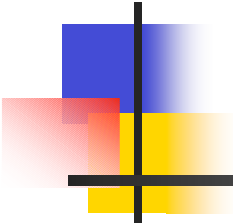


Le syndrome de Digeorge présentation actuelle de la maladie



Yves Alembik

Pédiatre

PH en génétique médicale au
CHU de Strasbourg



Définitions de mots

- Syndrome de DiGeorge
- Syndrome vélocardiofacial
- Syndrome de Shprintzen
- CATCH22
- Microdélétion 22q11
- La microdélétion comprend l'ensemble des tableaux décrits auparavant



prévalence

- premier syndrome microdélétionnel
- 1/4000 dans la population
- Cardiopathies 75%
- Palais 70%
- Visage évocateur
- Difficultés d'apprentissage 70-90%
- Baisse de l'immunité 75%
- Hypocalcémie 50%
- ET...difficultés d'alimentation 30%, Pb reins 37%
- surdité, larynx, déficits auto immuns, crises convulsives, anomalies squelettiques



Qu'est ce qu'une microdélétion?

Notion cytogénétique

On utilise une haute résolution pour analyser les chromosomes
Au stade de prométaphase

Hybridation in situ avec des sondes moléculaires

2 possibilités connues pour les microdélétions :

Gènes contigus (effet additif) ou unique (gène majeur)

Dans le cadre du 22, un gène majeur et plusieurs autres

*Réarrangements du génome fréquents dans les régions
péricentromériques où existent des séquences répétées avec
recombinaison méiotique*



La cytogénétique

La microdélétion 22q11 se transmet selon un **mode dominant**

Dans 7% des cas, l'un des deux parents est porteur de cette microdélétion. *Il faut le rechercher*

Dans 93%, l'accident chromosomique survient *de novo*, c'est à dire de manière accidentelle.

Perte de matériel dans la bande q11 d'un des deux chromosomes 22

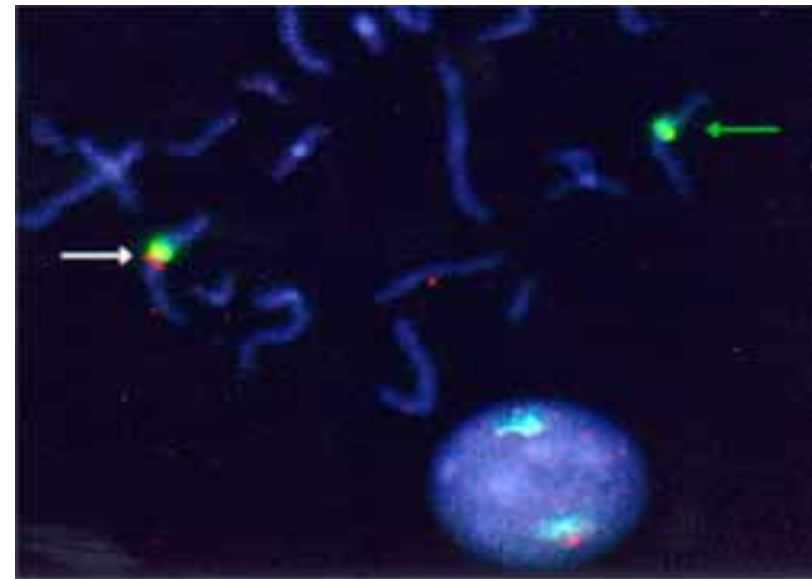
Cette délétion s'étend sur **3 Mb**

Certains patients ont seulement une perte de **1,5Mb**

Le gène *TBX1*, est impliqué dans l'atteinte cardiaque et dans d'autres atteintes associées

Technique de FISH

- Sondes de la région
- Pour le diagnostic et le prénatal en cas de cardiopathie en particulier
- <5% pas d'anomalie visible, retrouvé dans des «études plus complètes



Williams syndrome is caused by a deletion of part of chromosome 7 that includes the LIM kinase and elastin coding sequences. Above, this sequence (stained red) can no longer be seen in the chromosome with the deletion (green arrow). [Photograph kindly provided by L. G. Shaffer, Baylor College of Medicine.]



Pourquoi tout n'est pas obligatoire ?

