

## **MICRODELETION 22q11: UN DIAGNOSTIC A SAVOIR EVOQUER**

S. MARLIN, F. DENOYELLE, E.N. GARABEDIAN

Service de Génétique, Service d'ORL

Hôpital d'Enfants Armand-Trousseau, PARIS.

**Le syndrome de délétion 22q11 est le syndrome délétionnel le plus fréquent avec une incidence de 1/5000 à 1/3000 naissances. Le phénotype qui lui est rattaché est extrêmement variable rendant le diagnostic parfois difficile, en particulier dans les formes paucisymptomatiques. Les signes cliniques les plus fréquemment retrouvés touchent le système cardiovasculaire, la sphère ORL, le système immunitaire, le développement psychomoteur et l'équilibre phosphocalcique. La physiopathologie de ce syndrome n'est encore que très partiellement connue avec la découverte récente de gènes localisés dans la zone chromosomique délétée.**

La délétion de la région q11 du chromosome 22 est reconnue actuellement comme étant responsable de plusieurs syndromes antérieurement décrits comme distincts. Parmi ceux-ci, les deux entités cliniques les plus fréquemment décrites sont le syndrome de DiGeorge et le syndrome vélo-cardiofacial.

Le syndrome de DiGeorge (DG) fut rapporté en 1965 comme regroupant des malformations cardiaques, une aplasie thymique et une hypoplasie des parathyroïdes [1, 2]. Le syndrome vélo-cardio-facial (VCF), décrit en 1978 par Sprintzen, associe des anomalies palatines, une dysmorphie faciale et des malformations cardiaques [3]. C'est dans les années 90 que le spectre clinique complet associé à la délétion fut défini et référencé sous le nom de syndrome de délétion 22q11 ou syndrome CATCH 22 (cardiac abnormality, T-cell deficit, clefting, hypocalcemia) [4].

L'incidence de la délétion 22q11 a été estimée à 1/5 000-1/3 000 naissances [5].

Ce syndrome est donc l'un des plus courants et la pathologie due à une délétion chromosomique la plus fréquente.

## □ □ SIGNES CLINIQUES

Les incidences malformatives rapportées dans ce chapitre sont celles de la littérature.

Les incidences de chaque malformation varient d'une étude à l'autre, biaisées par la spécialité médicale des auteurs. Les signes cliniques pouvant parfois être mineurs, l'âge du diagnostic est extrêmement variable [6]. La plus importante cohorte étudiée, comprenant 558 patients, a été rapportée dans une étude multicentrique en 1997 par Ryan [6]. Dans cette publication, 75 % des patients présentaient des malformations cardiaques, 49 % des anomalies de la sphère ORL, 60 % une hypocalcémie, 36 % des pathologies génito-urinaires, 36 % des retards de croissance, 33 % une surdité, 2 % des désordres immunologiques majeurs. Ryan rapporte que 62 % des patients de cette étude avaient un développement psychomoteur normal ou un trouble mineur des acquisitions ; mais parmi les sujets âgés de 3 à 18 ans, 7 % présentaient des troubles du comportement ou une pathologie psychiatrique.

### 1. – Période néonatale

Les nouveau-nés présentant une microdélétion 22q11 naissent le plus souvent eutrophes. Les difficultés pendant les premières années de vie sont principalement dues aux malformations cardiaques et de la sphère oro-laryngo-pharyngée, ou à une hypocalcémie majeure. Des difficultés alimentaires sont fréquentes et dues à un trouble de la succion-déglutition associé ou non à des malformations oropharyngées. Un reflux gastro-oesophagien est présent dans plus de 60 % des cas. Associé à l'incompétence vélaire, il explique la très grande fréquence des régurgitations nasales, et contribue largement aux difficultés de croissance staturale pondérale des nourrissons atteints.

### 2. – Anomalies cardiovasculaires

Les malformations retrouvées sont le plus souvent de type conotruncal [7]. Dans une série de 250 patients dont 74 % présentaient des malformations cardiaques, la tétralogie de Fallot était l'anomalie la plus souvent retrouvée, puis la communication interventriculaire et l'interruption de l'arche aortique [8]. De nombreuses autres malformations cardiovasculaires ont été rapportées : communication interauriculaire, anneaux vasculaires, hypoplasie du cœur gauche, hétérotaxie, hypoplasie des valves aortique ou tricuspide, tricuspédie aortique [9].

