

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2013

Thèse N° 038/13

LE SYNDROME DE WILLIAMS BEUREN (A propos de 06 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 11/03/2013

PAR

Mme. BOUFAIDA DSOULI NAJWA

Née le 30 Août 1987 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Visage d'elfe - Sténose aortique supra-avalvulaire - Gène de l'élastine
Microdélétion du 7q11.23 - Hybridation in situ en fluorescence

JURY

M. HIDA MOUSTAPHA.....	PRESIDENT
Professeur de Pédiatrie	
M. ATMANI SAMIR.....	RAPPORTEUR
Professeur de Pédiatrie	
M. OULDIM KARIM.....	JUGE
Professeur agrégé de Génétique	
M. EL KOUACHE MUSTAPHA.....	MEMBRE ASSOCIE
Professeur assistant d'Anatomie	

PLAN

I-LES ABREVIATIONS	5
II-INTRODUCTION	7
III-OBSERVATIONS DES CAS.....	9
Observation 1	12
Observation 2	14
Observation 3	16
Observation 4	19
Observation 5	20
Observation 6	25
IV-DISCUSSION	32
Historique	32
1- DIAGNOSTIC CLINIQUE.....	33
1.1 Introduction.....	33
1.2 De la naissance à deux ans.....	33
1.2.1 Période péri et néonatale	33
1.2.2 Les premiers mois.....	35
1.2.3 Après deux ans.....	37
1.3 Syndrome dysmorphique.....	39
1.3.1 Allure générale	39
1.3.2 Le faciès d'elfe.....	39
1.4 Retard de croissance et prépuberté	40
1.4.1 Stature.....	40
1.4.2 Retard de croissance pondérale.....	42
1.4.3 Prépuberté.....	42
1.4.4 Etiologies.....	43

1.5 Anomalies dentaires	44
1.6 Caractéristiques ophtalmiques	45
1.7 Anomalies cardiovasculaires	46
1.7.1 Généralités	46
1.7.2 La sténose aortique supra- valvulaire	47
1.7.3 Les sténoses des artères pulmonaires	51
1.7.4 Autres anomalies cardiovasculaires	52
1.7.5 Evolution et suivi	53
1.7.6 Atteinte des vaisseaux cérébraux	55
1.8 Anomalies ostéo-articulaires et musculaires	56
1.8.1 Anomalies squelettiques	56
1.8.2 Arthropathie du SWB	57
1.9 Anomalies génito-urinaires	57
1.10 Autres anomalies	59
2- DIAGNOSTIC NEUROLOGIQUE	60
2.1 Capacités intellectuelles	60
2.2 Dissociation entre les fonctions spatiales et linguistiques	61
2.2.1 Fonctions spatiales	62
2.2.2 Fonctions linguistiques	63
2.2.3 Le SWB et la musique	64
2.2.4 Hyperacousie	65
2.2.5 Etiologies neuro-anatomiques	66
2.3 Motricité et apprentissage	67
2.4 Phénotype comportemental	68
2.4.1 Les nourrissons	68
2.4.2 Les enfants	68

2.4.3 Les adultes	69
3- DIAGNOSTIC GENETIQUE.....	71
3.1 Introduction.....	71
3.2 Le gène de l'élastine.....	72
3.2.1 Le gène de l'élastine	72
3.2.2 L'élastine.....	72
3.2.2.1 Description.....	72
3.2.2.2 Rôle de l'élastine	73
3.2.3 Conséquence de la délétion	74
3.3 Le SWB : un syndrome de gènes contigus.....	76
3.4 Origine de la délétion	81
3.5 Autres anomalies	83
3.6 Transmission	84
3.6.1 Généralités	84
3.6.2 Mutation de novo.....	85
3.6.3 Transmission autosomique dominante	85
3.7 De la sténose aortique supra- valvulaire familiale au SWB.....	86
3.7.1 La sténose aortique supra- valvulaire familiale.....	86
3.7.1.1 Description de maladie	86
3.7.1.2 Découverte de la délétion d'ELN.....	86
3.7.2 De la SASV au SWB	86
3.8 Méthode de diagnostic	87
3.8.1 Le caryotype haute résolution	87
3.8.2 La méthode par hybridation in situ : "Fish test".....	88
3.8.3 Technique de CGH-array.....	89

4- EVOLUTION ET SUIVI DU SWB.....	92
4.1 Introduction.....	92
4.2 Age du diagnostic	92
4.3 Evolution de la situation sociale.....	93
4.4 Espérance de vie et complication.....	93
4.5 Prise en charge	94
4.5.1 Prise en charge clinique	94
4.5.2 Prise en charge psychologique	96
4.5.3 Prise en charge éducative.....	98
V-CONCLUSION.....	99
VI-RESUME.....	102
VII-BIBLIOGRAPHIE	106

ABREVIATIONS

ADN	: acide désoxyribonucléique
APP	: american academy of pediatrics
ARN	: acide ribonucléique
ATP	: adenosine triphosphatasique
AVC	: accident vasculaire cérébral
BEP	: brevet d'enseignement professionnel
CEC	: circulation extracorporelle
CGH	: comparative genomic hybridization
CMLV	: cellules musculaires lisses vasculaires
DS	: déviation standard
ECG	: électrocardiogramme
ELN	: gène de l'élastine
FISH	: fluorescent in situ hybridization
FKBP6	: FK binding protein 6
GTF2I	: General transcription factor II i
HTA	: hypertension artérielle
HVD	: hypertrophie du ventricule droit
HVG	: hypertrophie du ventricule gauche
LCR	: low copy repeat
MID	: membre inférieur droit
MIG	: membre inférieur gauche
MMP	: métalloprotéase
MSD	: membre supérieure droit
MSG	: membre supérieure gauche
NCF1	: Neutrophil cytosolic factor 1

QI	: quotient intellectuel
RCF	: replication factor C
SASV	: sténose aortique supra-avalvulaire
SNAP 25	: Synaptosomal-associated protein 25
STX 1A	: syntaxine A1
SWB	: syndrome de Williams Beuren
TA	: tension artérielle
TABC	: tronc artériel brachio-céphalique
TIMP	: inhibiteur de la métalloprotéase matricielle
VG	: ventricule gauche
WISC-R	: Wechsler Intelligence Scale for Children Revised

INTRODUCTION

Le syndrome de Williams-Beuren (SWB) 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-avalvulaire ou une sténose des branches de l'artère pulmonaire) et un profil neuropsychologique spécifique. Ce dernier 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.

Les progrès de ces dernières années en génétique ont permis de mettre au point un diagnostic infailible basé sur l'anomalie chromosomique portée par les personnes atteintes.

Notre travail a pour but :

D'étudier les manifestations cliniques, neurologiques et génétiques en se basant sur la littérature

- D'étudier les méthodes diagnostiques et l'évolution de la maladie
- De mettre en relief les principales complications de cette affection
- D'établir une prise en charge des patients atteints

LES OBSERVATIONS

Notre étude rétrospective porte sur des cas présentant le syndrome de Williams Beuren hospitalisés ou bien suivis en consultation de cardio-pédiatrie du CHU Hassan II de Fès depuis janvier 2007 et décembre 2012 ;

Les malades sont de deux sexes, de différent âge allant du nouveau-né au grand enfant.

Les patients sont adressés soit par les structures hospitalières, ou viennent directement à la consultation de cardio-pédiatrie, soit par les médecins privés

Nous avons collecté six dossiers de SWB, à partir desquels on a rédigé six observations médicales où tous les renseignements disponibles sont notés notamment un interrogatoire recherchant en particulier la notion de consanguinité, la présence des cas similaires dans la fratrie et le mode de révélation : visage d'elfe, souffle cardiaque à l'auscultation, trouble digestifs et le retard staturo-pondérale.

Les patients ont aussi bénéficié d'un examen cardiovasculaire à la recherche d'un souffle surajouté, et d'un examen somatique complet.

Les examens réalisés ont souvent consisté en un électrocardiogramme, une radiographie de thorax, une échographie cardiaque et un bilan biologique.

L'échocardiographie recherche le plus souvent une SASV, une sténose pulmonaire, une hypertrophie du ventricule gauche ainsi s'il y a une fuite mitrale ou aortique associées.

Au terme du bilan clinique et paraclinique deux éventualités se présentent :

Soit il y a la triade caractéristique : visage d'elfe, atteinte cardiaque à l'échographie (SASV, sténose pulmonaire, fuite mitrale ou aortique) et une confirmation génétique de la microdélétion du 7q11.23 spécifique du SWB ;

Soit l'examen clinique est normal sans atteinte cardiaque à l'échographie mais avec une légère dysmorphie faciale et une confirmation génétique du syndrome.

Dans cette série deux patients ont été opérés respectivement pour une sténose aortique supra- valvulaire serrée et pour coarctation de l'aorte.

OBSERVATION N 1

Il s'agit de la fille Z. L, âgée à son admission de 8 mois, née le 03/04/2010, issue d'un mariage non consanguin, sans antécédents pathologiques, originaire et habitante Fès, 3^{ème} d'une fratrie de 3. Ses 2 frères ne présentent aucune pathologie notable.

La grossesse était prolongée, l'accouchement s'est déroulé normalement sans complications. A l'âge de 8 mois, elle était référée le 01/12/2010 à l'unité de cardio-pédiatrie du CHU-Hassan II par un pédiatre privé pour une stagnation pondérale et une cyanose péribuccale.

Arrivée à notre formation 8 jours après (09/12/2010), la patiente était en assez bon état général, avec un faciès d'elfe caractéristique notamment un œdème périorbitaire, une fente palpébrale étroite, un front large et bombé, des joues pleines, un philtrum allongé et une large commissure labiale avec une lèvre inférieure éversée.

L'examen général trouve :

- ✓ Poids = 7 Kg (-2 DS),
- ✓ Taille = 63 cm,
- ✓ SaO₂ = 100%,
- ✓ TA= 90/50 mmHg au niveau du MIG et 100/70 au niveau du MSG.

L'examen cardio-vasculaire a mis en évidence un souffle latéro-sternal gauche, sus sternal et un autre au niveau du foyer aortique. Devant cette symptomatologie, la patiente a bénéficié d'une échographie cardiaque le jour même, qui a montré une sténose pulmonaire de l'artère pulmonaire droite à l'origine et sur la partie proximale 4 mm, qui s'élargie pour faire en distale 8 mm, V_{max} = 2,6 m/s et accélération sur l'isthme aortique de 2,2 m/s, sans obstacle aortique. Les septums interventriculaire et interauriculaire sont intacts, avec une pression de

remplissage normale et une bonne fonction du VG sans dilatation ni hypertrophie des 2 ventricules.

Un bilan biologique a été demandé, revenant normal, fait de :

✓ Urée = 0,32 g/l

✓ Créatinine = 5,5 mg/l

✓ Na⁺ = 138 mmol/l

✓ K⁺ = 4,2 mmol/l

✓ Ca²⁺ = 96 mg/l

✓ TSH us = 1,80 mUI/l

Un prélèvement sanguin a été réalisé pour analyse cytogénétique par la technique d'hybridation in situ en fluorescence « FISH », qui a montré une microdélétion du 7q11.23 dans 10 mitoses et 100 noyaux qui est spécifique du syndrome de Williams et Beuren.

L'échocardiographie de contrôle a été réalisée le 03/05/2012, qui a montré une nette amélioration des différentes paramètres échographique. La malade sera vu en consultation le mois 05/2013.

OBSERVATION N 2

Il s'agit de la fille S.B, âgée à son admission de 3 ans, née le 15/04/2007, issue d'un mariage non consanguin, sans antécédents pathologiques notables, fille unique, originaire et habitante Meknès.

Lors de la grossesse, aucun problème n'a été signalé. L'accouchement s'est déroulé normalement sans complications.

A l'âge de 3 ans, la patiente a consulté dans notre formation pour un malaise.

L'examen général trouve :

Poids = 11Kg300 (- 2 DS)

✓ Taille = 91 cm (normale)

✓ SaO₂ = 100%

✓ Pouls = 90 bpm

✓ TA= 100/ 70 mmHg au niveau du MIG et 100/60 au niveau du MSG.

Par ailleurs, la patiente présente une dysmorphie faciale évoquant le SWB : un œdème périorbitaire, une fente palpébrale étroite, un front large et bombé, des joues pleines, un philtrum allongé et une lèvre inférieure éversée sans problème de dentition. Elle présente également un retard psychomoteur et un retard pondéral.

Devant cette symptomatologie, la patiente a bénéficié d'un examen somatique complet dont l'examen cardio-vasculaire, qui a objectivé un souffle systolique 3/6 en parasternal gauche, d'où l'indication de l'échographie cardiaque. Cette dernière a montré une fuite mitrale sur valve fine, sans prolapsus évident et sans fente, les septums interventriculaire et interauriculaire sont intacts avec une bonne fonction du VG, au niveau des gros vaisseaux il n'y a pas de lésion obstructive avec un bulbe aortique dilaté de 20 mm, l'aorte ascendante de 12 mm, l'anneau aortique de 12 mm, l'artère pulmonaire droite proximale de 6 mm et distale de 9 mm.

Au terme de l'examen clinique et de l'échocardiographie, un bilan biologique englobant le dosage de la TSH, la calcémie, la natrémie, la kaliémie, la fonction rénale, et un prélèvement sanguin pour confirmation génétique du SWB, a été demandé pour la prochaine consultation prévue l'année suivante.

OBSERVATION N 3

Il s'agit de la fille B.S, âgée à son admission dans notre formation de 2 ans, née en 2005, issue d'un mariage non consanguin, originaire et habitante Agadir, 3^{ème} d'une fratrie de 3, son frère âgé de 10 ans et sa sœur âgée de 7 ans ne présentent aucune anomalie.

Les antécédents familiaux sont sans particularités, la grossesse et l'accouchement se sont déroulés normalement sans complications notables.

A la naissance, la patiente présente une légère dysmorphie faciale évoquant le SWB notamment une racine du nez aplatie avec extrémités bulbeuses, une grande bouche, une lèvre inférieure large et éversée avec un long philtrum.

Au cours des premiers mois, la patiente a présenté des troubles du sommeil, des épisodes de constipation et de vomissement. Devant cette symptomatologie, la patiente a été référée dans notre formation pour une éventuelle prise en charge et confirmation génétique du SWB.

L'analyse cytogénétique par la FISH a confirmé le diagnostic du SWB par la présence d'une microdélétion du 7q11.23

Arrivée à notre formation à l'âge de 1 an, la patiente a bénéficié d'un examen cardio-vasculaire qui a objectivé un souffle latéro-sternal rude et assez intense et un souffle d'insuffisance aortique.

Au terme de l'examen clinique, on a réalisé un ECG qui a montré une HVG avec trouble de repolarisation, une radiographie thoracique qui a montré une cardiomégalie V1.

L'échographie cardiaque a montré une sténose aortique supra-avalvulaire serrée englobant la coronaire gauche dont le diamètre est à 8 mm, une HVG et une sténose pulmonaire modérée.

6 mois après, l'échocardiographie de contrôle a montré une aggravation de la SASV avec un diamètre de 7,4 mm (8mm au début), d'où l'indication d'une cure chirurgicale.

Opérée alors le 04/07/07 par le Pr Kretman du CHU de Marseille à l'hôpital Cheikh Zaid à Rabat, la patiente a bénéficié sous CEC de la reconstruction de l'aorte ascendante et la mise en place d'un patch d'élargissement sur le tronc coronaire gauche. Pendant l'induction elle a présenté 3 arrêts cardiaques, récupérés après le massage cardiaque externe et les moyens de réanimations nécessaires.

L'échographie cardiaque post opératoire a montré une bonne amélioration des différents paramètres échographiques, en particulier il n'ya pas de gradient significatif aortique celui-ci ne dépassant pas 2, 2 m/s avec une fuite aortique minime.

La patiente a été vue tout les 3 mois pendant la 1^{ère} année, puis chaque 6 mois la 2^{ème} année puis tous les ans.

L'examen général du 02/04/2009, trouve un poids à 13 kg, la taille à 99 cm (-1 DS), un pouls à 91 bpm et une SaO2 à 99%. L'écho-cœur de contrôle a montré une légère accélération sur l'aorte ascendante ne dépassant pas 2,2 m/s, une fuite aortique minime centrale avec une légère accélération sur l'isthme aortique de 2 m/s et une sténose modérée de l'artère pulmonaire droite.

Le suivi de la malade durant l'année 2009 et jusqu'au mois 08/2010 était marqué sur le plan clinique par l'existence d'un souffle de sténose pulmonaire irradiant vers le dos avec un poids de 16 Kg, une taille de 105 cm, un pouls de 90 bpm, une TA normale au niveau des MIG et MSG et une bonne saturation à l'air ambiant. Sur le plan échographique, on note une très légère accélération sur l'isthme aortique de 2,3 m/s (2 m/s au cours du mois 04/2009) avec une réduction

du calibre de l'artère pulmonaire droite sur sa partie distale 5-6 mm de même que l'artère pulmonaire gauche.

L'évolution au cours de l'année 2011 a été marquée par l'apparition d'une HTA chiffrée à 150/90 au niveau des MIG et MSG et une réduction plus importante du calibre de l'artère pulmonaire droite sur sa partie distale qui est devenue de 4 mm (5-6 mm au début) échographiquement.

Vu l'HTA, un angioscanner a été demandé pour mieux visualiser les artères rénales mais il n'a pas été fait.

La dernière consultation de la patiente était en mois 04/2012. La TA était normal (110/70 mmHg au niveau du MIG et 100/60 mmHg au niveau du MSG). L'échographie cardiaque était stationnaire sans HVG.

Un Holter tensionnel a été prévu pour la prochaine consultation l'année suivante.

A noter que la patiente présente un retard psychomoteur et des problèmes de dentitions, avec un retard statural.

Sur le plan cognitif et comportemental, la patiente est sociale, affective, joyeuse tout le temps, aime la musique et sensible aux bruits, le tout est associé à un retard cognitif et un langage préservé.

OBSERVATION N 4

Il s'agit de l'enfant B.M, âgé à son admission de 5 ans, né en 2004, issue d'un mariage non consanguin, originaire et habitant Sefrou.

Les antécédents familiaux étaient sans particularité. La grossesse et l'accouchement se sont déroulés normalement.

Le patient a été référé par le professeur K.Ouldim pour suspicion du SWB: la racine du nez aplatie avec extrémités bulbeuses, les joues pleines et la lèvre inférieure éversée avec une bonne acquisition verbale et une bonne mémoire.

Arrivé à notre formation le 29/05/2009, le patient avait un poids de 11 Kg, une taille de 105 cm (-1 DS), un pouls de 90 bpm et une TA de 130/60 mmHg au niveau des MIG et MSG. Il a bénéficié d'un examen somatique complet dont l'examen cardio-vasculaire était sans particularité.

Une échographie cardiaque a été réalisée le jour même a montré une bonne fonction du VG, les septums interventriculaire et interauriculaire sont intacts, sans HVD ni HVG, au niveau des gros vaisseaux, il n'y a pas de lésion obstructive au niveau de l'artère pulmonaire droite ou gauche ni de coarctation de l'aorte.

Une recherche de la microdélétion spécifique du SWB a été prévue mais non réalisée, parce que le patient a été perdu de vue depuis cette consultation.

OBSERVATION N 5

Il s'agit de la fille J.M, âgée à son admission dans notre formation de 10 ans, née en 2001, issue d'un mariage non consanguin, originaire et habitante Taourirt, 3^{ème} d'une fratrie de 3. Ses deux frères âgés respectivement de 15 ans et 7 ans, sont sains et ne présentent aucune pathologie notable.

Elle a comme antécédents familiaux, un avortement spontané de la maman au 3^{ème} mois de grossesse.

Au cours de la grossesse, la mère a présenté un épisode d'infection urinaire avec l'existence des varices utérines. L'accouchement était prématuré à 8 mois, médicalisé, par voie basse avec un poids à la naissance de 2900 kg et un cri immédiat.

Au cours de la période néonatale, la patiente avait présenté des épisodes de vomissement chronique, de constipation et des douleurs abdominales. L'acquisition de la parole et de la marche était à l'âge de 3 ans.

Elle présente une stagnation pondérale et staturale, ce qui a motivé la famille à consulter dans notre formation pour une éventuelle prise en charge en 2010.

La patiente présente un faciès d'elfe caractéristique fait d'un visage triangulaire, d'une racine du nez aplatie avec extrémités bulbeuses, d'une grande bouche, d'une lèvre inférieure éversée et large et d'un épicanthus avec un iris stellaire.

L'examen général trouve une fille en assez bon état général avec un poids de 25 kg (-1 DS), une taille de 132 cm et une TA élevée chiffrée à 160/100 mmHg au niveau des MIG et MSG. L'examen somatique dont l'examen cardio-vasculaire était sans particularité.

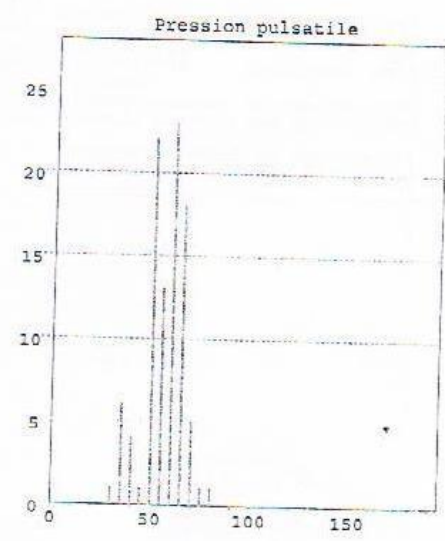
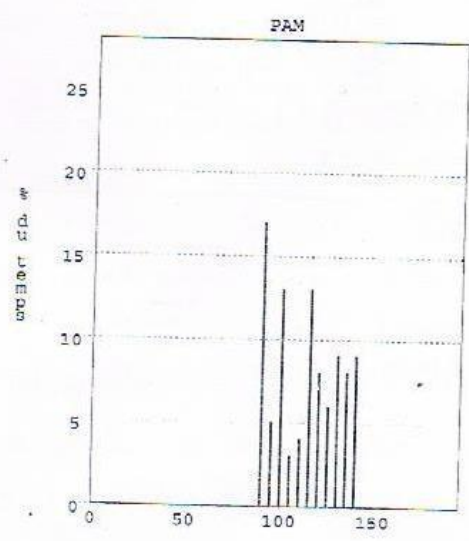
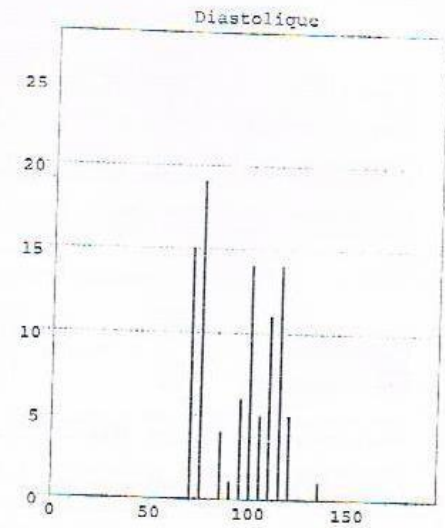
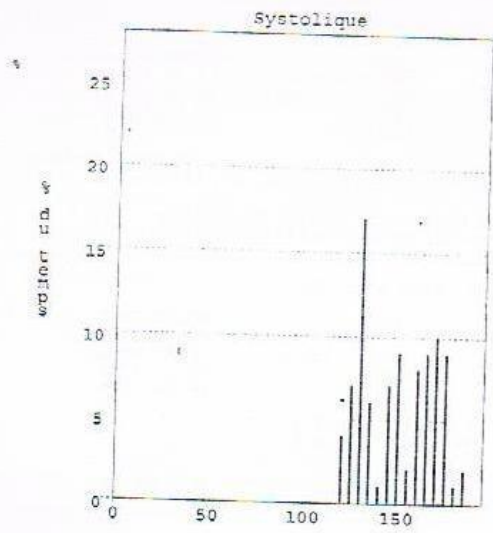
Devant cette symptomatologie, une échographie cardiaque a été réalisée et qui a montré une HVG modérée à sévère, une insuffisance aortique sans obstacle sur

toute l'arbre aortique, sans sténose pulmonaire avec une valve dysplasique et fuite mitrale minime.

