



**HAL**  
open science

# Syndrome de délétion 22q11 : analyse du "parcours patient" avant le diagnostic génétique dans le cadre de l'expérience du service de génétique clinique du CHRU de Nancy

Tara Ingrao

► **To cite this version:**

Tara Ingrao. Syndrome de délétion 22q11 : analyse du "parcours patient" avant le diagnostic génétique dans le cadre de l'expérience du service de génétique clinique du CHRU de Nancy. Sciences du Vivant [q-bio]. 2016. hal-01931920

**HAL Id: hal-01931920**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01931920v1>**

Submitted on 23 Nov 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

# **THÈSE**

pour obtenir le grade de

## **DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

**Tara INGRAO**

le 23 septembre 2016

### **SYNDROME DE DELETION 22q11 : ANALYSE DU « PARCOURS PATIENT » AVANT LE DIAGNOSTIC GENETIQUE DANS LE CADRE DE L'EXPERIENCE DU SERVICE DE GENETIQUE CLINIQUE DU CHRU DE NANCY.**

#### **Membres du jury :**

Président : **Monsieur le Professeur B. LEHEUP**

Juges : **Monsieur le Professeur C. SCHWEITZER**  
**Monsieur le Professeur B. KABUTH**  
**Monsieur le Docteur G. BOSSER**  
**Madame le Docteur L. LAMBERT**

1<sup>er</sup> septembre 2016



**UNIVERSITÉ  
DE LORRAINE**



**FACULTÉ DE MÉDECINE  
NANCY**

**Président de l' Université de Lorraine :  
Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine  
Professeur Marc BRAUN**

**Vice-Doyens**

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice- Doyen

Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

**Assesseurs :**

**Premier cycle :** Dr Guillaume GAUCHOTTE

**Deuxième cycle :** Pr Marie-Reine LOSSER

**Troisième cycle :** Pr Marc DEBOUVERIE

*Innovations pédagogiques :* Pr Bruno CHENUÉL

*Formation à la recherche :* Dr Nelly AGRINIER

*Animation de la recherche clinique :* Pr François ALLA

*Affaires juridiques et Relations extérieures :* Dr Frédérique CLAUDOT

*Vie Facultaire et SIDES :* Pr Laure JOLY

*Relations Grande Région :* Pr Thomas FUCHS-BUDER

*Etudiant :* M. Lucas SALVATI

**Chargés de mission**

*Bureau de docimologie :* Dr Guillaume VOGIN

*Commission de prospective facultaire :* Pr Pierre-Edouard BOLLAERT

*Orthophonie :* Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

*PACES :* Dr Chantal KOHLER

*Plan Campus :* Pr Bruno LEHEUP

*International :* Pr Jacques HUBERT

=====

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

Professeur Henry COUDANE

=====

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Jean AUQUE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre CESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Oliéro GUERCI - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - Jean-Claude MARCHAL - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

## PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Pierre BEY - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Alain GERARD - Professeure Michèle KESSLER – Professeur François KOHLER

Professeur Jacques LECLÈRE - Professeur Alain LE FAOU - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ Professeure Simone GILGENKRANTZ – Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Philippe HARTEMANN - Professeur Alain LE FAOU - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur François PLENAT Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC - Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeur Michel VIDAILHET

=====

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

### 42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV – Professeur Bernard FOLIGUET

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

### 43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER

### 44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur François MARCHAL

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

### 45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

### 46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur François ALLA - Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)**

Professeur Henry COUDANE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)**

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)**

Professeur Pierre FEUGIER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)**

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Immunologie)**

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT – Professeure Marie-Thérèse RUBIO

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence)**

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)**

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT -

Professeur Bruno LÉVY **3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)** Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU - Professeur Patrick NETTER

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)**

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL - Professeur Faiez ZANNAD

**49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Neurologie)**

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Neurochirurgie)**

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)** Professeur Jean-Pierre KAHN -

Professeur Raymund SCHWAN **4<sup>ème</sup> sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)**

Professeur Bernard KABUTH

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Professeur Jean PAYSANT

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur Daniel MOLE - Professeur François SIRVEAUX

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénéréologie)**

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pneumologie ; addictologie)**

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT - Professeur Yves MARTINET

