



Reçu le :
20 octobre 2007
Accepté le :
1^{er} novembre 2008
Disponible en ligne
18 décembre 2008

Le syndrome de Williams-Beuren : une approche pluridisciplinaire

Williams–Beuren syndrome: A multidisciplinary approach

A. Lacroix^{1*}, M. Pezet^{2,3}, A. Capel⁴, D. Bonnet⁵, M. Hennequin⁶, M.-P. Jacob⁷, G. Bricca⁸, D. Couet⁴, G. Faury², J. Bernicot¹, B. Gilbert-Dussardier⁴

¹ *Laboratoire langage, mémoire et développement cognitif, CNRS, UMR 6215, 99, avenue du Recteur-Pineau, 86000 Poitiers, France*

² *Laboratoire physiopathologies vasculaires : interactions cellulaires, signalisation et vieillissement, iRTSV-APV, CEA, Inserm, U882, université Joseph-Fourier, 38041 Grenoble, France*

³ *CEFI-IFR 02, CHU Bichat–Claude-Bernard, université Paris-VII, 75018 Paris, France*

⁴ *Service de génétique médicale, centre de référence des anomalies du développement de l'ouest, CHU de Poitiers, 86000 Poitiers, France*

⁵ *Centre de référence malformations cardiaques congénitales complexes (M3C), Necker, AP-HP, Paris-V, 75743 Paris cedex 15, France*

⁶ *EA3847, université d'Auvergne, CHU de Clermont-Ferrand, 63000 Clermont-Ferrand, France*

⁷ *Inserm U698, laboratoire hémostasie, bio-ingénierie et remodelages cardiovasculaires, hôpital Bichat–Claude-Bernard, université Paris-VII, 75018 Paris, France*

⁸ *Laboratoire de pharmacologie, Inserm ERI 22 : agressions vasculaires – réponses tissulaires, faculté de médecine RTH-Laennec, 69372 Lyon, France*

Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Summary

Williams–Beuren syndrome (WBS) (OMIM# 194050) is a rare, most often sporadic, genetic disease caused by a chromosomal micro-deletion at locus 7q11.23 involving 28 genes. Among these, the elastin gene codes for the essential component of the arterial extracellular matrix. Developmental disorders usually associate an atypical face, cardiovascular malformations (most often supra-valvular aortic stenosis and/or pulmonary artery stenosis) and a unique neuropsychological profile. This profile is defined by moderate mental retardation, relatively well-preserved language skills, visuospatial deficits and hypersociability. Other less known or rarer features, such as neonatal hypercalcemia, nutrition problems in infancy, ophthalmological anomalies, hypothyroidism, growth retardation, joint disturbances, dental anomalies and hypertension arising in adolescence or adulthood, should be treated. The aim of this paper is to summarize the major points of WBS regarding: (i) the different genes involved in the deletion and their function, especially the elastin gene and recent reports of rare forms of partial WBS or of an opposite syndrome stemming from a microduplication of the 7q11.23 locus, (ii) the clinical features in children and adults with a focus on cardiovascular injury, and (iii) the specific neuropsychological profile of people with WBS through its characteristics, the brain structures involved, and learning.

© 2008 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Résumé

Le syndrome de Williams-Beuren (SWB) (OMIM# 194050) est une maladie génétique rare, le plus souvent sporadique, due à une microdélétion chromosomique en 7q11.23 englobant 28 gènes dont celui de l'élastine, composant essentiel du tissu extracellulaire artériel. Les anomalies du développement associent classiquement une dysmorphie du visage assez spécifique, des malformations cardiovasculaires (le plus souvent une sténose aortique supra-valvulaire ou une sténose des branches de l'artère pulmonaire) et un profil neuropsychologique spécifique. Ce profil neuropsychologique se caractérise principalement par un retard cognitif modéré, un langage relativement préservé, des déficits visuospatiaux et une hypersociabilité. D'autres manifestations moins connues et moins fréquentes peuvent bénéficier d'une prise en charge, telles que l'hypercalcémie néonatale, des troubles digestifs de la petite enfance, des problèmes ophtalmologiques, l'hypothyroïdie, un retard de croissance, des manifestations articulaires, des anomalies buccodentaires et une hypertension apparaissant à l'adolescence ou à l'âge adulte. Cet article a pour but de faire la synthèse des travaux récents concernant : (i) l'analyse des différents gènes concernés par la délétion et de leur fonction, en particulier celle de l'élastine et la description de rares formes partielles de SWB ou du syndrome inverse dû à une microduplication de la même région chromosomique, 7q11.23, (ii) l'ensemble des manifestations cliniques chez

* Auteur correspondant.