Une analyse cytogénétique par la technique de RHC a été réalisé le 30/06/2010, qui a montré une absence d'anomalie chromosomique sur toutes les mitoses observées dans la limite de la résolution du caryotype métaphasique. Puis la technique d'hybridation in situ en fluorescence faite le 31/12/2010 a confirmé le diagnostic du SWB par la présence d'une délétion du 7q11.23 dans 3 mitoses et 100 noyaux.

Au total, on est devant un tableau de SWB + HTA. Un bilan étiologique et de retentissement était demandé :

- Une échographie doppler des artères rénales et de l'aorte abdominale était normale
- La fonction rénale était normal (urée = 0,19 g/l ; créatinine = 6,24 mg/l)
- La natrémie, la calcémie et la kaliémie étaient normales (Na⁺=140 mmol/l ; Ca²⁺=99 mg/l, K⁺ = 4 mmol/l)
- La troponine Ic < 0,01 µg/l
- Le dosage d'aldostérone était normal
- La rénine active à 19,6 ng/l
- La TSH us revenue normale
- L'examen ophtalmologique était sans particularité
- Holter tensionnel montre une HTA notable type D1



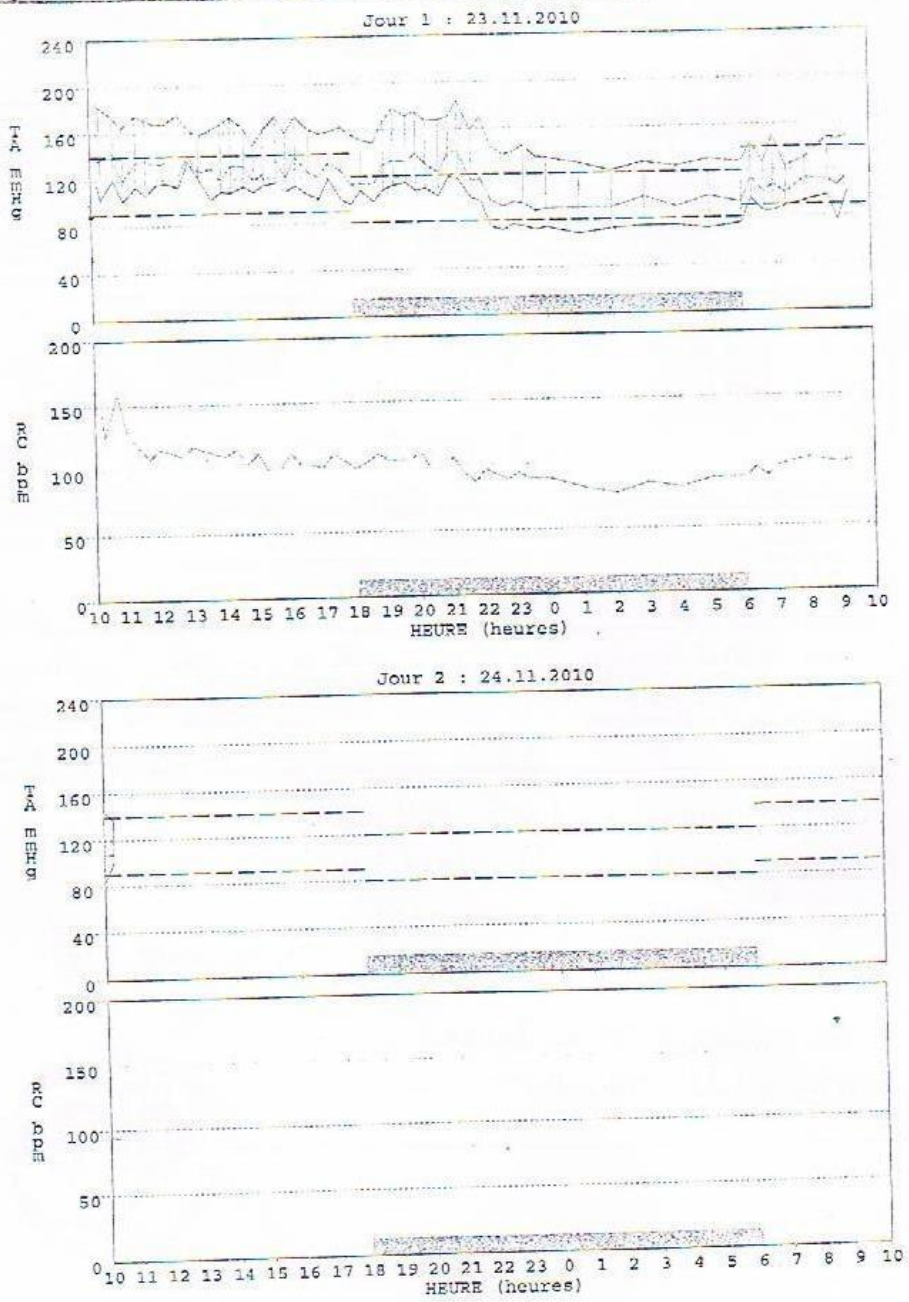


Figure 1- Holter tensionnel de la patiente montrant une HTA de type D1

La patiente était mise alors sous β - bloquant + IC (loxen 20 mg) + lasilix.

Dans le cadre du suivi de la maladie, la patiente a consulté le 31/01/2011, l'examen était sans particularité avec une stabilisation de la TA qui était de 130/70 mmHg au niveau des MIG et MSG. La décision était de mettre la fille sous loxen LP 50 mg + zotral + lasilix, mais elle a présenté des pics tensionnel qui varient entre 140-120/ 100-80 mmHg après changement du loxen 20 mg par le loxen LP 50 mg, donc une reprise de Loxen 20 mg était nécessaire.

Durant l'année 2012, la TA était stable sous la trithérapie précédente ainsi que l'écho-cœur restait stationnaire.

Une consultation de contrôle est prévue l'année prochaine en alternance avec son médecin traitant à Taourirt.

Par ailleurs, la malade présente un retard staturo-pondéral, et un profil cognitif et comportemental particulier englobant une hypersociabilité, une irritabilité, une affectivité et des dispositions pour la musique avec un retard mental et scolaire associés.

OBSERVATION N 6

Il s'agit de la fille A.F, âgée à son admission de 4 ans, née le 29/12/2005, issue d'un mariage non consanguin, 2^{ème} d'une fratrie de 2, son frère ne présente aucune pathologie notable, originaire et habitante Fès.

Les antécédents familiaux étaient sans particularité. La grossesse et l'accouchement se sont déroulés normalement, aucun problème n'a été signalé.

A l'âge de 4 ans, la patiente a consulté dans notre formation pour une dyspnée.

L'examen général trouve une fille consciente, apyrétique, en assez bon état général avec un poids de 14 kg (- 1 DS), une taille de 94 cm (normale), une saturation à l'air ambiant de 97%, un pouls à 105 bpm avec une HTA importante.

Elle présente également une dysmorphie faciale rappelant le syndrome de Williams Beuren notamment une racine du nez aplatie avec extrémités bulbeuses, une grande bouche, une lèvre inférieure éversée et un long philtrum.

La patiente a bénéficié alors d'un examen somatique complet dont l'examen cardio-vasculaire, qui a objectivé un souffle systolique au niveau du foyer aortique irradiant dans le dos.

Devant cette symptomatologie, on a réalisé un ECG qui a montré des troubles de conduction sinusal et un bloc de branche droit incomplet, avec une cardiomégalie découverte sur la radiographie thoracique.

Au terme de ce bilan, une échographie cardiaque a été faite le mois 02/2009, qui a montré une hypoplasie longue de l'isthme aortique avec des collatérales. Un angioscanner thoracique a été demandé et a objectivé la présence d'une sténose aortique isthmique située en aval de l'ostium de l'artère sous clavière gauche, cette sténose est régulière et s'étend sur 8 mm, elle réduit 50% de la lumière aortique, le

tronc et les 2 artères pulmonaires ne présentent pas d'anomalie. Donc il s'agit d'une coarctation de l'aorte.

Sur le plan génétique, le SWB a été confirmé par la technique de FISH, par la présence d'une microdélétion au niveau du 7q11.23.

Opérée le 19/02/2009 à l'hôpital Cheikh Zaid à rabat, la malade a bénéficié d'une large dissection de la crosse de l'aorte et de l'aorte thoracique descendante avec une résection du segment pathologique de l'aorte thoracique sur environ 1 cm, puis après la mobilisation de cette dernière, une anastomose termino-latérale entre l'aorte distale et l'aorte proximale a été réalisé. A noter que l'examen de la pièce en per opératoire a révélé une obstruction totale de la lumière aortique.

Les suites post opératoire étaient simples, une kinésithérapie respiratoire a été faite lors de son séjour à l'hôpital. Elle est sortie 6 jours après son hospitalisation sous Lopril ½ comprimé * 3/jours.

Arrivée à notre service le 14/03/2009, la patiente était consciente, stable sur le plan hémodynamique, en bon état général, avec un poids à 14 kg, une taille à 94 cm, une fréquence cardiaque à 100 bpm, une TA à 94/57 mmHg au niveau du MSD et 77/40 au niveau du MID avec des pouls périphériques présents et symétriques au niveau des 4 membres. Une écho-cœur a été faite le jour même dans notre service qui a montré une légère hypertrophie et dilatation du VG, avec la présence d'un gradient isthmique assez important et un discret prolongement diastolique sur une zone très limitée (7 mm), une $V = 3,3$ m/s soit un gradient de 45 mmHg avec l'existence d'une dilatation post sténotique de 16 mm.

Au cours de la surveillance durant les années 2010, 2011 et 2012, la patiente était en bon état général, sans aucun signes fonctionnels notamment pas de malaise, pas de douleurs thoraciques, pas de dyspnée et pas de signes d'insuffisance cardiaque droit. L'auscultation cardiaque était sans particularité avec

une stabilisation de la TA qui a varié entre 110-90/60-57 mmHg au niveau du MSG et 80-85/50-54 mmHg au niveau du MIG. L'échographie était également stationnaire avec une $V = 3 \text{ m/s}$ ($3,3 \text{ m/s}$ en post opératoire), donc une dilatation a été proposée.

Par ailleurs, la fille ne présente pas de retard mental ni de retard psychomoteur.

La fillette sera vue chaque année.

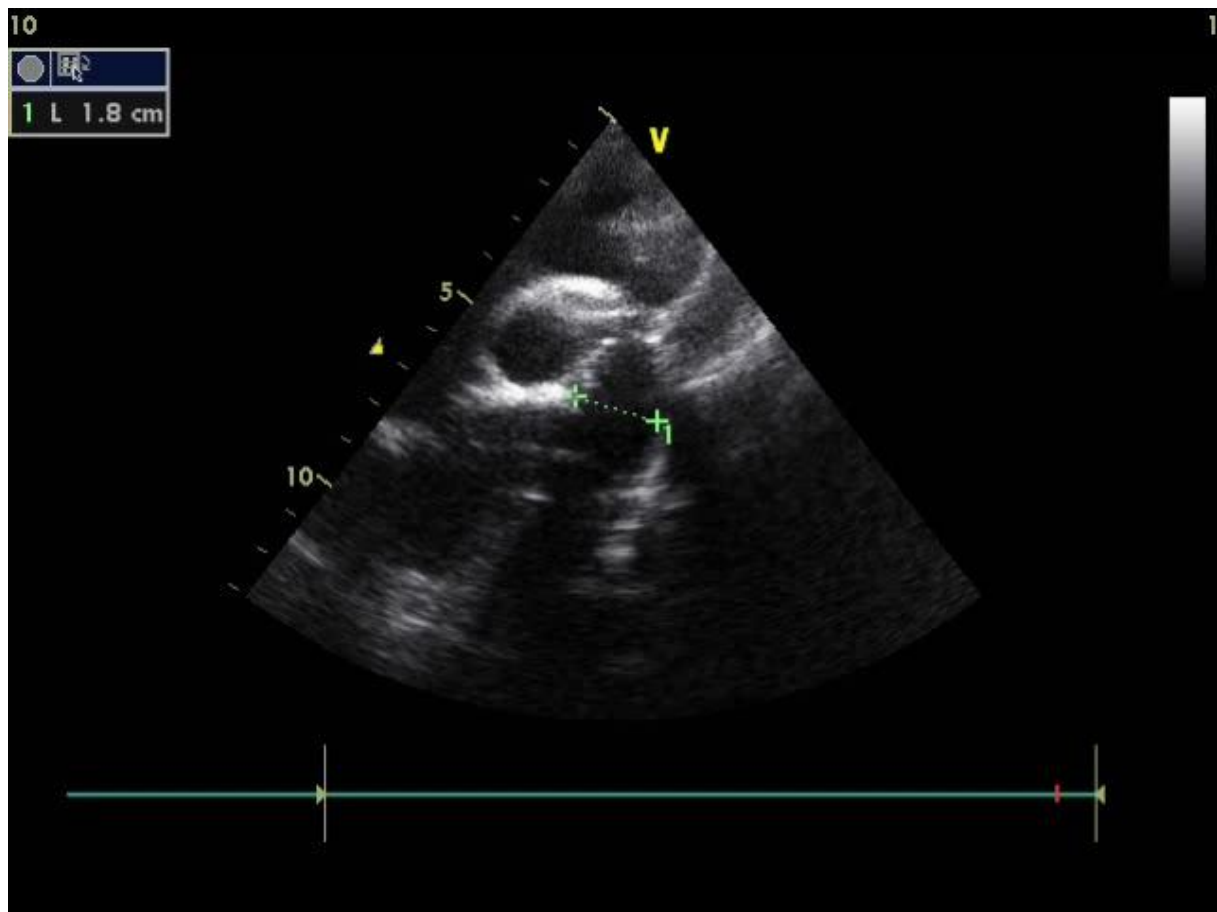


Figure 2- Image échographique montrant une coarctation isthmique (unité cardio-pédiatrie au CHU Hassan II- Fès)

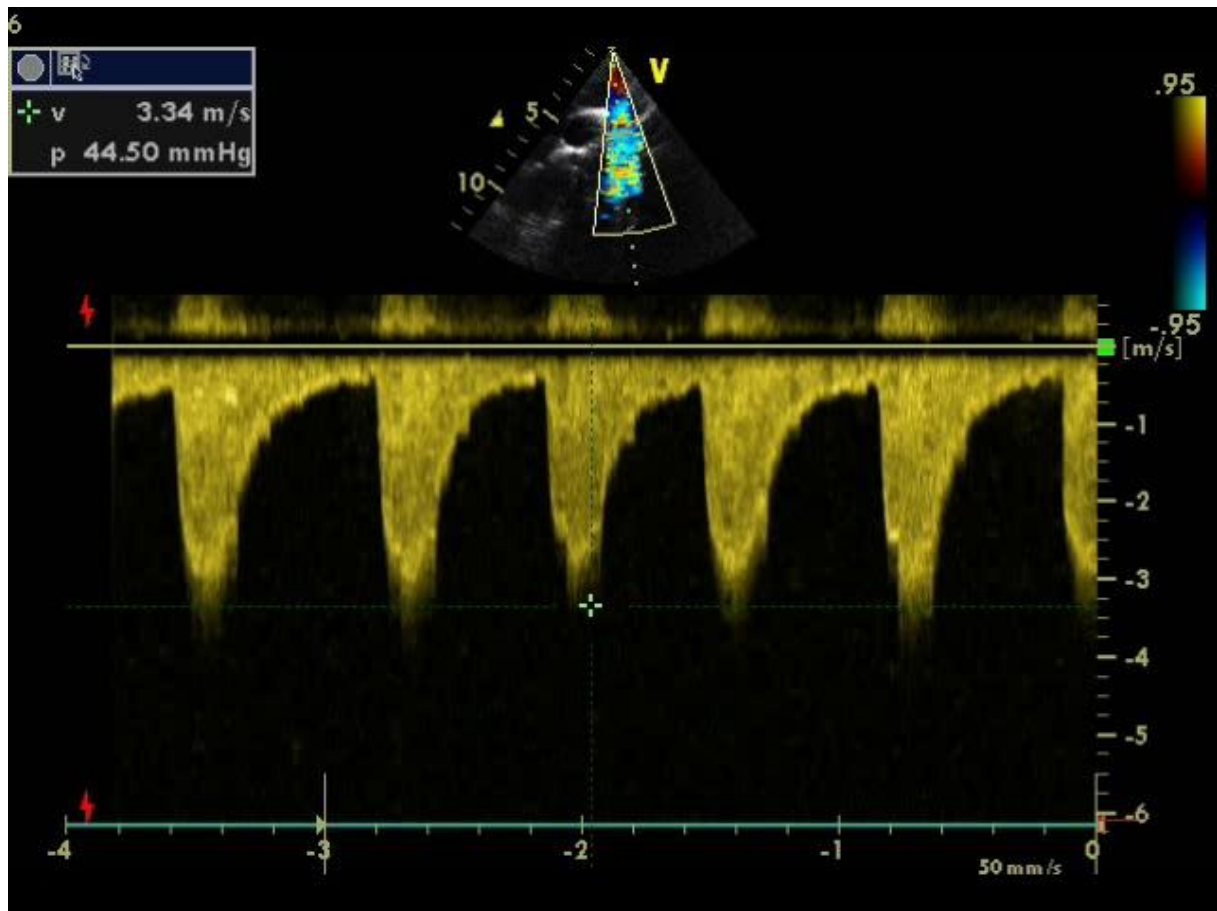


Figure 3- flux de coarctation doppler pulsé (unité cardio-pédiatrie au CHU Hassan

II- Fès)

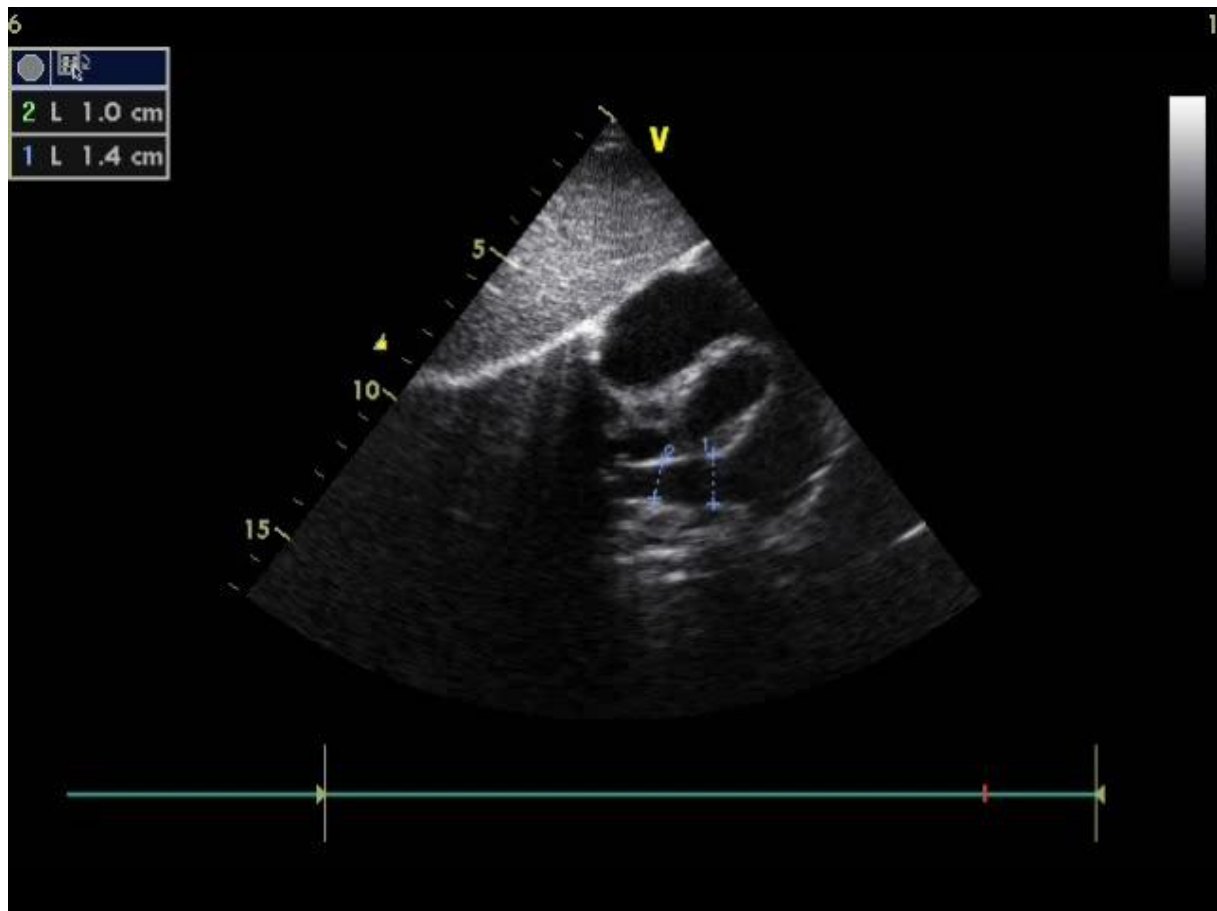


Figure 4- image échographique montrant une réduction progressive de l'artère pulmonaire droite (unité de cardio-pédiatrie au CHU Hassan II Fès)

Tableau récapitulatif des manifestations cliniques observées chez nos patients

	Cas 1	Cas 2	Cas 3	Cas 4	Cas 5	Cas 6
Visage d'elfe	+	+	+	+	+	+
Troubles digestifs	-	-	Constipation vomissement	-	Constipation Vomissement Douleurs abdominales	-
Troubles de dentition	-	-	+	-	-	-
HTA	-	-	+	-	+	+
Retard statural	+	-	+	-	-	-
Retard pondéral	+	+	-	+	+	+
Retard psychomoteur	-	+	+	-	-	-
Anomalie ophtalmologiques	-	-	-	-	Iris stellaire	-
Profil comportemental et cognitif	-	-	Hypersociabilité Joyeux Sensibilité aux bruits Disposition pour la musique Retard cognitif Langage préservé	-	Hypersociabilité Joyeux Sensibilité aux bruits Disposition pour la musique Retard mental Retard scolaire	-

Tableau récapitulatif des données de l'examen cardio-vasculaire de nos malades

	Examen cardio-vasculaire
Cas 1	Souffle latéro sternal gauche Souffle sus sternal Souffle systolique au niveau du foyer mitral
Cas 2	Souffle systolique 3/6 en parasternal gauche
Cas 3	Souffle latéro-sternal gauche rude et assez intense, Souffle diastolique au niveau du foyer aortique
Cas 4	Examen cardio-vasculaire normal
Cas 5	Examen cardio-vasculaire normal
Cas 6	Souffle systolique au niveau du foyer aortique irradiant dans le dos

Tableau récapitulatif des données de l'échographie cardiaques de nos patients

	Cas 1	Cas 2	Cas 3	Cas 4	Cas 5	Cas 6
SASV	-	-	+	-	-	-
Sténose pulmonaire	+	-	+	-	-	-
Coarctation de l'aorte	-	-	-	-	-	+
Fonction du VG	Bonne	Bonne	Altérée	Bonne	Altérée	Altérée
Septum interventriculaire	Intact	Intact	Intact	Intact	Intact	Intact
Septum interauriculaire	Intact	Intact	Intact	Intact	Intact	Intact
HVG	-	-	+	-	+	+
HVD	-	-	-	-	-	-
Fuite mitrale	-	+	-	-	+	-
Fuite aortique	-	-	+	-	+	-

DISCUSSION

HISTORIQUE

En 1961, le cardiologue néo-zélandais Williams attirait l'attention sur quatre enfants présentant un syndrome associant une sténose aortique supra valvulaire, un retard mental à une dysmorphie caractéristique, le "faciès d'elfe".

