



Understanding Chromosome & Gene Disorders

Syndrome de Koolen-de Vries



Peut aussi être connu comme : syndrome d'haploinsuffisance de
KANSL1 ou syndrome de déficit intellectuel lié à *KANSL1*
Précédemment connu comme microdélétion 17q21.31

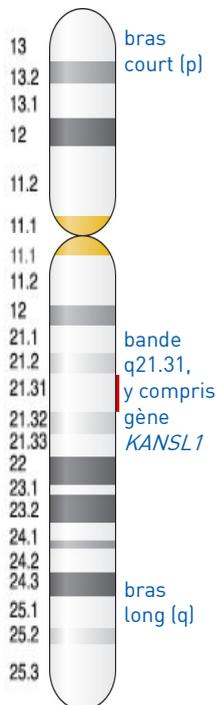
rarechromo.org

Syndrome de Koolen-de Vries

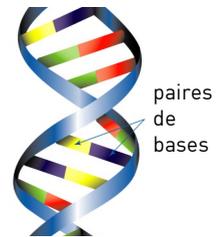
Le syndrome de Koolen-de Vries [vous prononcez Vries "ize"] est une affection génétique rare dans laquelle un minuscule fragment est absent d'un des deux chromosomes 17 (microdélétion 17q21.31), incluant le gène *KANSL1*, ou par une modification du gène *KANSL1* (Zollino 2012; Koolen 2012). Ces transformations génétiques engendrent un retard du développement, des difficultés d'apprentissage et également un risque éventuel de problèmes médicaux, mais il existe une importante variabilité individuelle.

Le gène *KANSL1* se trouve sur le bras long du chromosome 17. Les chromosomes, situés dans le noyau des cellules de notre corps, sont les structures qui contiennent l'information génétique, qui indiquent à notre corps comment se développer et fonctionner. Ils vont par paires, un chromosome de chaque paire provenant de chaque parent, et sont numérotés de 1 à 22 du plus grand au plus petit. La 23^{ème} paire est celle des chromosomes sexuels : XX pour une fille, XY pour un garçon. Chaque chromosome a un bras court (p) et un bras long (q). *KANSL1* se trouve dans la région 17q21.31 du bras long du chromosome 17. Jusqu'en 2012, on appelait le syndrome de Koolen-de Vries, le syndrome microdélétionnel 17q21.31.

Chromosome 17q



Vous ne pouvez pas voir les chromosomes à l'œil nu, mais si vous les colorez et les grossissez avec un microscope, vous pouvez voir que chacun d'entre eux a une trame distincte de bandes claires et foncées. Chaque bande contient des millions de paires de bases d'ADN. Les paires de bases sont les composés chimiques qui forment les « barreaux » de l'échelle d'ADN et constituent des gènes.



Une technologie connue sous le nom de CGH Array (puces à ADN) peut montrer la perte de très petits fragments d'ADN d'un chromosome voire la perte d'un gène particulier. En utilisant cette technique, les généticiens peuvent voir si la région en 17q21.31 contenant le gène *KANSL1* est absente. Les technologies comme celles de la FISH (hybridation in situ par fluorescence, une technique qui montre les chromosomes avec une couleur fluorescente), peuvent aussi être utilisées pour montrer qu'une région de l'ADN est manquante, mais ces techniques ne peuvent pas montrer des variations très petites dans la séquence du gène *KANSL1*.

Il faut alors réaliser un séquençage du gène afin d'identifier ces petits changements au niveau des paires de bases de *KANSL1*.

Le gène *KANSL1* se trouve entre les paires de bases 44,107,282-44,302,733 sur le chromosome 17. Ces nombres sont ceux du référentiel humain, Human Genome 19. Le génome humain est actualisé quand plus d'informations existent, constituant une nouvelle

version. Dans chaque version, le numéro des paires de bases peut varier légèrement. En 2019, hg 38 est la dernière version de la construction du génome. Depuis février 2013, c'était hg19. On l'appelait aussi quelquefois, le Consortium de Référence du Génome humain 37, GRCh37, ce qui pouvait provoquer une confusion. Dans la précédente version, hg18, *KANSL1* a été trouvé entre les paires de bases 41,463,129-41,658,510. On appelle les parties codantes d'un gène, exons. Quand une délétion emporte seulement les exons 1 à 3 de *KANSL1*, aucun effet clinique n'est trouvé.

