



# *Microdélétion 22q11.2*

## *présentation du syndrome*

F.PRIEUR

Service de Génétique

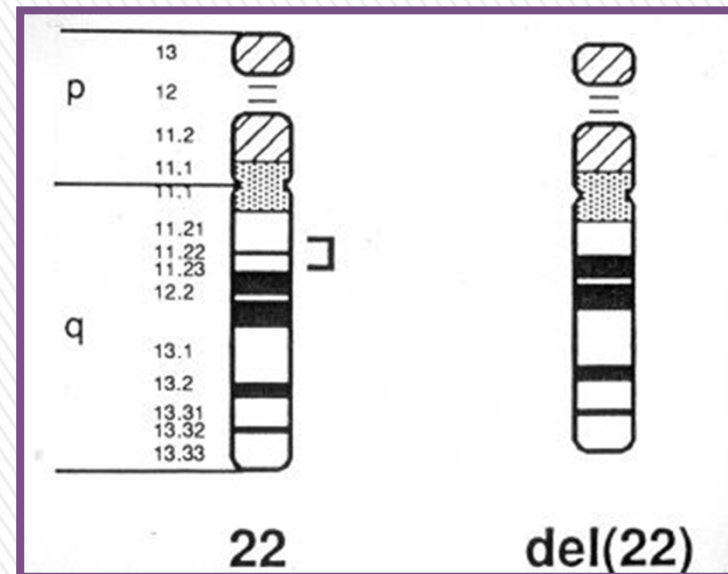
CHU Saint Etienne

11 mars 2016



## Microdélétion 22q11.2

- » Prévalence : jusqu'à 1/2000
- » Syndrome microdélétionnel :
  - > absence de matériel chromosomique au niveau de la bande q11 d'un des deux chromosomes 22, d'environ 3 mégabases dans 88% des cas, le plus souvent.



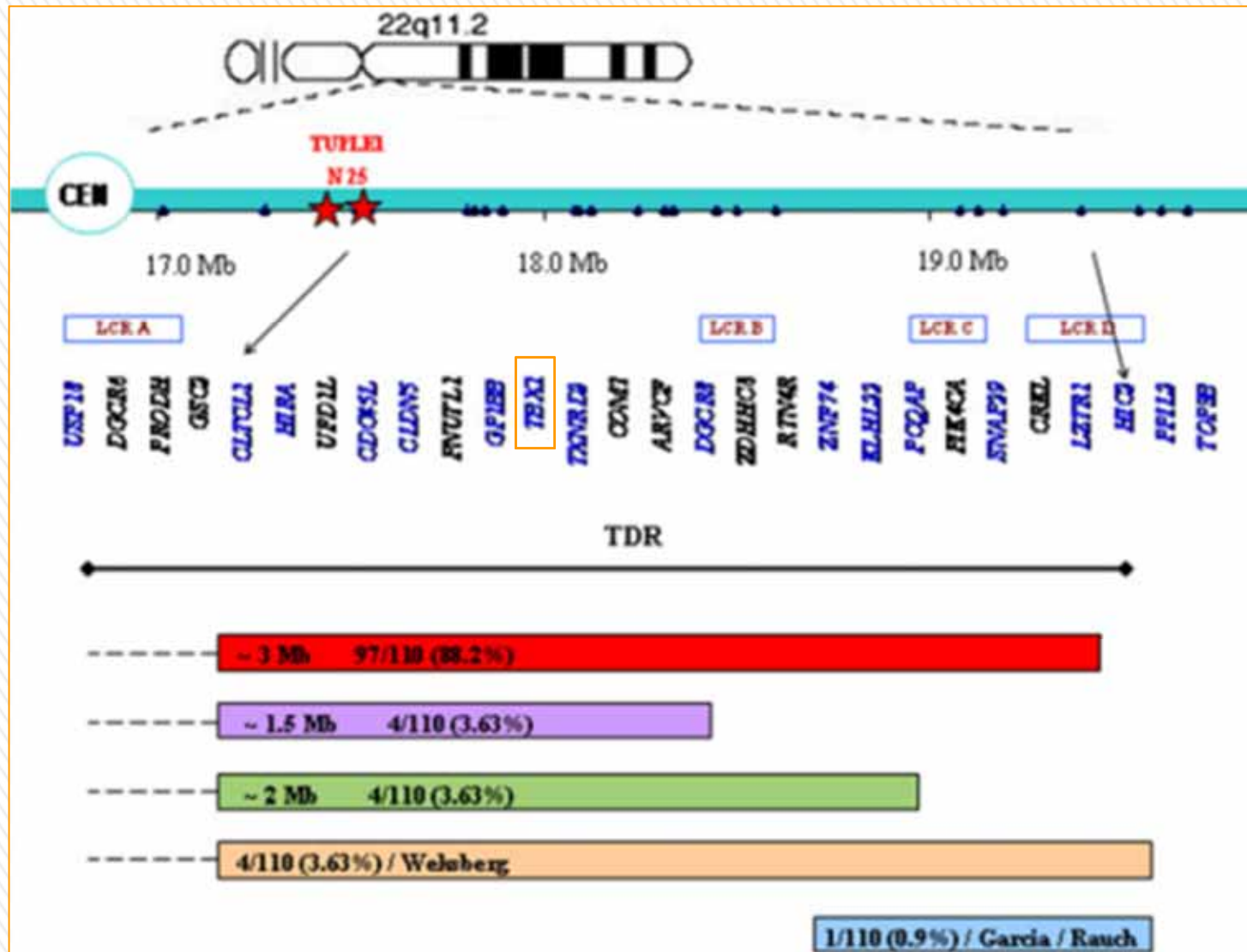
# *Historiquement, Syndrome de Di George*