En 1962 puis en 1964, le cardiologue pédiatre allemand Beuren complétait cette description par des anomalies dentaires et la présence de sténoses de l'arbre pulmonaire. Depuis, ce syndrome est appelé le syndrome de Williams-Beuren ou le syndrome de Williams (SWB).

Le Dr WILLIAMS a publié un premier article dans la revue « Circulation » en 1961 suivi en 1962 par le Dr BEUREN dans la même revue : « sténose aortique supra valvulaire en association avec retard des acquisitions et une apparence faciale un peu particulière »

On retrouve dans la littérature des auteurs qui, déjà, parlaient de cette maladie. La sténose aortique supra valvulaire a été décrite pour la première fois en 1842 par Chevers. Elle a été dénommée en 1930 par Mencarelli, et individualisée en 1959 par Sissman, qui pensait qu'il s'agissait d'un désordre familial.

En 1993, Ewart et al. ont mis en évidence l'anomalie génétique impliquée dans le SWB : il s'agit d'une microdélétion submicroscopique située dans la région q11.23 d'un des chromosomes 7.

1-Diagnostic clinique

1.1- Introduction

Les principales anomalies décrites sont présentes de façon isolée ou associée, de plus, il est important de noter que tous les symptômes sont inconstants.

Pour en faciliter la description et afin de mieux refléter les stades évolutifs de cette affection, deux périodes seront distinguées de façon arbitraire :

Une première période s'étendant de la naissance à l'âge de deux ans, essentiellement marquée par un retard de croissance, une pathologie cardiaque et des troubles du caractère,

Une deuxième période au-delà de l'âge de deux ans, pendant laquelle vont apparaître les diverses anomalies morphologique.

1.2- De la naissance a deux ans

1.2.1- Période péri et néonatale

▼ Grossesse

Les mères portant un fœtus atteint du SWB ont une grossesse sans problème apparent. Toutefois, l'étude des caractéristiques intra-utérines du fœtus dévoile un retard de croissance. L'accouchement se déroule dans la plupart des cas sans incident.

En 1996, Perez-Jurado dans une série de 65 patients précise que 86 % sont nés à terme, 4,6 % prématurés et 9,3 % après le terme, par contre dans notre étude un patient sur 6 est prématuré, un autre est né après le terme et 4 ont été à terme.

▼ Caractéristiques à la naissance

A la naissance, les nouveau-nés pèsent en moyenne 2760g, et présentent un retard de croissance harmonieux, c'est-à-dire qu'il concerne à la fois le poids, la taille et le périmètre crânien. Les premiers jours du nourrisson sont marqués par une hypotonie pouvant aller jusqu'à la léthargie, nécessitant une alimentation par gavage gastrique, l'allaitement est également difficile. [1]

Les anomalies sont résumées dans le tableau ci-dessous issu d'une étude de Morris portant sur 42 nourrissons. On notera la forte prévalence des anomalies cardiaques. [2]

Tableau 1- Problèmes médicaux chez les nourrissons atteints du SWB selon Morris

SYMPTOMES	INCIDENCES	
	Nombre	Fréquence
Difficultés à s'alimenter	30/42	71%
Mauvaise prise du poids	34/42	81%
Vomissement	17/42	40%
Constipation	18/42	43%
Coliques	28/42	67%
Otites moyenne chronique	16/42	38%
Hypercalcémie	04/42	67%
Maladie cardiaque congénitale	33/42	79%
Hernie inguinale	06/42	14%
Hernie ombilicale	16/42	38%

Selon notre étude 2 patients sur 6 avaient des troubles digestifs type constipation, vomissement et douleurs abdominales, avec un cas de cardiopathie congénitale. Aucun cas d'hypercalcémie, d'otite moyenne chronique, d'hernie inguinale ou ombilicale n'a été rapporté.

1.2.2- Les premiers mois

Pendant les premiers mois voire les deux premières années, la plupart des enfants va être confrontée à des problèmes digestifs notamment les vomissements, le refus de se nourrir, la constipation et les coliques. [2]

En 2000, il a été rapporté un cas de reflux gastro-œsophagien compliqué d'œsophagite chez un nouveau-né .Ce jeune enfant a dû être alimenté par sonde gastrique jusqu'à un mois en complément des biberons [3] .Les problèmes digestifs disparaîtront avec l'âge.

Une stagnation staturo-pondérale est observée.

Les nourrissons qui étaient hypotoniques dans un premier temps vont devenir peu à peu hyperactifs.

Ces enfants pleurent beaucoup et sont difficiles à calmer. Ceci peut être en partie expliqué par un sommeil précaire et une hypersensibilité aux bruits (moteurs, détonations, appareils électriques, ...). De plus, ils sont extrêmement sensibles aux changements de position. Les troubles vestibulaires sont majeurs, d'où la nécessité d'un nursing adapté. Tout changement de position doit être effectué avec douceur.

Ces jeunes enfants vont accéder difficilement à l'autonomie et requièrent une attention soutenue de la part de ceux qui s'occupent d'eux.

La station assise est acquise vers l'âge de 13 mois (VN : 6 à 9 mois) et la marche vers 28 mois (VN : 12 mois)

Dans la petite enfance, la symptomatologie cardiovasculaire du syndrome reste discrète. La cardiopathie est découverte [4] :

- ✓ Avant 1 mois : 23 %,
- ✓ Avant 1 an : 65 %,
- ✓ Avant 3 ans : 88 %,
- ✓ Avant 10 ans : 96 %.

Le plus souvent, c'est la découverte d'un souffle cardiaque qui révèle la maladie. D'autres anomalies sont présentes :

- ✓ Hernies ombilicales ou inguinales, nécessitant une intervention chirurgicale.
- ✓ Otites moyennes pouvant devenir chroniques.
- ✓ Hypercalcémie transitoire pouvant être à l'origine des troubles digestifs et de l'hypotonie.

Hypercalcémie

Dans les premiers mois, on note une hypercalcémie transitoire pouvant être absente. Elle peut être très rarement persistante ou récidivante.

Avant de découvrir l'origine génétique du syndrome, de nombreux chercheurs avaient émis l'hypothèse d'une origine métabolique du SWB, en rapprochant sa symptomatologie à celle de l'hypercalcémie idiopathique infantile de Schlesinger Fanconi. En effet, les symptômes de cette maladie sont similaires à ceux rencontrés dans le SWB :

- ✓ Vomissement, constipation, irritabilité chez les nourrissons,
- ✓ Constipation, maladie ulcéreuse et incontinence chez les adultes.

Dans l'étude de Vernant à partir de 55 individus, 87,2 % avaient une calcémie normale. Seuls, 12,8 % présentaient une hypercalcémie. Dans notre série aucun cas d'hypercalcémie n'a été observé.

La présence de calcifications ectopiques ou de l'aorte abdominale, de néphrocalcinose et d'hypercalciurie chez quelques patients montre que parfois les anomalies du métabolisme du calcium n'ont pas disparu.

La corrélation du désordre phosphocalcique et de certaines manifestations cliniques est inconnue.

Le traitement consiste en un régime pauvre en calcium. La supplémentation habituelle en vitamine D n'est pas donnée jusqu'à la régression spontanée de l'hypercalcémie, entre 18 mois et 2 ans. [5]

1.2.3-Après deux ans

A ce stade, les anomalies étudiées précédemment se précisent ou disparaissent alors que d'autres vont se révéler progressivement et successivement.

Tableau 2 - Problèmes médicaux chez les enfants atteints du SWB [2]

Système organique atteint	Symptômes	Incidence	
		nombre	Fréquence
Nerveux	Retard du développement et de l'apprentissage	36/42	97%
	Trouble de l'attention	Commun	
Oculaire	Strabisme	21/42	50%
	Hypermétropie	10/42	24%
Auditif	Otite chronique	18/42	43%
Dentaire	Hypoplasie de l'émail	20/42	48%
	Microdontie	23/42	55%
	Malocclusion	36/42	85%
Cardiovasculaire	Maladie cardiaque congénitale	32/42	79%
	Sténose aortique supra valvulaire	27/42	64%
	Sténose pulmonaire	10/42	24%
	Communication inter ventriculaire	5/42	12%
	Canal artériel persistant	2/42	5%
	HTA	7/42	17%
Génito-urinaire	Anomalies rénales	-	-
	Enurésie	22/42	52%
Gastro-intestinal	Constipation	18/42	43%
Locomoteur	Limitation des articulations	21/42	50%
	Cyphose	9/42	21%
	Lordose	16/42	38%
	scoliose	5/42	12%
	Démarche maladroite	25/42	60%

1.3- Syndrome dystrophique

1.3.1- Allure générale

Les individus sont de petite taille, ont un bassin étroit, un abdomen en avant et des fesses "peu rebondies". Ils ont un long cou et des épaules tombantes. Le tissu sous-cutané est peu abondant. Leur démarche est reconnaissable.

1.3.2- le faciès d'elfe

Les enfants porteurs du syndrome présentent un visage caractéristique, appelé visage d'elfe.

L'apparence du visage évolue avec l'âge. Chez les nourrissons, les caractéristiques physiques du SWB restent discrètes. Le visage est rond avec un front large, haut et bombé, un œdème périorbitaire, une fente palpébrale étroite, un iris en forme d'étoile, une racine du nez aplatie avec extrémité bulbeuse, des joues pleines, une grande bouche avec lèvre inférieure large et éversée, un long philtrum et des grandes oreilles décollées d'implantation basse.

Avec l'âge, le visage devient plus étroit, les traits plus grossiers, et la perte du tissu sous cutané peut conduire a un aspect décharné. Ils ont un long cou avec à l'âge adulte l'os hyoïde proéminent. [1,6]



Figure 5 - Image montrant les caractéristiques faciales du SWB : front élargi, yeux écartés, antéversion des narines et épatement du nez, grosses lèvres éversées, large bouche et philtrum long (patients du CHU-HASSAN II FES)

1.4- Retard de croissance et pré puberté

1.4.1- Stature

Pankau en 1992 et Partsch en 1999 ont étudié la croissance chez respectivement 165 et 244 individus porteurs du SWB. Ils décrivent une croissance stéréotypée.

Tableau 3 - Taille des SWB à la naissance et à 18 ans (Pankau 1992, Partsch 1999)

	Etude de Pankau		Etude de Partsch
A la naissance	Filles avec SWB	48,2 ± 2,6	48,3 ± 3,1
Filles population témoin	51,6±2,2		
Garçons avec SWB	49,0 ± 3,0	48,3 ± 2,9	
Garçons population témoin	51,8 ± 1,9		
A 18 ans	Filles avec SWB	156,5 ± 7,4	153,1 ± 4,0
Filles population témoin	167,0 ± 5,1		
Garçons avec SWB	167,1 ± 8,6	168,2 ± 13,7	
Garçons population témoin	179,9 ± 6,4		

La taille à la naissance est inférieure à la normale. Le déficit s'accélère durant les deux premières années de vie. Jusqu'à l'âge de neuf ans chez les filles, et onze chez les garçons, la croissance suit le 3^{ème} percentile.

Deux cas de retard statural sur 6 ont été observés dans notre étude.

Un pic de croissance pubertaire existe mais est anticipé de une à deux années.

La maturation squelettique progresse conformément à l'âge dans les deux sexes.

La taille adulte est dans 70 % des cas inférieure de trois percentiles par rapport à celle attendue en observant les parents. [7,8]

La croissance de la tête semble suivre le même modèle que la croissance somatique. La circonférence crânienne est en-dessous du 2^{ème} percentile pour les quatre premières années et du 25^{ème} après. La taille de la tête n'est pas corrélée au quotient intellectuel mais elle est habituellement proportionnelle à la taille [2]

1.4.2- Retard de croissance pondérale

A la naissance, le poids est en moyenne de 2830 g alors que la normale est de 3300 g. [7]

Il présente une grande hétérogénéité parmi les adultes. Il varie entre le 95^{ème} percentile et en dessous du 3^{ème} percentile. Néanmoins, la silhouette habituelle est celle d'une personne maigre volontiers musclée [9].

Morris en 1990 évoque des cas d'obésité avec des pathologies relatives à la surcharge pondérale, des cholécystites et des diabètes non insulinodépendance. [10]

Dans notre série, 5 cas sur 6 avaient un retard de croissance pondérale entre -1DS et -2DS.

1.4.3- Pré- puberté

En 1999, Partsch a défini deux groupes parmi les filles porteuses du SWB : un groupe avec une puberté précoce (neuf ans) et un autre avec une puberté "retardée" (onze ans).

Les menstruations apparaissent à $10,4 \pm 1,4$ ans dans le premier groupe et à $12,6 \pm 1,3$ ans dans le second. Quelques jeunes filles présentent une vraie puberté précoce avec des menstruations qui apparaissent avant leur neuvième anniversaire. [8]

Douchi présente le cas d'une enfant qui, à cinq ans et demi, commence à montrer des signes de puberté précoce, marqué par le développement de la poitrine et des poils pubiens, alors qu'ils ne devraient survenir pas avant l'âge de neuf ans. Ses premières règles sont apparues à huit ans et demi, au lieu de treize ans normalement. Ses cycles menstruels sont réguliers.

Son âge osseux correspond à une enfant de quatorze ans [11].

1.4.4- Etiologies

La déficience de la croissance dans les premières années pourrait résulter du faible apport en calories, par difficulté à s'alimenter, et des besoins métaboliques importants [6].

Une autre explication possible est l'apparition précoce de la puberté. En effet, le gain de poids et la croissance s'améliorent dans l'enfance. Cependant la taille adulte est inférieure à la normale. Une pré- puberté avec apparition des règles dès huit ans et demi stopperait la croissance avant son terme. Cependant, beaucoup ont une puberté normale, mais sa durée est inférieure à la normale.

L'enraidissement progressif des articulations favorise aussi cette petite stature. Les contractures au niveau des genoux, des articulations tibio-tarsiennes et des hanches, ainsi que la présence de cyphose ou de lordose contribuent à ce problème.

Des études ont été faites sur une éventuelle anomalie au niveau de l'hormone de croissance. Les résultats ont montré qu'elle n'était pas en cause [12].

En 1996, Perez-Jurado a étudié l'origine génétique du chromosome délété de 65 individus. Parmi les effets quantitatifs et qualitatifs mesurés, un seul est significatif. Il s'agit de l'origine parentale du chromosome délété sur la stature du sujet. Si la délétion est portée par le chromosome maternel, la taille, le poids, et le périmètre crânien sont plus petits. [13]

Deux explications possibles :

- La taille de la délétion d'origine maternelle serait légèrement supérieure affectant un ou plusieurs gènes impliqués dans le contrôle de la croissance.
- Un ou plusieurs gènes de la région délétée favorisant normalement la croissance serait soumis à un contrôle négatif par le chromosome paternel.

1.5- Anomalies dentaires

Les anomalies bucco-dentaires apparaissent plus sévères chez les garçons que chez les filles et peuvent revêtir divers aspects [10] :

- Eruption dentaire (dents de lait, dents définitives) retardée,
- Caries nombreuses,
- Implantation anarchique des dents avec un trouble de l'articulé dentaire, accentué par une rétrognathie.
- Dents réduites à l'état de "bourgeons", en particulier les molaires supérieures et les prémolaires inférieures.
- Dents manquantes
- Racines courtes et fines,
- Malocclusions dentaires, secondaires à la protrusion relative du maxillaire.
- La mastication est perturbée par une arche supérieure trop large alors que l'arche inférieure est trop petite.

Les dents de lait sont petites, irrégulières et espacées. Des agénésies de dents permanentes peuvent concerner 40,5 % des enfants. La coopération pour l'hygiène quotidienne se révélant difficile, la prévalence des caries est augmentée chez ces enfants et les lésions sont parfois associées à une hypoplasie de l'émail .L'éducation à l'hygiène, l'apprentissage aux situations de soins dentaires sont essentiels et doivent se faire en prenant en compte le niveau d'anxiété de l'enfant et de ses capacités cognitives. Cette recommandation est particulièrement pertinente pour les enfants qui présentent une cardiopathie avec risque d'endocardite. [14]

D'après notre étude, un seul enfant sur 6 avait des problèmes de dentition.

1.6- Caractéristiques ophtalmiques

Déjà en 1961, Williams décrivait des vaisseaux rétiniens anormalement tortueux chez ses patients. Par la suite, de nombreux auteurs ont décrit des anomalies oculaires [15,16].

En 1996, Winter a étudié les caractéristiques oculaires de 152 individus.

Tableau 4 - Caractéristiques ophtalmiques du SWB Winter

caractéristiques	Fréquence
Iris bleu	77%
Iris vert	7%
Iris brun	16%
Iris stellaire	74%
Strabisme	54%
hypermétropie	98%
Cataracte	2%
Vaisseaux rétiniens tortueux	22%
Manifestation oculaire d'hypercalcémie	0%

Un cas d'iris étoilé a été observé dans notre étude.

L'existence de ces anomalies oculaires justifie la pratique systématique d'un examen ophtalmologique.

L'iris stellaire est la manifestation ophtalmique la plus caractéristique du SWB. Il s'agit d'un dessin particulier de l'iris en forme d'étoile centré par la pupille, facilement remarqué sur les iris bleus. Ceci pourrait être la conséquence d'une hypoplasie du stroma iridien, d'autres auteurs avancent l'hypothèse d'une absence de la collerette iridienne ou une disposition plus radiaire des trabécules [15].

Sa détection est difficile et fortement influencée par l'expérience de l'examineur, surtout lorsque les yeux sont foncés.

Il existe une nette prédominance de couleurs claires de l'iris chez ces patients.



Figure 6 - Iris étoilé

Deux cas ont été rapportés de l'association d'un kératocône au SWB, qui est du probablement à l'existence d'un phénotype en rapport avec une atteinte du tissu conjonctif. [17]

1.7- Anomalies cardiovasculaires

1.7.1-Généralités

Les anomalies cardiovasculaires sont fréquentes, elles touchent essentiellement les artères de gros calibre avec une atteinte de la média dans laquelle les fibres sont irrégulières, épaisses et divisées, réalisant une dysplasie fibromusculaire anarchique non inflammatoire.

Les anomalies caractéristiques sont la sténose aortique supra- valvulaire (SASV) et les sténoses des branches de l'artère pulmonaire. Une atteinte au niveau cardiaque, avec des valves aortiques ou mitrales défectueuses, des défauts septaux ou une tétralogie de Fallot peuvent être diagnostiqués dès l'enfance [18]. La SASV est caractérisée par un rétrécissement important de l'aorte ascendante juste au-dessus des valves aortiques.

1.7.2- La sténose aortique supravalvulaire

▼ Anatomie pathologique

Sur le plan histologique, les artères de patients atteints de SWB présentent un épaissement de la média résultant d'une augmentation du nombre et des couches de cellules musculaires lisses vasculaires (CMLV), d'une néosynthèse de collagène et de lésions de l'intima, évoluant vers une occlusion de la lumière artérielle [19]. Ces patients ont un déséquilibre du ratio métalloprotéase/inhibiteur métalloprotéase matriciel (MMP-9/TIMP-1) en faveur de la dégradation matricielle, ce qui pourrait faciliter la migration CMLV dans la paroi artérielle et l'hyperplasie néo-intimale observée [20].

Des examens histologiques ont révélé la présence de fibres élastiques fragmentées et désorganisées, avec des CMLV orientées de façon plus aléatoire. Cela contraste avec le haut degré d'organisation régnant normalement dans la paroi artérielle, où le tissu de la média est arrangé en feuillets musculo-élastiques, couches parallèles circonférentielles et concentriques de tissu conjonctif et de CMLV [19].

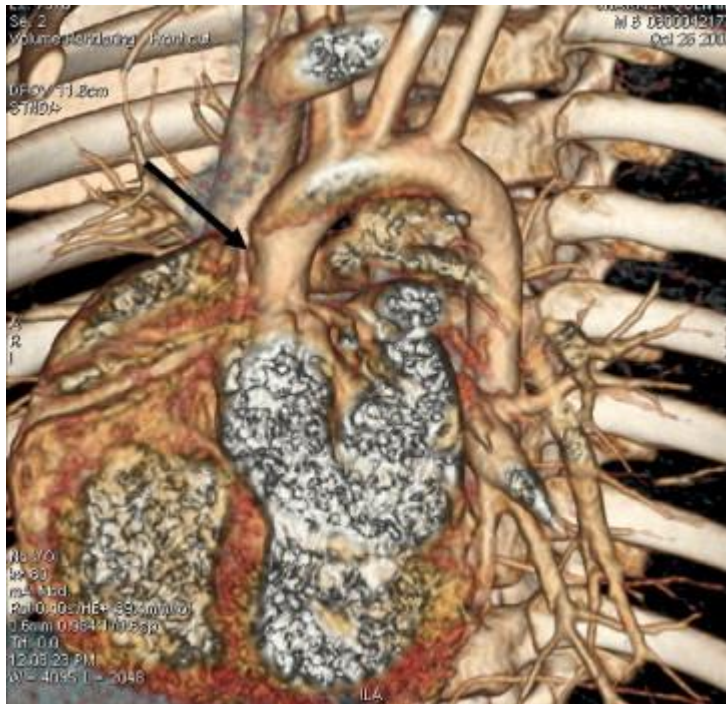


Figure 7- Scanner multi détecteur : reconstruction tridimensionnelle d'une sténose aortique supra valvulaire indiquée par la flèche noire.

▼ Clinique

Au cours de la sténose aortique supra valvulaire on trouve un souffle systolique éjectionnel de base similaire à celui ausculté dans les sténoses valvulaires aortiques, le click éjectionnel est cependant absent. Il est rude, intense si la sténose est serrée avec frémissement palpé sur les vaisseaux du cou et au creux sus sternal. Son siège maximal est latéro-sternal droit.

La pression artérielle du bras gauche peut être plus basse que celle du bras droit, soit par sténose du tronc artériel brachio-céphalique (TABC) ou de l'artère sous clavière droite, soit par augmentation de la pression par effet de jet qui se fait en direction du TABC (effet Coanda) [21]

Dans notre étude, un seul cas avait une SASV dès la naissance révélée par un souffle latéro-sternale gauche avec un souffle d'insuffisance aortique.

▼ Paraclinique

- Éléments électrocardiographiques

Le tracé peut être normal surtout si la sténose est peu serrée. Des troubles de repolarisation peuvent être décelés sur le tracé de repos : segment ST sous dénivélé et onde T diphasique ou négative en V5 V6, parfois simplement onde T plate en V6. Un segment ST sus décalé et une onde T positive en V1 V2 souvent plus précoces que les anomalies observées dans les précordiales gauches. Des signes d'ischémie peuvent être mis en évidence à l'épreuve d'effort : sous décalage de ST en V5 V6.