### 3. – Anomalies craniofaciales et ORL

Certains traits dysmorphiques sont fréquemment retrouvés. Le visage est long avec un nez proéminent, la racine du nez est large, la bouche est petite. Les os malaies sont souvent

hypoplasiques. Les pavillons sont parfois le siège de petites malformations (hélix mal ourlées, malpositions). La rétrognathie est fréquente, souvent responsable de malocclusion et parfois incluse dans une séquence Pierre-Robin. L'insuffisance vélopharyngée, à l'origine d'une voix nasonnée parfois inintelligible, est un des signes cliniques les plus constants [10]. Elle rentre dans la physiopathologie du retard de langage que l'on retrouve chez la presque totalité des patients. Selon les séries, de 8 à 85 % des sujets ont une fente palatine postérieure franche ou sous-muqueuse. Les fentes labiales sont très rares.

Les pathologies dentaires sont fréquentes.

Environ 15 % des patients ont des anomalies pharyngées ou laryngées. Ces anomalies sont variées : atrésie laryngée, palmure laryngée, sténose laryngée glottique ou sous-glottique [11].

Il peut exister des anomalies vasculaires

(anneaux, trajets aberrants) qui sont par ailleurs susceptibles d'entraîner une compression trachéale.

Otites récurrentes et otites chroniques s'observent chez plus de 50 % des enfants, et cela indépendamment de l'existence d'une fente palatine. Plus d'un quart des patients nécessitent la pose de drains transtympaniques. Près de la moitié des enfants présentent un déficit auditif, en rapport avec les otites séreuses [12]. La surdité de transmission peut également être due à une malformation ou un dysfonctionnement congénital des osselets, souvent masqués par les problèmes otitiques. La surdité neurosensorielle est plus rare, elle peut s'intégrer dans un tableau de surdité mixte et s'accompagne parfois de malformations cochléo-vestibulaires variées.

#### **4. – Anomalies squelettiques**

On retrouve un retard de croissance chez 10 % des patients. La scoliose est l'anomalie vertébrale la plus fréquente et doit être systématiquement recherchée durant le suivi des patients. Des malformations diverses des vertèbres et des extrémités ont été rapportées [13].

#### **5. – Malformations urogénitales**

Le type des malformations urogénitales est extrêmement variable : hypospadias, cryptorchidie, agénésie ou hypoplasie rénale, rein en fer à cheval, reflux vésico-urétéral, duplication urétérale, néphrocalcinose, imperforation anale [6]

## **6. – Développement psychomoteur et pathologies psychiatriques**

Un retard de langage et des troubles de l'apprentissage sont des signes cliniques quasi constants, mais leur sévérité est extrêmement variable d'un sujet à l'autre. Un retard mental léger ou modéré est observé dans 40 à 50 % des cas [11]. Les difficultés d'apprentissage touchent principalement le raisonnement mathématique et l'abstraction [11].

Sur le plan psychiatrique, la psychose de l'adulte atteint est une des pathologies les plus décrites. Une schizophrénie de l'adolescent ou de l'adulte jeune est retrouvée chez plus de 10% des patients dans certaines séries [11]. Les troubles de l'humeur ou du comportement sont souvent rapportés : tendances dépressives, fatigue excessive, perte de confiance en soi, difficultés de concentration, anxiété, traits autistiques...

De véritables malformations cérébrales ont été rapportées dans un petit nombre de cas [11]. Le risque d'épilepsie est augmenté chez les enfants porteurs d'une délétion 22q11 (hypocalcémie, convulsions hyperthermiques, malformations cérébrales, convulsions idiopathiques) [14].

## **7. – Pathologies endocriniennes**

L'hypocalcémie par hypoplasie des parathyroïdes est le signe le plus classique des pathologies endocriniennes ; sa prévalence est estimée entre 17 et 60 % des cas selon les séries [15]. Elle tend souvent à se corriger dans les premiers mois, grâce à une croissance parathyroïdienne, mais peut persister bien au-delà de 2 ans [15]. L'hypocalcémie est le plus souvent peu sévère et asymptomatique, mais elle peut entraîner des épisodes convulsifs néonataux et a été mise en relation avec les plaintes musculaires chez les patients plus âgés.

D'autres anomalies endocriniennes ont été décrites : hypothyroïdie, hyperparathyroïdie, déficit d'hormone de croissance, diabète ou anomalies pubertaires.

