

Ce que nous a apporté le suivi de 90 personnes porteuses d'une délétion 22q11 par le Centre de Référence « Anomalies du développement et Syndromes malformatifs de Montpellier»



Pierre SARDA

Montpellier

- La délétion 22q11 est la plus fréquente des « microdélétions chromosomiques » observée chez l'homme.
- C'est après la trisomie 21 une des anomalies chromosomiques la plus fréquente.
- Sa prévalence est de 1/4 000 (8 enfants /an en LR)
- Le Centre de Référence de Montpellier coordonne le suivi et la prise en charge multidisciplinaire de près de 90 personnes porteuses de délétion 22q11 âgées de quelques mois à 46 ans.
- Pour chaque patient le diagnostic est confirmé par FISH.
- La transmission par un des parents a été déterminée chez la moitié des patients.
- Dans les autres cas soit l'analyse des parents n'a pas été réalisée (1/2)
- Dans 10% des cas la délétion a été transmise à un enfant par la mère ou le père.
- Pour les autres enfants la délétion est « accidentelle » non héritée d'un des parents
- Il y a 48 patients de sexe féminin et 42 de sexe masculin.
- 2 patients sont décédés, 1 enfant de cardiopathie grave et 1 adulte d'accident.

Signes et symptômes du syndrome velo-cardio-facial

Le syndrome velo-cardio-facial (VCSF) est causé par une délétion d'un court segment du bras long du chromosome 22. C'est un des désordres génétiques les plus fréquents chez l'être humain. Ci-dessous vous trouverez une liste des manifestations possibles du VCSF. Aucune de ces anomalies n'est présente dans 100 % des cas, mais elles sont toutes assez fréquentes pour être recherchées.

Crâne, face et oreille basse

1. Fente palatine ouverte ou sous-maqueuse
2. Rétrognathie (mâchoire inférieure en retrait)
3. Platybasie (base du crâne plate)
4. Asymétrie de la face lors des pleurs chez le nourrisson
5. Asymétrie structurale de la face
6. Asymétrie fonctionnelle de la face
7. Fente allongée (développement vertical excessif de l'os maxillaire)
8. Profil droit
9. Absence congénitale d'une ou plusieurs dents
10. Petits dents
11. Hypoplasie de l'émail (dentition primaire)
12. Faciès hypotonique et flasque
13. Commissures labiales tournées vers le bas
14. Fente labiale (rare)
15. Microcéphalie
16. Petite fosse crânienne postérieure

Yeux

17. Vaisseaux rétiniens tortueux
18. Congestion de la pupille inférieure ("allergic shimmer")
19. Strabisme
20. Fissures palpébrales étroites
21. Embryotoxon postérieur
22. Petit disque optique
23. Inconvulsion cornéenne proéminente
24. Cataracte
25. Nodules de l'iris
26. Colobome de l'iris (rare)
27. Colobome de la rétine (rare)
28. Petits yeux
29. Légère hypotélorisme
30. Légère dystopie verticale
31. Congestion de la pupille supérieure

Oreilles

32. Repli excessif de l'oreille
33. Lobules attachés
34. Oreilles probablement en coupes
35. Petites oreilles
36. Légère asymétrie des oreilles
37. Otitis moyennes fréquentes
38. Légère surdité de conduction
39. Surdité de perception (souvent unilatérale)
40. Sinus, fistules auriculaires (rare)
41. Canal auditif externe étroit

Nos

42. Base du nez proéminente
43. Pointe du nez en forme de bulbe
44. Pointe du nez bifide
45. Alas de nez pinçés, narines étroites
46. Passage nasal étroit

Cœur et vaisseaux thoraciques

47. Communication interventriculaire
48. Communication interauriculaire
49. Atrésie ou sténose pulmonaire
50. Tétralogie de Fallot
51. Dextroposition de l'aorte
52. Troucus artériels ou trouc artériel commun
53. Non-fermeture du canal artériel
54. Coarctation distale de l'aorte
55. Coarctation proximale de l'aorte
56. Anomalies de la valve aortique
57. Artères sous-clavières aberrantes
58. Anévrisme aortique
59. Origine anormale des artères carotides
60. Trois positions des gros vaisseaux
61. Atrésie tricuspidienne

