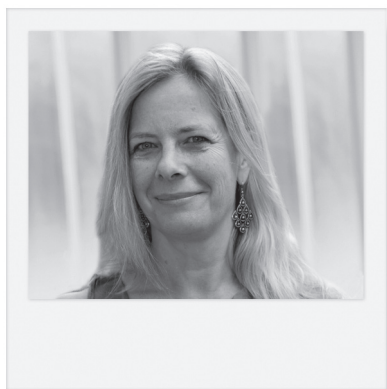


REVUES GÉNÉRALES

Génétique

Microdélétion 22q11 : ce qu'on sait aujourd'hui

RÉSUMÉ : Le syndrome de délétion 22q11 est le syndrome délétionnel le plus fréquent avec une incidence de 1/5 000 à 1/3 000 naissances. Le phénotype qui lui est rattaché est extrêmement variable rendant le diagnostic parfois difficile, en particulier dans les formes paucisymptomatiques. Les signes cliniques les plus fréquemment retrouvés touchent le système cardiovasculaire, la sphère ORL, le système immunitaire, le développement psychomoteur et l'équilibre phosphocalcique. La physiopathologie de ce syndrome n'est encore que très partiellement connue avec la découverte récente de gènes localisés dans la zone chromosomique délétée.



→ S. MARLIN¹, F. DENOYELLE²,
E.N. GARABÉDIAN²

¹ Service de Génétique, Hôpital
Necker-Enfants malades, PARIS.

² Service d'ORL pédiatrique, Hôpital
Necker-Enfants malades, PARIS.

La délétion de la région q11 du chromosome 22 est reconnue actuellement comme étant responsable de plusieurs syndromes antérieurement décrits comme distincts. Les deux entités cliniques les plus fréquemment décrites sont le syndrome de DiGeorge rapporté en 1965 [1] et le syndrome vélo-cardio-facial décrit en 1978 [2]. C'est dans les années 90 que le spectre clinique complet associé à la délétion fut défini et référencé sous le nom de syndrome de délétion 22q11 ou syndrome CATCH 22 (*cardiac abnormality, T-cell deficit, clefting, hypocalcemia*).

Incidence

L'incidence de la délétion 22q11 a été estimée à 1/5 000 à 1/3 000 naissances [3]. C'est donc le deuxième syndrome génétique par ordre de fréquence après la trisomie 21.

Les signes cliniques

Les incidences de chaque malformation et anomalie (plus 180 de décrites) varient d'une étude à l'autre, biaisées

par la spécialité médicale des auteurs. Les signes cliniques pouvant parfois être mineurs, l'âge du diagnostic est extrêmement variable [4].

La plus importante cohorte publiée, comprenant 558 patients, a été rapportée dans une étude multicentrique en 1997 par Ryan [4]. Dans cette publication, 75 % des patients présentaient des malformations cardiaques, 49 % des anomalies de la sphère ORL, 60 % une hypocalcémie, 36 % des pathologies génito-urinaires, 33 % une surdité, 2 % des désordres immunologiques majeurs. 62 % des patients de cette étude avaient un développement psychomoteur normal ou un trouble mineur des acquisitions ; mais parmi les sujets âgés de 3 à 18 ans, 7 % présentaient des troubles du comportement ou une pathologie psychiatrique.

1. Période néonatale

Les nouveau-nés présentant une microdélétion 22q11 naissent le plus souvent eutrophes. Les difficultés pendant les premières années de vie sont principalement dues aux malformations cardiaques et de la



FIG. 1 : Dysmorphie à des âges différents. Notez le nez large, la petite bouche et l'hypoplasie malaire.

sphère oro-laryngo-pharyngée ou à une hypocalcémie majeure. Des difficultés alimentaires sont fréquentes (36 %) et dues à un trouble de la succion-déglutition associé ou non à des malformations oropharyngées. Un reflux gastro-œsophagien est présent dans plus de 60 % des cas. Associé à l'incompétence vélaire, il explique la très grande fréquence des régurgitations nasales et contribue largement aux difficultés de croissance staturo-pondérale des nourrissons atteints. Une constipation est souvent observée dès la période néonatale.