- Étendue de la microdélétion 1,5Mb à 3Mb ?
- *Facteurs modificateurs sur le gène TBX1*
- Expression plus ou moins sévère
- Absence d'expression de certains signes
- Pas de particularité ethnique



Diagnostic clinique

- Quand un enfant présente **un certain nombre** des anomalies de la microdélétion : cœur, palais, calcium, immunité, apprentissage
- On fait alors le test biologique avec le **consentement écrit** des parents
- *Pas de corrélation entre la clinique et la biologie avec même des variations entre jumeaux*



En fonction de l'âge

- À la naissance : cœur, calcium, immunité
- En maternelle, problèmes ORL, apprentissage, parole



L'atteinte craniofaciale

- Particularités du visage :
- Oreille petite et carrée
- Nez pointe bulbeuse, hypoplasie des ailes
- Yeux petits et en amande
- Partie moyenne aplatie
- *En fait très variable*
- *Traitement esthétique délicat à l'adolescence*



Le coeur

- Gène *TBX1*
- Anomalie conotruncale

DiGeorge syndrome: an update. Baldini A.

focusing on the synergy of human and model systems genetics toward the understanding of conotruncal and aortic arch defects.

RECENT FINDINGS: The identification of mutations of the human T-Box1 (TBX1) gene and progress on research of Tbx1 function in **mouse development** demonstrate the pathogenetic role of this gene in DiGeorge syndrome and generate new hypotheses about its function in cardiovascular development. *The Tbx1 genetic pathway and the cell biology of tissues contributing to pharyngeal arch arteries and cardiac outflow tract are the foundation for understanding congenital heart disease in DiGeorge syndrome.*

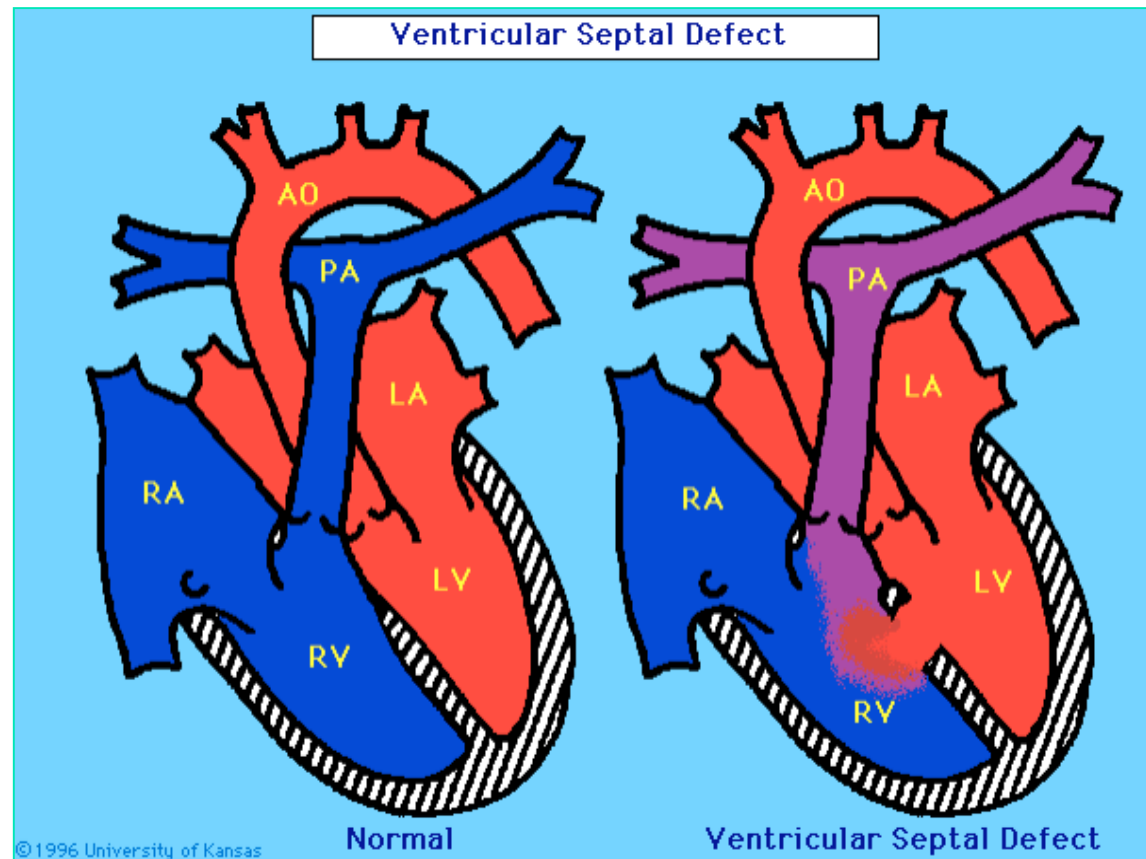


Différentes anomalies du coeur

- Fallot 22%
- Interruption arche aortique 15%
- CIV 13%
- Tronc artériel 7%

- Normal 26%
- *D'après étude de McDonald-McGinn sur 250 enfants*

Anomalie cardiaque CIV





Tétralogie de Fallot

conséquence d'une seule anomalie du développement cardiaque: le septum infundibulaire est déplacé vers l'avant, provoquant la CIV, le déplacement antérieur de la valve aortique, l'obstruction à l'éjection du VD, et son hypertrophie .