Vaisseaux

62. Déplacement médial des artères carotides internes
63. Artères carotides tortueuses
64. Anomalies des veines jugulaires
65. Absence de l'artère carotide interne (unilatérale)
66. Absence de l'artère vertébrale (unilatérale)
67. Bifurcation basse des artères carotides communes
68. Artères vertébrales tortueuses
69. Phéocoméno de Raymond
70. Veines de petits calibres
71. Anomalies du cercle de Willis

Systèmes nerveux central et périphérique

72. Kystes périventriculaires (surtout au niveau des cornes antérieures)
73. Petit vermis cérébelleux
74. Hypoplasie/dysgénésie cérébelleuse
75. Hyperténoisie de la matière blanche
76. Hypotonie généralisée
77. Ataxie cérébelleuse
78. Crises épileptiques
79. Accidents vasculaires cérébraux
80. Spina bifida/myélo-méningo-céle
81. Légère retard de développement
82. Elongissement de la scissure Sylvienne

Pharynx, larynx et voies respiratoires

83. Obstruction respiratoire dans l'embouche
84. Amygdales palatines absentes ou petites
85. Membrane laryngée (commissure antérieure)
86. Pharynx large
87. Laryngomalacie
88. Hypertrophie aryénoïdienne
89. Hypotonie pharyngée
90. Mouvement asymétrique du pharynx
91. Hypertrophie de la musculature pharyngée
92. Période antérieure d'une corde vocale
93. Hypersensibilité des voies respiratoires
94. Asthme

Reins et tube digestif

95. Reins hypoplastiques/plastiques
96. Reins polykystiques
97. Hernies inguinales
98. Hernies ombilicales
99. Malrotation du tube digestif
100. Diastase rotale
101. Hernie diaphragmatique
102. Maladie de Hirschsprung avec mégacolon (rare)

Membres

103. Mains et pieds de petites tailles
104. Doigts s'affinant à leur extrémité
105. Ongles courts
106. Peau squameuse et rouge sur les mains et les pieds
107. Morphées
108. Contractures
109. Peau à trois phalanges
110. Polydactylie proximale et distale (rare)
111. Syndactylie des 5^{es} orteils

Problèmes durant l'enfance

112. Difficultés lors de l'alimentation, retard de croissance
113. Rejet nasal
114. Reflux gastro-œsophagien
115. Irritabilité
116. Constipation chronique (sans maladie de Hirschsprung)

Système génito-urinaire

117. Hypospadias
118. Cryptorchidie
119. Reflux vésico-urétral

Parole et langage

120. Voix hyper nasale
121. Problème d'articulation ("glottal stops")
122. Trouble du langage (souvent léger retard)
123. Insuffisance vélo-pharyngée (souvent sévère)
124. Voix de lausset
125. Voix rauque

Cognition et apprentissage

126. Troubles des apprentissages mathématiques, compréhension lors de la lecture
127. Pensée concrète, difficultés d'abstraction
128. Diminution du QI lors de la période scolaire
129. Intelloct à la limite de la norme
130. Parfois léger retard mental
131. Trouble déficit de l'attention / hyperactivité

Autres anomalies

132. Désaturation en oxygène sans apnée
133. Thrombocytopénie, maladie de Bernard-Soulier
134. Arthrite Juvenile Chronique
135. Régulation de la température corporelle perturbée

Psychiatrie / Psychologie

136. Trouble affectif bipolaire
137. Maladie manico-dépressive et psychose
138. Trouble de l'humeur non-spécifié à cycles rapides ou ultrarapides
139. Trouble de l'humeur
140. Dépression
141. Hypomanie
142. Trouble schizo-affectif
143. Schizophrénie
144. Impulsivité
145. Emoussement des affects
146. Dysthymie
147. Cyclothymie
148. Inhibition sociale
149. Trouble obsessionnel-compulsif
150. Trouble anxieux généralisé
151. Phobies
152. Réactions de stress

Immunologie

153. Fréquentes infections des voies respiratoires hautes
154. Fréquentes infections des voies respiratoires basses (pneumonies, bronchites)
155. Diminution du nombre de lymphocytes T
156. Diminution de l'hormone thyroïdienne

Endocrinologie

157. Hypocalcémie
158. Hypoparathyroïdisme
159. Hypothyroïdisme
160. Croissance légèrement insuffisante
161. Absence ou hypoplasie du thymus
162. Petite hypothyroïdie (rare)

