

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



Année 2012

Thèse N° 136/12

**SYNDROME CARDIOFACIAL DE CAYLER:  
ASYMETRIE FACIALE ET CARDIOPATHIES CONOTRONCALES  
(A propos de 2 cas et revue de la littérature)**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 16/10/2012

PAR

Mlle. STIHA RAJAE

Née le 08 Décembre 1985 à EL HAJEB

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Syndrome de Cayler - Asymétrie faciale - Cardiopathies conotroncales  
Microdélétion 22q11

JURY

M. CHERTI MOHAMED.....	PRESIDENT
Professeur de Cardiologie	
Mme. HADDOUR LAILA.....	RAPPORTEUR
Professeur de Cardiologie	
M. ATMANI SAMIR.....	JUGES
Professeur de pédiatrie	
Mme. LAHLOU IKRAM.....	
Professeur agrégé de Cardiologie	
M. OULDIM KARIM.....	
Professeur agrégé de Génétique	

# SOMMAIRE

I INTRODUCTION .....	3
II OBSERVATION (deux cas) .....	4
III DISCUSSION .....	28
1. Définition .....	28
2. Historique .....	29
3. Génétique.....	31
a. Mécanisme de la microdélétion 22q11.2 .....	32
b. Technique de recherche de la microdélétion 22q11.2 .....	37
4. Clinique .....	42
4-1 .Dysmorphie faciale .....	42
4-2 .Cardiopathies conotruncales .....	47
4-2-1. Tétralogie de Fallot .....	49
4-2-2.Interruption de l'arche aortique .....	59
4-2-3.Tronc artériel commun .....	64
4-3 Autres atteintes .....	75
4-3-1.Atteinte ORL.....	75
4-3-2 .Atteinte digestive .....	77
4-3-3.Atteinte dentaire .....	77
4-3-4.Atteinte immunitaire .....	77
4-3-5.Thrombopénie et affections auto-immunes .....	78
4-3-6.Atteinte des parathyroïdes.....	78
4-3-7.Atteinte musculo-squelettique .....	78
4-3-8. Atteinte rénale .....	79
4-3-9 .Atteinte oculaire.....	79

4-3-10.Troubles du comportement et psychiatriques .....	79
5 .Prise en charge multidisciplinaire .....	81
5-1 Traitement des cardiopathies conotruncales .....	82
5-1-1 Tétralogie de Fallot .....	82
5-1-2 Interruption de l'arche aortique type B.....	88
5-1-3 Tronc artériel commun .....	88
5-2 Prise en charge des autres atteintes .....	91
5-2-1 PEC de Atteinte ORL : .....	91
5-2-2 PEC de l'atteinte digestive .....	92
5-2-3 PEC de l'atteinte dentaire .....	92
5-2-4 PEC de l'atteinte immunitaire .....	92
5-2-5 PEC de la thrombopénie et affections auto-immunes .....	93
5-2-6 PEC de l'atteinte des parathyroïdes .....	93
5-2-7 PEC de l'atteinte musculo-squelettique.....	94
5-2-8 PEC de l'atteinte rénale .....	94
5-2-9 PEC de l'atteinte oculaire .....	94
5-2-10 PEC des troubles du comportement et psychiatriques ..	95
5-3 Conseil génétique .....	96
IV Conclusion .....	97
V Résumé .....	99
VI Bibliographie .....	103

## I. INTRODUCTION :

Le syndrome cardiofacial de Cayler est facilement reconnaissable, il est caractérisé par une asymétrie faciale lors des pleurs.

Il peut s'y associer des malformations cardiaques, ORL, rénales, digestives, et ostéo-articulaires, avec un dysfonctionnement de l'immunité cellulaire et une hypocalcémie, ainsi que des troubles cognitifs et comportementaux qui apparaissent au fil des années.

Il est secondaire le plus souvent à une aberration chromosomique au niveau de la région 22q11.2 (bras long du chromosome 22), dont l'expression phénotypique est très variable, dépassant 180 caractères ; mais c'est l'asymétrie faciale assez caractéristique, et les cardiopathies conotruncales relativement spécifiques, qui permettent de poser l'indication d'une étude génétique.

La prise en charge des patients porteurs du syndrome Cayler doit être multidisciplinaire.

A travers deux observations cliniques et une revue de la littérature nous allons :

- ü définir le syndrome de Cayler.
- ü attirer l'attention sur les cardiopathies conotruncales permettant d'évoquer son diagnostic.
- ü rappeler les aspects phénotypiques contribuant à l'indication d'un conseil génétique.
- ü insister sur la nécessité d'un dépistage précoce afin de guetter les complications pouvant engager le pronostic vital et fonctionnel des porteurs.
- ü établir une prise en charge globale du syndrome.

## II. Observations :

### Observation 1 :

Il s'agit de l'enfant E.R, de sexe féminin, âgée de 5ans, troisième d'une fratrie de quatre, issue d'un niveau socio-économique modeste.

Dans ses antécédents médicaux, on note une grossesse bien suivie menée à terme, avec accouchement médicalisé par voie basse, une notion de souffrance néonatale, absence de cri immédiat, ses parents ne sont pas consanguins.

L'histoire de la maladie remonte à l'âge de deux mois, par la survenue des épisodes de bronchites à répétition, avec apparition après deux ans d'accès de cyanose péribuccale et des extrémités lors des cris, le tout évoluant dans un contexte de retard staturo-pondéral.

A son admission : On note une asymétrie faciale avec déviation de la bouche vers le bas au moment de l'expression (Fig 1), une cyanose péribuccale et unguéale, avec une désaturation à 86 % aux 4 membres.

La patiente est en bon état général ; pèse 14kg (-2DS) ; pour une taille de 103cm (-2DS), avec une TA à 100/60 mmHg aux MS, et 100/50 aux MI, ses conjonctives sont normalement colorées.



Figure1 : image montrant la déviation de la bouche lors du rire.

L'examen cardio-vasculaire note :

- A l'Inspection : il n'y a pas de déformation thoracique.
- A la Palpation : un choc de pointe inversé situé à droite.
- A l'auscultation : un éclat de B2 pulmonaire, un souffle systolique intense au bord droit du sternum irradiant vers tout le précordium, un souffle systolique au foyer pulmonaire, et un souffle continu en sous claviculaire gauche
- Les pouls périphériques sont présents de façon bilatérale et symétrique sans souffle sur le trajet des gros axes vasculaires.
- Absence de signes d'insuffisance cardiaque droite.

L'examen pleuropulmonaire ne trouve pas de râles parenchymateux.

L'examen abdominal : un abdomen souple, respire normalement, sans hépato-splénomégalie ni de masse palpable.

L'examen ostéo-articulaire est normal.

L'examen neurologique est normal (absence de déficit sensitivo-moteur).

Le reste de l'examen somatique est sans particularités.

✚ L'ECG : (Fig 2) inscrit une tachycardie sinusale à 100cpm, un axe du cœur en AVR, un espace PR à 0,14s avec un BBD à type d'HVD.

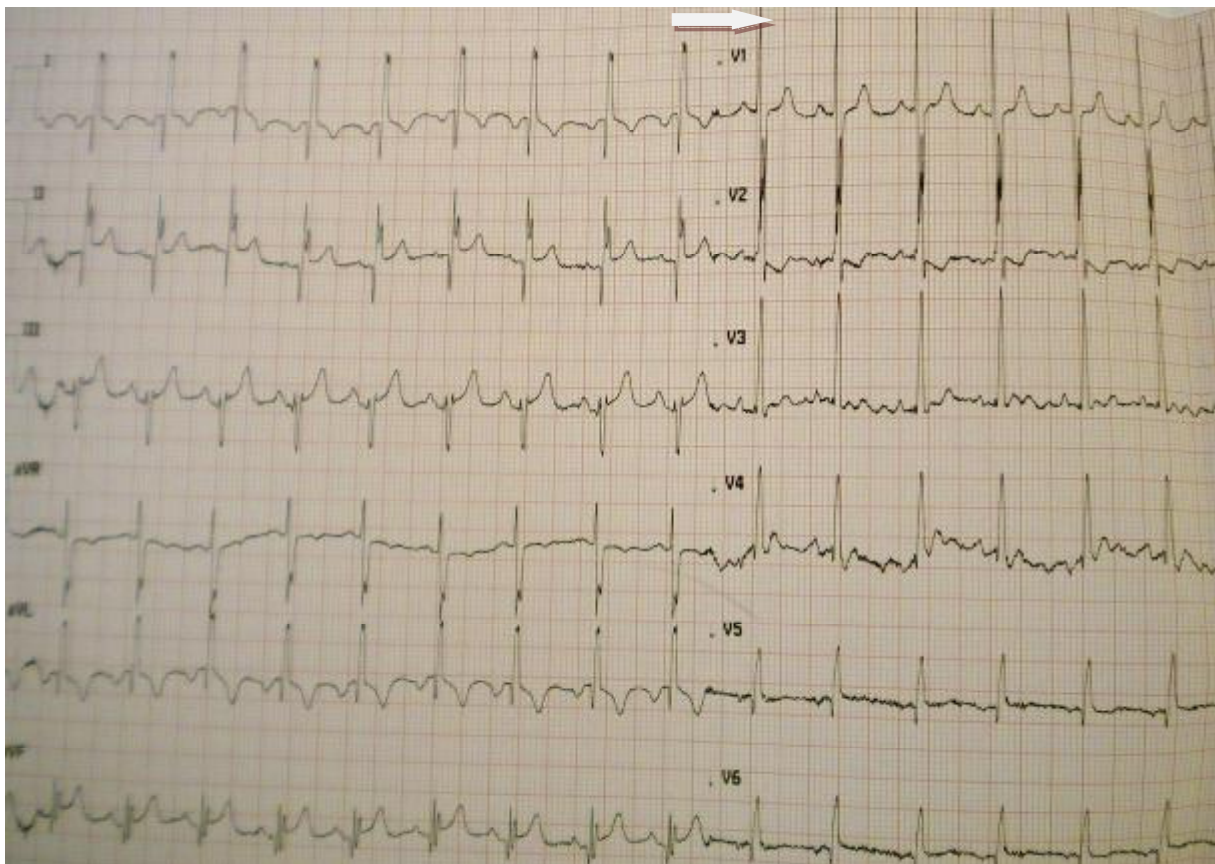


Figure 2 : ECG montrant une HVD ( $R/S > 1$ ) en V1 (flèche).

✚ La radiographie thoracique : met en évidence

Une cardiomégalie avec ICT à 0,56, un arc moyen droit rectiligne, un arc inférieur droit allongé avec une pointe sus diaphragmatique, située à droite, un aspect en double contour de l'arc inférieur gauche ; avec une hypovascularisation pulmonaire en périphérie (Fig 3)



Figure 3 : Radiographie de poumon de face.

## L'échocardiographie transthoracique : objective

- ✓ Un situs atrio-viscéral inversus (Fig4), dextrocardie.
- ✓ Les retours veineux pulmonaire et systémique sont normaux.
- ✓ Une communication interauriculaire de type ostium secundum ; de 12mm de diamètre shuntant gauche -droite.
- ✓ Une communication interventriculaire périmembraneuse s'étendant au septum d'admission très large (flux de la CIV à 1.3 m/s) non restrictive. (Fig6)
- ✓ Deux valves auriculoventriculaires normalement insérées, continent.
- ✓ Une discontinuité mitro-aortique avec une aorte postérieure et gauche sortant du ventricule droit et une artère pulmonaire antérieure et droite sortant du VD (Fig 5).
- ✓ Un flux aortique à 1,2m/s, et pulmonaire à 2m/s avec une IP véloce, une PAPS =83mmHg et une PAPD =37 mmHg ,(Fig7) la crosse aortique normalement déroulée à gauche avec un flux au niveau de l'aorte ascendante à 1,5m/s.(Fig8)
- ✓ Un canal artériel persistant shuntant gauche -droite avec un flux systolo-diastolique à 1,5m/s.
- ✓ Les deux ventricules sont assez équilibrés avec cependant une prédominance du VD.
- ✓ Le péricarde est sec.

On conclut à une CIV large avec malposition vasculaire type VDDI, sans transposition des gros vaisseaux sur un situs inversus, avec une HTAP iso-systémique, d'où l'indication d'un cathétérisme droit avec un test au NO.

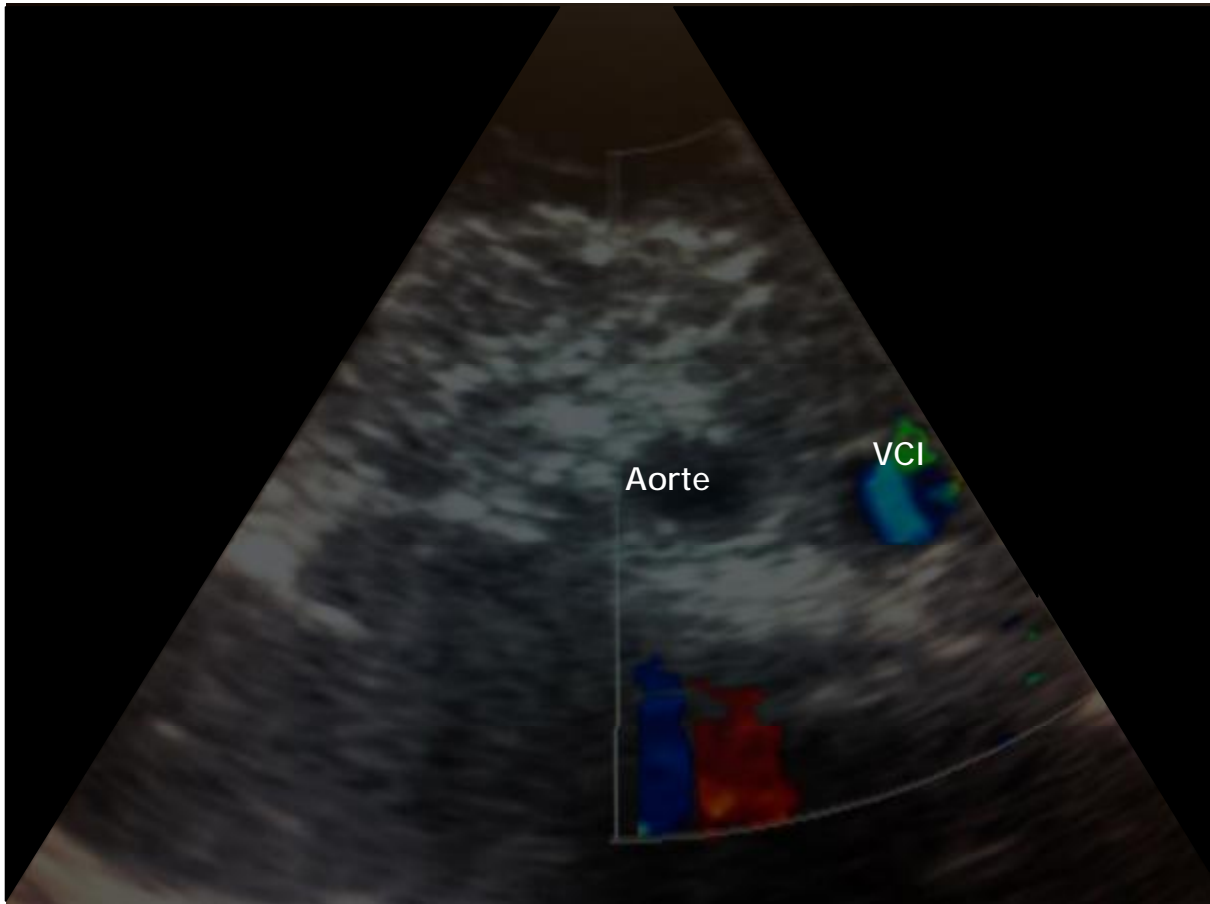


Figure 4 : coupe sous-costale, montrant le situs atrio-viscéral solitus avec la VCI  
située à droite et aorte à gauche

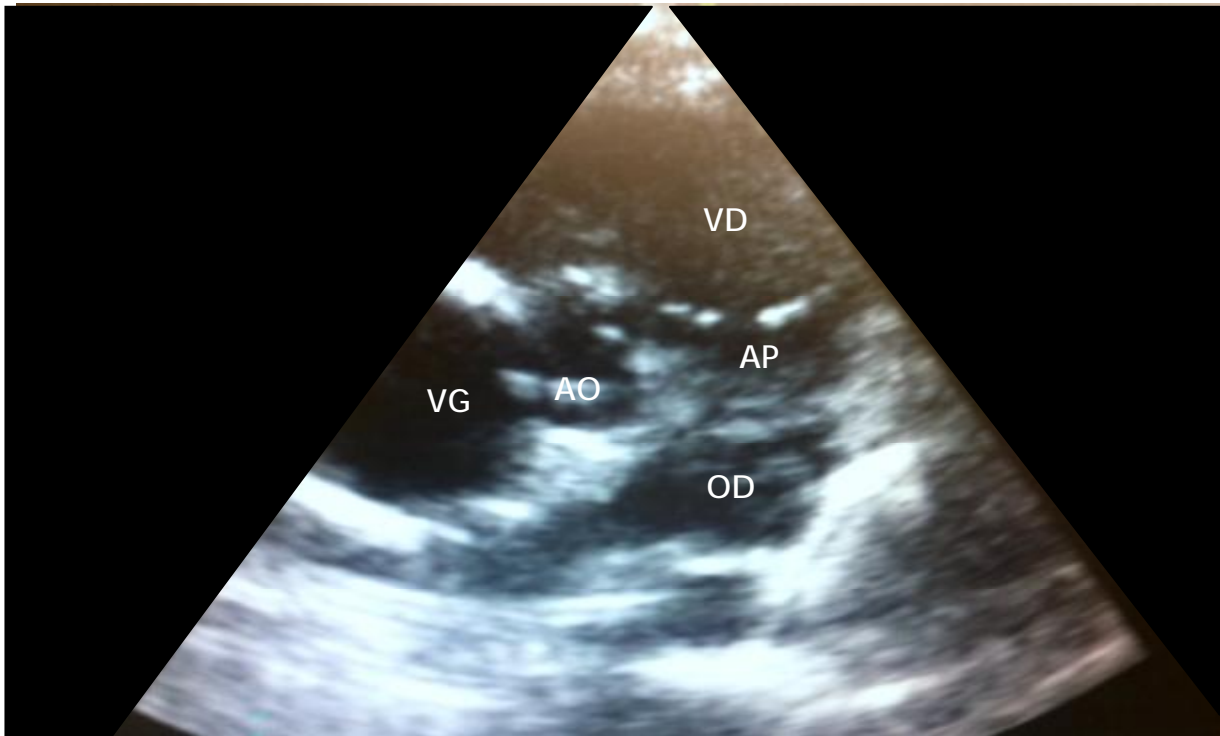


Figure 5 : coupe parasternale petit axe trans-aortique montrant un situs artériel solitus avec AP antéro-gauche et aorte postéro-droite

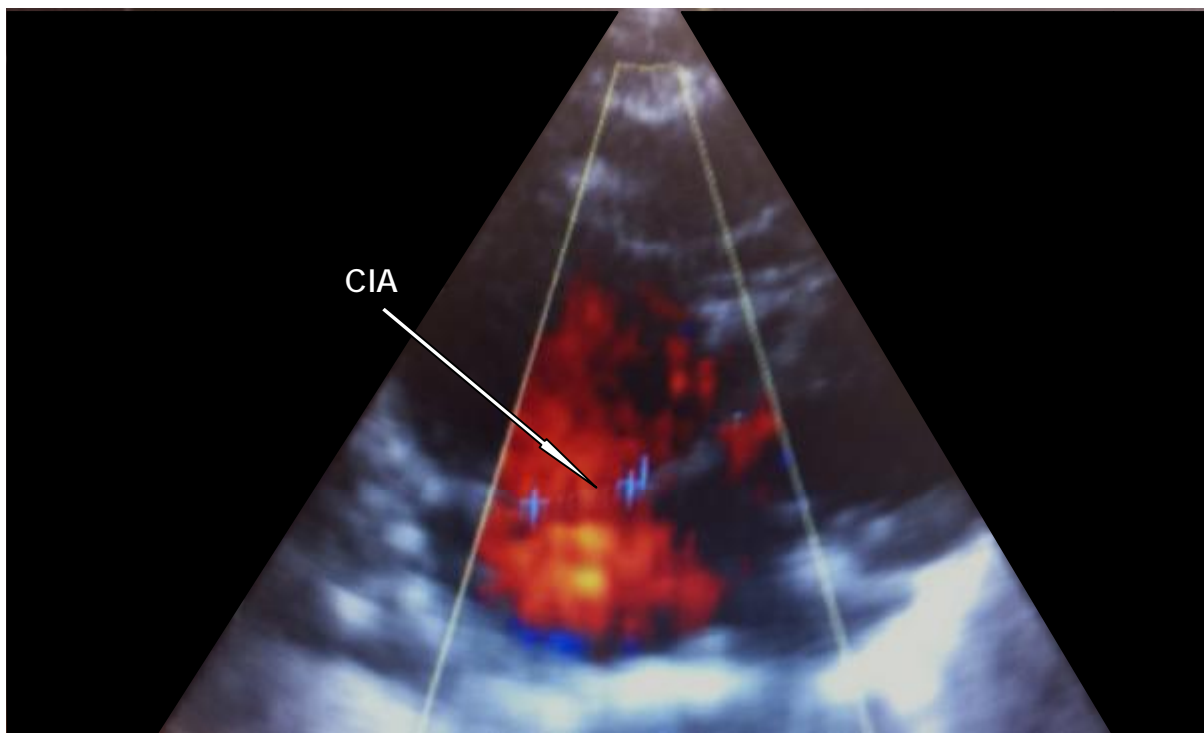


Figure 6 : coupe sous-costale en doppler couleur montrant la CIA ostium secundum shuntant gauche -droite

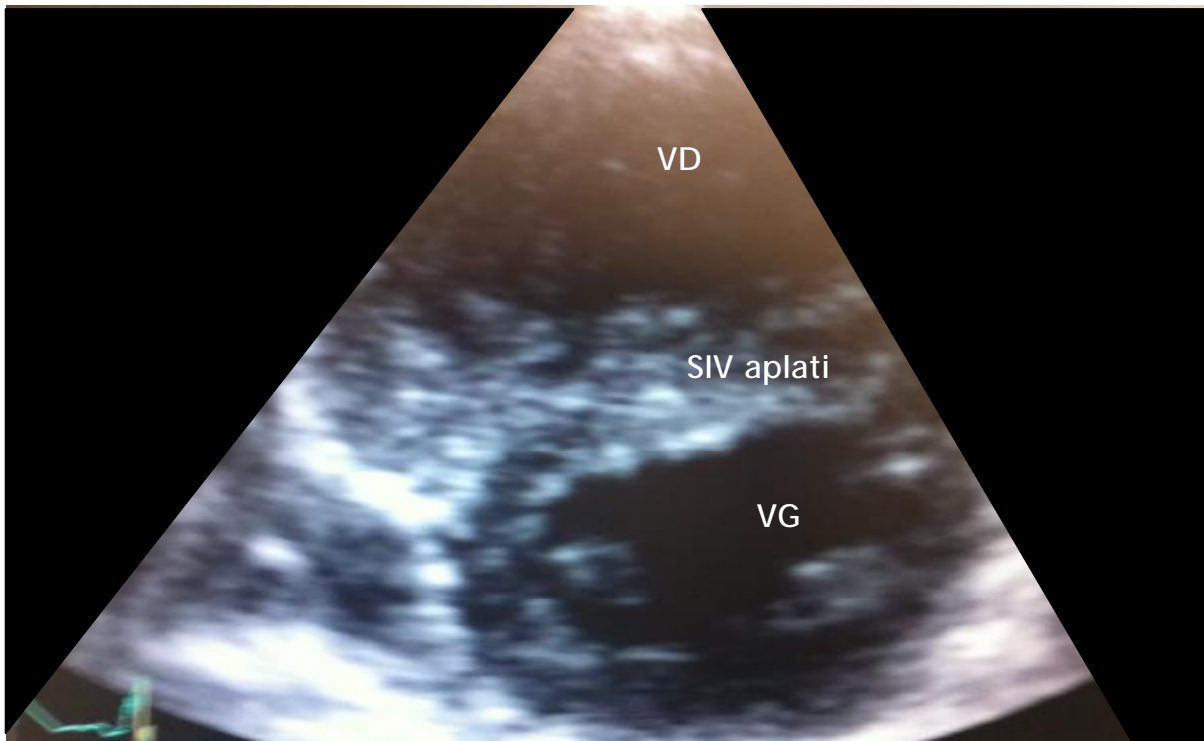


Figure 7: coupe parasternale petit axe passant par les piliers mitraux montrant un aplatissement du SIV témoignant d'une HTAP importante.

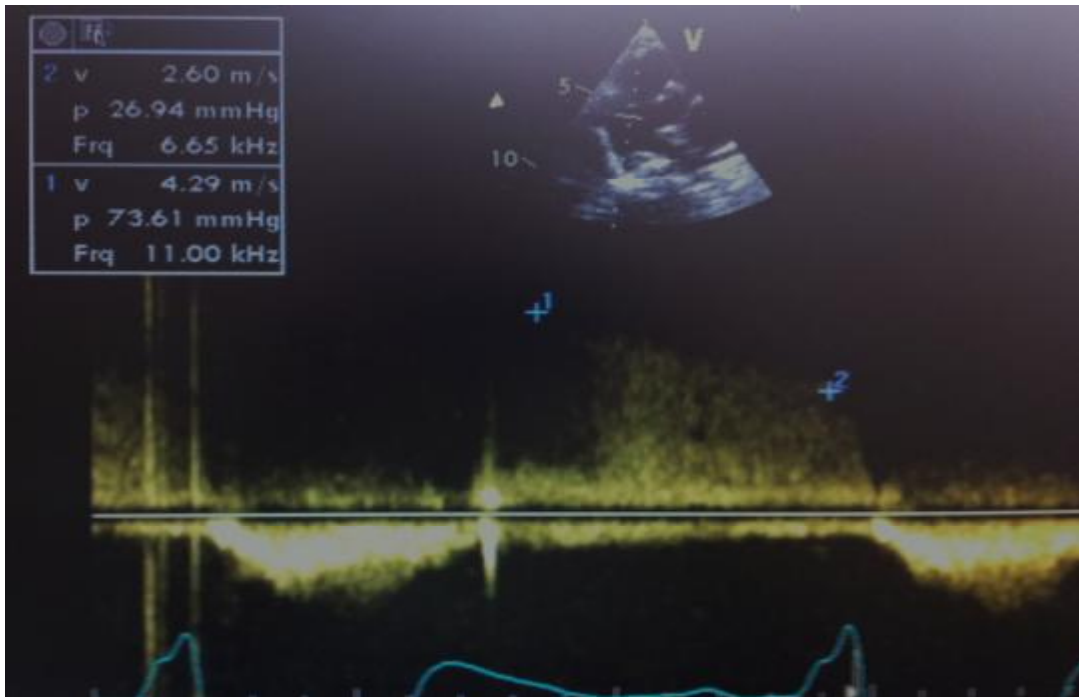


Figure8 : Doppler continu sur une coupe parasternale petit axe montrant le flux d'IP permettant de chiffrer la PAPm=83mmHg ; PAPd=37mmHg

✚ Le cathétérisme cardiaque : est réalisé

- Saturation sous air : 95 % TVI AP

Pression :

- Sous air : OD 5mmhg, OG à 7mmhg ; VD 105/0/8mmhg  
AP 100/45/72 mmhg ; AO 100/45/70 mmhg
- Sous O<sub>2</sub> : AP 90/40/69 mmhg ; AO 95/40/69mmhg

Les pressions	Sous air	Sous O <sub>2</sub>
OG	7mmhg	
OD	5mmhg	
VD	105/0/8	
AP	100/45/72	90/40/69
Aorte	100/45/70	95/40/69

- Angiographie :

TVI de face : pas de VCSG au sinus coronaire

VD de profil : VD injectant rapidement l'AP et aussi l'aorte qui est antéposée mais sur le même plan que l'AP sans être transposée. Grosse AP. Retour à l'OG.

Donc il s'agit d'une CIV avec malposition type VDDI sur un situs inversus et dextrocardie. L' HTAP est de niveau systémique aréactive à l'oxygène d'où la décision d'une abstention thérapeutique

✚ L'échocardiographie abdominale : montre

- Un foie siégeant à gauche, homogène de contour régulier ; les veines sus-hépatiques sont dilatées.(Fig9)
- Une rate unique siégeant à droite, homogène de contour régulier. (Fig10)
- La loge rénale droite est libre.
- Un rein gauche de bonne différenciation cortico-médullaire, sans dilatation des cavités pyélocalicielles.