Des signes d'infarctus du myocarde et en particulier onde Q de nécrose en D1 et AVL doivent être recherchés systématiquement témoignant de l'occlusion de la coronaire gauche. [21]

- Éléments échocardiographiques

L'échographie cardiaque révélant une sténose aortique supra-avalvulaire ou une sténose pulmonaire peut être faite en période néonatale ou dans la petite enfance devant la découverte d'un souffle cardiaque. En l'absence de cardiopathie à révélation précoce, elle est réalisée systématiquement lors du diagnostic de syndrome de Williams-Beuren, le plus souvent entre 3 et 6 ans au moment de la scolarisation maternelle en raison du retard psychomoteur. la pression artérielle doit être mesurée systématiquement.[5]

Elle permet de localiser la sténose et apprécier son retentissement sur la fonction ventriculaire gauche. L'échocardiogramme bidimensionnel distingue la sténose en diaphragme membraneux de la sténose en aspect de sablier. Elle localise également d'éventuelles sténoses des troncs supra-aortiques ou de l'isthme aortique. Elle apprécie le retentissement sur l'épaisseur du ventricule gauche, quand celui-ci est hypertrophié, il témoigne d'une adaptation à la contrainte réalisée par l'obstacle. Une dilatation du ventricule gauche témoigne d'une défaillance de la

fonction myocardique devant l'obstacle. Dans notre série, 3 cas sur 6 avaient une HVG, 2 avaient une fuite mitrale et 2 avaient une fuite aortique et un cas de coarctation de l'aorte.

Des signes d'ischémie myocardique sont aussi à rechercher pouvant être la conséquence coronaire. L'examen Doppler montre les turbulences du flux éjectionnel en regard de la zone rétrécie. Le gradient peut être calculé sur la vélocité du flux à travers l'obstacle si celui-ci est court, l'estimation du gradient est moins précise si l'obstacle est long. En effet, la formule de Bernouilli pour le calcul du gradient ne peut être appliquée dans ce cas. Le gradient systolique moyen est un indice plus fiable que le gradient maximal.

L'échographie vasculaire des gros troncs artériels permet de mesurer l'épaisseur de la couche intima-média qui est significativement supérieur à celle normale de la paroi artérielle. [21]

- Epreuve d'effort

Elle a pour but de faire apparaître les signes caractéristiques du déséquilibre entre la demande myocardique et les possibilités d'apport d'oxygène. Elle n'est pas indiquée dans les formes sévères (gradient supérieur à 50 mm Hg). Dans les formes modérées avec tracé normal au repos, l'apparition d'un sous décalage descendant ou horizontal de ST avec abaissement du point J d'au moins 1 mm a une grande valeur de la gravité de la sténose.

Elle doit être menée avec prudence mais elle est sans danger chez l'enfant et l'adolescent dont le tracé de base ne montre pas de trouble de la repolarisation. D'autres éléments sont aussi importants que l'aspect du tracé électrique : importance de l'accélération de la fréquence cardiaque, limitation à un effort nettement sous maximal, manque d'adaptation de la pression artérielle à l'effort. [21]

▼ Traitement

En cas de sténose aortique supravalvulaire, le cathétérisme cardiaque est contre indiqué, car dangereux. D'autres méthodes d'imagerie (résonnance magnétique, scanner multidétecteur) doivent être utilisées pour préciser l'importance de l'obstacle. La SASV est susceptible de s'aggraver avec le temps, ce qui suppose une surveillance régulière en échographie. [5]

Le traitement a pour but de supprimer l'obstacle à l'éjection du ventricule gauche, ce qui réduit les contraintes ventriculaires et rétablit l'équilibre entre les apports et les besoins myocardiques [21]. La seule stratégie thérapeutique disponible à ce jour est de nature chirurgicale : l'aortoplastie et l'endartériectomie. [22]

Dans notre étude, un seul cas avait une SASV serrée, traitée chirurgicalement par la reconstruction de l'aorte ascendante et de la mise en place d'un patch d'élargissement sur le tronc coronaire gauche.

Le type d'intervention choisie dépend de l'importance de la sténose et doit tenir compte du fait que l'ensemble de la paroi artérielle est affecté. [22]. Pour cette raison, ces enfants doivent être pris en charge par des équipes de cardiologie pédiatrique averties de cette pathologie.

Donc un suivi médical régulier est indispensable, en raison du risque élevé de développer une cardiopathie et / ou une HTA.

1.7.3- les sténoses des artères pulmonaires

La sténose artérielle pulmonaire peut se voir au cours du syndrome de Williams-Beuren et correspond à une malformation qui bouche en partie l'écoulement du sang du ventricule droit vers les poumons du fait d'un rétrécissement situé au niveau de l'artère pulmonaire immédiatement à sa sortie du cœur ou au niveau d'une de ses ramifications. [23].

Les sténoses distales de l'artère pulmonaire ne sont pas toujours accessibles à l'examen échocardiographiques et doivent être suspectés devant l'existence d'un souffle axillaire [24] La plupart de ces sténoses régressent et il est exceptionnel d'avoir à intervenir sur ces lésions. [18].

Deux cas sur 6, avaient une sténose de l'artère pulmonaire droite dans notre étude.

1.7.4- Autres anomalies cardiovasculaires

Des anomalies valvulaires aortiques telles que l'épaississement ou l'adhérence partielle des sigmoïdes au tissu sténotique supra-valvulaire ont été rapportés. Les artères coronaires, sous l'effet d'une pression élevée, peuvent être dilatées ou tortueuses ou sténosées. Ces anomalies, également retrouvées dans les sténoses supra-valvulaires non syndromiques, semblent cependant faire partie d'un phénomène dysplasique plus complexe dans le syndrome de Williams-Beuren et peuvent expliquer certains cas de mort subite par infarctus du myocarde. Ce processus ischémique est majoré par une réduction du flux coronaire en diastole consécutive à la sténose située au-dessus du sinus de Valsalva. [24]

Des défauts septaux ou tétralogie de Fallot peuvent être diagnostiqués dès l'enfance [18].

L'hypertension artérielle systémique est une complication fréquemment retrouvée chez les patients, notamment les plus âgés [25]. Elle peut être secondaire à l'insuffisance rénale sur néphrocalcinose, à une sténose des artères rénales, à une hypoplasie ou à une coarctation étendue de l'aorte. [24]. Trois cas d'HTA ont été retrouvés dans notre série.

Le caractère diffus de l'atteinte explique la diversité des anomalies rencontrées :

- ▼ Un souffle de fuite mitrale ou aortique

- ✓ Une hypertrophie ventriculaire gauche, droite, ou bi-ventriculaire,
- ✓ Une hypoplasie aortique, diffuse dans quelques cas, touchant à la fois l'aorte thoracique et l'aorte abdominale,
- ✓ Des sténoses d'une artère sous-clavière,
- ✓ Une coarctation aortique,
- ✓ Des sténoses de la carotide primitive droite,
- ✓ Des sténoses d'une artère rénale,
- ✓ Des sténoses de la mésentérique supérieure, de l'iliaque interne droite, de l'iliaque externe droite, de la fémorale droite, de la coronaire droite, de l'aorte abdominale,
- ✓ Des malformations de la mitrale avec incontinence de cette valve,
- ✓ Des malformations valvulaires parmi lesquelles la bicuspidie aortique.

Très rarement, on peut rencontrer des communications interventriculaire ou interauriculaire, un canal artériel persistant, un prolapsus de la valve mitrale. [2]

1.7.5- Evolution et suivi

L'évolution de la maladie est dominée par le risque d'aggravation des sténoses vasculaires.

Si elle n'est pas corrigée, la SASV, créant un obstacle à l'éjection du sang du ventricule gauche, conduit à une élévation de la pression intracardiaque et à une hypertrophie myocardique, qui peuvent aboutir à une défaillance cardiaque et au décès. [22]

C'est pourquoi ces malformations vasculaires doivent être surveillées cliniquement et échographiquement de manière régulière, car certaines sténoses, jugées bénignes lors du diagnostic, peuvent s'aggraver avec les années, alors que d'autres peuvent apparaître.

De plus, l'élasticité et la compliance du lit artériel étant compromises, une surveillance de la pression artérielle est, elle aussi, indispensable.

*Risque de mort subite

Le risque de mort subite liée aux anomalies cardiaques est une complication reconnue du SWB. Cependant, d'après Bird, elle n'est pas assez prise en considération. A partir de dix-neuf cas rapportés dans la littérature, il a mis en évidence le risque non négligeable de mort subite. [26]

Une étude similaire, menée par Kececioglu sur 104 patients sur une période de trente ans, avait estimé l'incidence de mort subite à 3%. Les mécanismes entraînant une mort subite comportent une ischémie myocardique, une diminution du débit cardiaque et une arythmie.

Parmi les dix-neuf cas de mort subite, onze étaient en relation avec l'anesthésie nécessaire à la cathétérisation ; les accidents étant survenus pendant la manipulation, mais aussi avant que la procédure d'exploration n'ait commencé ou après un succès apparent. [27]

Le mécanisme le plus probable dans la plupart des cas est l'ischémie myocardique, conséquence d'une insuffisance des coronaires. Sur sept cas examinés, cinq portaient des sténoses de la coronaire et des infarctus du myocarde.

Les symptômes présents chez ceux qui avaient bénéficié d'un monitoring à temps étaient une hypotension, une bradycardie et, éventuellement, un arrêt cardiaque. La mort subite apparaît être la conséquence d'une perfusion des coronaires défectueuse conduisant à une ischémie myocardique et à un infarctus, suivi par une chute du débit cardiaque.

Le degré de la SASV n'est pas un facteur de prédisposition des sténoses coronariennes, car certains individus de cette étude n'avaient pas d'obstruction supra-avalvulaire significative.

Une autre explication de la mort subite réside en une arythmie générée par l'ischémie myocardique.

Deux autres cas présentaient une sévère obstruction bi-ventriculaire sans sténose ni ischémie myocardique qui, associée à une hypertrophie des ventricules, peut représenter un risque significatif de collapsus cardiovasculaire soudain lors d'un stress hémodynamique. Cette décompensation aiguë va entraîner une ischémie myocardique qui initie une séquence d'évènements similaires à ceux créés par une sténose des artères coronaires.

Il est donc indispensable de déterminer le risque cardiaque pour chaque enfant atteint du SWB afin de mettre en place des méthodes de suivi sérieux chez les SWB à haut risque.

1.7.6- Anomalies des vaisseaux cérébraux

Des cas d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) ont été décrits, qui sont la conséquence de sténoses voire d'occlusions de certaines artères à destination céphaliques. Les sténoses des vaisseaux cérébraux ne sont pas les seuls facteurs prédisposants, l'hypertension artérielle et les anomalies cardiaques peuvent aussi contribuer aux risques d'AVC. [28]

Les signes prodromiques d'un tel accident avec des séquelles et d'une hémiparésie chronique sont une exagération de l'irritabilité, des pertes de connaissance et des attaques d'apoplexie. [29]

1.8- Anomalies ostéo-articulaires

1.8.1-Anomalies squelettiques

Sur le plan squelettique, les patients présentent souvent une attitude corporelle caractéristique avec les épaules tombantes, une hyperlordose lombaire et un flessum des hanches et des genoux. Une scoliose peut survenir également ainsi qu'une ankylose des grosses articulations, une synostose radio-cubitale et une luxation récidivante des rotules. [30]

Les os longs sont normaux. Une cypho-scoliose n'est pas exceptionnelle.

L'examen radiologique du squelette ne met pas en évidence d'importantes anomalies, l'étude du crâne et de la face montre un raccourcissement de la partie antérieure de la base du crâne, l'ouverture de l'angle mandibulaire, une discrète réduction de hauteur de la région supérieure de la face et un effacement de la saillie du menton [31]. Rarement, une microcéphalie visible a été signalée. L'étude du profil métacarpo-phalangien semble avoir une certaine spécificité avec une discrète brièveté des os de la main, un élargissement de la phalange distale du pouce qui contraste avec la petite taille de celle des doigts [32].

Une anomalie particulière a été rapportée une fois, il s'agit de la présence de six vertèbres lombaires avec une lyse isthmique bilatérale de L6 et d'une dysraphie mineure de l'arc postérieur de cette même vertèbre (Spina bifida occulta) [33].

Un cas d'une hémivertèbre au niveau L5 chez un garçon a été décrit. [34]

Certains auteurs ont insisté sur la relative fréquence de la synostose radio-cubitale, appelé aussi limitation de la supination du coude (10%). Cette anomalie renforce les difficultés pour dessiner, écrire et pour manipuler des objets. [35,36]

Une déformation du thorax en pectus excavatum a été décrite par Jones et Preus.

Dans notre série, aucun cas d'atteinte squelettique n'a été observé.

1.8.2- Arthropathie du SWB

L'arthropathie du SWB se caractérise par une hyperlaxité des articulations dans les premières années de la vie, remplacée par un enraidissement progressif des articulations, plus sévère chez les sujets masculins, et qui va faire progressivement apparaître une hyperlordose. La démarche de l'adolescent va alors devenir rigide et maladroite. Cet enraidissement progressif des articulations affecte la force, la coordination et l'efficacité du mouvement, créant des problèmes pour l'insertion des adultes porteurs du syndrome sur des postes de travail réservés aux handicapés. Les contractures impliquent les grosses et les petites articulations et sont habituellement symétriques [38].

Les personnes atteintes du SWB rencontrent ainsi des difficultés dans leur vie de tous les jours, par exemple pour s'habiller, en particulier pour lacer leurs chaussures ou mettre des boutons, ou pour utiliser un couteau, ouvrir ou fermer une porte, monter ou descendre des escaliers.

1.9- Anomalies génito-urinaires

En 1991, Ingelfinger a étudié les anomalies de fonction et de structure de l'appareil rénal. Elles sont présentées dans le tableau suivant : [39]

Tableau 5 - Anomalies de l'appareil urinaire selon Ingelfinger

Anomalies	Fréquence
Hypertension	59%
Insuffisance rénale	25%
Sténose des artères rénales	10%
Ectopie rénale	41%
Protéinurie	53%
Anomalies morphologiques	7%
Rein unique	4%

Pankau en 1996 a estimé à 17,7 % l'incidence des anomalies rénales grâce à une étude chez 130 personnes atteintes du SWB alors qu'elle est de 1,5 % dans la population normale. Il a décrit des anomalies mineures comme des diverticuloses vésicales, mais aussi des anomalies rénales plus graves, telles l'aplasie ou l'hypoplasie rénale. Il a aussi montré la présence d'une duplication des reins, de sténoses de l'artère rénale, une baisse de la clairance de la créatinine, une hypertension rénale et des infections récurrentes des voies urinaires.

En 1996, Schulman a étudié 41 patients. Il a estimé à 32 % la prévalence de symptômes génito-urinaires avec 44 % d'incontinence et de pollakiurie. [40]

La fréquence des diverticules des voies urinaires est de 10 % contre 7 % dans la population générale. Il semblerait qu'il y ait une relation entre la pression du détrusor, la matrice de la vessie anormale et la présence de diverticules. En effet, les diverticules seraient la conséquence d'une pression longtemps élevée dans le détrusor combinée à une matrice affaiblie par inhérence.

Une recherche précoce des dysfonctionnements par les symptômes cliniques et des études uro-dynamiques pourrait prévenir l'apparition de diverticules.

En 1993, Pobber précise que 14 % des anomalies rénales n'avaient pas été suspectées avant la pratique d'un examen complémentaire, échographie ou scanner abdominaux. Il constate les anomalies suivantes parmi ses quarante patients : [41]

- Néphrocalcinose,
- Asymétrie dans la dimension des reins,
- Petits reins,
- Rein unique,
- Rein pelvien (ou ectopique),
- Dysfonctionnement rénale due à la néphrocalcinose ou à l'hypercalcémie et à la néphrite interstitielle,

○

- Sténose de l'artère rénale est secondaire à la sténose aortique supra-avalvulaire.
- La néphrocalcinose peut compliquer l'hypercalcémie initiale, l'insuffisance rénale peut apparaître avec l'âge, donc une recherche systématique de l'hypercalcémie et une surveillance de la fonction rénale sont indiquées. [1]

Les anomalies touchant l'appareil génital sont rares. Des cas de petit pénis et de cryptorchidie ont été rapportés. [42]

Dans notre étude, aucune malformation rénale ou génitale n'a été observée.

1.10- Autres anomalies

D'autres anomalies peuvent se voir au cours du syndrome de Williams et Beuren : HTA, habitus particulier, surdité neurosensorielle légère à modérée, troubles gastro-intestinaux dont une diverticulose, diabète et intolérance anormale au glucose, une hypothyroïdie n'est pas rare [43], une diminution de la densité osseuse des pathologies psychiatriques souvent en rapport avec une anxiété importante [1].

Certains patients présentent une obésité [10], une hypercholestérolémie [4], un alignement linéaire d'hémangiome [44], et un vieillissement précoce au niveau cutané avec un épaississement artériel pouvant devenir invalidant. [45]

Des cas de pieds bot, plat, de maladie ulcéreuse et d'infections à répétition dont l'otite moyenne chronique, sans conséquence sur les capacités auditives. Les anomalies crânio-faciales contribuent à une moins grande résistance de la structure rhino-pharyngée et physiologique de la trompe d'Eustache. [46]

2- Diagnostic neurologique

Les individus porteurs du SWB présentent un profil cognitif particulier, avec des capacités exceptionnelles dans certains domaines et un retard important dans d'autres.

Les neurobiologistes s'intéressent particulièrement à cette maladie car l'étude des capacités de ces personnes les renseigne sur l'organisation et sur la plasticité du cerveau normal. Certaines équipes tentent d'identifier les caractéristiques du cerveau de ces personnes et de comprendre comment elles déterminent leurs performances intellectuelles générales.

2.1- Capacités intellectuelles

Le retard intellectuel est difficile à apprécier par les tests habituels. Les personnes atteintes du SWB présentent un retard variant dans le temps et d'un individu à l'autre. Ainsi, certains ont un retard modéré leur permettant de vivre presque normalement alors que d'autres souffrent d'un sévère handicap. Le QI varie de 20 à 106 avec une moyenne de 60 [47]. Les capacités en lecture, en orthographe, en arithmétique et en adaptation sociale restent identiques quelque soit l'âge et équivaut à 6-8 ans [48].

Les individus ayant un QI normal sont plus lucides donc vivent plus difficilement leur handicap. Bien qu'ils soient modérément retardés, peu d'entre eux atteignent un haut niveau d'indépendance [49].

2.2- Dissociation entre les fonctions spatiales et linguistiques


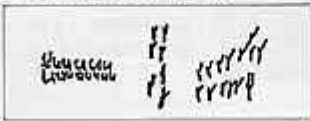

Les individus présentent une dissociation fonctionnelle au niveau des aptitudes cognitives. En effet, les fonctions spatiales de l'hémisphère droit sont le plus souvent très altérées, alors que les fonctions linguistiques de l'hémisphère gauche semblent relativement préservées. Celles-ci sont beaucoup plus élevées que ce que laissent présager les scores des SWB aux tests d'intelligence les classant inmanquablement parmi les "retardés mentaux".

Le profil cognitif




Les neurobiologistes ont présenté les mêmes tests à des personnes ayant un syndrome de Williams et à des trisomiques. Au cours d'un de ces tests (*en haut*), on demandait à des adolescents de recopier de mémoire une lettre *D* construite avec des *y*. Le groupe des personnes ayant un syndrome de Williams ne dessine que les *y*, tandis que les trisomiques conservent l'organisation générale, mais omettent les détails.

Au cours d'un autre test (*en bas*), on demande d'inventer une histoire à partir d'images sans paroles ; les personnes ayant un syndrome de Williams inventent des histoires bien structurées.

Tâche : REPRODUIS L'IMAGE

	Syndrome de Williams	Trisomie
		

Tâche : INVENTE UNE HISTOIRE POUR CES IMAGES

		
-------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------

Adolescent de 17 ans ayant un syndrome de Williams, avec un qi de 50 (les fautes sont intentionnelles)

«Il était une fois, alors qu'il faisait nuit noire, le garçon avait une grenouille. Le garçon regardait la grenouille, assis sur une chaise, sur la table, et le chien regardait la grenouille dans un bocal. Cette nuit-là, il dorma et dormit longtemps, le chien aussi. Mais la grenouille n'avait pas du tout envie de dormir. La grenouille sortit du bocal. Et quand la grenouille sortit, le garçon et le chien dormaient toujours. Le lendemain matin, il faisait beau dans le matin. Il faisait clair, et le soleil était beau et chaud. Soudain, quand il ouvrit les yeux, il regarda le bocal, et soudain la grenouille n'était plus là. Le bocal était vide. La grenouille était introuvable.»

Adolescent de 18 ans trisomique, avec un qi de 55

«La grenouille est dans le bocal. Le bocal est posé par terre. Le bocal par terre. C'est tout. Le tabouret est casse. Les habits traîne là.»

Figure 8- Extrait de Pour la Science (Février 1998)



Figure 9- Extrait de Pour la Science (Février 1998)

2.2.1- Fonctions spatiales

Les déficits visuo-spatiaux se manifestent principalement par altération des capacités de représentation spatiale d'un stimulus visuel nécessitant de se représenter les éléments et leurs relations dans l'espace. En effet, ces patients perçoivent correctement l'orientation spatiale d'un élément mais plus difficilement ses relations avec les autres [50 et 51]. Leurs capacités visuo-constructives ont été évaluées dans des tâches de dessin ou de reproduction de configuration de cubes. Il apparaît que le développement du dessin est altéré, notamment dans sa forme globale et dans les relations entre les parties du dessin [52]. Pour ce qui est de la reconstruction de configurations de cubes, la tâche classique utilisée est le sous-test des cubes de la WISC-R : les malades atteints de SWB ont de réelles difficultés à reproduire les modèles proposés [50;53]

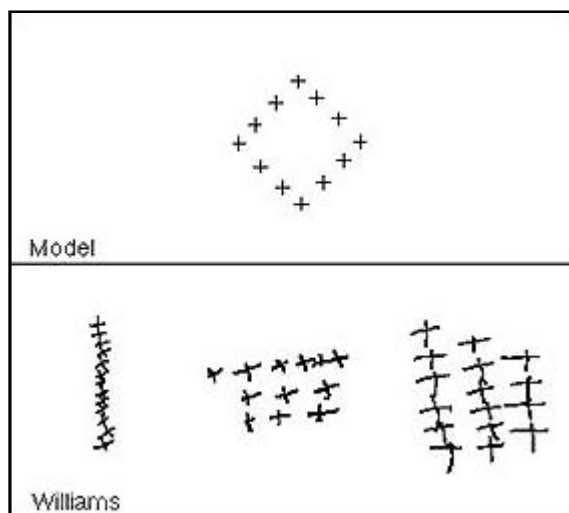


Figure 10- Epreuve de copie à partir d'un modèle d'un enfant SWB [54]

Ils se révèlent extrêmement performants dans les tâches de reconnaissance des visages, les sujets sains utilisent des processus holistiques, c'est-à-dire globales, alors que les SWB utiliseraient une procédure "composite", analysant le visage trait par trait. [55]

2.2.2- Fonctions linguistiques

Le langage a souvent été considéré comme préservé, voire « intact », il est un point fort chez ces patients compte tenu du retard cognitif mais il n'est pas toujours d'aussi bon niveau que celui d'enfants normaux. Leurs difficultés en morphosyntaxe se manifestent surtout à travers les formes irrégulières des temps du passé et des noms pluriels mais pas pour les formes régulières. Leur syntaxe est relativement peu élaborée lorsqu'ils racontent un récit mais de meilleur niveau dans des tests standardisés. Pour les aspects lexico-sémantiques, ils ont des difficultés de dénomination et les processus d'acquisition sont en partie altérés. Des recherches récentes soulignent que les personnes atteintes de SWB ont des troubles pragmatiques observés dans 2 situations de communication : la conversation et la narration. En situation de conversation, ces troubles sont : une faible volubilité par rapport à leur contact facile et leur sociabilité, des difficultés à prendre place dans une conversation et une tendance à ne répondre que très rarement aux demandes

de leur interlocuteur [56, 57, 58]. En situation de narration, les enfants atteints de SWB ont des difficultés à structurer leur récit même si leur niveau est plutôt bon compte tenu de leur déficit cognitif [56, 59, 60]. En parallèle à ces troubles, ils manifestent une forte tendance à exprimer leurs propres états psychologiques et ceux qu'ils attribuent à autrui [56].