Système musculo-squelettique

163. Scoliose
164. Spina bifida occulta
165. Hémivertèbres
166. Vertèbres en papillon
167. Vertèbres lesionnés (habituellement cervicales)
168. Ostéopénie
169. Anomalie de Sprengel, déformation de l'omoplate
170. Pied bot varus équin
171. Hypotrophie de la musculature squelettique
172. Délocations articulaires
173. Douleurs chroniques dans les jambes
174. Pieds plats
175. Hyperlordose articulaire
176. Fusion costale
177. Côtes suriméaires
178. Moelle épinière fixée
179. Syringomyélie

Peau et vêtements

180. Chevelure abondante
181. Peau fine et/ou facilement visible

Séquences secondaires et associations

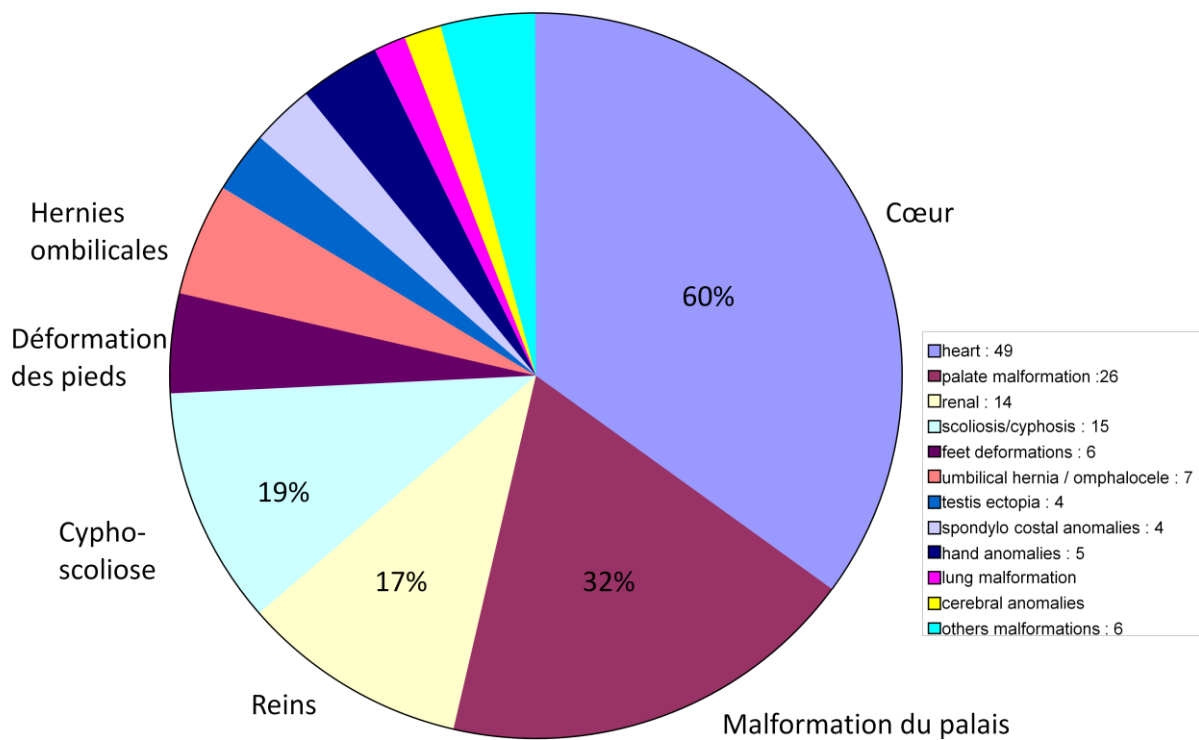
182. Séquence de Pierre Robin
183. Séquence de DiGeorge
184. Séquence de Potter
185. Association CHARGE
186. Holoprosencéphalie (un cas unique)

Quelques informations complémentaires concernant ce syndrome:

- Prévalence (estimation): 12000 personnes
- Incidence à la naissance (estimation): 1:10000 naissances
- Prévalence chez les nourrissons des anomalies cardiaques du cono-tronc: 18-31%
- Prévalence de la fente palatine (sans fente labiale): 8%

Ce document a été traduit de l'anglais par les Docteurs Elena Vinckenbosch et Stephen Eliez. La version originale écrite par Robert Shprintzen Ph.D. est disponible en site www.vcfnet.org.