Figure 9 : Echographie abdominale montrant le situs viséral inversus avec une rate siégeant à droite

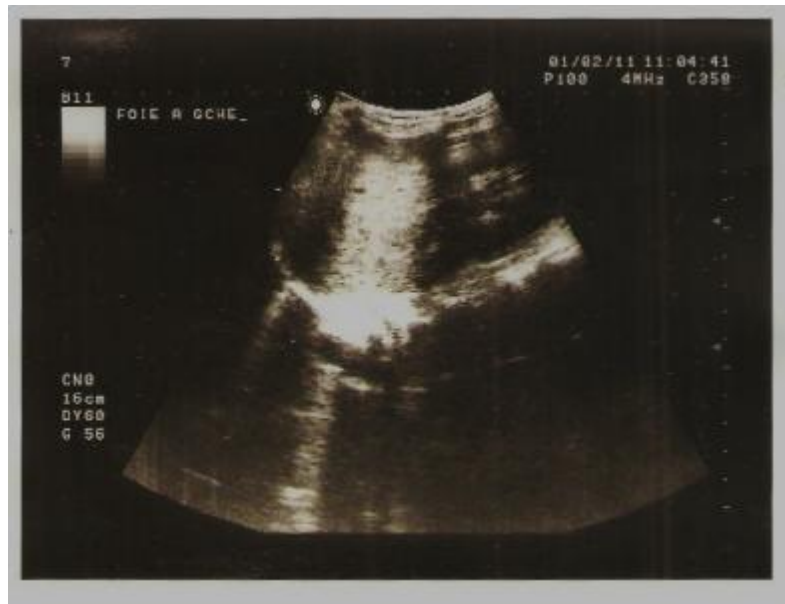


Figure 10 : Echographie abdominale montrant un foie siégeant à gauche

✚ Le bilan biologique est sans anomalie. Notamment, il n'y a pas d'hypocalcémie, et la numération formule sanguine est normale.

↪ Vu l'association de l'asymétrie faciale lors des cris et la cardiopathie conotruncale, avec à l'échographie abdominale un situs inversus, et un rein unique, un avis génétique est demandé avec une recherche de la microdélétion 22q11.2 par la technique FISH revenue négative ; à noter que l'étude génétique n'a pas eu recours à des sondes plus spécifiques à défaut de matériel nécessaire.

La patiente est stable vue la dernière fois en novembre 2011.

## Observation 2 :

Enfant G.M âgé de 3 ans, de sexe masculin, habitant taourirte ,troisième d'une fratrie de quatre. Ses parents sont mutualistes .

Dans ses antécédents, on trouve un accouchement par voie basse médicalisé, absence de souffrance néonatale ; un cri immédiat, il n'y a pas de cas similaires dans la fratrie, ses parents ne sont pas consanguins

Le début de la symptomatologie remonte à J7 de sa naissance par l'apparition d'une cyanose péribuccale lors des cris négligée par la famille, d'aggravation progressive, avec un squatting à l'effort, sans notion de malaise anoxique, le tout évoluant dans un contexte de retard staturo-pondéral, avec notion d'otorrhées à répétition

L'examen clinique à l'admission trouve :

Une asymétrie faciale lors des cris, avec un nez court et une pointe aplatie (Fig 11), une cyanose avec un hippocratisme digital marqué au MS et MI.

Une désaturation jusqu'à 70 % aux MS et 75 %au MI.

Il pèse 12 kg (-2 DS) ; pour une taille de 85cm (-2 DS) ; avec une tension artérielle à 115/65mmhg au MS, et 100/60 mmHg au MI, ses conjonctives sont hyperhémiques



Figure 11 : montre la déviation de la bouche lors des pleurs.

L'examen cardiovasculaire :

- A l'inspection : il n'y a pas de déformation thoracique.
- A la palpation : choc de pointe en place, il n'y a pas de thrill, ni de signe de harzer.
- A L'auscultation : B1 et B2 sont bien perçus, le rythme est régulier avec présence d'un souffle systolique éjectionnel maximum au bord gauche du sternum et au foyer pulmonaire, irradiant vers le dos et l'aisselle gauche.
- Les pouls périphériques sont présents de façon bilatérale et symétrique, sans souffle sur le trajet des gros axes vasculaires accessibles.
- Il n'y a pas de signes d'insuffisance cardiaque droite.

L'examen pleuropulmonaire :

- Les vibrations vocales sont bien transmises.
- Les murmures vésiculaires bien perçus,
- Il n'y a pas de râles crépitants.

L'examen ORL : objective une perforation tympanique bilatérale.

L'examen abdominal : est normal.

L'examen ostéo-articulaire : est normal.

L'examen neurologique : est normal.

Le reste de l'examen somatique est sans particularités

✚ L'ECG inscrit une tachycardie sinusale à 120 cpm, un axe du cœur hyperdroit, un espace PR à 0.12s, une HVD type adaptation et une HAD.

(Fig 12)

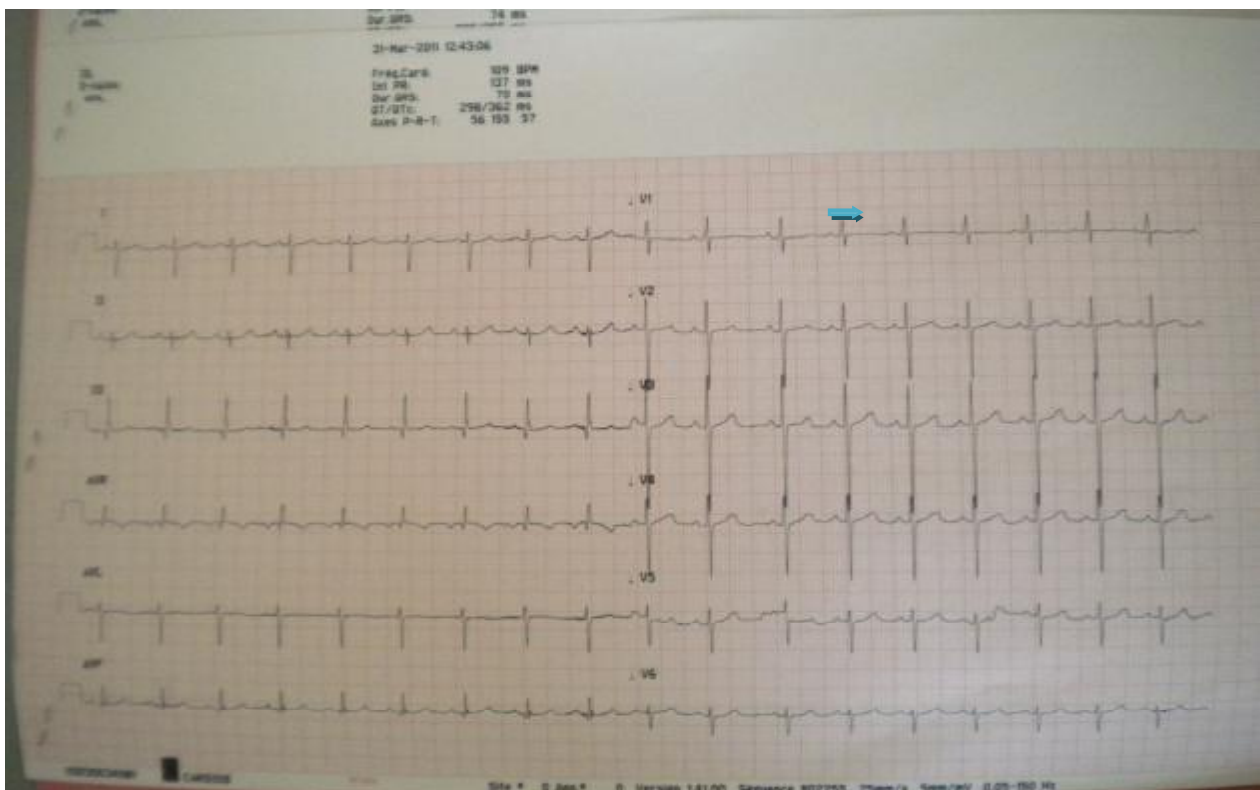


Figure 12 : ECG montre une HVD type adaptation.

- ✚ La radiographie thoracique objective un cœur de taille normale avec un aspect de cœur en sabot, et une hypovascularisation pulmonaire en périphérie (Fig 13)

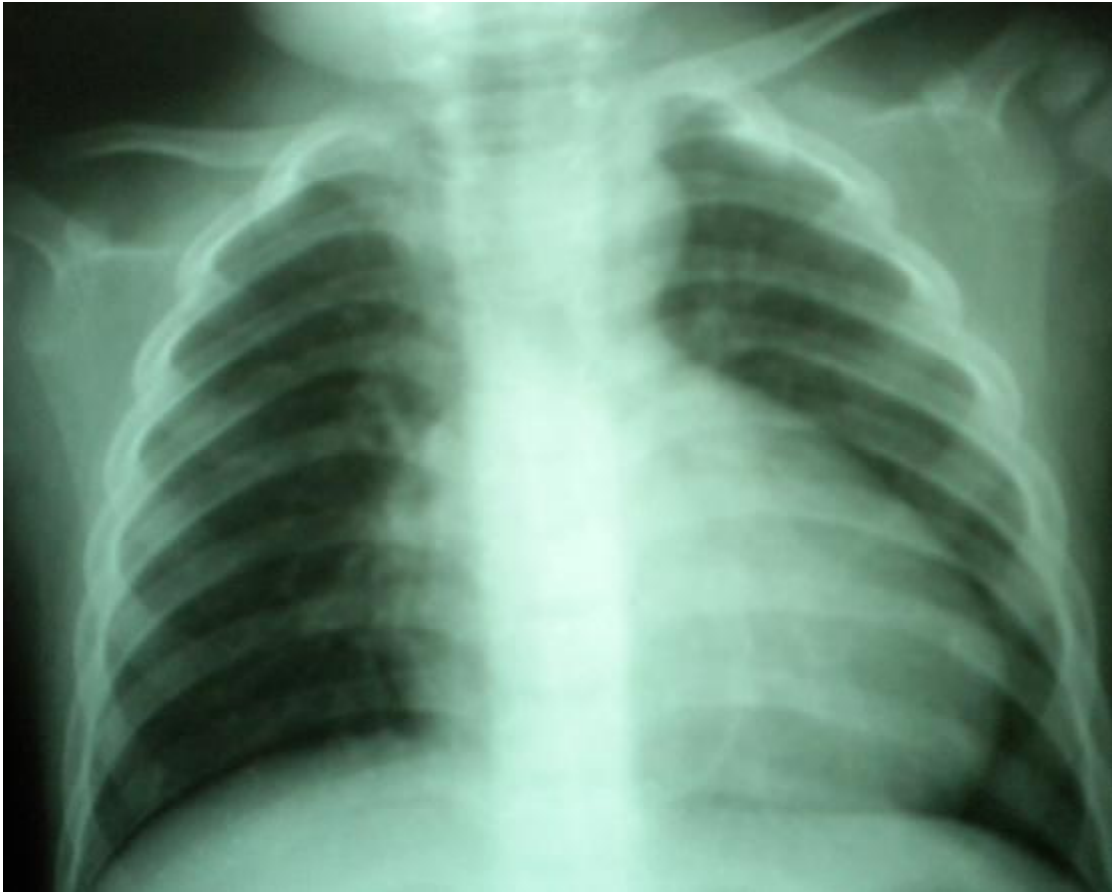


Figure 13 : Radiographie de poumon de face montre un aspect de cœur en sabot.

- ✚ Le bilan biologique : est normal ; notamment la calcémie et le taux de plaquettes.

L'échocardiographie transthoracique : objective

- ✓ Un situs solitus ; lévocardie
- ✓ les retours veineux pulmonaires et systémiques sont normaux.
- ✓ le septum interauriculaire est intact.
- ✓ L'aorte est à cheval sur une large CIV par malalignement du septum conal faisant 14mm de diamètre (Fig14, 15), avec un shunt VD-VG- Aorte en Y.

- ✓ Une Sténose pulmonaire infundibulaire et valvulaire serrée, avec un flux pulmonaire accéléré à 4,7m/s(Fig 18) ; un anneau pulmonaire à 9mm (la taille normale est à 13mm) ; la branche pulmonaire droite est à 10 mm (Fig 16,17); la branche gauche est à 6mm visualisée uniquement en coupe suprasternale,
- ✓ La naissance des vaisseaux coronaires semble normale.
- ✓ Les sigmoïdes aortiques sont au nombre de trois, avec absence de fuite aortique, et un flux aortique à 1.3m/s, la crosse est normalement déroulée à gauche, avec un flux laminaire dans l'aorte descendante.
- ✓ Absence de flux ductal visualisable,
- ✓ Les valves mitrales et tricuspides sont normales.
- ✓ Le VG est peu préchargé, DTD VG à 25mm, de bonne fonction systolique (FE à 68%)
- ✓ Un VD hypertrophié.
- ✓ Le péricarde est sec.

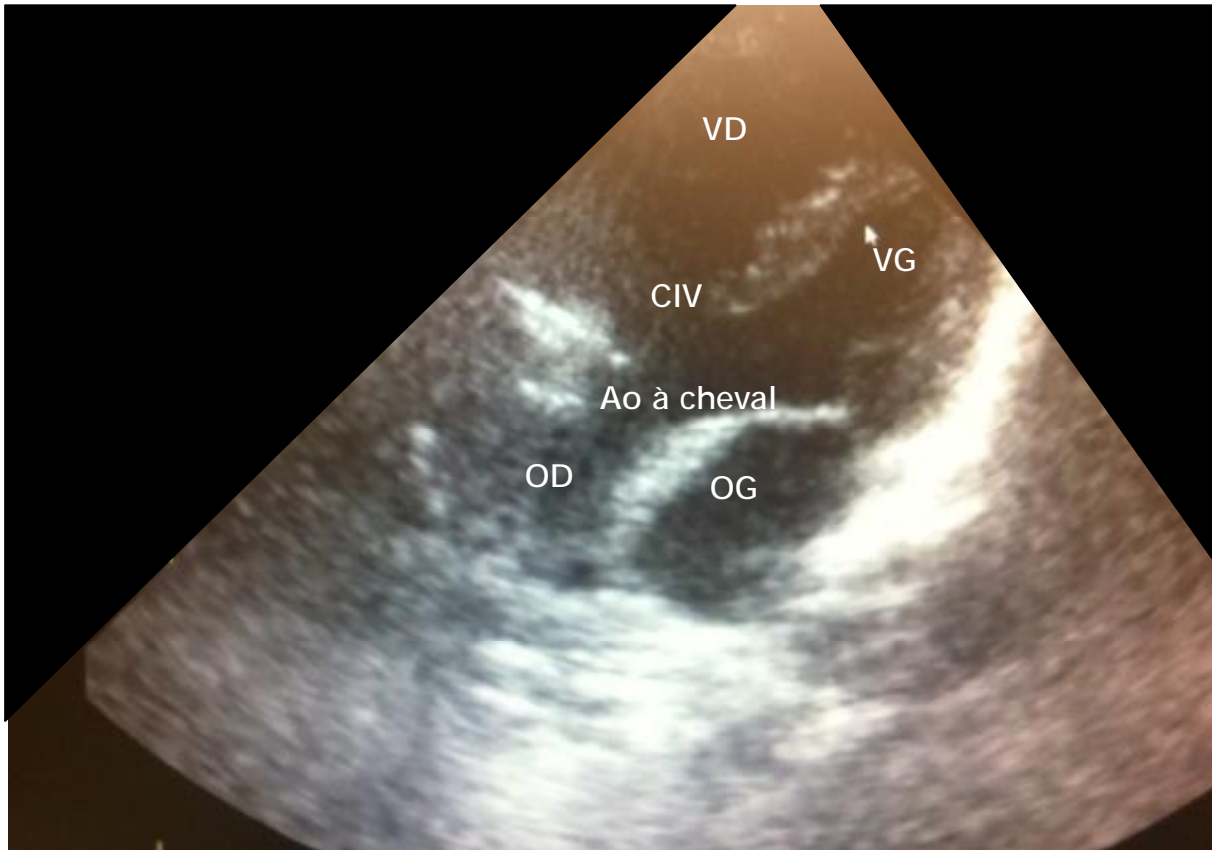


Figure 14 :sur une coupe en 5 cavités on visualise la CIV par malalignement du septum conal avec l'aorte à cheval sur les deux ventricules .

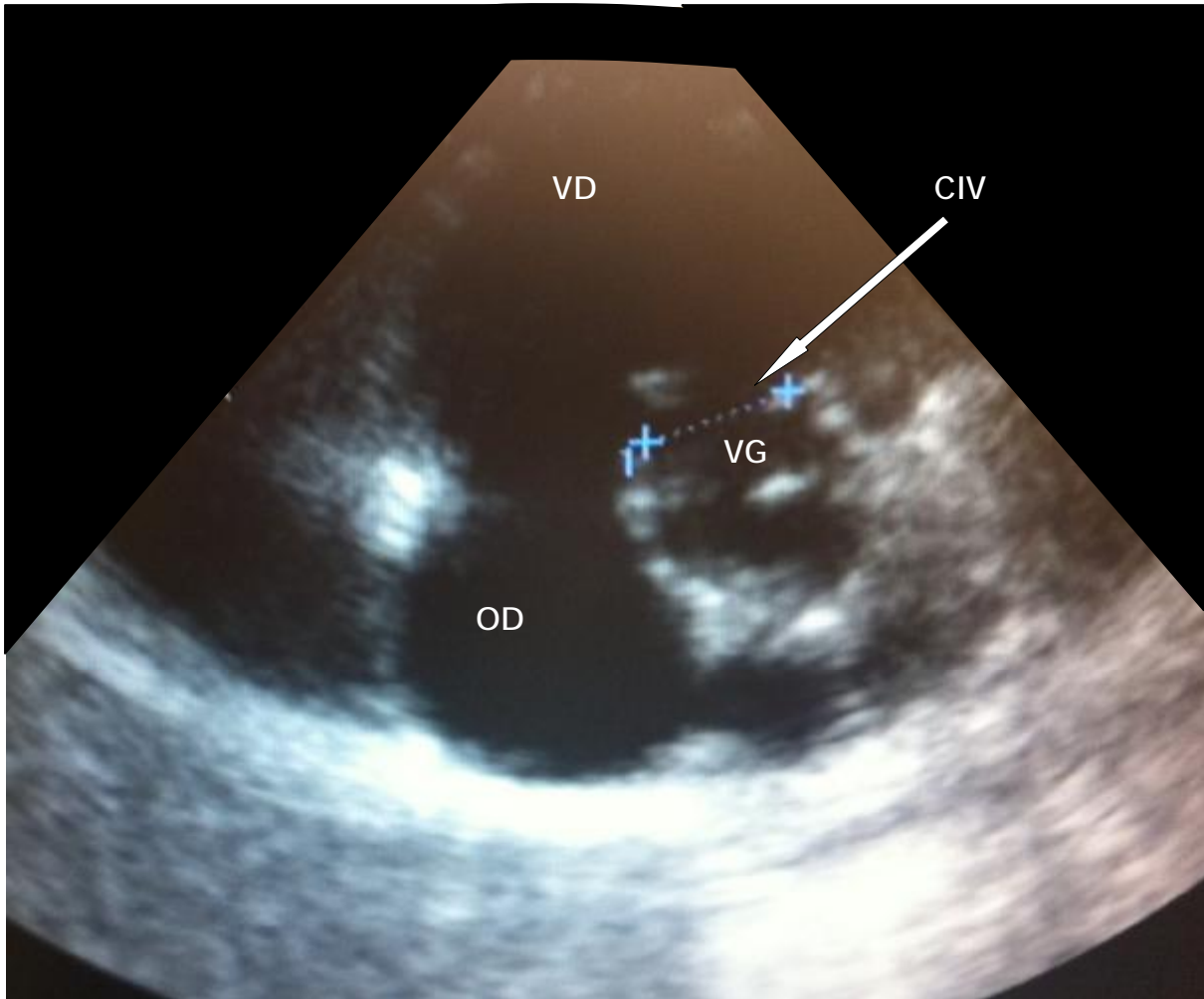


Figure 15 : sur cette coupe parasternale petit axe on visualise la CIV perimembraneuse mesurant 13 mm

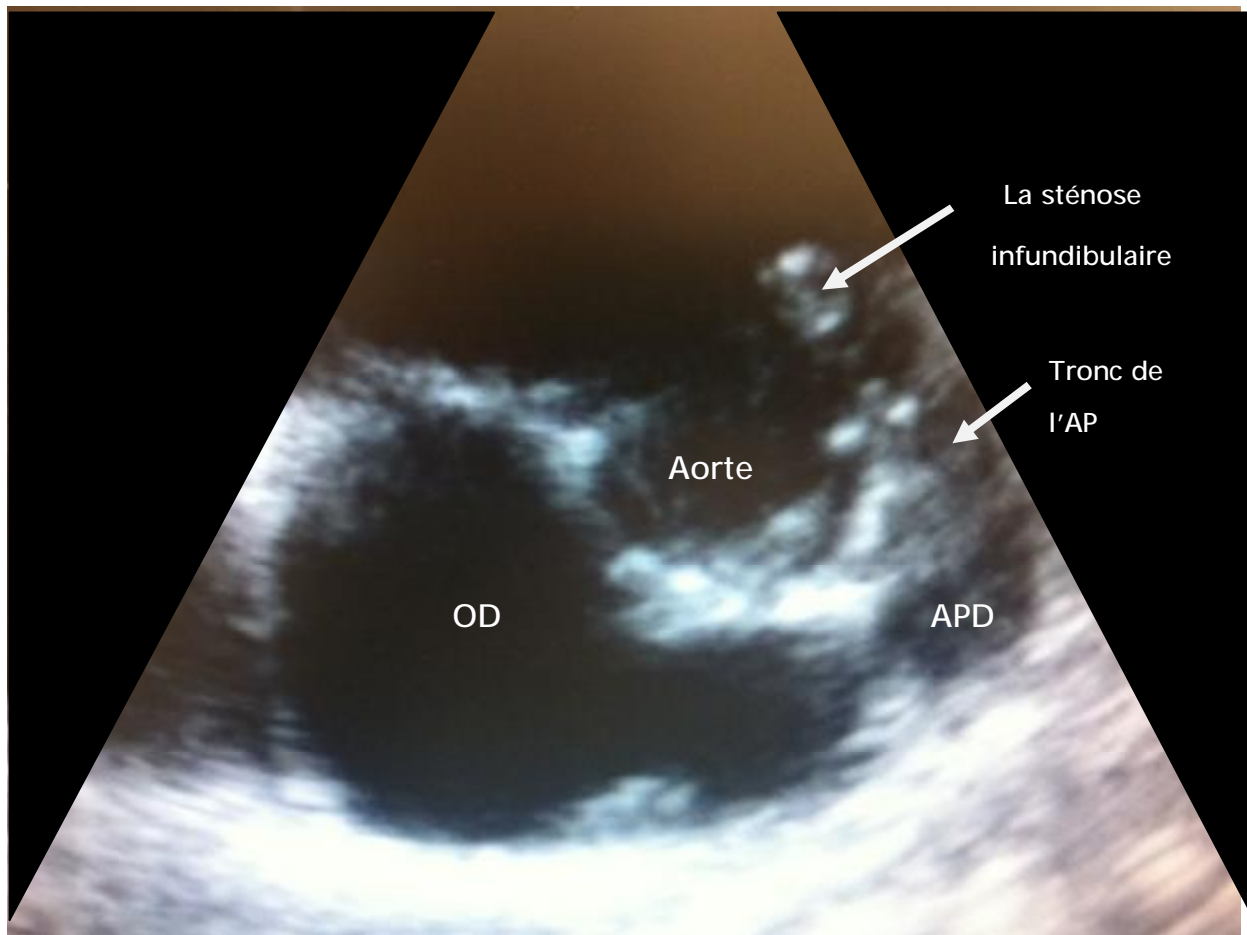


Figure16 : coupe PS petit axe montrant la sténose inf pulm ; l'APD visible ,l'APG non dégagée

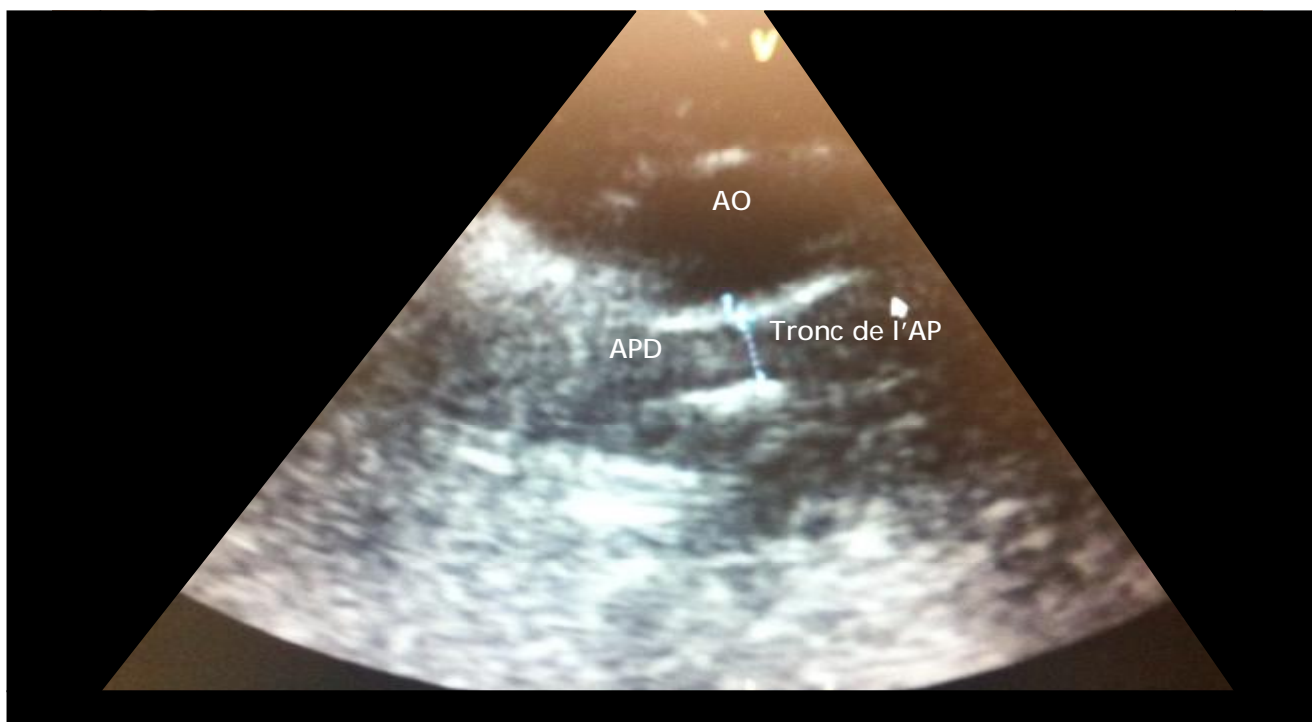


Figure 17: incidence suprasternale déroulant le tronc de l'AP et l'APD

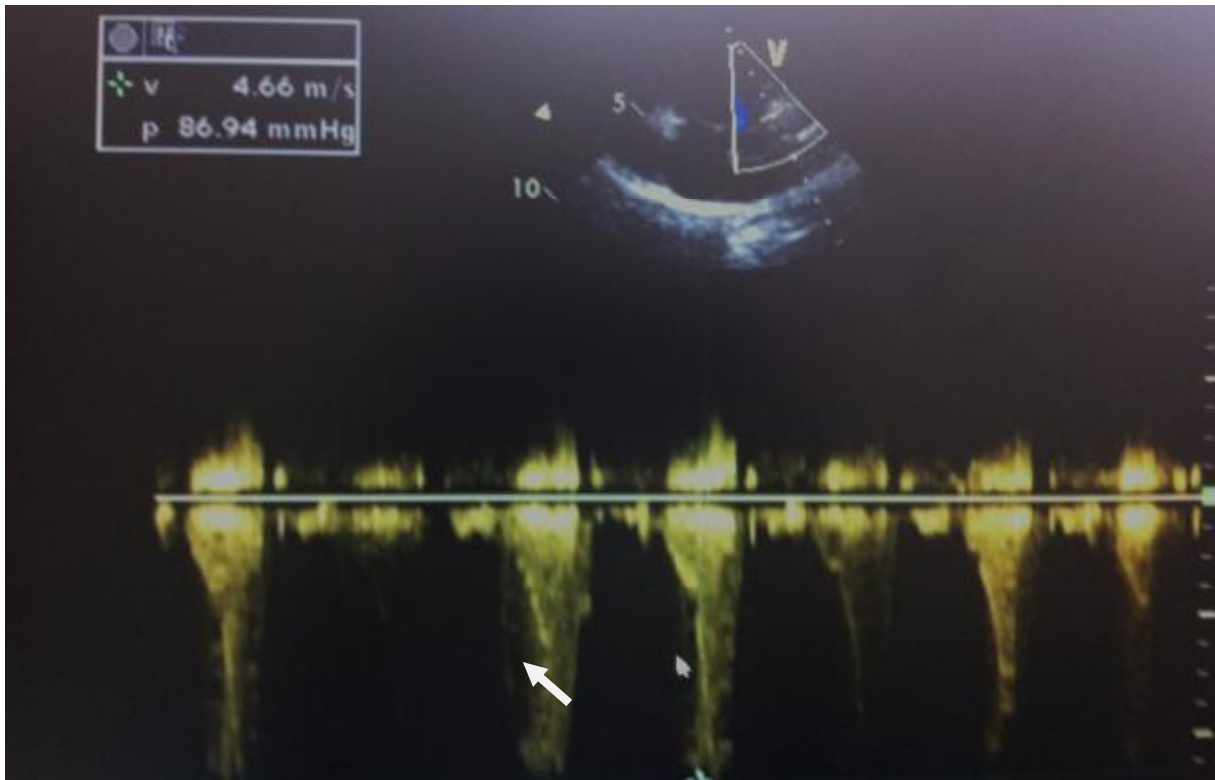


Figure 18 : Doppler continu en coupe parasternale petit axe montrant le flux de la sténose pulmonaire

Au total : il s'agit d'une tétralogie de Fallot avec APG mal vue d'où l'indication d'un :

✚ Angioscanner qui montre :

- Une sténose serrée de l'artère pulmonaire gauche mesurant 3mm à sa naissance, 8 mm au niveau de sa partie médiane et 8 mm au niveau du hile.(Fig 19 ,20)
- L'artère pulmonaire droite mesure 9mm au niveau de sa racine, 7mm au niveau de sa partie médiane, et 6,7 au niveau du hile.
- Une crosse aortique en position gauche.
- Un canal artériel persistant mesurant 4,6 mm, et une circulation collatérale à partir de la crosse aortique.