Le profil neuropsychologique a été initialement décrit comme mettant en évidence une dissociation entre les capacités verbales (préservées) et les capacités non verbales (déficitaires). Or au regard des recherches récentes, le profil cognitif du SWB est bien plus complexe : les capacités verbales ne sont pas toutes préservées et les capacités non verbales ne sont pas toutes déficitaires. Ainsi, on peut dire qu'au sein des capacités verbales, certaines sont préservées (morphosyntaxe en langue française, ce n'est pas le cas en langue anglaise) et d'autres sont déficitaires (syntaxe, troubles de la conversation). Il en est de même pour les capacités non verbales, certaines sont préservées (reconnaissance des visages) et d'autres sont déficitaires (reproduction de dessins, construction visuo-spatiale). Pour conclure, nous pouvons dire que le profil neuropsychologique du SWB n'est pas dissociatif, mais plutôt hétérogène. [1]

2.2.3- Le SWB et la musique

La relation des personnes du SWB avec la musique est très surprenante. Ils ont un sens du rythme exceptionnel. Beaucoup savent jouer d'un ou de plusieurs instruments de musique et ils sont capables d'assimiler des mélodies et des rythmes très complexes.

La plupart des personnes atteintes du syndrome possède le don d'oreille absolue, phénomène très rare existant chez 1 personne sur 10000 dans la population normale. Ce don leur permet de repérer la hauteur des notes sans repères visuels ni auditifs. [61, 54]

D'une manière surprenante, alors que les SWB montrent dans diverses tâches cognitives une attention réduite, celle-ci apparaît singulièrement soutenue lors des activités musicales.

Deux cas dans notre étude avaient des dispositions pour la musique.

2.2.4- Hyperacousie

L'hyperacousie est commune dans le SWB [46, 62, 63]. Une perception auditive intacte expliquerait le talent musical et la faculté d'élocution associée au SWB, elle semble régresser avec l'âge.

Levitin rapporte le cas de deux enfants atteints du SWB qui pouvaient parfaitement distinguer une douzaine de modèles d'aspirateurs différents ou une douzaine de voitures de marques diverses en écoutant seulement le bruit du moteur. [54]

Don a montré que les SWB sont particulièrement sensibles aux caractéristiques rythmiques de la musique et qu'ils présentent une prédisposition tout à fait étonnante pour "écouter la musique dans leur tête". [61]

Dans notre série, 2 cas sur 6 avaient une hypersensibilité aux bruits.

Des techniques simples permettent d'améliorer la qualité de vie des enfants. Il suffit par exemple de placer l'enfant dans une chambre calme, isolée des bruits de la rue et d'éviter de claquer les portes. Plus tard, le port de boules Quiès peut être utile.

2.2.5- Etiologies neuro-anatomiques

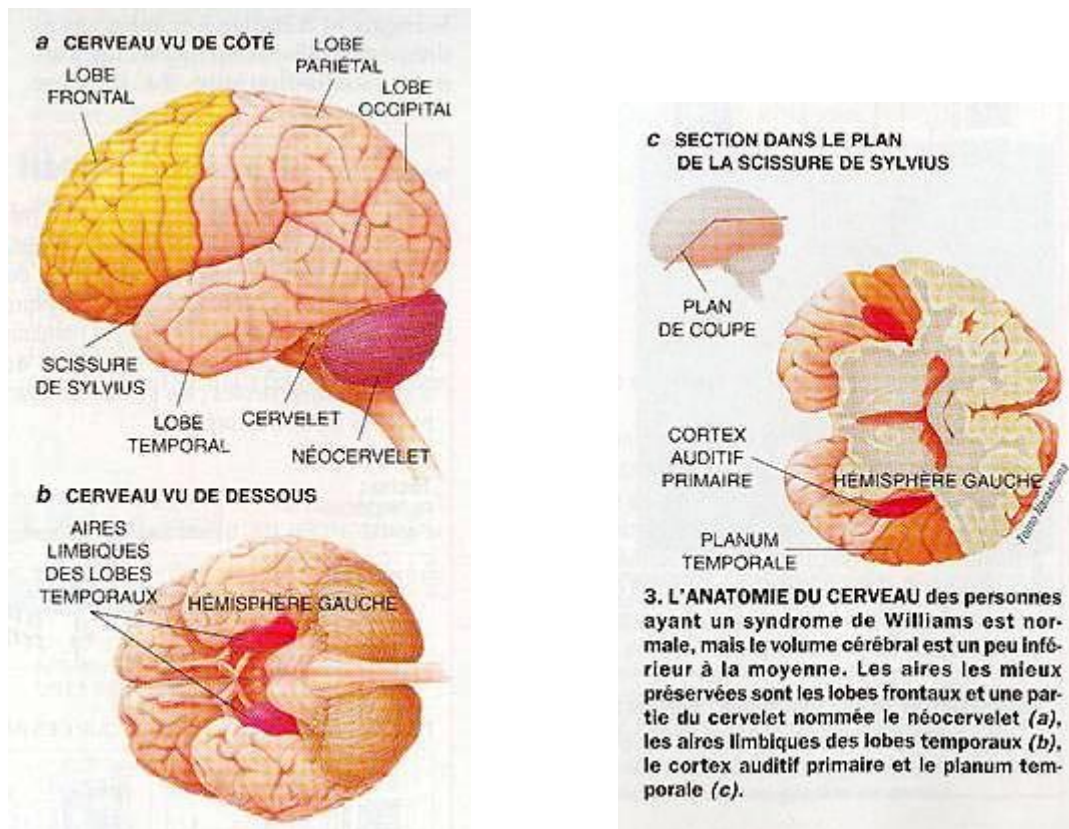


Figure 11- anatomie du cerveau des personnes ayant un SWB

Depuis 20 ans, des groupes de recherche ont tenté d'élucider les corrélats neuronaux impliqués dans le profil cognitif associé au SWB. Les recherches relatives à l'analyse volumétrique indiquent : [64, 65, 66, 67, 68]

- une réduction disproportionnée des lobes pariéto-occipitaux, du corps calleux postérieur, du thalamus et du mésencéphale conduisant aux déficits visuospatiaux observés ;
- une préservation des zones préfrontale et orbito-frontale, du gyrus cingulaire antérieur, de l'amygdale et de l'hippocampe, du gyrus fusiforme et du cervelet, zones impliquées dans la perception et la reconnaissance des visages

Au niveau des amygdales, l'amygdale droite est plus active lors de la présentation de stimuli musicaux [66]. De plus, un lien entre cette sensibilité accrue

aux sons, une cyto-architecture du cortex auditif primaire particulier et une augmentation du volume du gyrus temporal supérieur a été établi récemment [67].

Concernant le langage, il apparaît que l'épaisseur corticale est significativement plus importante dans une région anatomique incluant les régions périsylviennes impliquées dans la compréhension du langage [68]. Ces régions situées dans l'hémisphère droit traitent la syntaxe (linguistique et musicale) et la prosodie, domaines relativement bien préservés dans ce syndrome. Une autre région cérébrale est importante : le planum temporale. Dans le SWB, le planum temporale présente une asymétrie hémisphérique en faveur de l'hémisphère gauche équivalente à celle des musiciens ayant l'oreille parfaite. Cette asymétrie structurale pourrait en partie expliquer la bonne musicalité et le bon niveau de langage décrit dans le SWB [69].

2.3- Motricité et apprentissage

Les acquisitions motrices sont retardées, avec un âge moyen de 13 mois pour la station assise et de 28 mois pour la marche [5].

La plupart des enfants atteints de SWB acquièrent la lecture mais ont de grandes difficultés avec le calcul. Ils ont des troubles de la motricité fine et de la coordination ainsi que des défauts de concentration constants qui interfèrent avec l'acquisition de l'écriture.

Sur le plan scolaire, les problèmes se posent lors du passage à l'école primaire justifiant une scolarisation adaptée. Les principales difficultés concernent l'organisation spatiale et l'accès à la représentation.

Au cours de l'enfance, ces patients peuvent acquérir une autonomie pour les actes quotidiens même si l'acquisition de l'écriture est dépendante des facultés graphiques. En revanche, la lecture peut être acquise par certains d'entre eux. Par

ailleurs, en raison de leur grande sociabilité et de leur personnalité, ils peuvent parfois s'investir particulièrement dans les activités artistiques [70]. À l'âge adulte, peu sont capables de préparer leurs repas et de gérer leurs finances. Ils ne peuvent donc être complètement autonomes et la plupart résident avec leur famille ou en centre. Ils peuvent travailler dans des centres d'aide par le travail. Certains sont capables de suivre un apprentissage type brevet d'enseignement professionnel (BEP). [1]

2.4- Phénotype comportemental

Alors que les nourrissons sont difficiles, les enfants porteurs du syndrome sont gais, charmants, loquaces. A l'adolescence, leur caractère enjoué tend à régresser pour laisser apparaître un comportement emprunt aux difficultés sociales et émotionnelles.

2.4.1- Les nourrissons

Les nourrissons ne manifestent pas d'angoisse à l'égard de l'étranger, ce qui devrait normalement apparaître vers 8 mois [71].

2.4.2- Les enfants

La sociabilité est un aspect très important du profil neuropsychologique du SWB. Ces enfants ont généralement du mal à interagir avec les enfants de leur âge et préfèrent rechercher la compagnie des adultes avec lesquels ils sont très liants. Le comportement sociable observé chez ces patients évoque parfois l'attitude dite « cocktail party ». Cette attitude se caractérise par une grande gentillesse, une tendance à parler beaucoup et un fort intérêt apparent pour autrui mais aussi par une compréhension très superficielle des échanges.

De plus, ce sont des enfants qui s'approchent très facilement des personnes qu'ils ne connaissent pas, ils sont très attirés par les visages [72,73], ce qui

constitue un souci majeur pour les parents qui voient leurs enfants avoir tendance à suivre n'importe qui dans la rue.

Malgré une grande sociabilité, ils présentent des troubles émotionnels. Ils ont tendance à avoir des obsessions envers certains objets ou certaines personnes. Ils manifestent rarement de l'agressivité [1].

Dans notre étude, seulement deux enfants sur six, avaient un profil comportemental particulier, ils étaient hypersociables, affectifs et joyeux tout le temps.

2.4.3- Les adultes

Leurs difficultés sociales et leur gentillesse envers les autres persistent à l'âge adulte, ce qui les rend particulièrement vulnérables et risque de les conduire à l'exploitation ou à des abus. Une éducation appropriée pour contrer cette tendance s'avère indispensable.

Les adultes sont souvent sujets anxieux, ayant tendance à se faire du souci pour eux-mêmes mais aussi pour les autres.

Les difficultés sociales sont résumées dans le tableau suivant [74] :

Tableau 6- Difficultés sociales chez les adultes selon Davies

Problèmes	Fréquence
Difficultés à se faire des amis	96 %
Désinhibition sociale	94 %
Bavardage excessif	83 %
Exagération	79 %
Isolement social	73 %
Parle seul	69 %
Questions ou discours inappropriés	67 %
Exhibition	59 %
Engouement	57 %

Dans la majorité des cas, les adultes ont tendance à focaliser leur attention sur un sujet, en particulier les vedettes de télévision, de la chanson, un voisin ou une personne de la famille, et peu sont affectueux sans discrimination.

Les difficultés comportementales et émotionnelles sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau7- Difficultés comportementales et émotionnelles selon Davies

Symptômes	sans gravité	excessif
Préoccupations / Obsessions	43 %	50 %
Distraction	21 %	69 %
Anxiété	73 %	16 %
Mouvements répétés, stéréotypés	37 %	49 %
Irritabilité	21 %	41 %
Phobie	16 %	41 %
Manie de se gratter	37 %	16 %
Hypochondriaque	24 %	26 %
Comportement impulsif, compulsif	20 %	9 %
Troubles du sommeil	21 %	4 %
Troubles de l'humeur	10 %	10 %
Hyperactivité	7 %	0 %

Dans certains cas, les caractéristiques comportementales sont très graves. Certains sont préoccupés par les événements futurs comme les anniversaires ou les vacances, ou par ceux décrits dans les informations. D'autres sont fascinés par la sensation et le toucher de certains tissus, de l'eau.

Dans 20 % des cas, on retrouve des troubles obsessionnels compulsifs comme la vérification des portes ou des fenêtres, lavage des mains et la coutellerie.

3- Diagnostic génétique

3.1- Introduction

L'origine génétique du SWB était depuis longtemps suspectée en raison du caractère très homogène du syndrome, de la coexistence de l'affection chez des jumeaux monozygotes et de l'observation de très rares cas familiaux.

En 1993, Ewart et al. ont mis en évidence l'anomalie génétique impliquée dans le syndrome de Williams-Beuren : il s'agit d'une microdélétion submicroscopique située dans la région q11.23 d'un des chromosomes 7 [75]. Cette anomalie est présente dans 95 % des cas de SWB [76].

Les autres individus porteurs du syndrome ont peut-être une délétion de taille inférieure au seuil de détection ou présentent d'autres anomalies chromosomiques qui entraînent un phénotype semblable à celui du SWB.

La région délétée mesure environ 1,5 Mb d'ADN. Elle comprend le gène codant pour l'élastine, ELN [77].

L'absence d'un allèle de ELN peut expliquer certaines caractéristiques phénotypiques mais pas toutes. Certains individus avec une petite délétion ou des mutations ponctuelles au niveau d'ELN ne présentent pas les symptômes qui accompagnent le syndrome [78, 79, 80, 81] D'autres gènes importants sont donc présents sur la région absente. On parle alors de syndrome de gènes contigus.

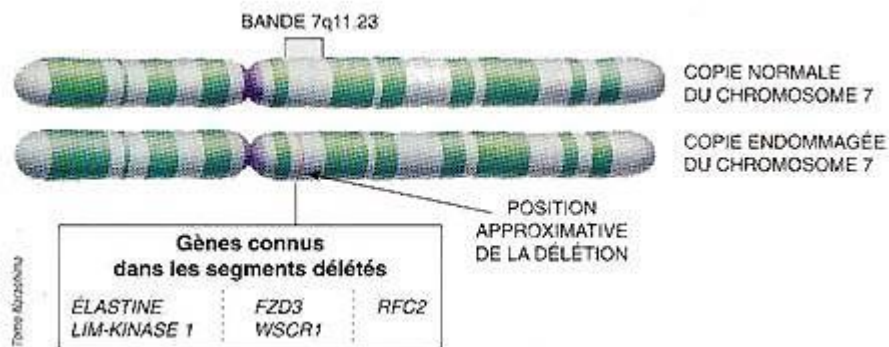


Figure 12- Chromosome 7

3.2- Le gène de l'élastine

3.2.1- Le gène de l'élastine

Le gène de l'élastine (ELN) est localisé sur la région proximale du bras long du chromosome 7, au locus 7q11.23, aux environs du centre de la délétion. [1]

Il mesure 50 kb et est composé de 34 exons de petite taille (27 à 165 pb). Ces exons sont séparés par de larges introns (vingt bases introniques pour une base exonique). [5]

C'est le seul gène qui est lié sans équivoque au phénotype du SWB, provoquant la SASV et d'autres sténoses vasculaires [78, 79].

3.2.2- L'élastine

3.2.2.1 Description

L'élastine est une scléroprotéine, variété de protéine simple (holoprotéine) entrant dans la composition du tissu conjonctif et osseux (collagène), des phanères (kératine) et du tissu élastique. Elle est synthétisée par les cellules musculaires lisses, les cellules endothéliales, les chondrocytes et les fibroblastes, sous forme de précurseur, la tropo-élastine. Les molécules de tropo-élastine s'associent ensuite par des liaisons croisées covalentes qui se forment après oxydation des résidus lysine par la lysyl-oxydase.

3.2.2.2 Rôle de l'élastine

L'élastine est le principal constituant de la matrice extracellulaire de la paroi vasculaire, elle joue un rôle important dans le développement de la paroi artérielle en régulant la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires. [1]

Ses propriétés structurelles contribuent à l'élasticité artérielle, mais la survenue de la sténose aortique supra aortique dans des pathologies associées à des mutations du gène de l'élastine (SWB) suggère que cette protéine pourrait jouer d'autres rôles à l'état physiologique.

▼ Propriétés structurelles

La paroi artérielle est formée d'éléments cellulaires et de matrice extracellulaire, cette dernière constituant la charpente. L'élastine est l'une des protéines de cette matrice extracellulaire avec les collagènes, les protéoglycanes, les glycoprotéines de structure et elle est le constituant majeur des fibres élastiques. La teneur en élastine est importante au niveau des gros vaisseaux (33 % de l'aorte thoracique humaine), ce qui leur confère leur propriété d'élasticité.

▼ Propriétés physiologiques

- Un modèle animal de souris transgéniques chez lequel le gène de l'élastine a été invalidé a été réalisé. Il a été constaté que les animaux dépourvus d'élastine décédaient dans les quelques jours suivant leur naissance en raison d'obstructions artérielles. L'analyse des embryons à différents moments de la gestation montre que le diamètre interne des gros vaisseaux se réduit progressivement en raison d'une augmentation de l'épaisseur de la paroi. Cet épaissement est la conséquence d'une prolifération des cellules musculaires lisses sous-endothéliales associée à une réorganisation de ces mêmes cellules. Bien que ce remodelage artériel ressemble à celui de l'athérosclérose, il n'y a pas d'atteinte de

l'endothélium vasculaire, ni d'inflammation, ni de thrombose vasculaire. Ces résultats suggèrent que l'élastine participe au développement de la paroi artérielle et au contrôle de la prolifération du tissu musculaire lisse et non pas uniquement à son organisation structurale [79,82].

- Quand l'inactivation du gène de l'élastine est hétérozygote, il se produit une augmentation du nombre des fibres élastiques dans les parois vasculaires, un affaissement précoce de la peau, un cri enroué, une bouffissure périorbitaire, des hernies exactement comme dans le SWB [82]. Cependant, la compliance de la paroi artérielle reste normale. Ceci serait dû à une surexpression des lamelles élastiques et à une prolifération musculaire lisse d'où l'hypertrophie de la paroi vasculaire.

3.2.3 Conséquence de la délétion

L'atteinte du gène ELN permet d'expliquer de nombreuses anomalies du tissu conjonctif :

- La dysmorphie faciale (perte du tissu conjonctif périorbitaire, lèvre proéminente, joues pleines),
- Le vieillissement prématuré de la peau,
- Les hernies,
- L'hyperlaxité des articulations en début de vie suivie par des contractures articulaires,
- La voix rauque,
- Les diverticules vésicaux,
- L'atteinte vasculaire.

En 2001, Bonnet a étudié des fragments d'aorte d'enfants porteurs du SWB. Il a constaté que les fibres élastiques sont très nombreuses mais irrégulières et fragmentées. Les cellules musculaires lisses de la média sont désorientées et

allongées alors que l'intima n'est pas épaissie. Ces fibres élastiques ont un diamètre réduit. Les expressions des différentes élastases, notamment les métalloprotéinases matricielles MMP2 et MMP7, sont très augmentées par rapport aux aortes contrôles. [83]

Il a donc émis l'hypothèse qu'il s'agit d'un processus adaptatif ayant pour but de normaliser la contrainte pariétale en dilatant le vaisseau ou en diminuant l'épaisseur de sa paroi.

Les photos suivantes sont extraites de cette étude. En microscopie optique, les fibres élastiques ne sont visibles que par des colorations spéciales qui les font apparaître sous forme d'un réseau de très fines fibres allongées et anastomosées, à trajet approximativement rectiligne. La différence de structure entre un sujet sain et un sujet porteur du SWB saute aux yeux.

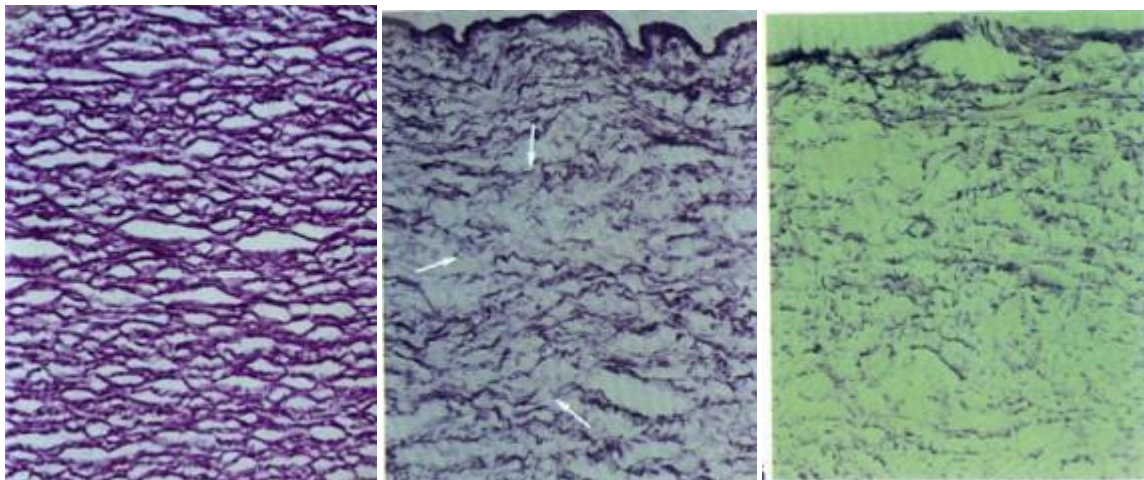


Photo 1

photo2

photo 3

Figure 13- Coloration catéchine fuchine [84]

- Photo 1: Aorte témoin - Les lames élastiques sont nombreuses, ondulantes et peu fragmentées dans toute l'épaisseur du média
- Photo 2 : Aorte SWB enfant - Partie contra-luminale à la sténose sous intimale. Les lames sont fragmentées (flèches).
- Photo 3 : Aorte SWB adulte - Partie sténosée sous-intimale. Les lames sont encore plus fragmentées.



Figure 14- Schéma illustrant l'orientation des coupes

3.3- Le SWB : un syndrome de gènes contigus

Outre le gène de l'élastine, la délétion englobe au moins 28 autres gènes [85]. Le SWB est un syndrome des gènes contigus : le tableau clinique résulte de l'implication de plusieurs gènes, chacun pouvant être en partie responsable d'une partie du phénotype. L'observation de formes partielles de SWB, dues à des microdélétions de plus petite taille que la délétion classique et concernant donc moins de gènes, a permis de mettre en évidence la responsabilité de l'hémizygotie de quelques gènes dans certains aspects particuliers du SWB [86, 87, 88, 89, 90].

