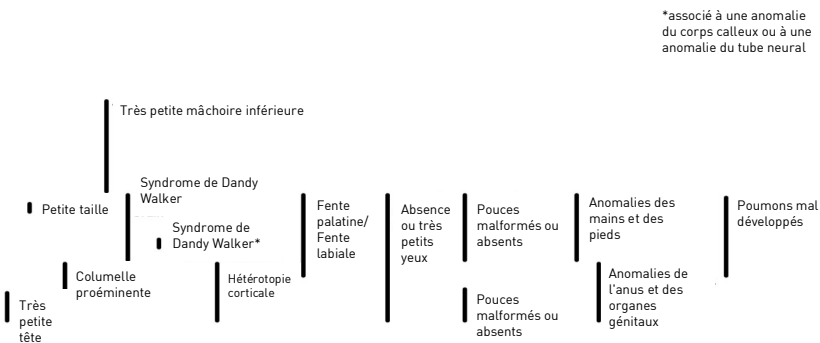


Mise à jour de la carte phénotype-génotype 13q21.1qter

Le diagramme est adapté à partir d'un article de l'American Journal of Medical Genetics A 149A: 894-905 2009 et est imprimé avec l'aimable autorisation du Docteur Margarita Stefanova.



Unique publie 3 autres livrets sur les délétions 13q, délétions 13q incluant RB1; les différentes délétions 13q, les délétions interstitielles distales 13q.



Rare Chromosome Disorder Support Group,
 PO Box 2189, Caterham, Surrey CR3 5GN, UK
 Tel/Fax: +44(0)1883 330766
 info@rarechromo.org | www.rarechromo.org

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

Valentin APAC

52, la Butte Eglantine, 95610 ERAGNY
 Tel/Fax +33 (0) 1 30 37 90 97

contact@valentin-apac.org | www.valentin-apac.org
 Association loi 1901 à but non lucratif, n° W953000999 enregistrée
 auprès de la sous-préfecture de Pontoise -France

Ce livret d'information ne se substitue pas à un conseil médical personnel. Les familles devraient consulter un clinicien spécialisé dans tous les domaines en relation avec ce diagnostic génétique, pour la prise en charge médico-sociale.

À l'heure où nous publions, cette information est sans doute la meilleure disponible et le contenu de ce livret a été vérifié par le Professeur Dorothy Warburton, professeur en génétique clinique et développement, à l'Université de Columbia, New York, USA et par le Professeur Maj Hulthen, professeur en génétique médicale, à l'University de Warwick, UK 2006. Révisée en juillet 2009.

La version française réalisée par Valentin APAC a été vérifiée par le Dr Flori, généticienne au Centre Hospitalier Universitaire de Hautepierre à Strasbourg. 2013

Copyright © Unique 2006, 2009, 2013

Rare Chromosome Disorder Support Group Charity Number 1110661
 Registered in England and Wales Company Number 5460413

Délétions de la région 13q terminale



rarechromo.org

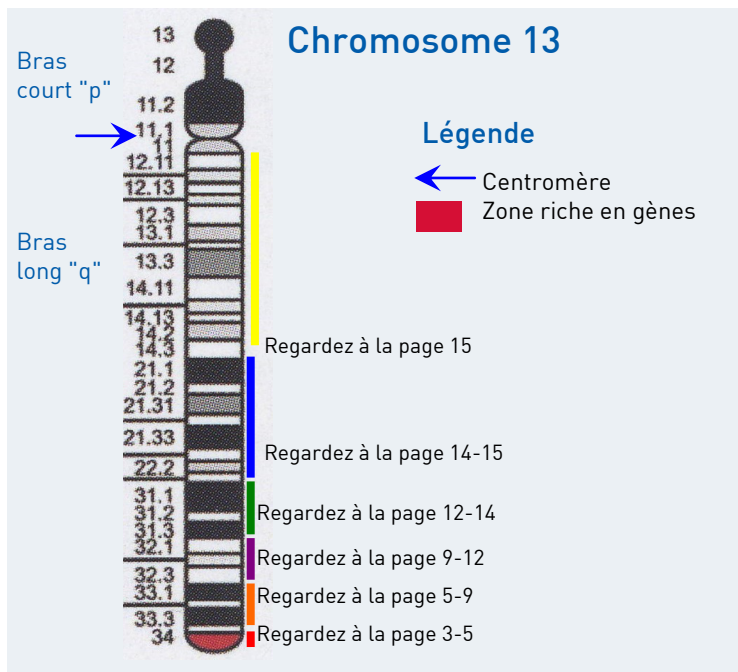
Sources et références

Le texte comporte des références de publications médicales. Les auteurs et les dates de publication sont notés pour vous permettre de chercher les résumés ou les articles originaux dans PubMed sur Internet. Si vous le voulez, vous pouvez obtenir ces articles par Unique. Les références à la base de données Unique et au questionnaire adressé aux familles de Unique sont désignées par un U.

La délétion du bras long du chromosome 13 est une pathologie génétique rare en rapport avec une perte de matériel génétique de l'un des 46 chromosomes. La perte de matériel chromosomique augmente le risque de malformations à la naissance et de retard dans le développement et la croissance de l'enfant. Le tableau clinique des délétions 13q est très variable et dépend principalement de la quantité de matériel chromosomique perdue et de la localisation de la délétion. Les chromosomes sont des structures microscopiques situées dans le noyau des cellules et qui contiennent l'information génétique. Leur taille est variable et, en dehors des chromosomes sexuels (XX pour une fille et XY pour un garçon), ils sont numérotés de 1 à 22, du plus grand au plus petit. Chaque chromosome a un bras court (p) et un bras long (q). Dans une délétion 13q, le matériel génétique perdu concerne le bras long d'un chromosome 13. Dans cette brochure, vous trouverez l'expérience de personnes chez lesquelles la région terminale du chromosome 13 a été perdue : cette délétion peut résulter d'une simple cassure du bras long ou d'une cassure du bras long suivi d'un recollement entre le bras long et le bras court à l'origine d'un anneau, ou encore de la liaison de la région cassée avec un autre chromosome réalisant ce que l'on appelle une translocation.

Quelle est la fréquence des délétions 13q?

