est-il produit ?

Une prise de sang pour vérifier les chromosomes des deux parents est nécessaire pour déterminer la raison pour laquelle la duplication Xq28 s'est produite. Dans la majorité des cas, un garçon hérite de la duplication Xq28 de sa mère (un porteur) qui n'est pas du tout ou peu affectée par la duplication. Dans certains cas, la duplication Xq28 s'est produite alors que les deux parents avaient des chromosomes normaux. Le terme utilisé par les généticiens pour désigner cette situation est *de novo* (dn), qui signifie "nouveau". On pense que les duplications *de novo* de Xq28 sont dues à une modification survenue lors de la formation des spermatozoïdes ou des ovules des parents, ou peut-être lors de la formation et de la copie des premières cellules après l'union de l'ovule et du spermatozoïde.

Certaines duplications de Xq28 sont accompagnées d'une perte de matériel d'un autre chromosome. Il peut s'agir d'une modification *de novo* ou du résultat d'un réarrangement des chromosomes de l'un des parents. Il s'agit généralement d'un réarrangement connu sous le nom de [translocation équilibrée](#), dans lequel du matériel a été échangé entre les chromosomes. Étant donné qu'aucun matériel important sur le plan génétique n'a été perdu ou déplacé, il n'y a pas de risque de voir apparaître des conséquences sur la santé de l'individu. Le parent ne présente donc généralement aucun problème clinique ou de développement, bien qu'il puisse avoir des difficultés de fertilité ou de procréation.

Chez quelques personnes, les cellules contenant le chromosome avec une duplication Xq28 coexistent avec des cellules présentant un nombre et une disposition de chromosomes normaux. Ce phénomène est connu sous le nom de **mosaïcisme** et survient généralement après la fécondation. Le mosaïcisme peut atténuer l'impact de la duplication.

Que la duplication soit héritée ou *de novo*, ce qui est certain, c'est qu'en tant que parent, il n'y a rien que vous ayez fait ou non pour provoquer la duplication du chromosome Xq28 et rien que vous auriez pu faire pour l'empêcher de se produire. Aucun facteur environnemental, alimentaire, professionnel ou lié au mode de vie n'est connu pour provoquer ces modifications chromosomiques. Personne n'est à blâmer lorsque cela se produit et personne n'est en faute, il n'y a aucune raison pour que quiconque se sente coupable.

## Cela peut-il se reproduire ?

La possibilité d'avoir une autre grossesse avec une duplication Xq28 dépend des chromosomes des parents. Si aucun des deux parents n'est porteur de la duplication lors de l'analyse de leurs cellules sanguines, il est très peu probable que la duplication se reproduise. Toutefois, si la mère est porteuse, le risque d'avoir un autre garçon atteint est de 25 % à chaque grossesse et le risque d'avoir une fille porteuse est de 25 %. Étant donné que les filles porteuses présentent généralement une inactivation biaisée, ce qui entraîne l'inactivation de la duplication de Xq28, les filles ne sont le plus souvent pas affectées par la duplication. Si un parent présente un réarrangement chromosomique impliquant Xq28, la possibilité d'avoir d'autres grossesses affectées est fortement accrue. Il est très peu probable que le père soit porteur de la duplication sans le savoir puisque, dans la plupart des cas, il sera affecté par sa duplication. Dans le cas des duplications *de novo*, il est possible que la mère présente un mosaïcisme et ne porte donc le chromosome X dupliqué que dans ses ovules (ou seulement dans certaines de ses cellules, dont une partie des ovules). Étant donné que ce type de mosaïcisme ne peut être exclu dans les cas *de novo*, on considère que le risque pour les grossesses ultérieures dans les cas *de novo* se situe entre un et deux pour cent. À ce jour, aucun cas d'homme transmettant une duplication contenant le gène MECP2 n'a été rapporté. Cela s'explique par le fait que, pour autant que l'on sache, tous les garçons/hommes porteurs de la duplication présentent le syndrome de duplication du gène MECP2.