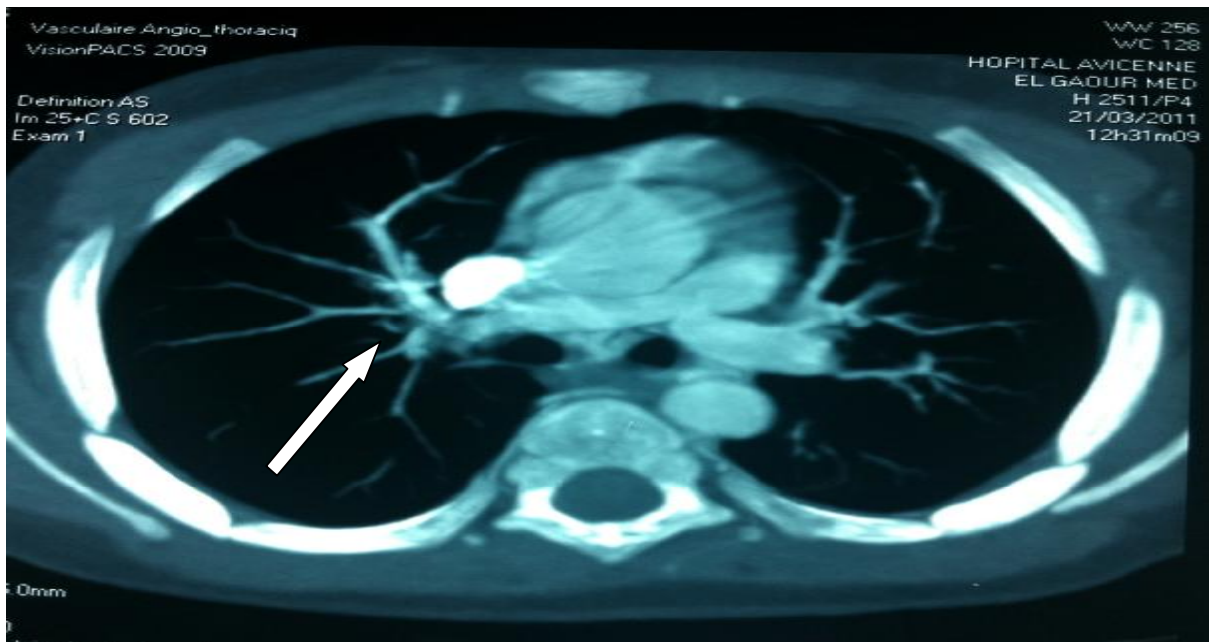


Figure 19 :coupe scannographique montrant la sténose de l'APG

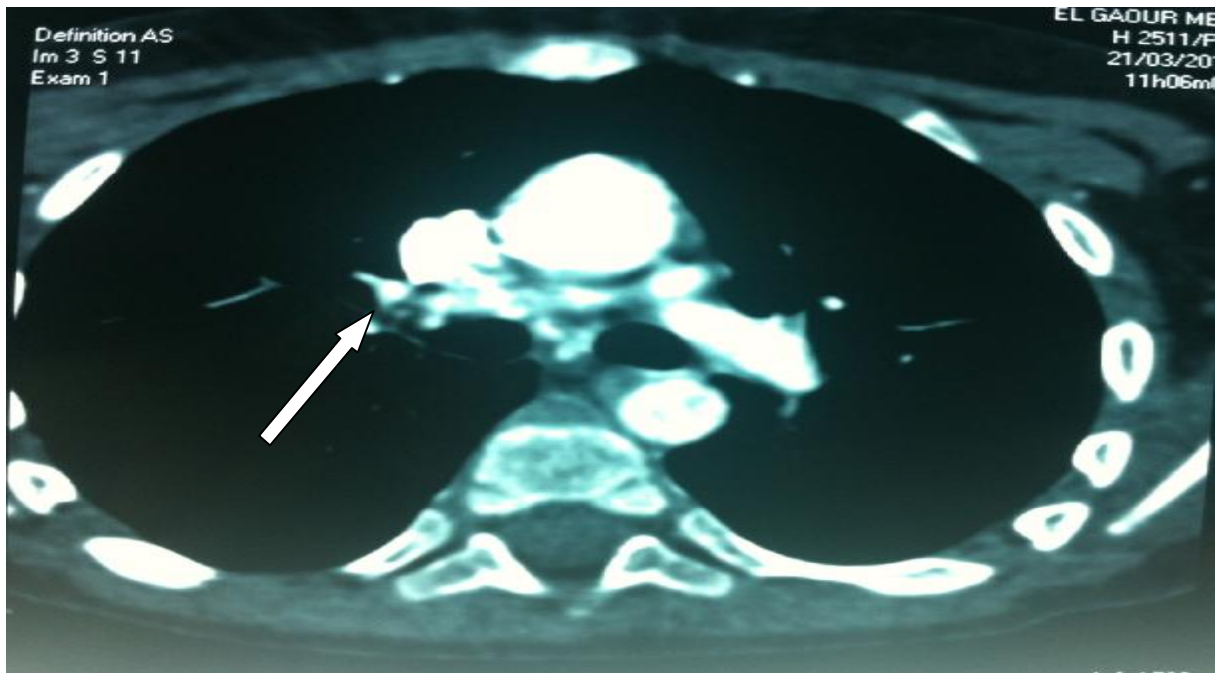


Figure 20 : montre la sténose de l'APG

On conclut à d'une tétralogie de Fallot dans sa forme irrégulière avec sténose de l'APG.

↪ L'enfant a bénéficié d'une cure complète associant :

1. Une Fermeture de la CIV par patch.
2. Un évidement infundibulaire après résection de bandelettes musculaires.
3. Un élargissement infundibulaire pulmonaire par patch de péricarde pulmonaire trans-annulaire étendu sur l'origine de l'APG
4. Une fermeture directe d'un foramen oval perméable.

Par ailleurs une agénésie du thymus est constatée en per-opératoire.

Les suites opératoires sont simples, et le contrôle échocardiographique en post opératoire immédiat a objectivé des résultats satisfaisants avec :

- un patch de CIV étanche
- une voie pulmonaire libre
- flux pulmonaire à l'origine de l'APG à 2,5m/s
- un flux aortique à 1.8 m /s
- une IP modérée
- Un VD non dilaté de bonne fonction, la pression au niveau du VD est de 40 mmHg

Par faute de moyens, la recherche de la microdélétion n'est pas réalisée et le patient est perdu de vue depuis.

### III Discussion :

#### 1 Définition :

Le syndrome cardiofacial de Cayler est décrit en 1969 par Cayler [1].

Il associe une asymétrie faciale caractéristique et des malformations cardiovasculaires conotruncales. Cette asymétrie est due à une hypoplasie unilatérale congénitale du muscle triangulaire déprimeur des lèvres.

L'hypoplasie de ce muscle conduit à l'échec d'un coin de la bouche à se déplacer vers le bas et vers l'extérieur tout en pleurant ou en grimaçant, elle est décrite donc comme " une asymétrie du visage lors des pleurs."

L'asymétrie faciale lors de l'expression est manifeste au jeune âge, et devient moins distincte avec la croissance.

La présence d'une microdélétion 22q11.2 chez les porteurs du syndrome est confirmée en 1994 [2]. Il s'agit donc d'une anomalie génétique dont la transmission s'effectue en mode autosomique dominant, ou survenant de Novo au cours de la gamétogenèse.

La microdélétion peut être absente chez certains porteurs du syndrome de Cayler. Celui-ci sera lié à des facteurs épigénétiques responsables de certaines anomalies au cours de l'embryogénèse.

Le syndrome de Cayler est aussi appelé syndrome cardio-vélo-facial de "Shprintzen " (fente palatine, cardiopathie, dysmorphie faciale) ou syndrome de Di George (cardiopathie conotruncale, hypocalcémie, et déficit immunitaire). Certains cas de syndrome "G d'Opitz" (hypertélorisme, hypospadias, anomalies laryngotrachéales) ont pu être rattachés au syndrome par la mise en évidence de la même anomalie génétique: la microdélétion 22q11.2 [3]

## 2 Historique :

En 1955 Sadelkova ; un tchécoslovaque orthophoniste est le premier à rapporter un syndrome d'hypoplasie vélo-faciale qui associe, un nasonnement, une insuffisance vélo-faciale et des caractéristiques faciales atypiques. [4]

En 1967, il est décrit qu'il s'associait à ces signes précités des défauts cardiaques chez quelques patients. [5]

En 1965 Angelo-Di George a décrit chez quatre enfants l'association d'une hypoparathyroïdie congénitale avec des anomalies de l'immunité cellulaire (thymo-dépendante). Ce syndrome est élargi en 1972 et en 1977 pour inclure des cardiopathies conotruncales : la tétralogie de Fallot, le tronc artériel commun, et l'interruption de l'arche aortique. [6]

En 1968 W.B Strong, un cardiopédiatre American rapporte le cas d'une famille faite d'une mère et quatre ascendants avec des caractéristiques faciales inhabituelles, une aorte à droite et un retard mental .[7]

En 1969 Cayler a décrit une série de cas avec des anomalies conotruncales et une asymétrie faciale aux pleurs.

Parallèlement en 1977 A.M Stern et al [8] ont décrit un groupe de 27 patients avec :

- T4F, CIV, TAC.
- Nasonnement.
- Caractéristiques faciales inhabituelles.
- Difficultés d'apprentissage.

En 1978 Shprintzen [9] a décrit douze patients présentant un nasonnement, des anomalies palatines et des défauts conotruncaux.

En 1992 deux événements ont stimulé les chercheurs partout dans le monde à s'intéresser à ce syndrome, le premier était l'identification de la microdélétion

comme cause principale du syndrome, le deuxième était le premier rapport de maladie mentale comme étant une caractéristique phénotypique du syndrome vélo - cardio- facial. [10]

En 1993 Burn [11], un généticien à proposé un acronyme (CATCH), "Cardiac - Abnormal face - Thymus - Cleft palate - Hypocalcemia" pour réunir le syndrome de Di George ; le syndrome de Cayler ; le syndrome vélocardio -facial et oppitz /GGB mais cet acronyme est abandonné trois ans après suite à ses connotations négatives.

Les différents termes appliqués pour décrire ces différents phénotypes renvoient actuellement au même désordre, causé principalement par la délétion 22q11.2 mais le phénotype peut changer au fil du temps, ce qui a fait que le syndrome de Cayler est resté pour longtemps méconnu.

### 3 Génétique :

Il s'agit d'une anomalie génétique survenant le plus souvent de novo (93% des cas) [12], au cours de la gamétogenèse. Dans ce cas, les deux parents sont indemnes de l'affection, et le risque de récurrence lors d'une grossesse ultérieure est très faible (sauf mosaïcisme gonadique).

Il existe également des formes familiales du syndrome de Cayler à transmission autosomique dominante (7% des cas) [12], ainsi les descendants d'un patient porteur de la délétion ont chacun 50 % de risque de l'hériter.

La microdélétion n'est pas la seule étiologie du syndrome de Cayler ; on suppose que des mutations intéressant plusieurs gènes en particulier le *TBX1* peuvent également être la cause de ce syndrome.

En effet des mutations dans le *TBX1* ont été trouvées chez des individus présentant une symptomatologie clinique du syndrome de Di George sans microdélétion identifiable.

Par ailleurs, il est encore incertain quels autres gènes doivent être supprimés, puisque les mutations intéressant le *TBX1* ne tiennent pas compte des manifestations touchant le SNC habituellement retrouvées dans le syndrome de Cayler.

En outre, certains individus ayant des caractéristiques de syndrome de délétion 22q11.2, y compris les cardiopathies conotruncales relativement spécifiques de ce syndrome n'ont pas de délétion identifiable ou de mutation du *TBX1*. Le syndrome de Cayler peut être secondaire dans ce cas à des facteurs épigénétiques tels que les erreurs lors des modifications post-traductionnelles, l'exposition à des agents tératogènes, ou des mécanismes stochastiques (aléatoires), ce qui explique sa grande variabilité phénotypique [13] [14].

Le diabète maternel est considéré comme la deuxième cause de ce syndrome dans un certain nombre de cas rapportés lors étude menée sur 65 patients [15], ainsi que chez un groupe de nourrissons issus de mères diabétiques. [16]

Le cas de deux nouveau-nés issues de mères diabétiques ayant un syndrome de Di George sans microdélétion 22q11.2 a été également rapporté ; ce qui a suggéré que le diabète maternel peut être l'origine primitive du syndrome chez ces nouveau-nés. [17]

a- Mécanisme de la microdélétion :

Il s'agit d'une perte de matériel dans la bande q11 d'un des deux chromosomes 22. La taille de la délétion est variable et peut aller de 3MB à quelques kb, ce qui explique la grande variabilité du tableau clinique.

La région délétée contient plus de 30 gènes, bien que plusieurs de ces gènes soient connus, y compris le gène *TBX1* qui a été le plus étudié, aucun n'a fait la preuve de la responsabilité spécifique de toutes les anomalies rencontrées dans le syndrome de Cayler.

La microdélétion est la conséquence de recombinaisons inégales inter- ou intrachromosomiques, qui sont favorisées par la présence de séquences répétées,

Ces blocs de répétition contiennent des gènes, des pseudogènes et des fragments de gènes, qui peuvent avoir jusqu'à 99 % d'homologie avec la séquence équivalente d'un autre bloc de répétition. Chaque bloc de répétition varie cependant dans sa taille et son organisation. [18]

Des expériences sophistiquées chez la souris ont permis d'enlever la région homologue (qui est située sur le chromosome 16 murin), par des délétions et complémentations (Fig 21).

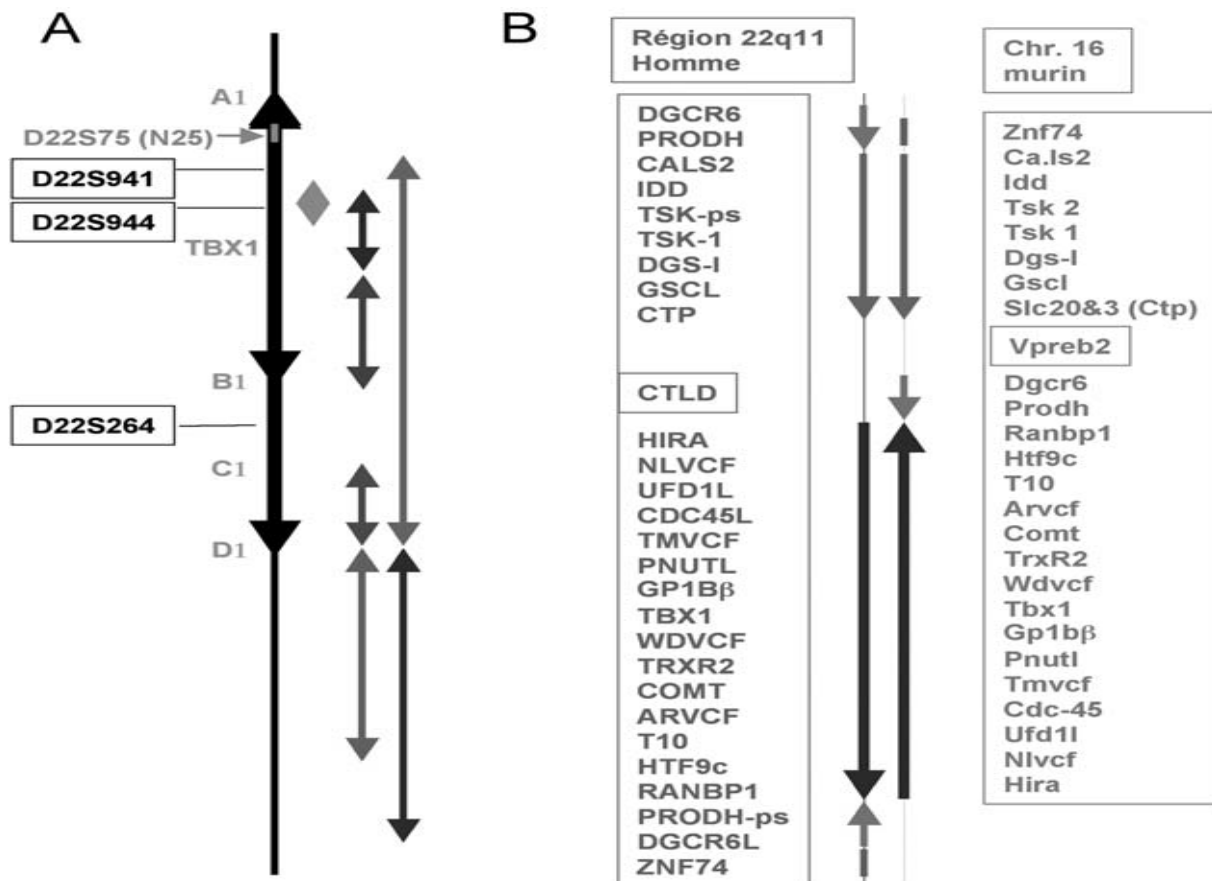


Figure 21 : schéma de la région 22q11.

Panel A : le panel de gauche symbolise par un trait noir vertical l'acide désoxyribonucléique (ADN) de la région chromosomique

Panel B : ce schéma représente le détail de la petite délétion 22q11 (de A à B sur le panel A), à gauche sont notés les gènes identifiés chez l'homme dans cette région chromosomique, à droite sont notés les gènes homologues (les orthologues) murins situés sur le chromosome 16.

Extrait de [18] : E. Robert-Gnansia, C. Francannet, A. Bozio, P. Bouvagnet

Epidemiology, aetiology and genetics of congenital heart defects, EMC-Cardiologie Angéiologie 1 (2004) 140-160

Il a été montré que le gène *TBX1*, membre de la famille des gènes T-BOX, qui sont des gènes de transcription ; est capable, lorsqu'il est inactivé, de reproduire chez le modèle murin des malformations vasculaires conotruncales similaires au syndrome humain [19].

Cependant, des mutations dans le gène *TBX1* ont été détectées même chez les rares cas humains de syndrome 22q11 sans microdélétion détectable. [20]

D'autre part, certains des signes du syndrome humain ne sont pas présents chez la souris déficiente pour *TBX1* (exemple : pas d'anomalie rénale), aussi ; ce gène n'est pas exprimé dans leur cerveau, il n'est donc pas en cause des tableaux cliniques 22q11 avec manifestations neurologiques,

ce qui suggère l'implication d'autres gènes non encore élucidés.

Dans le modèle souris, une haplo-insuffisance de *TBX1* est responsable des signes vasculaires, mais seules les souris totalement déficientes pour ce gène présentent aussi une hypoplasie du thymus et de la parathyroïde.

Curieusement, ces progrès récents n'ont pas confirmé jusqu'à présent le rôle des cellules de la crête neurale.

En effet, la crête neurale dérive du neuro-ectoderme et se trouve initialement à la partie dorsale de l'embryon. Ses cellules accomplissent une migration pour former le tissu conjonctif et osseux, les fentes et les arcs branchiaux,

Elles sont importantes pour le développement du thymus et des parathyroïdes, issus des troisièmes et quatrièmes arcs branchiaux (Fig 22). Les cellules de la crête neurale migrent également vers l'arc aortique, issu du quatrième arc branchial gauche, et la tubérosité du conotruncus dans le cœur.

Ces structures participent à l'élaboration du tronc aortique et de l'artère pulmonaire, et à la formation du septum interventriculaire membraneux.

Les cardiopathies que l'on retrouve lors de la délétion 22q11.2 sont bien spécifiques et résultent du développement anormal des structures dérivées du conotruncus, comme celles provoquées sur des animaux de laboratoire en lésant la partie ventrale de la crête neurale.

Sur la base de ces données embryologiques, la majorité des anomalies associées à cette microdélétion pourraient être attribuées à un défaut de la crête neurale.

Des expériences de destruction de ces cellules chez le poulet font apparaître des malformations cardiovasculaires similaires à celles du syndrome 22q11.

Le lien, s'il existe, entre le gène TBX1 et les cellules des crêtes neurales n'est pas connu. [21] [22]

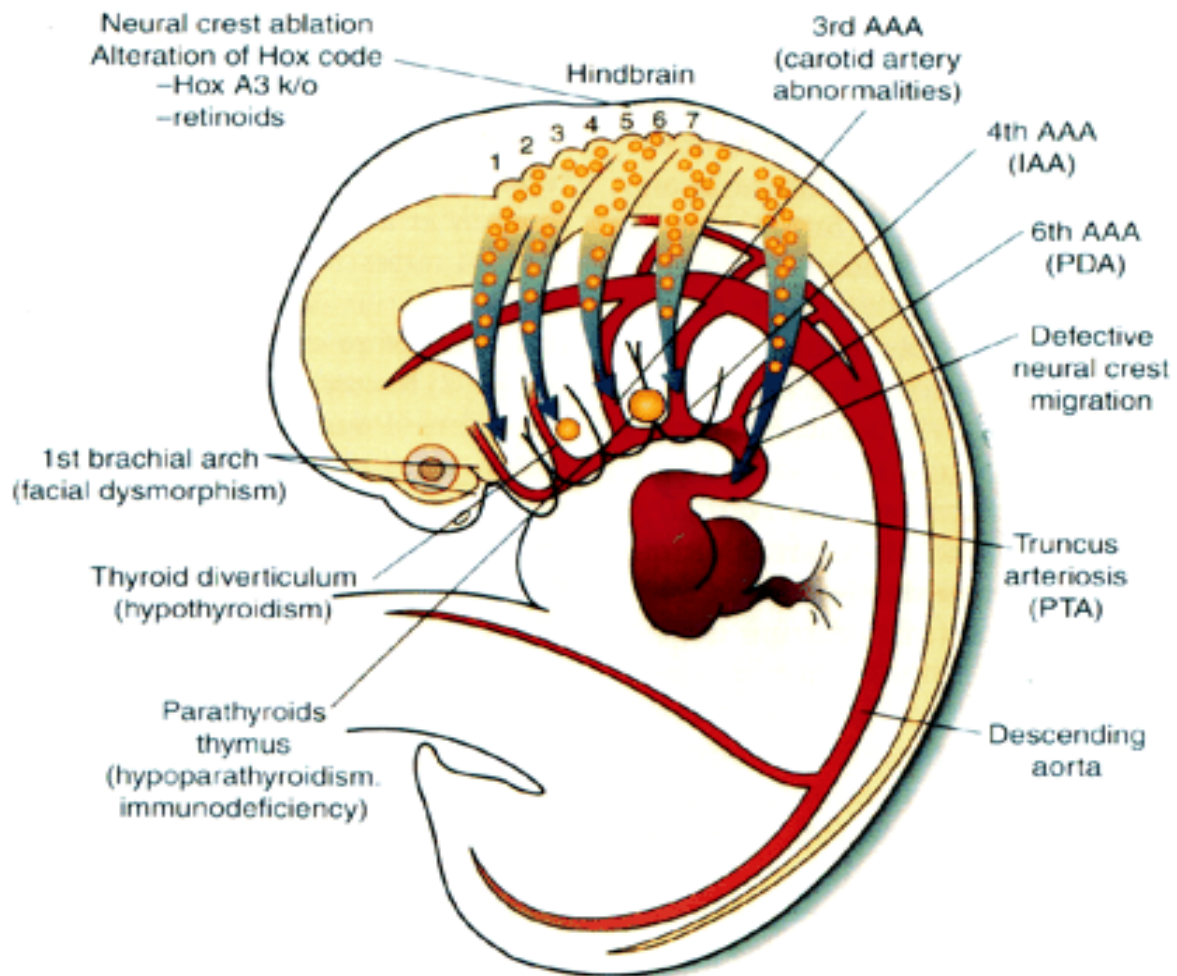


Figure 22 : représente un embryon humain à 4-6 semaines de gestation. La migration des cellules de la crête neurale du cerveau postérieur à l'arc branchial / système de poche pharyngienne et des voies de chasse cardiaque est indiquée par les flèches. Des exemples de malformations associées à la perturbation de ce processus

Extrait de : The 22q11 deletion syndromes

Oxford JournalsLife Sciences & Medicine Human Molecular GeneticsVolume 9, Issue 16 P. 2421-2426.

## b- Techniques de recherche de la microdélétion 22q11 .2

### Ø Technique FISH

L'hybridation in situ fluorescente est une technique ciblée de cytogénétique moléculaire, qui repose sur les propriétés de dénaturation et de renaturation de la molécule d'ADN.

En effet ; les deux brins d'une molécule d'ADN peuvent se séparer (phénomène appelé dénaturation) puis se réassocier de façon spécifique (étape appelée la renaturation). (Fig 23)

Cette technique s'applique sur des préparations chromosomiques ou noyaux interphasiques du patient, sur lesquelles une sonde spécifique de la région 22q11.2 (sondes TUPLE1 ou N25) est hybridée.

Chez les sujets normaux, les deux chromosomes 22 sont marqués (2 signaux fluorescents). En cas de délétion, on n'observe qu'un seul signal fluorescent sur un des deux chromosomes. (Fig 24)

Cette technique permet de mettre en évidence une perte de 3MB, parfois il s'agit d'une délétion plus petite de 1,5 MB, dans des rares cas la délétion est si petite (inférieure à 40kb) qu'elle ne peut pas être détectée par cette technique.