Plus de 140 cas ont été rapportés dans la littérature médicale et, au moment où ces données ont été collectées en 2006, Unique comptait plus de 100 patients avec une délétion 13q et Valentin APAC comptait 17 familles. Unique et Valentin APAC peuvent aider les familles qui le souhaitent à rentrer en contact avec d'autres familles.



séparer entièrement en 2 hémisphères. On peut aussi observer un défaut au niveau du crâne par lequel le tissu cérébral va s'extérioriser, un défaut de formation de la voûte crânienne ou encore un défaut de fermeture du tube neural. Une hydrocéphalie peut se développer avec un excès de liquide dans les ventricules.

Chez les enfants les plus sévèrement touchés, le cerveau ne se développe pratiquement pas (Kucerova 1975 ; Cuschieri 1977 ; Niikawa 1979 ; Moore 1988 ; Brun 1995 ; Chen 1996 ; Gershoni-Baruch 1996 ; Lam 1998 ; Grindel 1999). Une maladie de Hirschsprung peut être observée dans la délétion 13q22. Dans cette affection, les cellules nerveuses qui contrôlent les contractions qui font avancer les selles dans les intestins sont absentes (Kiss 1989). Les reins peuvent aussi être touchés (Gershoni-Baruch 1996).

Unique compte 3 patients porteurs de cette délétion (Valentin APAC compte 5 patients avec la zone 13q2) : bien que tous soient atteints d'un handicap significatif, ils font des progrès. Une fille a un déficit auditif et une anomalie de l'œil droit qui affecte sa vision ; elle a des difficultés alimentaires et sa prise de poids est lente ; à 3 ans, elle commence à s'exprimer par des signes et par des sons, et a l'occasion d'aller en garderie. Une autre fille a une bonne vision, mais un sévère déficit auditif neurosensoriel. Elle ne peut pas téter correctement et elle est nourrie par gastrostomie. Elle a été opérée avec succès pour une encéphalocèle (hernie du cerveau au niveau de la boîte crânienne) et pour une occlusion intestinale. Deux filles qui ont eu une puberté prématurée ainsi que deux autres sont très prédisposées aux infections et, plus particulièrement, aux infections des voies respiratoires. Une troisième fille a une petite tête et une anomalie du vermis cérébelleux (structure en forme de conduit étroit entre les deux lobes du cervelet, située à la base du cerveau et jouant un rôle important dans le mouvement et la coordination) ; elle n'a aucune autre anomalie cérébrale évidente et avait à la naissance une vision normale. Bien qu'elle ait un retard de développement, elle communique, elle exprime ses sentiments et s'amuse. Son problème le plus important a été sa croissance statur pondérale.

Point de cassure entre 13q11 et 13q14.3

Au moment de la rédaction de ce document, Unique n'a pas de patient avec une délétion 13q aussi étendue, mais l'observation d'un enfant de 8 ans a été décrite dans la littérature avec une délétion 13q12 en mosaïque. Cela signifie que certaines de ses cellules ont un caryotype normal alors que d'autres cellules ont cette grande délétion du chromosome 13. La patiente avait beaucoup de signes typiques d'une délétion 13q : absence du 5^{ème} doigt de la main droite, raccourcissement important du pouce et du 5^{ème} doigt de la main gauche, implantation basse de ses cheveux, zones chauves et grandes oreilles avec les lobes retournés. Elle avait une petite encéphalocèle (hernie du cerveau à travers un défaut de la boîte crânienne). À la naissance, la patiente avait une luxation des hanches ; elle a appris à marcher, mais se sert d'un fauteuil roulant pour l'extérieur. Elle ne parle pas du tout, mais elle est très sociable, peut exprimer ce qu'elle aime ou n'aime pas et a un sens de l'humour débordant avec les gens qu'elle connaît bien. À l'âge de 9 ans sont apparues des crises d'épilepsie (Bamforth 1997). Une délétion 13q13 en mosaïque a été mise en évidence chez un fœtus après une échographie pratiquée vers la 20^{ème} semaine d'aménorrhée. Il y avait à l'échographie une dilatation des ventricules cérébraux, une petite encéphalocèle, une absence de globe oculaire droit, une fente palatine, des pieds-bots, une hypertrophie du cœur et des organes génitaux anormaux avec un pénis, mais sans scrotum (Smith 2005).

et il n'y a souvent qu'un seul pli de flexion au niveau du doigt. Les os du métacarpe qui relie le poignet au 4^{ème} ou au 5^{ème} doigt peuvent fusionner et le 5^{ème} doigt ou le 5^{ème} orteil peuvent manquer ou être très petits. Des chirurgiens spécialisés peuvent reconstruire la main et permettre à l'index de jouer le rôle du pouce (Le Brun 1993 ; Grindel 1999 ; Rodriguez d'Alba 1999).

Audition

Le garçon a une perte auditive de 70 décibels et il a des conduits auditifs très étroits. Il porte des prothèses auditives. Une des filles a une audition normale mais une autre a une audition diminuée.

Vision

La vision est touchée chez tous les enfants. Les yeux peuvent être petits, avec de petites cornées. Une fille a eu un décollement de la rétine et on s'interroge pour savoir si le garçon voit : la rétine et le nerf optique ne sont pas bien développés et il a une anomalie du développement de l'œil. Sous traitement, sa vue continue à s'améliorer. L'autre fille est myope et son strabisme a été corrigé chirurgicalement (Wilson 1984 ; Karimi-Nejad 1998 ; U).

« J est la personne ou l'enfant le plus doux que je n'ai jamais rencontrée. »

« K est frustré de ne pas être compris et il mord, tire des cheveux et crie. »

Alimentation et repas

Les enfants de Unique ont eu de grandes difficultés alimentaires et digestives. L'allaitement était impossible chez un garçon porteur d'une fente palatine, mais il a appris à boire au biberon avec une tétine spéciale de type Haberman. Son appétit est resté léger et la prise de liquide peu épais étant toujours difficile, il a fallu, à l'âge de 4 ans, les épaissir et lui donner du pain, des aliments mous ou de la purée. Une fille a initialement été nourrie avec du lait maternel dans un biberon avec une tétine orthodontique, mais elle n'aimait pas boire à la tasse et il a été nécessaire de mettre en place, à l'âge de 6 ans, une gastrostomie pour l'alimenter.