2. Anomalies cardiovasculaires

Les malformations retrouvées (74 %) sont de type conotruncal [5]. Elles sont la cause majeure de mortalité. La tétralogie de Fallot était l'anomalie la plus souvent retrouvée, puis la communication interventriculaire et l'interruption de l'arche aortique. De nombreuses autres malformations cardiovasculaires ont été rapportées : communication interauriculaire, anneaux vasculaires, hypoplasie du cœur gauche, hétérotaxie, hypoplasie des valves aortiques ou tricuspide, tricuspide aortique, etc. Les malpositions carotidiennes doivent être recherchées avant toute chirurgie pharyngée.

3. Anomalies craniofaciales et ORL

Certains traits dysmorphiques sont quasi constants [6]. Le visage est long avec un nez proéminent, la racine du nez est large, la bouche est petite et les fentes palpébrales étroites. Les os malaires sont souvent hypoplasiques (**fig. 1**). Les pavillons sont le plus souvent malformés (hélix mal ourlé, mal positionné, enchondrome, fistule préhélicéenne, microtie).

Les anomalies du palais sont retrouvées dans 69 % des cas. L'insuffisance vélopharyngée, à l'origine d'une voix nasonnée parfois inintelligible, est un des signes cliniques les plus fréquents (27 %) [7] et doit être recherchée avant toute adénoïdectomie. Elle rentre dans la physiopathologie du retard de langage que l'on retrouve chez la presque totalité des patients. Selon les séries, de 8 à 85 % des sujets ont une fente palatine postérieure franche ou sous-muqueuse. Les fentes labiales sont très rares. La rétrognathie est fréquente, souvent responsable de malocclusion et parfois incluse dans une séquence Pierre Robin. Les pathologies dentaires sont fréquentes.

Environ 15 % des patients ont des anomalies pharyngées ou laryngées. Ces anomalies sont variées : atrésie laryngée,

palmure laryngée, sténose laryngée glottique ou sous-glottique, etc.

Otites récurrentes et otites chroniques s'observent chez plus de 50 % des enfants, et cela indépendamment de l'existence d'une fente palatine. Plus d'un quart des patients nécessitent la pose de drains transtympaniques et près de la moitié des enfants présentent un déficit auditif, en rapport avec les otites séreuses [8]. La surdité de transmission peut également être due à une malformation ou un dysfonctionnement congénital des osselets, souvent masqués par les problèmes otitiques. La surdité neurosensorielle est plus rare ; elle peut s'intégrer dans un tableau de surdité mixte et s'accompagne parfois de malformations cochléo-vestibulaires variées (canaux semi-circulaires).

4. Anomalies squelettiques

La scoliose est l'anomalie vertébrale la plus fréquente (15 %) et doit être systématiquement recherchée durant le suivi des patients. Des malformations diverses des vertèbres (19 %) et des extrémités ont également été rapportées [9].

5. Malformations urogénitales

Le type des malformations urogénitales (31 %) est extrêmement variable : hypo-

REVUES GÉNÉRALES

Génétique

spadias, cryptorchidie, agénésie ou hypoplasie rénale, rein en fer à cheval, reflux vésico-urétéral, duplication urétérale [4], etc.

6. Développement psychomoteur et pathologies psychiatriques

Un retard de langage et des troubles de l'apprentissage sont des signes cliniques quasi constants, mais leur sévérité est extrêmement variable d'un sujet à l'autre. Un retard mental léger ou modéré est observé dans 40 à 50 % des cas [10]. Les difficultés d'apprentissage touchent principalement le raisonnement mathématique, l'abstraction et certains secteurs de la mémoire [10]. Des troubles du spectre autistique sont retrouvés chez 20 % des jeunes enfants. Les difficultés de concentration sont fréquentes dès l'âge de la scolarisation et peuvent bénéficier d'un traitement médicamenteux.

Sur le plan psychiatrique, une schizophrénie de l'adolescent ou de l'adulte jeune est retrouvée chez plus de 10 % des patients dans certaines séries [10]. Les troubles de l'humeur ou du comportement sont souvent rapportés : tendances dépressives, fatigue excessive, perte de confiance en soi, anxiété, difficultés d'autonomisation et de socialisations, cauchemars... Ces troubles se majorent lors de l'adolescence, période charnière pendant laquelle il faut être particulièrement vigilant afin de commencer précocement une prise en charge psychologique et/ou psychiatrique si nécessaire. Une étude récente montre une fréquence anormalement élevée de cas de maladie de Parkinson chez les adultes jeunes délétés [11].