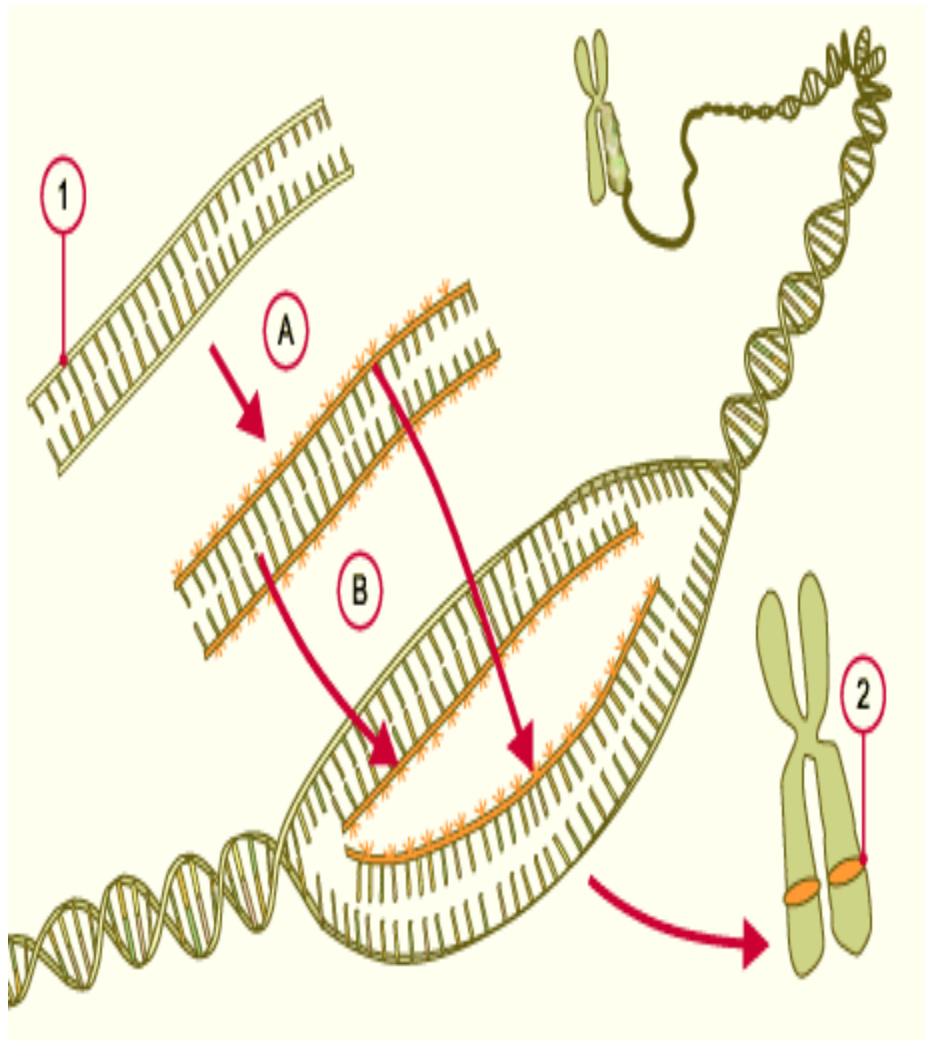


Figure 23 : image montrant le principe de la technique FISH

1 : sonde d'ADN

A : sonde d'ADN marquée par un colorant fluorescent

B : le double brin est scindé par dénaturation et suite à l'hybridation avec la sonde d'ADN

2 : une partie du chromosome est marquée en tant que bande fluorescente sur le chromosome

Extrait de : Méthode de FISH et application clinique (syndrome CATCH 22) embryology.ch

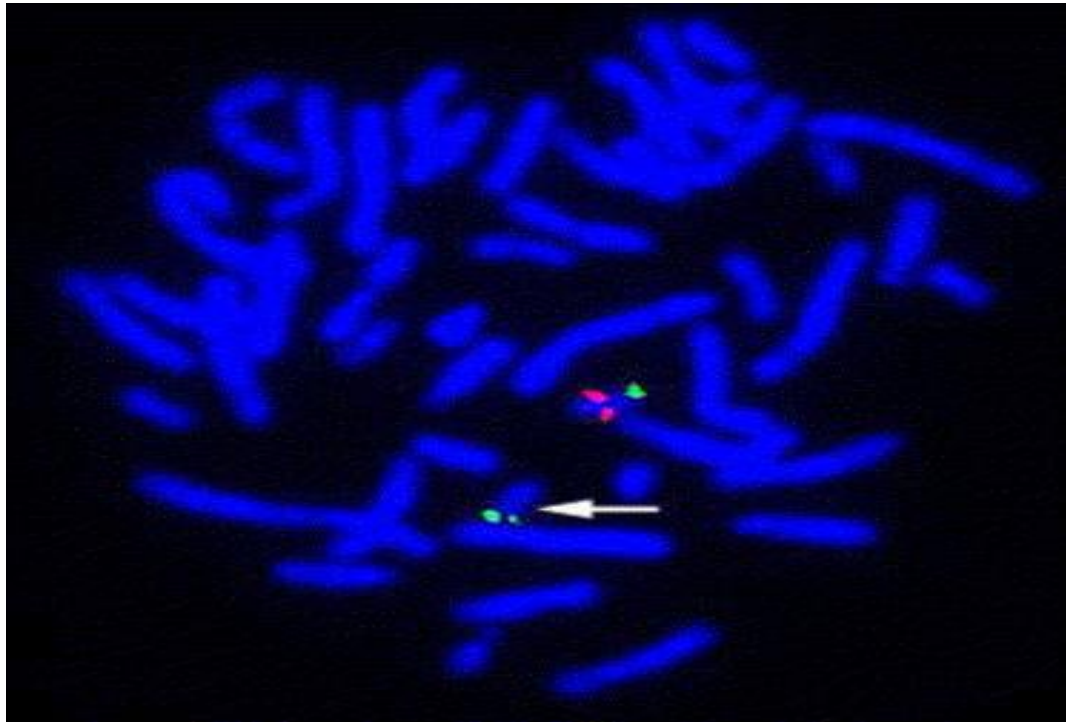


Figure 24: image de FISH sur préparation chromosomique montrant une microdélétion 22q11

Spot vert : sonde témoin du chromosome 22 (2 spots)

Spot rouge : sonde spécifique de la région 22q11 (1 spot)

Extrait de: EBORAH J. MORRIS-ROSENDAHL, PH.D. EIKE BACK, M.D.

Freiburg, Germany Am J Psychiatry 159:4, April 2002 527

Ø Caryotype :

Le caryotype sur lymphocytes (Fig 25) est un examen de routine qui consiste à une analyse des chromosomes en prométaphase avec une haute résolution. Il permet dans de rares cas (moins de 1%) [23] ; de mettre en évidence un remaniement complexe (translocation entre le chromosome 22 et un autre chromosome). Par ailleurs cet examen est le plus souvent normal.

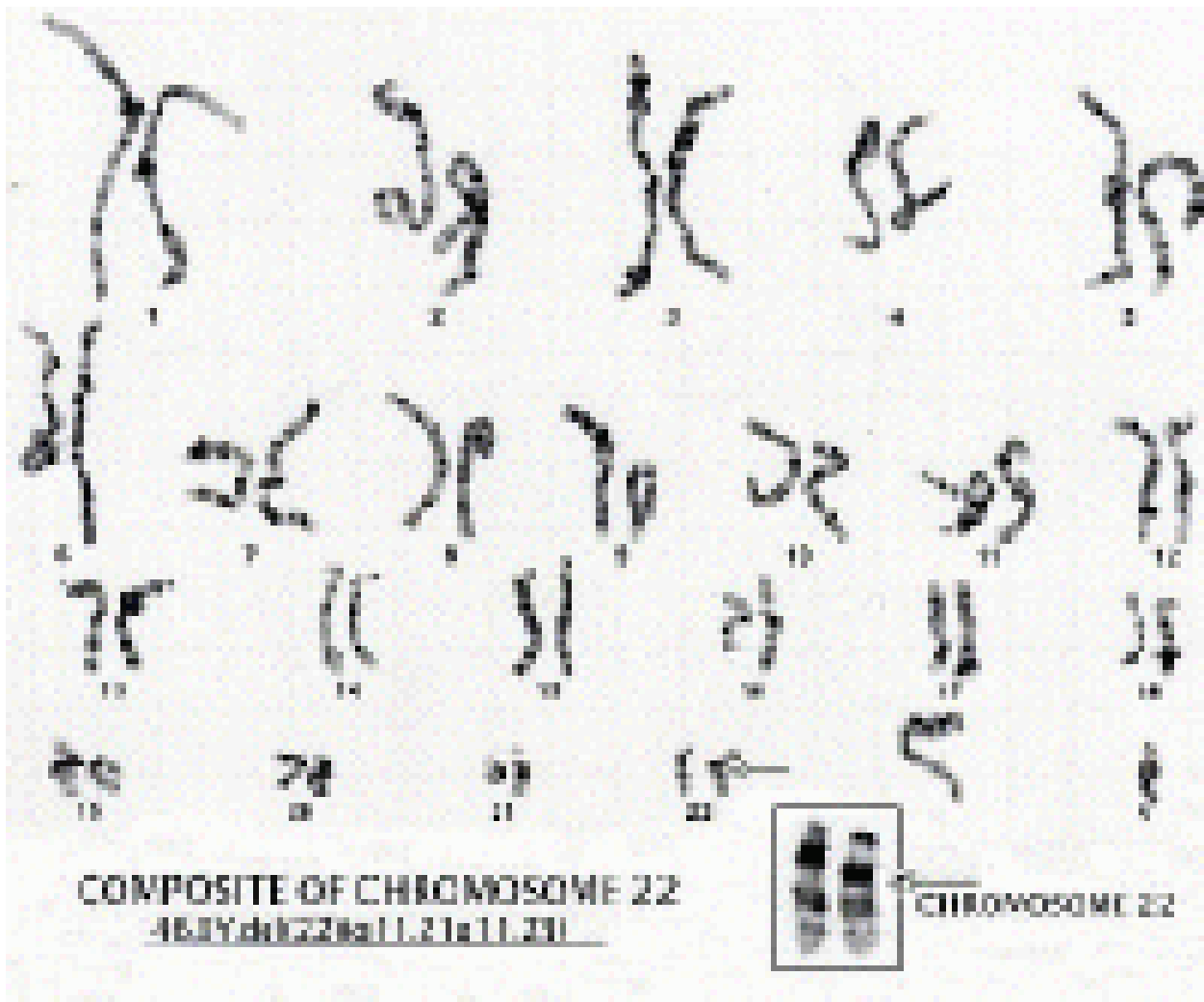


Figure 25: C'est un caryotype en prométaphase dénaturé en bandes G ; technique spéciale du caryotype qui permet d'obtenir des chromosomes plus allongés par rapport au caryotype métaphasique habituel et donc une meilleure résolution.

La flèche montre la partie deletée

Extrait de : M Silvana Horenstein Velocardiofacial syndrome, MEDSPACE

## Ø MLPA :

La MLPA (multiplex ligation-dependant probe amplification) est une technique décrite récemment [24], permettant la détection de variations de nombre de copies d'un locus. Comme la FISH, il s'agit d'une méthode de détection ciblée, mais qui possède l'avantage d'étudier un grand nombre de locus simultanément.

Le principe de la technique est d'obtenir pour chaque locus, un fragment amplifié de taille différente, afin de les différencier et de les quantifier après électrophorèse.

La MLPA a prouvé un grand intérêt dans le diagnostic de la délétion 22q11. [24].

## 4 Diagnostic clinique :

L'expression clinique de la délétion 22q11.2 est très variable. La gravité de l'atteinte d'un organe et le nombre d'anomalies éventuellement associées peuvent varier.

L'incidence de ces anomalies est difficile à interpréter, car la plupart des séries ont presque toujours été décrites sur la base d'un symptôme déterminé. De plus, la majorité des patients souffrent d'une expression partielle du syndrome. Nous discuterons successivement les différentes anomalies et leurs symptômes respectifs

### 4-1Dysmorphie faciale :

En période néonatale, une asymétrie de la bouche lors des cris (Fig26 ,27 ,28), très caractéristique est facile à reconnaître, elle est à différencier de la paralysie faciale transitoire, en rapport avec une hypocalcémie transitoire.

La réalisation d'un EMG permet d'éliminer celle-ci en mettant en évidence l'absence de potentiel au niveau du muscle triangulaire des lèvres.

Les porteurs de ce syndrome dysmorphique se ressemblent d'une façon assez étonnante. Leur faciès particulier associe un nez caractéristique, tubulaire, saillant, avec une racine courte et des arêtes nasales larges et proéminentes, des narines antéversées ,les oreilles sont petites, rondes, asymétriques, décollées, mal ourlées et bas implantées, le phénotype peut se compléter par une microstomie avec un philtrum court, un rétrognathisme, une hypoplasie des globes oculaires, et des fentes palpébrales droites. (Fig29)

Chez le grand enfant le faciès particulier persiste : il est long avec un nez de forme bulbaire parfois long et très droit. [25]



Figure 26 : asymétrie faciale au moment des pleurs chez un nouveau-né

Extrait de: Atiya Khan, MD and Aaron Provance, M Photoclinic: Asymmetric Crying  
Facies Syndrome. Volume 4-issue 6 2005

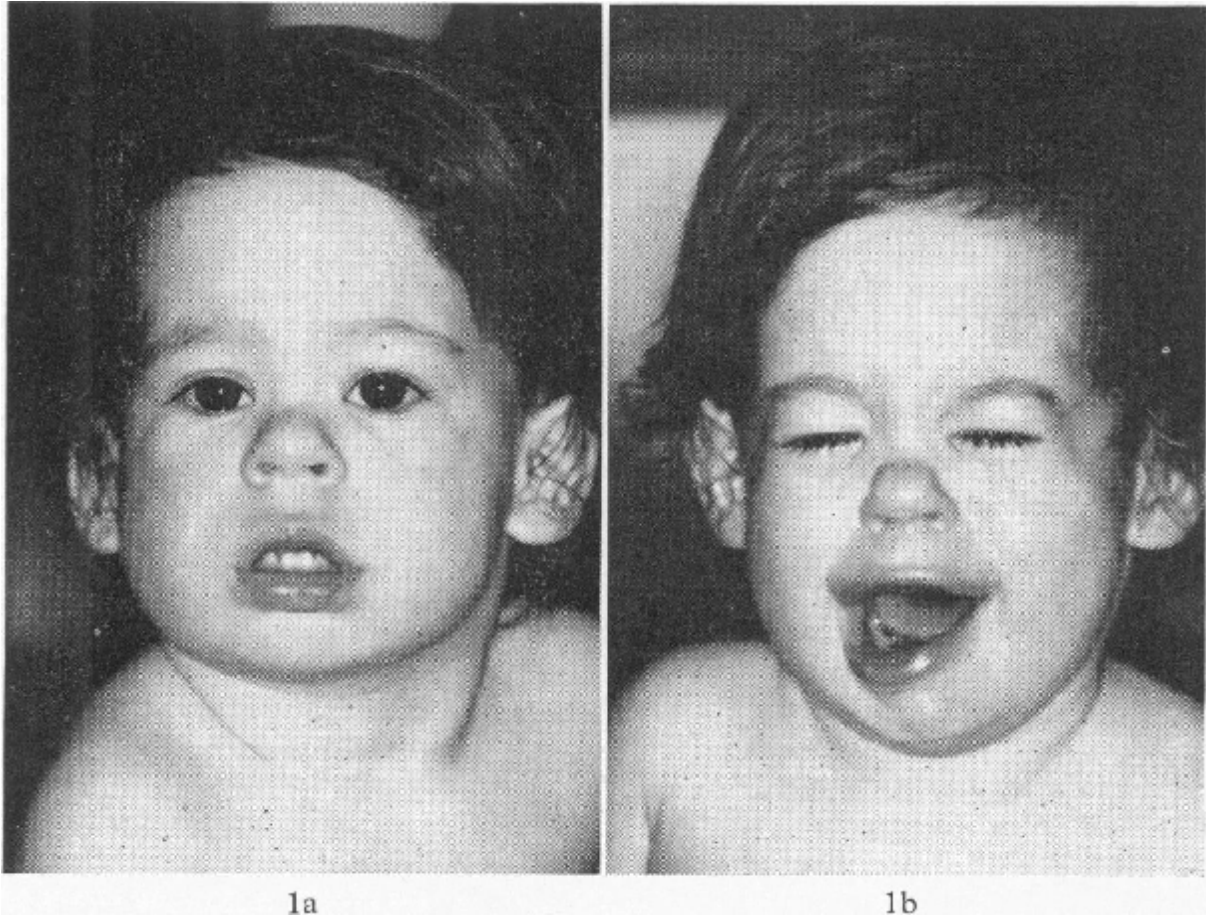


Figure 27 : montre l'asymétrie faciale lors des pleurs (1b), avec un aspect normal de la bouche en dehors de l'expression (1a)

Extrait de [1]: Cayler CG .Cardiofacial syndrome congenital heart disease and facial weakness, a hitherto unrecognized association. Arch Dis Child 1969; 44:69 -75.



Figure 28: déviation de la bouche lors des pleurs

Extrait de : Erawati V Bawle . DiGeorge Syndrome Clinical Presentation 15 mai 2012-  
MEDSPACE



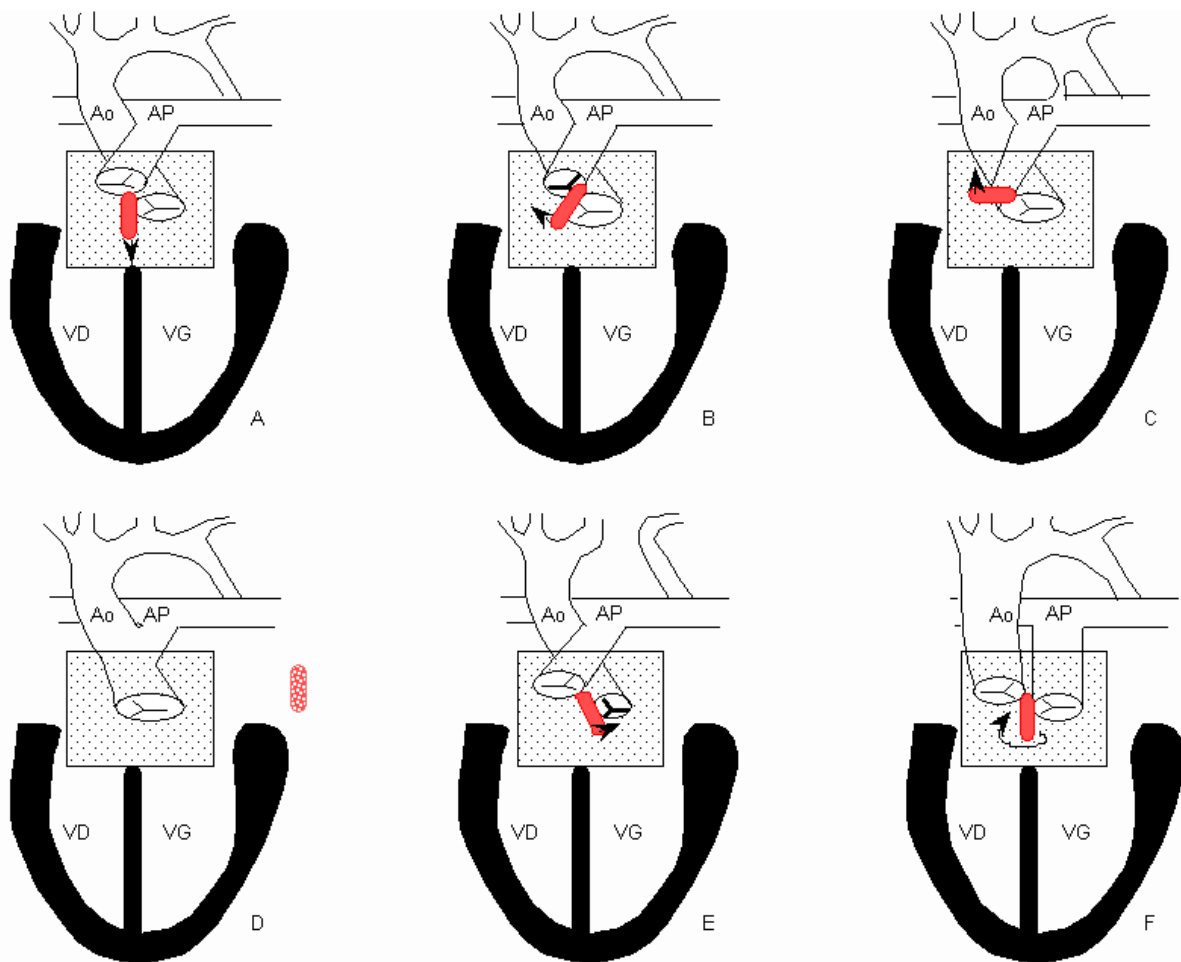
Figure29: image montrant, un nez proéminent avec une pointe large et des narines larges; des oreilles bien ourlées, une microstomie avec inversion de la lèvre supérieure

Extrait de : Digilio MC, Marino B, Capolino R, Dallapiccola B. Clinical manifestations of Deletion 22q11.2 syndrome (DiGeorge/Velo-Cardio-Facial syndrome). Images Paediatr Cardiol 2005;23:23-34

#### 4-2 Atteinte cardiaque :

Elle est de type conotruncale , présente chez 75% des porteurs du syndrome cardiofacial [26] ,

Il s'agit de la tétralogie de Fallot dans 22% des cas, l'interruption de l'arc aortique type B chez 15% des cas et du tronc artériel commun chez 7% [27] (Fig 30)



**Figure 30:** Cardiopathies cono-troncales: un seul mécanisme, l'anomalie de développement du septum conal (en rouge). Au cours de la septation ventriculaire, le septum conal fusionne avec les septa musculaire et d'admission pour étanchéifier la cloison interventriculaire. Un malalignement de ce septum avec les portions sous jacentes conduira à une CIV .

A- septation normale

B- Bascule antérieure du septum conal avec sténose pulmonaire et CIV : T4F.

C- Bascule antérieure complète du septum conal obstruant la voie pulm: atrésie pulmonaire avec CIV.

D- Absence de développement du septum de la région cono-troncale: TAC.

E- Bascule postérieure du septum conal sous l'aorte: aobstacle sous-aortique et interruption de la crosse aortique

F- Malrotation du septum de la région cono-troncale: transposition des gros vaisseaux

Extrait de :Damien Bonnet .Récurrences familiales et étiologies récemment reconnues de cardiopathies congénitales: hasard ou nécessité <http://pro.gyneweb.fr/sources/congres/jta/99/ped/etio-card.htm>

#### 4- 2-1 Tétralogie de Fallot :

Décrite pour la première fois par le marseillais Louis Athur Etienne comme la "maladie bleue " elle associe quatre anomalies : la communication interventriculaire, la sténose pulmonaire, la dextroposition de l'aorte et l'hypertrophie du ventricule droit. [28] (Fig31)

Il s'agit en réalité d'une monologie, secondaire à une déviation antérieure et supérieure du septum conal qui est à l'origine des quatre anomalies de la T4F :

- \* La sténose infundibulaire qui est l'élément le plus constant, elle s'accroît à cause de l'hypertrophie pariétale, et peut s'associer à une sténose valvulaire ou supra-valvulaire.
- \* La CIV est en règle large, rarement restrictive
- \* Le chevauchement aortique est de degré variable, il y a non seulement une antéposition de l'aorte, mais aussi une rotation anti-horaire de l'origine de l'aorte menant la valve non coronaire plus à droite et en avant que normalement, de ce fait la valve mitrale antérieure se trouve plus en continuité avec la valve aortique gauche.
- \* L'hypertrophie du VD est secondaire à une surcharge de pression, en raison de la CIV non restrictive et du chevauchement de l'aorte.

Le shunt droite- gauche dépend de l'importance de la sténose pulmonaire. Cette sténose est modérée à la naissance et s'accroît avec l'âge en raison de l'augmentation du débit cardiaque, de l'HVD réactionnelle et de l'épaississement progressif de l'endocarde de la zone sténosée.

Les deux caractéristiques physiopathologiques de la tétralogie de Fallot sont : la surcharge de pression au niveau du VD et le shunt droite-gauche.

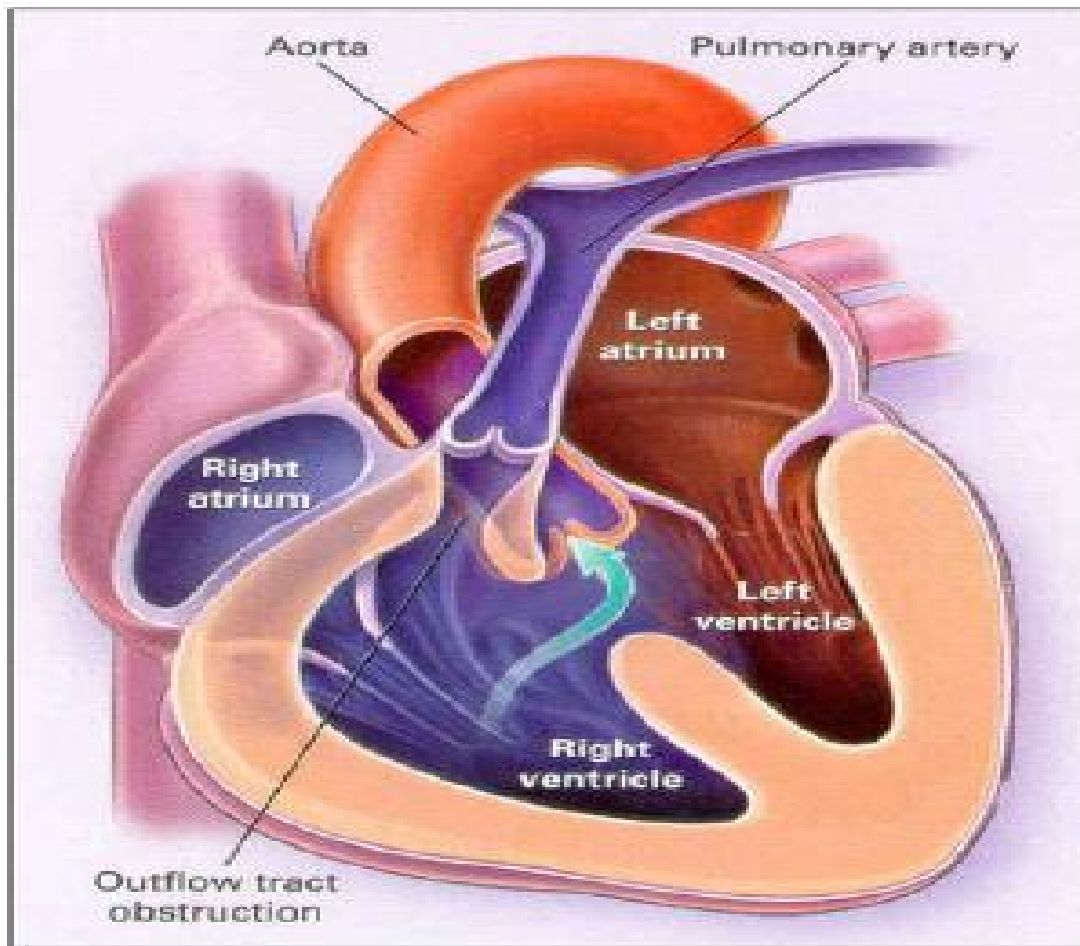


Figure 31: tétralogie de Fallot extraite de : tétralogie de Fallot,  
[pediatriebenimessous.wordpress.com](http://pediatriebenimessous.wordpress.com)

a- Clinique :

Ø Les signes cliniques les plus retrouvés dans la tétralogie de Fallot sont :

- La cyanose ; principal signe, retrouvée au niveau des mains, des pieds et des muqueuses (lèvres et conjonctives), elle est plus importante à l'effort, et lors des cris.
- L'hippocratisme digital ; secondaire à la cyanose.
- Le squatting (accroupissement à l'effort), moyen instinctif de lutte contre l'hypoxie, exerce un effet garrot au niveau du membre inférieur, il modifie le retour veineux systémique et augmente les résistances artérielles systémiques améliorant ainsi l'oxygénation cérébrale, il ralentit aussi l'arrivée au cœur droit et donc à l'aorte du sang veineux qui est particulièrement désaturé après l'effort
- La dyspnée ; s'accroît à l'effort, surtout à la marche, cela peut expliquer le retard de marche chez les patients porteurs de la malformation.
- Les malaises anoxiques ; exceptionnels avant l'âge de six mois ; surviennent surtout le matin au réveil, car la saturation artérielle périphérique en oxygène élevée pendant le sommeil, chute brusquement sous l'influence des premiers mouvements.
- Le retard statural.

Ø L'examen cardiovasculaire objective :

Une désaturation artérielle en O<sub>2</sub> ;

La pression artérielle est normale , il n'y a pas d'hépatomégalie par contre le signe de harzer est positif, avec un soulèvement parasternal droit.