## **8. – Déficit immunitaire et pathologie hématologique**

Les déficits immunitaires infracliniques sont fréquents [16] touchant en particulier le nombre et la fonction des lymphocytes T. Les infections récurrentes de la sphère ORL et les épisodes fébriles "idiopathiques" sont fréquents [11], y compris chez les patients ayant un taux de lymphocytes normal. Une susceptibilité extrême aux infections nécessitant une

immunothérapie intensive est possible. La majorité des patients fabriquent normalement des anticorps lors d'infections ou de vaccinations [17]. Le taux d'immunoglobulines circulantes est généralement normal. La prévalence des affections autoimmunes est élevée, aux alentours de 9 % [15], en particulier la polyarthrite juvénile [18] et le purpura thrombopénique idiopathique.

Hormis le purpura thrombopénique idiopathique, une thrombocytopénie à plaquettes géantes a fréquemment été rapportée [19].

## □□ METHODES DIAGNOSTIQUES

La méthode la plus utilisée est l'hybridation fluorescente sur chromosomes (FISH). Elle utilise une sonde spécifique standard de la région 22q11 et complète un caryotype standard qui, à lui seul, ne permet pas le diagnostic. D'autres méthodes, en particulier de dosage génique par biologie moléculaire, peuvent également être utilisées.

## □□ PHYSIOPATHOLOGIE

Le phénotype du syndrome de délétion 22q11 est dû à une monosomie des gènes délétés. La délétion est apparue "de novo" dans plus de 90 % des cas [20]. Cependant, étant donné la variabilité phénotypique extrême, le caryotype des deux parents du cas index reste indispensable.

80 à 90 % des patients portent la même délétion de 3 mégabases qui contiendraient approximativement 30 gènes différents. Lors d'une récurrence familiale, la taille de la délétion reste stable. L'absence de délétion chez 10 % des patients présentant un phénotype évocateur pourrait être due à une monosomie non détectée par la méthode de FISH conventionnelle, à une mutation d'un seul gène essentiel de la région 22q11 ou à une anomalie d'une autre région chromosomique ou génomique.

Malgré la variabilité du phénotype et la largeur de la délétion elle-même, de nombreux progrès ont été faits récemment dans la compréhension des bases génétiques de ce syndrome. Certains des gènes délétés ont été identifiés et leurs rôles étudiés grâce en particulier à la création de modèles murins. Le gène *TBX1* semble être un des gènes largement impliqués dans le phénotype de la délétion 22q11 [16]. Les souris modèles, porteuses de mutations homo- ou hétérozygotes du gène *TBX1*, reproduisent le phénotype humain de délétion 22q11 : malformation cardiaque, anomalies thymiques et des parathyroïdes, fente palatine, malformation de l'oreille moyenne et interne [21].

D'autres gènes siégeant dans la zone chromosomique délétée ont été identifiés et leur responsabilité dans certains signes cliniques du syndrome a été établie : les gènes CMOT, PRODH, PROL1 dans la pathologie psychiatrique [16], les gènes GP1b®, et MOY9 dans les anomalies hématologiques [20], les gènes CRKOL et UFD1L dans certaines malformations.

#### □□ **DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS**

De nombreux diagnostics différentiels peuvent être évoqués, en particulier ceux associant des malformations craniofaciales et cardiovasculaires. Cependant, deux d'entre eux doivent être distingués par l'importance des similarités qu'ils présentent avec le spectre clinique de la délétion 22q11.

Le syndrome CHARGE, dont un des gènes responsables vient d'être identifié [22], associe des malformations faciales-cardiaques- rénales-urogénitales, une surdité et un retard du développement psychomoteur qui sont également présents dans la délétion 22q11. La duplication 22q11 est un phénotype récemment décrit [23]. Il est dû à une duplication de la région qui est délétée dans le syndrome de délétion 22q11. L'absence de recul ne permet pas actuellement de distinguer des signes cliniques spécifiques à ce syndrome. La duplication 22q11 est donc une découverte fortuite lors d'une recherche de microdélétion 22q11 par FISH sur les noyaux cellulaires.

#### □□ **DIAGNOSTIC ANTENATAL**

Dans les formes familiales, la délétion peut être recherchée chez le fœtus par une hybridation in situ lors d'une ponction du trophoblaste. Le risque de récurrence dans la descendance d'un patient porteur d'une délétion 22q11 est de 50 %, mais l'existence d'une variabilité clinique intrafamiliale rend le pronostic difficile. Le diagnostic de délétion 22q11 d'apparition "de novo" peut être évoqué lors de la découverte échographique d'une cardiopathie conotruncale ou d'une association malformative.