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE Professeur Nicolas SADOUL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI -

Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET **3<sup>ème</sup> sous-section : (Néphrologie)**

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Urologie)**

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)**

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY Professeure Christine PERRET-GUILLAUME –

Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY **2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine générale)**

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)**

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)**

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Ophtalmologie)**

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD - Professeur Jean-Luc GEORGE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**

Professeure Muriel BRIX

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**61<sup>ème</sup> Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Professeur Walter BLONDEL

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

**PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS -  
PRATICIENSHOSPITALIERS**

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Docteur Bruno GRIGNON

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)**

Docteure Chantal KOHLER

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Docteur Jean-Marie ESCANYE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)**

Docteur Damien MANDRY - Docteur Pedro TEIXEIRA

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE  
ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie Cellulaire)**

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)**

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Parasitologie et mycologie)**

Docteure Anne DEBOURGOGNE

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

**2<sup>ème</sup> sous-section (Médecine et Santé au Travail)**

Docteure Isabelle THAON

**3<sup>ème</sup> sous-section (Médecine légale et droit de la santé)**  
Docteur Laurent MARTRILLE

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)**  
Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS (*stagiaire*)

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)**  
Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN (*stagiaire*)

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**  
Docteure Céline BONNET - Docteur Christophe PHILIPPE

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation ; Médecine d'urgence)**  
Docteur Antoine KIMMOUN

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**  
Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie)**  
Docteur Nicolas GIRERD

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**  
Docteure Anne-Christine RAT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénéréologie)**  
Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**  
Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)**  
Docteur Fabrice VANHUYSE

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**  
Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine générale)**  
Docteure Elisabeth STEYER

**54<sup>ème</sup> Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)**  
Docteure Isabelle KOSCINSKI

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)**  
Docteur Patrice GALLET

=====

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES

### 5<sup>ème</sup> Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

### 7<sup>ème</sup> Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

### 19<sup>ème</sup> Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

### 60<sup>ème</sup> Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

### 64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA - Monsieur Pascal REBOUL

### 65<sup>ème</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY  
Madame Céline HUSELSTEIN - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE - Monsieur Christophe NEMOS

### 66<sup>ème</sup> Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Arnaud MASSON – Docteur Cédric BERBE  
Docteur Jean-Michel MARTY

=====

## DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*  
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982) *Brown University, Providence (U.S.A)* Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982) *Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)* Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A) Université de Pennsylvanie (U.S.A)* Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)*  
Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)  
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996) *Université d'Helsinki (FINLANDE)* Professeur Duong Quang TRUNG (1997) *Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)* Professeur Daniel G. BICHET (2001) *Université de Montréal (Canada)* Professeur Marc LEVENSTON (2005) *Institute of Technology, Atlanta (USA)*  
Professeur Brian BURCHELL (2007) *Université de Dundee (Royaume-Uni)* Professeur Yunfeng ZHOU (2009)  
*Université de Wuhan (CHINE)* Professeur David ALPERS (2011) *Université de Washington (U.S.A)* Professeur Martin EXNER (2012) *Université de Bonn (ALLEMAGNE)*

## **A notre Président de thèse**

Monsieur le Professeur Bruno LEHEUP

Professeur de Génétique

Chevalier dans l'ordre des Palmes Académiques

Nous vous remercions de nous avoir proposé ce sujet qui s'est révélé à la fois passionnant et enrichissant pour notre pratique future. Nous espérons avoir été dignes de la confiance que vous nous avez accordée.

Nous sommes touchés que notre formation puisse s'achever telle qu'elle a commencé, ponctuée de vos enseignements.

Nous sommes honorés que vous ayez accepté la Présidence de notre travail de thèse.

## **A notre Juge**

Monsieur le Professeur Cyril Schweitzer  
Professeur de Pédiatrie

Nous vous remercions pour votre disponibilité tout au long de notre internat, vos conseils ont souvent été pour nous avisés et précieux.

Nous vous sommes également reconnaissants de nous avoir soutenus et encouragés dans l'ensemble de nos projets et choix de parcours.

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.

## **A notre Juge**

Monsieur le Professeur Bernard KABUTH

Professeur de Psychiatrie

Nous avons pris grand plaisir à découvrir de multiples aspects de la discipline que vous exercez et enseignez à travers ce projet.