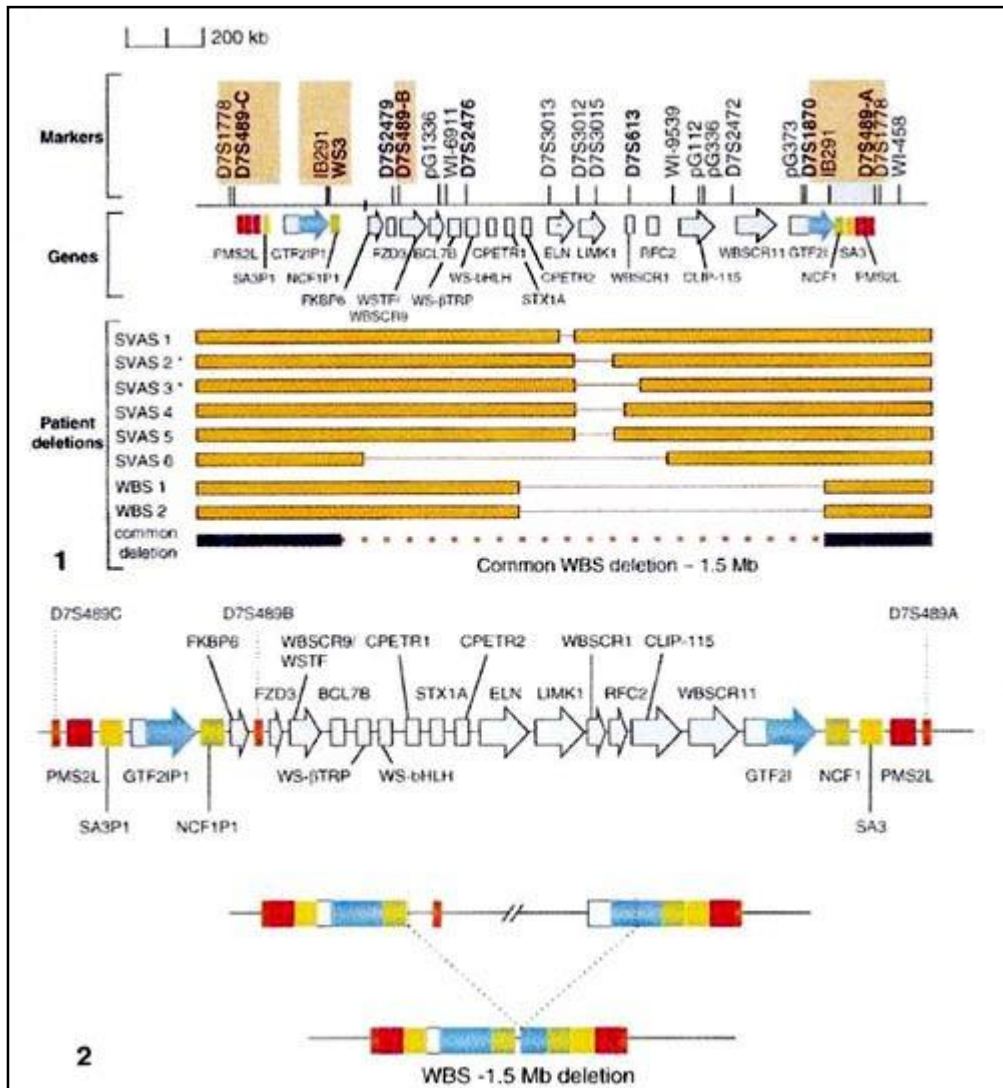


Figure 15- Représentation des gènes localisés au niveau de la délétion [91]

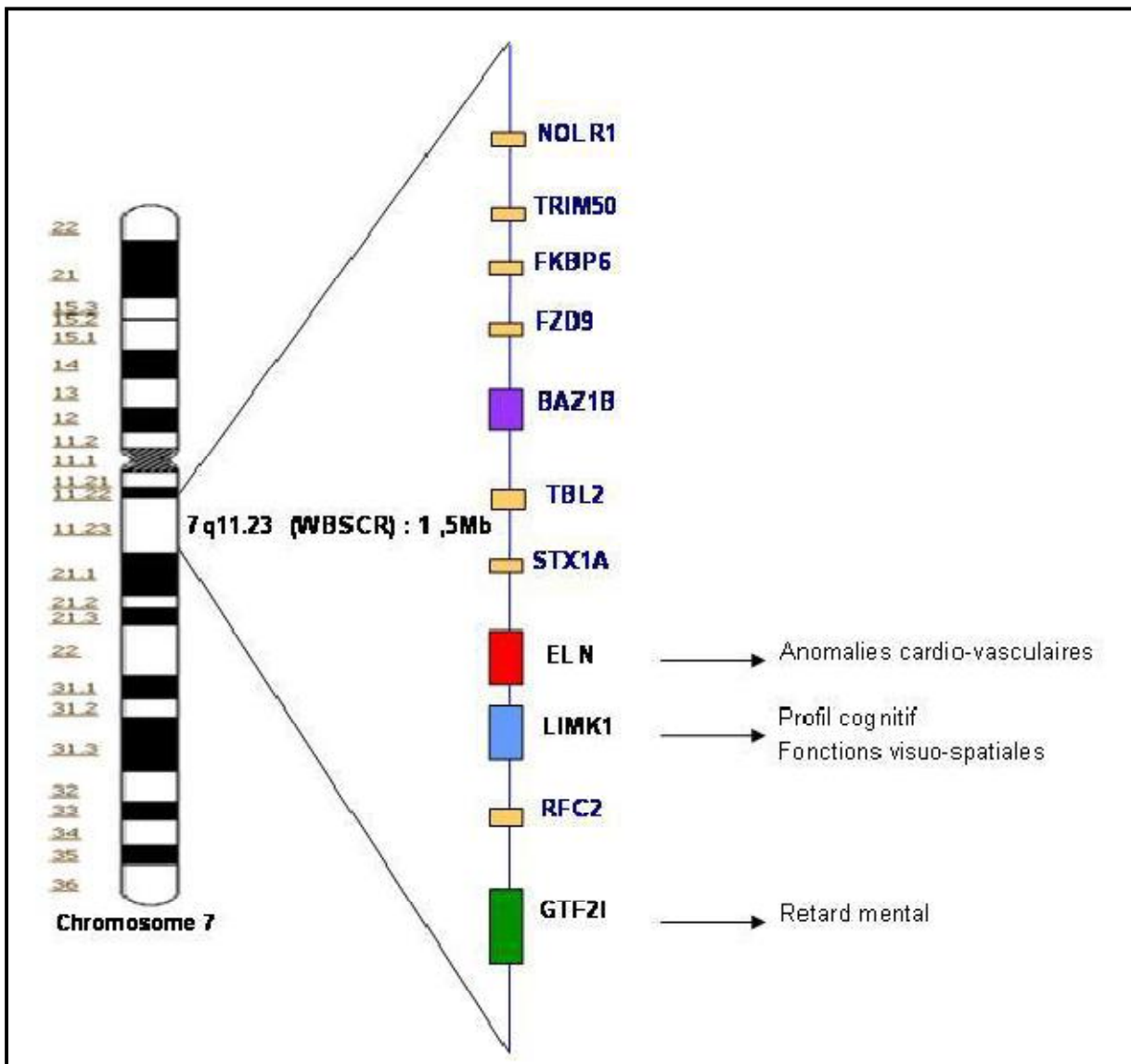


Figure 16- représentation des gènes impliqués et leurs manifestations cliniques

(Professeur Ouldim)

Les gènes les plus intéressants sont :

- Le gène LIM K1

Le gène LIM K1 mesure 35 kb et contient 16 exons. Il code pour la LIM-kinase 1. Cette protéine est exprimée à un niveau élevé dans le cerveau.

La LIM-kinase 1 est capable de phosphoryler et donc d'inactiver la cofiline, protéine qui s'interpose à la polymérisation de l'actine dans le cytosquelette. La polymérisation et la dépolymérisation des filaments d'actine sont nécessaires aux mouvements des cellules et, dans les cas des neurones, à leur croissance axonale [91].

En 1996, Frangiskakis a mis en évidence la délétion d'un des deux allèles du gène à partir de l'étude de deux familles présentant un phénotype partiel du SWB. Les individus présentaient des anomalies faciales, une SASV et des troubles cognitifs. L'étude moléculaire montrait que la délétion chromosomique n'était que de 84 kb et comprenait ELN et LIM K1. [92]

A partir des propriétés de la LIM kinase 1 et l'absence d'un allèle d'ELN étant à l'origine des anomalies vasculaires et faciales, Frangiskakis en a déduit que l'hémizygotie de LIM K1 est impliqué dans les altérations de la fonction cognitive.

Il a aussi constaté aussi que LIM K1 est toujours délété quand ELN est délété.

Certaines études ont confirmé ces constatations [93].

Cependant, en 1999, Tassabehji et Wang contredisent ces résultats. En effet, certains de leurs patients présentent des troubles cognitifs sans hémizygotie pour LIM K1. [94, 95]

- Le gène codant RFC2

Le gène RFC2 mesure 185 kb et contient 12 exons, il code pour une protéine de 40 kD qui est l'une des 5 sous-unités du facteur de réplication C (RFC : replication factor C), encore appelé activateur 1.

Le RFC est un complexe multimérique impliqué dans l'élongation de l'ADN pendant la réplication par les ADN polymérases d et e. Il a aussi une activité ATPasique ADN-dépendante.

Par l'analyse d'hybrides de cellules somatiques et par FISH, Peoples en 1996 montra que RFC2 se trouve à l'intérieur de la délétion du SWB et que cette délétion était présente chez chacun de ses 18 patients étudiés. Il expliqua un mécanisme possible par lequel une haploinsuffisance de la sous-unité 2 de RFC pourrait conduire à une efficacité réduite de l'efficacité de la réplication de l'ADN, ce qui pourrait expliquer la déficience de la croissance et les perturbations dans le développement [97].

- Le gène STX1A

Le gène STX1A code pour la syntaxine 1A, cette dernière, avec la VAMP /synaptobrevine et la SNAP 25, est l'une des protéines impliquées dans l'exocytose du contenu synaptique en réponse à une entrée de calcium dans le neurone. Elle est impliquée dans la fusion des vésicules de sécrétion ou des vésicules synaptiques avec la membrane des cellules sécrétrices ou des neurones. [98]

Des souris mutantes, délétées en SNAP 25, sont hyperactives. Ceci suggère que l'hémizygotie en STX1A peut contribuer à une déficience de l'attention, à une hyperkinésie et à une hyperactivité dans le SWB [91]. Ce gène est fortement exprimé dans les zones cérébrales impliquées dans le processus cognitif, supportant un rôle probable dans les symptômes neurologiques du SWB.

Comme pour LIM K1, Tassabehji contredit cette hypothèse en ne retrouvant pas d'hémizygotie chez ces patients [99].

- Les gènes CYLN2, GTF2I, NCF1 et GTFIRD1

Il a pu être établi que l'hémizygotie des gènes CYLN2, GTF2I et GTFIRD1 pourrait jouer un rôle dans le développement crânio-facial et neurologique et que le

gène NCF1 était impliqué dans l'HTA que présentent 50 % des patients. Ce gène code pour une protéine p47^{phox} qui intervient dans le stress oxydatif et dont l'altération pourrait aggraver l'HTA due au défaut en élastine. Lorsque ce gène est délété, les patients semblent protégés de l'HTA par une diminution de la capacité à développer un stress oxydatif [100].

De manière surprenante, des études récentes suggèrent que des gènes situés à proximité de la délétion, mais qui ne sont pas délétés, pourraient aussi jouer un rôle dans le phénotype, ce qui augmente encore le nombre de gènes [1]

Les autres gènes délétés sont les suivants : [1, 101]

- Ø Le gène FKBP6.
- Ø Le gène WS- b HLH
- Ø L'unité WBSCR14
- Ø L'unité WSTF/WBSCR 9
- Ø Le gène BCL7B
- Ø Le gène FDZ3
- Ø Les gènes codant CPETR1 et 2
- Ø Le gène WS- b TRP ou TBL2
- Ø Le gène WBSCR11
- Ø Les unités WBSCR 1 à 5

3.4- Origine de la délétion

La délétion mesure environ 1,5 Mb dans la plupart des cas et ses points de cassure sont très proches.

Les régions du chromosome où s'effectuent ces cassures sont particulières et prédisposées à ce mécanisme. Ce sont des zones dupliquées, qui contiennent des gènes fonctionnels ou des pseudogènes. Normalement, ces régions stabilisent

l'appariement des chromosomes lors de la méiose, ce qui facilite les crossing-over équilibrés. Dans le cas du SWB, elles provoquent un mauvais appariement entre les chromosomes analogues, entraînant l'apparition d'un crossing-over inégal avec la perte d'information génétique [102].

Ces crossing-over sont pour la plupart interchromosomiques mais aussi intrachromosomiques [103, 104].

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) [105]. Ces séquences d'ADN à très forte homologie sont à l'origine, au cours de la méiose, de recombinaisons homologues non alléliques, c'est-à-dire de défauts d'appariement conduisant à la formation de gamètes contenant un chromosome 7 présentant soit une délétion, soit une duplication réciproque de la région 7q11.23. Au cours des 4 dernières années, grâce à des techniques de cytogénétique moléculaire, telles que l'hybridation génomique comparative en haute résolution par puces à ADN « CGH array » qui peut être proposée dans l'exploration des retards mentaux, environ 12 patients présentant une telle microduplication (dup) de la région 7q11.23 ont été rapportés. Ces patients avec dup(7) q11.23 n'ont pas de morphotype spécifique mais présentent tous un retard sévère de langage, un retard mental modéré et des troubles de la relation sociale pouvant aller jusqu'à un autisme dans certains cas [106 et 107]. C'est un argument supplémentaire pour penser que parmi les gènes de cette région 7q11.23, certains sont particulièrement impliqués dans le langage et la relation à autrui. Par ailleurs, il a été mis en évidence que les parents d'enfants avec SWB présentaient, avec une fréquence de 3 à 4 fois celle de la population normale, une inversion génomique de la région habituellement déléetée chez les patients SWB et un nombre variable de fragments LCR [105], ce qui

suggère que ces variations dans le génome sont à l'origine de troubles de la méiose prédisposant à des réarrangements chromosomiques dans la descendance. [1]

3.5- Autres anomalies

Au cours des recherches génétiques sur le syndrome, diverses anomalies chromosomiques ont été mises en évidence.

Dès 1983, Miles découvre une duplication de la bande 15q11.2-q13.1 chez un garçon répondant aux critères du SWB (retard mental, caractéristiques physiques, tétralogie de Fallot). Son père, qui portait la même duplication, présentait un retard de croissance postnatal et une personnalité labile et loquace.

Kaplan en 1987 rapporte le cas d'un enfant de 13 mois avec le phénotype du syndrome (pleurs incessants, irritabilité, constipation dans la petite enfance, retard staturo-pondéral, SASV, atrophie cérébrale modérée, calcémie normale). Cet enfant est porteur d'une délétion sur le segment 15q11-q12, délétion habituellement décrite dans le syndrome de Prader-Willi. [108]

Jefferson en 1986 décrit une délétion de la portion terminale sur le bras long du chromosome 4 : del (4) (q33), chez une fillette portant une sténose des branches périphériques pulmonaires, un retard de croissance et des caractéristiques physiologiques du SWB. [109]

Bzduch en 1989 retrouve les caractéristiques phénotypiques du syndrome (microcéphalie, long philtrum, anomalies dentaires, SASV, coarctation de l'aorte, petite taille) chez un garçon porteur d'une délétion interstitielle au niveau du bras long du chromosome 6 impliquant la bande q22.2-q23. [110]

Colley en 1992 rapporte le cas d'une fillette présentant le phénotype du SWB et portant une translocation réciproque déséquilibrée 13 : 18, survenue de novo,

suggérant deux localisations possibles pour le support moléculaire du syndrome.

[111]

Tupler en 1992 décrit le cas très particulier d'un réarrangement chromosomique déséquilibré entre 4 chromosomes (1, 2, 4,11), impliquant 10 points de cassures. Il suggéra que le gène responsable du SWB serait localisé dans la région 4q33-q35.1, pour laquelle son patient était monosomique. [112]

En 1993, la délétion en 7q11.23 est découverte.

Joyce en 1996 découvre un cas de délétion en 11q14.1, sans délétion associée au niveau 7q11.23. Ce patient porte cependant une majorité des caractéristiques du SWB. [113]

Wu en 1999 présente une petite fille atteinte du phénotype complet du SWB et d'autres anomalies. L'étude génétique montre qu'elle possède une délétion large, atypique et visible au niveau de la bande 7q11.2 (46, XX, del(7) (q11.1 q11.23).

[114]

Les anomalies supplémentaires semblent dues aux autres gènes absents.

3.6- Transmission

3.6.1- Généralités

Selon les auteurs, la prévalence du SWB est estimée de 1/20 000 à 1/50 000 naissances, ce qui correspond à une quinzaine à une quarantaine de naissances par an en France.

Cette affection touche autant les garçons que les filles et est présente dans tous les groupes ethniques (le syndrome a été identifié dans la plupart des pays).

L'âge des parents ainsi que l'origine maternelle ou paternelle de la délétion n'a pas d'influence sur la survenue du syndrome [13].

Suite à la découverte du rôle de gène de l'élastine, un test prénatal permet de déterminer si l'enfant est porteur du SWB.

3.6.2- Mutation de novo

La microdélétion impliquée dans le SWB survient presque toujours de novo, d'où le caractère habituellement sporadique de cette affection [115]. Dans de rares cas, cette délétion est héritée d'un parent sur le mode autosomique dominant.

Les parents ne courent donc pas plus de risques d'avoir un enfant porteur du syndrome lors d'une grossesse suivante. Il en va de même pour la fratrie. Par contre, les personnes atteintes par le SWB ont une chance sur deux de transmettre leur maladie à leurs enfants. [1]

3.6.3- Transmission autosomique dominante

Les cas familiaux sont rares dans la littérature. Quelques paires de jumeaux et l'existence de cousins issus de germains atteints mais ayant des parents apparemment sains ont été décrits [116,117]. L'existence de cousins germains atteints avait en 1977 été expliquée par une coïncidence.

Murphy décrit en 1990 deux paires de jumeaux atteints du SWB dont les parents sont sains. Chaque paire est homozygote, mais nous n'avons pas de confirmation de l'existence de la délétion englobant le gène de l'élastine. A l'inverse, il existe des cas de paires dizygotes dont un seul des jumeaux est atteint [118].

Le faible nombre de cas familiaux décrits trouve plusieurs explications. Aucune preuve d'hypofertilité n'a été établie. Cependant, le retard mental peut à lui seul expliquer une faible activité sexuelle et justifier, à une certaine époque au moins, la pratique d'intervention de stérilisation. De plus, certains SWB sont limités par leur cardiopathie. Les parents de cas familiaux décrits ne présentent d'ailleurs pas de problème organique sévère [118].

3.7- De la sténose aortique supravalvulaire familiale au SWB

3.7.1 La sténose aortique supravalvulaire familiale

3.7.1.1 Description de la maladie

La sténose aortique supravalvulaire familiale est une maladie héréditaire à transmission autosomique dominante, entraînant une obstruction des artères. Les effets les plus importants se situent sur les gros vaisseaux, comme l'aorte ou les artères pulmonaires, mais ce trouble peut atteindre n'importe quelles artères. Elle se distingue du SWB par l'absence de dysmorphie caractéristique et de retard mental.

Au niveau de l'anatomie structurale, il y a hyperplasie et hypertrophie des cellules du muscle lisse dans les vaisseaux atteints. De plus, les quantités de polysaccharides (glycosaminoglycanes et protéoglycanes) et du collagène sont diminuées. Il y a une rupture de l'architecture normale des cellules du muscle lisse alternant avec les fibres élastiques.

3.7.1.2 Découverte de la délétion d'ELN

A partir de ces données, les chercheurs se sont intéressés aux gènes susceptibles d'être impliqués.

En 1993, le lien génétique entre le phénotype de la maladie et les marqueurs de l'ADN sur le bras long du chromosome 7 a été découvert. Un polymorphisme au locus de l'élastine était entièrement lié au phénotype, faisant du gène de l'élastine (ELN) le candidat idéal à l'origine de la maladie. Ewart a également confirmé cette hypothèse. [119]

3.7.2 De la SASV au SWB

En 1993, l'observation d'une famille dans laquelle co-ségrégent 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 [25]. 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) [75].

3.8- Méthode de diagnostic

Le diagnostic est essentiellement clinique, mais il doit être confirmé par un examen sanguin appelé caryotype. Ce dernier est habituellement normal, il est donc accompagné d'une technique spécialisée, il s'agit de l'Hybridation In Situ en Fluorescence «FISH», qui utilise des sondes spécifiques du gène de l'élastine.

En résumé, un caryotype "normal" n'exclut en aucun cas le diagnostic si le syndrome a été évoqué cliniquement et si aucune technique spécifique n'a été entreprise.

3.8.1- Le caryotype haute résolution

La délétion est localisée dans la bande 7q11.23 qui représente environ 8000 kb.

Une attention toute particulière portée à la position relative de la bande 7q11.22 à l'intérieur de la région 7q11.2 permet d'apprécier une réduction de la taille de la bande 7q11.23 dans la majorité des cellules. Cependant, toute suspicion doit être confirmée par la technique FISH [13].

3.8.2- La méthode par hybridation in situ : " Fish test "

La méthode FISH est une technique d'hybridation in situ réalisée à partir de lymphocytes circulants préparés en prométaphase.

Sur une lame contenant des cellules en mitose, on effectue un pré-traitement par l'ARNase et la protéinase K afin de faciliter l'accès de la sonde vers les chromosomes.

On dénature ensuite l'ADN en chauffant les lames au bain-marie afin de séparer les deux brins d'ADN. Puis on applique la sonde LSI ELN Spectrum Orange/ LSI D7S486, D7S522SpectrumGreen marquée à la digoxigénine qui marque le gène de l'élastine et une zone témoin du chromosome 7 située en 7q36. [120]

Après une nuit d'incubation à 37°C, on procède au lavage des lames et on révèle la sonde grâce à un anticorps anti-digoxigénine marqué à la fluorescéine (FITC).

Les chromosomes normaux sont marqués par quatre spots : deux spots témoins du chromosome 7 et deux spots témoins du gène de l'élastine. Par contre sur les chromosomes délétés, on ne remarque que trois spots : deux spots témoins du chromosome 7 et un seul spot témoin du gène de l'élastine.

La sonde spécifique du locus du gène de l'élastine est marquée par un chromogène. Si le gène est présent, des signaux positifs apparaissent sous forme de petites taches fluorescentes disposées sur les deux allèles du chromosome 7. L'absence d'un des deux spots fluorescents signe la perte de l'hétérozygotie du locus de l'élastine.

Pour réaliser cette technique, le choix de la sonde est fondamental et permet de retrouver une délétion dans 90 à 96 % des cas [113].



Figure 4a

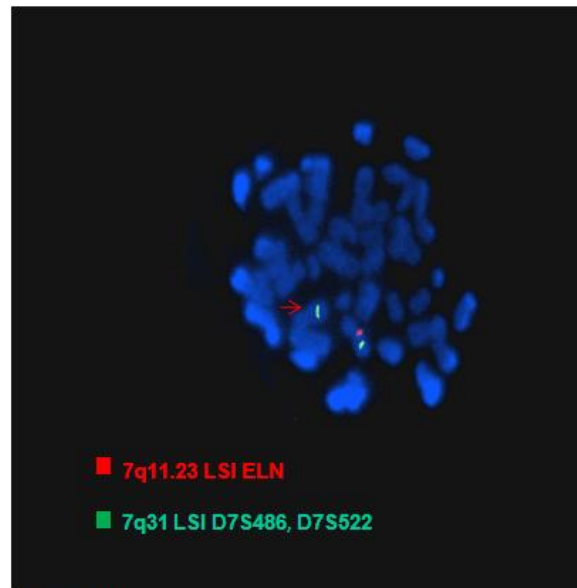


Figure 4b

Figure 17- présence d'une microdélétion hémizygote en position 7q11.23 (4a) ; présence d'un spot rouge et deux spots verts sur noyaux colorés par le DAPI (4b). La flèche montre l'absence du spot rouge sur un de deux chromosomes 7.