Résultats des examens génétiques

Le syndrome de Koolen-de Vries est diagnostiqué sur la base d'un examen génétique. Il survient dans la très grande majorité des cas *de novo*, c'est-à-dire « accidentellement », il n'est pas hérité des parents et les frères et sœurs en sont indemnes.

Le compte-rendu d'une CGH Array (puces à ADN) peut s'écrire comme cela :

46,XX.arr 17q21.31[43,568,123-44,236,497]x1 [hg19]

46

XX

Arr

17q21.31

[43,568,123-44,236,497]x1

Le nombre total de chromosomes dans les cellules

Les 2 chromosomes sexuels, **XX** pour les sujets féminins, **XY** pour les sujets masculins

La technique de la puce à ADN

La région du chromosome **17** manquante

L'ADN perdu se situe entre ces paires de bases **43,568,123** et **44,236,497**. En soustrayant le 2^{ème} chiffre du 1^{er}, vous obtenez 668,374. C'est le nombre de paires de bases perdues, soit environ 0,67 Mb. 1 Mb correspond à 1 million de paires de bases.

X1 signifie que le patient n'est porteur que d'une copie de cette région et que l'autre est manquante (normalement on doit avoir 2 copies puisqu'il y a 2 chromosomes 17)

[hg19]

Version du génome humain utilisée.

Le résultat d'un caryotype avec étude en FISH peut s'écrire comme cela :

46,XY.ish del (17)(q21.31q21.31)(RP11-656014 and RP5-843B9)dn

46

XY

ish

Del

(17)

(q21.31q21.31)

(RP11-656014 and RP5-843B9)

dn

Le nombre total de chromosomes dans les cellules

Les 2 chromosomes sexuels, **XX** pour les sujets féminins, **XY** pour les sujets masculins

La technique utilisée est la **FISH**, (hybridation *in situ* par fluorescence)

Délétion; on a constaté que du matériel manquait

Le matériel du chromosome **17** manquait

Les points de cassure de la partie délétée sont de part et d'autre de la bande chromosomique **17q21.31**

Les 2 sondes utilisées par la technique de la **FISH** et qui correspondent à la région manquante.

de novo, le problème génétique n'est pas hérité des parents, mais il est survenu « accidentellement » chez le patient.

Sources

Les informations de ce livret sont issues d'informations du site Internet www.17q21.com ; d'articles de la littérature médicale et de la base de données Unique. Le nom de l'auteur et la date de publication sont indiqués pour vous permettre de rechercher les résumés ou les articles originaux sur le site Internet PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed). Quand la mise à jour de ce livret a été réalisée, Unique comportait 51 membres porteurs du syndrome Koolen-de Vries. Valentin APAC comportait 44 familles. Koolen-de Vries France 65 familles.

Le résultat d'un séquençage du gène peut se présenter ainsi :

Une mutation pathogène hétérozygote du gène *KANSL1* (NM_1193466.1): c.985_986del (p.[Leu329Glufs*22]).

mutation

pathogène

hétérozygote

KANSL1

NM_1193466.1

c.985_986del

p.[Leu329Glufs*22]

Modification dans la séquence d'ADN

Qui est responsable de symptômes chez le patient

Une seule des 2 copies du gène est affectée

Nom du gène

Nom de la séquence de référence du gène utilisé pour l'analyse

La mutation est une **délétion** entre les paires de base numéro **985** et **986** de la séquence codante du gène

La mutation a pour conséquence d'entraîner un changement dans la **protéine** codée par le gène. Les gènes codent pour les acides aminés qui forment des protéines. La séquence de la protéine a été changée, le 1^{er} acide aminé changé est la **Leucine** à la position **329**, qui devient un Acide **Glutamique**. Comme chaque acide aminé est codé par 3 paires de bases, le fait d'en avoir perdues 2, entraîne un décalage dans la lecture (**fs** = frameshift ou décalage en français) qui aboutit, **22** acides aminés plus loin, à la formation d'un codon stop qui arrête (*) la fabrication de la protéine prématurément.

Le syndrome de Koolen-de Vries est rare. On estime qu'au plus une personne sur 55.000 est porteuse de ce syndrome. Toutefois un examen génétique n'étant pas réalisé chez tous les enfants ayant des difficultés d'apprentissage, certains peuvent ne pas être diagnostiqués.