e-mail : agnes.lacroix@uhb.fr

1. Introduction

Deux cardiologues pédiatres, Williams et Beuren, ont décrit indépendamment en 1961 et 1962 un syndrome associant de manière assez homogène un retard psychomoteur avec des difficultés d'apprentissage, une dysmorphie apparentée à un faciès d'elfe, un comportement amical caractéristique, très souvent une sténose aortique supra-valvulaire (SASV) ou une sténose des branches de l'artère pulmonaire [1,2]. Le syndrome de Williams-Beuren (SWB ; OMIM# 194050) est une maladie rare puisque sa prévalence à la naissance a pu être évaluée entre 1/7500 et 1/20 000 [3,4]. Sur le plan systémique, d'autres atteintes sont fréquentes : hypercalcémie néonatale, troubles digestifs de la petite enfance, problèmes ophtalmologiques, hypothyroïdie, retard de croissance, intolérance glucidique, manifestations articulaires et anomalies buccodentaires [5,6]. Sur le plan neurocognitif et psychologique, de nombreuses études font état d'un profil particulier marqué par une hypersensibilité au bruit dès la petite enfance conduisant à une attirance marquée pour la musique, une dissociation entre un déficit cognitif et un langage relativement bien préservé, un déficit des repères visuospatiaux, des troubles anxieux fréquents et un caractère hypersociable dans l'enfance [7]. L'évolution à l'adolescence et à l'âge adulte est mieux connue depuis quelques années : la maladie est alors dominée dans 50 % des cas par l'atteinte vasculaire avec sténoses et hypertension artérielle (HTA), mais aussi par une tendance au vieillissement précoce des tissus de soutien [6]. À l'âge adulte, les patients sont rarement autonomes. Ils présentent souvent des accès dépressifs. L'anomalie génétique causale, une microdélétion de la région chromosomique 7q11.23, a été identifiée en 1993 [8]. Dans la forme habituelle de la maladie, cette microdélétion entraîne la perte monoallélique de 28 gènes [9] dont le mieux connu est celui codant pour l'élastine, un composant extracellulaire essentiel de la paroi vasculaire [10,11]. Des observations récentes de rares formes partielles de SWB liées à des délétions plus petites et l'identification de patients présentant une microduplication réciproque de la même région 7q11.23 [12], ainsi que la mise au point de

l'enfant et l'adulte en se focalisant sur l'atteinte cardiovasculaire et (iii) le profil neuropsychologique spécifique des personnes porteuses du SWB à travers ses caractéristiques, les structures cérébrales impliquées et les apprentissages.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Syndrome de Williams-Beuren, Syndrome de Williams, Élastine, Sténose aortique, Cognition, Langage

modèles animaux ont permis de mieux préciser la fonction de certains gènes impliqués dans la maladie [13,14].

Depuis une vingtaine d'années, les recherches sur le SWB se sont accrues et permettent d'affiner notre connaissance de ce syndrome. Ainsi, notre objectif est de faire un état des lieux sur les connaissances actuelles concernant le SWB selon les 3 axes principaux concernés par ce syndrome :

- les mécanismes génétiques en cause ;
- les manifestations cliniques en insistant sur l'atteinte cardiovasculaire ;
- le profil neuropsychologique, les apprentissages et la prise en charge.

2. Les aspects génétiques du syndrome de Williams-Beuren

2.1. La microdélétion 7q11.23

En 1993, l'observation d'une famille dans laquelle co-ségrégaient une translocation équilibrée impliquant le chromosome 7 et une forme autosomique dominante de SASV isolée, sans autres signes de SWB, a permis d'établir un lien direct entre une rupture du gène de l'élastine situé en 7q11.23 et la survenue de la SASV, ce qui devait être confirmé par la mise en évidence de mutations ponctuelles dans le gène de l'élastine dans d'autres familles de SASV isolée [15]. La similitude clinique de la SASV rencontrée dans le SWB et celle des formes familiales isolées a conduit la même équipe à rechercher l'anomalie génétique impliquée dans le SWB dans la même région 7q11.23 : il s'agissait d'une microdélétion de 1,55 (95 % des patients) à 1,84 mégabases (5 % des patients) [8]. La microdélétion impliquée survient presque toujours de novo, d'où le caractère habituellement sporadique de cette affection [16]. Dans de rares cas, cette délétion est héritée d'un parent sur le mode autosomique dominant. La survenue préférentielle et récurrente de la même délétion chez des individus différents est due à la présence dans cette région de 2 séquences *low copy repeats* (LCR) [17]. Ces séquences d'ADN à très forte homologie sont à l'origine, au cours de la méiose, de recombinaisons homologues non

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4149109>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4149109>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)