Nous espérons qu'il sera digne de votre intérêt.

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.

## **A notre Juge**

Monsieur le Docteur Gilles BOSSER

Docteur en Médecine

Nous tenons à vous remercier pour les conseils bienveillants que vous avez bien voulu nous prodiguer afin d'améliorer la qualité de notre travail.

Nous vous exprimons également toute notre gratitude pour les enseignements que vous nous dispensez dans notre pratique quotidienne, nous permettant de comprendre et progresser chaque jour.

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.

## **A notre Directrice de thèse**

Madame le Docteur Laëtitia LAMBERT

Docteur en Médecine

Vous nous avez fait le privilège d'accepter la Direction de notre thèse, et nous tenons à vous exprimer toute notre reconnaissance pour cela.

Laëtitia, tu m'as reçu dans ton service avec enthousiasme et m'a appris à découvrir et aimer la Génétique. Ton inébranlable patience à m'expliquer, et à me réexpliquer parfois, n'a jamais été entamée, ni durant mon stage, ni au cours de la longue période qui a suivi et mené à l'aboutissement de ce travail.

Tu as su trouver les mots pour m'encourager à chaque baisse de régime, et c'est ta supervision attentive et bienveillante qui m'a poussé à évoluer, dans ce projet, comme au cours de mon expérience à tes côtés.

Je ne saurais te dire à quel point ton parcours est exemplaire à mes yeux et te côtoyer auprès de tes patients m'a appris énormément. Tu es le genre de médecin, et le genre de personne, auxquels j'espère ressembler un jour.

Pour tout ce que tu m'as transmis, professionnellement et humainement, je te remercie profondément.

**A toutes les personnes qui ont rendu ce travail possible :**

En priorité, je remercie l'ensemble des patients et de leur famille qui ont réservé un si bel accueil à mon travail et m'ont donné la motivation nécessaire pour m'investir dans cette aventure. Les heures passées au téléphone avec vous ont été tour à tour étonnantes, émouvantes, instructives, mais toujours enrichissantes. Je souhaite que ce temps consacré à nos entretiens vous ait apporté au moins autant qu'à moi.

Aux secrétaires d'une efficacité redoutable,

Nathalie, pour ton dynamisme et ta gentillesse au quotidien. Tu m'as guidé quand je suis arrivée en génétique, tu m'as réfréné quand j'ai amené des bonbons, tu as corrigé toutes mes coquilles de dictée sans te plaindre. Pour toute cette bienveillance et plus encore, je te remercie. J'ai toujours pu compter sur toi quand je pensais devoir arrêter mes recherches et tu as contribué à enrichir ce travail bien plus que tu ne peux l'imaginer. Partager ton bureau pour remplir mes « missions » m'a permis de découvrir une bien belle personne, à n'en pas douter, et ce fut un plaisir à tout point de vue.

Corinne, qui a su faire émerger des trésors des archives de l'Hôpital d'Enfants, avec patience, toujours, même quand c'était difficile. Merci pour ta bonne humeur au quotidien, elle fait du bien !

A toutes les autres secrétaires de l'hôpital d'enfants, ainsi qu'aux secrétaires du laboratoire de génétique qui m'ont aidé dans ce qui s'apparentait parfois à un jeu de piste.

A Madame le Docteur Mylène Valduga, qui a répondu à toutes mes questions de cytogénétique et m'a aidé à vérifier l'ensemble des données de laboratoire avec beaucoup de gentillesse et de disponibilité. Merci aussi pour votre relecture attentive de la partie matériel et méthodes, qui aurait été moins pertinente sans votre intervention.

Aux médecins prescripteurs de toutes les spécialités du CHU de Nancy, et à l'ensemble des cytogénéticiens du laboratoire de Nancy.

A Madame le Pr Albuisson, pour son aide à la réalisation des statistiques.

### **A toutes les équipes avec qui j'ai pu évoluer pendant mon internat :**

Le service de pédiatrie - urgences de Metz qui m'a accompagné pour mon tout premier semestre, si difficile et si riche à la fois, au moment où les connaissances ne sont pas à la hauteur de l'envie. Je vous remercie pour votre soutien, vos précieux conseils et votre patience. Une pensée toute particulière pour les infirmières dont les suggestions et l'expérience étaient salvatrices dans bien des situations de crise ! Et au début, elles sont nombreuses...