« Il aime jouer avec d'autres personnes, particulièrement les enfants. Il aime la musique, la natation, se pelotonner et ses jouets. »

« Elle va à Rainbow avec une aide personnalisée. Elle aime la musique, la TV, jouer avec le reflet des carillons et les jouets bruyants et s'amuser avec d'autres personnes. »



18 mois, avec une délétion 13q21.2

Délétion en q21 ou q22.

Dans l'expérience de Unique, la perspective d'avenir pour les personnes ayant une délétion en 13q21 ou 13q22 peut être nettement supérieure à celle suggérée par la littérature médicale. En plus de toutes les anomalies caractéristiques associées aux petites délétions 13q, la littérature suggère que, chez beaucoup de patients, la grande taille de la délétion a un effet notable sur le développement du cerveau et du système nerveux central. Des conséquences sur le cerveau peuvent également être observées quand la délétion est plus petite, avec une cassure en 13q31. Le cerveau lui-même peut être petit et le cerveau antérieur peut ne pas se

Délétion en q34

Les personnes ayant une délétion dans la région 13q34 ont perdu une quantité relativement faible de matériel génétique de la partie terminale du chromosome.

D'après les données de la littérature médicale, les conséquences d'une petite délétion dont le point de cassure est en 13q34 peuvent être très variables, allant d'une absence de retard du développement à un retard sévère.

Certaines personnes sont en très bonne santé et leur aspect physique n'est pas différent de celui des autres personnes de la population générale. D'autres ont un visage facilement reconnaissable et des traits caractéristiques de la délétion 13q qui comportent :

- à la naissance, une absence de cuir chevelu laissant une partie du crâne, à distance des fontanelles, non recouverte (ulcération du scalp) mais qui peut éventuellement être recouverte ultérieurement,
- des plages de calvitie,
- une communication inter-auriculaire (CIA) ou une communication inter-ventriculaire (CIV) qui peuvent se fermer spontanément ou nécessiter une intervention,
- un hypospadias (orifice du pénis en dessous de sa place habituelle),
- une diminution des taux sanguins des facteurs de coagulation VII et X, insuffisante néanmoins pour provoquer des hématomes ou des hémorragies,
- des malformations des vertèbres (hémivertèbres) pouvant être à l'origine d'une déviation de la colonne vertébrale qui peut exister dès la naissance ou se développer par la suite.

Il peut exister également une microcéphalie (petite tête) et un lymphoedème (quantité anormale de la lymphe dans les tissus, provoquant un oedème) (Pfeiffer 1982 ; Flint 1995 ; Fryns 1995 ; Brewer 1999).

Unique compte actuellement 6 patients porteurs d'une délétion 13q34, 2 adultes et 4 enfants, dont le plus âgé a 33 ans et le plus jeune 2 ans. (Valentin APAC compte 3 patients).

Deux de ces patients ont une délétion isolée de la région 13q34; chez les autres patients, il y a, à l'extrémité du bras long du chromosome 13, du matériel provenant des chromosomes 3, 4, 12 ou 20 qui pourrait être responsable, chez eux, d'autres manifestations pathologiques que celles qui sont liées à la délétion du chromosome 13. D'après les parents, les manifestations sont en général modérées et varient d'un enfant à l'autre. Un déficit auditif est le seul signe commun à 2 enfants dont l'un d'eux avait des conduits auditifs très étroits ; d'autres signes ne sont présents que chez un seul enfant : anomalie de la rétine à type d'hamartome combiné de l'épithélium pigmentaire et de la rétine, doigts et orteils supplémentaires, forme de pied inhabituelle, organes génitaux

Taux sanguins faibles des facteurs de coagulation VII et X

La coagulation sanguine résulte d'une réaction en chaîne rapide impliquant 20 protéines différentes (facteurs de coagulation) qui se trouvent dans le sang. Si certains facteurs sont absents ou à une faible concentration, la réaction en chaîne ne se déroule pas normalement.

Comme les gènes des facteurs VII et X sont situés dans la bande 13q34, lorsqu'ils sont perdus, les enfants ont un risque hémorragique plus important ; ces hémorragies peuvent être infracliniques (non apparentes) mais quand les taux du facteur VII sont très bas, il peut se produire des saignements de nez qui sont fréquents, des hémorragies internes et une anémie. Ces troubles peuvent être corrigés par des facteurs de la coagulation et par du fer en cas d'anémie (Pfeiffer 1982 ; Battin 1988 ; Hewson 2002).

« La prise de poids était rapide entre 1 et 4 ans, dans la moyenne ou légèrement au-dessus entre 4 et 14 ans et à nouveau rapide entre 14 et 20 ans. »

petits jusqu'à la puberté, petits reins, hernies inguinale et ombilicale, luxation congénitale des hanches, strabisme.

Taille et croissance

D'après les données de Unique, les enfants ont à la naissance un poids et une taille comparables à ceux

des nouveau-nés non porteurs de l'anomalie chromosomique. Les poids de naissance des enfants de Unique varient de 2790 g à 4195 g. Ensuite la croissance est stable et même l'enfant né avec le plus petit poids de naissance était plutôt grand à l'âge de 8 ans. Un des adultes mesure 190 cm ; les 2 adultes sont corpulents pour leur taille.

Apprentissage

Une très petite perte de matériel chromosomique en 13q peut avoir des effets très différents sur les capacités d'apprentissage. Voici 4 exemples de patients rapportés par Unique :

- À 2 ans, performances comparables à celles d'un enfant de 9 mois.
- À 7 ans, performances d'un enfant de 5 ans dans les différents domaines des apprentissages, scolarisation en section spécialisée.
- À 15 ans, sévères difficultés d'apprentissage, capacité à reconnaître les noms écrits et à copier certains mots.
- À 23 ans, capacité de lecture de certains sujets dans des journaux et des revues ; capacité à écrire des mots avec aide pour l'orthographe et utilisation d'un ordinateur pour les lettres. Excellente mémoire, bon sens de l'orientation, mais faible capacité de concentration. Fréquentation d'une école spécialisée jusqu'à 18 ans puis formation professionnelle jusqu'à 21 ans ; actuellement dans un centre pour adultes.