#### □□ **PRISE EN CHARGE**

##### **1. – Bilan initial**

Une fois le diagnostic confirmé, des examens systématiques permettent d'évaluer la sévérité du phénotype. Sur le plan sanguin, des bilans phosphocalcique, hématologique et immunologique sont effectués. Sur le plan morphologique, une échographie cardiaque et rénale, une radio-graphie rachidienne sont prescrits. Des bilans ORL, audiolgique,

orthophonique et psycho-moteur sont faits en fonction de l'âge de l'enfant. D'autres examens pourront être prescrits en fonction du contexte et des anomalies dépistées par le bilan de base.

Une prise en charge à

100 % et une AES sont demandées dès le diagnostic établi.

## 2. – Suivi

La prise en charge et le suivi seront pluridisciplinaires avec une coordination effectuée par le pédiatre ou le généticien. Différents spécialistes seront concernés en fonction du phénotype et des pathologies retrouvées initialement. A l'âge de l'adolescence, de nouveaux bilans endocriniens et rachidiens seront prescrits pour détecter des anomalies de la puberté ou une scoliose évolutive. Un suivi orthophonique, psychologique et ORL est souhaitable pour tous les patients quelle que soit la sévérité du phénotype initial. Des prises en charge orthophonique et psychomotrice précoces, dès 12 à 18 mois, pourraient permettre d'améliorer le pronostic développemental à long terme.

1. DIGEORGE A. A new concept of the cellular basis of immunity. *J Pediatr*, 1965 ; 67 : 907.
2. DE LA CHAPELLE A, HERVA R, KOIVISTO M, AULA P. A deletion in chromosome 22 can cause DiGeorge syndrome. *Hum Genet*, 1981 ; 57 : 253-6.
3. SHPRINTZEN RJ, GOLDBERG RB, LEWIN ML, SIDOTI EJ, BERKMAN MD, ARGAMASO RV, YOUNG D. A new syndrome involving cleft palate, cardiac anomalies, typical facies, and learning disabilities : velo-cardio-facial syndrome. *Cleft Palate J*, 1978 ; 15 : 56-62.
4. MARLIN S, GARABEDIAN EN. Syndrome de délétion 22q11. *In* : ORL de l'enfant, 2<sup>e</sup> édition. Garabédian EN, Bobin S, Monteil JP, Triglia JM. Flammarion, 2006 ; pp. 345-8.
5. BOTTO LD, MAY K, FERNHOFF PM, CORREA A, COLEMAN K, RASMUSSEN SA, MERRITT RK, O'LEARY LA, WONG LY, ELIXSON EM, MAHLEWT, CAMPBELL RM. A population-based study of the 22q11.2 deletion : phenotype, incidence, and contribution to major birth defects in the population. *Pediatrics*, 2003 ; 112 : 101-7.
6. RYAN AK, GOODSHIP JA, WILSON DI, PHILIP N, LEVY A, SEIDEL H, SCHUFFENHAUER S, OECHSLER H, BELOHRADSKY B, PRIEUR M, AURIAS A, RAYMOND FL, CLAYTON-SMITH J, HATCHWELL E, MC KEOWN C, BEEMER FA, DALLAPICCOLA B, NOVELLI G, HURST JA, IGNATIUS J, GREEN AJ, WINTER RM, BRUETON L, BRONDUM-NIELSEN K, STEWART F, VAN ESSEN T, PATTON M, PATERSON J, SCAMBLER PJ. Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions : a European collaborative study. *J Med Genet*, 1997 ; 34 : 798-804.
7. GOLDMUNTZ E, DRISCOLL D, BUDARF ML, ZACKAI EH, MCDONALDMCGINN DM, BIEGEL JA, EMANUEL BS. Microdeletions of chromosomal region 22q11 in patients with congenital conotruncal cardiac defects. *J Med Genet*, 1993 ; 30 : 807-12.
8. MCDONALD-MCGINN DM, DRISCOLL DA, BASON L, CHRISTENSEN K, LYNCH D, SULLIVAN K, CANNING D, ZAVOD W, QUINN N, ROME J, PARIS Y, WAINBERG P, CLARK BJ, EMANUEL BS, ZACKAI EH. Autosomal dominant "Opitz" GBBB syndrome due to a 22q11.2 deletion. *Am J Med Genet*, 1995 ; 59 : 103-13.
9. MARINO B, DIGILIO MC, TOSCANO A, GIANNOTTI A, DALLAPICCOLA B. Congenital heart defects in patients with DiGeorge/velocardiofacial syndrome