C'est avec beaucoup de plaisir que j'intégrerai votre équipe prochainement.

Le service de pédiatrie et néonatalogie du CHMM de Forbach. Je m'y suis sentie accompagnée et protégée, et j'ai en mémoire un certain nombre de fous rires pendant les folles nuits de garde passées en particulier avec Audrey. Le chaton noir vous remercie tous, j'emmène ma BD personnalisée dans ma nouvelle maison, je ne vous oublierai pas.

Le service d'onco-hématologie pédiatrique et en particulier les personnels du secteur 1 et de l'HDJ. Je ne me suis jamais plus sentie chez moi que lors des 6 mois passés chez vous. J'y ai connu quelques larmes mais surtout beaucoup, beaucoup de rires. J'ai quitté ce stage le cœur serré, parce que j'y ai vu plus d'humanité que nulle part ailleurs. Ne changez rien, vous êtes formidables, et vous me manquez !

Le service de néonatalogie de la Maternité Régionale, un tout nouveau monde que j'ai pris grand plaisir à découvrir. Les courses en salle de naissance et au bloc, les heures passées au coude à coude avec les infirmiers pour poser les cathéters, les gouttes de sueur pour intuber...conduisant toujours vers la fameuse salle café (qui restera pour moi la salle chocolat). Merci aux équipes pour leur bonne humeur perpétuelle les longues nuits où on ne voit pas le lit de garde, et leur gentillesse quand je ne savais pas, où que le réveil était fastidieux ! Cette année passée avec vous a été très enrichissante, et pleine de surprises !

Merci aux équipes de la consultation et à Mélanie en particulier, toujours disponible et agréable. A Anne Fleur et Célia pour la bouffée de bonne d'humeur et d'air frais (au sens propre et figuré) à l'entrée dans leur bureau ! A Martine aussi, si efficace et gentille lorsque la préparation du CPDP n'était pas de tout repos.

Le service de génétique clinique, bien évidemment, mais aussi le service de diagnostic anténatal où l'accueil est toujours souriant, malgré les situations parfois complexes. J'aimais vous voir au travail, j'aime aussi beaucoup vous retrouver chez Cerise désormais !

Sans oublier les équipes de gynécologie, en particulier le Dr Perdriolle qui ne compte ni ses heures ni ses sourires. J'ai eu grand plaisir à travailler avec toi.

Le service des urgences pédiatriques de l'HFME de Lyon au grand complet et les personnels sympathiques qu'on y croise. Ces 6 mois d'inter-CHU ont été formateurs à bien des niveaux. Une pensée particulière pour Mathilde, Aurélia, Arnaud et Karine qui ont du me supporter et m'épauler dans mes balbutiements chirurgicaux. Une autre pensée pour Laure et Elia, pour leur accueil chaleureux en consultation d'infectiologie. Je n'ai pas réussi à ramener le soleil de Lyon, mais j'ai emmené plein d'idées nouvelles et de bons souvenirs dans mes cartons. On se retrouvera peut-être un jour près du Superman !

Le service de réanimation pédiatrique dans lequel j'apprends tous les jours et continue à me former sur les plans professionnel comme humain. Je remercie en particulier Claire-Marie, Florent, Matthieu et Noël qui nous font partager leurs connaissances au quotidien et nous

poussent à progresser. C'est à vos côtés que je fais les visites les plus drôles et les plus instructives de mon internat, et ça n'a pas de prix d'apprendre dans ces conditions.

Merci aux anesthésistes et chirurgiens qui veulent bien partager avec nous les secrets obscurs du bloc opératoire. Et bien entendu, merci aussi aux équipes paramédicales pour leur dynamisme, leur professionnalisme, et leurs nombreux conseils avisés. Je suis heureuse de partager travail et rires avec vous, avant de devenir grande.

Sans aucun doute, je sortirai changée de ce stage, et je ne parle pas seulement de ma nationalité et de mon nom de famille !