Que doit-il se passer après le diagnostic?

Après qu'un diagnostic de syndrome de Koolen-de Vries ait été posé, on recommande au patient divers examens complémentaires, si nécessaire. Ces examens visent à déterminer s'il est touché ou non par des caractéristiques variables du syndrome et si c'est le cas, avec quelle sévérité.

Les examens comportent : une évaluation du développement psychomoteur ; une appréciation de l'alimentation ; une évaluation du langage et de la parole ; un examen de l'audition ; une échographie rénale ; un examen cardiaque. Si le périmètre crânien de l'enfant est trop petit (microcéphalie) une imagerie cérébrale est recommandée ; si des convulsions sont soupçonnées, un EEG (électroencéphalogramme) et la consultation d'un neurologue sont nécessaires. Si un enfant est vraiment petit pour son âge, un test pour dépister le manque d'hormone de croissance est conseillé.

Modification du gène [mutation] ou délétion, quelle différence cela fait-il ?

Il est trop tôt pour connaître précisément les différences qui existent entre les enfants présentant un syndrome de Koolen-de Vries dû à une délétion ou à une mutation du gène. De nombreuses personnes porteuses de la délétion ont été décrites dans les articles médicaux, mais beaucoup moins pour celles porteuses d'une mutation du gène *KANSL1*. Jusqu'à présent, il semble que dans la plupart des cas, il n'y ait aucune différence notable entre ces 2 groupes (Zollino 2015; Koolen 2015). Mais les 1^{ères} recherches réalisées commencent à mentionner quelques différences : une étude a suggéré que les problèmes cardiaques pourraient être plus répandus chez celles porteuses d'une délétion, alors qu'un grand périmètre crânien pourrait être plus fréquent chez celles porteuses d'une mutation [Zollino 2015]. Des modèles de souris avec une délétion 17q21.31 ou une mutation *KANSL1* sont étudiées et aident à mieux connaître les différences potentielles, aussi bien que les rôles d'autres gènes inclus dans la délétion 17q21.31 (Arbogast 2017).



Caractéristiques les plus fréquentes du syndrome de Koolen-de Vries

■ Des nouveaux-nés très hypotoniques

Les bébés ont un faible tonus musculaire (hypotonie), qui les rend « mous » pour pouvoir se tenir. Ceci a beaucoup de conséquences, notamment cela rend la succion plus difficile et les fait parler clairement plus tard. Le tonus musculaire s'améliore avec l'âge, mais ce faible tonus peut persister et engendrer d'autres conséquences, comme une déviation de la colonne vertébrale. Une intervention précoce du kinésithérapeute et des exercices pour se tonifier sont donc importants.

■ Des nouveaux-nés ayant des difficultés pour s'alimenter. Certains peuvent avoir besoin d'une sonde naso-gastrique pendant un certain temps

À la naissance, ils peuvent être incapables de s'agripper et ils tètent si faiblement qu'ils ne peuvent pas satisfaire leurs propres besoins alimentaires. Le lait maternel tiré et une formule énergétique enrichie peuvent être donnés par une sonde naso-gastrique, introduite par le nez et allant dans l'estomac, jusqu'à ce qu'ils soient assez forts et matures pour s'alimenter directement au sein ou au biberon.

“ Elle ne pouvait pas être allaitée ou téter à la naissance. D'abord, elle a pris du lait maternel tiré à la cuillère et a été ensuite nourrie au biberon. À cinq ans, elle boit encore au biberon et elle est toujours nourrie à la cuillère. Elle a besoin de nourriture facile à mâcher et avaler pour ne pas s'étouffer en mangeant. Bien qu'elle soit grande, elle est mince et elle prend toujours un complément alimentaire. ”

■ Les bébés sont en retard pour tenir leur tête, s'asseoir, se tenir debout, se déplacer et marcher

Habituellement, le contrôle de tous les mouvements corporels (motricité fine et globale) se développe lentement et plus tardivement que chez les enfants sans anomalie chromosomique. La plupart des enfants marchent pour leurs 2 ans, d'autres pas avant 4 ou 5 ans. Presque 2 enfants sur 3 ont des articulations hyperlaxes, ce qui contribue aux difficultés auxquelles ils font face pour contrôler les mouvements de leur corps.