Discours et langage

En général, les conséquences sur le discours et le langage sont le reflet des capacités d'apprentissage de l'enfant. Tous les patients de Unique pour lesquels nous avons des informations parlent, mais certains ont un discours confus et difficile à comprendre.

- Un enfant de 2 ans parle déjà.
- Un enfant de 7 ans construit des phrases de 4 ou 5 mots. Elle a commencé à parler à l'âge de 4 ans. Elle a parfois du mal à se faire comprendre et les informations doivent lui être expliquées plusieurs fois pour qu'elle arrive à les comprendre.
- À 16 ans, une patiente parle et se fait comprendre par sa famille. Elle est frustrée par le fait que des personnes qui ne la connaissent pas ne puissent la comprendre.
- Un patient de 23 ans communique bien et est facilement compris. Sa façon de s'exprimer est correcte depuis l'âge de 2 ans, même si sa capacité de compréhension est moins bonne que son langage. Il a une bonne prononciation.

« Il pose des questions longues et complexes et parfois n'attend pas la réponse à la question précédente. Parfois il a du mal à trouver les mots corrects, mais dans l'ensemble il est capable de s'exprimer. »

S'asseoir, être debout et bouger

Les informations données par Unique montrent que le développement moteur des enfants n'est que très légèrement retardé : les enfants rapportés par Unique se sont retournés pour la 1^{ère} fois entre 6 et 9 mois ; ils se sont assis sans aide entre 9 et 12 mois et ont fait leurs premiers pas pendant leur 2^{ème} année. Une des enfants a eu des troubles

Apparence

Les enfants sont nés avec une tête de petite taille, mais après l'âge de 4 ans, le périmètre crânien était en rapport avec le poids et la taille. Chez une fille, les os du crâne se sont soudés précocement.

Taille et croissance

Les enfants de Unique avaient un poids normal à la naissance, entre 3175 g et 4500 g. Ils ne sont pas particulièrement petits et ne reçoivent pas de traitement pour augmenter leur taille. À l'âge de 4 ans, les parents d'un garçon pensaient qu'il avait une taille de 10 à 15 % inférieure à celle d'un garçon du même âge qui avait un caryotype normal. Une fille est grande et filiforme et a seulement eu un problème de prise de poids.

Étude

Les enfants sont capables de reconnaître et de se souvenir des personnes, bien qu'ils ne puissent pas l'exprimer oralement. Un enfant est en maternelle ordinaire avec une aide personnalisée, un autre est en école spécialisée. Un troisième enfant a fini sa scolarité.

« Leurs difficultés d'apprentissage sont considérées comme sévères. Son amour de la vie l'aide à apprendre. »

« Être têtue et déterminée l'aide à apprendre. »

Élocution et langage

Les enfants communiquent avec des sons, des expressions du visage et des gestes aussi bien que par des signes. À 7 ans, une fille utilise des mots simples. Sa mère dit qu'elle est très frustrée par son incapacité à avoir une élocution intelligible.

Il y a une différence énorme entre ce qu'elle comprend (90 %) et ce qu'elle dit. Il comprend beaucoup plus que nous ne le pensons.

S'asseoir, se tenir debout, se déplacer

À 19 mois, un garçon était capable de se retourner et, à 2 ans, il commençait à se tenir assis à table. Une fille a pu s'asseoir à 3 ans et, à 7 ans, elle rampait pour atteindre ses jouets et marchait dans un trotteur avec un soutien du tronc et du bassin.

Problèmes médicaux

Deux enfants avaient un problème cardiaque à la naissance. Un garçon a été opéré à l'âge de 2 ans en raison de la persistance d'un canal artériel ; il avait aussi des valves cardiaques anormales et une communication interauriculaire. La fille avait une communication interauriculaire et une communication interventriculaire qui ont été fermées chirurgicalement au cours de sa 2^{ème} année. Le garçon avait une hydrocéphalie, mais n'a pas eu besoin de traitement. Les deux enfants ont eu plus d'infections respiratoires que les autres enfants ou sont plus malades quand ils sont enrhumés. La fille a aussi plusieurs allergies. Elle porte un corset pour contrôler sa scoliose, des séparateurs d'orteil, pour redresser ses orteils qui se chevauchent ainsi que des attelles pour empêcher ses pieds de se tourner vers l'intérieur. Les hanches luxées et les pieds-bots ont été traités chirurgicalement.

Les mains et des pieds

On peut noter une malformation ou même une absence des pouces ou, moins souvent, des gros orteils lorsque la bande 13q32 est délétée, suggérant qu'un gène ou plusieurs gènes importants pour le développement des pouces et des orteils seraient localisés dans cette région. La phalange médiane du cinquième doigt peut parfois être plus courte

Audition

La plupart des enfants porteurs de cette anomalie chromosomique semblent entendre normalement. Cependant, un enfant a un déficit auditif fluctuant en raison d'otites séreuses. Deux autres enfants ont un déficit auditif permanent des deux oreilles ; chez l'un d'eux, il apparaît modéré d'un côté et sévère de l'autre alors qu'il est sévère des deux côtés chez l'autre enfant.

Vision

Quatre enfants de l'étude de Unique ont un problème visuel qui peut être relativement mineur comme un strabisme, dont la correction est plus lente qu'habituellement. Cependant, un enfant a des problèmes multiples associant des malformations des deux yeux, une cataracte et un décollement de la rétine.

Délétion en q31

« Il a un caractère très optimiste. C'est un garçon très heureux. Il dort bien et se réveille en gloussant. »

La littérature médicale montre que cette délétion a un effet notable sur la croissance avant et après la naissance, sur le développement moteur ainsi que sur les capacités d'apprentissage. En plus des éléments classiques de la délétion 13q (anomalies des organes génitaux qui sont parfois ambigus, antéposition et imperforation de l'anus, pouces peu développés ou manquants, pieds-bots), les signes les plus fréquemment décrits sont des problèmes visuels comme une cataracte ou une microphthalmie et des anomalies cérébrales comme une hydrocéphalie (Battin 1988 ; Vittu 1989 ; Brun 1993 ; Karimi-Nejad 1998 ; Schinzel 2001 ; Walsh 2001).