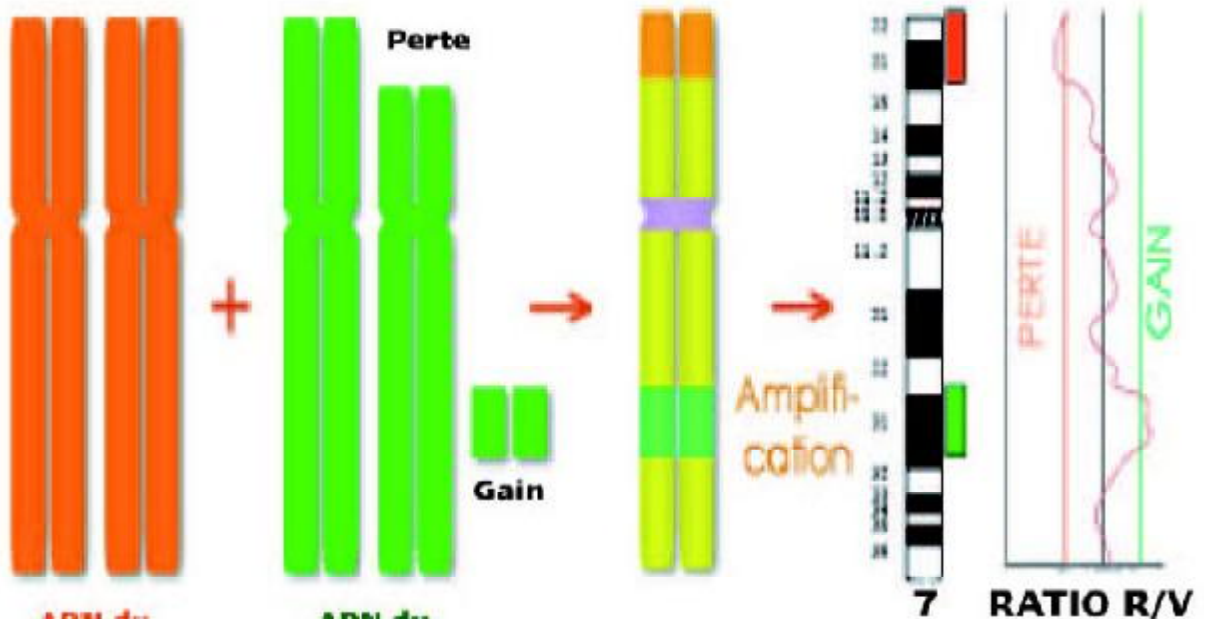
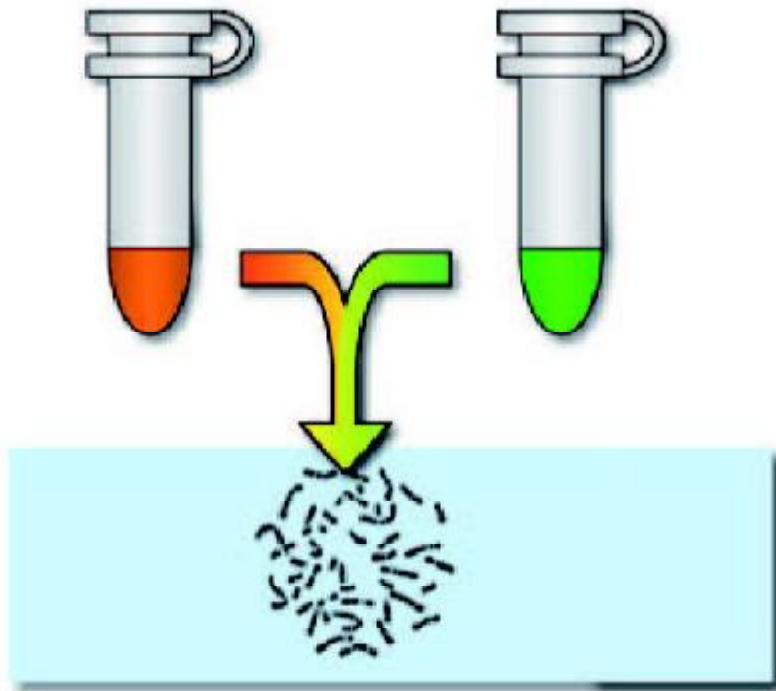
3.8.3- La technique de CGH-array

En cas de forme modérée de SWB, une technique plus spécialisée de cytogénétique moléculaire peut être utilisée appelée l'hybridation génomique comparative « CGH-array » [88]. C'est une technique d'analyse globale du génome, qui permet de mettre en évidence les pertes et les gains du matériel chromosomique ainsi la précision des points de cassure du réarrangement génomique.

Pour la réalisation de cette technique, on prend une quantité d'ADN du patient qui est marquée avec un fluorochrome (symbolisé par la couleur verte), la même quantité d'ADN d'un témoin qui est marquée par un autre fluorochrome (symbolisé par la couleur orange), le tout est mélangé et hybridé sur une lame sur laquelle a été étalés les chromosomes du témoin.

Après l'hybridation, l'intensité de la fluorescence des deux sondes est numérisée le long de l'axe longitudinal de chaque paire chromosomique et un rapport d'intensité des deux fluorescences est établi après traitement informatique des données. Ce rapport est objectivé sous forme d'une ligne le long d'un idéogramme chromosomique. Les valeurs sont données en logarithme de base 2.

De ce fait, la valeur 0 représente l'égalité parfaite entre les intensités de deux fluorescences. On considère qu'il y a une perte d'une région si les valeurs d'intensité au niveau de cette région sont inférieures à 0,80 et un gain si les valeurs sont supérieures à 1,25. [124]



ADN témoin

ADN patient

Figure 18- technique de CGH-array

4- Evolution et suivi du SWB

4.1- Introduction

Le suivi des personnes atteintes du SWB varie selon l'âge du diagnostic et l'importance de chacune des manifestations présentes. Dans la plupart des cas, cette prise en charge sera complexe et pluridisciplinaire.

4.2 -Age du diagnostic

Aujourd'hui, grâce au diagnostic génétique, l'atteinte d'un jeune enfant par le SWB peut être mise en évidence rapidement.

Avant cette possibilité, le diagnostic pouvait être établi tard. Plusieurs raisons peuvent être évoquées :

- La dysmorphie faciale n'est pas caractéristique à la naissance.
- Les symptômes liés à l'hypercalcémie ne sont pas spécifiques du syndrome et le dosage du calcium n'est pas effectué en routine.
- La cardiopathie est le plus souvent un souffle cardiaque rarement symptomatique et est souvent classée en fonctionnel sans exploration complémentaire.
- Le retard du développement est souvent attribué à la fréquence des hospitalisations. De plus, la petite taille de l'enfant sous-estime le développement psychomoteur attendu pour son âge.
- Le SWB n'est pas connu par l'ensemble des médecins.

L'intérêt d'un diagnostic précoce est de détecter l'ensemble des manifestations existantes, d'en prévenir les complications, et de dépister d'autres anomalies en raison du caractère évolutif des manifestations.

4.3- Evolution de la situation sociale

L'indépendance des SWB est limitée moins par les problèmes physiques que par leurs difficultés psychologiques et d'adaptation.

Les facilités langagières de ces enfants, leur manière d'entrer en relation de façon apparemment facile cache de réelles difficultés de socialisation. Ils ont du mal à maintenir des relations interpersonnelles prolongées avec leurs pairs, et se montrent très sensibles à l'attitude des autres. En fait, ils se sentent plus à l'aise dans la relation duelle avec les adultes. [121].

Morris a étudié sept adultes en 1990. Deux ont un emploi compétitif et un seul ne reçoit aucune forme de reconnaissance de son handicap. L'un d'eux est marié et vit indépendamment, les autres sont chez leurs parents ou dans des établissements de vie de groupe dont certains sont spécialisés dans la prise en charge des handicapés. [10]

4.4- Espérance de vie et complication

L'espérance de vie des enfants atteints du SWB n'est pas connue, le diagnostic n'a probablement pas été fait chez de nombreux patients âgés de plus de 30 ans.

Il existe une fréquence élevée de complications médico-chirurgicales : les interventions cardiovasculaires, l'hypertension artérielle, les troubles gastriques, les anomalies de l'appareil urinaire, l'hypercalcémie, les hernies, et les malpositions dentaires.

4.5- Prise en charge

Etant donné le spectre des symptômes rencontrés dans le SWB, divers spécialistes du corps médical et paramédical sont amenés à rencontrer et à prendre en charge les malades atteints :

- Pédiatre,
- Ophtalmologue,
- Cardiologue,
- Dentiste,
- Généticien,
- Kinésithérapeute,
- Neurologue,
- Oto-rhino-laryngologiste,
- Psychologue,
- Endocrinologue (hypercalcémie).

4.5.1 - Prise en charge clinique

Un bilan somatique approfondi doit être réalisé au moment du diagnostic. Pour l'essentiel, ce bilan est à reconduire chaque année, de manière plus ou moins approfondie selon la clinique. En effet, des complications, parfois graves, peuvent survenir à tout âge.

Des règles de suivi médical des enfants SWB ont été données par l'Académie Américaine de Pédiatrie (APP)

Tableau 8- surveillance des enfants atteints du SWB selon l'APP

	Nourrisson (naissance à 1an)					Début d'enfance 1an à 5ans						grand enfant	adolescence
	naissance	2 mois	4 mois	6 mois	9 mois	12 mois	15 mois	18 mois	24 mois	3 ans	4 ans	5-13 ans	13-21 ans
diagnostic													
Caryotype/FISH*	+												
Phénotype*	+												
Risque de récurrence*	+												
Conseil préventif													
Intervention précoce	+	+	+	+	+	+	+	+	+				
Soutien familiale	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Groupe de soutien	+	+				+						+ =	
Planification à long terme						+						+ =	+ =
Sexualité												+	+
thérapeutique										** §		**§	**§
Evaluation médicale													
Croissance	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	O
Examen thyroïdien	o											o/B	o/B
Examen otologique			s/o			s/o/ r			s/o/ r		s/ o/r	s/o/=	s/o/=
Examen ophtalmo	s/o	s/o	s/o	s/o	s/o/ r	s/o			s/o	s/ o	s/ o/r	s/o/§	s/o/ §
TA des 2 bras	o			o		o			o	o	o	o	o
Examen cardiologique	**					**			**	**	*	**/=/§	**/=/§
Bilan urinaire*	o					o			o	o	o	o/B	o/B
Ca2+/créat urinaire*	o					o				o		o/=	o/=
Calcium sérique*	o								o			o	o
Echo rénale*	o												
Musculo squelettique	o					o		o	o	o	o	o	o
Psycho-socialisation													
Développement	s/o	s/o	s/o	s/o	s/o	s/o	s/o	s/o	s/o	s/ o	s/ o	s/o	s/o
Rendement scolaire										o	o	o	o
socialisation						s			s			s	s

* Au moment du diagnostic

+ A réaliser

§ Cas échéant

** Référer

B Bisannuel

r Discuter la référence à un spécialiste

s Subjectif (selon l'histoire du malade)

o Objectif (selon les procédés d'essai standard)

= Une fois dans cet âge

Si on détecte au cours de la surveillance, une hypercalciurie, il faut faire 2 dosages de la calciurie diurne et nocturne, si elle est encore élevée, il faut répéter le dosage de la calcémie. Une échographie rénale doit être réalisée dans ce cas pour faire le diagnostic d'une néphrocalcinose et instaurer ainsi les mesures diététiques.

(APP)

Les enfants atteints devront suivre également une kinésithérapie adaptée pour prévenir les problèmes de l'arthropathie et une rééducation en psychomotricité.

4.5.2 -Prise en charge psychologique

La prise en charge psychologique est indispensable dans le SWB. Les enfants sont motivés pour satisfaire leur entourage. Confrontés à des exigences démesurées, ils sont susceptibles de se scléroser (les résultats scolaires prennent une place exagérée dans leur vie quotidienne) ou de se décourager et de perdre le sentiment de leur propre existence.

D'après Meljac, les enfants porteurs du SWB recherchent la fusion avec l'autre, c'est-à-dire qu'ils attribuent à leur entourage ce qui les atteint. Par exemple, s'ils éprouvent de la fatigue, ils l'attribuent à leur interlocuteur.

Selon le comportement des parents, Meljac a distingué deux groupes : un groupe fortement stimulé par des parents exigeants et un second groupe d'enfants avançant à leur rythme dans des structures spécialisées. A long terme, les enfants qui avaient essayé de s'adapter n'étaient plus en mesure de suivre un parcours scolaire traditionnel. Ces enfants se retrouvent donc en échec et ressentent très profondément qu'ils "déçoivent" leur entourage.

A partir de ces constatations, Meljac insiste sur le fait qu'une aide permanente devrait être proposée aux patients SWB et leur famille. [123]

Bercier en 2003 a montré à travers l'étude d'un cas d'un enfant âgé de 4 ans et demi sur une durée de 2 ans, que la prise en charge psychothérapique

individuelle a favorisé une évolution sensible s'exprimant par des aménagements notables sur le plan intrapsychique et interpersonnel avec une pensée plus souple, un discours plus fluide, plus cohérent et un contact de meilleur qualité [124].

▼ Relation mère-enfant

Les nombreux problèmes rencontrés chez les nourrissons SWB peuvent entraîner l'apparition de sentiments d'incapacité, d'insuffisance, de culpabilité chez les mères. Tout ceci favorise l'apparition de dépression du post-partum, qui peut avoir en retour des conséquences sur le bébé. [121]

Les complications somatiques chez l'enfant renforcent l'angoisse et la culpabilité des parents.

D'où l'importance d'une prise en charge psychologique de la mère et du père aussi dans le cadre d'une prévention afin d'étayer les parents dans la traversée de la dépression à laquelle ils sont confrontés, dans la désillusion de l'enfant imaginaire, pour écarter dans l'interaction de la dyade mère-enfant une carence qualitative [124].

▼ Annonce du diagnostic

L'annonce devrait être faite par un médecin qui connaît la famille et pourra la suivre, devant l'enfant et les parents. Il faut retracer l'histoire de l'enfant, de la famille et réfléchir à l'avenir en soulignant les compétences de l'enfant. Au terme de cet entretien, la rencontre avec un professionnel de la santé mentale devrait être proposée.

Tout ceci, confirme l'importance de la prise en charge psychologique dès l'annonce de l'handicap et l'instauration d'un travail parents-enfant pour aider à la création des tout premiers liens gravement mis à mal.

4.5.3- Prise en charge éducative

La prise en charge éducative doit s'appuyer sur le bilan initial complet des compétences et des difficultés de l'enfant et être orienté en fonction des résultats obtenus. Elle peut être faite dans un organisme type CAMSP (Centre d'Action Médico- Sociale Précoce) dès les premières années. L'enfant peut être scolarisé en maternelle jusqu'à 6 ou 7 ans.

La poursuite du cursus peut être discutée selon les cas, mais souvent l'orientation se fait vers une scolarisation adaptée à partir de l'école primaire. [5]

En France, dans le circuit traditionnel élémentaire, il existe des Classe d'Intégration Sociale (CLIS) au sein des établissements avec un petit effectif et un instituteur spécialisé.

Dans le circuit traditionnel secondaire, il existe des Section d'Enseignement Général et Professionnel Adapté (SEGPA). Cette structure enseigne de la 6^{ème} à la 3^{ème}. Il s'agit de formation générale et technologique. Dans le circuit spécialisé, l'Institut Médico Educatif (IME) est composé de l'Institut Médico Pédagogique (IMP), qui concerne les enfants de 6 à 14 ans avec un mi-temps scolaire et un mi-temps éducatif; et de l'Institut Médico Professionnel (IMPRO) pour les enfants et jeunes de 14 à 20 ans avec un mi-temps scolaire et un mi-temps professionnel à dominantes diverses (cuisine, jardin, menuiserie, couture, ..)

Dans ces différentes démarches, les familles peuvent être aidées par des associations de patients.

Malheureusement au Maroc, il n'y a aucune structure scolaire ni association qui prennent en charge ces enfants.

CONCLUSION

Le syndrome de Williams-Beuren est une maladie peu répandue de phénotype variable. Trois caractéristiques cliniques sont prépondérantes : le faciès d'elfe, les anomalies cardiovasculaires et le retard mental.

Toutefois, comme ce travail l'a montré, les symptômes sont extrêmement variés. Ils peuvent atteindre la plupart des organes et être bénins ou plus graves.

Le SWB est une maladie génétique, consécutive à une délétion au niveau du chromosome 7 qui emporte le gène de l'élastine.

Le diagnostic se faisait dans un premier temps sur les symptômes cliniques et neurologiques. Aujourd'hui, un diagnostic génétique est disponible et permet un diagnostic fiable et possible dès la naissance.

Un diagnostic précoce est très utile pour comprendre les difficultés de l'enfant. Cependant, à la suite de ce diagnostic, les parents se sentent désemparés et seuls. Quels examens faire effectuer ? Quand ? A quelle fréquence ? Comment faire pour traiter les symptômes ? Car le SWB est une maladie qui ne se soigne pas. On ne peut que traiter les symptômes au fur et à mesure de leur apparition.

Dans de très nombreux témoignages, les parents ne se sentent pas assez soutenus, en particulier au niveau psychologique. Les enfants atteints du SWB sont des enfants joyeux et pleins de vie malgré leur handicap. Et leur aisance verbale voile en partie leurs difficultés.

Bien que le diagnostic et la prise en charge s'améliorent jour après jour, l'isolement des familles, les tensions et les angoisses qu'entraîne un enfant handicapé sont rarement mentionnées dans la littérature. De même, aucune donnée concernant la manière dont ces enfants perçoivent et vivent leur handicap n'est référencée. C'est pourquoi, il est indispensable que les chercheurs et autres médecins s'intéressent davantage à l'enfant et à la famille.

De nombreuses associations en France et dans le monde existent et mettent tout en oeuvre avec leur moyens limités pour faire connaître la maladie auprès des médecins et aider les familles ; mais malheureusement au Maroc, ce type d'association n'existe pas.

RESUME

RESUME

Le syndrome de Williams-Beuren est une maladie génétique qui atteint un individu sur 10 000 à 20 000. Il se caractérise par des malformations cardiaques, en particulier la sténose aortique supra- valvulaire, un faciès particulier proche du visage d'un elfe et un retard mental modéré.

Ce syndrome est la conséquence d'une délétion sur l'un des deux chromosomes 7, au niveau 7q11.23. Cette zone correspond à de nombreux gènes, en particulier le gène de l'élastine.

Notre travail rapporte les 6 observations du SWB colligés dans l'unité de cardio-pédiatrie du CHU Hassan-II de Fès durant 5 ans (du Janvier 2007 au Décembre 2012) dont les particularités sont le mode de révélation, l'atteinte cardiaque, le visage caractéristique et le profil cognitif et comportemental particulier.

Notre étude porte sur la définition de ce syndrome, sa clinique, les cardiopathies qui y sont associées ainsi que leur approche clinique, paraclinique, et thérapeutique.

Le SWB a été confirmé génétiquement par la technique de FISH chez nos patients sauf un car il était perdu de vue dès la première consultation.

A la lumière des ces six observations, nous avons cité les différentes expressions phénotypiques du syndrome, détaillé une prise en charge complète du syndrome en attirant l'attention sur la nécessité d'une collaboration multidisciplinaire afin d'assurer aux porteurs de ce syndrome une qualité de vie meilleure.

C'est une maladie dont la prise en charge est encore insuffisante, en particulier au niveau psychologique. De nombreuses associations dans le monde existent et mettent tout en oeuvre pour faire connaître la maladie auprès des médecins et aider les familles.

ABSTRACT

Williams-Beuren syndrome is a genetic disorder that an individual reaches 10 000 to 20 000. It is characterized by cardiac malformations, particularly supralvular aortic stenosis, a facies close to the face of an elf and moderate mental retardation.

This syndrome is the result of a deletion of one of the two chromosomes 7, at the 7q11.23. This zone corresponds to many genes, including the gene for elastin.

Our work reported 6 cases of SWB collected in the pediatric unit of the cardiovascular CHU Hassan II of Fez for 5 years (from January 2007 to December 2012) of which shall be the mode of revelation, cardiac involvement, the face, and the particular cognitive and behavioral profile.

Our study focuses on the definition of the syndrome, its clinical heart disease associated with them as well as their approach to clinical, paraclinical and therapeutic.

SWB was genetically confirmed by the FISH technique in our patients except one because it was lost after the first consultation.

In the light of these six observations, we mentioned the different phenotypic expressions of the syndrome, the detailed full support, drawing attention to the need for multidisciplinary collaboration to ensure that with this syndrome quality better life.

It is a disease whose treatment is still insufficient, especially at the psychological level. Many associations exist in the world and do everything in its power to make known the disease to help doctors and families.

ملخص

متلازمة وليامس بورن هو مرض وراثي يصيب شخص واحد على 10000 و يتميز بوجود تشوهات قلبية خاصة تضيق الأبهر فوق الصمامي، وجه القزم و تخلف عقلي معتدل. هذا المرض يظهر نتيجة فقدان صغير من الذراع الطويل من الصبغي 7 الذي يتكون من مجموعة من الجينات بما فيها جين الإيلاستين. في هذه الدراسة جمعنا ست حالات مصابة بهذا المرض، في وحدة طب قلب الأطفال بالمستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس، خلال خمس سنوات من يناير 2007 إلى دجنبر 2012، حيث ركزنا على تعريف المتلازمة، أمراض القلب المرتبطة بها و كذا طرق معالجتها.

هذا المرض تم تأكيده وراثيا بواسطة تقنية مضان التهجين عند جميع مرضانا ما عدا واحد لأنه تغيب من أول جلسة طبية. من خلال تسليط الضوء على هاته ست حالات، سنقوم بإدراج مختلف الأنماط الظاهرية للمتلازمة، و سنتطرق كذلك إلى جميع الوسائل العلاجية مع الإشارة إلى ضرورة انخراط عدة متخصصين لضمان حياة أفضل لدى حاملي هذا المرض. لا يزال علاج هذه المتلازمة غير كاف لا سيما على المستوى النفسي غير أن العديد من الجمعيات الموجودة في العالم تبدل كل ما في وسعها لجعلها معروفة لدى الأطباء و مساعدة العائلات .

BIBLIOGRAPHIE

- [1] A. Lacroix, M. Pezet, A. Capel, D. Bonnet, M. Hennequin, M.-P. Jacob, G. Bricca, D. Couet, G. Faury, J. Bernicot, B. Gilbert-Dussardier. Le syndrome de Williams-Beuren : une approche pluridisciplinaire. 2009
- [2] Morris CA, Demsey SA, Leonard CO, Dilts C, Blackburn BL. Natural history of Williams syndrome : Physical characteristics. *J Pediatr*, 1988, 113 : 318-26.
- [3] Mongolfier-Aubron I, Burglen L, Chavet MS, Tevissen H, Perrot C, Baudon JJ, Gold F. Révélation précoce par des troubles digestifs d'un syndrome de Williams Beuren. *Archive Pédiatrique*, 2000, 7 : 1085-7.
- [4] Vernant P, Corone P, Rossignol AM, Bielman C. Etude de 120 observations de syndrome de Williams et Beuren. *Arch Mal Cour*, 1980, 6 : 661-6.
- [5] Gilbert-Dussardier B. Le syndrome de Williams-Beuren. *Encyclopédie Orphanet*. Décembre 2006.
- [6] Kaplan P, Kirschner M, Watters G, Costa T. Contractures in patients with Williams syndrome. *Pediatric* , 1998, 84 : 895-9.
- [7] Pankau R, Partsch CJ, Gosch A, Oppermann HC, Wessel A. Statural growth in Williams-Beuren syndrome. *Eur J Pediatr* , 1992, 151 : 751-55.
- [8] Partsch CJ, Dreyer G, Gosch A, Winter M, Schneppebheim R, Wessel A, Pankau R. Longitudinal evaluation of growth, puberty, and bone maturation in children with Williams syndrome. *J Pediatr* , 1999, 134 : 82-9.