L'intervention précoce de kinésithérapie, d'ergothérapie et d'autres approches comme la balnéothérapie est importante. Les enfants peuvent avoir besoin de sièges adaptés, d'aide à la marche, de chaussures spéciales et d'un fauteuil roulant pour l'extérieur. La motricité fine (l'utilisation et la coordination des mains) est aussi affectée et la force des mains d'un enfant peut être particulièrement faible. 1 enfant sur 3 a les muscles de ses mains peu développés.

“ À 5 ans, ses mains sont faibles et de ce fait, elle ne peut pas utiliser de ciseaux et il lui est difficile de tenir des crayons. Elle utilise des bouteilles avec une poignée, des ciseaux spéciaux, des crayons avec un guide doigt en mousse et des couverts incurvés avec poignée. ”

■ Les enfants commencent à parler en retard et ils ont des difficultés pour produire l'ensemble des sons du langage

Le discours et le langage sont particulièrement affectés. Le langage expressif (production orale) semble être plus touché que le langage réceptif (compréhension). On entend rarement des mots distincts avant que l'enfant ait 2 à 5 ans. Avant ceci, les enfants communiquent en utilisant des gestes, leur corps ou des expressions du visage ou des vocalises. Quelques enfants apprennent une langue des signes limitée et beaucoup de systèmes utilisant des images et des écrans tactiles pour aider à la communication. Une progression vers des expressions ou phrases courtes peut être possible avant l'adolescence.

Un chercheur a trouvé une excellente évolution avec de l'orthophonie, le langage courant se développant majoritairement à 4 ans et une seule personne [qui présente une grande délétion] ne parvenant pas à parler [Zollino 2015]. Un autre chercheur mentionne une hypotonie orale précoce (faible tonus buccal) combinée à une dyspraxie verbale (difficulté pour organiser et faire les mouvements du visage afin de prononcer les mots), mais la dyspraxie peut se résoudre à la fin de l'enfance. La rééducation précoce motrice et l'orthophonie sont recommandées (Morgan 2018). La dyspraxie verbale (on peut dire aussi bucco faciale, ou orale ou oro-faciale ou oro-bucco-faciale) est une caractéristique marquée du syndrome.

“ Elle a des difficultés avec tous les sons et elle vocalise les syllabes de fin des mots, en disant par exemple, « a » pour papa. Elle communique en faisant des signes, en poussant, en tirant, en faisant des gestes, des vocalises, en touchant, en embrassant, en étreignant et en frottant les cheveux. Elle comprend plus qu'elle ne peut s'exprimer. ” - 5 ans

■ Les enfants ont besoin d'aide pour les apprentissages. Quelques enfants sont scolarisés dans des écoles ordinaires, d'autres progressent dans des écoles spécialisées

Les enfants tirent profit d'une intervention précoce et d'un soutien pour apprendre, bien que le type de soutien dont ils ont besoin varie pour chaque individu. Jusqu'à présent, la plupart des personnes porteuses de ce syndrome ont des difficultés d'apprentissage allant de légères à modérées, bien que chez quelques-uns (probablement surtout ceux

porteurs d'une délétion plutôt que d'une mutation du gène), elles puissent être plus marquées. 2 enfants (l'un avec une délétion et l'autre avec une mutation du gène) ont des capacités d'apprentissage dans la moyenne normale basse. Au moins un adulte a obtenu la moyenne dans plusieurs examens scolaires nationaux.

■ **Les enfants et les adultes sont généralement sympathiques et coopératifs**

Les enfants et les adultes porteurs du syndrome de Koolen-de Vries sont généralement obéissants, sociables, sympathiques, heureux et aimants. Comme dans tout groupe de personnes ayant un problème du développement, des difficultés ont été décrites incluant des troubles du spectre autistique, des difficultés de concentration, de l'anxiété et une passivité. Mais ces descriptions restent rares par rapport aux articles positifs sur le comportement.

“ Elle est bienveillante, sociale, volontaire, affectueuse, gentille, brave, s'accroche et surtout elle est heureuse. ”

■ **Les enfants et les adultes ont des traits du visage caractéristiques, bien que ceux-ci soient moins faciles à voir chez les bébés et les jeunes enfants**

Les enfants et les adultes peuvent ressembler plus à d'autres personnes porteuses d'une microdélétion 17q21.31, qu'à d'autres membres de leur famille.

