

## LE SYNDROME PIERRE ROBIN OU SPR OU SEQUENCE DE PIERRE ROBIN

DEFINITION	<p>Le syndrome de Pierre Robin atteint environ un enfant sur 8000 naissances et associe trois éléments : 1) Une fente palatine en forme de U. 2) Une micrognathie (petite mâchoire inférieure, hypoplasie mandibulaire. 3) Une glossoptose (chute de la langue en arrière pouvant donner des difficultés respiratoires (dyspnées ou détresse respiratoire). Il peut être isolé ou bien entrer dans le cadre d'un syndrome polymalformatif. On parle plutôt de séquence de Pierre Robin (SPR), car nous sommes en présence d'un ensemble d'anomalies qui découlent les unes des autres.</p>
HISTORIQUE	<p>Maxime Ménard (1872-1926) et Odilon Marc Lannelongue (1840-1911) décrivent en 1891 différentes affections congénitales dont le SPR.: Affections congénitales de la tête et du cou. Lannelongue Paris, 1891 Pierre Robin (1867-1950) a détaillé cette pathologie en 1923, devant un enfant qui présentait une hypoplasie mandibulaire et une langue qui tombait vers l'arrière, gênant la respiration.</p>
CLINIQUE	<p>L'étiopathogénie de ce syndrome n'est pas connue, mais on pense qu'il s'agit d'une hypoplasie mandibulaire embryonnaire qui s'accompagne d'une malposition de la langue, entraînant une fente palatine. Sur le plan ophtalmologique il est possible de constater différentes anomalies, dans 10 à 30% des cas, plus ou moins associées : ( une cataracte, une forte myopie, un glaucome dysgénésique, un décollement de rétine, le vitré est liquéfié et optiquement vide, il existe souvent un décollement postérieur du vitré avec hyaloïde postérieure épaissie et fenêtrée, la périphérie rétinienne peut être plus ou moins altérée (atrophie, clumping, palissades....)). La SPR est souvent sporadique. Une hérédité autosomique est possible dans 10 à 15% des cas. La SPR peut rentrer dans le cadre de maladies polymalformatives, comme le syndrome de Stickler qui est une arthro-ophtalmopathie héréditaire à transmission autosomique dominante dont l'expression phénotypique est très variable. On peut aussi évoquer le syndrome de Wagner qui est très proche du syndrome de Stickler (certains auteurs pensent qu'il s'agit de la même entité), avec une vitrorétinopathie. La SPR peut se retrouver également dans le syndrome de Weissenbacher-Zweymuller ou le syndrome velocardiofacial.</p>
EVOLUTION	<p>Elle est souvent favorable quand le Pierre Robin est isolé et ne s'associe pas à des troubles généraux sévères. On est amené à fermer chirurgicalement la fente palatine. La position de la langue va se normaliser progressivement. Verticale au début, elle va retrouver une position physiologique horizontale. Un environnement médicalisé attentif est nécessaire pour éviter les fausses routes et les troubles respiratoires.</p>

### *SEQUENCE DE PIERRE ROBIN associée à une collagénopathie*

#### **SYNDROME DE STICKLER (syndrome de type I et II et III) (ou arthro-ophtalmoplégie héréditaire progressive)**

Le syndrome de Stickler est une vitreo-rétinopathie héréditaire associant des signes oculaires, une séquence de Pierre Robin plus ou moins complète, des atteintes osseuses et une surdité neuro-sensorielle (10 % des cas). L'incidence à la naissance est estimée autour de 1/7 500. Les anomalies oculaires peuvent inclure une cataracte juvénile, une myopie, un strabisme, une dégénérescence vitreo-rétinienne ou chorioretinienne, un décollement de rétine et une uvéite chronique. Les anomalies osseuses incluent une discrète platyspondylie et des atteintes des épiphyses souvent volumineuses. Une arthrose précoce succède à une hyperlaxité dans l'enfance. Le syndrome semble en général être transmis selon un mode autosomique dominant et il est génétiquement hétérogène. Le syndrome de Stickler de type 1 est dû à des mutations du gène COL2A1 (12q13.11-q13.2), le syndrome de type 2 à des mutations du gène COL11A1 (1p21) et le syndrome de type 3 (sans atteintes oculaires, à des mutations du gène COL11A2 (6p21.3). Une forme autosomique récessive associée à des mutations du gène COL9A1 (6q12-q14) a également été rapportée chez une famille marocaine. Le diagnostic repose sur le tableau clinique et peut être confirmé par une étude moléculaire. Le diagnostic prénatal est possible pour les familles chez qui la mutation responsable a été identifiée. La prise en charge doit être multidisciplinaire et l'expression clinique étant très variable, le traitement doit être spécifique à chaque cas. Le pronostic dépend de la sévérité des signes présents.

## **DYSPLASIE DE KNIEST**

La dysplasie de Kniest est une collagénopathie sévère de type II définie par un tronc et des membres courts, des articulations proéminentes et une hypoplasie médio-faciale (visage rond avec une racine du nez aplatie). Sa prévalence est inconnue. La maladie se manifeste dès la naissance. Les signes fréquents incluent une fente palatine (associée quelquefois à un syndrome de Pierre-Robin; une scoliose cyphotique, une ostéoarthrite précoce, une myopie sévère, et une surdité. La taille des patients est variable, mais souvent très inférieure à la normale. En général, l'intelligence est normale. Le diagnostic repose sur les données radiologiques qui mettent en évidence des épiphyses épaissies et déformées, une tête fémorale absente, des métaphyses fémorales supérieures élargies, une platyspondylie et d'autres malformations vertébrales. Les études pathologiques du cartilage révèlent la présence d'inclusions intracytoplasmiques dans les chondrocytes et une matrice riche en vacuoles. La dysplasie spondylo-épiphysaire et la dysplasie métatropique constituent les principaux diagnostics différentiels. Chez les patients jeunes, les signes cliniques et radiologiques sont similaires à ceux de l'OSMED, mais les patients atteints d'OSMED ne présentent pas de myopie. La maladie se transmet selon le mode autosomique dominant et est due à des mutations du gène COL2A1 (12q13.11-q13.2) codant pour le collagène de type II. La plupart des cas est due à des mutations hétérozygotes de novo du gène COL2A1, mais les patients doivent être informés du risque de récurrence de 50 %. Le diagnostic moléculaire prénatal est possible pour les familles chez qui la mutation responsable a été identifiée. La micromélie peut être détectée durant le second trimestre de grossesse et le scanner fœtal peut être utile au diagnostic. La prise en charge est symptomatique. Le pronostic dépend de la présence de malformations articulaires et d'anomalies vertébrales.

## ***PIERRE ROBIN ASSOCIE A UNE ANOMALIE CHROMOSOMIQUE***

### **Monosomie 22q11 ou syndrome de Di George ou Microdélétion 22q11 ou Syndrome de Shprintzen ou Syndrome de Sedlackova ou Syndrome Vélo-cardio-facial ou Syndrome des anomalies conotruncales et de la face**

La monosomie 22q11 ou syndrome de DiGeorge se caractérise par l'association de plusieurs malformations : une hypoplasie du thymus et des parathyroïdes, une cardiopathie congénitale de type conotruncal et une dysmorphie faciale discrète mais caractéristique. Le syndrome velocardiofacial associe dans sa forme complète une cardiopathie congénitale de type conotruncal, une fente palatine ou une insuffisance vélaire, une dysmorphie faciale et des troubles de l'apprentissage. Il est actuellement admis que ces deux syndromes représentent deux formes d'expression clinique d'une même entité à différents âges de la vie. Leur définition se confond avec celle de la microdélétion 22q11. L'acronyme CATCH 22 a été proposé pour décrire les manifestations cliniques de la microdélétion 22q11 (Cardiac-Abnormal face-Thymus-Cleft palate-Hypocalcemia). L'évolution du syndrome est en grande partie conditionnée par la nature des malformations congénitales. L'hypocalcémie fréquemment observée en période néonatale disparaît en général mais quelques enfants peuvent présenter une hypoparathyroïdie persistante nécessitant un traitement. L'insuffisance vélopharyngée, responsable d'un nasonnement est fréquente même en l'absence de fente palatine. Elle peut avoir une incidence sur les troubles du langage. La microdélétion 22q11 est présente chez plus de 95% des patients. L'incidence de la microdélétion 22q11 dans la population est estimée à 1/5 000 naissances. La microdélétion 22q11 se transmet selon un mode dominant et dans 10 à 20% des cas, l'un des deux parents est porteur de cette microdélétion. Cependant, dans la plupart des cas, l'accident chromosomique survient de novo.

## ***PIERRE ROBIN ASSOCIE A UNE ANOMALIE DES ARCS BRANCHIAUX***

### **DYSOSTOSE ACRO-FACIALE type Nager ou syndrome de Nager**

Le syndrome de dysostose acro-faciale type Nager (DAFN) se caractérise par deux groupes d'anomalies impliquant respectivement les membres et la région craniofaciale. Les premières affectent en majorité les membres supérieurs les secondes forment un complexe qu'on ne peut différencier des dystoses mandibulofaciale (DMF). La prévalence est inconnue ; environ 70 cas de syndrome de Nager ont été publiés. Le complexe DMF est identifiable sans erreur ; il comprend des fentes palpébrales antimongoloïdes, un ptosis de la paupière supérieure, un colobome de la paupière inférieure, un défaut de cils impliquant de 1/3 à 2/3 de la partie médiane de la paupière inférieure, une hypoplasie malaire et zygomatique, une hypoplasie maxillaire avec une fente palatine secondaire ou un palais ogival étroit, une absence de velum (avec rarement une atrésie des choanes). L'hypoplasie ou l'absence de pouce est le signe clinique le plus caractéristique, il est presque invariablement associé à une synostose radiocubitale ; une triphalangie du pouce et de l'index sont également typiques. La plupart des personnes atteintes de DAFN ont une vue et une intelligence normales ; une fois la période de l'enfance passée, la majorité d'entre eux sont en bonne santé et ont une vie normale. Toutes les dysostoses acrofaciales doivent être considérées, jusqu'à preuve du contraire, comme d'origine génétique et les parents doivent être examinés minutieusement à la recherche de toutes anomalies mineures. La prise en charge de cette maladie est symptomatique.

### **Syndrome de Treacher-collins ou syndrome de Franceschetti-klein ou dysostose mandibulo-faciale.**

Le syndrome de Treacher-Collins est un trouble congénital du développement craniofacial caractérisé par une dysplasie oto-mandibulaire bilatérale et symétrique sans anomalies des extrémités, associée à diverses anomalies de la tête et du cou. L'incidence annuelle est estimée à 1/50 000 naissances vivantes. Les enfants présentent une dysmorphie faciale caractéristique avec une hypoplasie bilatérale et symétrique des os malaïres et de la margelle infra-orbitaire (80% des cas) ou de la mandibule (78%) (rétrognathie, rétrogénie) qui entraîne une malocclusion dentaire, caractérisée par une béance antérieure. Une hypoplasie prédominante des tissus mous est observée au niveau du malaïre, du rebord orbitaire inférieur et de la joue. Sont également observés des anomalies complexes de l'articulation temporo-mandibulaire responsables d'une limitation d'ouverture buccale de sévérité variable, une obliquité anti-mongoloïde des fentes palpébrales (89%) et un colobome des paupières inférieures à l'union 1/3 externe-1/3 moyen (69%) avec absence de cils du 1/3 externe de la paupière inférieure. Le palais est ogival, une fente palatine peut être observée (28%). Des anomalies de l'oreille externe telles qu'une anotie ou microtie, une atrésie des conduits auditifs externes et des anomalies de la chaîne des osselets sont souvent présentes (60%) et entraînent une surdité de transmission. L'intelligence est généralement normale. Des difficultés respiratoires et de nutrition peuvent se manifester durant les premières années du fait de l'étranglement des voies respiratoires supérieures et de la limitation de l'ouverture buccale. Des signes moins constants sont les enchondromes et/ou fistules prétragien, des anomalies rachidiennes, cardiaques, des fentes commissurales bilatérales. Le syndrome est dû à des mutations du gène TCOF1 (5q32-q33.1) codant pour la phosphoprotéine nucléolaire Treacle ou des gènes POLR1C (6p21.1) et POLR1D (13q12.2), codant des sous-unités des ARN polymérase I et III. Il se transmet selon un mode autosomique dominant avec une pénétrance de 90% et une expressivité variable, même chez des patients atteints au sein de la même famille. Le diagnostic repose sur le tableau clinique et les explorations complémentaires. Les tests moléculaires confirment le diagnostic. Le diagnostic différentiel inclut le syndrome de Nager, le syndrome de Miller et le syndrome de Goldenhar dans sa forme bilatérale peu asymétrique. L'examen échographique prénatal peut révéler le syndrome en mettant en évidence une dysmorphie faciale avec les anomalies auriculaires bilatérales. Le diagnostic anténatal est possible par analyse moléculaire sur les cellules du trophoblaste. Le conseil génétique est compliqué par l'expressivité variable de la maladie et doit être discuté par une équipe pluridisciplinaire de diagnostic prénatal. La prise en charge est pluridisciplinaire. En cas de détresse respiratoire post-natale, une trachéostomie, une Ventilation Non Invasive (VNI) ou une distraction mandibulaire chirurgicale doivent être discutées. La chirurgie maxillo-faciale et plastique permet de corriger l'hypoplasie des tissus mous (lipostructure), l'hypoplasie osseuse (distraction chirurgicale, greffes osseuses), le colobome palpébral, la fente palatine. Le traitement de la limitation de l'ouverture buccale est très difficile. La chirurgie ORL spécialisée est requise pour les anomalies de l'oreille moyenne (chirurgie fonctionnelle) et externe (reconstruction des pavillons). La prise en charge des troubles de l'audition doit être précoce (appareillages, chirurgie fonctionnelle) afin de favoriser un développement normal. Le pronostic pour les formes modérées de la maladie est favorable avec un traitement adéquat.

### **SYNDROME DE GOLDENHAR ou dysplasie oculo-auriculo-vertébrale {spectre OAV}**

Le syndrome de Goldenhar ou dysplasie oculo-auriculo-vertébrale (OAV) est caractérisé par une hypoplasie faciale asymétrique associée à des anomalies oculaires (dermoïde ou lipodermoïde épibulbaire, microphthalmie, colobome de la paupière supérieure...), une microtie, des appendices ou sinus pré-auriculaires et des malformations vertébrales (fusion des cervicales, platybasie, puzzle vertébral...). L'atteinte faciale est généralement unilatérale, mais peut être bilatérale avec une expression plus sévère d'un côté. Une microtie avec ou sans appendice prétragien est considérée par certains comme une expression minimale de dysplasie OAV. D'autres malformations sont rapportées dans 50% des cas : anomalies cardiaques, cérébrales, rénales, gastro-intestinales. Un retard mental n'est présent que dans 10% des cas. Il existe un risque d'apnées obstructives dans le sommeil. La prévalence de la dysplasie OAV est estimée entre 1/5 600 et 1/20 000 naissances. La plupart des cas sont sporadiques et le risque de récurrence empirique est faible (2-3%). Dans les cas familiaux, le mode de transmission est compatible avec une hérédité autosomique dominante. La dysplasie OAV apparaît comme un défaut de champ de développement embryonnaire complexe. L'hétérogénéité génétique est certaine.

### ***PIERRE ROBIN ASSOCIE A UNE MALADIE OSSEUSE***

### **SYNDROME D'APERT ou acro-céphalo-syndactylie type 1 ou ACS 1**

Le syndrome d'Apert est une malformation majeure, associant une facio-craniosynostose et des syndactylies osseuses et membranaires des quatre extrémités. Son incidence est de 1 naissance sur 50 000. La craniosynostose, visible dès la naissance, est toujours bicoronale. Le système longitudinal (sutures métopique et sagittale) est anormalement large, même durant les premiers mois de vie. Le maxillaire supérieur est très hypoplasique, avec inversion de l'articulé dentaire, et la face est large, avec un nez en bec, un hypertélorisme constant et un exorbitisme parfois important. La syndactylie des doigts et orteils peut être totale (aspect en moufle des extrémités) ou partielle, affectant les deuxième, troisième et quatrième doigts. L'atteinte mentale est extrêmement fréquente et souvent lourde, souvent associée à des malformations cérébrales. La grande majorité des patients (plus de 98%) présente une des deux mutations adjacentes (Ser252Trp et Pro253Arg) du gène FGFR2 (pour fibroblast growth factor receptor type). L'insertion d'éléments Alu dans ou près de l'exon 9 de ce même gène est en cause dans les autres cas. Le risque d'hypertension intracrânienne est élevé, approchant 50% des cas. Une intervention précoce sur la craniosynostose (avant l'âge de 6 mois) peut améliorer le pronostic mental : une proportion non négligeable d'enfants opérés tôt a des performances intellectuelles normales. La correction du recul maxillaire et de l'hypertélorisme n'est pas à envisager (sauf cas particulièrement sévères) avant l'âge de 4 ans minimum. Les indications sont à discuter au cas par cas.

### **SYNDROME DE CROUZON ou dysostose crânio-faciale de Crouzon)**

La maladie de Crouzon associe une craniosténose et une hypoplasie du massif facial. La prévalence dans la population générale en Europe est estimée à 1/50 000. La craniosténose est variable, mais le plus souvent plusieurs sutures sont concernées. La dysmorphie faciale est caractéristique avec un hypertélorisme, un exorbitisme (lié au double recul du maxillaire supérieur et du front) et une inversion de l'articulé dentaire. Un élément important est que la synostose crânienne est évolutive : habituellement peu ou pas visible à la naissance, elle apparaît vers l'âge de 2 ans et s'aggrave progressivement. Il existe cependant des formes précoces, congénitales, dans lesquelles l'hypoplasie maxillaire supérieure est très importante et responsable de difficultés respiratoires et d'un exorbitisme majeur pouvant menacer les globes oculaires par défaut d'occlusion palpébrale. Ces formes représentent peut-être une entité à part. L'hydrocéphalie et l'engagement des amygdales cérébelleuses sont fréquemment observés dans la maladie de Crouzon, et peuvent poser de difficiles problèmes thérapeutiques. C'est un syndrome à transmission autosomique dominante, pour lequel on trouve une mutation du gène FGFR2 chez 60% des malades testés. Une forme particulière de maladie de Crouzon associée à un acanthosis nigricans (anomalies du derme à type de pigmentation cutanée) est liée à une mutation spécifique (Ala 391 Glu) dans le domaine transmembranaire d'une autre protéine de la même famille, FGFR3. Le risque d'hypertension intracrânienne (avec sa conséquence majeure, la cécité) est particulièrement important, menaçant deux patients sur trois. L'intervention, qui met à l'abri de ces complications, s'impose dans la majorité des cas dès que le diagnostic est posé. La stratégie chirurgicale, qui doit prendre en compte la craniosténose, la faciosténose et l'hypertélorisme, est à discuter cas par cas.