- 1965 : Dr Di George décrit à la naissance, un syndrome :
  - Anomalie cardiaque
  - Anomalie du thymus
  - Hypocalcémie par hypoparathyroïdie
- 1978, Dr Shprintzen décrit :
  - Aspect particulier visage
  - Fente palatine
  - Troubles des apprentissages
- 1981 : Dr de La Chapelle découvre que le syndrome est associé à une anomalie du chromosome 22
- A partir de 1991 : Dr Driscoll, Dr Scambler montrent l'existence d'une micro-délétion du chromosome 22 détectable par hybridation in situ



# Microdélétion 22q11.2

- » Symptomatologie très polymorphe !
- » Plusieurs dénominations :
  - > syndrome de Di George n'est aujourd'hui plus utilisée car la symptomatologie liée à la microdélétion est très complexe et extrêmement variable
  - > Idem pour le syndrome vélo-cardio- facial ou CATCH 22
  - > Pour garder le nom du mécanisme de l'anomalie : **Microdélétion 22q11.2**
- » La symptomatologie discrète à la naissance s'il n'y a pas de malformation, la dysmorphie est souvent peu marquée.
- » Les difficultés de développement peuvent être très modérées
- » plus de 180 anomalies morphologiques rapportées... >



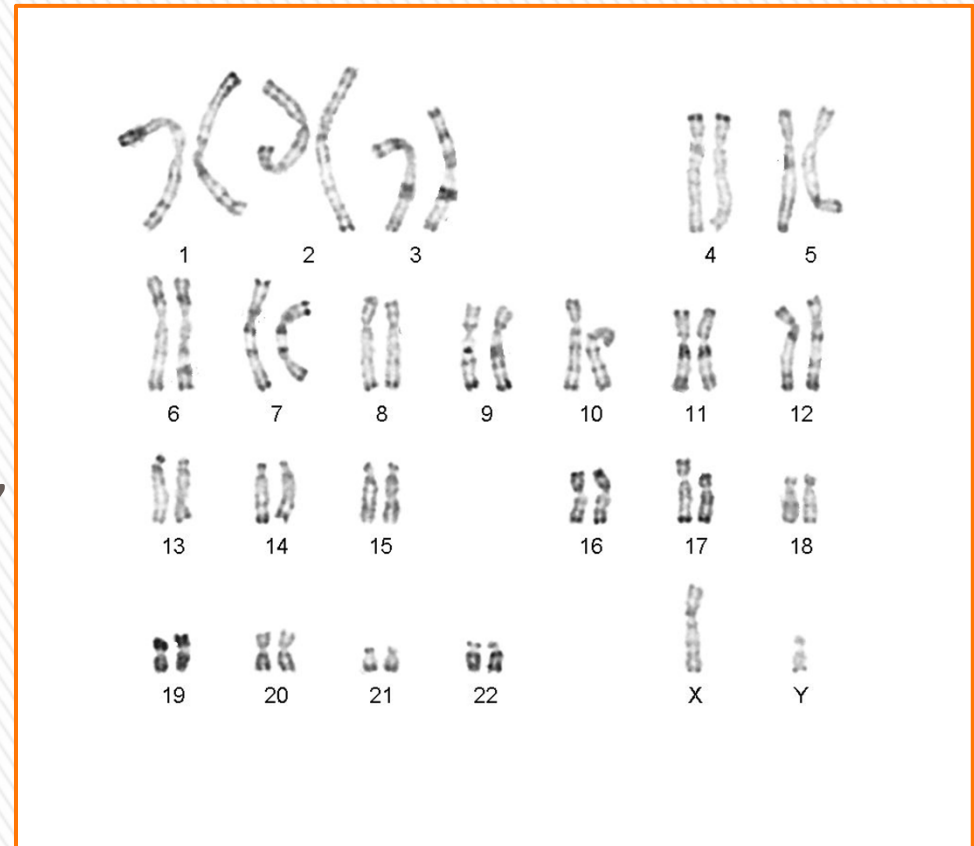
# La région 22q11.2

- » Dans cette région 30 à 40 gènes .
- » gène TBX1 +++
- » gènes COMT et PRODH
- » La délétion induit une anomalie dans la migration et un dysfonctionnement des cellules de la crête neurale, dérivant des 3ème et 4ème arcs branchiaux : défaut d'organogénèse
  - > thymus
  - > Parathyroïdes
  - > arc aortique, conotruncus du coeur (gros vaisseaux et base du coeur)
- » Troubles du même territoire neurologique : le rhombencéphale : trouble succion/déglutition, régulation cardiaque



# Le Diagnostic

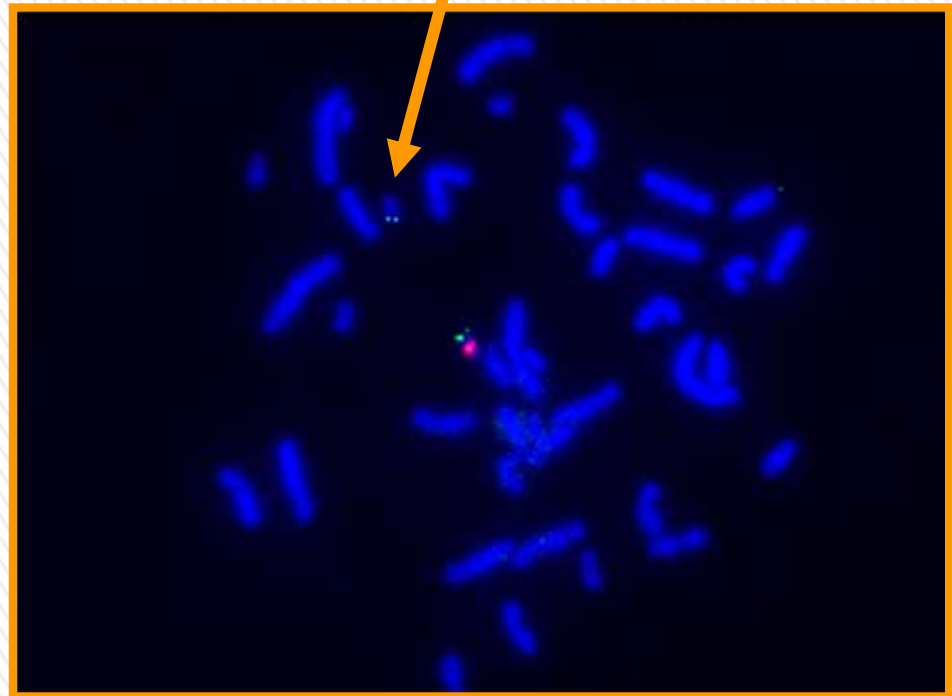
- » Diagnostic évoqué devant tableau malformatif et/ou difficultés de développement
- » Bien qu'il s'agisse d'un remaniement chromosomique, **le caryotype standard ne permet pas sa détection** car le pouvoir de résolution de cette analyse est au mieux de 5Mb