D'habitude, les enfants et les adultes ont souvent un nez en forme de « poire ». D'autres caractéristiques fréquentes sont un front haut ou large ; un visage allongé, des yeux orientés vers le haut, parfois avec des épicanthus (petits replis cutanés aux angles intérieurs des yeux) ; des grandes oreilles qui peuvent être décollées ; un long philtrum [partie entre le nez et la lèvre supérieure] ; des arcades sourcilières clairsemées et un palais haut ou étroit. Il peut y avoir des écarts augmentés entre les dents. Les cheveux peuvent être d'une couleur ou d'un aspect inhabituel pour la famille et les yeux peuvent être pâles ou bleus. Avec le temps, les caractéristiques du visage peuvent être moins marquées.



Une jeune fille avec le syndrome de Koolen-de Vries à différents âges

Croissance

1/3 à 50 % des bébés sont petits et de faible poids à la naissance (Zollino 2015 ; Koolen 2015). Le périmètre crânien est souvent grand par rapport au poids et à la taille – ce qui est plus fréquent en cas de mutation du gène [Zollino 2015]. Les 1^{ers} jours, quand l'alimentation est difficile, la croissance peut être insuffisante, mais habituellement elle se normalise. Dans le temps, certains enfants rattrapent la moyenne, mais au final 1 enfant sur 5 reste plus petit comparé à d'autres membres de la famille et quelques-uns sont vraiment très petits.

Aspects médicaux

Beaucoup d'enfants et d'adultes n'ont pas d'anomalies congénitales importantes. Toutefois, les bébés de sexe masculin naissent souvent avec des testicules qui ne sont pas encore descendus dans le scrotum (cryptorchidie). Les testicules peuvent descendre naturellement dans le temps, si ce n'est pas le cas, ils le seront lors d'une courte opération (orchidopexie). L'hypospadias a aussi été décrit (abouchement sous le pénis de l'orifice urinaire).

Dans plus de la moitié des cas, l'IRM ou le scanner cérébral peuvent montrer des anomalies structurelles. La plus fréquente, retrouvée dans environ 1/3 des cas, est une dilatation des ventricules cérébraux. Moins fréquente, mais touchant tout de même plus de 1 personne sur 4, on trouve l'agénésie ou la dysgénésie du corps calleux (absence complète ou partielle de la structure reliant les 2 hémisphères du cerveau). Des hétérotopies périventriculaires ont aussi été décrites, correspondant à de petites zones de matière grise dans la substance blanche du cerveau. Votre pédiatre ou votre neurologue pourront vous expliquer ce qu'impliquent vos résultats si des anomalies étaient identifiées. Il y a aussi un cas de bébé né avec les sutures du crâne qui ont fusionné trop tôt, limitant la croissance du cerveau (craniosténose), et aussi avec une atteinte de l'œil et de ses connexions neurologiques [Zollino 2015].

Environ la moitié des enfants ont une épilepsie, qui se manifeste le plus souvent par des convulsions fébriles chez les bébés de moins d'un an [Zollino 2015; Koolen 2015]. Seulement un cas d'épilepsie pharmaco-résistante a été décrit [Zollino 2015]. Une étude récente sur l'épilepsie chez les enfants et les adultes porteurs du syndrome a identifié des crises complexes focales (perturbation électrique dans une partie localisée d'un hémisphère du cerveau qui affecte la conscience des personnes) comme étant le type d'épilepsie le plus fréquent, souvent associées à un effet sur le système nerveux autonome (par ex. des modifications de la fréquence cardiaque, la tension, la température) (Myers 2017).

Environ 4 bébés sur 10 présentant une délétion (et non une mutation) sont nés avec un problème cardiaque. Le plus souvent, il s'agit d'une communication entre les oreillettes ou les ventricules du cœur (CIA ou CIV) ou une persistance du canal artériel (CAP) qui relie l'aorte à l'artère pulmonaire durant la vie fœtale et ne se referme pas naturellement après la naissance. Des problèmes avec les valves qui régulent le flux sanguin dans le cœur ont été aussi décrits. Le suivi médical dépend de la gravité et il peut comporter une surveillance cardiaque et parfois une opération chirurgicale.