### ***SEQUENCE DE PIERRE ROBIN D'ORIGINE TERATOGENE***

### **EMBRYOPATHIE ALCOOLIQUE ou exposition anténatale à l'alcool ou syndrome d'alcoolisme fœtal**

Trouble qui apparaît chez les enfants nés de mères alcooliques qui continuent à boire beaucoup pendant la grossesse. Parmi les anomalies fréquentes : le défaut de croissance (prénatal ou postnatal), la morphogénèse altérée, déficience mentale, une microcéphalie, rides aux coins des yeux, petites ouvertures des yeux, pont nasal profond, nez court et aplati, fine lèvre supérieure, absence de couloir entre la lèvre supérieure et le nez (philtrum). Dans un grand nombre de cas toutefois, de petites anomalies physiques ne se verront qu'aux limites du spectre normal de développement. Ceci est également valable pour des comportements surprenants et des retards du développement mental, tels que: (hyperactivité, manque d'attention, difficultés d'apprentissage, motricité fine entravée, difficultés d'adaptation à de nouvelles situations, retard dans le développement mental, troubles du langage, troubles de l'ouïe, troubles de l'alimentation. Selon les modes de consommation de la mère, les lésions dues à l'alcool auront des formes et degrés différents chez l'enfant

### **EMBRYOPATHIE A L'ACIDE VALPROÏQUE ou exposition anténatale à l'acide valproïque**

L'acide valproïque est un antiépileptique commercialisé en France depuis 1967. La première indication de son effet tératogène pour l'espèce humaine vient d'une étude épidémiologique de 1982 qui a montré que les enfants de femmes traitées au premier trimestre de leur grossesse avaient un risque de spina bifida multiplié par 30. Des études ultérieures ont confirmé le risque. Depuis, d'autres effets tératogènes spécifiques de l'acide valproïque ont été suggérés, et maintenant confirmés : hypospadias, malformations du rayon préaxial des membres (pouce et hallux), et craniosténoses à type de trigonocéphalie. L'augmentation du risque de cardiopathie est également suggérée, mais la distinction est difficile d'avec le risque lié à l'épilepsie. On a décrit un syndrome dysmorphique sous le nom de 'fetal valproic syndrome'; qui présente des points communs avec l'embryopathie aux hydantoïnes. La dysmorphie faciale inclut principalement une hypoplasie du massif facial moyen, mais aussi un front haut, un épicanthus avec hypertélorisme, une ensellure nasale marquée, des narines antéversées, un philtrum large et plat, une lèvre supérieure fine avec effacement de l'arc de Cupidon, des oreilles mal ourlées et des cheveux bas implantés. Le retard de croissance, discuté, est en tous cas modéré. De petites séries d'autres malformations majeures ont été rapportées (omphalocèle, laparoschisis, hernie diaphragmatique, hypoplasie pulmonaire, dysplasie septo-optique), sans que l'association spécifique avec l'acide valproïque soit démontrée : l'épilepsie maternelle induit une multiplication par 5 du risque global de malformation. Quelques rares cas de nécrose cellulaire hépatique néonatale, dont certains mortels, ont été décrits chez des enfants de mère traitée. Il est enfin important de considérer le risque de troubles cognitifs qui est de plus en plus étayé depuis 2000 : une première étude clinique portant sur 46 enfants suivis pour syndrome des antiépileptiques, nés de mère sous acide valproïque, indique que 37 de ces enfants ont des troubles du comportement : déficit d'attention et hyperactivité pour les uns, signes d'autisme pour les autres. D'autres séries de cas ont suivi, et à ce jour 14 cas d'autisme vrai sont décrits, et 28 de troubles du langage et/ou du comportement. Il semble aussi exister une corrélation entre les taux sériques d'acide valproïque à la naissance et le degré d'hyperexcitabilité néonatale et de dysfonctionnement neurologique à l'âge de 6 ans. La tératogénicité prouvée de l'acide valproïque, la plausibilité biologique d'une relation avec l'autisme et les autres risques décrits posent la question d'une contre-indication chez les femmes désirant une grossesse, étant entendu que les nouvelles classes d'anti-épileptiques semblent prometteuses en termes d'efficacité et de tolérance.

### **SYNDROME DE KABUKI ou syndrome de Niikawa-Kuroki**

Le syndrome de Kabuki, dit « Kabuki make-up », est ainsi nommé, car les enfants atteints ont l'air maquillés comme les acteurs dans le théâtre japonais traditionnel. Ce syndrome rare a été décrit, pour la première fois, chez des patients japonais. Cependant, des cas provenant de toutes les régions du monde (au total une centaine) ont été rapportés depuis. Il associe un retard de croissance postnatal progressif (pouvant relever d'un traitement par l'hormone de croissance) et un retard mental léger, une dysmorphie faciale, des anomalies cardiaques et squelettiques, et de nombreux autres signes qui ont été décrits de manière inconstante. Le retard mental est faible à modéré, parfois compatible avec une scolarité sub-normale (lecture) moyennant une aide et un programme adaptés. La dysmorphie faciale est caractéristique et facilement reconnaissable quelle que soit l'origine ethnique : éversion de la paupière inférieure, longues fentes palpébrales, sourcils en arcs, long cils, sclérotiques bleues, pointe du nez aplatie, fente labiale et/ou palatine (ou palais ogival), oreilles proéminentes avec fistules préauriculaires, dentition anormale (dents écartées et irrégulières) qui peut être corrigée. Une malformation cardiaque est présente chez la moitié des patients. Les anomalies le plus souvent observées sont la coarctation aortique et les anomalies du septum auriculaire ou ventriculaire. Des anomalies du squelette sont présentes dans tous les cas, peu spécifiques mais le plus souvent il s'agit de 5èmes doigts courts et clinodactyles, scoliose ou luxations de hanche ou de rotule. L'analyse dermatoglyphique est utile pour le diagnostic : augmentation des tourbillons du côté cubital, absence de triradius digital c et d, augmentation des tourbillons du côté hypothénar. Deux tiers des patients présentent un dysfonctionnement neurologique autre que la déficience mentale : hypotonie musculaire (qui entraîne des difficultés dans les mouvements larges ou la manipulation fine) et hyperlaxité articulaire, qui réagit bien à la kinésithérapie. Les autres signes neurologiques comprennent des difficultés d'alimentation, une épilepsie, une microcéphalie, et des anomalies visuelles de type nystagmus ou strabisme, qui doit être corrigé dès que possible. Une surdité est observée dans 50% des cas, il s'agit le plus souvent d'une surdité de perception. Quelques cas de surdité de conduction ont été décrits, en rapport avec des anomalies des osselets. Enfin, ces enfants font souvent des otites à répétition, qui peuvent également être responsables d'une atteinte de l'audition. Toutes les formes de surdité peuvent être appareillées et/ou opérées, ce qui doit être fait le plus tôt possible pour ne pas retarder l'acquisition du langage. De nombreuses autres anomalies ont été décrites : anomalies urogénitales, écartement anormal des mamelons, vitiligo, sensibilité aux infections, hyperlaxité articulaire. Quelques cas décrits d'obésité à l'adolescence évoquent des troubles endocriniens associés, également suggérés par des cas de développement précoce des seins, de puberté précoce, d'hirsutisme. Chez le garçon ont été décrites des ectopies testiculaires, hernies inguinales ou ombilicales. La plupart des cas rapportés sont sporadiques. Cependant des cas familiaux ont été publiés et sont en faveur d'une affection se transmettant sur un mode autosomique dominant avec une expressivité variable. Le mécanisme génétique sous-jacent demeure inconnu.

### **SYNDROME DE CORNELIA DE LANGE ou syndrome Brachmann-de Lange**

Le syndrome de Cornelia de Lange est un syndrome malformatif d'expression variable caractérisé par une dysmorphie faciale très reconnaissable accompagnée d'un déficit intellectuel de sévérité variable, d'un important retard de croissance à début anténatal (deuxième trimestre), d'anomalies des extrémités (oligodactylie, voire amputation plus sévère, brachymétopie du premier métacarpien constante) et parfois de malformations associées (cardiaques, rénales...). La prévalence en Europe est comprise entre 1/62 500 et 1/45 000. Les caractéristiques distinctives du visage incluent des sourcils bien dessinés, arqués et confluent (synophrys), des cils longs, des narines antevernées, une bouche aux coins tombants avec une lèvre supérieure très fine, et une micrognathie. Les problèmes d'alimentation sont généralement importants les premières années, souvent aggravés par un reflux gastro-oesophagien. L'affection évolue toujours vers un retard psychomoteur et des difficultés d'acquisition du langage, et parfois vers des troubles du comportement de la série autistique. Il existe un risque de surdité. Presque tous les cas sont sporadiques. Une transmission familiale, avec un mode autosomique dominant, est parfois observée. Des mutations ont été identifiées dans trois gènes impliqués dans la cohésion des chromosomes (complexe cohésine). Le gène NIPBL (5p13.2) est muté chez environ 50 % des patients et correspond au gène majeur du syndrome. Des mutations associées à des formes mineures de la maladie ont été récemment décrites au niveau du gène SMC1A (SMC1L1 ; Xp11.22-p11.21), associé à une forme de syndrome Cornelia de Lange liée à l'X, et au niveau du gène SMC3 (10q25). L'échographie prénatale peut parfois évoquer le diagnostic en révélant un retard de croissance intra-utérin et des anomalies des membres. Si une mutation est identifiée dans une famille, un test ADN doit être réalisé pour établir le diagnostic prénatal et doit être également proposé aux parents apparemment indemnes de la maladie en raison du risque de mosaïque germinale. Il n'existe pas de traitement curatif mais la prise en charge psychoéducative est indispensable. Le reflux gastro-oesophagien nécessite une prise en charge spécifique comprenant souvent une gastrostomie et une intervention anti-reflux (Niessen).

### **SYNDROME DE SMITH-MAGENIS ou microdélétion 17p11.2**

Le syndrome de Smith Magenis (SMS) se caractérise par une dysmorphie faciale, une brachydactylie, une petite taille et une hypotonie précoce. Le retard mental avec retard de langage est constant associé à une hyperactivité avec déficit de l'attention et auto-agressivité. Les autres signes associent : voix rauque, cardiopathie congénitale, anomalies rénales, ORL et ophtalmologiques, scoliose, neuropathie périphérique. La prévalence dans la population générale est estimée à 1 sur 25 000. Ce syndrome est dû à une microdélétion chromosomique dans la région 17p11.2. De nombreux gènes ont été localisés dans la région critique (2 à 9 mégabases, le plus souvent 4-5 MB), mais leur rôle n'est pas encore connu, l'haploinsuffisance de plusieurs gènes pouvant rendre compte du phénotype. Les troubles du sommeil majeurs et les troubles du comportement peuvent être en partie dus à la sécrétion inappropriée, diurne, de la mélatonine. Le diagnostic repose sur l'identification des délétions allant de 2 à 9 mégabases (en général 4-5 Mb) par caryotype de haute résolution confirmé par FISH. Une prise en charge précoce comportementale, éducative et orthophonique est nécessaire. En raison de l'inversion du rythme de la mélatonine, un traitement par bêta-bloquants et mélatonine améliore les troubles du comportement et du sommeil.

### **SYNDROME DE SMITH-LEMLI-OPITZ ou déficit en 7-déhydrocholestérol réductase**

Le syndrome de Smith-Lemli-Opitz (SLO) est caractérisé par des anomalies congénitales multiples, un déficit intellectuel et des troubles comportementaux. La maladie est présente dès la naissance mais peut se manifester tard pendant l'enfance ou, pour les formes légères, pendant la vie adulte. Les patients présentent un retard de croissance et un déficit intellectuel. Le syndrome est associé à des troubles comportementaux tels que des traits autistiques, une hyperactivité, un comportement d'auto-agression et des troubles du sommeil. Des anomalies cérébrales structurelles sont observées telles qu'une hypoplasie ou agénésie du corps calleux et une holoprosencéphalie. Une microcéphalie (80%), un rétrécissement bitemporal, une ptose palpébrale, une racine du nez courte et élargie, des narines antéversées (90%), un petit menton et une micrognathie sont des anomalies craniofaciales courantes. Occasionnellement, une cataracte, un strabisme et un nystagmus sont observés. Il peut aussi y avoir une fente labio-palatine (1/3 des patients), une photosensibilité, une rhizomélie, une polydactylie postaxiale des mains et des pieds, une syndactylie des 2e et 3e orteils (95%) et un pouce court et proximement implanté. Chez les garçons, des anomalies génitales (petit pénis, hypospade, organes génitaux ambigus) sont observées dans 70% des cas. Des anomalies cardiovasculaires (communication inter-auriculaire ou inter-ventriculaire, persistance du canal artériel, canal atrio-ventriculaire) peuvent être présentes. Des anomalies gastro-intestinales telles qu'une difficulté d'alimentation, un reflux gastro-oesophagien, une sténose du pylore, une malrotation et une aganglionose colique sont fréquentes. Le syndrome SLO est dû à une anomalie de la synthèse du cholestérol. Des mutations du gène DHCR7 (11q13.4) entraînent un déficit en 7-déhydrocholestérol réductase, enzyme qui convertit le 7-déhydrocholestérol (7DHC) en cholestérol. La transmission est autosomique récessive. Le diagnostic se base sur la présence de taux de 7DHC plasmatiques ou tissulaires élevés. L'analyse moléculaire confirme le diagnostic. L'imagerie (scanner, IRM, échocardiogramme) sert à mettre en évidence les malformations. Le diagnostic différentiel inclut la lathostérolase, la dermostérolase, le syndrome de Dubowitz, le syndrome de Cornelia De Lange, le syndrome oculo-digito-oesophago-duodéanal, le syndrome de Noonan, le syndrome de Pallister-Hall, la trisomie 13, la trisomie 18 et la pseudo-trisomie 13. Le diagnostic peut être suspecté par échographie foetale. Il doit être ensuite confirmé par un dosage de 7DHC dans le liquide amniotique ou le trophoblaste ou par une recherche des mutations de DHCR7, lorsque celles-ci sont déjà identifiées chez les parents. La prise en charge est symptomatique et la plupart des patients sont traités par des apports de cholestérol. Le traitement combinant l'apport de cholestérol et un inhibiteur de la HMG-CoA réductase (simvastatine) est en cours d'évaluation. Les malformations peuvent être traitées par chirurgie. Le pronostic dépend de la gravité de la maladie et des malformations associées. Les anomalies cardiaques et cérébrales peuvent entraîner le décès. Certains patients vivent jusqu'à l'âge adulte. Les personnes légèrement atteintes peuvent vivre et travailler dans des centres spécialisés

### ***ANOMALIES DE LA VOIE R.A.S***

**INTRODUCTION :** RAS est le premier oncogène identifié chez la souris puis chez l'homme. Dans les années 80, deux gènes RAS humains sont identifiés : Hras et Kras. Ras est un commutateur moléculaire.

R.A.S = Rat Sarcoma Virus (homologue cellulaire de l'oncogène viral associé au sarcome de Harvey Hras et Kirsten Kras).

## **SYNDROME DE NOONAN**

Le syndrome de Noonan est caractérisé par une petite taille, une dysmorphie faciale caractéristique et des anomalies cardiaques congénitales. La prévalence à la naissance varie entre 1/1 000 et 1/2 500 naissances vivantes. Les principaux traits du visage associés au syndrome de Noonan sont un hypertélorisme avec des fentes palpébrales antimongoloïdes, un ptosis, des oreilles bas implantées en rotation postérieure avec un hélix épais. Les anomalies cardiovasculaires les plus souvent associées sont une sténose pulmonaire et une cardiomyopathie hypertrophique. Les patients présentent aussi un cou palmé court, une déformation de la cage thoracique, une déficience intellectuelle légère, une cryptorchidie, des difficultés d'alimentation durant la petite enfance, une tendance aux saignements et des dysplasies lymphatiques. Le mode d'hérédité est autosomique dominant. Chez la moitié des malades environ, la maladie est provoquée par des mutations faux-sens du gène PTPN11 localisé sur le chromosome 12, résultant en un gain de fonction de la phosphotyrosine phosphatase SHP-2 (proteine tyrosine phosphatase, non-recepteur type 11). Récemment, des mutations d'autres gènes de la voie RAS MAPK (gènes KRAS, SOS1, et RAF1) ont été identifiées chez une petite proportion de patients atteints du syndrome de Noonan. Une analyse mutationnelle peut être réalisée à partir d'échantillons de sang et est recommandée devant toute suspicion de syndrome de Noonan. Cependant, le diagnostic ne peut pas être exclu en cas de résultat négatif, car la sensibilité des tests permettant de rechercher l'ensemble des gènes connus ne permet de confirmer le diagnostic que chez moins de 75% des patients. Le diagnostic différentiel inclut le syndrome de Turner, le syndrome cardio-facio-cutané, le syndrome de Costello, la neurofibromatose de type 1 (NF1) et le syndrome LEOPARD (voir ces termes). Le diagnostic prénatal peut être réalisé par biopsie du trophoblaste ou par amniocentèse, si la mutation a été identifiée au préalable chez un membre de la famille. Cela étant, la complexité technique de cette analyse rend le diagnostic difficile sur un cas index dans le court laps de temps disponible au cours de la grossesse. Le diagnostic préimplantatoire est également réalisable. Le diagnostic de syndrome de Noonan doit être envisagé chez tous les fœtus présentant un polyhydramnios, des épanchements pleuraux, des œdèmes et une augmentation de la clarté nucale avec un caryotype normal. Le traitement doit inclure la prise en charge des problèmes alimentaires rencontrés dans la petite enfance, l'évaluation de la fonction cardiaque et le suivi de la croissance et du développement moteur. La kinésithérapie et/ou l'orthophonie doivent être proposées si nécessaire. Un examen oculaire et auditif complet doit être pratiqué durant les premières années de scolarisation. Des études de coagulation doivent être menées avant toute intervention chirurgicale. En bénéficiant de soins adaptés, la majorité des enfants atteints de syndrome de Noonan mènent une vie normale à l'âge adulte. Les signes et les symptômes s'estompent avec l'âge et la plupart des adultes atteints du syndrome de Noonan ne nécessitent aucun traitement médical particulier.

## **SYNDROME DE COSTELLO ou Dénutrition intellectuelle - papillomatose nasale ou Syndrome FCS ou Syndrome facio-cutaneo-squelettique**

Le syndrome de Costello est caractérisé par un retard de croissance postnatal, des traits épais, un déficit intellectuel, des anomalies cutanées et cardiaques. La prévalence est inconnue, mais environ 150 cas ont été rapportés dans la littérature. Les manifestations dermatologiques incluent un excès de peau au niveau du cou, des paumes, des plantes des pieds et des doigts (avec une hyperkératose palmo-plantaire et un épaississement de la peau flasque des bras et des jambes), une peau foncée, un acanthosis nigricans et une papillomatose. Les difficultés alimentaires et le retard staturo-pondéral dans les premiers mois de vie entraînent une petite taille malgré un gain de poids normal ultérieur. Une cardiomyopathie est fréquente alors que les autres atteintes viscérales sont rares. Une déficience mentale légère à modérée est courante et la plupart des patients développent une personnalité sociable et aimable. Une hyperextensibilité des doigts et des anomalies de position des pieds sont fréquents. Ces enfants sont prédisposés au développement de tumeurs de type rhabdomyosarcomes. La majorité des cas est causée par des mutations de novo dans l'oncogène de la famille Ras, HRAS (localisé en 11p15.5). Le diagnostic repose sur l'expertise clinique : la papillomatose représente la manifestation la plus caractéristique mais elle peut apparaître tardivement au cours de la vie. L'évolution particulière de la maladie, la dysmorphie faciale spécifique et l'anomalie ectodermale avec une peau flasque et hyperpigmentée sont assez caractéristiques pour permettre un diagnostic précoce. Les diagnostics différentiels incluent le syndrome de Noonan et le syndrome cardio-facio-cutané. Il n'y a pas de traitement spécifique pour le syndrome de Costello. Un examen cardiologique doit être réalisé pour identifier les malformations cardiaques, et une kinésithérapie et une ergothérapie sont recommandées. Le pronostic dépend de la sévérité de la cardiomyopathie et de la survenue de tumeurs malignes.

## **SYNDROME CARDIO-FACIO-CUTANÉ ou CFC**

Le syndrome cardio-facio-cutané (CFC) est un syndrome de type retard mental/anomalies congénitales multiples ; il est caractérisé par un déficit intellectuel, une hypotonie musculaire, des problèmes d'alimentation, une petite taille, une macrocéphalie relative, un visage caractéristique, des anomalies ectodermiques consistant généralement en une chevelure éparse et frisée, une absence de sourcils, un ulérythème ophryogène, des défaillances cardiaques congénitales avec principalement un rétrécissement pulmonaire, des anomalies interauriculaires et une cardiomyopathie hypertrophique. La prévalence de la maladie est inconnue. Tous les cas recensés sont sporadiques, éventuellement dus à de nouvelles mutations à transmission autosomique dominante d'un (de) gène(s) encore inconnu(s) à ce jour. Le diagnostic différentiel est à faire avec les syndromes de Noonan et Costello (voir ces termes). Son traitement est symptomatique, comportant notamment une éducation spécialisée, une thérapie comportementale et orthophonique de même qu'un soin approprié de la peau. Les problèmes d'alimentation peuvent nécessiter une alimentation entérale, voire une gastrotomie. Les défaillances cardiaques peuvent nécessiter une correction chirurgicale.