La perception d'un frémissement au troisième espace intercostal gauche témoigne d'une obstruction sur la voie pulmonaire.

L'auscultation cardiaque permet d'apprécier la sévérité de la cardiopathie.

b- Paraclinique :

✓ ECG :

Il montre habituellement une déviation axiale droite, avec une HVD type adaptation.

✓ Radiographie thoracique :

Les deux signes radiographiques constants de la tétralogie de Fallot sont l'hypovascularisation pulmonaire et l'absence de cardiomégalie .

La pointe du cœur est sus diaphragmatique, l'arc moyen gauche est aplati ou en retrait, cela donne l'apparence classique du « cœur en sabot». (Fig32)

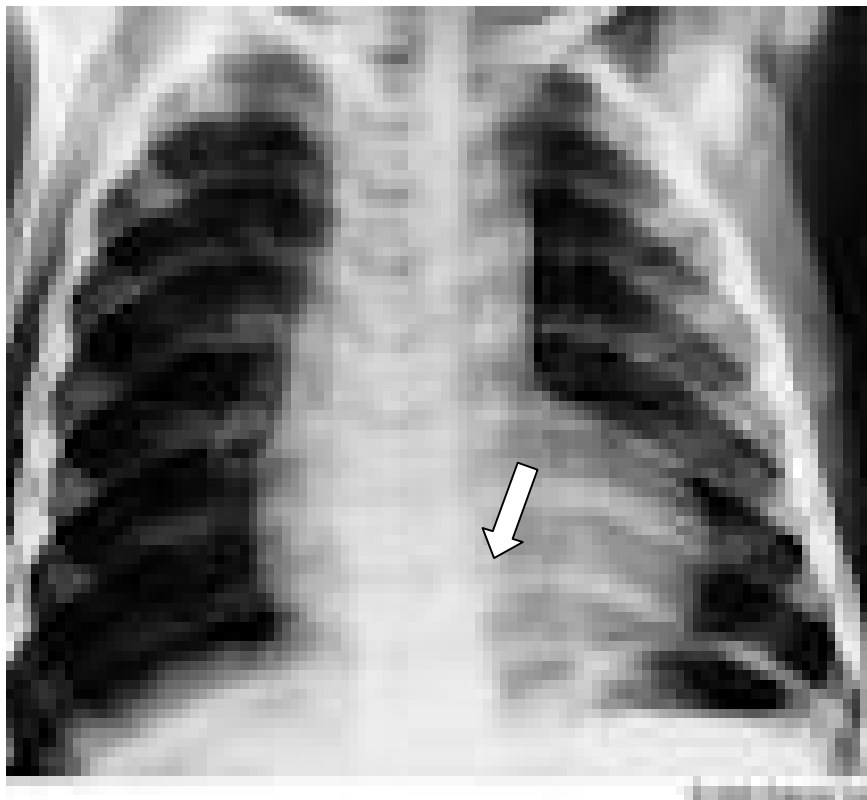
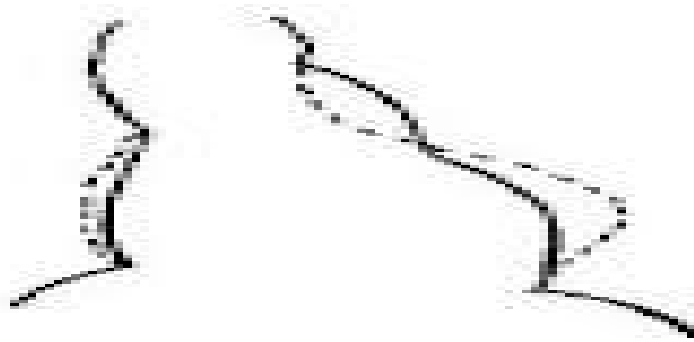


Figure 32 : montre l'aspect de cœur en sabot

### ▼ Echocardiographie :

L'échographie bidimensionnelle est essentielle pour confirmer le diagnostic de la tétralogie de Fallot, et éliminer un tronc artériel commun, une CIV large isolée et un VDDI.

Le diagnostic d'une atrésie pulmonaire à septum ouvert peut être facilement éliminé, par la visualisation en coupe parasternale petit axe d'un flux pulmonaire.

Deux éléments caractéristiques sont reconnaissables en coupe parasternale grand axe et en sous costale : la CIV haute, large (Fig 33), périmembraneuse, par malalignement, et la dextroposition de l'aorte, si cette dextroposition est supérieure à 50 % il faut suspecter un VDDI.

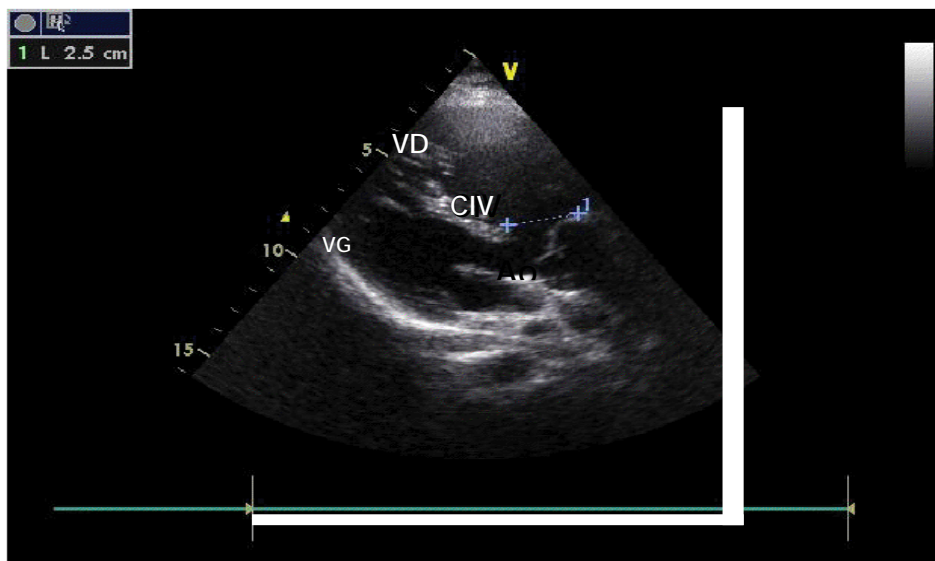


Figure 33 : montre en coupe parasternale grand axe la CIV par malalignement avec l'aorte à cheval

La sténose pulmonaire est infundibulaire (musculaire ou sous pulmonaire) et valvulaire, la valve pulmonaire doit être recherchée, elle est souvent épaissie et de mobilité réduite, l'anneau du tronc de l'AP doit être mesuré (fig 34), il est deux fois plus petit que l'anneau aortique.

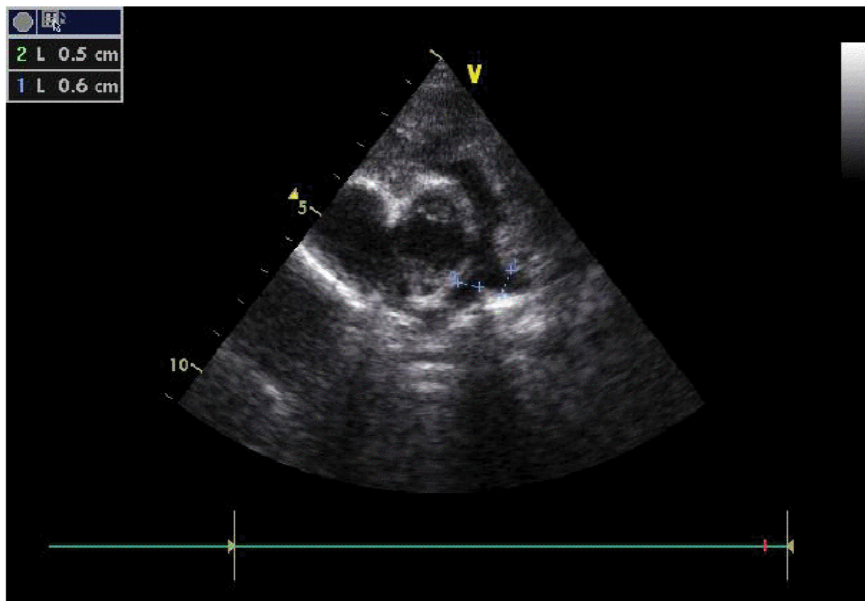


Figure 34: montre en coupe parasternale petit axe le tronc de l'AP avec ses deux branches droite et gauche.

L'hypertrophie du ventricule droit est visualisée en coupe parasternale petit axe.

L'échographie nous permet aussi de détecter les anomalies du trajet des artères coronaires, l'existence d'un shunt préexistant, des CIV multiples, la présence d'une sténose pulmonaire distale ou hypoplasie diffuse des artères pulmonaires. Ces anomalies font l'irrégularité de la tétralogie de Fallot

Le doppler couleur permet de visualiser le shunt droite -gauche (Fig 35), avec un flux dit en Y des deux ventricules vers l'aorte.

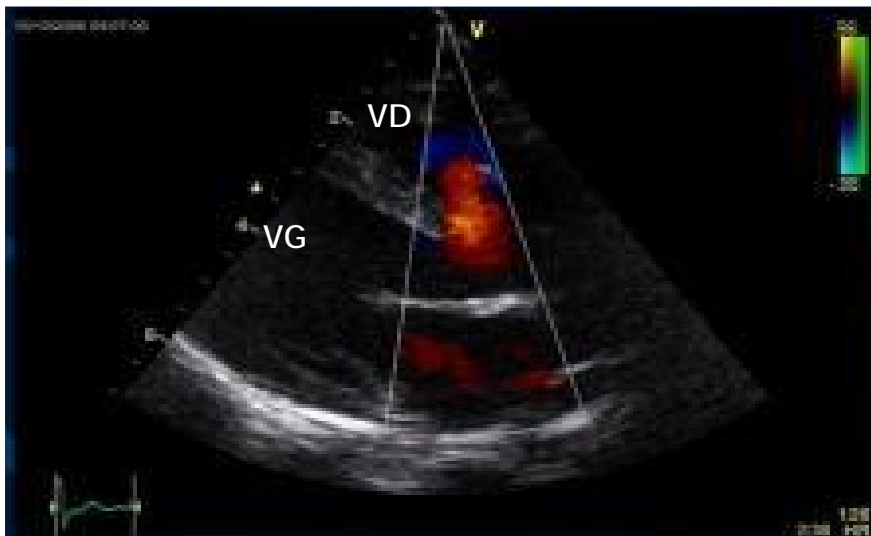


Figure 35 : elle montre en coupe parasternale grand axe le shunt droite -gauche

Il est aussi utile pour évaluer avec précision la voie artérielle pulmonaire, pour rechercher les CIV multiples, et parfois les anomalies du trajet des coronaires.

#### ▼ Angiographie :

Le cathétérisme cardiaque a une grande valeur en cas de doute sur l'arborisation des artères pulmonaires.

L'aortographie, voire la coronarographie, précisent l'existence d'éventuelles anomalies de l'origine et de la distribution des artères coronaires. [29] [30]

L'examen hémodynamique révèle une égalisation des pressions systoliques dans les deux ventricules. Si l'on pénètre dans l'artère pulmonaire, on y trouve une pression basse, inférieure à la normale et, au retrait, un gradient souvent étagé, valvulaire puis infundibulaire.

La ventriculographie droite sélective, montre la voie de chasse droite ainsi que la dimension du tronc de l'artère pulmonaire et de ses branches. L'aorte se remplit simultanément à travers la communication interventriculaire, on apprécie son degré de chevauchement. L'artère pulmonaire est de dimension inférieure à celle de l'aorte, en raison de son hypoplasie (de degré très variable), mais aussi par le fait que l'aorte ascendante est dilatée.

L'examen se termine par une aortographie qui doit mettre en évidence toute anomalie des artères coronaires. En cas de doute, une coronarographie sélective est effectuée. [29]

#### ▼ Angioscanner thoracique :

Il permet de préciser la topographie des sténoses artérielles pulmonaires avec une évaluation tridimensionnelle de la topographie exacte de ces sténoses, cette évaluation est surtout utile quand la sténose siège à proximité de la bifurcation pulmonaire. (Fig 36)

Le scanner peut être également utile pour préciser l'anatomie des artères coronaires en cas d'angiographie douteuse. La topographie des artères coronaires

dans la tétralogie de Fallot est différente de la topographie habituelle, en raison de la rotation aortique.

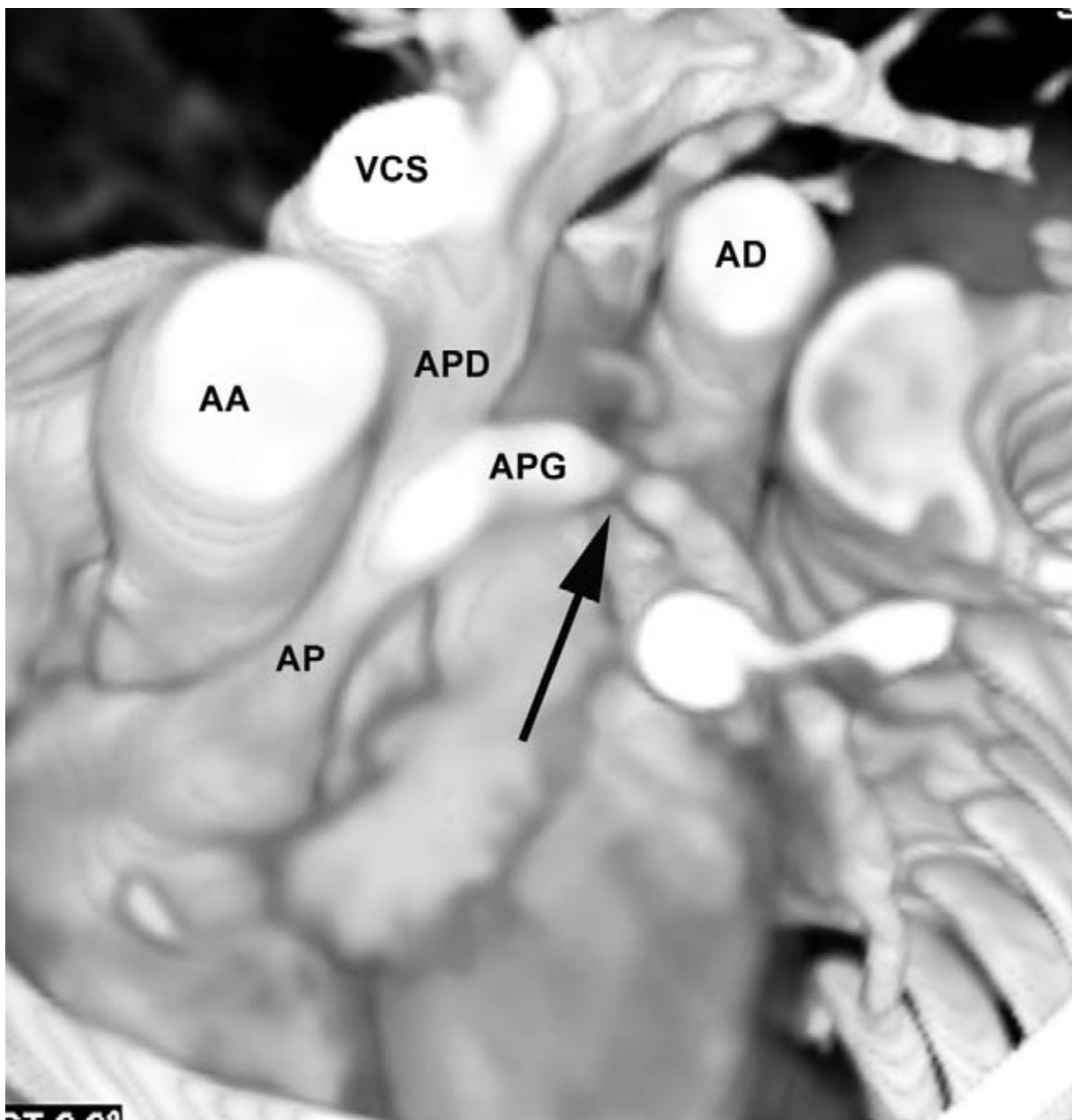


Figure 36: Le scanner 3D met en évidence une sténose serrée de l'artère pulmonaire gauche (APG) (flèche). AA : aorte ascendante ; AD : aorte descendante ; VCS : veine cave supérieure ; AP : artère pulmonaire ; APD : artère pulmonaire droite.

Extrait de : sciencedirect

#### 4-2-2. Interruption de l'arche aortique :

Elle Réalise une des situations les plus critiques de la cardiologie néonatale.

Anatomiquement ; elle est caractérisée par une interruption complète de la lumière aortique entre l'aorte ascendante et l'aorte descendante, trois formes se distinguent selon le siège de cette interruption : (Fig 37)

- \* Type A : après l'artère sous clavière gauche dans 45 % des cas.
- \* Type B : après la carotide primitive gauche dans 50 % des cas.
- \* Type C : après le tronc artériel brachio-céphalique dans 5 % des cas.

Le type B est le plus retrouvé dans le syndrome de Cayler. [31], il existe aussi des formes décrites de l'association du syndrome avec l'interruption de l'arche aortique de type A. [32]

Son diagnostic est aisé, car l'aorte ascendante présente un trajet rectiligne vers le tronc brachio-céphalique et l'artère carotide gauche : la division donne une forme en V, dans l'immense majorité des cas elle s'associe à une CIV.

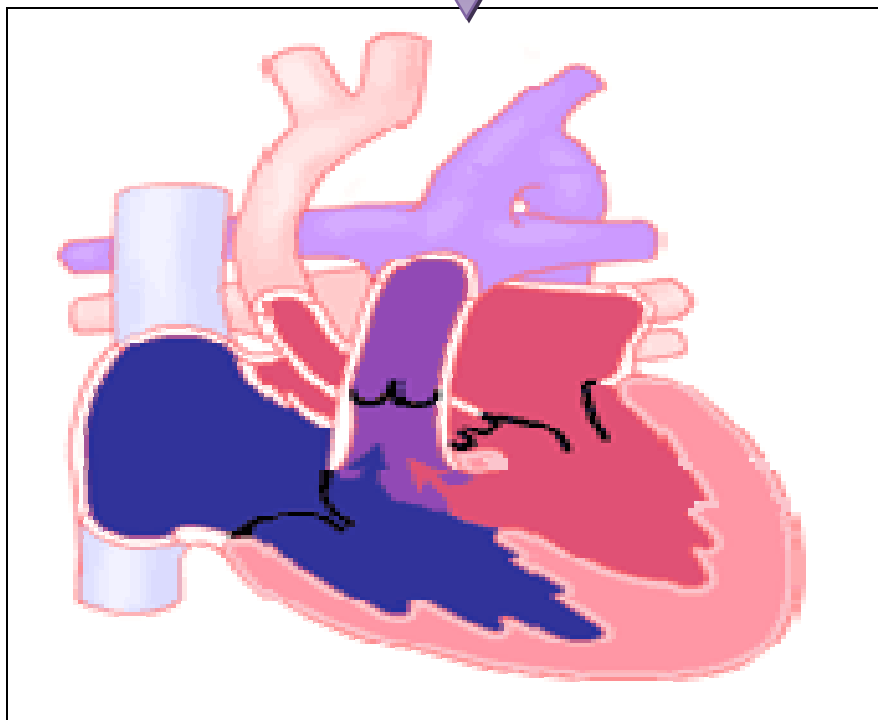
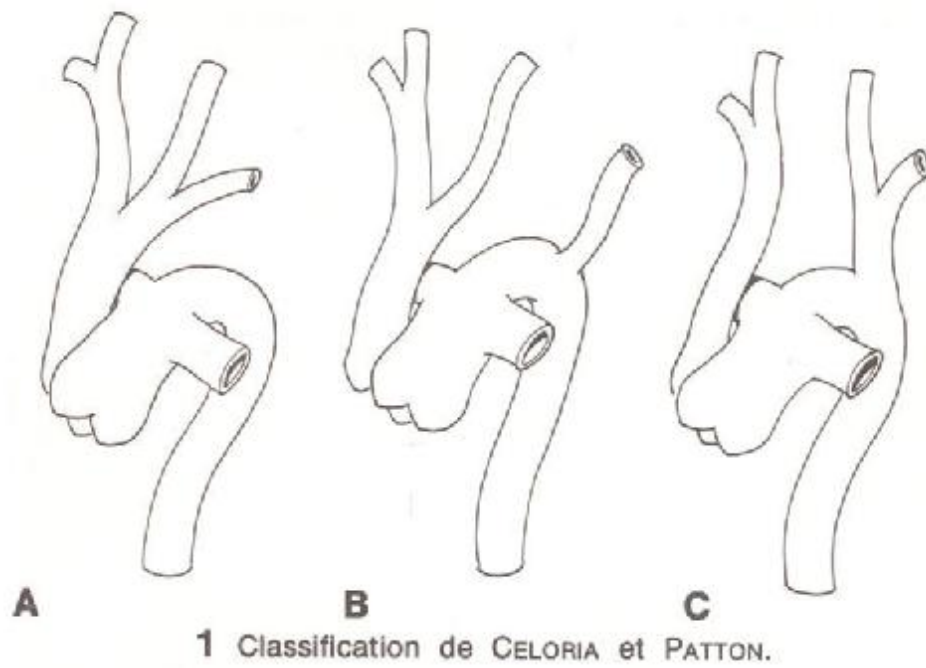


Figure 37: montrent la classification de l'IAA

a. Physiopathologie :

Les pressions dans les différentes cavités cardiaques et les débits systémiques sont fonction de la taille de la CIV, du degré de la sténose aortique, et du diamètre du canal artériel et des résistances vasculaires systémiques et pulmonaires.

L'interruption de l'arc aortique est donc une malformation qui détermine une hypertension pulmonaire sévère, et une obstruction aortique dont la tolérance dépend essentiellement de la perméabilité du canal artériel.

b. Clinique :

Le diagnostic clinique est orienté par la présence d'une défaillance cardiaque sans cyanose, avec une asymétrie des pouls, et des stigmates du syndrome de Cayler qui font suspecter le diagnostic de l'IAA.

La cyanose de la partie inférieure du corps est un signe classique mais il n'est pas décelable cliniquement, car le shunt gauche -droite inter ventriculaire augmente la saturation dans l'AP et donc dans l'aorte descendante.

En cas de fermeture du canal artériel, les pouls sont absents au niveau des membres inférieurs, mais aussi au niveau des membres supérieurs.

Dans tous les cas, le pouls au niveau de la carotide gauche est perçu ce qui différencie l'IAA de l'hypoplasie du cœur gauche.

c. Paraclinique :

✓ ECG:

Il montre une HVD avec des troubles de repolarisation dans les dérivations précordiales gauches.

#### ▼ Radiographie thoracique :

Elle est peu spécifique, avec une cardiomégalie modérée et une hypervascularisation pulmonaire.

Elle est évocatrice d'une IAA s'il n'y a pas d'ombre thymique faisant suspecter le syndrome de Cayler .

#### ▼ Echocardiographie :

Elle permet de faire le bilan anatomique des lésions. Le doppler apprécie le sens des flux et les gradients de pression à travers la sténose sous aortique, la CIV et le canal artériel.

Les coupes longitudinales précordiales ou sous costales permettent de visualiser la CIV haute, et surtout le malalignement du septum conal postérieur sous l'aorte.

Au delà du rétrécissement, l'aorte est toujours hypoplasique avec un anneau de 6 à 7 mm ,sur lequel s'insèrent des valves souvent dysplasiques et bicuspidés, et une aorte ascendante de 6 à 8 mm de diamètre, très rectiligne.

Il faut chercher l'artère sous-clavière gauche, qui naît de l'aorte descendante à la jonction avec le canal artériel.

L'échocardiographie permet aussi d'apprécier le calibre du canal artériel, et le doppler met en évidence l'absence de gradient entre celui-ci et l'aorte descendante.

#### ▼ Cathétérisme et l'angiographie :

Ils sont pratiqués en cas de doute après l'échocardiographie doppler, et chez un nouveau-né après la stabilisation de son état hémodynamique.

Le cathétérisme renseigne sur l'hémodynamique, et mesure avec précision les gradients à travers la zone sous-aortique et le canal artériel.

Il chiffre mieux le débit pulmonaire.

L'angiographie identifie parfaitement le type anatomique de l'interruption de l'arc aortique, en injectant directement dans l'aorte ascendante à partir du ventricule droit par la communication interventriculaire.

L'angiographie du ventricule gauche atteint par le foramen ovale confirme que la communication interventriculaire est bien unique, avec un rétrécissement sous-aortique.

#### 4-2-3 Tronc artériel commun :

C'est une malformation dans laquelle un tronc artériel unique émerge de la base du cœur au dessus d'une valve artérielle unique (Fig 30), et donne naissance aux artères coronaires, à l'aorte et aux artères pulmonaires.