De véritables malformations cérébrales ont été rapportées dans un petit nombre de cas [13]. Le risque d'épilepsie est augmenté chez les enfants porteurs d'une délétion 22q11 (hypocalcémie, convulsions hyperthermiques, malformations cérébrales, convulsions idiopathiques) [12].

7. Pathologies endocriniennes

L'hypocalcémie par hypoplasie des parathyroïdes est le signe plus classique des pathologies endocriniennes ; sa prévalence est estimée entre 17 et 60 % des cas selon les séries [4]. Elle tend souvent à se corriger dans les premiers mois grâce à une croissance parathyroïdienne, mais peut persister bien au-delà de 2 ans [4]. L'hypocalcémie est le plus souvent peu sévère et asymptomatique, mais elle peut entraîner des épisodes convulsifs néonataux et a été mise en relation avec les plaintes musculaires chez les patients plus âgés.

D'autres anomalies endocriniennes ont été décrites : hypothyroïdie rare dans l'enfance, déficit d'hormone de croissance, diabète ou anomalies pubertaires.

8. Déficit immunitaire et pathologie hématologique

Les déficits immunitaires infracliniques sont fréquents [13] touchant en particulier le nombre et la fonction des lymphocytes T (67 %). Les infections récurrentes de la sphère ORL et les épisodes fébriles "idiopathiques" sont fréquents [10] y compris chez les patients ayant un taux de lymphocytes normal. Une susceptibilité extrême aux infections nécessitant une immunothérapie intensive est possible. La majorité des patients fabriquent normalement des anticorps lors d'infections ou de vaccinations. Le taux d'immunoglobulines circulantes est généralement normal (10 % de diminution d'IgA). La prévalence des affections auto-immunes est élevée, aux alentours de 9 %, en particulier la polyarthrite juvénile, le purpura thrombopénique idiopathique et les dysthyroïdies.

Hormis le purpura thrombopénique idiopathique, une thrombocytopénie à plaquettes géantes a fréquemment été rapportée [14].

Méthodes diagnostiques

La méthode la plus utilisée est l'hybridation fluorescente sur chromosomes (FISH). Celle-ci utilise une sonde spécifique standard de la région 22q11 et complète un caryotype standard lequel, à lui seul, ne permet pas le diagnostic. D'autres méthodes, en particulier de dosage génique par biologie moléculaire (CGH *array*), peuvent également être utilisées.

Physiopathologie

Le phénotype du syndrome de délétion 22q11 est dû à une monosomie des gènes délétés. La délétion est apparue *de novo* dans plus de 90 % des cas. Cependant, étant donné la variabilité phénotypique extrême, le caryotype des deux parents du cas index reste indispensable.

80 à 90 % des patients portent la même délétion de trois mégabases qui contiendraient approximativement 30 gènes différents [15]. Lors d'une récurrence familiale, la taille de la délétion reste stable. L'absence de délétion chez 10 % des patients présentant un phénotype évocateur pourrait être due à une monosomie non détectée par la méthode de FISH conventionnelle, à une mutation d'un seul gène essentiel de la région 22q11 ou à une anomalie d'une autre région chromosomique ou génomique.

Certains des gènes délétés ont été identifiés et leurs rôles étudiés grâce en particulier à la création de modèles murins. Le gène *TBX1* semble être un des gènes largement impliqués dans le phénotype de la délétion 22q11. Les souris modèles, porteuses de mutations homo ou hétérozygotes du gène *TBX1*, reproduisent le phénotype humain de délétion 22q11 : malformation cardiaque, anomalies thymiques et des parathyroïdes, fente palatine, malformation de l'oreille moyenne et interne... [15].

D'autres gènes siégeant dans la zone chromosomique délétée ont été identifiés et leur responsabilité dans certains signes cliniques du syndrome a été établie : les gènes *CMOT*, *PRODH*, *PROL1* dans la pathologie psychiatrique, les gènes *GP1b β* et *MOY9* dans les anomalies hématologiques, les gènes *Crkl* et *UFD1L* dans certaines malformations.