Les parents doivent avoir la possibilité de rencontrer un conseiller génétique pour discuter de leurs risques spécifiques de récurrence et des options de diagnostic génétique prénatal et préimplantatoire (DPI). Le DPI nécessite le recours à la fécondation *in vitro* et à la biopsie embryonnaire, et seuls les embryons sains sont transférés dans l'utérus de la mère. Si les parents choisissent de concevoir naturellement, les options de diagnostic prénatal comprennent le prélèvement de villosités choriales (PVC) et l'amniocentèse pour tester les chromosomes du bébé. Pour une duplication Xq28 ou MECP2, un test spécifique appelé MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification) peut être effectué pour déterminer si le bébé est porteur de la duplication. Les tests sont généralement très précis, bien que tous ces tests ne soient pas disponibles dans toutes les régions du monde.

## Recherches en cours concernant Xq28

La région q28 du chromosome X est connue pour sa densité génétique (elle contient plus de 100 gènes) et est étudiée depuis plus de 30 ans. Un grand nombre de syndromes liés à l'X (syndromes dont on sait qu'ils sont causés par une modification du contenu en ADN du chromosome X) ont été cartographiés dans cette région et les gènes responsables de ces syndromes ont été identifiés. L'utilisation de techniques moléculaires telles que la CGH et la FISH a permis de détecter des microduplications qui étaient auparavant indétectables avec les anciennes techniques. Cela a permis de définir plus précisément les points de rupture chromosomique (là où la modification de l'ADN s'est produite), ce qui a permis aux chercheurs d'identifier les régions du chromosome qui sont en corrélation avec les différentes caractéristiques cliniques des différentes maladies. La taille et la position des morceaux d'ADN dupliqués de Xq28 identifiés jusqu'à présent varient énormément, d'une petite duplication de 4,88 kb (4880 paires de bases) à une plus grande région dupliquée de 155,27 Mb (1Mb équivaut à 1.000.000 de paires de bases).

En examinant les dernières bases de données sur le génome, de nombreuses duplications différentes de Xq28 ont été identifiées, dont plus de 100 contiennent le gène [MECP2](#).

Bien que de nombreuses recherches soient menées sur le gène [MECP2](#), on sait qu'un certain nombre d'autres gènes sont inclus dans des duplications plus importantes, ce qui peut contribuer à l'apparition de divers symptômes (voir le diagramme de la page 22). La duplication du gène [RAB39B](#) a été associée à des difficultés d'apprentissage et/ou à une déficience intellectuelle ainsi qu'à des troubles du comportement (Vanmarsenille 2014 ; Giannandrea 2010 ; El-Hattab 2011 & 2015). [GDI1](#) a également été identifié comme un gène responsable de troubles des apprentissages (Bienvenu 1998 ; Clayton-Smith 2009 ; Vandewalle 2009), mais la ou les conséquences d'une duplication de [GDI1](#) ne sont pas encore connues. [IKBK](#) a été lié à une variété de syndromes distincts, y compris l'immunodéficience mais pas la déficience intellectuelle. [L1CAM](#) (L1 cell adhesion molecule) a été identifié comme un gène lié à la déficience intellectuelle et à la spasticité (une tension inhabituelle des muscles ; del Gaudio 2006 ; Stumpel 2015).

Il a été démontré que les garçons qui présentent également une duplication du gène [FLNA](#) (Filamine A) courent un risque de pseudo-obstruction intestinale (un trouble du système digestif qui affecte le mouvement des aliments dans les intestins).

On signale une petite duplication qui inclut les gènes [H2AFB](#), [F8A](#), [FUND](#), [MTCP1NB](#), [MTCP1](#), [BRCC3](#), [VBP1](#), [RAB39B](#) et [CLIC2](#) (mais pas [MECP2](#)).

qui a été identifié chez des hommes ayant des difficultés d'apprentissage et/ou une déficience intellectuelle qui partagent des difficultés comportementales et des traits faciaux caractéristiques. On pense que les femmes sont affectées dans une moindre mesure (El-Hattab 2015).

[AFF2](#) et [FMR1](#) (un gène situé juste à la limite de Xq28 dans la bande adjacente Xq27.3) sont tous deux associés au syndrome de l'X fragile lorsqu'une mutation se produit dans l'un de ces gènes. Les enfants atteints du syndrome de l'X fragile peuvent présenter des difficultés d'apprentissage et/ou une déficience intellectuelle, un autisme et, dans certains cas, des crises d'épilepsie. Les effets possibles d'une duplication de l'un ou l'autre de ces gènes ne sont pas encore bien compris.