- [9] Pagon RA, Bennet FC, La Veck B , Stewart KB, Johnson J. Williams syndrome : Features in late childhood and adolescence. *Pediatrics*, 1987, 80 : 85-91
- [10] Morris CA, Leonard CO, Dilts C, Demsey SS. Adults with Williams syndrome. *Am J Med Genet* , 1990, 6 : 102-7.
- [11] Douchi T, Maruta K, Kuwahata R, Nagata Y. Precocious puberty in a Williams syndrome patient. *Obstetrics and Gynecology* , 1999, 94 : 860.
- [12] Partsch CJ, Pankau R, Blum WF, Gosch A, Wessel A. Hormonal regulation in children and adults with Williams-Beuren syndrome. *Am J Med Genet* , 1994, 58 : 1370-3.
- [13] Perez Jurado, L. A.; Peoples, R.; Kaplan, P.; Hamel, B. C. J.; Francke, U. Molecular definition of the chromosome 7 deletion in Williams syndrome and parent-of-origin effects on growth. *Am J Hum Genet*, 1996, 59 : 781-92
- [14] Axelsson S, Bjornland T, Kjaer I, et al. Dental characteristics in Williams syndrome: a clinical and radiographic evaluation. *Acta Odontol Scand* 2003;61:129-36.
- [15] Offret H, Laplace O. Syndrome de Williams-Beuren : diagnostic et manifestations oculaires. *Le Journal français d'ophtalmologie*, 1995, 18 : 699-702.
- [16] Winter M, Pankau R, Amm M, Gosch A, Wessel A. The spectrum of ocular features in William-Beuren syndrome. *Clin Genet* , 1996, 49 : 28-31.

- [17] 401 Association d'un kératocône à un syndrome de William-Beuren : les premiers cas rapportés ;Journal Français d'Ophtalmologie, Volume 32, Supplement 1, April 2009, Page 1S127 L .Pinsard, D. Touboul, Y. Vu, D. Lacombe, F. Leger, C. Garra, F. Malet, J. Colin
- [18] Eronen M, Peippo M, Hiippala A, et al. Cardiovascular manifestations in 75 patients with Williams syndrome. J Med Genet 2002;39:554-8.
- [19] Urbán Z, Riazi S, Seidl TL, et al. Connection between elastin haploinsufficiency and increased cell proliferation in patients with supravalvular aortic stenosis and Williams-Beuren syndrome. Am J Hum Genet 2002;71:30-44.
- [20] Dridi SM, Foucault-Bertaud A, Igondjo Tchen S, et al. Vascular wall remodeling in patients with supravalvular aortic stenosis and Williams-Beuren syndrome. J Vasc Res 2005;42:190-201.
- [21] Aggoun Y et Bonnet D. Les sténoses aortique supravalvulaire. Encyclopédie Orphanet. Décembre 2002
- [22] Bonnet D, Cormier V, Villain E, et al. Progressive left main coronary artery obstruction leading to myocardial infarction in a child with Williams syndrome. Eur J Pediatr 1997;156:751-3.
- [23] Syndrome de Williams et Beuren. Encyclopédie Orphanet.

- [24] Agnès La Batide-Alanore, Syndrome de Williams-Beuren : manifestations vasculaires, étiopathogénie . Sang Thrombose Vaisseaux. Volume 12, Numéro 6, 387-91, Juin - Juillet 2000, Maladie rare des vaisseaux
- [25] Curran ME, Atkinson DL, Ewart AK, et al. The elastin gene is disrupted by a translocation associated with supraaortic stenosis. Cell 1993;73:159-68.
- [26] Bird L, Bilman G, Lacro R, Spicer R, Jariwala L, Hoyme E, Zamora-Salinas R, Morris C, Viskochil D, Frikke M, Jones M. Sudden death in Williams syndrome : report of ten cases. J Pediatr , 1996, 129 : 926-31
- [27] Kececioglu D, Kotthoff S, Vogt J. Williams-Beuren syndrome : a 30-year follow-up of natural and postoperative course. Eur Heart J , 1993, 14 : 1458-64.
- [28] Wollack J, Kaifer M, LaMonte M, Rothman M. Stroke in williams syndrome. Stroke , 1996, 27 : 143-6.
- [29] Kaplan P, Levinson M, Kaplan B. Cerebral artery stenoses in Williams syndrome cause strokes in childhood. J Pediatr , 1995, 126 : 943-5.
- [30] Metcalfe K. Williams syndrome : an. update on clinical and molecular aspects. Arch Dis Child , 1999, 81 : 198-200.
- [31] Mass E, Belostoky L. Craniofacial morphology of children with Williams syndrome. Cleft Palate Craniofac J , 1993, 30 : 343-49.

- [32] Burns MA, McLeod DR, Linton LR, Butler G. Metacarpophalangeal pattern profile analysis in Williams syndrome. *Am J Med Genet*, 1993, 47 : 471-4.
- [33] Ezzedine H, Mounzer A, Ksra M, Morville P. Anomalies vertébrales et syndrome de Williams et Beuren. *Arch Pédiatr*, 2000, 7 : 1010.
- [34] Ounap K, Laidre P, Bartsch O, Rein R, Lipping-Sitska M. Familial Williams-Beuren syndrome. *Am J Med Genet*, 1998, 80 : 491-3.
- [35] Morris CA, Carey JC. Three diagnostic signs in Williams syndrome. *Am J Med Genet*, 1990, 6 : 100-1.
- [36] Charvat KA, Hornstein L, Oestreich AE. Radio-ulnar synostosis in Williams syndrome. A frequently associated anomaly. *Pediatr Radiol*, 1991, 21 : 508-10.
- [37] Preus M. The Williams syndrome : objective definition and diagnosis. *Clin Genet* 1984, 25 : 422-8.
- [38] Kaplan P, Kirschner M, Watters G, Costa T. Contractures in patients with Williams syndrome. *Pediatrics*, 1989, 84 : 895-9.
- [39] Ingelfinger JR, Newburger JW. Spectrum of renal anomalies in patients with Williams syndrome. *J Pediatr*, 1991, 119 : 771-3.
- [40] Schulman SL, Zderic S, Kaplan P. Increased prevalence of urinary symptoms and voiding dysfunction in Williams syndrome. *J Pediatr*, 1996, 129 : 466-9.

- [41] Pober BR, Lacro RV, Rice C, Mandell V, Teele RL. Renal findings in 40 individuals with Williams syndrome. *Am J Med Genet* , 1993, 46 : 271-4.
- [42] Sadler LS, Olitsky SE, Reynolds JD. Reduced stereoacuity in Williams syndrome. *Am J Med Genet* , 1996 ; 66 : 287-8.
- [43] Cambiaso P, Orazi C, Digilio MC, et al. Thyroid morphology and subclinical hypothyroidism in children and adolescents with Williams syndrome. *J Pediatr* 2007;150:62-5.
- [44] Morris CA, Carey JC. Three diagnostic signs in Williams syndrome. *Am J Med Genet* , 1990, 6 : 100-1.
- [45] Cherniske EM, Carpenter TO, Klaiman C, et al. Multisystem study of 20 older adults with Williams syndrome. *Am J Med Genet A* 2004;131:255-64.
- [46] Klein AJ, Armstrong BL, Greer MK, Brown FR. Hyperacusis and otitis media in individuals with Williams syndrome. *J Speech Hear Disord* , 1990, 55 : 339-44.
- [47] Bernicot J, Lacroix A, Reilly J. la narration chez les enfants atteints du syndrome de Williams: aspects structuraux et pragmatiques. *Enfance* 2003 ; 3 :265-81
- [48] Howlin P, Davies M, Udwin O. Cognitive functioning in adults with Williams syndrome. *J Child Psychol Psychiatry* , 1998, 39 : 183-9.

- [49] Davies M, Howlin P, Udwin O. Independence and adaptive behavior in adults with Williams syndrome. *Am J Med Genet* , 1997, 70 : 188-95.
- [50] Farran EK, Jarrold C, et Gathercole SE. Block design performance in the Williams syndrome phenotype: a problem with mental imagery? *J Child Psychol Psychiatry* 2001;42:719-28.
- [51] Jordan H, Reiss JE, Hoffman JE, et al. Intact perception of biological motion in the face of profound spatial deficits: Williams syndrome. *Psychol Sci* 2002;13:162-7.
- [52] Stiles J, Sabbadini L, Capirci O, et al. Drawing abilities in Williams syndrome: a case study. *Dev Neuropsychol* 2001;18: 213-35
- [53] Rondan C, Mancini J, Livet MO, et al. Perceptual and visuoconstructive performance in children with Williams syndrome. *Cogn Brain Behav* 2003;7:149-56.
- [54] Levitin DJ, Bellugi U. Musical ability in individuals with Williams syndrome. *Music perception* , 1997, 15 : 357-89
- [55] Karmiloff-Smith A, Tyler LK, Voice K, Sims K, Udwin O, Howlin P, Davies M. Linguistic dissociations in Williams syndrome: evaluating receptive syntax in on-line and off-line tasks. *Neuropsychologia* , 1998, 36 : 343-51.

- [56] Lacroix A, Bernicot J, Reilly J. Narration and collaborative conversation in French-speaking children with Williams syndrome. *J Neurolinguistics* 2007;20:445–61.
- [57] Stojanovic V. Social interaction and conversational inadequacy in Williams syndrome. *J Neurolinguistics* 2006;19:157–73.
- [58] Lacroix A, Bernicot J, Reilly J. Expressions des états mentaux chez les enfants atteints du syndrome de Williams : analyse d'interactions collaboratives mère-enfant. *Psychol Fr* 2004;49: 161–76.
- [59] Reilly J, Losh M, Bellugi U, et al. "Frog, where are you?" Narratives in children with specific language impairment, early focal brain injury, and Williams syndrome. *Brain Lang* 2004;88:229–47.
- [60] Bernicot J, Lacroix A, Reilly J. La narration chez les enfants atteints du syndrome de Williams : aspects structuraux et pragmatiques. *Enfance* 2003;3:265–81.
- [61] Don A. Auditory pattern perception in children with Williams syndrome. Unpublished doctoral dissertation, 1996, University of Windsor, Ontario, Canada.
- [62] Nigam A, Samuel PR. Hyperacusis and Williams syndrome. *Journal of Laryngology and Otology* , 1994, 108 : 494–6.

- [63] Lenhoff HM, Wang PP, Greenberg F, Bellugi U. Williams syndrome and the brain. *Sci Am*, 1997, 277 : 68-73. Le syndrome de Williams. *Pour la science* , 1998, 244 : 78-83
- [64] Boddaert N, Mochel F, Meresse I, et al. Parieto-occipital grey matter abnormalities in children with Williams syndrome. *Neuroimage* 2006;30:721-5.
- [65] Eckert MA, Galaburda AM, Karchemskiy A, et al. Anomalous sylvian fissure morphology in Williams syndrome. *Neuroimage* 2006;33:39-45.
- [66] Levitin DJ, Menon V, Schmitt JE, et al. Music and noise processing in Williams syndrome: evidence from fMRI. *Neuroimage* 2003;18:74-82.
- [67] Holinger DP, Bellugi U, Mills DL, et al. Relative sparing of primary auditory cortex in Williams syndrome. *Brain Res* 2005;1037:35-42.
- [68] Thompson PM, Lee AD, Dutton RA, et al. Abnormal cortical complexity and thickness profiles mapped in Williams syndrome. *J Neurosci* 2005;25:4146-58.
- [69] Keenan JP, Thangaraj V, Halpern AR, et al. Absolute pitch and planum temporale. *Neuroimage* 2001;14:1402-8
- [70] Rösch D. Rééducation et pédagogie dans le syndrome de Williams-Beuren. La place de la clinique dans l'accompagnement au long cours d'enfants porteurs du syndrome. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc* 2004;52:430-7.

- [71] Delga I, Lesens I. Le syndrome de Williams, une affection peu connue. Revue francophone de la déficience intellectuelle , 1991, 1 : 133-5.
- [72] Jones W, Bellugi U, Lai Z, et al. Hypersociability in Williams syndrome. J Cogn Neurosci 2000;12:30-46
- [73] Doyle TF, Bellugi U, Korenberg JR, et al. "Everybody in the world is my friend" hypersociability in young children with Williams syndrome. Am J Med Genet 2003;124:253-63.
- [74] Davies M, Udwin O, Howlin P. Adults with Williams syndrome : Preliminary study of social, emotional and behavioural difficulties. British Journal of Psychiatry , 1998, 172 : 273-6.
- [75] Ewart, AK, Morris CA, Atkinson D, Jin W, Sternes K, Spallone P, Stock AD, Leppert M, Keating MT. Hemizyosity at the elastin locus in a developmental disorder, Williams syndrome. Nature Genet, 1993 , 5 : 11-16.
- [76] Nickerson E, Greenberg F, Keating MT , McCaskill C, Shaffer LG.
Deletions of the elastin gene at 7q11.23 occur in approximately 90% of patients with Williams syndrome. Am J Hum Genet, 1995 , 56 : 1156-61
- [77] Meng X, Lu X, Morris CA, Keating MT. A novel human gene FKBP6 is deleted in Williams syndrome. Genomics, 1998, 52 : 130-7.

- [78] Tassabehji M, Metcalfe K, Donnai D, Hurst J, Reardon W, Burch M, Read AP. Elastin: Genomic structure and point mutations in patients with supra-ventricular aortic stenosis. *Hum Mol Genet* , 1997, 6 : 1029-36.
- [79] Li DY, Toland AE, Boak BB, Atkinson DL, Ensing GJ, Morris CA, Keating MT. Elastin point mutations cause an obstructive vascular disease, supra-ventricular aortic stenosis. *Hum Mol Genet* , 1997, 7 : 1021-8.
- [80] Olson TM, Michels VV, Urban Z, Csiszov K, Christiano AM, Driscoll DJ, Feldt RH, Boyd CD, Thibodeau SN. A 30 kb deletion within the elastin gene results in familial supra-ventricular aortic stenosis. *Hum Mol Genet* , 1995, 4 : 1677-9.
- [81] Wu YQ, Sutton VR, Nickerson E, Lupski JR, Potocki L, Korenberg JR, Greenberg F, Tassabehji M, Schaffer LG. Delineation of the common critical region in Williams syndrome and clinical correlation of growth, heart defects, ethnicity, and parental origin. *Am J Med Genet* , 1998, 78 : 82-9.
- [82] Li DY., Brooke Benjamin, Davis Elaine C., Mecham Robert P., Sorensen Lise K., Boak Beth B., Eichwald Ernst, Mark T. et al. Elastin is an essential determinant of arterial morphogenesis. *Nature* , 1998, 393 : 276-80.
- [83] Bonnet D, Aggoun Y, Dridi M, Sidi D, Kachaner J, Godeau G. Physiopathologie de l'artériopathie du syndrome de Williams. *Arch Pédiatr* , 2001, 8 : 355-6.

- [84] Dridi SM Contribution à l'étude du Syndrome de Williams-Beuren et de la sténose supra valvulaire aortique isolée. Thèse d'exercice, 2001, Académie de Paris, Université René Descartes, Paris 5.
- [85] Micale L, Fusco C, Augello B, et al. Williams-Beuren syndrome TRIM50 encodes an E3 ubiquitin ligase. *Eur J Hum Genet* 2008;16:1038-49.
- [86] Botta A, Sangiuolo F, Calza L, et al. Expression analysis and protein localization of the human HPC-1/syntaxin1A, a gene deleted in Williams syndrome. *Genomics* 1999;62:525-8.
- [87] Gagliardi C, Bonaglia MC, Selicorni A, et al. Unusual cognitive and behavioural profile in a Williams syndrome patient with atypical 7q11.23 deletion. *J Med Genet* 2003;40:526-30
- [88] Howald C, Merla G, Digilio MC, et al. Two high throughput technologies to detect segmental aneuploidies identify new Williams-Beuren syndrome patients with atypical deletions. *J Med Genet* 2006;43:266-73.
- [89] van Hagen JM, van der Geest JN, van der Giessen RS, et al. Contribution of CYLN2 and GTF2IRD1 to neurological and cognitive symptoms in Williams syndrome. *Neurobiol Dis* 2007;26:112-24.
- [90] Edelmann L, Prosnitz A, Pardo S, et al. An atypical deletion of the Williams-Beuren syndrome interval implicates genes associated with defective visuospatial processing and autism. *J Med Genet* 2007;44:136-43.

- [91] Osborne L. Williams-Beuren Syndrome : Unraveling the mysteries of a microdeletion disorder. *Molecular Genetics and Metabolism* , 1999, 67 : 1-10.
- [92] Frangiskakis JM, Ewart AK , Morris CA, Mervis CB et al. LIM-kinase1 hemizygoty implicated in impaired visuospatial constructive cognition. *Cell* , 1996, 86 : 59-69.
- [93] Victoria Gray , Annette Karmiloff-Smith , Elaine Funnell , May Tassabehji. In-depth analysis of spatial cognition in Williams syndrome: A critical assessment of the role of the *LIMK1* gene. *Neuropsychologia* 44 (2006) 679-685
- [94] Tassabehji M, Carette M, Wilmot C, Donnai D, Read AP, Metcalfe K. A transcription factor involved in skeletal muscle gene expression is deleted in patients with Williams syndrome. *Eur J Hum Genet* , 1999, 7 : 737-47
- [95] Wang YK, Spörle R, Paperna T, Schughart K, Francke U. Characterization and Expression Pattern of the frizzled Gene *Fzd9* , the Mouse Homolog of FZD9 Which Is Deleted in Williams-Beuren Syndrome. *Genomics* , 1999, 57 : 235-48.
- [96] Osborne LR, Martindale D, Scherer SW, Shi XM, Huizenga J, Heng HHQ, Costa T, Pober B, Lew L, Brinkman J, Rommens J, Koop B, Tsui LC. Identification of genes from a 500-kb region at 7q11.23 that is commonly deleted in Williams syndrome patients. *Genomics*, 1996, 36 : 328-36.

- [97] Peoples R, Perez-Jurado L, Wang YK, Kaplan P, Francke U. The gene for replication factor C subunit 2 (RFC2) is within the 7q11.23 Williams syndrome deletion. *Am J Hum Genet* , 1996, 58 : 1370-3.
- [98] Osborne L, Soder S, Shi XM, Pober B, Costa T, Scherer SW, Tsui LC. Hemizygous deletion of the syntaxin 1A gene in individuals with Williams syndrome. *Am J Hum Genet* , 1997, 61 : 449-52.
- [99] Tassabehji M, Metcalfe K, Karmiloff-Smith A, Carette MJ, Grant J, Dennis N, Reardon W, Splitt M, Read AP, Donnai D. Williams Syndrome : Use of chromosomal microdeletions as a tool to dissect cognitive and physical phenotypes. *Am J Hum Genet* , 1999, 64 : 118-25.
- [100] Del Campo M, Antonell A, Magano LF, et al. Hemizyosity at the NCF1 gene in patients with Williams –Beuren syndrome decreases their risk of hypertension. *Am J Hum Genet* 2006;78:533–42.
- [101] De Luis O, Valero MC, Jurado LA. WBSCR14, a putative transcription factor gene deleted in Williams-Beuren syndrome: complete characterisation of the human gene and the mouse ortholog. *Eur J Hum Genet*, 2000, 8 : 215-22.
- [102] Philip N. Génétique moléculaire du syndrome de Williams. *Arch Pédiatr* , 2001, 8 : 353-4.

- [103] Perez Jurado LA, Wang YK, Peoples R, Coloma A, Cruces J, Francke U. A duplicated gene in the breakpoint regions of the 7q11.23 Williams-Beuren syndrome deletion encodes the initiator binding protein TFII-I and BAP-135, a phosphorylation target of BTK. *Hum Mol Genet*, 1998, Mar;7 : 325-34.
- [104] Urban Z, Helms C, Fekete G, Csiszar K, Bonnet D, Munnich A, Donis-Keller H, Boyd CD. 7q11.23 Deletions in Williams syndrome arise as a consequence of unequal meiotic crossover. *Am J Hum Genet* , 1996, 59 : 958-62.
- [105] Bayés M, Magano LF, Rivera N, et al. Mutational mechanisms of Williams-Beuren syndrome deletions. *Am J Hum Genet* 2003;73:131-51.
- [106] Somerville MJ, Mervis CB, Young EJ, et al. Severe expressive language delay related to duplication of the Williams-Beuren locus. *N Engl J Med* 2005;353:1694-701.
- [107] Berg JS, Brunetti-Pierri N, Peters SU, et al. Speech delay and autism spectrum behaviors are frequently associated with duplication of the 7q11.23 Williams-Beuren syndrome region. *Genet Med* 2007;9:427-41.
- [108] Kaplan LC, Wharton R, Elias E, Mandell F, Donlon T, Latt SA. clinical heterogeneity associated with deletions in the long arm of chromosome 15: report of 3 new cases and their possible genetic significance. *Am J Med Genet*, 1987, 28: 45-53.

- [109] Jefferson, R. D.; Burn, J.; Gaunt, K. L.; Hunter, S.; Davison, E. V. A terminal deletion of the long arm of chromosome 4 [46,XX, del (4)(q33)] in an infant with phenotypic features of Williams syndrome J Med Genet, 1986, 23: 474-7
- [110] Bzduch, V.; Lukacova, M. Interstitial deletion of the long arm of chromosome 6 (q22.2q23) in a boy with phenotypic features of Williams syndrome. (Letter) Clin. Genet, 1989, 35 : 230-1.
- [111] Colley A, Thakker Y, Ward H, Donnai D. Unbalanced 13;18 translocation and Williams syndrome. J Med Genet, 1992, 29 : 63-5.
- [112] Tupler R, Maraschio P, Gerardo A, Mainieri R, Lanzi G, Tiepolo L. A complex chromosome rearrangement with 10 breakpoints : tentative assignment of the locus for Williams syndrome to 4q33-q35.1. J Med Genet , 1992, 29 : 253-5.
- [113] Joyce CA, Zorich B, Pike SJ, Barber JCK, Dennis NR. Williams-Beuren syndrome : phenotypic variability and deletions of chromosomes 7, 11 and 22 in a series of 52 patients. J Med Genet , 1996, 33 : 986-92.
- [114] Wu YQ, Nickerson E, Shaffer LG, Keppler-Noreuil K, Muilenburg A. A case of Williams syndrome with a large, visible cytogenetic deletion. J Med Genet , 1999, 36 : 928-32.
- [115] Lowery MC, Morris CA, Ewart A, et al. Strong correlation of elastin deletions, detected by FISH, with Williams syndrome: evaluation of 235 patients. Am J Hum Genet 1995;57:49-53.

- [116] Murphy MB , Greenberg F, Wilson G, Hugues M, Diliberti J. Williams syndrome in twins. *Am J Hum Genet* , 1990, 6 : 97-9.
- [117] Sadler LS, Olitsky SE, Reynolds JD. Reduced stereoacuity in Williams syndrome. *Am J Med Genet* , 1996 ; 66 : 287-8.
- [118] Morris CA, Thomas IT, Greenberg F. Williams syndrome : autosomal dominant inheritance. *Am J Med Genet* , 1993, 47 : 478-81.
- [119] Ewart, AK, Morris CA, Atkinson D, Jin W, Sternes K, Spallone P, Stock AD, Leppert M, Keating MT. Hemizyosity at the elastin locus in a developmental disorder, Williams syndrome. *Nature Genet*, 1993 , 5 : 11-16.
- [120] La méthode de FISH. Professeur Ouldin.K
- [121] American Academy of Pediatrics. Health care supervision for children with Williams syndrome. *Pediatrics* 2001;107: 1192-204
- [122] Meljac C, Lemmel G.Aspects cognitifs, de personnalité et de comportement- Incidences sociales. *Arch Pédiatr* , 2001, 8 : 357-9.
- [123] M.-C. Bercier, J.Vivaldi, H. Benony. Dysharmonie psychotique et psychothérapie à propos du cas d'un enfant atteint du syndrome deWilliams-Beuren. *Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence* 51 (2003) 439-449

[124] Ishkanian AS, Malloff CA, Watson SK et al. : A tiling resolution DNA microarray
With complete coverage of the human genome. Nat Genet. 2004 Mar;
36(3):299-303. Epub 2004 Feb 15.