Elle est fréquemment associée au syndrome de Cayler ; cette association assombrit davantage le pronostic de la pathologie. [33]

a. Anatomopathologie :

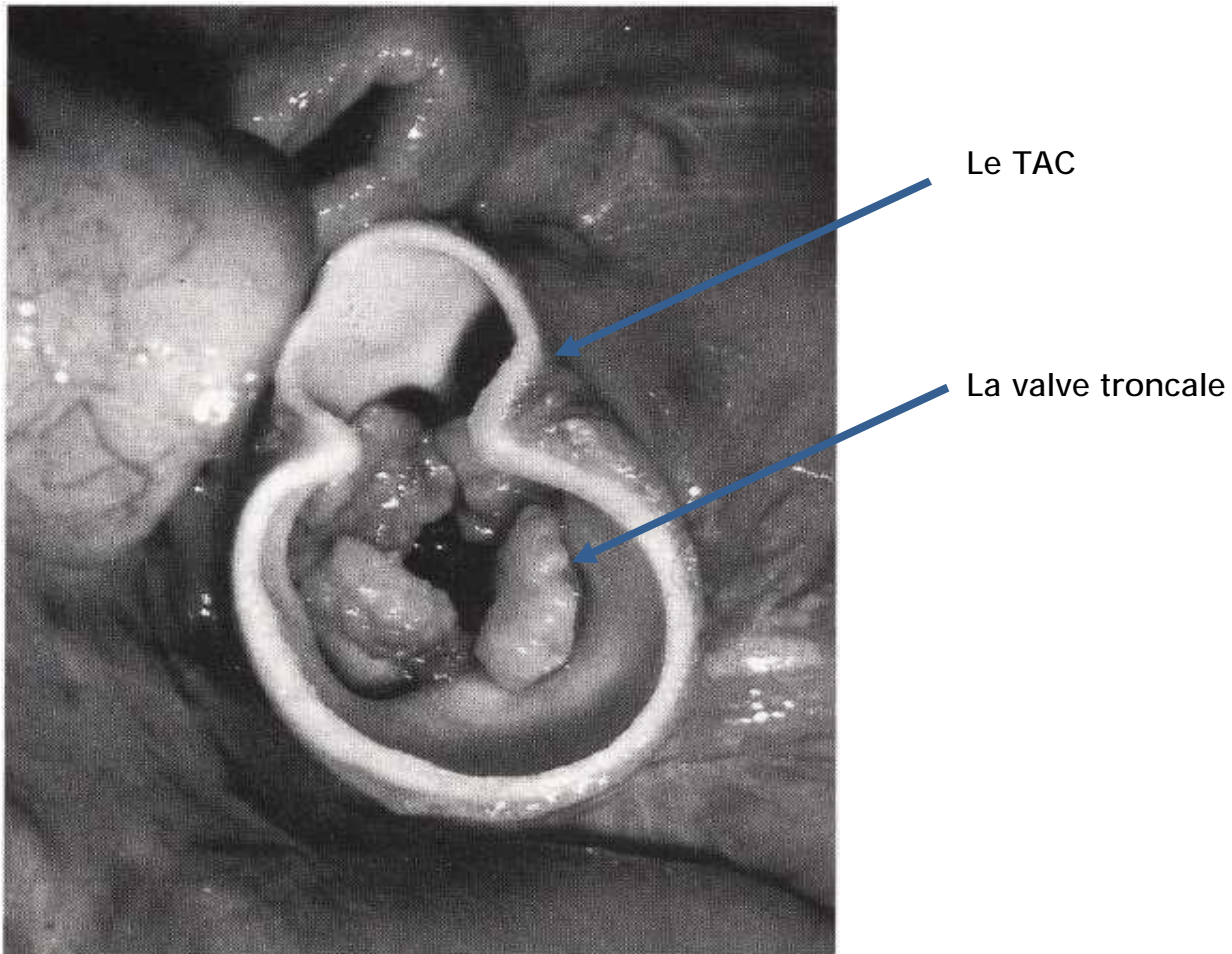


Figure 38 : pièce opératoire du tronc artériel commun avec visualisation de la valve troncale

Extrait de : <http://carpedem.fr/wp-content/uploads/2012/02/Shunt-Gauche-droite-DIU-2.pdf> (Fig 38 et 39)

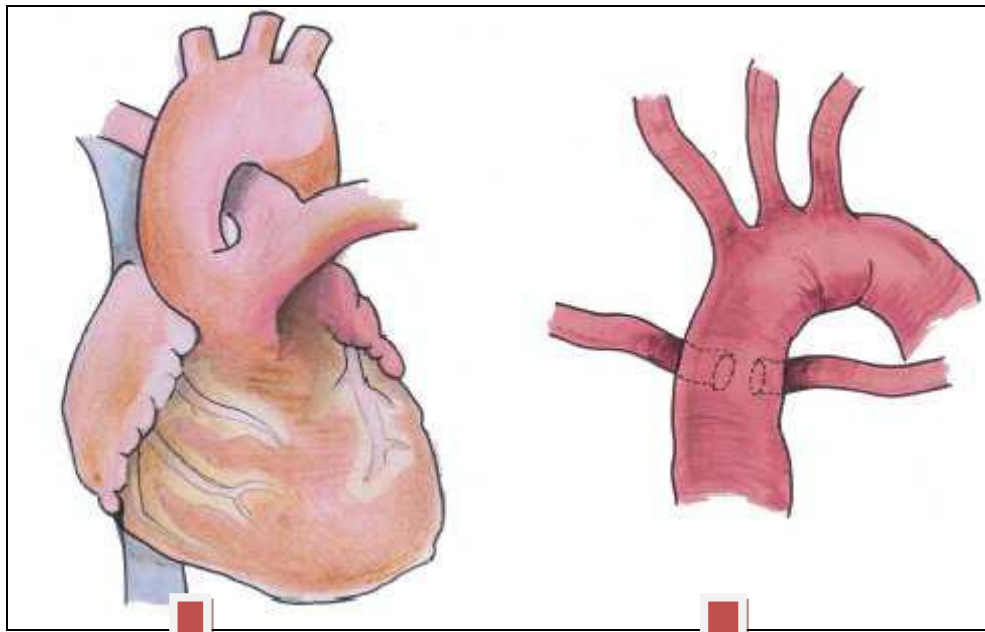
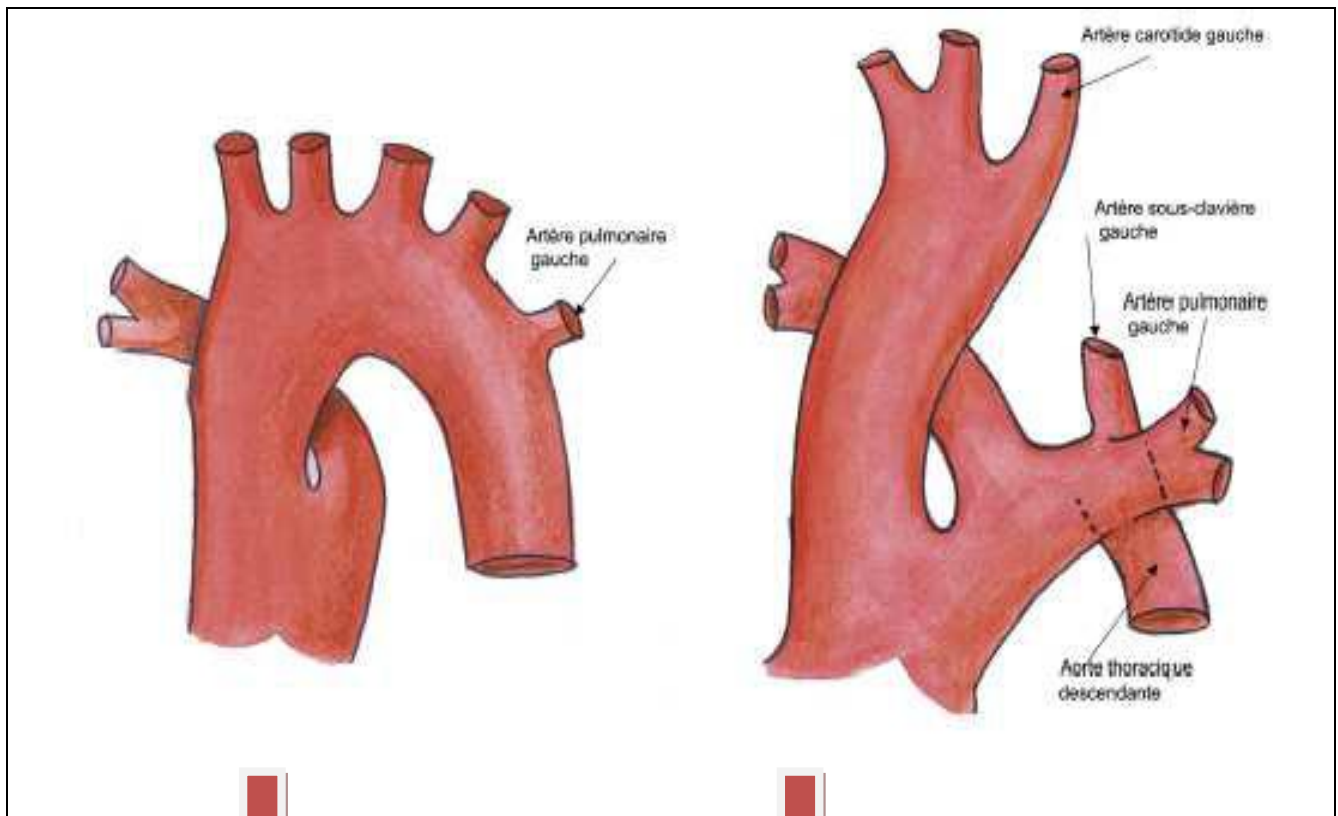


Figure 39

Type I : tronc de l'AP 65%

Type II : absence de tronc de l'AP 25%, deux bronches naissant séparément



Type III : absence de l'AP, celle-ci pouvant provenir du CA directement ou des collatérales Ao-Pulm ; très rare

Type IV : Type I avec IAA

Les principales anomalies se situent au niveau du cœur lui-même, la valve troncale et les branches artérielles du tronc.

#### ü Anomalies intracardiaques :

En dehors de quelques exceptions à septum interventriculaire intact, on trouve toujours une communication interventriculaire large, chevauchée par la valve troncale.

#### ü Anomalies de la valve troncale :

Le nombre de valves sigmoïdes varie de un à six : les valves tricuspides sont les plus fréquentes (66 %). [34] (Fig 38).

Elles sont très souvent épaisses, charnues, nodulaires, conduisant ainsi à une insuffisance de l'orifice troncal.

#### ü Branches artérielles du tronc :

##### \* Artères coronaires :

Il y a habituellement deux orifices : l'un, très postérieur, donne une coronaire gauche qui cravate le tronc par la gauche, avant de se ramifier ; l'autre, antérieur, donne la coronaire droite, dont certaines grosses collatérales peuvent croiser la face antérieure du ventricule droit, et gêner le chirurgien.

Parfois il n'y a qu'un ostium coronaire, ou deux ostia très près l'un de l'autre dans le même sinus.

Enfin, souvent, l'un des orifices, le gauche surtout, est déplacé très haut sur le tronc, d'où une proximité dangereuse avec l'origine des branches pulmonaires lors de la chirurgie.

##### \* Crosse aortique :

L'aorte thoracique est généralement unique, de gros calibre gauche.

Parfois, l'arc aortique est anormal : double, ou à droite, avec une artère sous-clavière gauche rétro-œsophagienne.

\* Branches pulmonaires :

La variabilité de l'origine des branches pulmonaires est à la base de nombreuses classifications anatomiques, dont la plus anciennement connue est celle de Collett et Edwards.

On lui préfère aujourd'hui celle de Van Praagh [35] (Fig 39).

b. Physiopathologie :

Dans les formes communes avec large communication interventriculaire et anneau troncal non sténosé, la pression systolique qui règne dans les deux ventricules et la partie aortique du tronc est la même.

Le sang qui pénètre dans le tronc est un mélange des retours veineux cave et pulmonaire : il est donc obligatoirement désaturé, le degré de cette désaturation dépend du rapport des débits des deux circulations, c'est-à-dire du rapport de leurs résistances.

Si les résistances pulmonaires sont basses et les branches pulmonaires larges, le débit pulmonaire est supérieur au débit systémique, ainsi les pressions pulmonaires sont de niveau systémique, mais la désaturation troncale est faible.

Comme dans toute situation d'hyperdébit pulmonaire, l'insuffisance cardiaque est précoce et sévère.

Si le débit pulmonaire est plus faible que le débit systémique, la désaturation troncale est importante, l'enfant est nettement plus cyanosé, mais la tolérance hémodynamique est meilleure.

La présence d'une sténose serrée ou d'une fuite de la valve troncale accélère la défaillance ventriculaire gauche, surtout dans la forme de type IV qui s'apparente à une interruption de l'arche aortique.

### c. Clinique :

La symptomatologie clinique est représentée par une dyspnée, avec tachypnée, des sueurs profuses, une fatigue, et une hypotrophie, évoquant un shunt gauche-droite à gros débit, contrastant avec une cyanose modérée, à la limite de la visibilité.

Les signes physiques sont assez évocateurs :

- pouls hyperpulsatils, bondissants, avec un éréthisme cardiaque
- présence de souffle à l'auscultation :
  - systolique éjectionnel, vers les troisième et quatrième espaces intercostaux, devenant plus intense, encore plus rude et plus long en cas de sténose valvulaire troncale serrée.
  - diastolique, coté 2 à 3/6, de même topographie , suggérant une fuite troncale .
  - diastolique, roulant, à maximum apexien quand il y a un gros débit,
  - continu, dans les formes à petites branches pulmonaires.

### d. Paraclinique :

#### ✓ Radiographie thoracique

Les signes radiologiques sont moins spécifiques, surtout chez le très jeune enfant, nouveau-né en particulier.

Le cœur est modérément augmenté de volume avec une hypervascularisation pulmonaire. (Fig 40)

La topographie de l'origine des branches pulmonaires est parfois évocatrice, quand elles se projettent en haut sur le cliché de face, réalisant le signe de la virgule.

Le repérage d'une crosse aortique à droite de la trachée est suggestif, mais inconstant.



Figure 40: radiographie de face montre une hypervascularisation pulmonaire.

VECG :

On retrouve une hypertrophie auriculaire gauche, avec une hypertrophie biventriculaire, parfois ventriculaire gauche isolée chez quelques nourrissons, ou droite exclusive quand se développe la maladie vasculaire obstructive pulmonaire.

▼ Echocardiographie :

Le diagnostic de tronc artériel commun repose sur l'échocardiographie bidimensionnelle.

On retrouve sur une coupe parasternale grand axe, un ventricule gauche dilaté et hypertrophié, avec un large vaisseau unique chevauchant une communication interventriculaire (Fig 41), dont l'aspect est commun au TAC et à deux autres malformations : la tétralogie de Fallot et l'atrésie pulmonaire avec CIV.

Il faut mettre en évidence l'émergence directe des branches pulmonaires à partir du tronc vasculaire sur des coupes parasternales hautes petit axe, et en coupe cinq cavités. (Fig 42,43).

Il faut identifier le tronc pulmonaire, sa longueur ou, au contraire, une naissance séparée des deux artères pulmonaires.

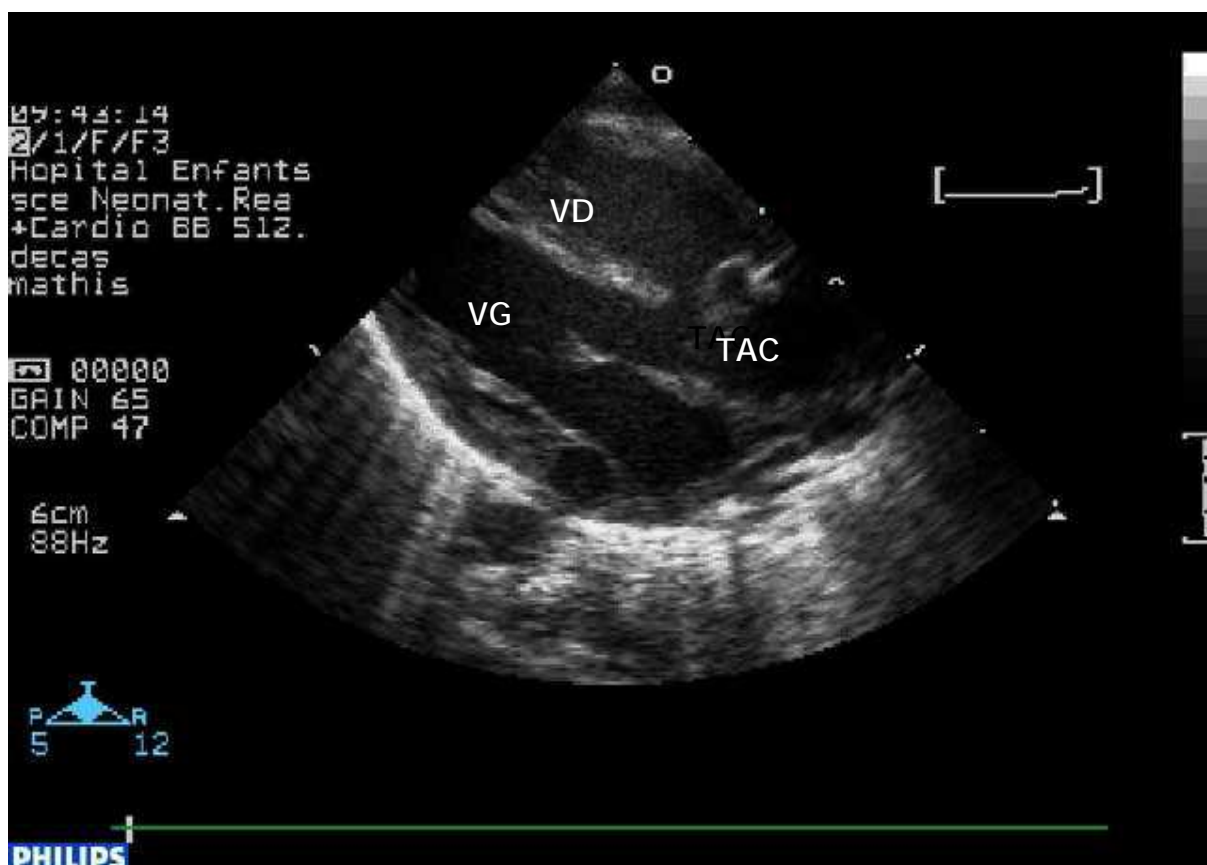


Figure 41 :montre en coupe parasternale petit axe le tronc artériel commun chevauchant les deux ventricules

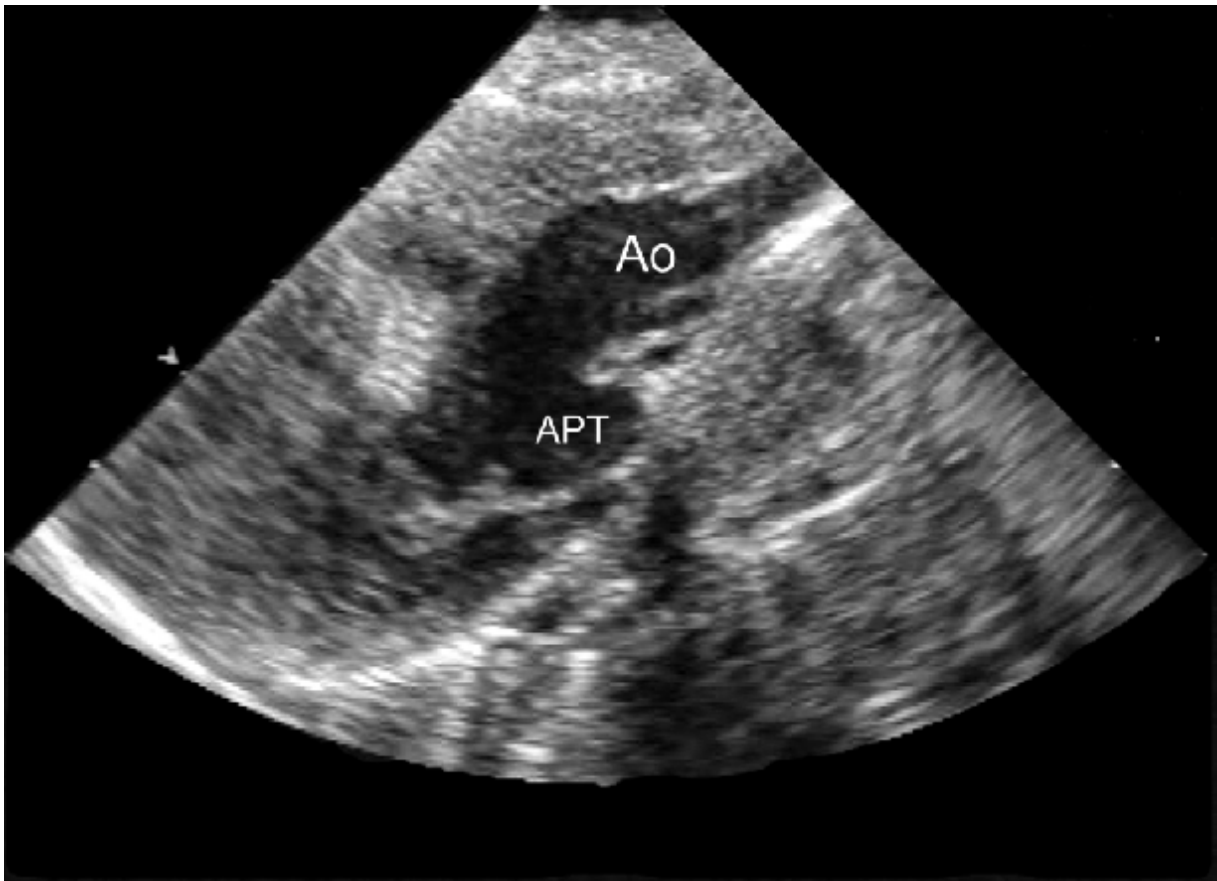


Fig 42:montre en coupe suprasternale le TAC et l'émergence de l'AP et l'Ao

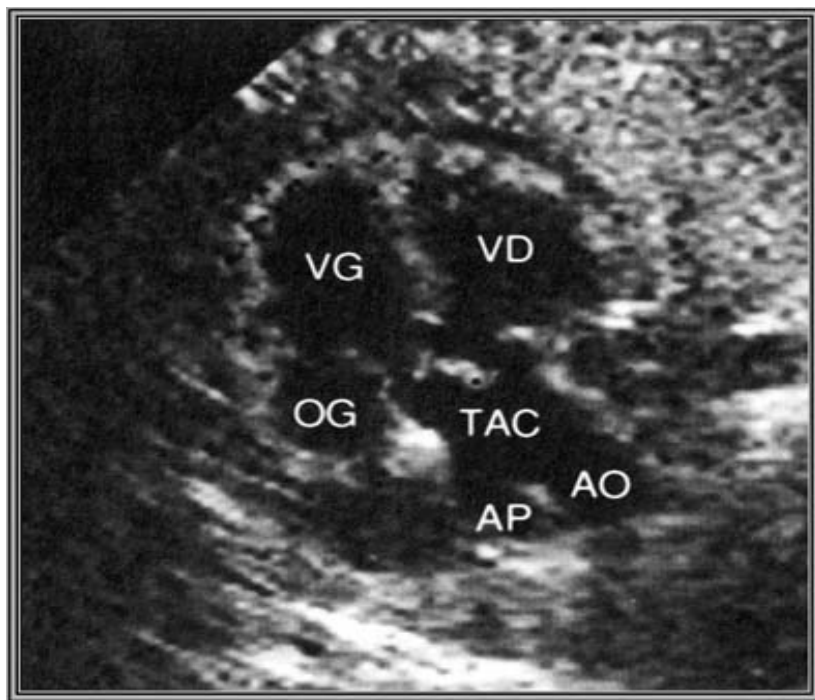


Figure 43 : montre sur une coupe 5 cavités la naissance de l'AP et de l'aorte d'un tronc commun

L'échographie bidimensionnelle apporte aussi des informations sur les anomalies associées, surtout la position de la valve troncale par rapport aux deux ventricules, et sur l'intégrité de la crosse aortique en coupe sous costale.

Le doppler couleur permet de mesurer le gradient transvalvulaire, ainsi que la recherche d'éventuels défauts multiples dans le septum trabéculé.(Fig 44)

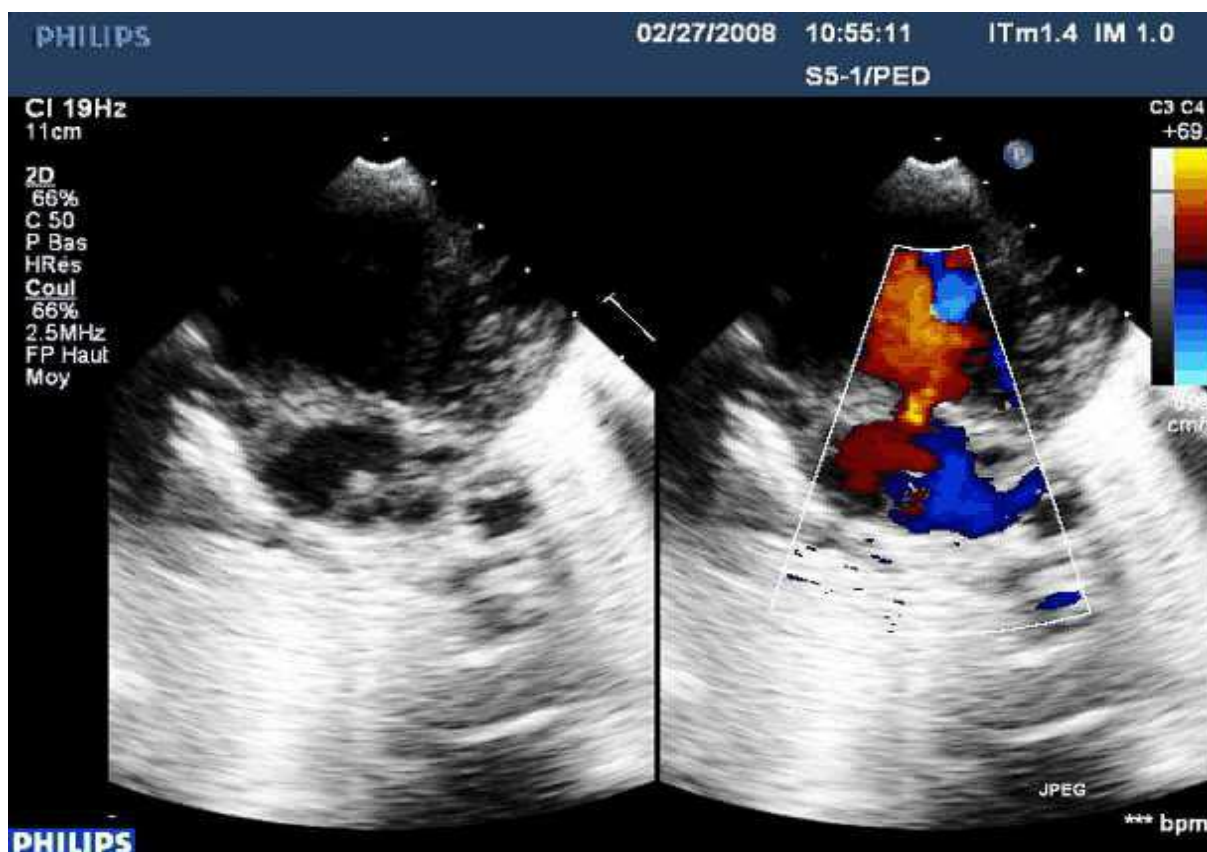


Figure 44 : on visualise au doppler couleur le mélange du sang veineux et artériel

Extrait de : <http://carpedem.fr/wp-content/uploads/2012/02/Shunt-Gauche-droite-DIU-2.pdf> (Fig 43 et 44)

▼ Cathétérisme et angiographie :

L'exploration invasive trouve son intérêt dans les formes irrégulières, du fait de l'association à d'autres anomalies, d'une anatomie irrégulière des branches pulmonaires, et chez l'enfant relativement âgé en cas de doute sur l'état des résistances vasculaires pulmonaires.

Elle permet aussi la recherche des anomalies de naissance des coronaires ainsi que d'éventuelles CIV multiples.

#### 4-3-Autres atteintes :

##### 4- 3-1 Atteinte ORL :

Le spectre des malformations ORL comprend, outre la fente palatine, une luvette bifide, un palais court, une fente sous-muqueuse (fente palatine recouverte de muqueuse intacte), ou simplement une insuffisance des muscles vélopharyngés. (Fig 45)

Le diagnostic de ces deux dernières anomalies peut nécessiter des investigations O.R.L. spécialisées.

Les manifestations cliniques de ces malformations varient selon l'âge ; les nourrissons présentent des difficultés d'alimentation telle que la régurgitation de lait par le nez, ou une lenteur lors des repas. A l'examen clinique, il convient d'apprécier la mobilité du palais mou, plus tard les enfants développent des infections récidivantes de l'oreille moyenne, consécutives à une dysfonction de la trompe d'Eustache, et pouvant conduire à long terme à une surdité.

Les manifestations les plus importantes sont cependant les troubles de la parole, avec au moins un retard d'acquisition du langage. Ceci est certainement en rapport avec le dysfonctionnement des muscles vélopharyngiens, qui provoque d'importants troubles d'articulation et une voix nasillarde.

Les troubles de l'expression orale ou la surdité peuvent être aussi les seuls signes cliniques de l'affection. Quant à la compréhension du langage elle est souvent en harmonie avec le développement mental [36]

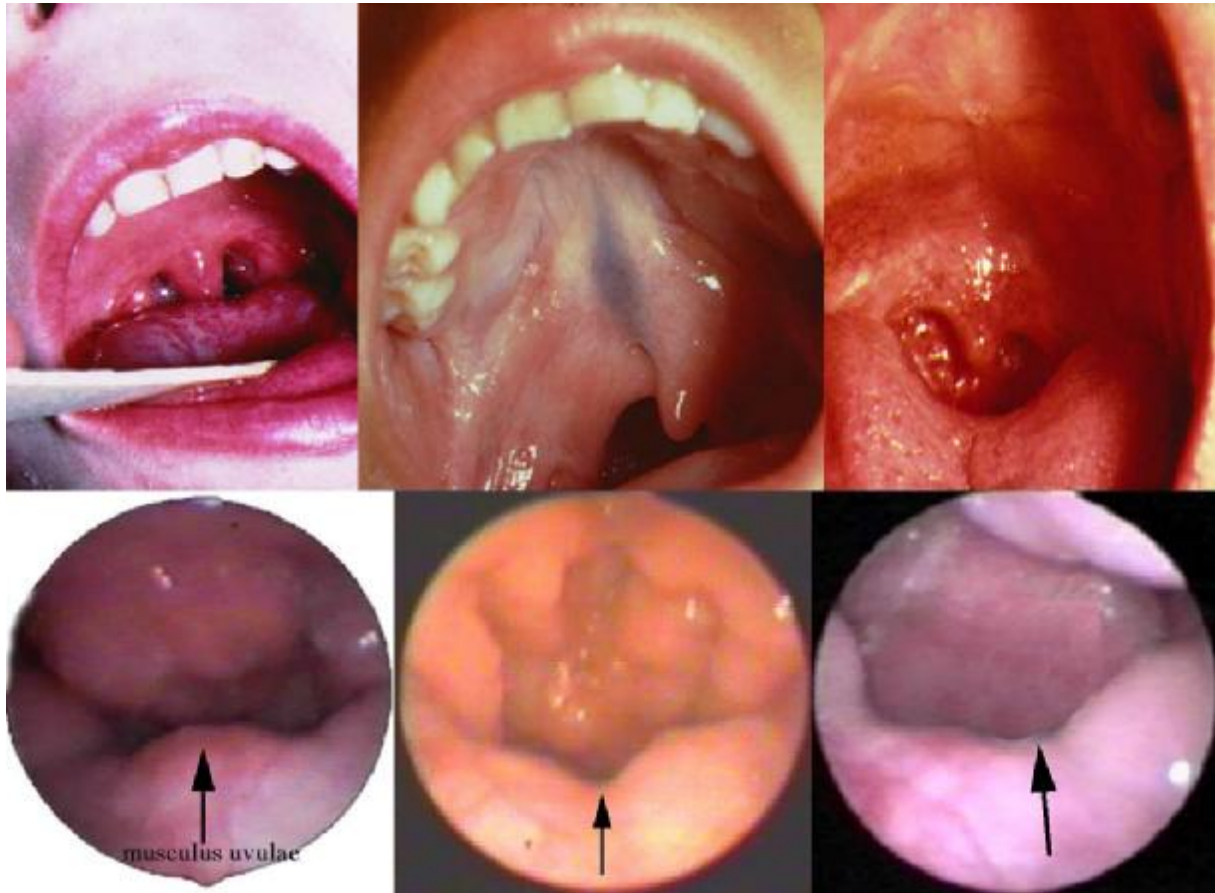


Figure 45 : montre une voile du palais normale visualisée à l'aide d'une abaisse langue (en haut à gauche) et par nasopharyngoscopie (en bas à gauche) l'évaluation par rapport à une fente palatine sous-muqueuse (milieu-haut et en bas) et une fente palatine sous-muqueuse occulte (en haut à droite et en bas).