## **SYNDROME DE LEOPARD**

Le syndrome LEOPARD (SL) est une maladie rare associant de multiples anomalies congénitales, principalement cutanées, faciales et cardiaques. LEOPARD est un acronyme désignant les principaux signes de la maladie : des Lentigines multiples, des anomalies de conduction Electrocardiographiques, un hypertélorisme Oculaire, une sténose Pulmonaire, des Anomalies génitales, un retard de Croissance et un Déficit auditif neurosensoriel. Environ 200 patients ont été rapportés dans le monde mais l'incidence exacte du SL n'a pas été évaluée. La dysmorphie faciale inclut un hypertélorisme, une ptose palpébrale et des oreilles bas implantées. La taille est, en général, inférieure au 25ème centile. Des anomalies cardiaques, en particulier une cardiomyopathie hypertrophique (impliquant généralement le ventricule gauche) et des anomalies de l'ECG sont fréquentes. Les lentigines peuvent être congénitales bien qu'elles se manifestent plus fréquemment autour de l'âge de 4-5 ans et augmentent au cours de la puberté. Les autres signes fréquents sont des taches café au lait, des anomalies pulmonaires, une cryptorchidie, un retard de puberté, une hypotonie, un léger retard du développement, une surdité neurosensorielle et des difficultés d'apprentissage. Dans environ 85 % des cas, une mutation hétérozygote faux-sens est détectée au niveau des exons 7, 12 ou 13 du gène PTPN11. Récemment, des mutations faux-sens du gène RAF1 ont été identifiées chez deux sur six patients ne présentant pas de mutation du gène PTPN11. Le dépistage des mutations peut être réalisé à partir d'un prélèvement sanguin, d'une biopsie du trophoblaste et par amniocentèse. Le SL présente de grandes ressemblances avec le syndrome de Noonan et, en particulier durant l'enfance, avec la neurofibromatose de type 1-syndrome de Noonan (voir ces termes). Les indices pour le diagnostic du SL sont la présence de lentigines multiples et de taches café au lait, une cardiomyopathie et une surdité. Pour les patients présentant des manifestations cliniques peu spécifiques, le diagnostic différentiel est basé sur la détection des mutations génétiques. Le SL se transmet selon le mode autosomique dominant avec une pénétrance complète et une expressivité variable. Si un parent est affecté, le risque de récurrence est de 50 %. Le SL doit être suspecté lorsque le fœtus présente une hypertrophie cardiaque sévère et un test génétique prénatal peut être réalisé. La prise en charge doit intervenir sur la croissance et le développement moteur et sur les anomalies congénitales, en particulier les malformations cardiaques qui doivent être contrôlées annuellement. La présence d'une cardiomyopathie hypertrophique doit conduire à l'évaluation des risques et à la prévention de la mort subite chez les patients à risque. L'audition doit être évaluée annuellement jusqu'à l'âge adulte. A l'exception de ceux qui présentent une hypertrophie ventriculaire, les adultes atteints du SL n'ont pas besoin de soins médicaux particuliers et le pronostic à long terme est bon.

## ***SEQUENCE DE PIERRE ROBIN ASSOCIEE A UNE AUTRE ANOMALIE***

### **SYNDROME C.H.A.R.G.E ou association C.H.A.R.G.E**

Le syndrome CHARGE (acronyme anglosaxon signifiant colobome, malformations cardiaques, atrésie choanale, retard de croissance et/ou de développement, hypoplasie génitale, anomalies des oreilles et/ou surdité) est un ensemble d'anomalies survenant de manière concomitante plus fréquemment que si c'était le simple fait du hasard. L'incidence du syndrome est évaluée à 0,1 à 1,2/10 000 naissances vivantes et dépend de la reconnaissance du diagnostic par les professionnels. En 1998, un groupe d'experts a défini les critères majeurs et mineurs du syndrome CHARGE. Les individus présentant l'ensemble des quatre caractéristiques majeures (les 4C : atrésie Choanale, Colobome, oreilles Caractéristiques et anomalies d'un nerf Crânien) ou trois caractéristiques majeures et trois mineures sont susceptibles d'avoir le syndrome CHARGE. Cependant, chez certaines personnes identifiées génétiquement comme étant atteintes de ce syndrome, l'atrésie choanale et le colobome étaient absents. Le colobome affecte principalement la rétine. Les anomalies cardiaques congénitales majeures et mineures (la cardiopathie cyanotique la plus commune étant la tétralogie de Fallot) existent chez 75 à 80% des patients. L'atrésie des choanes peut être membraneuse ou osseuse, bilatérale ou unilatérale. Le déficit intellectuel est variable, les quotients intellectuels allant de valeurs presque normales à des valeurs associées à un déficit sévère. Le développement incomplet ou le sous-développement des organes génitaux externes est fréquent chez les garçons mais moins visible chez les filles. Les anomalies des oreilles comprennent une forme particulière des oreilles typique du syndrome et une surdité de transmission et/ou de perception, allant de légère à sévère. De multiples dysfonctionnements des nerfs crâniens surviennent couramment. Enfin, un phénotype comportemental commence à être décrit pour le syndrome CHARGE. Des mutations responsables du syndrome CHARGE sont détectées dans le gène CHD7 chez plus de 75% des patients testés. Ce gène code pour un nouveau membre de la famille des ADN hélicases à chromodomaine. Les enfants atteints du syndrome CHARGE ont besoin d'une prise en charge médicale intensive ainsi que de nombreuses interventions chirurgicales. Ils doivent également bénéficier d'un suivi pluridisciplinaire. Certains aspects sont parfois négligés, comme les difficultés d'alimentation, qui requièrent une prise en charge active par une équipe spécialisée. Le comportement de l'enfant devient plus difficile au fur et à mesure de son développement, nécessitant le recours à des services éducatifs adaptés et une prise en charge thérapeutique comportementale et pharmacologique.

## ***TROUBLE DE LA SUCCION/DEGLUTITION NON ASSOCIEE A UNE SEQUENCE DE PIERRE ROBIN***

## **MONOSOMIE 22q11 ou CATCH 22 ou Microdélétion 22q11 ou Syndrome de DiGeorge ou Syndrome de Sedlackova ou Syndrome de Shprintzen ou Syndrome des Anomalies Conotroncales et de la face ou Syndrome vélo-cardio-facial ou Séquence de DiGeorge)**

La monosomie 22q11 ou syndrome de DiGeorge se caractérise par l'association de plusieurs malformations : une hypoplasie du thymus et des parathyroïdes, une cardiopathie congénitale de type conotruncal et une dysmorphie faciale discrète mais caractéristique. Le syndrome velocardiofacial associe dans sa forme complète une cardiopathie congénitale de type conotruncal, une fente palatine ou une insuffisance vélaire, une dysmorphie faciale et des troubles de l'apprentissage. Il est actuellement admis que ces deux syndromes représentent deux formes d'expression clinique d'une même entité à différents âges de la vie. Leur définition se confond avec celle de la microdélétion 22q11. L'acronyme CATCH 22 a été proposé pour décrire les manifestations cliniques de la microdélétion 22q11 (Cardiac-Abnormal face-Thymus-Cleft palate-Hypocalcemia). L'évolution du syndrome est en grande partie conditionnée par la nature des malformations congénitales. L'hypocalcémie fréquemment observée en période néonatale disparaît en général mais quelques enfants peuvent présenter une hypoparathyroïdie persistante nécessitant un traitement. L'insuffisance vélopharyngée, responsable d'un nasonnement est fréquente même en l'absence de fente palatine. Elle peut avoir une incidence sur les troubles du langage. La microdélétion 22q11 est présente chez plus de 95% des patients. L'incidence de la microdélétion 22q11 dans la population est estimée à 1/5 000 naissances. La microdélétion 22q11 se transmet selon un mode dominant et dans 10 à 20% des cas, l'un des deux parents est porteur de cette microdélétion. Cependant, dans la plupart des cas, l'accident chromosomique survient de novo.

## **SYNDROME DE NOONAN**

Le syndrome de Noonan est caractérisé par une petite taille, une dysmorphie faciale caractéristique et des anomalies cardiaques congénitales. La prévalence à la naissance varie entre 1/1 000 et 1/2 500 naissances vivantes. Les principaux traits du visage associés au syndrome de Noonan sont un hypertélorisme avec des fentes palpébrales antimongoloïdes, un ptosis, des oreilles bas implantées en rotation postérieure avec un hélix épais. Les anomalies cardiovasculaires les plus souvent associées sont une sténose pulmonaire et une cardiomyopathie hypertrophique. Les patients présentent aussi un cou palmé court, une déformation de la cage thoracique, une déficience intellectuelle légère, une cryptorchidie, des difficultés d'alimentation durant la petite enfance, une tendance aux saignements et des dysplasies lymphatiques. Le mode d'hérédité est autosomique dominant. Chez la moitié des malades environ, la maladie est provoquée par des mutations faux-sens du gène PTPN11 localisé sur le chromosome 12, résultant en un gain de fonction de la phosphotyrosine phosphatase SHP-2 (protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 11). Récemment, des mutations d'autres gènes de la voie RAS MAPK (gènes KRAS, SOS1, et RAF1) ont été identifiées chez une petite proportion de patients atteints du syndrome de Noonan. Une analyse mutationnelle peut être réalisée à partir d'échantillons de sang et est recommandée devant toute suspicion de syndrome de Noonan. Cependant, le diagnostic ne peut pas être exclu en cas de résultat négatif, car la sensibilité des tests permettant de rechercher l'ensemble des gènes connus ne permet de confirmer le diagnostic que chez moins de 75% des patients. Le diagnostic différentiel inclut le syndrome de Turner, le syndrome cardio-facio-cutané, le syndrome de Costello, la neurofibromatose de type 1 (NF1) et le syndrome LEOPARD (voir ces termes). Le diagnostic prénatal peut être réalisé par biopsie du trophoblaste ou par amniocentèse, si la mutation a été identifiée au préalable chez un membre de la famille. Cela étant, la complexité technique de cette analyse rend le diagnostic difficile sur un cas index dans le court laps de temps disponible au cours de la grossesse. Le diagnostic préimplantatoire est également réalisable. Le diagnostic de syndrome de Noonan doit être envisagé chez tous les fœtus présentant un polyhydramnios, des épanchements pleuraux, des œdèmes et une augmentation de la clarté nucale avec un caryotype normal. Le traitement doit inclure la prise en charge des problèmes alimentaires rencontrés dans la petite enfance, l'évaluation de la fonction cardiaque et le suivi de la croissance et du développement moteur. La kinésithérapie et/ou l'orthophonie doivent être proposées si nécessaire. Un examen oculaire et auditif complet doit être pratiqué durant les premières années de scolarisation. Des études de coagulation doivent être menées avant toute intervention chirurgicale. En bénéficiant de soins adaptés, la majorité des enfants atteints de syndrome de Noonan mènent une vie normale à l'âge adulte. Les signes et les symptômes s'estompent avec l'âge et la plupart des adultes atteints du syndrome de Noonan ne nécessitent aucun traitement médical particulier.

### **SYNDROME DE COSTELLO ou Déficit intellectuel - papillomatose nasale ou Syndrome FCS ou Syndrome facio-cutané-squelettique**

Le syndrome de Costello est caractérisé par un retard de croissance postnatal, des traits épais, un déficit intellectuel, des anomalies cutanées et cardiaques. La prévalence est inconnue, mais environ 150 cas ont été rapportés dans la littérature. Les manifestations dermatologiques incluent un excès de peau au niveau du cou, des paumes, des plantes des pieds et des doigts (avec une hyperkératose palmo-plantaire et un épaississement de la peau flasque des bras et des jambes), une peau foncée, un acanthosis nigricans et une papillomatose. Les difficultés alimentaires et le retard staturo-pondéral dans les premiers mois de vie entraînent une petite taille malgré un gain de poids normal ultérieur. Une cardiomyopathie est fréquente alors que les autres atteintes viscérales sont rares. Une déficience mentale légère à modérée est courante et la plupart des patients développent une personnalité sociable et aimable. Une hyperextensibilité des doigts et des anomalies de position des pieds sont fréquents. Ces enfants sont prédisposés au développement de tumeurs de type rhabdomyosarcomes. La majorité des cas est causée par des mutations de novo dans l'oncogène de la famille Ras, HRAS (localisé en 11p15.5). Le diagnostic repose sur l'expertise clinique : la papillomatose représente la manifestation la plus caractéristique mais elle peut apparaître tardivement au cours de la vie. L'évolution particulière de la maladie, la dysmorphie faciale spécifique et l'anomalie ectodermale avec une peau flasque et hyperpigmentée sont assez caractéristiques pour permettre un diagnostic précoce. Les diagnostics différentiels incluent le syndrome de Noonan et le syndrome cardio-facio-cutané. Il n'y a pas de traitement spécifique pour le syndrome de Costello. Un examen cardiologique doit être réalisé pour identifier les malformations cardiaques, et une kinésithérapie et une ergothérapie sont recommandées. Le pronostic dépend de la sévérité de la cardiomyopathie et de la survenue de tumeurs malignes

### **SYNDROME DE KABUKI ou syndrome de Niikawa-Kuroki**

Le syndrome de Kabuki, dit « Kabuki make-up », est ainsi nommé, car les enfants atteints ont l'air maquillés comme les acteurs dans le théâtre japonais traditionnel. Ce syndrome rare a été décrit, pour la première fois, chez des patients japonais. Cependant, des cas provenant de toutes les régions du monde (au total une centaine) ont été rapportés depuis. Il associe un retard de croissance postnatal progressif (pouvant relever d'un traitement par l'hormone de croissance) et un retard mental léger, une dysmorphie faciale, des anomalies cardiaques et squelettiques, et de nombreux autres signes qui ont été décrits de manière inconstante. Le retard mental est faible à modéré, parfois compatible avec une scolarité sub-normale (lecture) moyennant une aide et un programme adaptés. La dysmorphie faciale est caractéristique et facilement reconnaissable quelle que soit l'origine ethnique : éversion de la paupière inférieure, longues fentes palpébrales, sourcils en arcs, long cils, sclérotiques bleues, pointe du nez aplatie, fente labiale et/ou palatine (ou palais ogival), oreilles proéminentes avec fistules préauriculaires, dentition anormale (dents écartées et irrégulières) qui peut être corrigée. Une malformation cardiaque est présente chez la moitié des patients. Les anomalies le plus souvent observées sont la coarctation aortique et les anomalies du septum auriculaire ou ventriculaire. Des anomalies du squelette sont présentes dans tous les cas, peu spécifiques mais le plus souvent il s'agit de 5èmes doigts courts et clinodactyles, scoliose ou luxations de hanche ou de rotule. L'analyse dermatoglyphique est utile pour le diagnostic : augmentation des tourbillons du côté cubital, absence de triradius digital c et d, augmentation des tourbillons du côté hypothénar. Deux tiers des patients présentent un dysfonctionnement neurologique autre que la déficience mentale : hypotonie musculaire (qui entraîne des difficultés dans les mouvements larges ou la manipulation fine) et hyperlaxité articulaire, qui réagit bien à la kinésithérapie. Les autres signes neurologiques comprennent des difficultés d'alimentation, une épilepsie, une microcéphalie, et des anomalies visuelles de type nystagmus ou strabisme, qui doit être corrigé dès que possible. Une surdité est observée dans 50% des cas, il s'agit le plus souvent d'une surdité de perception. Quelques cas de surdité de conduction ont été décrits, en rapport avec des anomalies des osselets. Enfin, ces enfants font souvent des otites à répétition, qui peuvent également être responsables d'une atteinte de l'audition. Toutes les formes de surdité peuvent être appareillées et/ou opérées, ce qui doit être fait le plus tôt possible pour ne pas retarder l'acquisition du langage. De nombreuses autres anomalies ont été décrites : anomalies urogénitales, écartement anormal des mamelons, vitiligo, sensibilité aux infections, hyperlaxité articulaire. Quelques cas décrits d'obésité à l'adolescence évoquent des troubles endocriniens associés, également suggérés par des cas de développement précoce des seins, de puberté précoce, d'hirsutisme. Chez le garçon ont été décrites des ectopies testiculaires, hernies inguinales ou ombilicales. La plupart des cas rapportés sont sporadiques. Cependant des cas familiaux ont été publiés et sont en faveur d'une affection se transmettant sur un mode autosomique dominant avec une expressivité variable. Le mécanisme génétique sous-jacent demeure inconnu.

### **SYNDROME DE CORNELIA DE LANGE ou syndrome Brachmann-de Lange**

Le syndrome de Cornelia de Lange est un syndrome malformatif d'expression variable caractérisé par une dysmorphie faciale très reconnaissable accompagnée d'un déficit intellectuel de sévérité variable, d'un important retard de croissance à début anténatal (deuxième trimestre), d'anomalies des extrémités (oligodactylie, voire amputation plus sévère, brachymétabasipie du premier métacarpien constante) et parfois de malformations associées (cardiaques, rénales...). La prévalence en Europe est comprise entre 1/62 500 et 1/45 000. Les caractéristiques distinctives du visage incluent des sourcils bien dessinés, arqués et confluent (synophrys), des cils longs, des narines antevernées, une bouche aux coins tombants avec une lèvre supérieure très fine, et une micrognathie. Les problèmes d'alimentation sont généralement importants les premières années, souvent aggravés par un reflux gastro-oesophagien. L'affection évolue toujours vers un retard psychomoteur et des difficultés d'acquisition du langage, et parfois vers des troubles du comportement de la série autistique. Il existe un risque de surdité. Presque tous les cas sont sporadiques. Une transmission familiale, avec un mode autosomique dominant, est parfois observée. Des mutations ont été identifiées dans trois gènes impliquées dans la cohésion des chromosomes (complexe cohésine). Le gène NIPBL (5p13.2) est muté chez environ 50 % des patients et correspond au gène majeur du syndrome. Des mutations associées à des formes mineures de la maladie ont été récemment décrites au niveau du gène SMC1A (SMC1L1 ; Xp11.22-p11.21), associé à une forme de syndrome Cornelia de Lange liée à l'X, et au niveau du gène SMC3 (10q25). L'échographie prénatale peut parfois évoquer le diagnostic en révélant un retard de croissance intra-utérin et des anomalies des membres. Si une mutation est identifiée dans une famille, un test ADN doit être réalisé pour établir le diagnostic prénatal et doit être également proposé aux parents apparemment indemnes de la maladie en raison du risque de mosa ique germinale. Il n'existe pas de traitement curatif mais la prise en charge psychoéducative est indispensable. Le reflux gastro-oesophagien nécessite une prise en charge spécifique comprenant souvent une gastrostomie et une intervention anti-reflux (Niessen).

### **SYNDROME DE WILLIAMS ou Délétion 7q11.23 ou Monosomie 7q11.23 ou syndrome de Williams-Beuren**

Le syndrome de Williams ou syndrome de Williams-Beuren est une maladie génétique rare caractérisée par une anomalie du développement qui associe malformation cardiaque (sténose aortique supra-valvulaire -SASV- le plus souvent) dans 75% des cas, retard psycho-moteur, dysmorphie du visage évocatrice et profil cognitif et comportemental spécifique. L'incidence à la naissance des formes typiques est de 1/20 000, mais il existe des formes partielles dont l'incidence est mal connue. La maladie est facile à identifier dans l'enfance. Le profil cognitif est dominé par un défaut des repères visuo-spatiaux contrastant avec un langage correct. Ces enfants ont un comportement de type hypersociable, allant facilement vers les autres ; ils présentent une hypersensibilité au bruit et des dispositions pour la musique. La prévalence des caries est augmentée, parfois associées à une hypoplasie de l'émail. Sur le plan ophtalmologique, 40% des enfants atteints présentent un strabisme et/ou des troubles de la réfraction. Des malformations vasculaires telles qu'une SASV, une sténose des artères pulmonaires ou des artères rénales, à l'origine d'une HTA réno-vasculaire, peuvent être présentes dès la naissance. Une hypercalcémie peut évoluer vers une néphrocalcinose. Le syndrome de Williams est dû à une microdélétion chromosomique située dans la région q11.23 d'un des chromosomes 7, non visible sur le caryotype standard et mise en évidence par FISH (Fluorescent In Situ Hybridization), qui fait le diagnostic dans 95% des cas. Cette microdélétion,

### **SYNDROME DE TREACHER-COLLINS ou syndrome de Franceschetti-klein ou dysostose mandibulo-faciale**

Le syndrome de Treacher-Collins est un trouble congénital du développement craniofacial caractérisé par une dysplasie oto-mandibulaire bilatérale et symétrique sans anomalies des extrémités, associée à diverses anomalies de la tête et du cou. L'incidence annuelle est estimée à 1/50 000 naissances vivantes. Les enfants présentent une dysmorphie faciale caractéristique avec une hypoplasie bilatérale et symétrique des os malaïres et de la margelle infra-orbitaire (80% des cas) ou de la mandibule (78%) (rétrognathie, rétrogénie) qui entraîne une malocclusion dentaire, caractérisée par une béance antérieure. Une hypoplasie prédominante des tissus mous est observée au niveau du malaïre, du rebord orbitaire inférieur et de la joue. Sont également observés des anomalies complexes de l'articulation temporo-mandibulaire responsables d'une limitation d'ouverture buccale de sévérité variable, une obliquité anti-mongoloïde des fentes palpébrales (89%) et un colobome des paupières inférieures à l'union 1/3 externe-1/3 moyen (69%) avec absence de cils du 1/3 externe de la paupière inférieure. Le palais est ogival, une fente palatine peut être observée (28%). Des anomalies de l'oreille externe telles qu'une anotie ou microtie, une atrésie des conduits auditifs externes et des anomalies de la chaîne des osselets sont souvent présentes (60%) et entraînent une surdité de transmission. L'intelligence est généralement normale. Des difficultés respiratoires et de nutrition peuvent se manifester durant les premières années du fait de l'étranglement des voies respiratoires supérieures et de la limitation de l'ouverture buccale. Des signes moins constants sont les enchondromes et/ou fistules prétragien, des anomalies rachidiennes, cardiaques, des fentes commissurales bilatérales. Le syndrome est dû à des mutations du gène TCOF1 (5q32-q33.1) codant pour la phosphoprotéine nucléolaire Treacle ou des gènes POLR1C (6p21.1) et POLR1D (13q12.2), codant des sous-unités des ARN polymérase I et III. Il se transmet selon un mode autosomique dominant avec une pénétrance de 90% et une expressivité variable, même chez des patients atteints au sein de la même famille. Le diagnostic repose sur le tableau clinique et les explorations complémentaires. Les tests moléculaires confirment le diagnostic. Le diagnostic différentiel inclut le syndrome de Nager, le syndrome de Miller (voir ces termes) et le syndrome de Goldenhar (voir ce terme) dans sa forme bilatérale peu asymétrique. L'examen échographique prénatal peut révéler le syndrome en mettant en évidence une dysmorphie faciale avec les anomalies auriculaires bilatérales. Le diagnostic anténatal est possible par analyse moléculaire sur les cellules du trophoblaste. Le conseil génétique est compliqué par l'expressivité variable de la maladie et doit être discuté par une équipe pluridisciplinaire de diagnostic prénatal. La prise en charge est pluridisciplinaire. En cas de détresse respiratoire post-natale, une trachéostomie, une Ventilation Non Invasive (VNI) ou une distraction mandibulaire chirurgicale doivent être discutées. La chirurgie maxillo-faciale et plastique permet de corriger l'hypoplasie des tissus mous (liposstructure), l'hypoplasie osseuse (distraction chirurgicale, greffes osseuses), le colobome palpébral, la fente palatine. Le traitement de la limitation de l'ouverture buccale est très difficile. La chirurgie ORL spécialisée est requise pour les anomalies de l'oreille moyenne (chirurgie fonctionnelle) et externe (reconstruction des pavillons). La prise en charge des troubles de l'audition doit être précoce (appareillages, chirurgie fonctionnelle) afin de favoriser un développement normal. Le pronostic pour les formes modérées de la maladie est favorable avec un traitement adéquat.