Unique recense actuellement trois patients, dont un adulte (Valentin APAC a 3 membres). Une fille a en plus une délétion partielle d'un chromosome 18 qui n'a aucun rapport avec la délétion 13q. Les manifestations observées chez le garçon sont typiques de cette anomalie chromosomique : il a une petite taille pour son âge, des bras courts, des mains petites, une absence de pouces ; on note également une fente labio-palatine bilatérale, un pied-bot avec une syndactylie des 4^{ème} et 5^{ème} orteils, une luxation des hanches et une persistance post-natale du canal artériel qui relie, chez le fœtus, l'aorte et l'artère pulmonaire. Enfin, le patient présente une surdité, une microphthalmie, une anomalie du développement du nerf optique et des mouvements rapides et involontaires des yeux (nystagmus).

Les 2 filles ont de nombreux signes typiques de la délétion 13q, l'une d'elle a une main botte radiale et une courbure de la colonne vertébrale. Elle a été opérée d'un décollement de la rétine et sa vision comme son audition ne sont pas satisfaisantes. Elle a de plus une fente labio-palatine bilatérale et une insuffisance rénale a été diagnostiquée chez elle à l'âge de 20 ans. L'autre fille a de très longs doigts, un chevauchement des orteils, des pieds plats et une incurvation de la colonne vertébrale. Elle a une myopie et un nystagmus, et elle avait à la naissance une imperforation du canal lacrymal. À la naissance également, l'anus était présent mais sa musculature était absente ; il était situé anormalement près du vagin, ce qui a été corrigé chirurgicalement. Elle a des problèmes sévères pour s'alimenter, car elle ne peut pas mâcher et elle a une sonde de gastrostomie. Elle a aussi de multiples problèmes d'allergie, notamment de l'asthme et de l'eczéma.

de l'équilibre et de la coordination quand elle a commencé à marcher.

Problèmes de santé

Une des enfants a un rein plus petit que l'autre, ce qui n'a pas de conséquence, mais conduit à un suivi régulier. Cette même enfant a tendance à faire des crises d'asthme quand elle est enrhumée. Un des adultes avait de petits organes génitaux jusqu'à la puberté. La taille adulte est normale. Deux enfants, qui ont une simple délétion de la partie terminale du chromosome sans ajout d'autre matériel chromosomique, ont facilement des hématomes. Un des adultes a de très grands pieds d'une forme atypique avec un premier orteil de petite taille. Il est né avec un orteil supplémentaire à chaque pied et un doigt supplémentaire à chaque main.

Audition

Deux enfants ont un déficit auditif. L'un n'entend pas du tout de l'oreille gauche et porte des prothèses auditives. L'autre a porté des prothèses auditives, mais à l'âge de 16 ans, il n'en a plus eu besoin.

Vue

Un enfant porteur d'une délétion en 13q34 a un hamartome combiné de l'épithélium pigmentaire et de la rétine ; sa rétine est plissée et contient des vaisseaux sanguins tortueux. La prévention des hémorragies peut se faire par cryothérapie.

Comportement

Les cas recensés par Unique ne sont pas assez nombreux pour démontrer que la délétion a des effets spécifiques sur le comportement. Voici 3 exemples :

- Un enfant de 7 ans a une grande confiance en lui et un comportement provocateur. Il peut brusquer les autres et se manifester bruyamment.
- Un patient de 16 ans est très heureux, affectueux et démonstratif. Il aime la routine et a besoin de se sentir en sécurité et d'être rassuré.
- Un comportement provocateur a commencé à se manifester chez un patient à l'âge de 14 ans. À 23 ans, son attitude s'est sensiblement améliorée, mais il peut encore avoir des accès de colère occasionnels quand il n'a pas ce qu'il veut. Le diagnostic d'autisme n'a jamais été posé formellement chez lui, mais il présente des troubles de type autistique. Il peut être provocateur et avoir des sautes d'humeur, mais il sait aussi se rendre très utile.

Autonomie

Aucun témoignage d'adulte vivant de façon indépendante n'est répertorié à Unique. Le patient de 23 ans vit chez ses parents au sein d'une communauté soudée et solidaire à laquelle il est capable d'apporter sa contribution. Il travaille dans un centre de jour pour adultes où il est peu payé. Il est capable de faire ses courses au supermarché et d'utiliser seul les transports en commun. Il ne conduit pas. Il passe un week-end sur trois dans un foyer d'accueil pour se ressourcer. Il aime la natation et le basket-ball qu'il pratique en club. Ses parents rapportent sa très grande gentillesse avec ses nièces et neveux ; il dit qu'il veut se marier.

Délétion en q33

Les conséquences de la perte de la bande 13q33 dépendent, au moins en partie, de la localisation des points de cassure qui est précisée par FISH ou par d'autres techniques de génétique moléculaire ; votre généticien vous expliquera ce point. En général, plus la bande perdue en 13q33 est grande, plus il y a de symptômes, même s'il n'y a pas de

corrélation absolue. La seule conséquence à retenir réellement est un retard du développement dont le degré est variable. La liste ci-après indique les manifestations rapportées dans la littérature médicale. Toutefois, tous les enfants ne sont pas touchés de la même manière : certains peuvent n'avoir qu'un ou deux symptômes caractéristiques alors que, chez d'autres patients, plusieurs organes peuvent être concernés. L'étude de Unique montre que, dans sa série, les patients sont moins atteints que ne le suggère la littérature médicale.

Les organes habituellement concernés par la délétion 13q33 sont la colonne vertébrale (vertèbres malformées), les mains avec des auriculaires anormalement courts, l'anus qui est parfois imperforé, les organes génitaux, les reins, le cœur, la tête qui est petite (microcéphalie), les oreilles qui sont souvent grandes avec des lobes charnus, et les yeux qui peuvent être malformés ou présenter des anomalies comme un colobome (qui évoque un trou de serrure dans l'iris) (Turleau 1978 ; Mucke 1983 ; Stoll 1998 ; Kuhnle 2000 ; Luo 2000).