Extrait de : "Vélo-cardio-facial syndrome" Robert J. Shprintzen Progress in Pediatric Cardiology Volume 20, Issue 2, July 2005, Pages 187-19

#### 4-3-2 Atteinte digestive :

Elle est représentée par des crises douloureuses épigastriques probablement en rapport avec l'hypocalcémie. Une constipation douloureuse et fréquente est également retrouvée.

#### 4-3-3 Atteinte dentaire :

Des caries dentaires, l'hypoplasie de l'émail, et un retard éruptif sont décrits chez certains patients porteurs du syndrome de Cayler.

#### 4-3-4 Déficit immunitaire :

L'hypoplasie ou l'aplasie du thymus retrouvée dans le syndrome de Cayler peut conduire à une altération de la fonction des lymphocytes T matures, et à une réduction de leurs taux circulants. Il peut en résulter des troubles immunitaires sévères, avec des infections potentiellement létales.

Si cette situation ne se présente que chez une minorité des malades, elle sera chez eux un problème de premier plan.

Par ailleurs une réduction du taux de lymphocytes T ne pose généralement pas de problèmes cliniques majeurs, par ailleurs elle s'associe à une fréquence plus élevée d'infections banales de l'enfant [37].

Le pronostic à long terme de la plupart des patients est satisfaisant.

A noter que la taille du thymus estimée sur une radiographie du thorax, sur une échographie, ou par chirurgie médiastinale n'a pas de valeur pronostique, les meilleurs marqueurs d'une immunodéficience durable sont le nombre absolu de lymphocytes T CD4+ (inférieur à 400/mm<sup>3</sup>), et une perturbation du test de prolifération des lymphocytes après stimulation par de la phytohémagglutinine. [38]

#### 4-3-5 Thrombopénie et affection auto-immunes:

La thrombopénie est généralement modérée, macrocytaire et asymptomatique, due à un défaut de la glycoprotéine Ib secondaire à la microdélétion 22q11 .2.

Parfois cette thrombopénie est d'origine immunologique. [39]

#### 4-3-6 Atteinte parathyroïde :

Il s'agit d'une hypoparathyroïdie qui peut être totale ou partielle, elle-même liée à une hypoplasie des parathyroïdes.

L'hypoparathyroïdie est caractérisée par une baisse du calcium sanguin, associée à un taux de PTH normal ou bas et une élévation de la phosphorémie.

Cette hypocalcémie est dans la majorité des cas néonatale, symptomatique et transitoire. Par ailleurs elle peut se révéler à l'adolescence voir à l'âge adulte, parfois de manière bruyante par des convulsions. [40]

Elle est rarement isolée, généralement elle est retrouvée en présence d'une cardiopathie avec ou sans anomalies vélo-pharyngées.

Adachi [41] a retrouvé à 10 reprises une délétion 22q11 parmi 14 enfants et adolescents présentant une hypoparathyroïdie classée initialement comme idiopathique. [42]

#### 4-3-7 Atteinte musculo-squelettique :

Parmi les atteintes décrites, on retrouve la scoliose, les déformations du rachis, les douleurs articulaires, l'instabilité de la colonne vertébrale, avec parfois des pieds plats.

Des cas de polyarthrite ressemblant à l'arthrite chronique juvénile ont été rapportés avec une association significative avec la microdélétion 22q11.2 [43] [44]

#### 4- 3-8 Atteinte rénale :

Les anomalies de l'arbre urinaire sont retrouvées chez environ 20 % des cas. Il s'agit le plus souvent d'une agénésie rénale unilatérale, mais on peut également noter des reins polykystiques ou dysplasiques, un reflux vésico-urétéral, un syndrome d'obstruction de la jonction pyélo-urétérale ou un rein ectopique. [45]

#### 4-3-9 Atteinte oculaire :

On retrouve :

- un ptosis.
- un Embryotoxon postérieur.
- des vaisseaux rétiniens tortueux.
- des nerfs optiques petits.
- un strabisme.

#### 4-3-10 Troubles du comportement et psychiatriques :

Le profil cognitif des personnes porteuses de la délétion 22q11.2 est très hétérogène.

Il est représenté par un retard du développement intellectuel (QI < 70), la majorité ont des troubles d'apprentissage, avec une forte prévalence des troubles anxieux, de l'attention, ainsi que des troubles obsessionnels compulsifs, avec une hyperréactivité, et des troubles de l'humeur.

Des problèmes d'adaptation sociale avec tendance au retrait sont rencontrés surtout chez l'adolescent et le jeune adulte [46].

Bien que les jeunes enfants aient des difficultés au niveau moteur et langagier, tant dans le domaine de la production que de la compréhension, ils rencontrent relativement peu de problèmes au début de leur parcours scolaire [47]. Ce n'est que plus tardivement que ces difficultés deviennent davantage apparentes.

Les troubles psychiatriques sont représentés également dans le syndrome de Cayler par les hallucinations auditives, et des idées de référence sans nécessairement remplir l'ensemble des critères d'un trouble psychotique.

On considère actuellement que la microdélétion 22q11.2 est un modèle étiologiquement homogène de la schizophrénie. [48]

## 5-Prise en charge pluridisciplinaire :

Le syndrome de Cayler est typiquement un syndrome multi -systémique, avec une variabilité remarquable de la sévérité, et de l'extension des atteintes chez ses porteurs, par ailleurs ; la présence d'une caractéristique n'est pas prédictive de la présence des autres.

Sa prise en charge repose sur :

- ✓ la prise en charge des malformations cardiaques.
- ✓ la prise en charge du syndrome polymalformatif.
- ✓ la prise en charge du déficit immunitaire et les complications qui en résultent.
- ✓ l'accompagnement psychologique des patients atteints du syndrome.
- ✓ un conseil génétique.

## 5-1 Traitement des cardiopathies congénitales :

### 5-1-1 Tétralogie de Fallot :

Le but du traitement de la tétralogie de Fallot est d'aboutir à une anatomie et à un fonctionnement cardiaque aussi normaux que possible.

La réparation est complète à cœur ouvert, la discussion thérapeutique se limite alors au choix du moment convenable pour la réaliser. Ainsi les interventions palliatives ne permettent que de différer ce moment, ou d'améliorer une situation critique en attendant la correction.

#### a Traitement médical :

##### \* Traitement des malaises anoxiques :

Ce traitement consiste à la prise en charge des crises hypoxiques et au traitement martial en cas d'hypochromie.

Lors de crise hypoxique, le premier geste consiste à administrer de l'oxygène qui augmente les résistances systémiques, et diminue les résistances pulmonaires, et ainsi le shunt droite- gauche.

Aussi il faut placer l'enfant en position genu pectorale, ou replier les genoux sur l'abdomen (équivalent d'accroupissement).

L'administration du propranolol à la dose de 0,05 à 0,1 mg/kg (en IVL) ralentit la fréquence cardiaque, relâche le spasme infundibulaire, et permet aussi le remodelage du VG.

Ce bêtabloquant est particulièrement utilisé en per os dans la prévention des crises hypoxiques, à la dose de 2 à 5 mg/kg/j en trois prises.

Si la crise hypoxique survient dans le contexte d'une hypotension ou d'une hémorragie, l'administration de plasma ou de sang est une mesure essentielle. L'acidose doit être corrigée, une augmentation des résistances systémiques par l'angiotensine ou la phényléphrine peut s'avérer utile dans les cas rebelles.

\* Contrôle des complications :

En cas de polyglobulie avec hypochromie, l'administration du fer permet en corrigeant l'hypochromie de diminuer l'hyperviscosité sanguine.

La prophylaxie de l'endocardite infectieuse est nécessaire.

b Traitement chirurgical :

\* Chirurgie palliative :

L'intervention palliative a pour but de soulager une hypoxie grave, et aussi de développer les artères pulmonaires si elles sont petites, ou s'il existe des sténoses pulmonaires périphériques. De même, certaines anomalies des artères coronaires doivent faire choisir la palliation plutôt qu'une réparation chez le nourrisson, dans la mesure où cette dernière nécessitera peut-être la mise en place d'un tube ou d'une homogreffe entre le ventricule droit et l'artère pulmonaire.

L'anastomose de Blalock-Taussig, classique ou modifiée, reste la principale opération palliative.

La méthode classique réalise une anastomose terminolatérale entre une artère sous-clavière et l'artère pulmonaire homolatérale. (Fig 46)

Cette intervention est basée sur la constatation que la suppression de l'artère sous-clavière n'a pas de conséquence sur la vascularisation du bras, car il existe des circuits collatéraux périscapulaires qui assurent une suppléance suffisante. Elle est ainsi bien tolérée chez le nourrisson et le petit enfant. L'anastomose ne grandit avec l'âge, la durée de son efficacité se trouve ainsi limitée.

L'anastomose de Blalock modifiée (Fig 47) par l'interposition d'un tube de Gore-Tex a l'avantage de pouvoir être calibrée selon l'âge du patient et de laisser intact l'apport artériel au bras. [49]

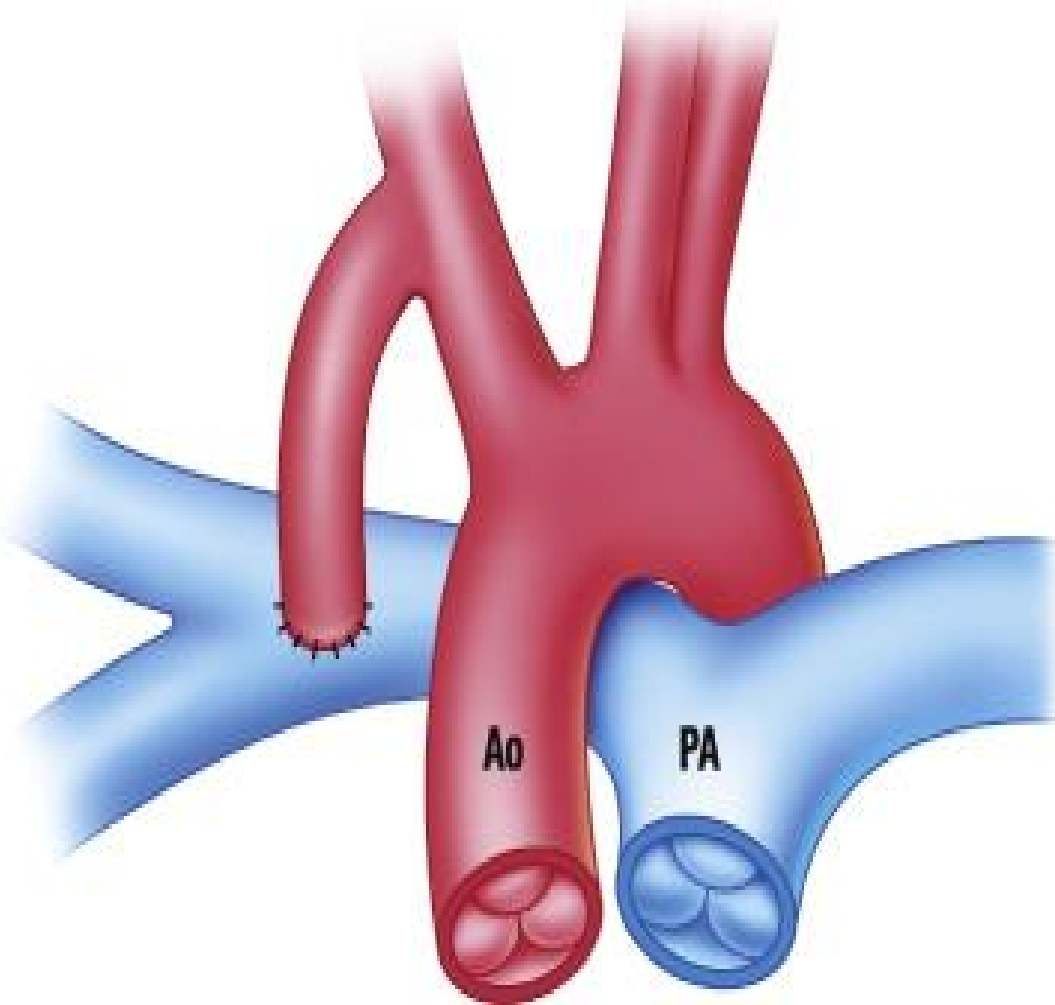


Figure 46 ; montre l'anastomose termino-terminale entre l'artère sous-clavière et l'artère pulmonaire homolatérale

Extrait de :Shi-Min Yuan, Hua Jing Palliative procedures for congenital heart defects, Archives of Cardiovascular Diseases, Volume 102, Issues 8-9, August-September 2009, Page 671 science direct

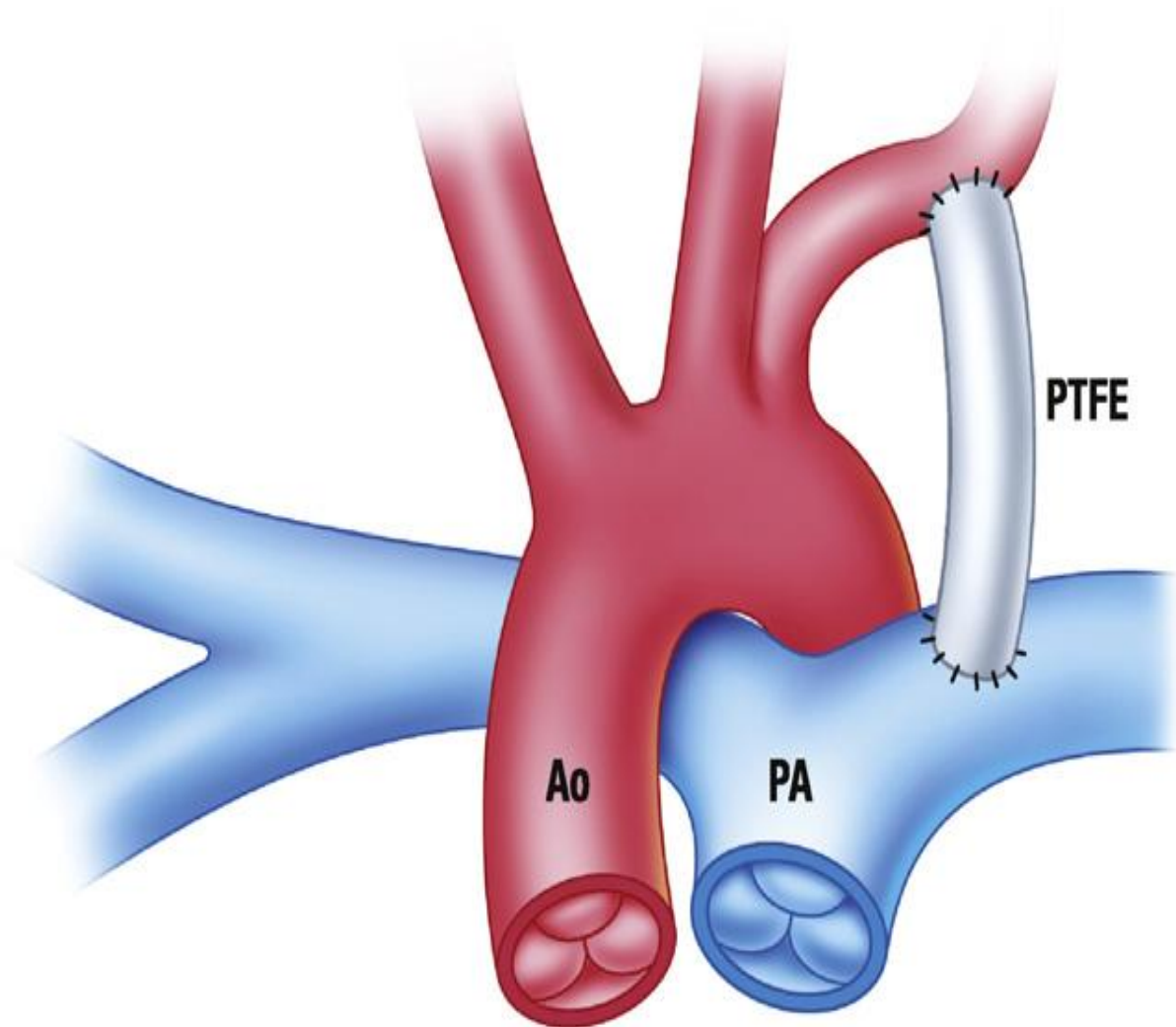


Figure 47: Intervention blalock modifié utilisant un tube de Gore-Tex

Extrait de :Shi-Min Yuan, Hua Jing Palliative procedures for congenital heart defects, Archives of Cardiovascular Diseases, Volume 102, Issues 8-9, August-September 2009, Page 671 science direct

\* Cure complète :

La réparation complète s'effectue sous circulation extracorporelle et hypothermie modérée. Elle doit être entreprise précocement, électivement dès l'âge de 3mois [50] , même plus tôt dans plusieurs centres. Si l'hypoxie est grave ou s'il y a des crises hypoxiques, une intervention devient indispensable chez le nourrisson ; il faut alors peser les risques d'une réparation contre ceux d'une palliation.

Le geste chirurgical lui-même comprend la fermeture de la CIV, et la levée de la sténose pulmonaire. Une pièce de Dacron est suturée sur la communication interventriculaire, en cas de chevauchement important de l'aorte, cette pièce doit bomber en direction du ventricule droit.

Il faut éviter de toucher le faisceau de His qui chemine le long du bord inférieur de la communication.

La sténose infundibulaire est réséquée et la valve pulmonaire inspectée ; une commissurotomie est effectuée en cas de sténose valvulaire (Fig 48).

L'interposition d'un greffon valvé est justifiable en cas d'artères pulmonaires périphériques de faible calibre ou sténosées. L'intervention se termine par la fermeture d'une éventuelle CIA.

### Tetralogy of Fallot

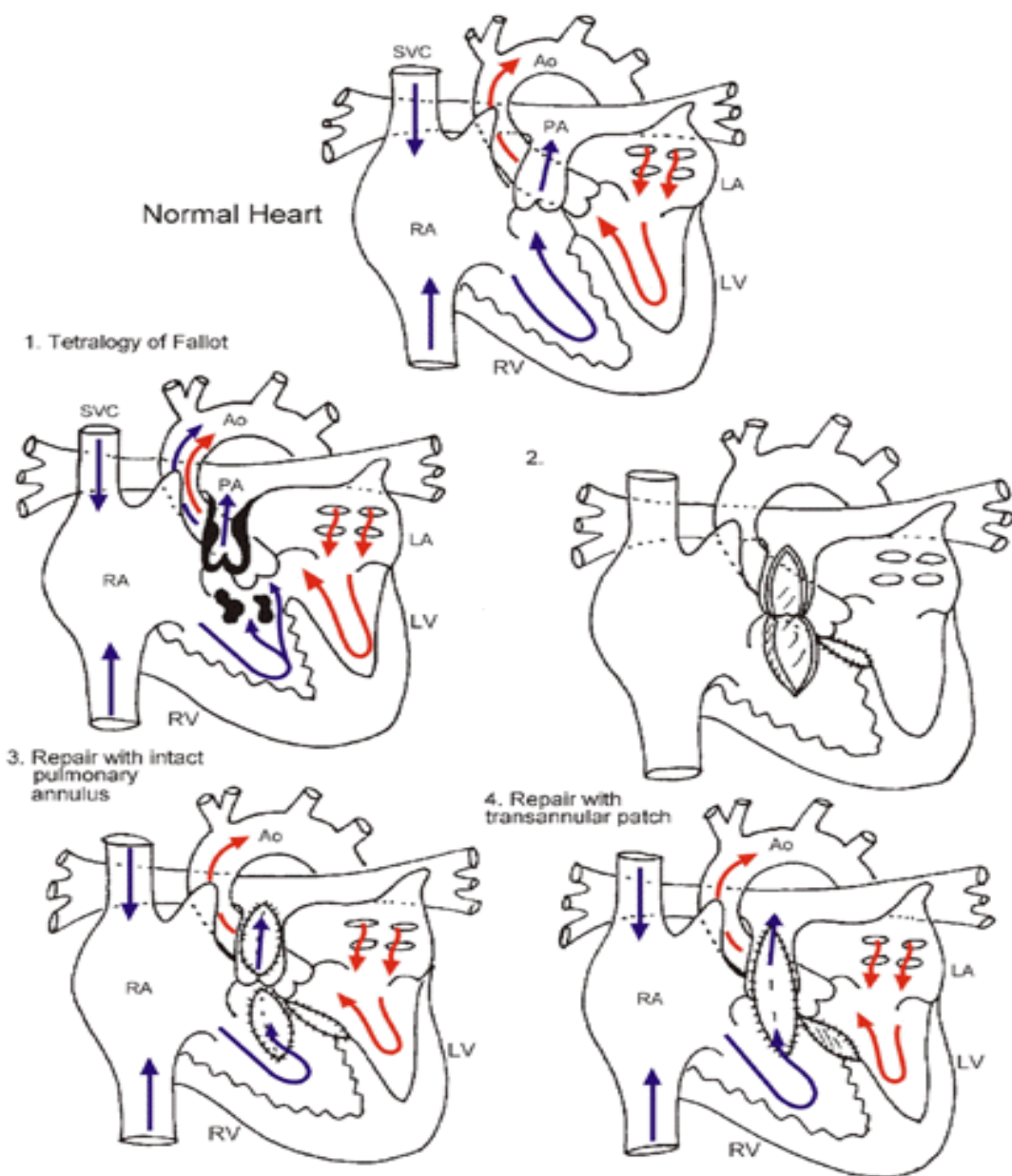


Figure 48 : montre les différentes étapes d'une cure complète de T4F

Extrait de : [www.connect22.ch/Pdf/confDigeorge2004.ppt](http://www.connect22.ch/Pdf/confDigeorge2004.ppt)

### 5-1-2 Interruption de l'arc aortique type B :

L' IAA type B représente une cardiopathie congénitale Ducto- dépendante, qui, sans la chirurgie s'associe à une forte mortalité dans la période néonatale.

#### a Traitement médical :

La fermeture du canal artériel survient en général très tôt après la naissance entraînant un collapsus cardio- vasculaire , avec une acidose métabolique et une défaillance multiviscérale . Un traitement doit être administré en urgence afin de maintenir le canal artériel perméable et de corriger les désordres métaboliques, ce traitement associe :

1. la prostaglandine E1 : cette molécule qui a révolutionné le pronostic des cardiopathies néonatales sévères ducto-dépendantes, elle agit sur le tissu ductal qu'elle repérmeabilise.
2. Les diurétiques : pour traiter l'œdème pulmonaire
3. La correction des troubles métaboliques
4. Une ventilation artificielle en pression positive constante.

Ce traitement doit être maintenu pendant quelques jours.

#### b Traitement chirurgical :

La réparation chirurgicale ne s'envisage qu'après la stabilisation hémodynamique du patient par la perfusion de prostaglandine E1.

L'âge moyen de réparation était 40-45 jours [51] [52].Actuellement, le meilleur moment pour opérer est la première semaine de vie. [53] [54] [55] [56]

Depuis quelques années, l'intervention curative d'emblée est de mise, elle consiste à une réparation de la crosse aortique sous CEC par la fermeture de la CIV,

la levée de l'obstacle sous aortique, et la résection du septum conal mal aligné, cette chirurgie bien qu'elle soit agressive semble donner de bons résultats [57] [58] [59].

Le principe de cette intervention est l'élimination de la ducto-dépendance de la circulation systémique.

La technique employée pour la réparation de l'aorte est initialement la résection du tissu ductal, et la réalisation d'une anastomose directe entre l'aorte ascendante et descendante, avec parfois une mise en place d'un patch ou interposition d'un conduit pour augmenter son calibre [60].

Une partie importante de cette opération est la mobilisation de l'aorte descendante pour éliminer la tension au niveau de l'anastomose, réduisant ainsi le risque de saignement et de resténose. [60] [31]

Certains auteurs recommandent des sutures résorbables pour prévenir la resténose.

La CIV va être fermée en fonction de son emplacement [60].

### 5-1-3 Tronc artériel commun :

#### a Traitement médical :

La présence de signes progressifs de défaillance cardiaque liés à l'excès de sang arrivant aux poumons nécessite un traitement médicamenteux. Celui-ci inclut :

(1) les diurétiques

(2) les inhibiteurs de l'enzyme de conversion qui ;en abaissant la tension artérielle favorisent le passage du sang vers l'aorte plutôt que vers les artères pulmonaires et diminuent le travail du cœur.

(3) la digoxine qui améliore la contractilité des fibres musculaires du cœur, et l'aide à faire face à un travail majoré.

#### b Traitement chirurgical :

Le seul traitement pouvant réduire le pronostic redoutable de cette malformation est chirurgical, et la seule intervention satisfaisante est la cure radicale à cœur ouvert, selon la méthode décrite par Rastelli dès 1968 [61] Elle consiste à séparer les branches pulmonaires du tronc commun, et les mettre en continuité avec le ventricule droit par le biais d'un tube valvé biologique (homogreffe ou xéno greffe porcine), et à fermer la CIV.

Cette intervention était autrefois réservée aux enfants de plus de quatre à cinq ans, dont les résistances pulmonaires étaient peu élevées, et où la saturation artérielle dépassait 85%, ce qui restreignait singulièrement les indications pour la majorité des patients.

Grâce aux progrès chirurgicaux, l'indication chirurgicale d'une cure radicale est portée dès le deuxième ou troisième mois de vie, à noter que le calibre réduit des conduits tubulaires utilisés à cet âge, et la grande probabilité de l'évolution de la valve vers la calcification obligent à considérer l'intervention comme palliative, et de prévoir un changement de tube vers l'âge de 3 ans.

Il est aussi possible d'insérer un conduit de gros calibre.

## 5-2 Prise en charge des autres atteintes :

### 5-2-1 Prise en charge ORL :

#### ▼ Insuffisance vélo-palatine :

L'insuffisance vélaire est présente chez 32 à 92 % des patients porteurs de la microdélétion 22q11 [62] [63]. A l'inverse 12,5 à 30 % des patients présentant une insuffisance vélaire sont porteurs de la microdélétion 22q11 [64] [65] [66].

Le traitement de l'insuffisance vélaire comporte deux axes principaux, la rééducation orthophonique et la prise en charge chirurgicale.

La prise en charge orthophonique de l'IVP est le premier temps, son but consiste à :

- tonifier la musculature vélaire et pharyngée.
- travailler le souffle buccal.
- repositionner le point d'articulation qui a tendance à se posterioriser au cours de l'IVP.
- éviter les mécanismes compensatoires à type de coup de glotte et travailler l'intelligibilité.

Cette rééducation orthophonique doit être entreprise pendant six mois minimum avant d'envisager une intervention chirurgicale. Elle doit être accompagnée d'exercice de souffle quotidien à la maison.

Une réévaluation orthophonique est réalisée au décours de cette première phase de rééducation. En cas de nette amélioration ; l'orthophonie est poursuivie. En cas de persistance d'une rhinolalie invalidante, et ou si des phénomènes compensatoires se sont installés, une indication chirurgicale est posée.