Chromosome X



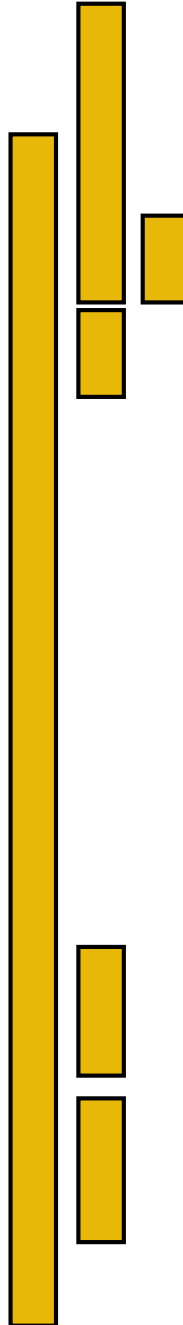
position du pb

148 Mb  
149 Mb  
150 Mb  
151 Mb  
152 Mb  
153 Mb  
154 Mb  
155 Mb

gènes

FMR1  
AFF2  
IDS  
TMEM185A  
MAMLD1  
MTM1  
HMGB3  
VMA21  
NSDHL  
L1CAM  
MECP2  
FLNA  
GDI1  
IKBKG  
DKC1  
H2AFB  
F8  
FUNDC2  
MTCP1  
BRCC3  
VBP1  
RAB39B  
CLIC2  
TMLHE

exemples de duplications



Ce diagramme a été généré à l'aide de Human genome build GRCh37/ hg19 qui a été publié en février 2009. Si votre rapport génétique a été publié avant cela (par exemple hg18) ou après la publication de ce guide (par exemple hg38), la position de votre duplication peut avoir légèrement changé. Tous les gènes ne sont pas représentés.

Il est important de se rappeler que si l'identification du ou des gènes responsables de certaines caractéristiques d'une duplication Xq28 est intéressante et peut contribuer à orienter les études futures, elle ne conduit pas directement à une amélioration immédiate du traitement. En outre, même si le gène supposé responsable est présent dans un nombre de copies supérieur au nombre attendu, cela ne signifie pas toujours que la ou les caractéristiques associées seront présentes. D'autres facteurs génétiques et environnementaux jouent souvent un rôle dans la détermination de la présence ou de l'absence d'une caractéristique clinique particulière.

## Progrès récents de la recherche

Récemment, un article de recherche décrivant l'antagonisation de MECP2 chez des souris adultes symptomatiques grâce à la thérapie génique a été publié (Sztainberg 2015). Il a été démontré que les souris présentaient une réduction de la protéine MECP2 à des niveaux normaux après le traitement. Les crises ont cessé et les symptômes d'hypoactivité (diminution de l'activité), d'anxiété et de comportement social anormal ont été résolus. La thérapie génique sur des cellules prélevées sur des patients atteints du syndrome MECP2 a également permis de corriger les niveaux de MECP2. Cette recherche a montré des premiers pas prometteurs vers la possibilité future d'inverser le dysfonctionnement neurologique après l'apparition des symptômes. Dans une autre étude très récente, des cellules souches dérivées d'échantillons de peau de patients présentant une duplication Xq28 incluant MECP2 ont été générées et différenciées en neurones. Ces cellules présentaient des anomalies claires dans leur apparence et leur comportement fonctionnel. Ces anomalies ont été réversibles après un traitement avec un composé qui modifie l'activité du gène (Nageshappa 2016).

## Autres familles

Certaines familles trouvent utile de rejoindre des groupes de soutien afin d'obtenir des informations et des conseils ou simplement de discuter avec d'autres familles dont l'enfant présente une duplication du gène Xq28 ou des problèmes d'apprentissage, sociaux ou médicaux similaires. Vous trouverez des informations concernant ces groupes sur la dernière page de ce livret. Unique gère également un "café" privé sur Facebook.