# *Le Diagnostic*

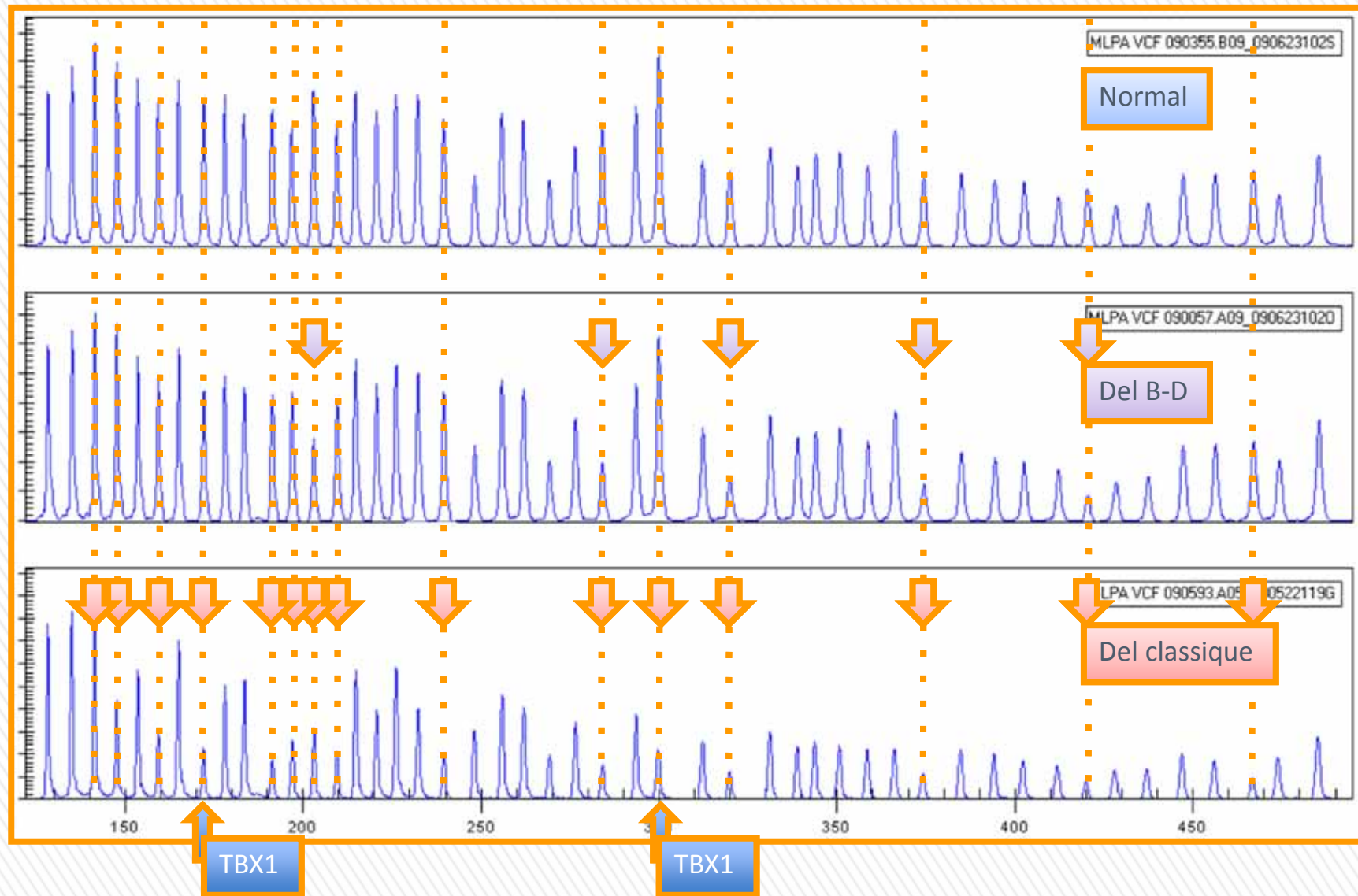
- » Analyse chromosomique classique est normale
- » diagnostic par analyse chromosomique :  
technique FISH ou  
biologie moléculaire :  
technique MLPA

