



Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Syndrome de duplication 15q

CHU de Marseille - Centre de Référence CLAD Sud-Est
« Anomalies du développement et syndromes malformatifs avec ou sans
Déficience Intellectuelle de causes Rares »

&

Centre de Référence constitutif
Déficiences Intellectuelles de causes rares et polyhandicap

Filière AnDDI-Rares & Filière DéfiScience

Synthèse à destination du médecin traitant

Octobre 2022

Coordonnateurs : Dr Sabine SIGAUDY / Pr Mathieu MILH

I. Caractéristique du syndrome

Ce syndrome est lié à la présence d'un remaniement chromosomique déséquilibré impliquant le chromosome 15. Le syndrome micro-duplicationnel de la région q11q13 du chromosome 15q (dup 15q) est une maladie génétique rare avec une prévalence estimée à environ 1/30.000 naissance qui touche autant les hommes que les femmes.

Il existe d'autres syndromes en lien avec des duplications segmentaires du bras long (q) du chromosome 15 qui ne sont pas l'objet de ce PNDS.

Le syndrome de la duplication 15q11q13 est lié à la présence d'un remaniement chromosomique déséquilibré impliquant le chromosome 15, le plus souvent d'origine maternelle. Différents mécanismes sont à l'origine de ce déséquilibre :

- Soit une duplication interstitielle du bras long du chromosome 15 ou dup int (15), incluant une copie supplémentaire de la région 15q11.2q13.1. Il en résulte une trisomie de la région 15q (20 à 40 % des cas) ;
- Soit la présence d'un marqueur chromosomique surnuméraire (SMC(15)) ou duplication inversée du 15 (inv dup 15), aussi appelé isochromosome dicentrique du 15 (idic(15)) ou encore tétrasomie 15q11q13. Ce marqueur comprend habituellement 2 copies supplémentaires de la région 15q11.2q13.1.

Cela signifie qu'il y a 47 chromosomes au lieu des 46 habituels, le fragment supplémentaire correspondant à la partie proximale du bras long du chromosome 15 qui a été dupliquée en miroir (60 à 80 % des cas).

Le matériel chromosomique supplémentaire peut également être présent en 5 (pentasomie) ou 6 (hexasomie) exemplaires, voire plus, soit 3 ou 4 fragments supplémentaires.

L'anomalie est dite homogène si elle est présente dans toutes les cellules ou en mosaïque si elle n'est retrouvée que dans certaines cellules de l'organisme.

Les remaniements sont de tailles variables (4,5 à 12 Mb) et contiennent de nombreux gènes.

Une personne porteuse d'une duplication 15q11q13 a 50 % de probabilité de la transmettre à sa descendance. Ce risque est plus difficile à préciser pour les porteurs d'un marqueur chromosomique.

Le syndrome de duplication 15q11q13 est principalement caractérisé par :

- Une hypotonie axiale précoce ;
- Des difficultés d'alimentation ;
- Un retard global de développement, essentiellement moteur et du langage ;
- Une déficience intellectuelle modérée à sévère ;
- Des troubles du comportement (troubles du spectre autistique (TSA), troubles anxieux, hyperactivité, labilité émotionnelle) ;
- Une épilepsie, dont des spasmes infantiles ;
- Des éléments morphologiques particuliers du visage.

La sévérité de l'atteinte semble corrélée au nombre de copies supplémentaires de la région 15q11.2q13.1. Les patients porteurs d'un idic(15) sont habituellement plus sévèrement atteints que ceux présentant une dup int 15q.

II. Diagnostic

Le diagnostic est habituellement établi dans le cadre d'un bilan réalisé pour :

- Un trouble du neurodéveloppement (décalage des acquisitions psychomotrices : retard de langage ou moteur) ;
- Des difficultés des apprentissages ;
- Une déficience intellectuelle ;
- Des troubles du comportement, de la cognition sociale (TSA).

Plus rarement, le diagnostic est évoqué devant une dysmorphie faciale, une épilepsie dont des spasmes infantiles.

Le diagnostic est mis en évidence par différents types d'analyses génétiques.

En l'absence d'antécédent familial, celui-ci est rarement posé en prénatal, compte tenu de l'absence de signe d'appel échographique spécifique.

En cas d'antécédent familial de dup 15q, un diagnostic prénatal peut être réalisé après l'avis d'un Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN).

III. Prise en charge

La prise en charge du patient (médicale, paramédicale et sociale) est globale. Elle repose sur une coopération pluridisciplinaire entre le généticien clinicien et le neuropédiatre d'un Centre de Référence ou de Compétence Maladies Rares et le médecin traitant.

Sur le plan somatique, les enjeux principaux sont la mise en place d'une surveillance du neurodéveloppement, d'une prise en charge thérapeutique de l'épilepsie, afin d'éviter des complications secondaires, de la gestion de la constipation et des problèmes d'alimentation éventuellement associés, ainsi que d'une surveillance de la croissance. La sévérité de l'épilepsie peut justifier une prise en charge dans un centre de compétence ou de référence épilepsies rares.

La prise en charge des troubles cognitifs et comportementaux implique différents médecins (généticien, neuropédiatre, gastro-entérologue, ORL, psychiatre), des professionnels non-médicaux (orthophoniste spécialisé en communication alternative, psychomotricien, ergothérapeute, orthoptiste, kinésithérapeute, psychologue, neuropsychologue, etc.), les centres de ressources autisme pour un bilan des TSA, les centres de référence des troubles d'apprentissage et du langage et les équipes éducatives. Elle doit tenir compte des particularités comportementales et des interactions sociales typiques du syndrome.

Une rééducation précoce et pluridisciplinaire est indispensable avec la mise en place d'un projet de vie coordonné (rééducatif, éducatif, social et professionnel). Le maintien d'un accompagnement à l'âge adulte est nécessaire.

IV. Rôle du médecin traitant / généraliste

- Une confirmation diagnostique par un Centre de Référence ou de Compétence Maladies Rares ;
- Un suivi médical soit réalisé par une équipe habilitée (Centre de référence ou de compétence) ;
- Une surveillance des complications de la maladie en coordination avec les équipes référentes des filières de santé maladies rares AnDDI-Rares et DéfiScience.

V. Informations et contacts utiles

Pour se procurer des informations complémentaires il est possible de consulter :

- Sites Orphanet : <http://www.orpha.net>
- Site Genetics Home Reference
<https://medlineplus.gov/genetics/condition/15q11-q13-duplication-syndrome/>
- GeneReviews: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20301362/>
- Site de la filière de santé AnDDI-Rares : <http://anddi-rares.org/>
- Site de la filière de santé DéfiScience : <https://www.defiscience.fr/>
- Site NCBI : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK367946/>
- Guides d'Unique en Français : <https://rarechromo.org/disorder-guides/>

Associations de patients :

- Valentin Association de Porteurs d'Anomalies Chromosomiques ou Valentin APAC: <https://www.valentin-apac.org/>
- Association dup 15q : <https://www.dup15qfrance.fr/page/502718-bienvenue>
- L'Everest d'Ernest: <https://leverestdernerest.com/>
- Site de l'Alliance Dup15q (association internationale des patients porteurs du syndrome Dup15Q) : <https://dup15q.org/>