Environ 1 bébé sur 3 a un problème rénal ou du système urinaire. Les problèmes décrits comportent des reins dilatés (hydronéphrose) ; un reflux urinaire quand l'urine remonte depuis la vessie vers les reins, en provoquant potentiellement des lésions ; une dilatation de la partie du rein où l'urine s'accumule (pyélectasie) et un doublement d'une partie du système de drainage. Certains bébés ont ainsi des infections urinaires répétées et doivent avoir un traitement antibiotique préventif.

1 bébé sur 5 est né avec une luxation des hanches, imposant la pose d'une orthèse ou d'un plâtre, pour améliorer le développement de l'articulation.

Une majorité se développe avec une déviation de la colonne vertébrale (scoliose ou cyphose ou lordose). Un suivi, de la kinésithérapie, un soutien par un corset dans certains cas, ou de la chirurgie peuvent être nécessaires.

Des formes inhabituelles des mains et des pieds sont fréquentes chez les patients ayant une anomalie chromosomique. Beaucoup de ces aspects sont justes esthétiques. Certains ont une répercussion sur le tonus musculaire. Presqu'1 bébé sur 3 naît avec une malposition du pied, qui se traite par de la kinésithérapie.

Santé et bien-être

Bien que les enfants et les adultes atteints du syndrome de Koolen-de Vries soient généralement en bonne santé, des manifestations épileptiques sont fréquentes. Cependant, elles sont généralement faciles à contrôler avec des médicaments et certains enfants peuvent interrompre le traitement anti-épileptique après quelques années.

Les infections répétées, y compris les infections pulmonaires, sont souvent gênantes chez les enfants d'âge préscolaire, mais elles s'atténuent habituellement après l'âge de 5 ans.

Environ 1 personne sur 3 atteinte du syndrome a une vision de loin anormale, qui doit être corrigée à l'aide de lunettes. 1 personne sur 3 présente un strabisme, qui nécessite généralement aussi une correction. Les dossiers d'Unique suggèrent que la myopie est également courante. Les difficultés auditives, qu'elles soient transitoires ou permanentes, affectent environ 1 personne sur 4 et peuvent être corrigées avec des aides auditives ou des yoyos (aérateurs trans-tympaniques) [Zollino 2015; Koolen 2015].

Comment est-ce arrivé ?

Dans presque toutes les familles, la personne atteinte du syndrome de Koolen-de Vries est la seule à avoir perdu la région 17q21.31 ou à porter une variation dans *KANSL1*. Cela suggère qu'il s'agit d'un événement sporadique et qu'il s'est produit de façon accidentelle. Le terme génétique pour cela est *de novo* (dn). La seule façon d'en être certain, c'est que les 2 parents subissent aussi un test génétique.

Lorsque vous examinez l'ADN des parents d'un enfant atteint du syndrome de Koolen-de Vries causé par la perte de la région 17q21.31, on constate qu'un ou les 2 parents portent une variation sur le chromosome 17. Sur ce chromosome 17, une petite région environ une fois et demie plus grande que l'intervalle manquant est retournée à 180 degrés. C'est ce qu'on appelle une inversion. Les personnes présentant cette inversion du chromosome 17 sont en parfaite santé et se développent normalement. Dans certaines parties du monde - Islande, Europe et Moyen-Orient - 1 personne sur 5 présente l'inversion du chromosome 17. Il est si fréquent que les scientifiques pensent que ce variant chromosomique a pu constituer un avantage sélectif dans l'évolution. Mais si la présence de personnes présentant une inversion du chromosome 17 est très fréquente dans certaines parties du monde, les personnes présentant des microdélétions 17q21.31 causant le syndrome de Koolen-de Vries semblent très rares. Malgré des théories plausibles, personne ne connaît avec certitude l'origine de la délétion, causée par un phénomène additionnel et rare.

Ce qui est certain, c'est qu'en tant que parent, vous n'auriez rien pu faire pour empêcher cela. Aucun facteur environnemental, alimentaire ou de mode de vie n'est connu pour causer le syndrome de Koolen-de Vries. Il n'y a rien de ce que l'un ou l'autre des parents a fait avant ou pendant la grossesse qui puisse être en lien avec la survenue de la microdélétion.