Absence de signal rouge  
Témoin de la micro-délétion



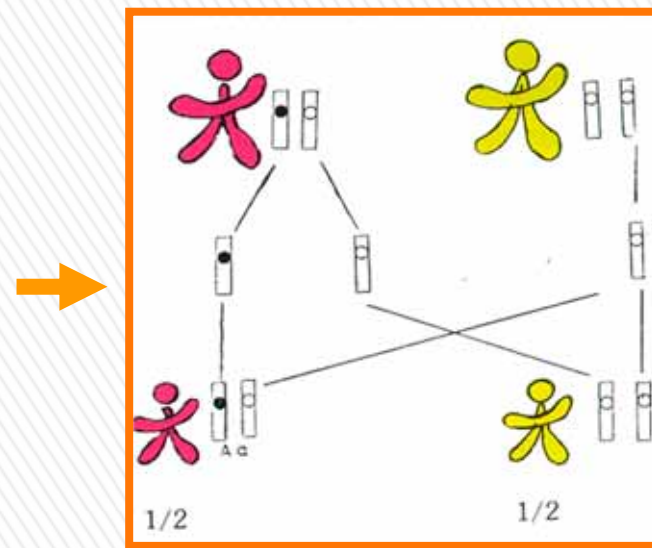


# Diagnostic en MLPA



# Microdélétion 22q11.2

- » 80% des cas surviennent accidentellement : de novo
- » transmis par l'un des parents dans 10 à 20% des cas, selon le mode dominant autosomique
- » Un sujet atteint transmettra la microdélétion à sa descendance une fois sur deux.



# Les malformations cardiaques

- » Atteinte conotruncale (62 à 75% patients)
  - > Fréquemment une interruption de l'arc aortique, un tronc artériel commun ou une artère sous-clavière droite aberrante, un arc aortique droit. Les associations de plusieurs anomalies sont communes
  - > Persistance d'un tronc artériel commun - Tétralogie de Fallot - Communication interventriculaire - Ventricule droit "à double issue" - Sténose ou atrésie pulmonaire avec CIV





# Les anomalies ORL

» Anomalies du voile palais +++ 92% patients, très variables :

- > Fente palatine postérieure 10%
- > Fente sous muqueuse (défaut osseux) 19% cas
- > Luvette bifide
- > Voile court

➔ Insuffisance du voile : troubles de déglutition, troubles respiratoires puis troubles phonation (voix nasonnée) et audition





# Dysmorphie

- Parfois typique, elle peut souvent passer inaperçue aux yeux des médecins car discrète

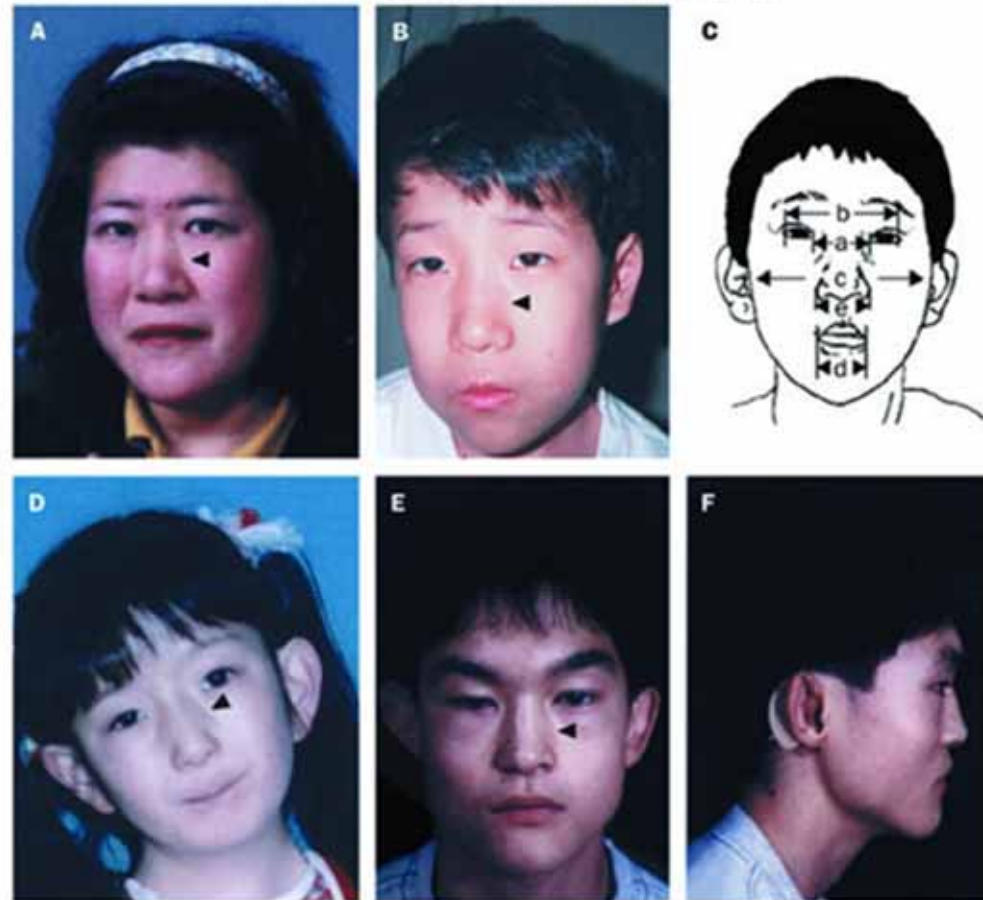
## » Critères caractéristiques :