- and del22q11. *Genet Couns*, 1999 ; 10 : 25-33.
10. DYCE O, MCDONALD-MCGINN D, KIRSCHNER RE, ZACKAI E, YOUNG K, JACOBS IN. Otolaryngologic manifestations of the 22q11.2 deletion syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2002 ; 128 : 1408-12.
11. THOMAS JA, GRAHAM JM. Chromosome 22q11 deletion syndrome : an update and review for the primary pediatrician. *Clin Pediatr*, 1997; 36 : 253-66.
12. REYES MR, LEBLANC EM, BASSILA MK. Hearing loss and otitis media in velo-cardio-facial syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 1999; 47 : 227-33.
13. DIGILIO MC, GIANNOTTI A, MARINO B, GUADAGNIAM, ORZALESI M, DALLAPICCOLA B. Radial aplasia and chromosome 22q11 deletion. *J Med Genet*, 1997 ; 34 : 942-4.
14. KAO A, MARIANI J, MCDONALD-MCGINN DM, MAISENBACHER MK, BROOKSKAYALAR, ZACKAI EH, LYNCH DR. Increased prevalence of unprovoked seizures in patients with a 22q11.2 deletion. *Am J Med Genet A*, 2004; 129: 29-34.
15. PEREZ E, SULLIVAN KE. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge and velocardiofacial syndromes). *Curr Opin Pediatr*, 2002; 14: 678-83.
16. SULLIVAN KE. The clinical, immunological, and molecular spectrum of chromosome 22q11.2 deletion syndrome and DiGeorge syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2004 ; 4 : 505-12.
17. JAWAD AF, MCDONALD-MCGINN DM, ZACKAI E, SULLIVAN KE. Immunologic features of chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *J Pediatr*, 2001 ; 139 : 715-23.
18. VERLOES A, CURRY C, JAMAR M, HERENS C, O'LAGUE P, MARKS J, SARDA P, BLANCHET P. Juvenile rheumatoid arthritis and del(22q11) syndrome : a non-random association. *J Med Genet*, 1998 ; 35 : 943-7.
19. SAITO M, ISHIKAWA T, ITO Y, SHIMIZU H. Hematological abnormalities in a patient with a 22q11.2 deletion. *Brain Dev*, 2004 ; 26 : 342-4.
20. SAITTA SC, HARIS SE, GAETH AP, DRISCOLL DA, MCDONALD-MCGINN DM, MAISENBACHER MK, YERSAK JM, CHAKRABORTY PK, HACKERAM, ZACKAI EH, ASHLEY T, EMANUEL BS. Aberrant interchromosomal exchanges are the predominant cause of the 22q11.2 deletion. *Hum Mol Genet*, 2004 ; 13 : 417-28.
21. JEROME LA, PAPAIOANNOU VE. DiGeorge syndrome phenotype in mice mutant for the T box gene, *Tbx1*. *Nat Genet*, 2001 ; 27 : 286-91.
22. LALANI SR, SAFIULLAH AM, FERNBACH SD, HARUTYUNYAN KG, THALLER C, PETERSON LE, MCPHERSON JD, GIBBS RA, WHITE LD, HEFNER M, DAVENPORT SL, GRAHAM JM, BACINO CA, GLASS NL, TOWBIN JA, CRAIGEN WJ, NEISH SR, LIN AE, BELMONT JW. Spectrum of CHD7 Mutations in 110 Individuals with CHARGE Syndrome and Genotype-Phenotype Correlation. *Am J Hum Genet*, 2006 ; 78 : 303-14. Epub 2005 Dec. 29.
23. PORTNOI MF, LEBAS F, GRUCHY N, ARDALAN A, BIRAN-MUCIGNAT V, MALAN V, FINKEL L, ROGER G, DUCROCQ S, GOLD F, TAILLEMITE JL, MARLIN S. 22q11.2 duplication syndrome : two new familial cases with some overlapping features with DiGeorge/velocardiofacial syndromes. *Am J Med Genet A*, 2005 ; 137 : 47-51. Review.