### **SYNDROME DE NAGER ou Dysostose acro-faciale type Nager**

Le syndrome de dysostose acro-faciale type Nager (DAFN) se caractérise par deux groupes d'anomalies impliquant respectivement les membres et la région craniofaciale. Les premières affectent en majorité les membres supérieurs les secondes forment un complexe qu'on ne peut différencier des dystoses mandibulofaciale (DMF). La prévalence est inconnue ; environ 70 cas de syndrome de Nager ont été publiés. Le complexe DMF est identifiable sans erreur ; il comprend des fentes palpébrales antimongoloïdes, un ptosis de la paupière supérieure, un colobome de la paupière inférieure, un défaut de cils impliquant de 1/3 à 2/3 de la partie médiane de la paupière inférieure, une hypoplasie malaïre et zygomatique, une hypoplasie maxillaire avec une fente palatine secondaire ou un palais ogival étroit, une absence de velum (avec rarement une atrésie des choanes). L'hypoplasie ou l'absence de pouce est le signe clinique le plus caractéristique, il est presque invariablement associé à une synostose radiocubitale ; une triphalangie du pouce et de l'index sont également typiques. La plupart des personnes atteintes de DAFN ont une vue et une intelligence normales ; une fois la période de l'enfance passée, la majorité d'entre eux sont en bonne santé et ont une vie normale. Toutes les dysostoses acrofaciales doivent être considérées, jusqu'à preuve du contraire, comme d'origine génétique et les parents doivent être examinés minutieusement à la recherche de toutes anomalies mineures. La prise en charge de cette maladie est symptomatique.

### **SYNDROME DE GOLDENHAR ou dysplasie oculo-auriculo-vertébrale{spectre OAV}**

Le syndrome de Goldenhar ou dysplasie oculo-auriculo-vertébrale (OAV) est caractérisé par une hypoplasie faciale asymétrique associée à des anomalies oculaires (dermoïde ou lipodermoïde épibulbaire, microphthalmie, colobome de la paupière supérieure...), une microtie, des appendices ou sinus pré-auriculaires et des malformations vertébrales (fusion des cervicales, platybasie, puzzle vertébral...). L'atteinte faciale est généralement unilatérale, mais peut être bilatérale avec une expression plus sévère d'un côté. Une microtie avec ou sans appendice prétragien est considérée par certains comme une expression minimale de dysplasie OAV. D'autres malformations sont rapportées dans 50% des cas : anomalies cardiaques, cérébrales, rénales, gastro-intestinales. Un retard mental n'est présent que dans 10% des cas. Il existe un risque d'apnées obstructives dans le sommeil. La prévalence de la dysplasie OAV est estimée entre 1/5 600 et 1/20 000 naissances. La plupart des cas sont sporadiques et le risque de récurrence empirique est faible (2-3%). Dans les cas familiaux, le mode de transmission est compatible avec une hérédité autosomique dominante. La dysplasie OAV apparaît comme un défaut de champ de développement embryonnaire complexe. L'hétérogénéité génétique est certaine.

### **SYNDROME DE MOESBIUS ou Diplégie congénitale faciale**

Le syndrome de Moebius correspond à une paralysie congénitale des muscles des yeux et du visage. Environ 300 cas ont été décrits dans la littérature. Le premier symptôme est une difficulté à téter. Les nouveau-nés peuvent aussi baver de manière excessive et présenter un strabisme. Ensuite, c'est l'absence d'expression du visage (et de sourire notamment), et l'absence de clignements et de mouvements latéraux des yeux qui dominent le tableau clinique. D'autres anomalies sont parfois associées, comme une déformation de la langue (et donc des difficultés d'élocution), de la mâchoire ou encore des malformations des membres chez un tiers des patients. Elles peuvent inclure un pied bot, des doigts manquants ou palmés et une anomalie de Poland, entre autres. La plupart des enfants souffrent d'une hypotonie musculaire, plus particulièrement dans la partie supérieure du corps, entraînant un retard d'apprentissage de la marche. Un léger déficit intellectuel se manifeste chez environ 10% des patients. Le syndrome de Moebius est dû à une anomalie de développement du 7<sup>ème</sup> nerf crânien (facial) dans tous les cas, et dans 75% des cas du 6<sup>ème</sup> (abducens). D'autres nerfs crâniens peuvent être affectés plus occasionnellement (notamment les 3<sup>ème</sup>, 4<sup>ème</sup>, 5<sup>ème</sup>, 9<sup>ème</sup>, 10<sup>ème</sup> et 12<sup>ème</sup>). La plupart des cas sont sporadiques sans histoire familiale particulière. La maladie n'est pas progressive, et la prise en charge est surtout symptomatique. La nutrition de ces enfants peut nécessiter un biberon particulier ou une alimentation par sonde. Le strabisme, les anomalies des membres ou de la mâchoire peuvent être corrigés chirurgicalement. Les patients peuvent aussi bénéficier d'une rééducation physique et orthophonique pour améliorer leurs capacités motrices et leur coordination et leur permettre de mieux maîtriser le langage et l'alimentation. Une greffe de muscle peut procurer une certaine mobilité au visage et donner la capacité de sourire.

### **SYNDROME DE PRADER-WILLI ou Syndrome de Willi-Prader**

Le syndrome de Prader-Willi (SPW) est une maladie génétique rare, qui se caractérise par un dysfonctionnement hypothalamohypophysaire associé à une hypotonie majeure pendant la période néonatale et les deux premières années de vie ; puis de l'enfance à l'âge adulte, les problèmes principaux sont l'apparition d'une hyperphagie avec le risque d'obésité morbide, des difficultés d'apprentissage et des troubles du comportement, voire des troubles psychiatriques majeurs. Il est dû à une anomalie du chromosome 15 et concerne un cas sur 25 000 naissances. À la naissance, ces enfants présentent une hypotonie particulièrement sévère qui s'améliore partiellement. Elle explique les troubles de la succion-déglutition et le décalage des acquisitions. Des traits caractéristiques (front étroit, yeux en amande, lèvres supérieure fine et coins de la bouche tombants) ainsi que des pieds et des mains très petits sont fréquemment observés. Dès l'âge de deux ans, il y a un risque d'installation d'une obésité sévère, due à une absence de satiété avec une hyperphagie qui s'aggrave rapidement et qui explique une grande partie de la morbidité et de la mortalité de ces patients. On observe des anomalies hypothalamohypophysaires, associant un retard statural dû à un déficit en hormone de croissance et un développement pubertaire incomplet. Le déficit intellectuel est rarement majeur et est extrêmement variable d'un enfant à l'autre. Il est associé à des difficultés d'apprentissage et d'expression orale majorées par les troubles psychologiques et comportementaux quand ils sont présents. Il s'agit d'une affection très hétérogène sur le plan clinique et génétique. Il y a aujourd'hui un consensus parmi les experts sur le fait que la suspicion diagnostique de la maladie est clinique (critères d'Holm et al. de 1993, revus en 2001) et sa confirmation génétique. Ces anomalies génétiques sont souvent accidentelles et sporadiques et la récurrence familiale est très rare, ce qu'il faut expliquer aux couples concernés, au cours d'une consultation de génétique. Il est nécessaire de mettre en place une prise en charge globale et multidisciplinaire. Le diagnostic et la prise en charge précoces ainsi que l'utilisation d'hormone de croissance ont transformé la qualité de vie de ces enfants. Il n'y a pas encore de recul sur l'effet du traitement à l'âge adulte, en particulier sur les troubles du comportement et l'autonomie. Chez l'adulte, les complications liées à la maladie et essentiellement à l'obésité ainsi que les difficultés d'autonomie, restent encore très importantes.

### **SYNDROME DE SMITH-LEMMLI-OPITZ ou déficit en 7-déhydrocholestérol réductase**

Le syndrome de Smith-Lemli-Opitz (SLO) est caractérisé par des anomalies congénitales multiples, un déficit intellectuel et des troubles comportementaux. Il est plus fréquent en Europe centrale et en Europe du Nord avec une incidence estimée à 1/20 000-1/40 000 naissances. La maladie est présente dès la naissance mais peut se manifester tard pendant l'enfance ou, pour les formes légères, pendant la vie adulte. Les patients présentent un retard de croissance et un déficit intellectuel. Le syndrome est associé à des troubles comportementaux tels que des traits autistiques, une hyperactivité, un comportement d'auto-agression et des troubles du sommeil. Des anomalies cérébrales structurelles sont observées telles qu'une hypoplasie ou agénésie du corps calleux et une holoprosencéphalie. Une microcéphalie (80%), un rétrécissement bitemporal, une ptose palpébrale, une racine du nez courte et élargie, des narines antéversées (90%), un petit menton et une micrognathie sont des anomalies craniofaciales courantes. Occasionnellement, une cataracte, un strabisme et un nystagmus sont observés. Il peut aussi y avoir une fente labio-palatine (1/3 des patients), une photosensibilité, une rhizomélie, une polydactylie postaxiale des mains et des pieds, une syndactylie des 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> orteils (95%) et un pouce court et proximement implanté. Chez les garçons, des anomalies génitales (petit pénis, hypospade, organes génitaux ambigus) sont observées dans 70% des cas. Des anomalies cardiovasculaires (communication inter-auriculaire ou inter-ventriculaire, persistance du canal artériel, canal atrio-ventriculaire) peuvent être présentes. Des anomalies gastro-intestinales telles qu'une difficulté d'alimentation, un reflux gastro-oesophagien, une sténose du pylore, une malrotation et une aganglionose colique sont fréquentes. Le syndrome SLO est dû à une anomalie de la synthèse du cholestérol. Des mutations du gène DHCR7 (11q13.4) entraînent un déficit en 7-déhydrocholestérol réductase, enzyme qui convertit le 7-déhydrocholestérol (7DHC) en cholestérol. La transmission est autosomique récessive. Le diagnostic se base sur la présence de taux de 7DHC plasmatiques ou tissulaires élevés. L'analyse moléculaire confirme le diagnostic. L'imagerie (scanner, IRM, échocardiogramme) sert à mettre en évidence les

## ***TROUBLES DE LA SUCCION/DEGLUTITION ASSOCIE A UNE ANOMALIE CHROMOSOMIQUE***

### **TRISOMIE 21 ou Duplication du chromosome 21 ou Syndrome de Down**

La trisomie 21 est une anomalie chromosomique définie par la présence d'un 3ème exemplaire, en totalité ou en partie, du chromosome 21. La trisomie 21 n'est pas une anomalie rare, mais son incidence à la naissance a diminué significativement dans plusieurs pays, après la mise en place du dépistage prénatal. La prévalence à la naissance est actuellement estimée à 1/2000 naissances vivantes en France. Une déficience intellectuelle variable, souvent légère, une hypotonie musculaire et une laxité articulaire quasi-constantes sont les conséquences habituelles, souvent accompagnées de signes morphologiques et d'un risque de complications, justifiant un suivi adapté. Les particularités morphologiques (fentes palpébrales en haut et en dehors, épicanthus, nuque plate, visage rond, nez petit, pli palmaire unique bilatéral) peuvent être discrètes et ne sont pas pathognomoniques. Les principales malformations et complications possibles incluent : malformations cardiaques (canal atrio-ventriculaire) et digestives (atrésie duodénale), cataracte congénitale, maladie de Hirschsprung, petite taille, syndrome de West, épilepsies, leucémies, apnées du sommeil, déficits sensoriels, pathologies auto-immunes et endocriniennes (hypothyroïdie, intolérance au gluten, diabète, alopecie), vieillissement plus précoce et maladie d'Alzheimer. Dans 95% des cas, il s'agit d'une trisomie 21 libre (par non-disjonction méiotique) et homogène ; elle est en mosaïque dans 2-3% des cas. Enfin, dans 2-3% des cas, elle est non libre, c'est à dire que le chromosome ou la partie du chromosome 21 surnuméraire est intégré à un autre chromosome. Le caryotype permet de poser le diagnostic et de faire la distinction avec le syndrome de Zellweger ou la délétion 9qter (voir ces termes), ou d'autres anomalies chromosomiques. Pour les parents d'un enfant porteur de trisomie 21 libre, le risque de récurrence est peu modifié (1% jusqu'à 40 ans, lié à l'âge maternel ensuite). En cas de trisomie 21 non libre, le risque n'augmente que si l'un des deux parents est porteur d'une anomalie équilibrée. Pour une personne porteuse de trisomie 21, le risque de transmission est de 1/3. Chez 70-75% des fœtus trisomiques 21, la clarté de la nuque vers 12 semaines d'aménorrhée est augmentée. A partir du 2ème trimestre, outre des malformations, (notamment cardiaques et digestives) dans 60% des cas, des signes morphologiques plus discrets peuvent être présents. Le caryotype fœtal par amniocentèse ou ponction des villosités chorionales confirme le diagnostic. L'éducation précoce est indispensable. Doit être mis en place un projet coordonné, rééducatif, éducatif et social, visant au meilleur épanouissement de la personne trisomique et à son intégration dans la société, le plus souvent en milieu ordinaire. Un suivi médical adapté est également utile du fait du risque accru de certaines pathologies. Le maintien à l'âge adulte d'un accompagnement, y compris rééducatif, est nécessaire. L'espérance de vie médiane est maintenant supérieure à 50 ans.

## ***TROUBLES DE LA SUCCION/DEGLUTITION ASSOCIE A UNE MALFORMATION ORL OU OESOPHAGIENNE***

### **FENTE LABIALE avec ou sans FENTE PALATINE ou Fente 1,2 de Tessier**

La fente labiale est une embryopathie précoce qui atteint de façon variable la lèvre supérieure au niveau de la crête philtrale, le seuil narinaire, l'arcade alvéolaire ou future arcade dentaire jusqu'au canal incisif, de manière unilatérale ou bilatérale et, dans ce dernier cas, de manière symétrique ou asymétrique. La prévalence des fentes labiales ou labiopalatines varie de 1 sur 500 à 1 sur 2500 naissances, selon l'origine géographique et le groupe ethnique. Dans le cas d'une fente labio-alvéolaire complète, la rupture de l'arcade alvéolaire et dentaire est totale et peut faire porter, à tort, le diagnostic de fente palatine associée (le palais commençant en fait en arrière de l'arcade dentaire au niveau du canal palatin). La fente labiale peut être associée à une fente palatine, partielle ou complète, pouvant atteindre le voile et le palais. C'est une embryopathie qui apparaît entre 5 et 7 semaines de grossesse, suite à un défaut de fusion des bourgeons embryonnaires de la face (bourgeon naso-frontal, bourgeons nasaux interne et externe, bourgeon maxillaire). L'origine embryologique est distincte de celle de la fente vélopalatine mais celle-ci peut coexister chez le même patient ou au sein d'une même famille. On considère en général que 70% des fentes labiales ou labiopalatines sont des anomalies isolées, dites « non syndromiques ». Les 30% restants font partie d'environ 300 syndromes malformatifs différents à hérédité mendélienne (dont le syndrome de Van der Woude) dans lesquels, le plus souvent, la fente est une anomalie observée parmi d'autres. Pour les fentes labiales ou labiopalatines non syndromiques, les causes sont souvent complexes et mal connues mais elles impliquent à la fois les facteurs génétiques, environnementaux et toxiques. En effet, les facteurs environnementaux, tels que l'exposition à des produits tératogènes pendant la grossesse (alcool, tabac ou médicaments), peuvent moduler la susceptibilité génétique.

## **ATRESIE DE L'ŒSOPHAGE ou A.O**

L'atrésie de l'oesophage (AO) désigne un groupe d'anomalies congénitales caractérisé par l'interruption de la continuité de l'oesophage, avec ou sans communication avec la trachée. Dans 86% des cas, il existe une fistule trachéo-oesophagienne distale, dans 7% des cas il n'y a aucune fistule, et dans 4% des cas on retrouve une fistule trachéo-oesophagienne sans atrésie (les cas restants correspondant à une atrésie avec fistule trachéo-oesophagienne proximale et à une atrésie avec fistules proximale et distale). L'AO concerne une naissance d'enfant vivant sur 2500. Les bébés ayant une AO ne peuvent pas avaler leur salive et ont par conséquent une salivation excessive qui nécessite une aspiration fréquente. D'autres anomalies sont associées à l'AO dans 50% des cas, la majorité d'entre elles comprenant une ou plusieurs anomalies de l'association VACTERL (anomalies vertébrales, ano-rectales, cardiaques, trachéo-oesophagiennes, rénales et anomalies des membres). L'étiologie est inconnue et elle est probablement multifactorielle. Cependant, plusieurs hypothèses ont été formulées à partir de modèles animaux, et notamment des anomalies de l'expression du gène Sonic hedgehog (Shh). La grande majorité des cas est sporadique et le risque de récurrence chez les frères et soeurs est de 1%. Le diagnostic peut être suspecté en période prénatale à l'échographie (vers la 18ème semaine de grossesse) devant un estomac paraissant absent ou de petite taille. La probabilité que le fœtus présente une AO est plus élevée en cas de polyhydramnios. L'insertion d'une sonde nasogastrique à la naissance permet de confirmer ou d'infirmer le diagnostic. Cette opération devrait être réalisée chez tous les enfants dont la mère a eu un polyhydramnios pendant la grossesse, ainsi que chez les enfants produisant un excès de mucus après la naissance. En cas d'AO, la sonde ne peut pas être introduite de plus de 10 cm par la bouche (une confirmation ultérieure est obtenue par radiographie du thorax et de l'abdomen). Le traitement chirurgical vise à fermer la fistule trachéo-oesophagienne et à réaliser une anastomose termino-terminale de l'oesophage en un temps. Lorsque les deux extrémités de l'oesophage sont très éloignées l'une de l'autre, l'anostomose ne pourra être réalisée que dans un deuxième temps (l'enfant étant nourri par voie parentérale). Exceptionnellement, le remplacement de l'oesophage est requis. Le taux de survie dépend directement du poids de naissance et de la présence d'une anomalie cardiaque majeure. Les bébés pesant plus de 1500g et n'ayant pas de problème cardiaque important ont un taux de survie proche de 100%, mais celui-ci diminue lorsqu'il existe des facteurs de risque supplémentaires.