## Commentaires et conseils de nos membres

« Restez positif et concentrez-vous sur les bons jours. Essayez de vous accorder des moments de répit pour recharger vos batteries. »

« C'est un très long voyage. Le parent devra parfois s'absenter de son travail et s'occuper de son enfant 24 heures sur 24, 7 jours sur 7, et se rendre chez le médecin ou à l'hôpital au moins une fois par semaine. »

« Il peut être assez effrayant de lire toutes ces informations et ces témoignages, et vous vous inquiétez souvent de ce qui peut arriver ou non à votre enfant, mais il est important de rester concentré sur les réalisations de votre enfant et de les célébrer.

« Chaque enfant est unique, même s'il a reçu ce diagnostic. »

Toutes ces informations sont extrêmement utiles mais, laissez-vous avant tout guider par votre enfant. Si certains traits sont associés au diagnostic, d'autres ne le sont pas forcément. La comparaison peut être dangereuse. Ne cessez jamais de défendre votre enfant, les parents savent mieux que quiconque ce dont leur enfant a besoin. Profitez de tous les moments, petits et grands, et essayez de ne pas vous laisser submerger par la surmédicalisation. »

## Soutien et information



Understanding Chromosome & Gene Disorders

### Rare Chromosome Disorder Support Group

(Groupe de soutien pour les troubles chromosomiques rares)

The Stables, Station Rd West, Oxted, Surrey. RH8 9EE. UK

Tel : +44(0)1883 723356

info@rarechromo.org | www.rarechromo.org

Rejoignez UniquE pour des liens familiaux, des informations et du soutien en anglais.

UniquE est une organisation caritative sans financement public, qui vit entièrement de dons et de subventions. Si vous le pouvez, veuillez faire un don via notre site web à : [www.rarechromo.org/donate](http://www.rarechromo.org/donate) Aidez-nous à vous aider !

### Groupes de soutien et sites web

<https://mecp2duplicationuk.org.uk> [www.mecp2duplication.com](http://www.mecp2duplication.com) <https://mecp2d.org/>

Une fondation familiale basée aux États-Unis qui soutient la communauté du syndrome de duplication de la protéine MECP2 et un registre spécifique au syndrome.

<https://www.facebook.com/groups/mecp2families>

Un groupe Facebook de discussion familiale sur le syndrome de duplication de la protéine MECP2 qui relie des centaines de membres de familles d'enfants et d'adultes atteints du syndrome de duplication de MECP2. <https://mecp2.wordpress.com>

<http://www.facebook.com/Blake-McMillan-Mecp2-Duplication-Syndrome-226615617485039/>

[www.vanwrightfoundation.org](http://www.vanwrightfoundation.org) <http://www.reverserett.org.uk> [www.rsrt.org](http://www.rsrt.org)

<https://curemds.com> <http://www.duplication-mecp2.fr> <http://duplicacionmecp2.es>



UniquE mentionne les panneaux d'affichage et les sites web d'autres organisations pour aider les familles qui cherchent des informations. Cela ne signifie pas que nous approuvons leur contenu ou que nous en assumons la responsabilité. Ce dépliant ne remplace pas un avis médical personnel. Les familles doivent consulter un clinicien médicalement qualifié pour toutes les questions relatives au diagnostic, à la gestion et à la santé. Les informations sont considérées comme étant les meilleures disponibles au moment de la publication. En 2010, il a été compilé par UniquE et revu par le Dr Damien Sanlaville, Hospices Civils de Lyon, France ; le professeur Dian Donnai, Université de Manchester, Royaume-Uni et le professeur Maj Hultén BSc, PhD, MD, FRCPath, professeur de génétique de la reproduction, Université de Warwick, Royaume-Uni. En 2016, il a été mis à jour par UniquE (AP) et revu par le professeur Hilde Van Esch, Centre de génétique humaine, Hôpital universitaire de Louvain, Belgique.

Version 1 2010 (SW), version 2 2016 (AP).

Copyright © UniquE 2021

Groupe de soutien pour les troubles chromosomiques rares  
Enregistrée en Angleterre et au Pays de Galles

Numéro de charité 1110661  
Numéro d'entreprise 5460413