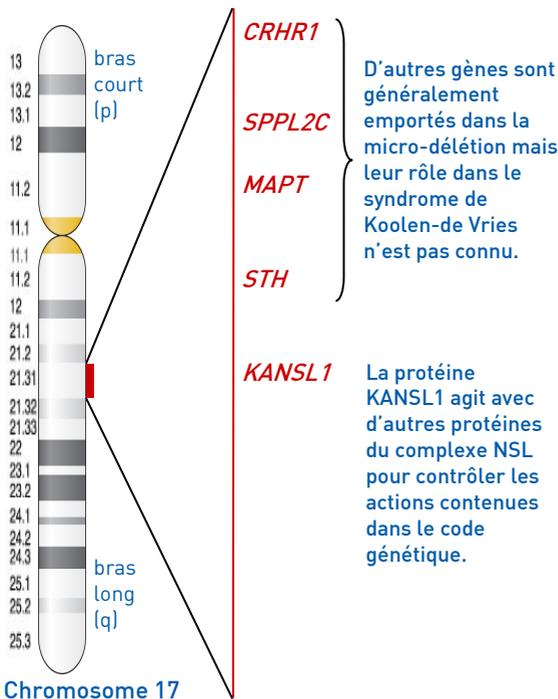


Cela peut-il se reproduire ?

Il est extrêmement rare d'avoir plus d'un enfant atteint du syndrome de Koolen-de Vries, mais on ne peut l'exclure. Votre centre de génétique peut vous conseiller sur le risque personnel que cela se reproduise. Dans une famille avec un enfant atteint, le dépistage prénatal de toute grossesse future est techniquement possible et votre généticien peut en discuter avec vous. À ce jour, seulement 2 familles ont été identifiées avec 2 enfants atteints du syndrome de Koolen-de Vries. Lorsque cela s'est produit, la cause a été une très faible proportion de cellules avec une microdélétion 17q21.31 chez l'un des parents. C'est ce que les généticiens appellent la mosaïque et elle peut toucher n'importe quelle cellule du corps, ou seulement les cellules qui composent les ovules de la mère ou le sperme du père. Dans les 2 familles que nous connaissons, la mère avait une petite proportion de cellules portant la microdélétion de la région 17q21.31, mais le père aurait parfaitement pu être porteur en mosaïque. Les 2 mères se sont développées normalement et n'avaient aucune raison de soupçonner une mosaïque jusqu'à ce qu'elles aient 2 enfants atteints.

Les parents d'un enfant affecté peuvent souhaiter faire l'objet d'un test de dépistage de la mosaïque et votre centre de génétique vous dira si cela est possible. Si c'est le cas, les parents feront un test sanguin, éventuellement un prélèvement buccal pour récupérer des cellules à l'intérieur de la joue. Si ces tests confirment la présence de mosaïcisme, cela peut renforcer le choix de parents de réaliser un test prénatal pour toute grossesse future.

Gènes



Il a été démontré qu'une variation du gène *KANSL1* est suffisante pour provoquer le syndrome de Koolen-de Vries (Zollino 2015; Koolen 2015). La région 17q21.31, délétée chez la plupart des personnes atteintes du syndrome de Koolen-de Vries contient au moins 4 autres gènes, *CRHR1*, *SPPL2C*, *MAPT* et *STH*. Le rôle de ces gènes dans le syndrome n'est pas connu. *KANSL1* s'exprime dans tous les tissus humains, y compris le système nerveux central. La protéine *KANSL1* agit avec d'autres protéines dans un complexe connu sous le nom de complexe NSL, qui est hautement conservé dans l'évolution. Cela signifie que le complexe protéique était déjà présent dans d'autres organismes moins complexes comme la drosophile (mouche des fruits), ce qui indique des fonctions critiques pour le développement de tous les organismes. Le complexe NSL

contient, entre autres protéines, l'acétyltransférase KAT8, qui influence l'expression génétique en modifiant les protéines qui organisent et structurent l'ADN (chromatine). En d'autres termes, KANSL1 et le complexe NSL sont importants pour contrôler la fonction du code génétique de l'ADN. Le complexe NSL permet (ou ne permet pas) de mettre en action l'information contenue dans l'ADN, en modifiant la chromatine.