Le Fallot irrégulier présente une sténose d'une branche pulmonaire, et/ou des CIV multiples, et/ou une anomalie de la vascularisation coronaire ou autres anomalies cardiaques.



Prise en charge

- Intervention précoce en fonction de l'atteinte
- Surveillance des accès de cyanose
- Traitement par *position accroupie*, perfusion et *oxygénation*
- Prévention de l'*endocardite infectieuse* par des *antibiotiques* en cas d'infection ORL
- Développement thoracique à favoriser par le *sport*



Fallot irrégulier

Avant 2 ans, une anastomose de revascularisation pulmonaire est pratiquée par *Blalock*.

Elle consiste en la mise en place d'un tube en Gore-tex par une thoracotomie latérale.

Une hospitalisation de 8 à 10 jours est nécessaire.

Après 2 ans, le traitement est à discuter suivant les cas.

Une *dilatation pulmonaire par cathétérisme* est indiquée en cas de contre-indication chirurgicale.



Fallot régulier

- Le Fallot régulier présente une belle voie pulmonaire, une vascularisation coronaire normale, et une seule CIV.
- *S'il existe une cyanose et une polyglobulie, des malaises,*
- ***cure complète*** : *sternotomie médiane quel que soit l'âge* et comporte:
 - une fermeture de la CIV par un patch
 - un élargissement de la voie infundibulaire, si nécessaire
 - une ouverture de l'anneau pulmonaire par un patch
- Une hospitalisation de 15 jours est nécessaire. La mortalité est de 1 à 5%.
- *Si le Fallot est régulier et asymptomatique* la cure complète se pratique *entre 6 et 9 mois.*



Évolution après la cure chirurgicale

Elle est excellente après la cure complète.

La vie fonctionnelle est normale mais le sport de compétition est interdit, et les efforts importants limités.

Il persiste une fuite pulmonaire avec une possible surcharge diastolique du ventricule droit.

Il est possible d'observer une sténose de la voie pulmonaire, un anévrisme pulmonaire, une insuffisance aortique, des extrasystoles ventriculaires, et des tachycardies ventriculaires monomorphes.

Une échocardiographie et un Holter ECG sont à effectuer tous les 6 mois à 1 an.



L'atteinte ORL

- 80 à 100%!
- Fente palatine
- Insuffisance vélaire : le nasonnement
- Larynx
- Surdité



L'atteinte du palais

- Insuffisance vélopharyngée 35%
- Fente sous muqueuse 16%
- Fente ouverte 11%
- Luette bifide 5%
- Normal 17-30%
- *Prise en charge précoce par ORL assisté de l'orthophoniste*
- *Avant une intervention et après :*
- L'orthophonie peut éviter ou préparer la chirurgie
- Type de l'intervention selon les écoles ...



Autres atteintes ORL

- Otites chroniques,
- surdité de transmission
- Sinusites
- *Traitement par antibiotiques adaptés*
- *Et suivi ORL*

- Stridor par atteinte du larynx
- *Opération précoce et définitive*



Nutrition difficile

- 30% des enfants
- Régurgitations de lait dans le nez
- cartilage cricopharyngé
- Mauvaise motilité de la région du pharynx-œsophage
- *Parfois nécessité de gavage du nouveau-né avec une sonde nasale*



Les troubles digestifs

- Crises douloureuses épigastriques
- Rôle de l'hypocalcémie ?
- Constipation fréquente et douloureuse
- *Spasfon, phosphalugel, antalgiques, calcium*



Les dents

- Hypoplasie de l'émail
- Salive épaisse diminuée : caries
- Hypoplasie dentaire, forme, retard éruptif
- Bactéries
- Favoriser l'hygiène dentaire : **brossage**
- fluor : minéralise l'émail, diminue l'acidité des bactéries
- Prévention de l'endocardite
- *Suivi dentaire régulier*



L'atteinte parathyroïdienne

- Hypocalcémie dans 30% des cas
- Se normalise progressivement
- Risque de récurrence après 8-9 ans
- *Dosages réguliers de la calcémie*
- *Et traitement par vitamine D et calcium*
-
- *Parfois seul signe de la microdélétion*



Croissance

- En général normale
- Certains ont une taille plus basse
- *Tester l'hormone de croissance si doute pour une taille $<-2D.S$*