Merci aux équipes de kinésithérapie et aux diététiciennes de l'hôpital d'enfants, pour leurs points de vue différents, mais si nécessaire, sur les enfants.

Merci à ces personnes dont le travail est d'égayer les journées des enfants hospitalisés, puisqu'on n'est loin de tout pouvoir soulager avec des médicaments. Je suis intimement convaincue que vous aidez énormément le travail des soignants. Je pense en particulier à Marie-Hélène qui est formidable, aux dames en rose, mais aussi aux équipes du Dr Sourire. Vous faites beaucoup plus de bien qu'on ne veut bien l'admettre.

### **A quelques rencontres, si particulières :**

A Madame Kotik, Professeur de SVT et bien plus que ça. Je vous dois, au moins, l'annonce de mon BAC et mon premier stéthoscope. Pour toute la confiance que vous avez placée en moi dès le début, je vous suis infiniment reconnaissante.

Au Docteur Hatahet, et à son épouse bien sûr, qui a la gentillesse d'accueillir tous les mercredis chez elle des internes affamés. Ton parcours est exemplaire, et tu n'as jamais ménagé tes efforts pour en arriver où tu es. Pour ton sourire et ta gentillesse à toute épreuve, tu es pour moi un exemple.

Au Docteur Audrey Roussel, maman chat noir. Toi si effrayante pour les externes, et si rassurante pour les internes ! Je te remercie de m'avoir appris une bonne partie de ce que je sais en néonatalogie, et de m'avoir souvent épaulée en salle de naissance.

Au Docteur Habib, qui a tapé avec tant de ferveur sur mon épaule lorsque j'ai intubé pour la première fois que j'ai eu peur de devoir recommencer... Votre gentillesse a beaucoup compté.

Au Docteur Ludovic Mansuy, qui par sa seule présence est capable d'apaiser les situations les plus difficiles. Jamais je n'ai vu plus de dévouement et d'humilité qu'en travaillant à tes côtés. Je te remercie pour tout ce que tu transmets à tes internes, sans même t'en rendre compte. Je ne m'excuse pas d'avoir redécoré ton bureau avec la Mathilde, parce que je trouve toujours qu'il en avait besoin et je souhaite qu'un jour tu veuilles bien me dédicacer cet exemplaire somptueux de « L'Hématologie » qui doit y trôner.

Au Docteur Delphine Michel, mon interne puis ma chef. Tu fais partie des personnes qu'on ne peut qu'apprécier, si particulière, si naturelle, qu'on peut simplement te regretter quand on te quitte. Je te remercie pour ta disponibilité et ton grain de folie pendant ces 6 mois de stage. Où que tu ailles je suis intimement convaincue qu'il n'y aura que de bonnes choses pour toi. Merci.

Au Docteur Calina Todosi, dont l'enthousiasme et le naturel sont un puissant moteur. Merci pour ta spontanéité, ton entièreté et ta franchise. Et encore mille bravos pour tout ce que tu as déjà accompli jusqu'ici.

Au Docteur Anne-Claire Bursztejn, pour m'avoir ouvert les portes de sa consultation de dermatologie et m'avoir permis d'étoffer mes maigres connaissances dans ce domaine.

Au Docteur Laetitia Lambert, qui aurait sa place dans chacune des rubriques de ces remerciements...

Au Professeur Yves Gillet, qui m'a accueilli avec beaucoup d'entrain dans son service, avant même de me connaître. Je te remercie pour toutes les connaissances en infectiologie que tu as bien voulu me transmettre et pour ta disponibilité au milieu d'un emploi de temps que je sais chargé. Ta simplicité fait de toi un médecin humain et toujours prêt à se remettre en question, ainsi que j'ai pu le constater lorsque tu as accepté d'encadrer mon travail de Mémoire. Pour tout ce que tu m'as appris, je te remercie. Pour tous mes mails acharnés, j'espère que tu ne m'en veux pas.

### **A mes co-internes :**

Aux comparses de médecine générale ou d'anesthésie qui sont parfois venus à reculons mais m'ont beaucoup appris : Florent, Amaury, Anaïs, Louis-Paul, Pierre, Hélène, Christelle, Ludo et à toute la bande d'HFMistes Lyonnais avec qui j'ai passé d'excellents moments de rires.