Le traitement chirurgical est efficace chez 90,9 % des enfants porteurs d'une délétion 22q11.2 [67], et dont l'indication est idéalement avant l'âge de six ans. [68]

### ▼ Infections ORL :

En cas d'infections fréquentes, une antibiothérapie adaptée est indispensable.

Les otites doivent être correctement soignées afin de ne pas entraîner une perte de l'audition.

En cas d'otites à répétition qui ne guérissent pas totalement, la mise en place de drains tympaniques destinés à assécher l'oreille moyenne est souvent envisagée.

Des baignades en piscine doivent être évitées, afin de limiter le risque d'otites.

### 5-2-2 PEC de l'atteinte digestive :

- emplacement d'une sonde gastrique pour faciliter l'alimentation en cas de régurgitation avec des aspirations fréquentes.
- Traitement de l'hypocalcémie en cas de constipation ,et administration des antispasmodiques et des antalgiques pour les crises douloureuses épigastriques.

### 5-2-3 PEC de l'atteinte dentaire :

- Traitement des caries dentaires, avec un brossage régulier, et traitement par le fluor
- Prévention de l'endocardite infectieuse en cas de soins dentaires chez les patients porteurs d'une CCC par la prise de l'amoxicilline deux heures avant le geste.

### 5-2-4 PEC du déficit immunitaire :

Au cours des premiers mois de la vie, un bilan immunitaire comportant au minimum une numération des lymphocytes T totaux (CD3) ,permet d'établir une surveillance particulière en cas de déficit de l'immunité cellulaire.

Ce bilan sera systématiquement répété à la fin de la première année.

La vaccination contre la grippe est souvent nécessaire, à noter que les vaccins vivants sont contre indiqués.

#### 5-2-5 PEC de la thrombopénie et affections auto-immunes :

- La Prudence en cas d'intervention possible si les plaquettes sont au dessus de  $120.000 \text{ el /mm}^3$  est obligatoire.
- Rechercher en cas de diarrhée chronique les Ac anti gliadine et endomysium, avec réalisation d'une biopsie villositaire.

#### 5-2-6 PEC de l'hypocalcémie :

Le traitement de l'hypocalcémie symptomatique associe les dérivés de la vitamine D per os ( $1\alpha$  (OH) D3 ou  $1,25$ - (OH) D3), et une supplémentation en calcium per os ou intraveineuse.

L'objectif thérapeutique ne doit pas être de normaliser la calcémie, mais de la maintenir au-delà de  $2\text{mmol/l}$ , et d'adapter les apports en fonction de la mesure de la calciurie ( $<0,1 \text{ mmol/kg/j}$ ).

Il faut éviter d'induire une hypercalciurie pouvant générer secondairement une lithiase rénale ou néphrocalcinose. [69] [70]

Le suivi de ces patients consiste à l'évaluation de la fonction parathyroïdienne par le dosage du calcium total, de l'albumine, du phosphate, du calcium ionisé et de la parathormone (PTH). Un échantillon d'urine permet de mesurer le rapport calcium/créatinine urinaire.

La surveillance doit s'effectuer au moment du diagnostic, avant toute chirurgie, en situation de stress, à l'adolescence, et pendant la grossesse.

Les données de l'interrogatoire sont essentielles, ainsi ;il est important d'interroger et d'informer les parents puis les enfants/adolescents eux-mêmes sur :

- les signes évocateurs d'hypocalcémie (fourmillements, fatigue inhabituelle ou inexplicquée, irritabilité inhabituelle ou inexplicquée, crampes musculaires, convulsions). La mise en évidence de telles manifestations doit être corrélée à un dosage de la calcémie.

- les apports alimentaires en calcium, en particulier à l'adolescence.

Pendant l'adolescence, la suffisance d'apport en vitamine D de ces enfants doit impérativement être évaluée, pour pouvoir adapter cette supplémentation. La supplémentation proposée tient en effet compte d'une valeur basse de 25-OH D plasmatique (10 ng/ml), alors que le consensus actuel pour les adolescentes « saines » est de 30 ng/ml. [71]

La valeur basse préconisée de 25-OH D devrait permettre de prévenir le risque d'hypercalciurie, bien que la surveillance de cette dernière soit toujours nécessaire.

La découverte d'une hypocalcémie lors d'un bilan systématique en l'absence de tout symptôme ne justifie un traitement que lorsque la baisse du calcium est inférieure à 2 mmol/l.

#### 5-2-7 PEC de l'atteinte musculo-squelettique :

Un suivi en rhumatologie avec usage de semelles adaptées est nécessaire.

En cas de scoliose, une prise en charge régulière par un kinésithérapeute est indispensable, et en fonction de sa sévérité et de son évolutivité, cette prise en charge pourra être complétée par un traitement orthopédique.

#### 5-2-8 PEC de l'atteinte rénale:

La réalisation d'une échographie rénale est systématique, avec recherche d'éventuelles malformations urologiques, et en cas de doute une cystographie peut s'avérer nécessaire.

#### 5-2-9 PEC de l'atteinte oculaire :

Consultation d'ophtalmologie

#### 5-2-10 PEC des troubles cognitifs et comportementaux :

La prise en charge se concentre sur l'acquisition et le développement du langage, ainsi que sur la correction des troubles phono-articulaires.

Les enfants présentant des troubles du sommeil, une anxiété ou souffrant d'une énurésie doivent bénéficier d'un accompagnement familial par un psychologue ou un pédopsychiatre. Tandis qu'un sommeil régulier, avec plus d'heures de sommeil par rapport aux autres enfants permet de réduire leur irritabilité et améliore l'apprentissage et le fonctionnement.

Il faut aussi favoriser la socialisation chez les enfants ayant tendance au retrait par l'inscription à des activités de groupe.

Les troubles de l'humeur, les dysthymies ou dépression doivent faire l'objet d'une prise en charge psychologique et pharmaco-thérapeutique combinée.

Les symptômes psychotiques doivent être activement recherchés et évalués une fois par an par un pédopsychiatre, avec instauration d'un traitement neuroleptique.

Pour la majorité des jeunes adultes présentant des épisodes dépressifs, souvent récurrents, un traitement par les inhibiteurs de recapture de la sérotonine, éventuellement combiné à une approche psychothérapeutique améliorent considérablement la qualité de vie de ces patients.

### 5-3 Conseil génétique :

Le dépistage prénatal est recommandé chaque fois qu'il ya une histoire d'un enfant porteur de la microdélétion, si l'un des parents a une délétion 22q11.2 connu, et également si des malformations cardiaques conotruncales sont détectées in utero, [72]

L'étude génétique est possible sur des cellules provenant d'une biopsie de villosités choriales ou d'une ponction amniotique.

Le grand problème du diagnostic prénatal du syndrome de Cayler est que le résultat de la recherche de la délétion 22q11 n'est peut-être pas suffisant seul dans le choix du conseil à donner aux parents, et notamment l'indication d'une interruption de la grossesse. Ceci est dû à l'énorme variabilité de l'expression de la délétion 22q1.2, et l'absence d'autres données permettant de prédire le tableau clinique, même au sein d'une seule famille, d'où la nécessité d'un staff multidisciplinaire.

La mise en évidence de l'anomalie moléculaire chez un porteur du syndrome de Cayler doit par ailleurs amener à compléter le bilan par la recherche d'anomalies infracliniques.

Une enquête familiale est nécessaire, initialement chez les parents qui peuvent être des porteurs de l'aberration chromosomique sans avoir des signes cliniques évidents.

## IV. CONCLUSION :

Le syndrome de Cayler était considéré comme une entité différente du syndrome de Di George, du syndrome vélo-cardio -facial et de l'acronyme CATCH 22

Il a été démontré que toutes ces situations correspondent au même syndrome, et que leurs dénominations dépendent de l'âge de présentation de la maladie et de ses manifestations cliniques variables.

Lorsqu'un nouveau-né présente un syndrome de Cayler typique, le diagnostic est en général facile. Mais la présentation peut être limitée à la présence d'une cardiopathie conotruncale, d'une fente palatine ou d'une hypoparathyroïdie isolée, ou lorsque s'y associent des malformations rénales.

Chez l'enfant plus âgé, le tableau clinique peut se résumer en un retard de langage avec un discret syndrome dysmorphique et un nasonnement.

Dans les situations moins typiques, le diagnostic est plus difficile et l'existence du syndrome dysmorphique prend toute sa valeur.

La connaissance des différents tableaux cliniques est d'une importance capitale, afin de ne pas méconnaître les présentations discrètes du syndrome

Un diagnostic précoce est nécessaire lorsqu'il s'agit de cardiopathie ducto-dépendante où tout retard diagnostique engagera le pronostic vital.

La présence de signes cliniques évocateurs doit être complétée par un bilan malformatif comprenant une échocardiographie cardiaque.

La forte présomption clinique du syndrome de Cayler impose une étude génétique à la recherche d'une aberration chromosomique .En effet

La cytogénétique moléculaire a fait des progrès spectaculaires quant à la caractérisation fine des anomalies chromosomiques, ce qui aboutira à l'identification progressive des gènes responsables des différents composants

malformatifs du syndrome, grâce à l'usage de sondes plus spécifiques et plus sensibles aux petites délétions.

L'identification de la microdélétion chez un porteur de syndrome de Cayler doit conduire à la recherche d'anomalies infracliniques, et la réalisation d'une enquête familiale.

L'investigation prénatale n'est pas souvent suffisante pour prédire le pronostic de l'enfant porteur du syndrome.

Une prise en charge précoce et pluridisciplinaire est requise, ainsi qu'un suivi à long terme. Cette prise en charge dépend initialement de la pathologie dominante.

## V. RESUME

Le syndrome de Cayler est caractérisé par l'association d'une asymétrie faciale lors des pleurs et des cardiopathies conotruncales.

Il est secondaire chez la majorité des porteurs à une microdélétion du bras long du chromosome 22 (22q11).

Son expression phénotypique est très diverse dépassant 180 caractères.

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

Nous rapportons le cas de deux patients chez qui le syndrome de Cayler est suspecté devant la présence de l'asymétrie faciale.

La clinique et l'échocardiographie ont confirmé la présence de la cardiopathie conotruncale.

A la lumière des ces deux 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.

Nous concluons que le syndrome de Cayler est une pathologie pédiatrique fréquente, mais qui passait souvent inaperçue devant les yeux des examinateurs non avertis, et dont l'examen clinique reste le pilier essentiel dans son identification.

Vu la grande variabilité phénotypique, beaucoup d'inconnues persistent encore quant au devenir au long terme des enfants porteurs de ce syndrome.

Un suivi longitudinal de l'évolution sur le plan psychomoteur et immunitaire est indispensable. Un diagnostic prénatal est possible dans les formes familiales, mais du fait de la variabilité clinique, le conseil génétique doit rester prudent.

## SUMMARY

Cayler syndrome comprises asymmetric crying face and conotruncal heart defect.

It secondary in the most cases in chromosome 22q11.2 deletion.

Its phenotypic expression exceeds 180 features.

Our study consist to define this syndrome, describe its clinical features, and congenital heart diseases that are associated , their clinical, paraclinical and therapeutic approaches .

We reports two cases of patients in whom the syndrome is suspected in presence of asymmetric facial crying.

The presence of conotruncal heart defects is confirmed by physical exam and echocardiography.

By analyzing the medical records we try to show different clinical features of syndrome , also provide an overview of management and the specialties commonly involved to ensure a better quality of life

We conclude that Cayler syndrome is a common pediatric pathology, which the clinical examination remains the mainstay in its identification.

Given the wide phenotypic variability, many unknowns still persist about the long term outcome Children with this syndrome.

A longitudinal follow-up of the evolution on the psychomotor and immunizing plan is indispensable. An antenatal diagnosis is possible in the family forms, but, because of the clinical variability, the genetic council has to remain careful.

## ملخص

تتميز متلازمة كايلاز بعدم تماثل في صفات الوجه عند البكاء وتشوهات خلقية على مستوى القلب .

ينتج هذا المرض عند معظم حامله عن فقدان جزء صغير من الذراع الطويل من الصبغي ٢٢ و يأخذ عدة أنماط ظاهرية تفوق ١٨٠ نمطا .

سنحاول من خلال هذه الأطروحة أن نعرف هذه المتلازمة و التشوهات الخلقية المصاحبة لها .

لقد اثبتنا وجود هذه المتلازمة عند حالتين من خلال تواجد الاتماثل في صفات الوجه, وكذلك بتشخيص تشوهات خلقية في القلب بواسطة الفحص السريري و كذا فحص القلب بالصدى .

من خلال تسليط الضوء على هاتين الحالتين سنقوم بإدراج مختلف الأنماط الظاهرية للمتلازمة , وسنتطرق كذلك إلى جميع الوسائل العلاجية, مع الإشارة إلى ضرورة انخراط عدة متخصصين لضمان حياة أفضل لدى حاملي المرض .

نختم بان متلازمة كايلاز هي داء خلقي منتشر إلا أن تشخيصه غالبا كان لا يتم بسبب عدم تعرف الأطباء على الأعراض الدالة عليه, مما يحث على ضرورة الفحص الدقيق من اجل تشخيصه

تطور هذا المرض على المدى الطويل لازال مجهولا بسبب تعدد أنماطه الظاهرية .  
نحن على ضرورة المتابعة المستمرة على المستوى النفسي الحركي, والمناعي, وكذا ضرورة التشخيص قبل الولادة في الحالات العائلية رغم أن النصائح الجينية يجب أن تفضل حذرة.

## VI. BIBLIOGRAPHIE

1. Cayler GG.

Cardiofacial syndrome—congenital heart disease and facial weakness, a hitherto unrecognized association. *Arch Dis Child* 1969;44:69 –75.

2. Giannotti A, Digilio MC, Marino B, Mingarelli R, Dallapiccola B.

Cayler cardiofacial syndrome and del 22q11: part of the CATCH 22 phenotype (letter). *Am J Med Genet* 1994;53:303 –304.

3. Robin NH, Shprintzen RJ.

Defining the clinical spectrum of deletion 22q11.2. *The Journal of Pediatrics* 2005;147(1):90–96. [PubMed: 16027702]

4. Sedlackova E.

The syndrome of the congenital shortening of the soft palate. *Cas Lek Ces* 1955; 94:1304 –1307. In Czech.

5. Sedlackova E.

The syndrome of the congenitally shortened velum. dual innervation of the soft palate. *Folia Phoniatr* 1967; 19:441 –450.

6. DiGeorge AM.

Discussion on a new concept of the cellular base of immunology. *J Pediatr* 1965; 69:907 –908.

7. Strong WB.

Familial syndrome of right-sided aortic arch, mental deficiency and facial dysmorphism. *J Pediatr* 1968; 73:882 –888.

8. Stern AM, Sigmann JM, Perry BL, Kuhns LR, Poznanski AK.  
An association of aorticotruncocoanal abnormalities, velopalatine incompetence, and unusual cervical spine fusion. Birth Defects 1977;13(3B):259
9. Shprintzen RJ, Goldberg RB, Lewin ML, et al.  
A new syndrome involving cleft palate, cardiac anomalies, typical faces and learning disabilities: velo-cardio-facial syndrome. Cleft Palate J 1978;5:56 -62.
10. P.J. Scambler, D. Kelly and E. Lindsay et al.,  
Velo-cardio-facial syndrome associated with chromosome 22 deletions encompassing the DiGeorge locus, Lancet 339 (1992), pp. 1138-1139
- 11 . Burn J.  
Closing time for CATCH 22. J Med Genet 1999;36:737 -738.
12. Genereviwes
13. Lammer EJ, Opitz JM.  
The DiGeorge anomaly as a developmental field defect. Am J Med Genet Suppl 1986;2:113-27.
14. Poaty H.  
Syndrome de Di George, corrélation écho-anatomopathologique étude rétrospective de 7 cas. Faculté de Bordeaux. Mémoire pour le diplôme interuniversitaire de foetopathologie, présenté et soutenu le 19 octobre 2001.
15. Wilson TA, Blethen SL, Vallone A, Alenick DS, Nolan P, Katz A, et al.  
DiGeorge anomaly with renal agenesis in infants of mothers with diabetes. Am J Med Genet 1993;47:1078-82  
DiGeorge Anomaly in the Absence of Chromosome 22q11.2 Deletion – THE JOURNAL OF PEDIATRICS

16. Wang R, Martinez-Frías ML, Graham JM.  
Infants of diabetic mothers are  
at increased risk for the oculo-auriculo-vertebral sequence: a case-based  
and case-control approach. *J Pediatr* 2002;141:611-7.
  
17. Wilson TA. Bethen SN. Vallone A. Alenick DS. Nolan P. Katz A.  
Amorilla TP. Goldmantz E. Emanuel BS. Driscoll DA,  
Di George anomaly with renal agenesis in infants with mothers diabetes. *Am J Med  
Genet* 1993, 47, 1078-82
  
18. E. Robert-Gnansia, C. Francannet, A. Bozio, P. Bouvagnet  
Epidemiology, aetiology and genetics of congenital heart defects, *EMC-Cardiologie  
Angéiologie* 1 (2004) 140-160
  
19. Lindsay EA.  
Chromosomal microdeletions: Dissecting Del22q11 syndrome. *Nat Rev Genet*  
2001;2:858-868. *Nature Reviews Genetics*
  
20. Hisato Yagi MS a, Yoshiyuki Furutani PhD b, Hiromichi Hamada MD c, Takashi  
Sasaki MSD d, Shuichi Asakawa PhD d, Shinsei  
Role of TBX1 in human del22q11.2 syndrome *The Lancet*, Volume 362, Issue 9393,  
Pages 1366 - 1373, 25 October 2003
  
21. Bockman DE, Kirby ML.  
Dependence of thymus development on derivatives of the neural crest. *Science*  
1984; 223: 498-500
  
22. Nishibatake M, Kirby ML, Van Mierop LH.  
Pathogenesis of persistent truncus arteriosus and dextroposed aorta in the  
chick embryo after neural crest ablation. *Circulation* 1987;  
75:255-264. *American Heart Association*

23. Kimberley A. Miller  
Diagnosis of 22q11.2 Deletion Syndrome. *Newborn and Infant Nursing Reviews*  
;Volume 8, Issue 1, March 2008, Pages 11–19
24. Schouten JP, McElgunn CJ, Waaijer R, et al.  
Relative quantification of 40 nucleic acid sequences by multiplex ligation-dependent  
probe amplification. *Nucleic Acids Res* 2002 ; 30 : e57.
25. Krischner R, Goldmuntz E, Sullivan K, Eicher P, Gerdes M, et al.  
Syndrome de Di George, étude rétrospective de 52 cas
26. N. Philip\*, R. Reynaud  
Hypocalcemia and microdeletion 22q11.2  
Département de génétique Médicale, Hôpital d'Enfants de la Timone,  
13385 Marseille Cedex5, France
27. McDonald-McGinn DM, Kirschner R, Goldmuntz E, Sullivan K,  
The Philadelphia story: the 22q11.2 deletion: report on 250 patients.  
Division of Human Genetics and molecular Biology, Children's Hospital of  
Philadelphia, Pennsylvania, USA. 1999;10(1):11-24.
28. Fallot A.  
Contribution à l'anatomie pathologique de la maladie bleue (cyanose cardiaque).  
*Marseille Méd* 1888; 25:77–403.
29. B. Friedli  
Associated coronary and cardiac anomalies in the tetralogy of Fallot. An  
angiographic study ;*Eur Heart J*, 11 (1990), pp. 692–704, science direct, Aout 2004.
30. K.E. Fellows, M.D. Freed  
Results of routine preoperative coronary angiography in tetralogy of Fallot  
*Circulation*, 51 (1975), pp. 561–566

31. Pankaj Kumar Mishra  
Management strategies for interrupted aortic arch with associated Anomalies . European Journal of Cardio-thoracic Surgery 35 (2009) 569—576
- 32 .VOLPE P. et al  
Interruption de la crosse aortique avec délétion 22q11.2, Novembre 02, pages 863-884
- 33 . Bruno Marino, M. Cristina Digilio, Alessandra Toscano  
Common arterial trunk, Di George syndrome and microdeletion 22q11 .Progress in Pediatric Cardiology 15 (2002) 9–17
34. FUGLESTAD SJ, GORDON BA, et al.  
Surgical pathology of the truncal valve : a study of 12cases. Am J Cardiovasc Pathol 1988; 2: 39-47
35. CALDER L, VAN PRAAGH R .VAN PRAGH S et al.  
truncus arteriosus communis .Clinical .angiographic .and pathologic finding in 100 patients.Am Heart J 1976 ,92 :23-38
36. Les microdélétions du chromosome 22...
37. Wilson DI, Burn J, Scambler PJ, Goodship J.  
DiGeorge syndrome, part of CATCH 22. J Med Genet 1993;30:852-856
38. Bastian J, Law S, Vogier L.  
Prediction of persistent immunodeficiency in the Di George anomaly. J Pediatr 1989; 115:391-396.
39. Lawrence S, McDonald-McGinn DM, Zackai E, Sullivan KE  
Thrombocytopenia in patients with chromosome 22q11.2 deletion syndrome J Pediatr. 2003 Aug;143(2):277-8

40. Maalouf NM, Sakhaee K, Odvina CV.

A case of chromosome 22q11 deletion syndrome diagnosed in a 32-year-old man with hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4817-20.

41. Adachi M, Tachibana K, Masuno M, et al

Clinical characteristics of children with hypoparathyroidism due to 22q11,2 microdeletion. *Eur J Pediatr* 1998;157:34-8

42. Levy-Mozziconacci A, Lacombe D, Leheup B, Wernert F, Rouault F, Philip N.

La microdélétion du chromosome 22q11 chez l'enfant : à propos d'une série de 49 patients. *Arch Pédiatr* 1996;3(8):761-8

43. K.E. Sullivan, D.M. Mc Donald-Mc Ginn, D.A. Driscoll, C.M. Zmijewski, A.S. Elhabban, L. Reed et al.

Juvenile rheumatoid arthritis-like polyarthritis in chromosome 22q11.2 deletion syndrome *Arthritis Rheum.*, 40 (1997), pp. 430-436

44 .A. Verloes, C. Curry, M. Jamar, C. Herens, P. O'Lague, J. Marks et al.

Juvenile rheumatoid arthritis and del(22q11) syndrome: a non-random association. *J. Med. Genet.*, 35 (1998), pp. 943-947

45 .F. Minier a, D. Carles a, F. Pelluard a, E.M. Alberti a, L.Stern b, R.Saura b

Syndrôme de Di George, étude rétrospective de 52 cas *Archives de pédiatrie* 12 (2005) 254-257

46 . Swillen A, Devriendt K, Legius E, et al.

Intelligence and psychosocial adjustment in velo-cardio-facial syndrome: a study of 37 children and adolescents with VCFS. *J Med Genet* 1997;34:453-8.

47. Shprintzen RJ.

Velo-cardio-facial syndrome: a distinctive behavioral phenotype. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2000;6:142-7

48. M Schneider, S. Eliez

La microdeletion 22q11 Archives de pédiatrie 17 (2010) 431–434

49. Moulton AL, Brenner JI, Ringel R, Nordenberg A, et al.

Classic versus modified Blalock-Taussig shunts in neonates and infants. Circulation 1985; 72:1135–44

50. B. Friedli

Tetralogy of Fallot EMC-Pédiatrie (2011) 32 -015–10

51. Yasui H, Kado H, Yonenaga K, Kawasaki S, Shiokawa Y, Kouno H, Tominaga R, Kawachi Y, Tokunaga K.

Revised technique of cardiopulmonary bypass in one-stage repair of interrupted aortic arch complex. Ann Thorac Surg 1993; 55(May (5)):1166–71

52. Yasui H, Kado H, Nakano E, Yonenaga K, Mitani A, Tomita Y, Iwao H, Yoshii K, Mizoguchi Y, Sunagawa H.

Primary repair of interrupted aortic arch and severe aortic stenosis in neonates. J Thorac Cardiovasc Surg 1987; 93(April (4)):539–45

53. Serraf A, Lacour-Gayet F, Robotin M, Bruniaux J, Sousa-Uva M, Roussin R, Planche C.

Repair of interrupted aortic arch: a ten-year experience. J Thorac Cardiovasc Surg 1996; 112(November (5)):1150–60.

54. Konstantinov IE, Karamlou T, Williams WG, Quaegebeur JM, del Nido

PJ, Spray TL, Caldarone CA, Blackstone EH, McCrindle BW,

Congenital Heart Surgeons Society. Surgical management of aortopulmonary window associated with interrupted aortic arch: a Congenital Heart

Surgeons Society study. J Thorac Cardiovasc Surg 2006; 131(May (5)):

1136–41.

55. Mc Crindle BW, Tchervenkov CI, Konstantinov IE, Williams WG, Neirotti RA, JacobsML, BlackstoneEH, Congenital Heart Surgeons Society. Riskfactors associated with mortality and interventions in 472 neonates with interrupted aortic arch: a Congenital Heart Surgeons Society study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129(February (2)):343—50.
56. Konstantinov IE, Karamlou T, Blackstone EH, Mosca RS, Lofland GK, Caldarone CA, Williams WG, Mackie AS, McCrindle BW. Truncus arteriosus associated with interrupted aortic arch in 50 neonates: a Congenital Heart Surgeons Society study. *Ann Thorac Surg* 2006;81(January(1)):214—22.
57. UTLEY JR .SWAIN JA. HIGGINS CB et al  
Pulmonary artery partition :New method for correction of interrupted aortic arch . *J Thorac cardiovas surg* 1983,86:309-11
58. VOUHE PR.MASSE L. VERNANT F et al.  
Primary definitive repair of interrupted aortic arch with ventricular septal defect.*Eur J Cardiothorac Surg* 1990,4:365-70
59. YUSUI H. KADO H.NAKANO E et al  
Primary repair of interrupted aortic arch and severe aortic stenosis in neonates. *Eur J Cardiothorac Surg* 1987,93:539-45
60. ] Serraf A, Lacour-Gayet F, Robotin M, Bruniaux J, Sousa-Uva M, Roussin R,Planche C.  
Repair of interrupted aortic arch: a ten-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112(November (5)):1150—60.
61. BECKER AE, BECKER MJ,EDWARD JE  
Pathology of the semilunar valve in persistent truncus arteriosus .*J Thorac Cardiovasc Surg* 1971. 62:16-26

62. Dyce O, McDonald-McGinn D, Kirschner RE, Zackai E, Young K, Jacobs IN. Otolaryngologic manifestations of the 22q11.2 deletion syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128:1408-12.
63. Ryan AK, Goodship JA, Wilson DI, Philip N, Levy A, Seidel H, et al. Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: a European collaborative study. *J Med Genet* 1997;34:798-804
64. Boorman JG, Varma S, Ogilvie CM. Velopharyngeal incompetence and chromosome 22q11 deletion. *Lancet* 2001;357:774.
65. Zori RT, Boyar FZ, Williams WN, Gray BA, Bent-Williams A, Stalker HJ, et al. Prevalence of 22q11 region deletions in patients with velopharyngeal insufficiency. *Am J Med Genet* 1998;77:8-11
66. Sie KC, Tampakopoulou DA, de Serres LM, Gruss JS, Eblen LE, Yonick T. Sphincter pharyngoplasty: speech outcome and complications. *Laryngoscope* 1998;108:1211-7
67. Rouillon I, Leboulanger N, Roger G, Maulet M, Marlin S, Loundon N, et al. Velopharyngoplasty for non-cleft velopharyngeal insufficiency: results in relation to 22q11 deletion. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009. In Press.
68. Becker DB, Grames LM, Pilgram T, Kane AA, Marsh JL. The effect of timing of surgery for velopharyngeal dysfunction on speech. *J Craniofac Surg* 2004;15:804-9.
69. O'Riordan JL. Treatment of hypoparathyroidism. In: Bilezikian JP, Levine MA Eds. *The parathyroids*. New York: Raven Press 2001:801-4

70. Shane E.

Hypocalcemia: pathogenesis, differential diagnosis, and management. In: Favus M Jed. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. Philadelphia: Lippincott-Raven 1999:223-26.

71. Cormier C.

Vitamine D et calcium. Revue du Rhumatisme 2006;73:846-5

72. Kimberley A. Miller,

FISH Diagnosis of 22q11.2 Deletion syndrome; Newborn and Infant Nursing Reviews Volume 8, Issue 1, March 2008, Pages 11-19