Crâne et face	Neurologique	Génital	Immunologie / hématologie
Ophtalmologie	Pharynx et larynx	Membres	Apprentissage
Auditif et oreilles	Reins	Squelette	Langage
Cœur et vaisseaux	Digestif	Endocrinien	Comportement et Psychiatrie



Crâne et face	Neurologique	Génital	Immunologie / hématologie
Ophtalmologie	Pharynx et larynx	Membres	Apprentissage
Auditif et oreilles	Reins	Squelette	Langage
Cœur et vaisseaux	Digestif	Endocrinien	Comportement et Psychiatrie

- Les anomalies du voile et du palais sont particulièrement fréquentes ($\geq 90\%$) des personnes.
- Les otites sont particulièrement fréquentes pendant les premières années de vie → déficit auditif ↗ troubles du langage.
- La conséquence est que tous les enfants doivent être vus par un ORL et un chirurgien enfant spécialiste du palais qui connaît bien le syndrome de délétion 22q11.
- Plus de 2 enfants / 3 présentent une anomalie spécifique du voile du palais ou du pharynx.
- Une malformation « anatomique » n'est pas seule en cause dans les difficultés de langage des enfants, il existe aussi des anomalies fonctionnelles neurologiques et musculaires, parfois difficiles à bien définir et à bien prendre en charge, qui contribuent aux problèmes de la bonne acquisition du langage.

Anomalies du voile et/ou du palais

Anomalies du voile / palais	Nombre	Fréquence (%) / 56 personnes
Fentes sous muqueuses	20	36 %
Fentes palatines	7	12 %
Voiles courts	2	4 %
Insuffisance vélaire	27	48 %
Total	56	

Crâne et face	Neurologique	Génital	Immunologie / hématologie
Ophtalmologie	Pharynx et larynx	Membres	Apprentissage
Auditif et oreilles	Reins	Squelette	Langage
Cœur et vaisseaux	Digestif	Endocrinien	Comportement et Psychiatrie

Développement psychomoteur

- Les acquisitions motrices ont pu être évaluées sur l'âge de l'acquisition de la marche (données relevées pour 60 patients)
l'âge moyen du début de la marche est de 17,2 mois (variable de 10 à 30 mois)
- les évaluation psychométriques des patients n'ont pas été réalisées dans le service.
- Les données ont été communiquées par les différents centres de prise en charge des enfants et lors d'une recherche nationale pour les patients adultes.
- Les résultats obtenus concernent 20 enfants et 6 adultes, ils rejoignent en réalité les données connues par la littérature médicale.

La date d'acquisition du langage est difficile à évaluer.

- Les problèmes phonatoires sont particulièrement fréquents (voix nasonnée. ils ralentissent et/ou aggravent une bonne intégration scolaire.
D'où l'importance d'une prise en charge très précoce (médicale, chirurgicale et orthophonique).
- Nous avons essayé de déterminer l'âge d'acquisition du langage en définissant un « retard » lorsque l'enfant ne pouvait pas construire une phrase de 3 mots à l'âge de 3 ans.
- Cette information a pu être obtenue pour 48 enfants:
 - 3 enfants n'ont pas eu de retard
 - Mais 45 autres ont eu un décalage d'acquisition avec ce critère.

Le suivi des anomalies biologiques

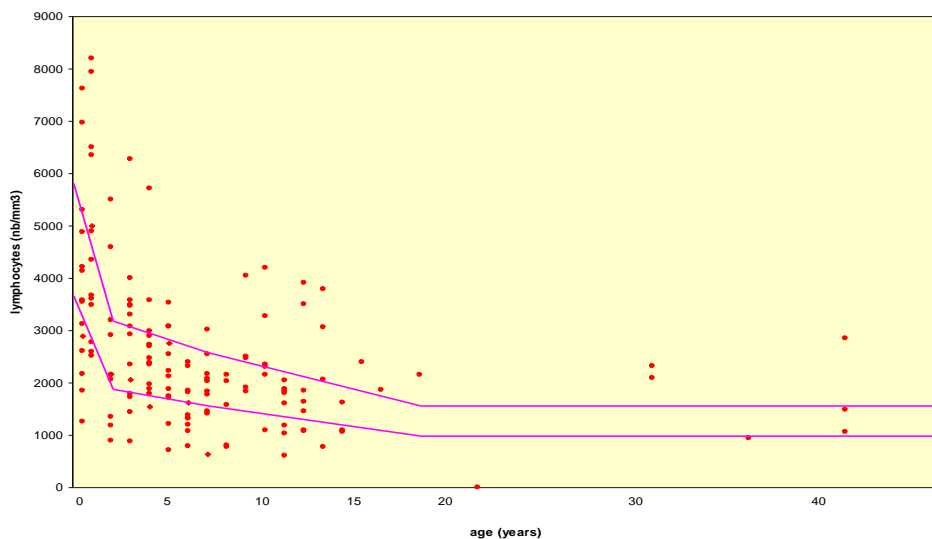
Plusieurs problèmes biologiques et donc médicales peuvent exister chez les patients, la surveillance doit être spécifique à chaque patient.