L'atteinte du système immunitaire

- Naissance : diminution des cellules T du thymus
- À 1 an : nombre augmenté par prolifération
- *Études de Smith et Sullivan*, retrouvé dans **75% des cas** : fréquente mais rarement sévère (7%)
- Fréquence accrûe de bronchites, sinusites, otites, pneumonies
- *Être attentif aux infections*
- *Les vaccins sont possibles +grippe*



La thrombopénie et affections auto immunes

- 70% des personnes atteintes ont une diminution du nombre des plaquettes
- *prudence en cas d'intervention possible si les plaquettes sont au dessus de 120.000*
- Polyarthrite rhumatoïde fréquente 20*+
- Maladie coeliaque plus fréquente :

à rechercher si diarrhée chronique

Ac anti gliadine et endomysium, biopsie

20% asthme



Le dos

- Scoliose présente dans 20% des cas
- Anomalie de la colonne et des côtes, de la clavicule
- Instabilité de la colonne cervicale :
- *Examen clinique préventif*



Les douleurs de jambes

- Grand enfant, cause inconnue 56%
- Le plus souvent 8-9 ans
- Durée brève <1 heure / cuisse / tous les jours
- Signes associés : exercice physique difficile (aller à l'école à pied) et troubles du sommeil
- Intensité variable
- Rechercher pieds plats et tendon d'achille court
- *Utilisation de semelles adaptées*



Le rein

- Rein unique, multikystique, calculs,
- Épaississement de la paroi de la vessie,
- Acidose tubulaire,...
- *Dépistage par échographie et bilan biologique*



Les yeux

- Ptosis
- Embryotoxon postérieur
- Vaisseaux rétiniens tortueux
- Nerfs optiques petits
- Strabisme
- Pas de cataracte ou augmentation myopie
- *Bilan de base*



Les troubles cognitifs et le développement psychosocial

- *Avant 6 ans :*
- 50% ont un retard de développement léger
- 80% ont un retard moteur
- 80% ont un retard de langage
- *Après 6 ans :*
- 40% QI moyen / 30% limite / 30% retard
- Différence entre QI verbal et performance
- ***Le QI seul ne permet pas de rendre compte des aptitudes***
- *Mémoire auditive > mémoire visuelle*
- *Lecture > maths*
- ***Difficultés d'apprentissage non verbal nécessitant une prise en compte spécifique***



Prise en charge

- Lenteur, maladresse, retard moteur : *psychomotricité*
- Troubles de la parole et du langage, nasonnement : *orthophonie*, *accompagnement précoce des parents*
- Difficultés d'apprentissage : maternelle, puis CP et CE1 avec une *auxiliaire de vie scolaire*
- CE2 et après avec une *aide spécifique* en maths
- Sinon, scolarité adaptée en *CLIS* voire IME
- Développement psychosocial : groupe d'éveil, *jardin d'enfants*



Le comportement

- Perception des émotions différente
- Difficulté à surmonter : colères, tristesse
- Reconnaissance de l'émotion sur visage
- *Dire à l'enfant ce que l'on ressent*



Les troubles psychiatriques

- Schizophrénie
- Maladie de l'adolescent et de l'adulte
- Quels sont les signes avant-coureurs ?
- Quelle prévention possible ?
- *Vie sociale développée, encourager la vie de relation*



Prise en charge générale

- Variable en fonction de l'âge et des problèmes de l'enfant :
- Évaluation pluridisciplinaire avec un pédiatre pour faire la synthèse



Nouveau-né

- Calcémie avec *supplémentation*
- Régurgitations nasales avec alimentation adaptée *lait AR, médicaments* voire sonde
- NFS : taux de lymphocytes / hypoplasie du thymus et candidoses (T et B)
- Attention au vaccin ROR si déficit immunitaire
- Cœur et risque de malaise *anoxique*
- Echographie rénale
- Radio du thorax pour les *vertèbres*



L'enfant

- Cœur : Tout enfant doit avoir une **écho cœur**
- **Radio du rachis cervical** flexion et extension
- **Croissance suivie** et tests GH si besoin
- Dès un an **orthophonie et éducation précoce**
- En cas de chir ORL, recherche d'an. artères carotides internes
- Traitement d'un **RGO**
- **Suivi calcémie**



Conclusions(1) : prise en charge

- Cardiologie : **écho et suivi spécialisé**
- Développement psychomoteur et social : **tests**
- Fente palatine : avis spécialisé **chirurgical**
- Audiophonologie : avis **ORL**
- Endocrinologie : **calcium et croissance**
- Immunologie
- Autres ...douleurs des jambes, constipation, scoliose **à traiter spécifiquement**



Conclusions (2): La famille

- Si de novo parents non atteints, pas de risque pour la fratrie
- Pour la personne atteinte, 50% dans sa descendance
- *Discussion de planning familial à froid*