## **ASSOCIATION VATER ou ASSOCIATION VACTERL**

VATER représente un acronyme pour des termes anglais signifiant l'association de malformations vertébrales (Vertebral defects) à une imperforation anale (Anal atresia), une fistule trachéo-oesophagienne (TracheoEsophageal fistula) et des anomalies radiales (Radial dysplasia). La description d'anomalies associées du coeur, du rein et des membres a fait élargir l'acronyme à VACTERL (Cardiac, Renal et Limbs). La prévalence à la naissance de cette association malformative varie de 1 cas pour 6250 à 1 cas pour 3333. Cette association précise de malformations inclut une atrésie de l'oesophage avec fistule, une atrésie anale, des anomalies pré axiales du membre supérieur, et des anomalies costo-vertébrales. Il semble légitime de subdiviser les cas en formes 'supérieures' et 'inférieures', les formes supérieures incluant des malformations cardiaques et les formes inférieures des malformations rénales. Pour étiqueter une association malformative VATER, il est nécessaire d'observer au moins 3 des 4 signes cardinaux de l'acronyme. L'existence d'une entité VATER bien individualisée est encore débattue, et il semble que l'association appartienne à une famille de malformations reliées entre elles dont le VATER est un sous-groupe. Cette famille de polymalformations comprendrait notamment le MURCS (aplasie mullérienne, aplasie rénale, et dysplasie cervico-thoracique) ou le syndrome Oculo-Auriculo-Vertébral. Presque tous les cas d'association VATER sont sporadiques, et aucune étiologie tératogène ou chromosomique n'est retenue. Cependant, dans plusieurs cas d'association VATER et hydrocéphalie, on a signalé des récurrences intra-familiales, avec un mode de transmission de type récessif, parfois autosomique et parfois lié à l'X. Une étiologie génétique n'a été rapportée que pour des cas de VATER avec hydrocéphalie : l'existence d'antécédents familiaux suggère dans ces cas une hérédité de type récessive autosomique ou liée à l'X. Parfois, certaines anomalies du VACTERL ont été décrites chez des apparentés d'individus atteints. Une mutation ponctuelle A-G au nucléotide en position 3243 de l'ADN mitochondrial a été décrite dans une famille où la mère et la soeur d'une enfant atteinte décédée ont développé plus tard une cytopathie mitochondriale. On a aussi montré qu'un défaut de signal du système dit 'Sonic Hedge Hog' (shh) chez la souris pouvait induire un spectre d'anomalies du développement comparables à celles du VATER. Ces hypothèses de mécanismes pathogéniques ne peuvent pas aujourd'hui être utilisées pour le conseil génétique. On doit indiquer aux parents d'un enfant atteint que le risque de récurrence ne peut pas être estimé, mais qu'il est très faible, sauf dans les cas où une hydrocéphalie est présente. Dans ces cas, on doit expliquer le risque de récurrence lié à la transmission d'un gène récessif, autosomique ou lié à l'X. Lors des grossesses ultérieures, l'échographie anténatale devra s'attacher à rechercher en particulier des anomalies des membres, des reins et du coeur, ainsi que des signes indirects d'atrésie de l'oesophage. Le traitement doit être pluridisciplinaire et comprendre la prise en charge des anomalies cardiaques.

## **FENTE VELO-PALATINE ou Fente du palais, ou fente du palais osseux, ou fente palatine**

La fente vélo-palatine (FVP) est une embryopathie précoce de type fissuraire qui atteint de façon variable le voile musculaire du palais et le palais osseux.

L'incidence annuelle varie de 1/3 300 à 1/10 000 naissances. La FVP est plus fréquente chez la fille.

La FVP est médiane et met en communication la cavité buccale avec les 2 fosses nasales et le naso-pharynx. Les formes cliniques vont de la fente vélaire (voir ce terme) avec encoche de la partie postérieure du palais osseux à la FVP complète jusqu'au foramen incisif. La FVP sous-muqueuse est une forme particulière avec déhiscence musculaire et osseuse recouverte par un plan muqueux oral et nasal. Dans ce cas le diagnostic peut être plus difficile mais il existe des reflux de lait par le nez dès la naissance et le pronostic orthophonique est également engagé. La FVP peut perturber la succion-déglutition à la naissance de manière variable. Dans les formes non syndromiques une alimentation normale peut être envisagée. Dans les formes syndromiques il y a de risques des fausses routes. La fente vélaire perturbe la physiologie de la trompe d'Eustache qui peut induire un mauvais drainage de l'oreille moyenne avec des otites récurrentes et une hypoacousie de transmission. L'articulé dentaire peut présenter des troubles liés à un défaut de croissance maxillaire.

Cette embryopathie apparaît entre la 7ème et la 12ème semaine de grossesse suite à un défaut de fusion des processus palatins. Pour les fentes non syndromiques, les causes impliquent des facteurs génétiques et environnementaux. Les facteurs tels que l'exposition à des produits tératogènes pendant la grossesse (alcool, tabac ou médicaments), peuvent moduler la susceptibilité génétique.

Le diagnostic est clinique. La recherche de malformations associées permet de différencier les formes isolées des formes syndromiques.

Le diagnostic différentiel comprend les formes héréditaires syndromiques (20% des cas) tels que les syndromes de Pierre-Robin, de Stickler, de Van der Woude, vélo-cardio-facial et la délétion 22q11 (voir ces termes).

Le diagnostic anténatal échographique reste possible au 2ème trimestre devant une rétrognathie mandibulaire, une anomalie associée ou un flux de liquide amniotique anormal. Le dossier est soumis à un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal a fin de s'assurer du caractère isolé de l'anomalie.

La prise en charge est médico-chirurgicale pluridisciplinaire depuis la naissance jusqu'à la fin de la croissance. Elle implique une chirurgie primaire et parfois secondaire qui fait appel à la chirurgie maxillo-faciale et plastique. Un calendrier thérapeutique est établi dans la période néonatale. La prise en charge secondaire est adaptée à l'âge de l'enfant et aux troubles morphologiques et fonctionnels qui peuvent apparaître pendant la croissance. La prise en charge orthophonique comprend une guidance, éventuellement une rééducation précoce dès le plus jeune âge, et si nécessaire, une pharyngoplastie avant la rentrée à l'école primaire. L'orthodontie prend en charge les troubles de l'articulé dentaire. En présence d'une hypomaxillie par défaut de croissance maxillaire, une chirurgie osseuse intermédiaire et/ou à une chirurgie orthognatique sur les maxillaires sont nécessaires. La prise en charge ORL surveille les pathologies de type séro-muqueuse (otites), l'audition et la phonation. Le pronostic dépend de la qualité de la prise en charge initiale et d'un suivi régulier.

La FVP peut avoir des conséquences fonctionnelles (morphologiques, phonétiques, orthodontiques, masticatoires, auditives) qui nécessitent une prise en charge dans un centre spécialisé avec un réseau de soins de proximité bien identifié. Les formes syndromiques, en particulier la délétion 22q11, ont un plus mauvais pronostic orthophonique qui nécessite des traitements complémentaires chirurgicaux.

## **FENTE VÉLAIRE**

La fente vélaire (FV) est une embryopathie précoce de type fissuraire qui atteint de façon variable le voile du palais. L'incidence annuelle varie de 1/3300 à 1/10 000 naissances, selon l'origine géographique et le groupe ethnique. Elle est plus fréquente chez la fille. La fente vélaire met en communication la cavité buccale postérieure avec le naso-pharynx ou cavum. Les formes cliniques vont de la fente vélaire partielle à la fente vélaire complète jusqu'au bord postérieur du palais osseux. La fente vélo-palatine sous-muqueuse est une forme particulière de fente vélaire avec déhiscence musculaire et osseuse recouverte par un plan muqueux oral et nasal. Dans ce cas le diagnostic peut être plus difficile mais il existe des reflux de lait par le nez dès la naissance et le pronostic orthophonique est également engagé. La fente vélaire peut perturber la succion-déglutition à la naissance de manière variable. Dans les formes non syndromiques une alimentation normale, y comprise au sein, est envisagée. Par contre dans les formes syndromiques on peut avoir de risques des fausses routes (séquence de Pierre Robin isolée ou syndromique). La fente vélaire perturbe la physiologie de la trompe d'Eustache qui peut induire un mauvais drainage de l'oreille moyenne avec des infections récurrentes (otites) et un retentissement sur l'audition (hypoacousie de transmission). Cette embryopathie apparaît entre la 7ème et la 12ème semaine de grossesse suite à un défaut partiel de fusion des processus palatins. Les causes impliquent des facteurs génétiques et environnementaux. Les facteurs tels que l'exposition à des produits tératogènes pendant la grossesse (alcool, tabac ou médicaments), peuvent moduler la susceptibilité génétique. Le diagnostic est clinique. La recherche de malformations associées permet de différencier les formes isolées des formes syndromiques. Le diagnostic différentiel comprend les formes de FV héréditaires syndromiques (syndromes de Pierre-Robin, de Stickler, de Van der Woude, et vélo-cardio-facial (voir ces termes)). Le diagnostic anténatal échographique est très rare mais reste possible lors de l'échographie du 2ème trimestre devant une rétrognathie mandibulaire, une anomalie associée ou un flux de liquide amniotique anormal. Le dossier est soumis à un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal afin de s'assurer du caractère isolé de l'anomalie. La prise en charge est médico-chirurgicale pluridisciplinaire depuis la naissance jusqu'à la fin de la croissance. Elle implique une chirurgie primaire et parfois une chirurgie secondaire qui fait appel à la chirurgie maxillo-faciale et plastique. Un calendrier thérapeutique initial est établi dans la période néonatale. La prise en charge secondaire est adaptée à l'âge de l'enfant, aux troubles morphologiques et aux troubles fonctionnels qui peuvent apparaître pendant la croissance. La prise en charge orthophonique comprend une guidance, éventuellement une rééducation dès le plus jeune âge, et si nécessaire, une pharyngoplastie avant la rentrée à l'école primaire. La prise en charge ORL surveille les pathologies de type séro-muqueuse (otites), l'audition et la phonation. Le pronostic dépend de la qualité de la prise en charge initiale et d'un suivi régulier réalisés par une équipe pluridisciplinaire expérimentée. La fente vélaire peut avoir des conséquences fonctionnelles (morphologiques, phonétiques, auditives) qui nécessitent une prise en charge dans un centre spécialisé avec un réseau de soins de proximité bien identifié.

## **LUETTE BIFIDE**

La bifidité de la luette est une embryopathie précoce de type fissuraire atteignant la luette appendue en arrière du voile du palais. La prévalence n'est pas connue. La fente de la luette est médiane. Les formes cliniques vont de la simple encoche postérieure de la luette à la duplication complète de celle-ci. La luette bifide n'a aucune répercussion clinique. Cette embryopathie apparaît précocement entre la 7ème et la 12ème semaine de grossesse suite à un défaut de fusion des processus palatins, fusion qui s'effectue normalement d'avant en arrière pour constituer la voûte palatine, le voile du palais puis la luette. Des facteurs génétiques, environnementaux et toxiques peuvent être en cause. Bien que la luette bifide soit le plus souvent isolée, elle peut être rencontrée dans des formes syndromiques. De découverte le plus souvent fortuite, il est impératif d'éliminer une association avec une fente sous-muqueuse vélaire. La fente sous-muqueuse vélaire est une forme particulière de fente palatine avec fente musculaire recouverte par un plan muqueux nasal et oral. Lorsque la luette bifide est isolée, il n'y a pas de répercussion clinique mais elle doit être considérée. Anatomiquement la choane est l'interface entre la fosse nasale et le pharynx et se situent au fond des fosses nasales. C'est une zone indispensable au bon passage de l'air pour lequel tout rétrécissement ou obstruction entraînera des répercussions respiratoires.

L'atrésie choanale est une pathologie rare (1/8000) d'origine congénitale correspondant à la fermeture d'une ou des deux choanes.

Elle peut être uni ou bilatérale et nécessite un bilan à la recherche de malformations associées dans le cadre d'un syndrome de CHARGE (associant colobome, cardiopathie, anomalies génito-urinaires, anomalie des oreilles et trouble du développement).

Le diagnostic d'atrésie choanale est réalisé grâce à l'examen nasofibroscopique des fosses nasales et un scanner permettant d'affirmer la nature membraneuse ou osseuse de l'atrésie.

Un bilan systématique recherchant des pathologies associées est systématique (cardiaque, ophtalmologique, endocrinien, auditif, radiographies du rachis) et dans le cadre syndromique la prise en charge est multidisciplinaire.

Le traitement est chirurgical, en urgence dans les formes bilatérales, à distance (vers 2-3 ans) dans les formes unilatérales. En fonction du type d'imperforations, osseuse ou membraneuse, de leurs étendus, les techniques chirurgicales peuvent être endonasales ou endobuccales. Un risque de récurrence de la sténose est toujours possible à distance de l'intervention. Un suivi est donc nécessaire pendant plusieurs années.

## **INCOMPÉTENCE VELOPHARYNGIENNE FORME FAMILIALE**

Troubles des voiles du palais

## **DIASTEME LARYNGO-TRACHEO-OESOPHAGIEN Fente laryngo-trachéo-oesophagienne (FLTO)**

Une fente laryngo-trachéo-oesophagienne (FLTO), ou diastème laryngé, est une malformation congénitale caractérisée par une communication sagittale et postérieure anormale entre le larynx et le pharynx, s'étendant éventuellement vers le bas, entre la trachée et l'oesophage. L'importance de cette extension distale fait distinguer cinq types de FLTO, du type 0 au type 4

L'incidence annuelle des FLTO est estimée entre 1/20 000 et 1/10 000 naissances vivantes, représentant 0,2 % à 1,5 % de l'ensemble des malformations congénitales du larynx. Ces taux sont cependant probablement sous-estimés, en raison de la difficulté du diagnostic des formes mineures et de la mortalité élevée des formes sévères. L'incidence serait un peu plus élevée chez les garçons que chez les filles. Il n'y a pas de distribution géographique particulière.

La symptomatologie -stridor, cri rauque, troubles de la déglutition, fausses-routes, toux, dyspnée et cyanose par détresse respiratoire précoce- varie selon l'importance de la malformation ; sa sévérité est en règle corrélée avec l'extension la fente vers le bas.

Les fentes laryngées sont la conséquence d'un défaut de fusion de la lame cricoïde postérieure et d'une anomalie de développement du septum trachéo-oesophagien. Les causes des anomalies du développement embryonnaire à l'origine de la FLTO sont inconnues, mais probablement multifactorielles. D'autres malformations ou anomalies congénitales impliquant notamment le tractus gastro-intestinal sont fréquemment associées (16 % à 68 % des cas), à type de laryngomalacie, dyskinésie trachéo-bronchique, trachéo-bronchomalacie (surtout dans les types 3 et 4) et reflux gastro-oesophagien (RGO). Les syndromes le plus souvent associés à une FLTO sont le syndrome d'Opitz BBB/G, le syndrome de Pallister-Hall, l'association VACTERL/VATER et le syndrome CHARGE (voir ces termes).

L'âge au diagnostic dépend de la sévérité de la symptomatologie et, donc, de l'importance de l'extension de la fente. Le diagnostic est porté devant la symptomatologie clinique ou parfois à l'occasion d'un examen (endoscopie, radiographie ou scanner) réalisé pour une autre pathologie.

Les diagnostics différentiels sont la fistule trachéo-bronchique, le RGO et les troubles de la déglutition d'origine neurologique, ainsi que la laryngomalacie et la paralysie laryngée congénitales. Il n'est pas rapporté de cas de diagnostic prénatal, bien que la détection d'anomalies associées soit possible sur l'échographie foetale.

La FLTO semble surtout sporadique, des cas familiaux ont cependant été rapportés, avec une transmission autosomique dominante probable.

Dès le diagnostic posé, il est essentiel de préciser la longueur de la fente car elle conditionne la prise en charge et l'approche thérapeutique. La prise en charge repose sur le maintien d'une ventilation satisfaisante, la prévention des complications pulmonaires secondaires aux fausses-routes à répétition et une alimentation adaptée. L'intubation endotrachéale peut être nécessaire en cas de détresse respiratoire sévère. La fermeture de la fente nécessite un geste chirurgical, endoscopique ou par voie externe. Elle doit être réalisée le plus tôt possible pour éviter les complications liées aux fausses-routes et au reflux gastrique, sauf pour les types 0 et 1 où les mesures symptomatiques seules peuvent suffire.

Le pronostic varie selon la sévérité de la FLTO et les malformations associées. Un diagnostic précoce accompagné d'une prise en charge et d'un traitement adaptés permettent de réduire la morbidité et la mortalité.

## **LARYNGOCELE**

Une laryngocèle est une dilatation anormale du sac ou ventricule laryngé, souvent constituée par une tumeur kystique gazeuse. On distingue 3 stades de laryngocèle : interne et ne dépassant pas les structures du larynx, mixte avec une dilatation qui affecte en plus la membrane hyothyroïdienne (relative à l'os hyoïde et à l'os thyroïde), externe, avec sa plus grande partie à travers la membrane hyothyroïdienne. Le traitement consiste généralement en une exérèse de la laryngocèle

## **TRACHEOMALACIE CONGÉNITALE**

La trachéomalacie chez le nouveau-né, est une sténose congénitale de la trachée liée à une compression extérieure consécutive à une anomalie du développement des vaisseaux, ou à des kystes (diverticule oesophagien, kyste cervical). Des anomalies de l'anneau cartilagineux de la trachée sont également responsables de cette affection. Les symptômes clés de malformation sont un stridor inspiratoire et en partie expiratoire (toux aboyante). Le diagnostic se fait par bronchoscopie.

Le **STRIDOR** congénital bénin, appelé aussi « happy wheezer », est causé par un larynx infantile sous-développé, dû à des anneaux cartilagineux encore trop souples. Il régresse généralement spontanément au cours du 18ème mois de vie. En effet, à cet âge les anneaux cartilagineux se stabilisent.

## ***TROUBLE DE LA SUCCION/DEGLUTITION ASSOCIE A DES ANOMALIES NEUROLOGIQUES***

### **DTNC Dysfonctionnement néonatal du tronc cérébral**

Le dysfonctionnement néonatal du tronc cérébral (DNTC) se traduit par un ensemble de symptômes témoignant d'un défaut d'organisation embryonnaire de la succion-déglutition- ventilation. Il associe une dysoralité, une dysmotricité glosso-pharyngo-œsophagienne et laryngée, ainsi qu'une dysrégulation du rythme cardiaque.

La dysoralité est un trouble de la succion-déglutition qui se traduit par une succion absente ou trop lente, responsable d'ingesta insuffisants, de fausses routes ou de malaises au biberon. La dysmotricité glosso-pharyngo-laryngo-œsophagienne donne une symptomatologie de reflux gastro-œsophagien et pharyngonasal, associée à des signes d'obstruction ventilatoire plus marqués dans le sommeil et à l'effort. La dysrégulation du rythme cardiaque s'exprime par des bradycardies et des malaises ; elle s'objective par des signes d'hyperréactivité vagale au ROC Holter.

Le dysfonctionnement néonatal du tronc cérébral a été initialement décrit chez les enfants atteints de séquence de Pierre-Robin. L'étude des malformations latéofaciales secondaires à un trouble du développement de la crête neurale rhombencéphalique a permis une meilleure compréhension de la relation entre anomalies anatomiques de la face et déficit fonctionnel du tronc cérébral.

L'organisation métamérique du rhombencéphale explique pourquoi, à une malformation faciale localisée, peut s'associer une défaillance des nerfs crâniens issus des rhombomères correspondants (fig). Ainsi, la triade malformative faciale de la séquence de Pierre-Robin (rétrognathisme, glossoptose, fente vélopalatine postérieure médiane ogivale) serait la conséquence de la défaillance de la succion fœtale assurée par les structure neurologiques issues des rhombomères 6, 7 et 8. De fait, la gravité du Pierre-Robin ne tient pas à l'importance des malformations faciales mais à la sévérité de l'atteinte fonctionnelle du tronc cérébral, dont la prise en charge en a radicalement transformé le pronostic

### **MALADIE DE PELIZAEUS-MERZBACHER**

Cette leucodystrophie se transmet selon un mode récessif lié à l'X. Le diagnostic de la maladie de Pelizaeus Merzbacher repose sur l'association de signes cliniques, électrophysiologiques et neuroradiologiques. Sa prévalence est estimée à 1/400 000. Elle se présente sous forme d'un trouble précoce du développement moteur caractérisé par une hypotonie associée, surtout dans les 2 premières années de vie, à un nystagmus et des mouvements ataxo-choréiques de l'axe et des membres, sans dégradation mais souvent avec des progrès lents jusqu'à l'adolescence. Le diagnostic de trouble primitif de développement de la myéline du SNC repose sur l'association (a) d'un trouble majeur des conductions intracérébrales des potentiels évoqués auditifs, somesthésiques et visuels contrastant avec des conductions périphériques normales, (b) d'un hypersignal T2 diffus de la substance blanche à l'IRM contrastant avec un signal T1 normal. Le caractère très précoce et constant de ces anomalies au cours de l'évolution est indispensable au diagnostic, nécessitant la répétition des examens à 1 ou 2 ans d'intervalle. La gravité de la maladie n'est pas reliée à l'aspect de l'IRM ni de l'électrophysiologie mais au niveau moteur acquis entre 5 et 10 ans. Dans la forme sévère, aucune acquisition n'est observée et les patients décèdent en général dans l'adolescence de complications de décubitus. Dans la forme la plus modérée, les patients sont capables d'acquérir une marche avec soutien ainsi qu'un langage compréhensible. Leur survie est prolongée même si une dégradation très lente est observée après l'adolescence. Il existe en général une homogénéité intrafamiliale dans l'expression de la maladie. Des formes récessives autosomiques voir dominantes de début tardif ayant les caractéristiques neuropathologiques de la maladie de Pelizaeus Merzbacher (leucodystrophie soudanophile avec persistance d'îlots de myéline périvasculaires, sans destruction axonale, ni inflammation) ont également été décrites mais leur nosologie n'est pas encore clairement définie par rapport à la forme liée à l'X décrite par Pelizaeus et Merzbacher.