- > rétrognathie,
- > lèvres fines , petite bouche,
- > surtout chez les jeunes enfants, des fentes palpébrales étroites,
- > des oreilles bas-implantées, souvent petites et une forme anormale des pavillons
- > nez typique: long, hypertrophie des os propres, narines antéversées et un philtrum peu marqué.





Figure  
Characteristic facial appearance of the patients



(A, B) Typical conotruncal anomaly face of del22q11.2 syndrome in familial cases (mother and son). Arrowheads show the area of the nose that seems to be divided into two parts (upper and lower) at the joint of the wing and at the sides. (C) Items of anthropometric measurement— $a \div c$  (wide ocular hypertelorism),  $(b-a) \div b$  (short palpebral fissures),  $d \div c$ , and  $d \div e$  (small mouth).  $a$ =inner canthal distance.  $b$ =outer canthal distance.  $c$ =transverse facial width.  $d$ =oral width.  $e$ =nasal width. (D) Facial appearance of a patient with conotruncal anomaly face syndrome without the 22q11.2 deletion. (E, F) Facial appearance of a patient with DiGeorge's syndrome without the 22q11.2 deletion (E, frontal view; F, side view). Arrowheads show the area of the nose that seems to be divided into two parts (upper and lower) at the joint of the wing and at the sides.

Reproduced from *Lancet*, Yagi H, Furutani Y, Hamada H, et al. Role of *TBX1* in human del22q11.2 syndrome. *Lancet*. 2003;362:1366-1373.

# *Autres malformations*

- » Rénales : 20 à 35% patients
  - > Agénésie ou hypoplasie rénale isolée
  - > Néphrocalcinose
- » Autres malformations :
  - > Rachis : 20%
    - + anomalies vertébrales,
    - + scoliose
  - > Malformations laryngées, thyroïde
  - > Absence totale de thymus est rare
  - > Pulmonaires, cérébrales (épilepsie), organes génitaux, extrémités ...



# Autres caractéristiques physiques



- » Doigts longs et fins
- » une petite taille
- » une microcéphalie
- » Aucune de ces anomalies n'est constante

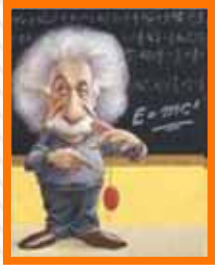




# *Développement psychomoteur*

- » Difficultés d'alimentation (régurgitations, lenteur) premiers mois
- » Acquisitions motrices : décalage discret (âge moyen 17.2 mois), hypotonie
- » Retard de langage 100% : 62% des enfants n'ont pas de langage avant 2 ans, 75% modéré, 25% sévère
- » Dysarthrie, dyspraxie
- » Troubles phonatoires +++, aggravent difficultés scolaires





# *Développement intellectuel*

- » Retard dans les acquisitions et déficit d'attention : 98%
- » QI entre 70 et 80 chez 40 à 50 % des enfants, généralement léger ou modéré.
- » Malgré un retard de langage initial, le QI verbal est supérieur au QI de performances
- » Profil cognitif :
  - > Difficultés en mathématiques
  - > Problèmes avec le raisonnement abstrait
  - > Une faiblesse d'organisation visuo-spatiale
  - > Troubles de l'attention
  - > Difficultés pour la mémoire de travail, la mémoire des visages
  - > Blocages devant un problème inconnu
  - > Vitesse de raisonnement



# *Profil comportemental*

- » Souvent profil comportemental particulier : timidité et des difficultés sociales contrastant avec une hyperactivité et une désinhibition dans un milieu familial
- » Sensibles et **anxieux**
- » Dans 10 % des cas : troubles psychiatriques :
  - > comportement psychotiques chez des adolescents ou de jeunes adultes
  - > Angoisses
  - > Troubles obsessionnels compulsifs