A ce jour, nous savons qu'une jeune femme anglaise atteinte du syndrome de Koolen-de Vries a donné naissance à un bébé en bonne santé et non atteint du syndrome. Toutefois, elle est dans l'incapacité de l'élever et son enfant est sous la responsabilité de sa grand-mère maternelle. Peut-être y-en-a-t-il d'autres mais beaucoup d'adultes n'ont pas reçu de diagnostic génétique et ne sont donc pas référencés. Une autre raison pour que nous n'ayons pas plus d'information à ce sujet est que les adultes ayant des troubles d'apprentissage sont moins susceptibles d'avoir des enfants que les adultes sans troubles d'apprentissage. De plus, nous ne savons pas encore si le syndrome de Koolen-de Vries affecte la fertilité.

Lorsque ce guide a été publié, le membre le plus âgé d'Unique atteint du syndrome de Koolen-de Vries était âgé de 32 ans. Les personnes les plus âgées atteintes du syndrome sont des adultes dans la trentaine, mais il y a certainement des personnes plus âgées qui n'ont pas encore été diagnostiquées. La personne la plus âgée porteuse de ce syndrome membre de l'association Valentin APAC est âgée de 27 ans. À noter une fratrie de plusieurs membres adultes à Valentin APAC, où 2 frères sont atteints, âgés de 24 ans et membres de l'association Koolen-de Vries France.



Facebook et Groupes Internet:

<https://kdvsfoundation.org/>

La fondation KdV informe, sensibilise et promeut la recherche afin de développer les connaissances et de soutenir les personnes touchées par un syndrome Koolen-de Vries et leurs familles.

www.17q21.com ou www.17q21.net

Site pour le projet de recherche sur le 17q21.31 mené par le Dr David Koolen.

www.koolendevriesfrance.org/

www.koolen-de-vries-deutschland.de

www.facebook.com/groups/420842758111942/about/

www.facebook.com/groups/KdVSPAS/

www.facebook.com/groups/KoolenDeVriesSyndrome/

www.facebook.com/groups/1425496364375514/

www.facebook.com/groups/171438096379820/

www.facebook.com/chromo17europe/

www.facebook.com/groups/398845846958992/

Blog des Parents: <http://emily17q.blogspot.co.uk/>

Chromosome 17 disorders:

www.facebook.com/pages/Chromosome-17-Disorders/221075181258226

Soutien et Information



Understanding Chromosome & Gene Disorders

**Groupe d'entraide d'Anomalies Chromosomiques Rares,
Rare Chromosome Disorder Support Group,**
The Stables, Station Rd West, Oxted, Surrey. RH8 9EE. L'Angleterre.
Tel: +44(0)1883 723356
info@rarechromo.org | www.rarechromo.org

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

www.rarechromo.org/donate Aidez-nous à vous aider !



Valentin APAC

52, la Butte Églantine, 95610 ERAGNY
Tel : +33 (0) 1 30 37 90 97 | Fax : +33 (0) 9 70 32 87 02
contact@valentin-apac.org | www.valentin-apac.org
Association loi 1901 à but non lucratif, n° W953000999
SIRET 449 252 474 000 12 enregistrée auprès de la sous-préfecture de Pontoise – France



Koolen-de Vries France

9 rue Molière 80470 AILLY SUR SOMME
contact@koolendevriesfrance.org
www.koolendevriesfrance.org
Tel : + 33 (0) 3 22 48 31 98
Association loi 1901 à but non lucratif, n° W802014302
SIRET 842 167 025 000 19 enregistrée auprès de la préfecture d'Amiens - France.

UniquE mentionne les coordonnées d'autres organisations et les sites web d'autres organismes pour aider les familles qui cherchent de l'information. Ceci n'implique pas que nous approuvons leur contenu ou que nous avons une quelconque responsabilité dans celui-ci.

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 et 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 réalisé par UniquE a été vérifié par le Dr David Koolen, Département de Génétique Humaine, Nijmegen, Pays-bas. La version 1.1 et 1.2 a été validée par le Professeur Marcella Zollino de l'Institut de Génétique Médicale, Université Catholique, Rome, Italie. 2013 Version 1 (PM). 2015 Version 1.1 (PM). 2018 Version 1.2 (AP). La version française (KP/CA/AP) réalisée par Valentin APAC et Koolen-de Vries France a été vérifiée par le Pr Patrick Edery, par le Pr Damien Sanlaville et par le Dr Linda Pons, généticiens aux Hospices Civils de Lyon, Bron (69) – France et par le Dr Julien Thévenon, généticien au CHU Grenoble Alpes, La Tronche (38) - France.

Copyright © UniquE 2019