La série d'Unique compte actuellement 6 patients avec une délétion 13q33 : quatre ont une simple délétion en 13q33, 13q33.2 ou 13q33.3 et un a un caryotype complexe avec du matériel surnuméraire provenant du chromosome 8 (Valentin APAC compte 5 patients avec une délétion en 13q33 et 13q33.2). Selon les informations données par les parents,



les enfants présentent des infections fréquentes ; trois ont une petite tête, deux ont un déficit auditif, deux ont des problèmes urinaires ou rénaux et deux ont un strabisme. Un des enfants présente une persistance du canal artériel (persistance après la naissance de l'organisation fœtale de la circulation sanguine qui, parfois, se corrige d'elle-même, mais qui peut aussi nécessiter une opération) ; on compte également une hernie inguinale et une anomalie de la rate qui ont toutes les deux été traitées chirurgicalement. Les manifestations décrites dans la littérature médicale ne se retrouvent que chez un seul des enfants recensés par Unique qui a facilement des hématomes,

des hémorragies (voir la délétion 13q34), ainsi qu'une position anormale de l'anus qui est près des organes génitaux (anus antéposé).

La littérature médicale rapporte le cas d'un enfant porteur d'une délétion 13q33.3 ; ce patient a un retard de croissance, mais ses capacités d'apprentissage ne sont pas sérieusement touchées. Il a une petite tête, une hypotonie (faible tonus musculaire) et un visage atypique avec de grandes oreilles implantées bas, un nez aplati, des yeux espacés, un petit menton, un front haut et large. Unique recense un patient qui présente une ambiguïté génitale, un déficit auditif important, des infections urinaires, une sensibilité aux infections, un strabisme, une petite tête, des hématomes fréquents, des saignements importants et une antéposition de l'anus ; il a également une hypotonie et des troubles autistiques.

La littérature médicale rapporte l'observation de trois garçons porteurs d'une délétion 13q33.2 ou 13q33. L'un d'eux présentait un défaut de fermeture du tube neural (myéломéningocèle), une petite tête, des yeux espacés et une ambiguïté sexuelle. Il avait aussi une vessie neurogène (perte du fonctionnement normal dû en partie à une atteinte neurologique), des testicules non descendus, une scoliose et une hydrocéphalie modérées, un retard de développement et de grandes difficultés d'apprentissage. Un autre garçon présentait lui aussi une anomalie des organes génitaux avec un petit pénis situé sous le scrotum dont l'orifice était placé en dessous et non au bout du pénis

modérées à sévères.

Élocution et langage

La variabilité des capacités d'apprentissage se retrouve dans l'acquisition du langage. L'étude de Unique montre que plus les enfants sont capables d'apprendre à parler et à acquérir un vocabulaire de mots simples, associé à des signes et à des gestes, plus ils réussissent à faire comprendre leurs besoins et leurs souhaits.

S'asseoir, se tenir debout, se déplacer

L'étude de Unique suggère que les enfants ont un retard particulièrement marqué dans leurs acquisitions. L'âge minimum auquel un enfant tient assis seul est de 7 mois ; l'âge maximum est de 24 mois, mais au moins un enfant ne pouvait se tenir assis seul à 5 ans. Si un garçon a marché à 2 ans, la plupart des parents disent que la marche a été acquise beaucoup plus tardivement chez leur enfant. Vers 4 ou 5 ans, quelques enfants marchent avec l'aide d'une personne ou d'attelles, mais ils auront toujours besoin d'un fauteuil pour des déplacements plus longs. À l'inverse, l'activité favorite d'une fille est le football.

Problèmes médicaux

■ Hanches

Des anomalies des hanches sont présentes chez 5 des 9 patients de Unique. Un garçon a une ostéoporose et une dysplasie secondaire de la hanche. Deux enfants ont eu besoin de chirurgie pour pouvoir marcher et deux autres sont actuellement en surveillance.

■ Cardiopathies

Cinq enfants étaient porteurs d'une cardiopathie qui a régressé spontanément dans quatre cas ; une intervention n'a été nécessaire que chez un seul enfant. Trois enfants étaient porteurs d'un défaut septal à type de communication interauriculaire ou interventriculaire qui s'est spontanément fermé et un enfant avait un souffle qui s'est avéré bénin. Une fillette avait un canal artériel persistant qui a dû être fermé chirurgicalement à l'âge de 4 ans ; elle avait également une valve aortique bicuspidée, c'est-à-dire constituée de 2 feuillets au lieu de 3. Un enfant avait une malformation de la veine de Galien (connexions anormales entre certaines artères et certaines veines cérébrales qui majorent le flux sanguin et augmentent le travail du cœur).

■ Les maladies rénales

Deux enfants sont nés avec de petits reins et, chez l'un d'eux, une insuffisance rénale est apparue vers l'âge de 9 ans. Un enfant est né avec un seul rein.

■ Les infections respiratoires

Les infections respiratoires sont fréquentes chez les nourrissons et les enfants qui ont des régurgitations. Trois enfants âgés de 6 à 12 ans ont un asthme sévère.

Autres problèmes

D'autres problèmes n'ont touché qu'un seul enfant : il s'agissait d'une sténose du pylore, de crises d'épilepsie, d'une scoliose, d'un déficit en facteur VII de la coagulation, d'une ostéoporose, d'une fente palatine et d'une fusion des côtes au niveau du sternum.

■ La maladie de Hirschsprung

Cette forme sévère de constipation, causée par l'absence de cellules nerveuses dans une partie de l'intestin, a été parfois retrouvée chez des enfants porteurs d'une délétion 13q, mais il n'est pas certain qu'elle soit un signe du syndrome ou qu'elle soit en rapport avec lui (Bottani 1991).

Délétion en 13q32.3

Trois observations – parmi lesquelles celle d'un homme de 49 ans – sont rapportées dans la littérature médicale, mais elles ont peu de signes en commun. Un enfant est né prématurément à 33 semaines après une grossesse marquée par une diminution du liquide amniotique ; il était petit pour le terme et avait des anomalies des organes génitaux dont un scrotum bifide et un très petit pénis ; il a développé plus tard des difficultés d'alimentation sévères et un reflux gastro-œsophagien.

Son développement a été retardé avec ses premiers pas et premiers mots à l'âge de 2 ans ; son quotient intellectuel était de 50. Un 2^{ème} enfant avait un retard de développement important mais aucune malformation majeure. L'homme adulte avait des pupilles de taille différente, un retard du développement et un pied-bot varus équin à gauche qui a été traité chirurgicalement. Ce patient était par ailleurs petit et avait 3 vertèbres soudées [Rivera 1985 ; Urioste 1995 ; Van Buggenhout 1999].