### **ATROPHIE OLIVO-PONTO-CEREBELLEUSE- SURDITE**

Ce syndrome est caractérisé par une atrophie olivo-ponto-cérébelleuse débutant dans la petite enfance, une surdité neuro-sensorielle et des troubles du langage. Il a été décrit chez moins de 15 enfants. La plupart des cas étaient sporadiques, mais une transmission autosomique récessive a été suggérée dans trois cas.

## **MALFORMATION DE DANDY-WALKER ISOLEE**

La malformation de Dandy-Walker (MDW) est définie comme l'association d'une hydrocéphalie, d'une agénésie partielle ou totale du vermis cérébelleux, et d'un kyste de la fosse cérébrale postérieure en communication avec le IV<sup>ème</sup> ventricule. L'incidence de la MDW est de l'ordre de 1 cas pour 100 000 naissances vivantes, elle est plus fréquente chez les garçons (1,24 pour 100 000) que chez les filles (0,78 pour 100 000). La MDW représente 3,5% des hydrocéphalies infantiles. En cas de communication normale entre le IV<sup>ème</sup> ventricule et les espaces arachnoïdiens, certains auteurs ont parlé de Dandy Walker variant, terme aujourd'hui débattu. On a d'abord pensé que la MDW était due à une atrésie des foramens de Luschka et de Magendie, mais il a été montré ensuite que des patients avec foramens intacts pouvaient présenter une MDW. Le tableau clinique est celui d'une hydrocéphalie à début précoce avec bombement de l'occiput. Des signes d'atteinte de la fosse postérieure tels que paralysies des nerfs crâniens, nystagmus ou ataxie sont fréquents. Radiologiquement, on observe des empreintes au niveau des sinus transverses avec diminution de l'épaisseur et bombement de l'os occipital. La MDW est étiologiquement très hétérogène, et une revue de la littérature a montré que, selon les antécédents familiaux et les malformations associées, la MDW pouvait être récessive autosomique dans le cadre de certains syndromes polymalformatifs (Meckel ou Joubert par exemple) ou dans le cas de certaines maladies métaboliques (syndrome CDG), autosomique dominante (syndrome G), liée à l'X (syndrome d'Aicardi), sporadique, incluse dans une aberration chromosomique, ou d'origine tératogène (diabète maternel, virose maternelle, médicaments). Le risque de récurrence est faible (de l'ordre de 1 à 5%) si la MDW n'est pas associée à un syndrome mendélien. Il semble exister des associations préférentielles avec certaines malformations telles que cardiopathies, fente labio-palatine, ou défauts de fermeture du tube neural. Le diagnostic prénatal est possible par échographie qui recherchera un kyste de la fosse cérébrale postérieure et une agénésie du vermis cérébelleux. Il est préférable de confirmer le diagnostic par une IRM foetale.

## **SYNDROME DE JOUBERT**

Le syndrome de Joubert (SJ) est caractérisé par une malformation congénitale du tronc cérébral et une agénésie ou une hypoplasie du vermis cérébelleux entraînant des troubles respiratoires, un nystagmus, une hypotonie, une ataxie et un retard du développement moteur. La prévalence est estimée d'environ 1/100 000. Au cours de la période néonatale, la maladie se manifeste souvent par une respiration irrégulière (tachypnée et/ou apnée épisodiques) et un nystagmus. Durant la petite enfance, une hypotonie peut se manifester. Une ataxie cérébelleuse (démarche titubante et déséquilibrée) peut apparaître plus tard. Un retard du développement moteur est fréquent. Les facultés intellectuelles sont variables, allant d'un déficit intellectuel sévère à une intelligence normale. L'examen neuro-ophtalmologique peut révéler une apraxie oculomotrice. Des convulsions surviennent chez certains patients. Un examen attentif du visage met en évidence un faciès caractéristique : une grosse tête, un front proéminent, des sourcils hauts et arrondis, un épicanthus, un ptosis (occasionnel), un nez retroussé avec des narines évidentes, une bouche ouverte (au début de forme plutôt ovale, puis plutôt rhombique et finalement plutôt triangulaire avec les commissures inclinées vers le bas), une protrusion et des mouvements rythmiques de la langue et, occasionnellement, des oreilles bas implantées. Les autres manifestations peuvent inclure une dystrophie rétinienne, une néphronophtise et une polydactylie. Le syndrome est génétiquement hétérogène. Sept gènes, AHI1 (6q23), NPHP1 (2q13), CEP290 (12q21), TMEM67 (8q22), RPGRIP1L (16q12), ARL13B (3p12.3-q12.3) et CC2D2A (4p15) et deux locus sur les chromosomes 9q34 (JBTS1) et 11p12-q13 (CORS2/JBTS2) ont été, à ce jour, associés à la maladie. La transmission est autosomique récessive. Le diagnostic repose sur les données cliniques (hypotonie, ataxie, retard du développement et apraxie oculomotrice) et la présence, sur les images d'imagerie par résonance magnétique (IRM), du « signe de la molaire » provenant de l'hypoplasie du vermis cérébelleux et des malformations des mésencéphale et rhombencéphale. Le diagnostic différentiel inclut les maladies associées au syndrome de Joubert, les malformations du vermis cérébelleux sans « signe de la molaire » telles que la malformation de Dandy-Walker, l'hypoplasie cérébelleuse liée à l'X, l'ataxie-apraxie oculomotrice de types 1 et 2 (AOA1, AOA2), les maladies congénitales de la glycosylation (CDG), le syndrome 3-C, les atrophies/hypoplasies pontocérébelleuses, les syndromes oro-facio-digitaux de types II et III et le syndrome de Meckel-Gruber (voir ces termes). Le diagnostic prénatal est possible à partir d'analyses moléculaires et d'examens d'imagerie (échographie foetale et IRM). Le test prénatal est disponible chez les familles pour qui la maladie et les mutations associées ont été identifiées chez un de ses membres. Le conseil génétique est utile pour prévenir des nouveaux cas, en particulier pour les couples avec un premier enfant atteint. Leur risque d'avoir un enfant atteint du SJ lors d'une future grossesse est de 25 %. La prise en charge est pluridisciplinaire et symptomatique. Une éducation adaptée, une rééducation, une ergothérapie, et une orthophonie peuvent améliorer l'hypotonie

## **SYNDROME PHACE**

PHACE est l'acronyme anglais décrivant un syndrome qui associe malformations de la fosse postérieure, hémangiomes capillaires, anomalies de l'anatomie des artères cérébrales, coarctation de l'aorte et autres malformations cardiaques et anomalies oculaires. Dans certains cas, des anomalies sternales sont présentes, et on parle alors de syndrome PHACES. Deux autres manifestations ont été récemment ajoutées au spectre clinique du syndrome : la sténose des vaisseaux de la base du crâne et les dilatations longitudinales segmentaires (dolicho segments) de la carotide interne. Ces associations sont rares, moins d'une centaine de patients ayant été rapportés. L'expression complète du syndrome est exceptionnelle et le plus souvent on retrouve des phénotypes incomplets (spectre incomplet). Il existe une forte prédominance féminine du syndrome (8:1). Ce syndrome touche les nouveau-nés et les nourrissons. Les malformations de la fosse postérieure sont de type hypoplasie cérébelleuse, kyste arachnoïdien, dysgénésies corticales, ou malformations type Dandy-Walker. Les hémangiomes capillaires ont les mêmes caractéristiques morphologiques, cliniques et évolutives que les formes sporadiques régressives bénignes. Des localisations intra-crâniennes, sous-arachnoïdiennes peuvent être associées. Elles évoluent parallèlement aux localisations maxillo-faciales ou cervicales. Deux types d'anomalies artérielles sont décrits : persistance d'artères embryonnaires et agénésie des artères carotides ou vertébrales. Ces dispositions anatomiques sont compatibles avec un fonctionnement cérébral normal mais limitent les capacités de circulation collatérale parfois sollicitées si des lésions sténosantes ou occlusives sont associées. Les anomalies ophtalmologiques incluent glaucome, colobomes, microphthalmie, cryptophthalmie et hypoplasie du nerf optique. Dans la grande majorité des cas, toutes ces lésions vasculaires sont unilatérales et homolatérales, faisant rentrer le syndrome PHACE dans le groupe des syndromes cérébrofaciaux, impliquant plusieurs segments consécutifs de la crête neurale. Les anomalies sternales par défaut du développement ventral sont rares. Elles incluent les fentes sternales et/ou les malformations du raphé sus-ombilical. Les lésions sténosantes progressives des artères intracérébrales, le plus souvent unilatérales, sont localisées à la division antérieure ou postérieure de la carotide interne. Elles expriment une prolifération concentrique de la paroi vasculaire réduisant progressivement la lumière. Ces phénomènes prolifératifs pariétaux sont également responsables des élongations segmentaires de la carotide interne. Les symptômes neurologiques qui en découlent sont variables en fonction de la taille et du territoire du vaisseau occlus. D'autres manifestations, comme les céphalées ou les retards du développement psychomoteur, répondent à la même étiologie ischémique. L'étiologie de ce syndrome est inconnue. Néanmoins, du fait de sa prédominance féminine, une anomalie dominante liée à l'X avec une létalité chez le sexe masculin a été suggérée. Le diagnostic est confirmé par le scanner, l'IRM et le bilan cardiopulmonaire. L'angiographie n'est pas systématique. Un diagnostic et un traitement précoces diminuent le nombre et la gravité des complications. La prise en charge par une équipe pluri-disciplinaire est proposée afin de stabiliser les atteintes cardiaque et neurologique et empêcher la croissance des angiomes. En fonction du volume et de la localisation, des traitements médicaux ou chirurgicaux sont éventuellement indiqués. Un traitement par aspirine est souvent prescrit. Des interventions chirurgicales de revascularisation cérébrale, telles que celles qui sont proposées pour le Moya-moya, sont parfois pratiquées. Le pronostic dépend de la sévérité des signes cliniques dans le cas d'anomalies cérébrales ou artérielles ; les séquelles neurologiques sont très fréquentes.

## **SYNDROME CDG ou syndrome des glycoprotéines déficientes en hydrates de carbone.**

Le syndrome CDG (Congenital Disorders of Glycosylation ou Carbohydrate-Deficient Glycoprotein) désigne un groupe de maladies autosomiques récessives touchant la synthèse des glycoprotéines et caractérisées par des atteintes neurologiques auxquelles peuvent être associées des atteintes multiviscérales. La fréquence de ces maladies est estimée entre 1/50 000 et 1/100 000. Les syndromes CDG sont associés à différents déficits enzymatiques dont le plus courant est le déficit en phosphomannomutase (correspondant au CDG Ia et représentant 70% des CDG). Le retard psychomoteur est le signe le plus fréquemment rencontré. Les autres signes souvent associés à des degrés divers sont : anomalies lipocutanées (aspect en peau d'orange), atrophie olivo-ponto cérébelleuse, anomalies squelettiques, mamelons ombiliqués, troubles de la coagulation, cytolyse et fibrose hépatique. Le diagnostic biologique repose sur la mise en évidence d'anomalies de glycosylation des glycoprotéines sériques, la mesure des activités enzymatiques leucocytaires en cause et la recherche des mutations sur les gènes correspondants. Le diagnostic anténatal est possible pour les syndromes CDG dont l'anomalie moléculaire est avérée.

## ***TROUBLE DE LA SUCCION/DEGLUTITION ASSOCIEE A DES ANOMALIES SUPRABULBAIRES***

## **SYNDROME DE GRAHAM-COX**

Ce syndrome inclut un colobome de l'iris et du nerf optique, un front haut, un rétrognathisme sévère, un déficit intellectuel et une agénésie du corps calleux. Il a été décrit uniquement chez deux frères. Les patients ont un pectus excavatum, une scoliose, et une petite taille. Une atrésie des choanes, un canal artériel perméable et une communication interventriculaire sont présents dans un des deux cas. Ce syndrome se transmet sur un mode récessif lié à l'X. Une mutation dans le gène Alpha-4, proche du locus FG syndrome 1 sur le chromosome Xq13-q21, a été trouvée. Le phénotype des patients présente des chevauchements avec l'association CHARGE, le syndrome FG, et le syndrome Opitz-GBBB. Le pronostic vital n'est pas menacé.

### **SYNDROME DE TORIELLO-CAREY ou agénésie du corps calleux**

Le syndrome de Toriello Carey a été décrit chez une quinzaine d'enfants (dont des jumeaux monozygotes) dans la littérature mondiale. Il associe une agénésie du corps calleux, une dysmorphie faciale (télécanthus, fentes palpébrales étroites, petit nez avec narines antéversées, oreilles mal ourlées et séquence de Pierre Robin [incluant une fente palatine]), un excès de peau dans la région cervicale, des anomalies laryngées, une cardiopathie, et des mains courtes. Les enfants présentent par ailleurs un retard de croissance et de développement, ainsi qu'une hypotonie. La moitié des enfants décrits (tous de sexe masculin), sont décédés en période néonatale dont un enfant en particulier sans frère ni soeur atteint qui présentait aussi une fibro-élastose de l'endocarde, et qui a survécu jusqu'à l'âge de 7 mois. D'autres malformations telles qu'une antéposition anale, une omphalocèle ou la maladie de Hirschsprung, ont été décrites pour chacune à un seul exemplaire chez des patients chez qui le syndrome de Toriello-Carey avait été diagnostiqué. Malgré une moindre sévérité du tableau clinique chez les filles décrites, le mode de transmission proposé est de type récessif autosomique, avec peut-être une influence du sexe sur la sévérité du tableau clinique.

### ***TROUBLE DE LA SUCCION/DEGLUTITION ASSOCIE A DES ANOMALIES METABOLIQUES***

### **SYNDROME DE SMITH-LEMLI-OPITZ ou déficit en 7-déhydrocholestérol réductase**

Le syndrome de Smith-Lemli-Opitz (SLO) est caractérisé par des anomalies congénitales multiples, un déficit intellectuel et des troubles comportementaux. Il est plus fréquent en Europe centrale et en Europe du Nord avec une incidence estimée à 1/20 000-1/40 000 naissances. La maladie est présente dès la naissance mais peut se manifester tard pendant l'enfance ou, pour les formes légères, pendant la vie adulte. Les patients présentent un retard de croissance et un déficit intellectuel. Le syndrome est associé à des troubles comportementaux tels que des traits autistiques, une hyperactivité, un comportement d'auto-agression et des troubles du sommeil. Des anomalies cérébrales structurelles sont observées telles qu'une hypoplasie ou agénésie du corps calleux et une holoprosencéphalie. Une microcéphalie (80%), un rétrécissement bitemporal, une ptose palpébrale, une racine du nez courte et élargie, des narines antéversées (90%), un petit menton et une micrognathie sont des anomalies craniofaciales courantes. Occasionnellement, une cataracte, un strabisme et un nystagmus sont observés. Il peut aussi y avoir une fente labio-palatine (1/3 des patients), une photosensibilité, une rhizomélie, une polydactylie postaxiale des mains et des pieds, une syndactylie des 2e et 3e orteils (95%) et un pouce court et proximement implanté. Chez les garçons, des anomalies génitales (petit pénis, hypospade, organes génitaux ambigus) sont observées dans 70% des cas. Des anomalies cardiovasculaires (communication inter-auriculaire ou inter-ventriculaire, persistance du canal artériel, canal atrio-ventriculaire) peuvent être présentes. Des anomalies gastro-intestinales telles qu'une difficulté d'alimentation, un reflux gastro-oesophagien, une sténose du pylore, une malrotation et une aganglionose colique sont fréquentes. Le syndrome SLO est dû à une anomalie de la synthèse du cholestérol. Des mutations du gène DHCR7 (11q13.4) entraînent un déficit en 7-déhydrocholestérol réductase, enzyme qui convertit le 7-déhydrocholestérol (7DHC) en cholestérol. La transmission est autosomique récessive. Le diagnostic se base sur la présence de taux de 7DHC plasmatiques ou tissulaires élevés. L'analyse moléculaire confirme le diagnostic. L'imagerie (scanner, IRM, échocardiogramme) sert à mettre en évidence les malformations. Le diagnostic différentiel inclut la lathostérolase, la dermostérolase, le syndrome de Dubowitz, le syndrome de Cornelia De Lange, le syndrome oculo-digito-oesophago-duodéal, le syndrome de Noonan, le syndrome de Pallister-Hall, la trisomie 13, la trisomie 18 et la pseudo-trisomie 13 (voir ces termes). Le diagnostic peut être suspecté par échographie foetale. Il doit être ensuite confirmé par un dosage de 7DHC dans le liquide amniotique ou le trophoblaste ou par une recherche des mutations de DHCR7, lorsque celles-ci sont déjà identifiées chez les parents. La prise en charge est symptomatique et la plupart des patients sont traités par des apports de cholestérol. Le traitement combinant l'apport de cholestérol et un inhibiteur de la HMG-CoA réductase (simvastatine) est en cours d'évaluation. Les malformations peuvent être traitées par chirurgie. Le pronostic dépend de la gravité de la maladie et des malformations associées. Les anomalies cardiaques et cérébrales peuvent entraîner le décès. Certains patients vivent jusqu'à l'âge adulte. Les personnes légèrement atteintes peuvent vivre et travailler dans des centres spécialisés

## **MALADIE DE NIEMANN-PICK de type C**

La maladie de Niemann-Pick type C (totalement distincte des types A et B) est une lipidose lysosomale complexe avec hépatosplénomégalie et atteinte neurologique progressive. La prévalence à la naissance est estimée à environ 1/130 000. Il existe une hétérogénéité clinique extrême avec un âge de début variant entre la période périnatale et plus de 50 ans. Des anasarques foetaux ont été décrits (rares). La période néonatale est marquée dans 40% des cas par une hépatosplénomégalie associée à un ictère cholestatique prolongé qui généralement régresse spontanément mais évolue parfois vers une défaillance hépatique rapidement fatale. La découverte chez l'enfant d'une hépato- et/ou splénomégalie est un signe très fréquent, qui peut rester isolé pendant une période très variable, précédant l'apparition d'une symptomatologie neurologique dont l'âge de début et l'évolution vont déterminer la sévérité de la maladie. Dans la forme infantile sévère (20% des cas) l'atteinte neurologique débute avant 2 ans par un retard du développement moteur avec hypotonie suivi par une atteinte pyramidale. Dans les autres formes, très majoritaires, les signes neurologiques typiques sont : ataxie cérébelleuse et dysarthrie (très fréquents), cataplexie (20% des cas), dystonie (fréquent), ophtalmoplégie supranucléaire de la verticalité (quasi constant), comitialité (assez fréquente), et souvent démence progressive, avec un début entre 3 et 15 ans (formes infantiles tardives et juvéniles, 60-70% des cas) ou plus tardif (forme adulte, 10% des cas, avec troubles psychiatriques plus fréquents). L'évolution est marquée par une aggravation des signes neurologiques, l'apparition d'une dysphagie progressive pouvant aller jusqu'à justifier une gastrostomie, et souvent une atteinte pyramidale. L'hépatosplénomégalie peut être absente (10-15% des cas). Inversement de très rares adultes avec une splénomégalie isolée ont été décrits. La maladie se transmet sur le mode autosomique récessif. Deux groupes de complémentation génétique ont été décrits. Le gène NPC1 (18q11, 57Kb, 25 exons) est muté dans 95% des familles concernées. Plus de 230 mutations ont été identifiées, dont certaines plus fréquentes : I1061T (20% des allèles), P1007A (phénotype « variant »). G992W est typique de la forme « Nova Scotia » (ancien type D). Le gène NPC2 (14q24.3, 13.5 Kb, 5 exons) n'est impliqué que dans quelques familles (22 décrites). Les protéines NPC1 et NPC2 semblent travailler de façon concertée au niveau du système endo-lysosomal pour faciliter le transport intracellulaire du cholestérol et d'autres molécules, mais leur fonction précise n'est pas encore connue. Quel que soit le gène muté, la lésion cellulaire caractéristique est représentée par une anomalie du transport intracellulaire du cholestérol exogène (LDL), avec accumulation lysosomale de cholestérol non estérifié et retard de mise en route des réactions d'homéostasie du cholestérol. Le diagnostic est réalisé par la mise en évidence de ces anomalies (en particulier par le « test à la philippine ») dans des fibroblastes en culture. La lésion biochimique est de sévérité variable : phénotype « classique » avec blocage très sévère des réactions d'estérification (85 % des cas), et « variant » avec altération modérée (15 % des cas). Il n'existe pas de corrélation étroite entre la clinique et la biochimie. Le diagnostic prénatal est plus facile par biologie moléculaire mais peut aussi être réalisé par biologie cellulaire (sauf dans les familles « variant »). Il n'existe pour l'instant pas de traitement spécifique. Les hypocholestérolémiantes ont été testés et n'ont pas d'effet sur l'atteinte neurologique. Les résultats encourageants obtenus sur les modèles animaux (souris et chat) avec un inhibiteur de synthèse des glycolipides ont conduit à un essai clinique, encore en cours. Globalement le pronostic est d'autant plus sévère que l'atteinte neurologique se déclare tôt.

