

## Qu'est ce que c'est?

### LE SYNDROME DE LA MICRODELETION

Qu'est ce que le syndrome de microdélétion 22q11.2 ?

Le syndrome de la microdélétion 22q11.2 trouve son origine dans la perte d'une petite partie du matériel génétique au niveau du bras long du chromosome 22. Plusieurs appellations historiques ont été regroupées sous cette dénomination : Syndrome de Di Georges, VCF (vélo-cardio-facial), de Shprintzen et de Takao.

La microdélétion est une des affections génétiques les plus fréquentes (1 personne sur 2000 dans la population).

Qui dit syndrome, dit plusieurs symptômes, présents à des degrés différents, dont les plus importants sont les suivants : malformation cardiaque ; déficience du système immunitaire ; baisse du taux de calcium dans le sang (hypocalcémie) pouvant entraîner des convulsions chez les nouveaux-nés et des troubles dentaires chez les plus grands ; fente palatine ou insuffisance du palais pouvant entraîner des troubles digestifs et/ou de la parole ; troubles dans le développement psychomoteur ; troubles de l'apprentissage ; troubles du comportement ; troubles de la croissance en taille et en poids ; certains traits particuliers dans le visage, donnant un petit «air de famille».

Aspects génétiques :

La micro-délétion 22q11 est une des affections génétiques les plus fréquentes. Au moins une personne sur 2000 est porteuse de ce changement dans la population. Ce n'est que relativement récemment, dans les années soixante, que les médecins ont observé que certaines caractéristiques physiques s'associaient fréquemment entre elle pour donner lieu à certains syndromes (association de signes cliniques): le syndrome de DiGeorge et le syndrome velo-cardio-facial. En 1993, la cause génétique de la majorité des sujets affectés par un syndrome velo-cardio-facial ou de DiGeorge a été identifiée. L'absence d'un segment, non visible à l'examen standard (où le nom de micro), sur un des deux chromosome de la paire numéro 22 est responsable de la maladie. Le segment manquant contient l'information génétique (gènes) nécessaire à une trentaine de protéines (véritables briques constitutives du corps humain). Au fil des années, les chercheurs sont parvenus à identifier la fonction des gènes dont l'absence est responsable des problèmes physiques (surtout cardiaques) survenant chez les individus affectés. Ainsi, grâce à la possibilité de manipulations génétiques sur des souris, par une exploration séparée de la fonction de chacun des gènes manquants, les chercheurs sont parvenus à isoler le principal responsable des changements physiques associés à la micro-délétion 22q11. Ce gène, du nom de TBX1, est impliqué dans la formation de la paroi vasculaire. Ceci explique peut-être que des parties du corps si différentes (cœur, palais, visage) soient affectées de façon si variable en fonction de problèmes micro-vasculaires survenant durant le développement embryonnaire.

Il est à remarquer que certains enfants présentent un trouble tout à fait unique impliquant le chromosome 22 et qui peut ne pas se retrouver du tout chez d'autres enfants.

Une trentaine d'enfants naissent chaque année en Belgique avec cette malformation chromosomique.

Aspects physiques :

Nombre de problèmes physiques ont été associés à la micro-délétion 22q11. Les plus fréquents sont les problèmes cardiaques, les malformations du palais et certains traits du visage. Il est important de garder à l'esprit qu'aucun de ces problèmes ne survient dans 100% des cas. Les problèmes de cœlour, par exemple, ne surviennent que chez 60 à 70% des individus. Ainsi, nombreux sont les individus qui n'ont que peu ou pas de problèmes physiques ou qui, une fois le problème du palais ou du cœlour soigné ne présenteront pas d'autres difficultés.

Parmi les caractéristiques les plus fréquentes de la micro-délétion 22q11, on note :

-

un poids et une taille en dessous de la norme

-

un retard des apprentissages

-

une malformation cardiaque congénitale

-  
des malformations des oreilles et/ou pharyngée

-  
des malformations du système urinaire

-  
des problèmes hormonaux

-  
des problèmes neurologiques

-  
un déficit de l'immunité

Quand faut-il penser à une micro-délétion 22q11 ?

Devant tout enfant ou adolescent présentant un retard du développement ou des problèmes d'apprentissages en association avec un des élément suivant:

-  
une malformation cardiaque

-  
une voix hypernasale

-

des problèmes ORL et des infections à répétitions

Cinq démarches utiles si la micro-délétion 22q11 est confirmée :

- examen ORL à la recherche d'une fente palatine sous-muqueuse et testing de l'ouïe
- évaluation logopédique (langage)
- évaluation du développement intellectuel
- examen cardiaque
- examen ultrasonographique des reins

Signes et symptômes du syndrome de microdélétion 22q11

Le syndrome velo-cardio-facial (VCFS) 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 VCFS. Aucune de ces anomalies n'est présente dans 100 % des cas , mais elles sont toutes assez fréquentes pour être recherchées.