Diagnostiques différentiels

De nombreux diagnostics différentiels peuvent être évoqués en particulier ceux associant des malformations craniofaciales et cardiovasculaires. Cependant deux d'entre eux doivent être distingués par l'importance des similarités qu'ils présentent avec le spectre clinique de la délétion 22q11. Le syndrome CHARGE et les mutations du gène *EFTUD2* associent des malformations faciales-cardiaques-rénales-urogénitales, une surdité et un retard du développement psychomoteur qui sont également présents dans la délétion 22q11. La duplication 22q11, impliquant la même région chromosomique, est un phénotype proche récemment décrit (atteinte du palais, cœur, retard des acquisitions). La duplication 22q11 est donc souvent une découverte fortuite lors d'une recherche de microdélétion 22q11 par FISH sur les noyaux cellulaires.

Diagnostic anténatal

Dans les formes familiales, la délétion peut être recherchée chez le fœtus par une hybridation *in situ* lors d'une ponction trophoblaste ou faire l'objet d'une demande de diagnostic préimplantatoire. Le risque de récurrence dans la descendance d'un patient porteur d'une délétion 22q11 est de 50 %, mais l'existence d'une variabilité clinique intrafamiliale rend le pronostic difficile.

Le diagnostic de délétion 22q11 d'apparition *de novo* peut être évoqué *in utero* lors de la découverte échographique d'une cardiopathie conotruncale ou d'une association malformative.

Prise en charge

1. Bilan initial

Une fois le diagnostic confirmé, des examens systématiques permettent d'évaluer la sévérité du phénotype. Sur le plan sanguin, des bilans phosphocalcique, thyroïdien, hématologique et immunologique sont effectués. Sur le plan morphologique, une échographie cardiaque et rénale, une radiographie rachidienne sont prescrites. Des bilans ORL, audiolologique, orthophonique et psychomoteur sont faits en fonction de l'âge

EN 2010, PRÈS DE 7 ENFANTS SUR 10 N'ATTEIGNAIENT PAS LA CONSOMMATION DE 3 PRODUITS LAITIERS PAR JOUR¹.

Qu'en est-il en 2014 ?

Comment les fromages en portions peuvent-ils aider à couvrir les apports en calcium ?

Venez échanger avec nous sur ces sujets lors du prochain **Congrès des Sociétés de Pédiatrie** et retrouvez-nous sur le stand du Groupe Bel.



Éducation alimentaire de l'enfant : jeux et enjeux des fromages en portion

Assistez au symposium organisé par le Groupe Bel le samedi 24 mai de 12h45 à 13h45 avec les interventions de :

- **Pascale Hébel**, Directrice du département consommation du Crédoc, qui présentera les données de consommation des produits laitiers d'après les résultats de l'enquête CCAF 2013
- **Jean-Pierre Corbeau**, Professeur émérite de sociologie de l'alimentation à l'Université Rabelais de Tours, qui décryptera les composantes sociologiques dans l'éducation alimentaire de l'enfant

1. CNIEL, CREDOC, CCAF 2010

CONGRÈS DES SOCIÉTÉS DE PÉDIATRIE
CITÉ DES CONGRÈS DE LYON (6^e) - DU 22 AU 24 MAI 2014

CONGRÈS DES SOCIÉTÉS DE PÉDIATRIE
CITÉ DES CONGRÈS DE LYON
DU 22 AU 24 MAI 2014



Fromageries BEL S.A. - Capital Social 10.308.502,50 € - RCS Paris 542 088 067 - 16, bd Mallesherbes 75008 Paris.

par alléurs

REVUES GÉNÉRALES

Génétique

POINTS FORTS

- ➞ La microdélétion du chromosome 22q11 est retrouvée chez 1/4 000 enfants.
- ➞ Les signes cliniques les plus constants touchent le palais, le langage et le cœur.
- ➞ La présentation clinique est variable d'un sujet à l'autre.
- ➞ La prise en charge précoce pluridisciplinaire est indispensable.

de l'enfant. D'autres examens pourront être prescrits en fonction du contexte et des anomalies dépistées par le bilan de base. Une prise en charge à 100 % et une AES sont demandées dès l'établissement du diagnostic.