## **GLYCOGENOSE type 2 ou MALADIE DE POMPE**

La glycogénose de type II (GSD II) est une maladie de surcharge lysosomale qui se traduit notamment par une atteinte des muscles squelettiques et respiratoires de gravité variable à laquelle s'associe une cardiomyopathie hypertrophique dans la forme infantile. La prévalence à la naissance de la forme infantile est estimée à 1/ 138 000 et l'incidence vie durant de la forme tardive est estimée à 1/ 57 000. La forme infantile ou maladie de Pompe débute avant 3 mois: hypotonie majeure, difficultés de succion et déglutition, cardiomyopathie hypertrophique et progressivement hépatomégalie. Les formes de l'adulte se traduisent par une myopathie des ceintures progressive débutant aux membres inférieurs et une atteinte respiratoire qui peut être inaugurale. Un large spectre de formes intermédiaires existe entre ces deux extrêmes. La maladie est due au déficit en alpha-1,4-glucosidase acide qui hydrolyse le glycogène en unités glucose, entraînant une surcharge intra-lysosomale de glycogène. Le déficit est ubiquitaire, mais il n'est exprimé que par certains organes (cœur et/ou muscle squelettique surtout). Le gène (GAA) est localisé sur le chromosome 17q23. Quelques mutations sont plus fréquentes mais l'identification de nombreuses mutations est en accord avec l'hétérogénéité clinique. La transmission est autosomique récessive. Le diagnostic biologique repose sur la mise en évidence du déficit enzymatique (taches de sang sur papier lymphocytes, fibroblastes, biopsie de trophoblaste étudiée en direct). Dans la forme infantile, le diagnostic différentiel se fait principalement avec la maladie de Werdnig-Hoffman (voir ce terme), les cardiomyopathies hypertrophiques idiopathiques ou de cause métabolique. La maladie de Danon (voir ce terme) peut être évoquée quand le début est plus tardif. Pour les formes de l'adulte, il se fait avec les autres causes de myopathie. La recherche des hétérozygotes est possible quand les 2 mutations ont été identifiées chez le malade. Le diagnostic prénatal peut être réalisé soit par mesure de l'activité enzymatique dans une biopsie de trophoblaste étudiée en direct, soit par recherche des mutations identifiées chez le malade dans des cellules foetales. Dans de très rares cas, le diagnostic prénatal être compliqué par la présence de pseudodéficits. A côté du traitement symptomatique, une thérapie enzymatique substitutive est disponible : l'alpha-glucosidase obtenue en mars 2006 une autorisation de mise sur le marché européenne en tant que médicament orphelin pour le traitement des patients atteints de maladie de Pompe. Les bénéfices de cette thérapie substitutive par enzyme recombinante n'ont pas encore été établis dans les formes à début plus tardif. En l'absence de traitement, dans la forme infantile, le décès survient avant 2 ans par défaillance cardiorespiratoire et dans les formes plus tardives l'évolution peut nécessiter l'utilisation d'un fauteuil roulant et/ou une assistance respiratoire.

## **MUCOLIPIDOSE Type 2**

La mucopolysaccharidose de type II (ou I-cell disease) est une maladie lysosomale rare, de transmission autosomique récessive due à un déficit en UDP-N-acétylglucosamine: lysosomal enzyme N-acétylglucosaminyl-1-phosphotransférase, entraînant un défaut d'adressage de nombreuses enzymes lysosomales. Les signes cliniques et radiologiques rappellent ceux de la maladie de Hürler mais sont plus précoces (dès les premiers mois de vie, voire in utero) conduisant au décès dans l'enfance par complications cardiorespiratoires. Ils associent: hypertrophie gingivale, macroglossie, traits épais, hirsutisme, hernies, peau infiltrée, limitations articulaires, dysostose multiple, hépatomégalie, opacités cornéennes, surdité, retard psychomoteur (évident dès 6 mois), nanisme. Le diagnostic biologique repose sur la mise en évidence de l'augmentation d'activité des hydrolases acides dans le sérum et leur diminution correspondante dans les fibroblastes en culture, et plus exceptionnellement par la mise en évidence du déficit primitif en phosphotransférase. Cette enzyme est un complexe formé de 3 sous-unités (alpha2, bêta2 et gamma2) codées par 2 gènes différents (alpha/bêta et gamma). Des altérations du gène codant pour les sous-unités a et b (localisé en 12p) sont présentes dans la mucopolysaccharidose de type II. Le diagnostic prénatal est possible (trophoblaste ou liquide amniotique). Le traitement est symptomatique. L'utilisation de biphosphonates a été proposée pour l'atteinte osseuse. Plusieurs cas de greffe de moelle osseuse ont été rapportés, pour lesquels un certain bénéfice a été observé.

## **MUCOLIPIDOSE Type 3 ou pseudo-polydystrophie de Hurler**

La mucopolysaccharidose de type III (MLIII) est une polydystrophie pseudo-hürlérienne qui se rapproche des formes modérées de la maladie de Hürler : Scheie ou Hürler/Scheie. Comme la MLII, dont elle représente la forme modérée, elle est due à un déficit en 'UDP-N-acétylglucosamine : lysosomal enzyme N-acétylglucosaminyl-1-phosphotransférase', entraînant un défaut d'adressage de nombreuses enzymes lysosomales. La maladie est rare, de transmission récessive autosomique. Les signes d'appel sont articulaires conduisant au diagnostic dans l'enfance. Les signes osseux rappellent ceux de la maladie de Hürler mais la dysmorphie faciale est plus modérée et la taille dépasse 150 cm. L'intelligence peut être normale mais le retard scolaire fréquent, ce qui pourrait être lié à un problème auditif. Des opacités cornéennes apparaissent au cours de l'évolution, compatible avec une survie prolongée. Le diagnostic biologique repose sur la mise en évidence de l'augmentation d'activité des hydrolases acides dans le sérum et leur diminution correspondante dans les fibroblastes cultivés, et plus exceptionnellement par la mise en évidence du déficit primitif en phosphotransférase. La mucopolysaccharidose de type III est génétiquement hétérogène: MLIII classique avec altérations du gène a/b, et MLIII variant avec altérations du gène g (chromosome 16p). Le

## **MUCOPOLYSACCHARIDOSE Type 6 ou maladie de MAROTEAUX-LAMY**

La mucopolysaccharidose de type 6 (MPS 6) est une maladie de surcharge lysosomale caractérisée par une atteinte systémique progressive due à un déficit en aryl sulfatase B (ASB) entraînant une accumulation de dermatane sulfate. La prévalence à la naissance est comprise entre 1/43 261 et 1/1 505 160 naissances vivantes. La maladie se manifeste par un large spectre de symptômes allant des formes lentement aux formes rapidement progressives. La dysplasie squelettique caractéristique se manifeste par une petite taille, une dysostose multiple et une arthropathie dégénérative. Les formes rapidement progressives peuvent apparaître dès la naissance et se caractérisent par une excrétion urinaire élevée des glycosaminoglycans (GAG, en général > 100 microgramme/mg créatinine), une dysostose multiple sévère, une petite taille ; le décès survient avant la 2e ou la 3e décennie. Une forme plus lentement progressive a été décrite, avec un début plus tardif, une excrétion urinaire peu élevée des GAG (en général < 100 microgramme/mg créatinine), une dysostose multiple légère ; le décès survient dans la 4e ou la 5e décennie. D'autres manifestations cliniques peuvent s'associer : valvulopathie, syndrome pulmonaire mixte, obstructif et restrictif, hépatosplénomégalie, sinusite, otite moyenne, surdité, apnée du sommeil, opacification cornéenne, syndrome du canal carpien, et hernie inguinale ou ombilicale. Un déficit intellectuel est généralement absent mais des manifestations neurologiques sont possibles : compression médullaire par instabilité rachidienne, épaississement méningé, et/ou sténose canalaire, hydrocéphalie communicante, atrophie optique et cécité. La transmission se fait sur le mode récessif autosomique. La maladie est due à des mutations du gène ARSB, localisé sur le chromosome 5 (5q13-5q14). Plus de 130 mutations ont été identifiées, responsables d'une absence ou d'une diminution de l'activité arylsulfatase B (ASB, ou N-acétyl galactosamine 4-sulfatase) et de l'interruption de la dégradation de dermatane sulfate et de la chondroïtine sulfate. Le diagnostic repose sur le tableau clinique, et la mesure de l'activité ASB inférieure à 10% de la normale dans les fibroblastes cultivés ou les leucocytes isolés, avec la preuve d'activité normale d'une autre enzyme sulfatase (pour éliminer une mucopolysaccharidose, voir ce terme). L'excrétion urinaire élevée en dermatane sulfate en l'absence d'héparane sulfate est en faveur du diagnostic. Le diagnostic différentiel comprend, outre une mucopolysaccharidose, les autres formes de MPS (MPS1, 2, 4A, 7), la sialidose et la mucopolysaccharidose (voir ces termes). Avant la mise sur le marché de l'enzymothérapie substitutive (ETS) par la galsulfase (Naglazyme®), la prise en charge se limitait au traitement de soutien et à la transplantation de cellules souches hématopoïétiques. La galsulfase, désormais largement disponible, est un traitement spécifique permettant d'améliorer l'endurance, avec un profil de tolérance acceptable. Le pronostic est variable et dépend de l'âge d'apparition de la maladie, de sa rapidité de progression, de l'âge à l'instauration de l'ETS, et de la qualité de la prise en charge.

## **MALADIE DE KRABBE**

La maladie de Krabbe ou leucodystrophie à cellules globoïdes est une affection à transmission autosomique récessive, conséquence d'un déficit en galactosylcéramidase (ou galactocérébrosidase), enzyme lysosomale intervenant dans le catabolisme d'un constituant lipidique majeur de la myéline. La fréquence semble de l'ordre de 1/150 000 naissances en France. La maladie entraîne une démyélinisation du système nerveux central et périphérique. Elle débute dans une majorité de cas durant la première année de vie et est rapidement progressive. Cependant, un début plus tardif, chez l'enfant, l'adolescent ou l'adulte, est possible, avec durée variable d'évolution. La forme infantile «classique» représente 85 à 90% des cas. Les symptômes initiaux sont une irritabilité croissante avec hypertonie et hyperesthésie, et signes de neuropathie périphérique. Ultérieurement, des crises hypertoniques avec opisthotonos sont fréquentes ; des crises convulsives peuvent apparaître. A un stade plus évolué apparaissent cécité et surdité, puis état végétatif et enfin hypotonie. Dans les formes à début tardif, les premiers signes sont souvent des troubles de la marche (paraparésie spastique ou ataxie), une hémiplégie, une détérioration de la vision, avec ou sans neuropathie périphérique. La détérioration mentale est variable (généralement absente dans les formes de l'adulte). Le gène de la galactosylcéramidase, situé en 14q31, est identifié. Deux mutations sont plus fréquentes (65% des allèles en France). Le diagnostic de la maladie reste néanmoins enzymatique (activité de la galactosylcéramidase). Il existe plusieurs modèles animaux naturels (souris, chien, singe). Les «cellules globoïdes» d'origine macrophagique pathognomoniques de l'affection sont induites par le galactosylcéramide non dégradé. La disparition précoce des oligodendrocytes semble due à l'accumulation d'un métabolite cytotoxique (galactosylsphingosine ou « psychosine »).

## **GALACTOSIALIDOSE ou SYNDROME DE GOLDBERG**

La galactosialidose est une maladie de surcharge lysosomale rare. Il existe trois phénotypes cliniques. La forme congénitale ou infantile précoce est caractérisée par un syndrome oedémateux-ascitique et une hépatosplénomégalie (pouvant se manifester sous forme d'anasarque foeto-placentaire), une atteinte neurologique, une insuffisance rénale, une dysmorphie faciale et des anomalies squelettiques et oculaires (tache rouge cerise et cécité précoce). La forme infantile tardive est caractérisée par une détérioration mentale absente ou mineure. La forme juvénile/adulte (Japon surtout) présente une atteinte neurologique lentement progressive, une dysmorphie, des atteintes osseuses et oculaires (tache rouge cerise et opacités cornéennes) et des angiokératomes. La galactosialidose est due à un déficit en neuraminidase et bêta galactosidase, résultant du déficit primitif d'une troisième protéine lysosomale bifonctionnelle : la Protéine Protectrice/Cathepsine A ou PPCA, qui se lie à la bêta galactosidase et à la neuraminidase dans un complexe multienzymatique leur assurant activité et stabilité dans les lysosomes. La transmission est récessive autosomique. Le gène a été localisé en 20q13, cloné et des mutations identifiées dont une majoritaire dans les cas japonais. Le diagnostic biologique repose sur la mise en évidence d'un profil caractéristique sur une chromatographie des oligosaccharides urinaires, confirmée par la mesure d'activité de l'alpha-D-neuraminidase et de la bêta-galactosidase ou de la carboxypeptidase A dans les fibroblastes, le trophoblaste ou les amniocytes. Le traitement est symptomatique.

## **GANGLIOSIDOSE ou Maladie de LANDING**

La gangliosidose à GM1 est une maladie neurodégénérative se caractérisant par une accumulation du ganglioside GM1. On distingue 3 types de gangliosidose à GM1. Le type infantile (type I) débute dans le premier trimestre de la vie par une encéphalopathie évolutive avec amaurose. Il existe d'emblée une hépatosplénomégalie et une infiltration cutanéomuqueuse entraînant un visage aux traits grossiers et des déformations du squelette dont une cyphoscoliose. Un retard voire un arrêt du développement (suivi d'une détérioration neurologique progressive) survient généralement dans les six premiers mois de vie. Dans 50% des cas une tache rouge cerise au fond d'oeil est retrouvée. Les oligosaccharides urinaires sont abondamment sécrétés. Le type juvénile (type II) survient dans la deuxième enfance (1-5 ans). Il se traduit par une ataxie locomotrice et évolue vers un état de décérébration avec crises d'épilepsie. L'atteinte viscérale est discrète. Dans la forme de l'adulte (type III ou gangliosidose à GM1 chronique), le début d'apparition est variable, parfois juvénile, mais le diagnostic n'est souvent porté qu'à l'âge adulte. Les signes cliniques sont ceux d'une maladie de Parkinson juvénile, d'une dégénérescence spino-cérébelleuse atypique ou d'une dystonie. Il n'y a pas d'atteinte viscérale ni de tache rouge cerise. Le déficit intellectuel peut être initialement absent ou léger mais progresse avec le temps. La gangliosidose à GM1 est due à un déficit en bêta-galactosidase (bêta-gal) lysosomale. Elle se transmet sur le mode récessif autosomique. Le gène responsable est localisé sur le chromosome 3 (3p21.33). Une douzaine de mutations ont été identifiées ; elles empêchent la phosphorylation du précurseur de la bêta-galactosidase, qui est sécrété au lieu d'être acheminé dans les lysosomes. Le déficit en bêta-gal et l'accumulation de GM1 semblent induire indirectement l'activation d'une voie apoptotique neuronale. Le diagnostic peut être confirmé par la biopsie de peau et par la mesure de l'activité de la bêta-galactosidase qui est très diminuée dans les leucocytes ou les fibroblastes cultivés. Le dépistage des hétérozygotes et le diagnostic prénatal sont possibles. Le pronostic varie en fonction de l'âge de début de la gangliosidose. L'espérance de vie ne dépasse pas deux ans dans la forme infantile, et rarement plus de vingt ans dans la forme juvénile. Pour la forme adulte, le phénotype est variable, mais l'apparition progressive de séquelles neurologiques aboutit généralement à une réduction de l'espérance de vie. Un traitement qui vise à inhiber la synthèse des gangliosides (Miglustat) est à l'étude pour les formes lentement évolutives.

## **MALADIE DE GAUCHER**

La maladie de Gaucher est une maladie de surcharge lysosomale comportant trois formes principales (types 1, 2 et 3), une forme foetale ainsi qu'un variant avec atteinte cardiaque (syndrome maladie de Gaucher - ophtalmoplégie - calcification cardio-vasculaire ou pseudo-Gaucher)

La prévalence est d'environ 1/100 000. L'incidence annuelle de la MG dans la population générale est de l'ordre de 1/60 000, mais peut atteindre 1/1 000 chez les juifs ashkénazes.

Les manifestations cliniques de cette pathologie sont extrêmement variables. La MG de type 1 (90% des cas), chronique, non neurologique, associe organomégalie (rate, foie), atteinte osseuse (douleurs, ostéonécrose, fracture pathologique) et cytopénies. Le type 2, aigu neurologique, est caractérisé par une atteinte précoce du tronc cérébral, rapidement évolutive, associée à une organomégalie, et entraînant le décès des patients avant l'âge de 2 ans. Le type 3, subaigu neurologique touchant l'enfant ou l'adolescent, est caractérisé par une encéphalopathie progressive (apraxie oculomotrice, épilepsie, ataxie), s'associant aux manifestations systémiques du type 1. La forme foetale se manifeste par une diminution des mouvements foetaux, voire un immobilisme foetal ou une anasarque. Le pseudo-Gaucher présente comme caractéristique principale une calcification progressive de l'aorte et des valves aortique et/ou mitrale.

La MG est due à des mutations du gène GBA (1q21) qui code pour une enzyme lysosomale, la glucocérébrosidase, ou exceptionnellement du gène PSAP qui code pour son activateur (saposine C).

Le déficit en glucocérébrosidase entraîne l'accumulation de dépôts de glucosylcéramide (ou glucocérébroside) dans les cellules du système réticulo-endothélial du foie, de la rate et de la moelle osseuse (cellules de Gaucher).

Le diagnostic formel de la maladie est établi par le dosage de la glucocérébrosidase dans les leucocytes circulants. Le génotypage confirme le diagnostic.

Le diagnostic différentiel inclut les autres maladies de surcharge lysosomale. L'existence de fausses cellules de Gaucher peuvent se retrouver dans certaines hémopathies (lymphome, lymphome de Hodgkin et leucémie lymphoïde chronique )

La transmission est autosomique récessive.

Actuellement deux traitements sont disponibles pour les MG de type 1 et 3, le traitement enzymatique de substitution (à l'imiglucérase ou vélaglucérase) et le traitement par réduction de substrat (miglustat). Ces traitements sont inefficaces dans la MG de type 2.

Le pronostic est bon dans la MG de type 1. Dans le type 2, le décès survient le plus souvent avant l'âge de 2 ans. Dans le type 3, en dehors du traitement spécifique, l'évolution se fait vers le décès.