2 anomalies méritent une surveillance régulière systématique :

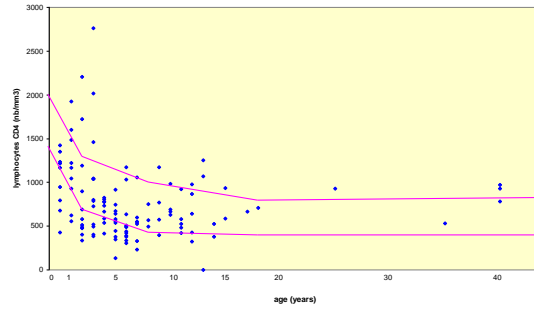
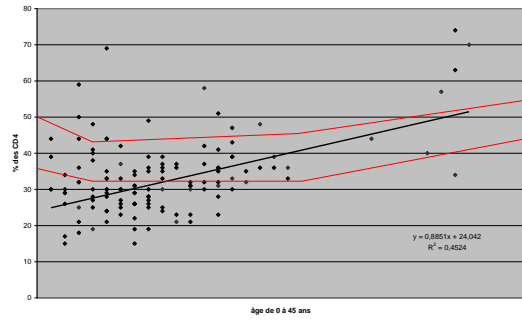
- * Les anomalies du métabolisme du calcium
- * Les problèmes de déficit immunitaire

Déficit immunitaire

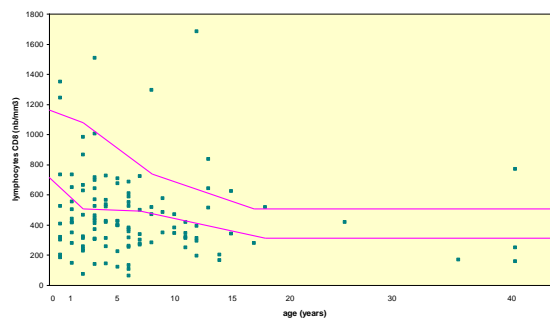
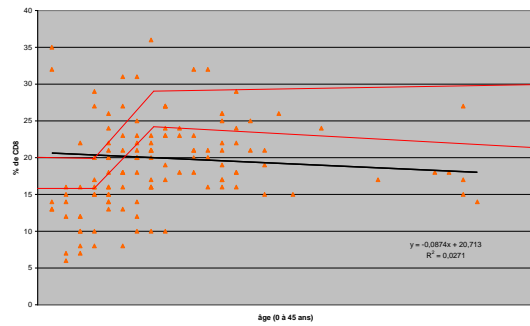
- De nombreuses infections surtout ORL sont présentes pendant les premières années de la vie
- Explications multiples
 - Anomalies du voile et du pharynx, de l'oreille
 - Déficit immunitaire « transitoire »
 - ...?
- Déficit en certaines cellules : lymphocytes et essentiellement les lymphocytes CD4 and CD8 (thymus)
- Normalement, ces déficits vont spontanément se corriger avec l'âge
- Autres déficits plus rares (immunoglobulines)
- 8 personnes ont développées une maladie auto-immune.



Nombres de lymphocytes avec l'âge



Variation des lymphocytes CD4 avec l'âge



Variation des lymphocytes CD8 avec l'âge

Crâne et face	Neurologique	Génital	Immunologie / hématologie
Ophthalmologie	Pharynx et larynx	Membres	Apprentissage
Auditif et oreilles	Reins	Squelette	Langage
Cœur et vaisseaux	Digestif	Endocrinien	Comportement et Psychiatrie

Remerciements

- Toutes les familles et les patients qui nous permettent de mieux comprendre les particularités de cette anomalie chromosomique et de mieux prendre en charge les patients.
- Les médecins, les psychologues, les puéricultrices, notre conseillère en génétique et les secrétaires du centre de référence.
- Les médecins des autres services qui prennent en charge dans leur spécialité les patients.
- Le réseau sur « Vivre avec une anomalie du développement en Languedoc-Roussillon »
- L'association Génération 22.