# *Troubles psychiatriques après l'adolescence*

- » 20 à 25% des adultes :
  - > Syndromes dépressifs
  - > Psychose bipolaire
  - > Symptômes psychotiques : hallucinations
  - > Schizophrénie
- » Évoluent avec l'âge
- » Nécessitent une détection précoce et une prise en charge adaptée



# Anomalies biologiques

## » Bilan phosphocalcique :

### > 35% à 60% présentent une hypocalcémie :

- + néonatale dans la moitié des cas, quelques semaines à quelques mois
- + révélée à un âge variable ensuite, adolescence, adulte
- + Liée à une hypoparathyroïdie elle peut régresser, peut être latente et se révéler dans situation de stress (chirurgie)

## » Pathologies infectieuses :

- > infections ORL +++ pendant les premières années de vie (dysfonctionnement trompe d'Eustache), risque de surdité
- > Déficit en lymphocytes CD4( se normalise avec l'âge) et CD8



# Notre expérience

- » **14 diagnostics prénatals :**

- > 13 pour cardiopathies
- > 1 pour spina bifida

- » 9 Interruptions de grossesse :

- > Décision souvent prise en fonction de la gravité de la pathologie dépistée

- » 5 poursuites de grossesse

- » 13 délétions classiques/1 délétion distale



# Notre expérience

## » 40 diagnostics après la naissance :

- > 11 à la naissance : 5 diagnostics pendant grossesse et 6 à la naissance :
  - + 2 pour cardiopathie
  - + 2 pour hypoparathyroïdie
  - + 1 laryngomalacie et anomalie anorectale
  - + 1 hypotonie rétrognatisme
- > 3 dans la première année :
  - + 2 pour cardiopathie et troubles de déglutition
  - + 1 laryngomalacie et troubles digestifs
- > 8 entre 2 et 6 ans :
  - + 2 pour cardiopathie
  - + 5 retard ou troubles de langage
  - + 1 retard global
- > 8 entre 7 et 15 ans :
  - + 5 pour difficultés scolaires (+/\_ autres : cardiopathie/ hypoparathyroïdie)
  - + 1 pour épilepsie
  - + 1 pour retard global, cardiopathie, ATCD ORL
  - + 1 pour retard langage et troubles du comportement
- > 10 adultes :
  - + 5 asymptomatiques (1 ATCD cardiopathie)
  - + 2 pour troubles psychiatriques
  - + 2 pour déficience intellectuelle (légère/associée à une épilepsie)
  - + 1 pour hypoparathyroïdie



# Notre expérience

## » 40 diagnostics après la naissance :

- > 34 délétions classiques
- > 6 délétions atypiques avec une symptomatologie un peu différente





# *Prise en charge*

- » Surveillance pluridisciplinaire coordonnée par Centre de référence anomalies du développement :
- » Prise en charge médicale :
  - > Malformations : cardiaque, palatine,
  - > **Surveillance ORL**, croissance, statique vertébrale, dents
  - > Surveillance calcémie (Diagnostic, avant chirurgie, situation de stress, adolescence, grossesse, si signes cliniques)
  - > immunité : le déficit total et sévère est rare 0.5 %
  - > Thyroïde
  - > **comportement**



# Prise en charge

- » Prise en charge paramédicale nécessite une coordination :
  - > Rééducation précoce : hypotonie (kiné, psychomotricité)
  - > **Orthophonie précoce** : déglutition, l'acquisition d'un langage compréhensible est le gage d'une bonne intégration scolaire. Elle peut parfois être complétée par la chirurgie si nécessaire
  - > Auxiliaire de vie scolaire peut être un élément important, s'adapter aux difficultés de l'enfant
  - > Une grande partie des enfants peut suivre une scolarité normale au moins jusqu'au collège



# *La microdélétion 22q11.2*

- » Syndrome encore souvent méconnu des praticiens
- » Grande variabilité des présentations
- » Nécessite une prise en charge multidisciplinaire adaptée aux difficultés de chaque personne atteinte
- » **Deux aspects importants de cette prise en charge seront développés au cours de cette journée :**
  - > **Les troubles de l'oralité** qui occupent une place prépondérante et précoce dans la vie des enfants et conditionnent l'intégration scolaire notamment
  - > **Le repérage et la prise en charge précoce des troubles du comportement** pour une meilleure intégration sociale





***MERCI POUR VOTRE ATTENTION !***