Deux patients de Unique étaient porteurs d'une délétion pure ; chez le troisième, elle était associée à une duplication partielle du chromosome 12. Selon les informations fournies par les parents, tous les enfants ont eu un retard du développement moteur et des apprentissages, en particulier du langage. Un enfant a une dysplasie de la hanche ; un autre a une fente palatine et une valve cardiaque absente ; deux ont des problèmes visuels et un a un déficit auditif. Au niveau des apprentissages, une patiente de 12 ans a des difficultés sévères : elle ne sait pas lire, mais elle peut copier et écrire ; elle peut utiliser un ordinateur et elle a une bonne mémoire. Son langage à base de mots simples progresse régulièrement (U).

Taille et croissance

Les enfants sont habituellement petits à la naissance ; le poids de naissance des enfants de Unique varie de 2125 g à 3400 g. Le retard de croissance ultérieur est habituel et quelques enfants sont particulièrement petits. Un enfant de 9 mois portait toujours des vêtements de nouveau-né et 3 familles décrivent leurs enfants plus âgés comme inhabituellement petits. À 12 ans, une fille mesure moins de 1,22 m. Bien que son taux d'hormone de croissance soit normal, un garçon a été traité par hormone de croissance pendant une année pour essayer de le faire grandir.

Alimentation et repas

La petite série de Unique ne signale pas de problèmes alimentaires spécifiques à cette anomalie chromosomique. Au moins un enfant a été normalement allaité et continue à bien manger actuellement, à l'âge de 11 ans. Deux enfants ont eu un reflux gastro-œsophagien traité par une alimentation épaissie et une position adaptée après les repas. Si le reflux persiste, un traitement anti-acide est prescrit pour protéger l'œsophage. Cependant, un enfant a dû être nourri par gastrostomie.

Étude

L'étude de Unique montre que les difficultés d'apprentissage sont très variables d'un patient à l'autre. À l'âge de 5 ans, une fille fréquente une école ordinaire avec une aide personnalisée, elle s'applique beaucoup pour écrire en positionnant bien sa main et pour lire. Une autre fille du même âge a plus de difficultés d'apprentissage. Une enfant de 11 ans peut dessiner des lettres, des nombres et des visages, copier des mots et écrire son propre nom. Elle a commencé à écrire à 7 ans et elle regarde des livres, mais elle ne sait pas lire. À 10 ans, elle a commencé à utiliser un ordinateur et a une très bonne mémoire. Globalement, les difficultés d'apprentissage de ces filles sont considérées comme

(hypospadias). Il était par ailleurs porteur d'une imperforation anale, l'anus s'ouvrant par un canal situé près du scrotum. Le troisième patient, un garçon, avait un petit pénis et un hypospadias (Turleau 1978 ; Kuhnle 2000 ; Luo 2000). À l'opposé, le seul patient de Unique porteur de cette délétion est en bonne santé à l'âge de 12 ans, il n'avait aucune malformation à la naissance, même si son pouce droit ne se plie pas et si le port nocturne d'un corset est nécessaire en raison d'une déviation de la colonne vertébrale.

Taille et croissance

L'étude de Unique suggère que les enfants peuvent avoir un petit poids à la naissance, mais que cela n'est pas constant. Un des enfants recensés par Unique pesait 3320 g à la naissance. La croissance paraît lente, mais chez deux enfants, elle s'est normalisée. Un enfant, dont le poids était inférieur au 5^{ème} percentile, a réussi à retrouver un poids normal pour son âge en une année après avoir subi une intervention urologique. La vitesse de croissance d'un autre enfant s'est normalisée à l'âge de 9 ans.

Aliments et nutrition

Tous les enfants de Unique ont connu des difficultés d'alimentation dès la naissance, à l'exception de deux qui ont pu être d'emblée nourris au sein dont l'un jusqu'à l'âge de 8 mois. Un des enfants, qui s'endormait au sein, a pu être alimenté avec du lait maternel tiré. Un autre, qui faisait des fausses-routes au biberon, a réussi à boire avec une tétine spéciale utilisée pour les enfants porteurs d'une fente palatine.

Malgré ces difficultés précoces, tous les enfants ont réussi à passer à une alimentation solide ; aucun d'eux n'a de problème connu, mais ils connaissent des difficultés d'alimentation.

Apprentissage

- À 2 ans et demi, une fillette dessine des cercles et des traits avec de l'aide et, selon les parents, elle a une bonne mémoire. Elle a une faible capacité de concentration et son âge mental est évalué à 8 mois.
- À 3 ans, une fillette dessine des cercles et des traits toute seule ; elle semble avoir une très bonne mémoire et fréquente une école spécialisée.
- À 4 ans, un garçon a commencé à griffonner et dessiner. À l'âge de 8 ans, il reconnaît certains symboles, mais ne sait ni lire ni écrire. Il a une excellente mémoire à long terme et aime mémoriser des mots longs et difficiles en les utilisant au bon moment. Ses besoins éducatifs ont été évalués et il fréquente une école spécialisée.
- À 6 ans, un garçon ne sait ni lire ni écrire ; il ne sait pas dessiner, mais peut utiliser une grosse souris d'ordinateur. Il peut allumer un ordinateur, trouver le compte utilisateur en reconnaissant l'icône et charger un programme. Il a une assez bonne mémoire, réussit mieux en musique et progresse avec des encouragements. Il fréquente un établissement spécialisé rattaché à une école ordinaire.

Ces enfants sont confrontés globalement à des difficultés d'apprentissage modérées à sévères.

Élocution et langage

- À 2 ans et demi, une fille fait connaître ses souhaits et besoins en faisant des sons, des gestes et en montrant des yeux. Elle ne parle pas encore, mais elle dit ta, ma et da.
- À 3 ans, une fille comprend l'espagnol et l'anglais, mais n'utilise pas encore de mots. À la place, elle montre du doigt, crie et fait des signes. Le diagnostic d'apraxie sévère est évoqué.