## **MALADIE DE TAY-SACHS**

La gangliosidose à GM2 variante B ou maladie de Tay-Sachs est une maladie neurodégénérative due à un déficit en hexosaminidase provoquant une accumulation du ganglioside GM2. La prévalence de la maladie est de 1 cas sur 320 000 naissances vivantes. Il existe 3 formes selon l'âge de début. La forme infantile (type 1) apparaît entre 3 et 6 mois. Le signe le plus précoce est l'apparition de sursauts inépuisables au bruit. Après 8 mois, l'enfant décline rapidement, un retard psychomoteur s'installant avec hypotonie et amaurose. La faiblesse musculaire augmente et aboutit à une paralysie. Les enfants présentent une mégaencéphalie, des crises d'épilepsie. Une tache rouge cerise au fond d'oeil est présente mais non spécifique. La mort survient dans l'enfance dans un état de décérébration. Il existe un déficit très important voire une absence d'activité de l'hexosaminidase A dans les leucocytes ou les fibroblastes cultivés après biopsie de peau. Le type juvénile (type 2) débute entre 2 et 6 ans. Il se traduit par une ataxie locomotrice, des troubles du comportement et une détérioration intellectuelle, aboutissant à une décérébration et au décès vers l'âge de 15 ans. La diminution de l'activité de l'hexosaminidase A est moins importante que dans la forme infantile. La forme de l'adulte ou chronique (type 3) peut débuter vers l'âge de 10 ans mais le diagnostic n'est souvent fait qu'à l'âge adulte. Il existe deux tableaux cliniques. L'un ressemble à une maladie de Friedreich atypique avec une ataxie spino-cérébelleuse, sans signes cardiaques ni scoliose ou pieds creux. L'autre est celui d'une amyotrophie spinale juvénile ressemblant à un syndrome de Kugelberg-Welander. Il peut y avoir ou non une atteinte intellectuelle ou des troubles du comportement. Il existe un déficit en hexosaminidase A. La maladie de Tay-Sachs se transmet sur le mode récessif autosomique. Le gène muté codant pour la sous-unité alpha de l'hexosaminidase A (HEXA) a été localisé sur le chromosome 15(15q23). Le dépistage des hétérozygotes et le diagnostic prénatal sont possibles, et recommandés dans les populations à risque (Juifs Ashkénazes). Deux variantes de la maladie ont été rapportées. La gangliosidose à GM2 variante B1 présente un tableau clinique identique aux formes juvénile et adulte des variantes B « classiques ». Le déficit en hexosaminidase A ne peut se détecter qu'avec un substrat artificiel particulier, différent de celui de la variante B. La gangliosidose à GM2 variante AB présente un tableau clinique d'une maladie de Tay-Sachs, mais l'activité de l'hexosaminidase A est normale. Il existe un déficit de l'activateur de l'enzyme nécessaire à l'hydrolyse du GM2. Le gène codant cette protéine est localisé sur le chromosome 5 (5q31). Il n'y a pas de traitement efficace de la maladie de Tay-Sachs, des anti-épileptiques peuvent néanmoins être prescrits. Un traitement qui vise à inhiber la synthèse des gangliosides (Miglustat) est à l'étude pour les formes lentement évolutives.

## **SYNDROME MELAS**

Le syndrome de MELAS associe Myopathie mitochondriale, Encéphalopathie, Acidose Lactique et des tableaux neurologiques aigus ressemblant à des accidents ischémiques cérébraux (pseudo-épisodes vasculaires cérébraux ou « Stroke-like »). Sa prévalence exacte est inconnue. La maladie débute le plus souvent dans l'enfance ou chez de jeunes adultes. Les épisodes peuvent être déclenchés par une infection ou un effort physique. Ils associent céphalées et vomissements et parfois des signes tels confusion, hémiparésie ou hémianopsie évoquant un accident vasculaire. Il existe souvent des symptômes chroniques comme une myocardiopathie, une surdité, un diabète, une petite taille, une faiblesse musculaire, un retard mental, des troubles de l'apprentissage, de la mémoire ou de l'attention. Le syndrome de MELAS est provoqué par des mutations de l'ADN mitochondrial. Au moins 10 mutations différentes ont été identifiées mais 80 % des patients sont porteurs de la mutation 3243A>G dans le gène de l'ARN de transfert de la leucine (ARNt Leu). Cette mutation est donc souvent appelée mutation MELAS bien qu'elle soit associée à des tableaux cliniques divers ; sa prévalence a été évaluée à 1 cas pour 6250 en Europe. La mutation ponctuelle de l'ARNt Leu 3271T>C est présente chez environ 7,5% des patients. Le diagnostic repose sur l'imagerie cérébrale montrant que les lésions (atrophie cérébrale, calcification des ganglions de la base) ne respectent pas une topographie vasculaire et donc ne sont pas dues à un accident ischémique vasculaire. La concentration de lactate est presque toujours élevée dans le liquide céphalo-rachidien, moins souvent dans le sang. La biopsie musculaire permet de montrer chez environ 85% des patients l'existence d'une myopathie mitochondriale avec fibres rouges déchiquetées (ragged-red fibers) et déficit mosaïque en activité cytochrome oxydase. L'analyse des activités enzymatiques de la chaîne respiratoire musculaire peut montrer un déficit respiratoire, souvent du complexe I. La recherche de la mutation causale doit tenir compte de son hétéroplasmie c'est-à-dire de sa coexistence avec une population résiduelle d'ADN mitochondrial normal. La proportion de la mutation peut varier considérablement d'un tissu à l'autre mais, dans le syndrome de MELAS, elle est très élevée (>90% de la population d'ADN mitochondrial) dans tous les tissus et peut donc être cherchée dans le sang. Le conseil génétique est compliqué par le phénomène de l'hétéroplasmie. L'ADN mitochondrial est transmis selon les lois de l'hérédité maternelle, mais la proportion transmise est imprévisible. Bien qu'une proportion élevée de mutation chez la mère augmente le risque de naissance d'un enfant sévèrement atteint, il existe de nombreux cas de ségrégation extrême de la mutation entre mère et enfant. Il est donc actuellement impossible d'évaluer de façon correcte le risque pour un enfant donné. Le diagnostic prénatal ne peut être conseillé du fait de la possibilité de distribution tissulaire hétérogène de l'hétéroplasmie. Très peu d'essais thérapeutiques satisfaisants ont été conduits chez les patients ayant un syndrome de MELAS : l'un d'eux a montré un effet délétère à moyen terme du dichloroacétate. L'évolution spontanée, faite de crises suivies de récupération et de rechute, fait qu'il est difficile de statuer sur les nombreux rapports ponctuels sur l'effet bénéfique de l'utilisation de vitamines et de cofacteurs (coenzyme Q10 et son analogue l'idénone, créatine monohydrate et arginine) ou sur l'effet aggravant de certains traitements (acide valproïque). Le pronostic du syndrome de MELAS est sévère. Chacun des épisodes peut entraîner le décès du patient. De plus, les épisodes ont un effet cumulatif qui aboutit à une détérioration mentale graduelle, avec démence, perte de la vision et de l'audition. La myopathie peut aussi contribuer à une perte de l'autonomie.

## **SYNDROME NARP (neuropathie-ataxie-rétinite pigmentaire)**

Le syndrome NARP (neuropathie, ataxie, rétinite pigmentaire) est cliniquement hétérogène mais se caractérise par une neuropathie sensorielle, une ataxie cérébelleuse, et une cécité nocturne. Sa prévalence est estimée à 1/12 000. Le syndrome NARP se déclare généralement chez les jeunes adultes. Les signes cliniques correspondent à une combinaison des symptômes suivants : une rétinopathie poivre et sel, une rétinite pigmentaire, des pupilles peu réactives, un nystagmus, une cécité, une faiblesse neurogénique des muscles proximaux, un retard de développement, une atrophie du tractus corticospinal, une démence, une perte auditive, des crises d'épilepsie, une neuropathie sensorielle et une ataxie. Le syndrome NARP, à hérédité maternelle, est associé à la mutation 8993T>G dans le gène MTATP 6 de l'ADN mitochondrial, codant pour la sous-unité ATPase 6. Cette mutation aboutit au remplacement de la leucine 156 hautement conservée par une arginine (L156R). Ceci entraîne une anomalie sévère de la synthèse d'ATP mitochondrial, une réduction de l'énergie cellulaire et même la mort cellulaire, surtout dans les tissus fortement dépendants du métabolisme de phosphorylation oxydative, tels que le cerveau et la rétine. Cette mutation est également responsable de 8 à 10% des cas de maladie de Leigh, alors définie par l'acronyme MILS (syndrome de Leigh à hérédité maternelle). Le syndrome MILS représente donc le phénotype le plus sévère du syndrome NARP, et il se manifeste généralement dans les générations ultérieures (pseudo-anticipation). Le traitement est uniquement symptomatique. Les anti-oxydants ont récemment été décrits comme utiles sur la base d'expériences in vitro.

## **SYNDROME DE PEARSON**

Le syndrome de Pearson est caractérisé par une anémie sidéroblastique réfractaire, une vacuolisation des précurseurs de la moelle et une insuffisance pancréatique externe. Une soixantaine de cas ont été décrits. La maladie atteint les deux sexes. Les manifestations hématologiques débutent dans la première enfance, bien que quelques cas néonataux aient été décrits. Elles se caractérisent par une anémie macrocytaire sidéroblastique associée parfois à une neutropénie qui peut être profonde ou encore à une thrombopénie. L'aspect du myélogramme est évocateur avec la présence de vacuoles dans les progéniteurs granuleux et érythroblastiques. La coloration de Perls révèle la présence de sidéroblastes en couronne. A cette atteinte hématologique s'associe d'une part une insuffisance pancréatique externe par fibrose avec malabsorption et diarrhée, d'autre part un déficit de la phosphorylation oxydative avec augmentation des lactates parfois intermittente et augmentation du rapport lactate/pyruvate. D'autres atteintes organiques peuvent coexister ou apparaître lors de l'évolution de la maladie : atteinte rénale fréquente avec tubulopathie et aminoacidurie, atteinte hépatique avec hépatomégalie, cytolysse et cholestase, atteinte des glandes endocrines, troubles neuromusculaires et quelques cas d'atteinte cardiaque et d'atrophie splénique. L'ensemble donne donc un tableau clinique polymorphe avec association « illégitime » touchant chez le même individu de multiples organes. Bien qu'une transmission maternelle ait été décrite, le syndrome de Pearson est classiquement sporadique. Sur le plan physiopathologique, ce syndrome est une cytopathie mitochondriale par délétions de l'ADN mitochondrial dont la présence permet de confirmer le diagnostic. Ces délétions aboutissent à un déficit de fonction de la chaîne respiratoire mitochondriale. La répartition au hasard de l'ADN mitochondrial lors de la division cellulaire explique la présence, dans la même cellule, d'ADN normal et d'ADN muté. Cette coexistence, appelée hétéroplasmie, explique la grande variabilité dans l'expression clinique de ce syndrome à la fois d'un patient à l'autre et chez le même patient, les manifestations pathologiques apparaissant dès lors qu'un certain niveau d'ADN muté s'accumule dans le tissu concerné. Il n'existe pas de traitement spécifique du syndrome de Pearson. La prise en charge est symptomatique : traitement des épisodes infectieux, des accidents métaboliques, support transfusionnel en cas d'anémie profonde, associé parfois à un traitement par érythropoïétine, apport d'extraits pancréatiques, prise en charge des problèmes endocriniens. L'évolution est souvent fatale avant l'âge de trois ans, du fait des risques septiques, des crises métaboliques avec acidose lactique ou encore de l'insuffisance hépatocellulaire. Les patients qui survivent à la première enfance présentent classiquement une évolution phénotypique : les manifestations hématologiques s'amendent d'elles-mêmes, alors qu'apparaissent ou se majorent les symptômes neurologiques et myopathiques. Certains développent un syndrome de Kearns-Sayre typique associant ophtalmoplégie, ataxie, rétinite pigmentaire, troubles de conduction et myopathie.

## **DEFICIT EN PYRUVATE DESHYDROGENASE**

Les déficits en pyruvate déshydrogénase sont des pathologies dues à une anomalie du métabolisme énergétique et caractérisées par une détérioration neurologique de gravité très variable survenant chez l'enfant. Plusieurs centaines de cas ont été décrits ; la fréquence de cette maladie est probablement sous-estimée car certaines mutations peuvent être asymptomatiques, notamment chez les femmes. Trois phénotypes cliniques sont retrouvés : 1) Une forme néonatale sévère caractérisée par une détresse neurologique avec acidose lactique, dysmorphie faciale et lésions cérébrales prénatales (par exemple une agénésie du corps calleux) ; 2) Une forme infantile avec hypotonie, léthargie, survenue de convulsions ou d'une dystonie et d'un retard psychomoteur. La plupart des patients ont un syndrome de Leigh. L'hyperlactacidémie est plus modérée que dans la forme néonatale ; 3) Une forme intermédiaire avec des épisodes d'ataxie à rechute associés à une hyperlactacidémie, aggravés par une alimentation riche en sucres, observée seulement chez les garçons. Les déficits en pyruvate déshydrogénase perturbent le cycle de l'acide citrique, provoquant une privation d'énergie au niveau musculaire et cérébral. Une centaine de déficits ont été étudiés génétiquement. La presque totalité des mutations est retrouvée sur le gène PDHA1 porté par le chromosome X, codant pour la sous-unité E1alpha de l'enzyme, la plupart des mutations étant sporadiques. Des mutations de transmission autosomique récessive ont également été caractérisées dans le gène PDHX (11p13 ; codant pour la protéine X), dans le gène PDHB (3p21.1-p14.2 ; codant pour la protéine E1 beta), dans le gène DLAT (11q23.1 ; codant pour la protéine E2) et dans le gène PPM2C (8q22.1 ; codant pour la PDH phosphatase isoenzyme PDP1). Une hyperlactacidémie est presque constamment retrouvée, avec un rapport lactate/pyruvate normal. Un diagnostic différentiel doit être fait avec les hyperlactacidémies congénitales à rapport lactate/pyruvate élevé. Les anomalies du gène PDHA1 sont le plus souvent des anomalies de novo, mais il existe une possibilité de mosaïcisme germlinal. Les autres gènes ont une transmission autosomique récessive. Un diagnostic prénatal moléculaire est réalisable. Une supplémentation en thiamine est recommandée dans tous les cas. Un régime cétogène (appauvri en glucides et riches en lipides) permet de corriger en partie la perturbation du métabolisme énergétique. Les formes néonatales sont de très mauvais pronostic, avec un décès précoce. Les formes infantiles ont aussi un mauvais pronostic, qui dépend de la sévérité de l'atteinte cérébrale au moment du diagnostic. L'évolution de l'atteinte cérébrale peut être ralentie par le régime cétogène. Les formes sensibles à la thiamine ont un bon pronostic.

## **SYNDROME DE LEIGH**

Le syndrome de Leigh ou encéphalomyopathie nécrosante subaiguë est une maladie neurologique progressive caractérisée par des lésions neuropathologiques associant en particulier une atteinte du tronc cérébral et des ganglions de la base. Sa prévalence est estimée à 1/36 000 naissances. La maladie débute typiquement chez le nourrisson de moins d'un an mais il existe de rares cas de début tardif, jusqu'à l'âge adulte. Parmi les premiers signes de la maladie on note souvent une hypotonie avec mauvaise tenue de la tête, une régression des acquisitions motrices, et des vomissements. Une atteinte pyramidale et/ou extrapyramidale, un nystagmus, des troubles de la commande ventilatoire, une ophtalmoplégie et une neuropathie périphérique sont ensuite fréquents. Les convulsions sont rares. Les causes du syndrome de Leigh sont multiples, mais dans tous les cas, impliquent un défaut de la production énergétique aérobie allant de la pyruvate déshydrogénase à la chaîne des oxydations phosphorylantes. Les gènes altérés sont le plus souvent nucléaires ; ils codent pour l'une des sous-unités du complexe de la pyruvate déshydrogénase ou des complexes respiratoires I ou II, ou encore pour une protéine intervenant dans l'assemblage du complexe IV. Dix à 30 % des syndromes de Leigh sont dus à des mutations portées par l'ADN mitochondrial. Les mutations les plus fréquentes sont les mutations 8993T>G ou 8993T>C du gène MTATP6, codant pour l'une des sous-unités de l'ATP synthase. La maladie provoquée est souvent appelée MILS (Maternally Inherited Leigh Syndrome). Lorsque ces mutations sont présentes en moindre proportion, elles donnent des maladies moins sévères dont le syndrome NARP (Neurogenic Ataxia and Retinitis Pigmentosa). Enfin, la cause génétique d'un certain nombre de syndromes de Leigh reste inconnue, même dans les cas où un déficit biochimique spécifique a été identifié. Le syndrome de Leigh est le plus souvent transmis selon le mode récessif autosomique. Cependant les déficits en sous-unité E1alpha de la pyruvate déshydrogénase sont liés au chromosome X et les mutations de l'ADN mitochondrial sont transmises selon les lois de l'hérédité maternelle. Le diagnostic de syndrome de Leigh repose sur l'imagerie cérébrale montrant la topographie spécifique des lésions qui atteignent le tronc cérébral et les noyaux de la base, particulièrement le putamen et la protubérance. Les taux de lactate sont toujours trop élevés dans le liquide céphalorachidien, et souvent dans le sang. Le diagnostic étiologique repose sur la mise en évidence du déficit enzymatique. Le complexe de la pyruvate déshydrogénase est analysé dans les leucocytes circulants ou les fibroblastes cutanés en culture alors que les activités des oxydations phosphorylantes sont mieux étudiées dans le muscle ou le foie. Le conseil génétique dépend de l'identification de la cause de la maladie. Un diagnostic prénatal peut être proposé en cas d'altération d'un gène nucléaire identifiée. Il est beaucoup plus difficile en cas de mutation de l'ADN mitochondrial du fait de l'hétéroplasmie. Lorsque seul le déficit biochimique a été identifié, le diagnostic prénatal est compliqué par les difficultés éventuelles de l'analyse biochimique des amniocytes et par l'incertitude quant à l'expression par ces cellules du défaut mis en évidence sur les fibroblastes cutanés. Il n'y a pas de traitement spécifique du syndrome de Leigh. Différentes vitamines et cofacteurs ont été proposés, notamment les vitamines B1 (thiamine) et B2 (riboflavine), et le coenzyme Q10. Il est utile de les prescrire systématiquement en début de maladie quoique leur efficacité dépende directement de la cause sous-jacente à la maladie. Un régime cétogène a été proposé pour les patients présentant un défaut de la pyruvate déshydrogénase. Le pronostic du syndrome de Leigh est très sévère avec une survie qui dépasse rarement quelques années après le début des symptômes.

## ***TROUBLES DU COMPORTEMENT ALIMENTAIRE ACQUIS DU NOURRISSON***

## **LES PRINCIPALES CAUSES ORGANIQUES DU TCA DU NOURRISSON SONT :**

**1) Secondaires à une pathologie digestive** (Allergie aux protéines du lait de vache. Maladie coéliquaue. (Esophagite peptique. Dyskinésie oro-œsophagienne du nourrisson.)

**2) Secondaires à une pathologie extra-digestive** (Altérations de l'équilibre faim-satiété. Situations de catabolisme infectieux, inflammatoires. Tumeurs diencéphaliques. Intolérances alimentaires d'origine métabolique. Anorexie et cardiopathies congénitales. Anorexies et dyspnée.

### **3) Des anomalies congénitales de la succion/déglutition :**

-Anomalies de la fosse postérieure qu'elles touchent la charnière vertébro-crânienne ou le tronc cérébral, qu'elles soient d'origine malformative ou clastique : Anoxie du tronc, atrophie olivopontocérébelleuse, Dandy-Walker, Arnaold Chiari, rétrécissement du trou occipital.

-Dysfonctionnement néonatal du tronc cérébral et séquence de Pierre Robin.

-Certaines pathologies constitutionnelles syndromiques (Syndrome CHARGE, Microdélétion 22q11, syndrome de Noonan, de Costello, de Kabuki, de Cornelia Delange, de Williams, de Willi-Prader.....

-Complication ou révélation d'une atteinte neuro-musculaire, syndrome de Steinert congénital, blocs neuro-musculaires congénitaux.

-Révélation d'une encéphalopathie. Expression d'une dystonie extra-pyramidale précoce

### **4) De pathologies acquises de la déglutition :**

-Brûlures peptiques ou caustiques

-Infections aiguës des voies aériennes supérieures et pneumopathies.

-Pathologies neurologiques acquises (tumeurs et compression du tronc cérébral, atteinte progressive myogène, accident vasculaire cérébral, encéphalite, polyradiculonévrite.....)

### **5) D'origine psychogènes :**

-Anorexie commune d'opposition du deuxième semestre

-Formes sévères d'anorexie mentale infantile (névroses anxieuses et phobiques du jeune enfant, dépression du nourrisson ou les situations d'abandonisme)

-Psychoes infantiles débutantes

### **6) Post-traumatiques :** Très fréquents chez les nourrissons en nutrition artificielle prolongée.

Les causes les plus usuelles de traumatisme précoces à risque d'anorexie ultérieure sont

- La prématurité
- La réanimation prolongée
- La bronchodysplasie pulmonaire
- Les anomalies congénitales du tube digestif
- Les chirurgies de l'atrésie de l'œsophage, des hernies de coupole diaphragmatique
- L'entérocolite ulcéronécrosante
- Les diarrhées graves rebelles
- Les anomalies du carrefour aéro-digestif

## ***TABLEAU RECAPITULATIF DES TCA***

(1) Histoire familiale, médicale et orale  
Sémiologie précise de la prise alimentaire  
Et du fonctionnement du carrefour aérodigestif  
Examen général + morphologique et neurologique

■ Abréviations

APLV : Allergie aux protéines  
du lait de vache  
CAD : Carrefour aérodigestif  
RGO : Reflux gastro-œsophagien  
TCA : Troubles du comportement  
alimentaire