2. Suivi

La prise en charge et le suivi seront pluridisciplinaires avec une coordination effectuée par le pédiatre ou le généticien. Différents spécialistes seront concernés en fonction du phénotype et des pathologies retrouvées initialement.

Un suivi orthophonique, psychologique et ORL est souhaitable pour tous les patients quelle que soit la sévérité du phénotype initial. Des prises en charge orthophonique et psychomotrice précoces, dès 12 à 18 mois, pourraient permettre d'améliorer le pronostic développemental à long terme.

À l'âge de l'adolescence, de nouveaux bilans endocriniens et rachidiens seront prescrits pour détecter des anomalies de la puberté ou une scoliose évolutive. Le suivi dentaire doit être attentif.

Un contrôle phosphocalcique est conseillé avant et après tout geste chirurgical et en cas de survenue de crampes.

Le bilan immunologique doit être contrôlé avant toute vaccination avec un virus vivant et l'efficacité de la vaccination vérifiée immunologiquement.

Une étude de la fonction plaquettaire est recommandée avant toute intervention chirurgicale.

Un bilan et une prise en charge psychologique et/ou psychiatrique doivent être débutés dès le dépistage des troubles de l'humeur ou du comportement.

Bibliographie

1. DiGeorge A. A new concept of the cellular basis of immunity. *J Pediatr*, 1965;67:907.
2. Shprintzen RJ, Goldberg RB, Lewin ML *et al*. A new syndrome involving cleft palate, cardiac anomalies, typical facies, and learning disabilities: velo-cardio-facial syndrome. *Cleft Palate J*, 1978;15:56-62.
3. Botto LD, May K, Fernhoff PM *et al*. A population-based study of the 22q11.2 deletion: phenotype, incidence, and contribution to major birth defects in the population. *Pediatrics*, 2003;112:101-107.

4. Ryan AK, Goodship JA, Wilson DI *et al*. Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: a European collaborative study. *J Med Genet*, 1997;34:798-804.
5. Goldmuntz E, Driscoll D, Budarf ML *et al*. Microdeletions of chromosomal region 22q11 in patients with congenital conotruncal cardiac defects. *J Med Genet*, 1993;30:807-812.
6. Marlin S, Garabédian EN. Syndrome de délétion 22q11. In : ORL de l'enfant, 2^e édition. Garabédian EN, Bobin S, Monteil JP, Triglia JM. Flammarion, 2006:345-348.
7. Dyce O, McDonald-McGinn D, Kirschner RE *et al*. Otolaryngologic manifestations of the 22q11.2 deletion syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2002;128:1408-1412.
8. Reyes MR, LeBlanc EM, Bassila MK. Hearing loss and otitis media in velo-cardio-facial syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 1999;47:227-233.
9. Digilio MC, Giannotti A, Marino B *et al*. Radial aplasia and chromosome 22q11 deletion. *J Med Genet*, 1997;34:942-944.
10. Thomas JA, Graham JM. Chromosome 22q11 deletion syndrome: an update and review for the primary pediatrician. *Clin Pediatr*, 1997;36:253-266.
11. Butcher NJ, Kiehl TR, Hazrati LN *et al*. Association between early-onset Parkinson disease and 22q11.2 deletion syndrome. *JAMA Neurol*, 2013;70:1359-1366.
12. Kao A, Mariani J, McDonald-McGinn DM *et al*. Increased prevalence of unprovoked seizures in patients with a 22q11.2 deletion. *Am J Med Genet A*, 2004;129:29-34.
13. Sullivan KE. The clinical, immunological, and molecular spectrum of chromosome 22q11.2 deletion syndrome and DiGeorge syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2004;4:505-512.
14. Saito M, Ishikawa T, Ito Y *et al*. Hematological abnormalities in a patient with a 22q11.2 deletion. *Brain Dev*, 2004;26:342-344.
15. Jerome LA, Papaioannou VE. DiGeorge syndrome phenotype in mice mutant for the T box gene, Tbx1. *Nat Genet*, 2001;27:286-291.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.