- Un garçon a commencé à utiliser des mots à 4 ans. À 8 ans, il mélange des mots avec des sons et des gestes. Il fait des phrases de 3 mots et il aime les mots longs et complexes. Il a beaucoup de difficultés à parler en articulant correctement.
- À 6 ans, un garçon utilise des mots isolés et, parfois, les assemble ; il dit, par exemple : « je te remercie ». Il comprend bien et il est frustré par son incapacité à s'exprimer. Les difficultés à contrôler sa langue l'empêchent de parler correctement.
- À 12 ans, un garçon parle, mais pas assez clairement pour être compris en dehors de sa famille.

S'asseoir, être debout, se déplacer

Le retard dans les acquisitions motrices est caractéristique. Les enfants de l'étude Unique se retournent à 10 mois, s'assoient vers la moitié de la 2^{ème} année, se déplacent sur les fesses ou rampent quelques mois plus tard et marchent entre 2 ans et demi et 3 ans et demi. Cette description, qui rend le tableau plus homogène, reste très variable : une fillette de 3 ans est maintenant active et elle surprend les médecins par sa capacité à courir alors qu'inversement un garçon de 8 ans a besoin de coussins pour se tenir assis, de chaussures adaptées et d'un trotteur pour se déplacer. Un garçon de 6 ans a marché à 2 ans et demi, mais il est toujours instable et se fatigue vite. Il porte des orthèses pour corriger l'angulation de ses jambes et nécessite une kinésithérapie régulière.

Problèmes de santé

■ Infections

Les infections sont plus fréquentes qu'habituellement et assez graves. Deux enfants ont souvent des infections pulmonaires pour lesquelles une hospitalisation est nécessaire. Un autre est sujet à des infections virales à répétition et un dernier aurait un déficit immunitaire. On a retrouvé chez un enfant une fistule trachéo-œsophagienne.

■ Reins

Un enfant avait souvent des traces de sang dans les urines quand il était nourrisson, ce qui faisait suspecter des infections urinaires. Un autre avait de petits reins et un reflux vésico-urétéral ; ce dernier a été corrigé par une intervention chirurgicale.

■ Organes génitaux

On pense qu'un gène qui régule le développement des organes génitaux pourrait être localisé en 13q33.2-q34. Les enfants chez lesquels ce gène est absent auraient des anomalies des organes génitaux. Les deux sexes peuvent être affectés, mais les problèmes sont plus visibles chez les garçons. Dans la série de Unique, il y a deux fois plus d'enfants non affectés que d'enfants affectés. Diverses anomalies peuvent se rencontrer : hypospadias, petit pénis, scrotum bifide, pénis situé sous le scrotum. Chez les filles, les anomalies comportent un utérus double, un clitoris hypertrophié (de grande taille) et l'absence de grandes lèvres.

L'anus peut ne pas être visible à la naissance, en général parce qu'il est recouvert par de la peau, mais également parfois parce que le rectum ne s'est pas complètement développé. À la place, il peut y avoir une fistule entre le rectum et le vagin chez les filles, ou un orifice à côté du scrotum chez les garçons. Parfois, l'anus se développe normalement mais très près du scrotum (Urioste 1995 ; Bartsch 1996 ; Kuhnle 2000 ; Walsh 2001 ; U).

D'autres problèmes de santé sont isolés, comme une incurvation de la colonne vertébrale qui a touché deux enfants qui n'ont pas eu besoin d'opération, une malposition des pieds ou encore un eczéma sévère.

Audition

Deux enfants ont porté des appareils auditifs, mais un des deux n'en a plus eu besoin à l'âge de 6 ans. Un de ces enfants a eu aussi des drains transtympaniques et un autre a eu des otites à répétition qui ont lésé son tympan. Inversement, un enfant présente une hypersensibilité auditive.

Vision

À l'exception d'un enfant qui a un astigmatisme, aucun des patients de Unique n'a de malformation oculaire ; deux d'entre eux ont un strabisme et un troisième semble être très myope, mais le diagnostic n'a pas encore été formellement posé.

Délétion en q32

« Un merveilleux rire et un caractère très agréable. »

« Rachel rigole et chante tout le temps et c'est un bonheur d'être avec elle. Âgée de 12 ans, elle est très intelligente et très entreprenante. »

Il existe des différences considérables entre les patients porteurs d'une délétion 13q32. Il a été suggéré que l'implication de la bande 13q32 dans la délétion avait des conséquences plus sévères, mais les cas recensés par Unique montrent que ce n'est pas toujours le cas. L'analyse des cas de la littérature montre que, en plus des signes déjà rencontrés dans les délétions 13q33 et 13q34, il peut exister une petite taille après une croissance post natale lente, une petite tête de forme inhabituelle et parfois une implantation basse des cheveux sur le front ou la présence de touffes épaisses de cheveux sur la tête, un développement anormal de la bande de tissu nerveux qui relie les deux hémisphères du cerveau (agénésie du corps calleux) ou d'autres anomalies structurales du cerveau, une pilosité excessive sur le corps, un déficit auditif, des pouces malformés ou absents et parfois d'autres malformations des mains ou des pieds, une anomalie cardiaque, une anomalie oculaire incluant l'absence d'iris, une scoliose et des pieds bots (Telfer 1980 ; Wilson 1984 ; Al-Awadi 1985 ; Brown 1993 ; Grindel 1999).

Unique compte actuellement 9 patients porteurs d'une délétion 13q32, âgés de 3 à 14 ans (Valentin APAC compte 1 seul patient). Parmi ceux-ci, 6 enfants ont une délétion 13q32 pure et, pour 2 d'entre eux, un autre chromosome est impliqué. Trois des 9 patients ont une délétion en 13q32.3. Les informations fournies par les parents permettent d'en dégager des caractéristiques communes : une cardiopathie et des problèmes de hanches sont présents chez 5 des 9 enfants ; 4 enfants ont une diminution de l'acuité visuelle et une petite taille ; enfin, chez trois enfants, la tête est petite ou de forme inhabituelle et il existe une néphropathie, une prédisposition à l'asthme et un déficit auditif.



« Il retirait ses appareils auditifs et les mâchait et les a ensuite perdus, mais cela n'a pas entraîné beaucoup de différence. Son audition s'est maintenant améliorée et il ne doit plus porter d'appareils auditifs sauf en cas de rhume persistant. »