Crâne, face et cavité buccale

1. Fente palatine ouverte ou sous-muqueuse
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 structurelle de la face
6. Asymétrie fonctionnelle de la face
7. Face allongée (développement vertical excessif de l'os maxillaire)
8. Profil droit
9. Absence congénitale d'une ou plusieurs dents
10. Petites 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 réiniens tortueux
- 18. Congestion de la paupière inférieure ("allergic shiners")
- 19. Strabisme
- 20. Fissures palpébrales étroites
- 21. Embryotoxon postérieur
- 22. Petit disque optique
- 23. Innervation 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. Léger hypertélorisme
- 30. Légère dystopie verticale
- 31. Congestion de la paupière supérieure

#### Oreilles

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

## Nez

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

## Œur et vaisseaux thoraciques

47. Communication interventriculaire
48. Communication interauriculaire
49. Atrésie ou sténose pulmonaire
50. Tétralogie de Fallot
51. Dextroposition de l'aorte
52. Truncus arteriosus ou tronc 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. Anneau vasculaire
59. Origine anormale des artères carotides
60. Transposition des gros vaisseaux
61. Atrésie tricuspideenne

## 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. Phénomène de Reynaud

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. Hyperintensités de la matière blanche

76. Hypotonie généralisée

77. Ataxie cérébelleuse

78. Crises épileptiques

79. Accidents vasculaires cérébraux

80. Spina bifida/myéломéningocèle

81. Léger retard du développement

82. Elargissement de la scissure Sylvienne

Pharynx, larynx et voies respiratoires

83. Obstruction respiratoire dans l'enfance

84. Amygdales palatines absentes ou petites

85. Membrane laryngée (commissure antérieure)

86. Pharynx large

87. Laryngomalacie

88. Hyperplasie aryénoïdienne

89. Hypotonie pharyngée

90. Mouvement asymétrique du pharynx

91. Hypotrophie de la musculature pharyngée

92. Parésie unilatérale d'une corde vocale

93. Hypersensibilité des voies respiratoires

94. Asthme

Reins et tube digestif

95. Reins hypoplasiques/aplasiques

96. Reins polykystiques

97. Hernies inguinales

98. Hernies ombilicales

99. Malrotation du tube digestif

100. Diastase rectale

101. Hernie diaphragmatique

102. Maladie de Hirschprung avec mégacôlon (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. Pouce à trois phalanges

110. Polydactylie proximale et distale (rare)

111. Syndactylie des tissus mous

Problèmes durant l'enfance

112. Difficultés lors de l'alimentation, retard de croissance

113. Rejet nasal

114. Reflux gastro-&ouml;g; sophagien

115. Irritabilité

116. Constipation chronique (sans maladie de Hirschprung)

Système génito-urinaire

117. Hypospadias

118. Cryptorchidie

119. Reflux vésico-urétéral

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 fausset
- 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. Intellect 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 Juvénile Chronique
- 135. Régulation de la température corporelle perturbée

#### Psychiatrie / Psychologie

- 136. Trouble affectif bipolaire
- 137. Maladie maniaco-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. Eoussement des affects

146. Dysthymie

147. Cyclothymie

148. Inhibition sociale

149. Trouble obsessionnel-compulsif

150. Trouble anxieux généralisé

151. Phobies

152. Réactions de sursaut

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 thymique

Endocrinologie

157. Hypocalcémie

158. Hypoparathyroïdisme

159. Hypothyroïdisme

160. Croissance légèrement insuffisante

161. Absence ou hypoplasie du thymus

162. Petite hypophyse (rare)

Système musculo-squelettique

163. Scoliose

164. Spina bifida occulta

165. Hémivertèbres

166. Vertèbres en papillon

167. Vertèbres fusionnées (habituellement cervicales)

168. Ostéopénie

169. Anomalie de Sprengel, déformation de l'omoplate

170. Pied bot varus équin

171. Hypotrophie de la musculature squelettique

172. Dislocations articulaires

173. Douleurs chroniques dans les jambes

174. Pieds plats

175. Hyperlaxité articulaire

176. Fusion costale

177. Côtes surnuméraires

178. Moelle épinière fixée

179. Syringomyélie

Peau et téguments

180. Chevelure abondante

181. Peau fine (veines facilement visibles)

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)

Quelque informations complémentaires concernant ce syndrome:

Prévalence (estimation): 1:2000 personnes

Incidence à la naissance(estimation): 1:1800 naissances

Prévalence chez les nourrissons des anomalies cardiaques du cono-troncales: 10-30%

Prévalence de la fente palatine(sans fente labiale): 8%

Ce document a été traduit de l'anglais par les Docteurs Elena Vinckenbosh et Stephan Eliez. La version originale écrite par Robert Shprintzen Ph.D. est disponible au site [www.vcfsef.org](http://www.vcfsef.org).