A la promo de pédiatrie de 2009, et à tous mes co-internes de pédiatrie : Arnaud, Anne, Aurélie, Clémence, les deux Isa, Karen, Maëlle, Perrine et Steph, ainsi qu'à Barbara, Julie et Isis, nos adoptées. Mais aussi Marie, Françoise, Antonin, et bien sûr ma chère Erika, qui m'a écouté raconter des histoires improbables en prenant la sortie des urgences tellement de fois que ça en devenait indécent. Quel regret de ne pas t'avoir eu comme chef !

Une dédicace particulière à ma petite Mathilde, qui ne m'a que trop supporté... mais quelle potentialisation dans la bêtise quand même ! Et surtout, que de bons souvenirs. Je vandaliserai n'importe quel bureau avec toi encore (mais surtout un), pour le plaisir.

A tous nos moments de galère communs qu'on a heureusement la joie d'oublier autour d'un restau-potins régulièrement. Heureuse d'y accueillir Agathe prochainement !

A Emeline et Steph, devenues grandes avant nous...

## A mes amis :

A Aurélie, ma meilleure Amie. On en a fait du chemin depuis les bancs de la 6<sup>e</sup>, mais toujours présentes l'une pour l'autre. Jusqu'à te voir devenir une maman et une épouse épanouies. Je ne sais pas combien d'heures passées toutes les deux à parler, refaire le monde, cuisiner, rire, pleurer, prendre des photos, se donner des conseils, et grandir ensemble. En tout cas je n'en regrette pas une.

A Michaël, ami de longue date et papa accompli, vous ne pouviez pas mieux vous trouver. De soirées en discussions, je n'ai pas un seul souvenir triste à tes côtés, que des rires et du partage.

Merci pour tous les bons moments au fil des années, en espérant qu'il y en ait encore tant et tant d'autres, mais aussi pour le soutien dans les moments plus difficiles.

Je ne pouvais pas vous aimer plus jusqu'à l'arrivée de mon adorable filleul, et le petit dernier que j'ai hâte de rencontrer.

A ceux qui m'ont accompagné de l'école primaire au collège. Je crois qu'avec vous j'ai appris la vraie vie et le respect.

A toute la bande du lycée, les gars d'la 109 et les filles d'la 210, avec qui j'ai partagé des moments inoubliables.

Bruno et Robin, une pensée particulière pour vous, que je ne vois clairement pas assez. Même si le temps fait son travail, vous restez précieux et je ne vous oublie pas.

A Roxane, amie puis coloc. Je garde de cette année avec toi de supers souvenirs. Je suis ravie de t'avoir vu t'épanouir autant, tu as aujourd'hui un sourire encore plus beau qu'avant. Pour ça, merci à Guillaume et tes deux enfants si mignons.

A toutes les belles rencontres des années associatives.

A l'équipe du Tutorat et de l'Assoc', ces 2 années passées avec vous m'ont permis de vivre tellement de bons moments, tellement de fous-rires, et tellement de situations improbables aussi que je ne les échangerais pour rien au monde. Je suis fière d'avoir fait partie de tous ces beaux projets, et de tous ces n'importe quoi aussi.

A Damien (parce que le Dr Gineste, c'est son père), Professeur émérite d'anatomie, meuble du Tutorat, groupie invétérée des chanteurs français morts mais fort heureusement aussi de notre cher JJG. Tu fais sans conteste parti de mes plus jolies rencontres en médecine. Ta gentillesse, ton amour du travail bien fait, ton humour si fin et ton profond respect pour les gens font de toi une belle personne, et j'en suis sûre, un excellent médecin. Il est des gens qu'on peut apprécier puis oublier...mais pas toi !

A Anne-Cha, pour toutes ces heures passées à lire et relire encore les confs, et toutes les discussions-soutiens quand ça n'allait pas !

A Elisa, camarade de sous-colle et tellement plus encore. Je garde ton optimisme et ta bonne humeur en tête, et regrette que tu sois partie jusqu'à Bordeaux avec !

A cette bande incroyable, qui a bien voulu m'adopter. Je passe avec vous des moments mémorables, fous, mais toujours drôles.

Merci les filles !! Pour tous les karaokés, pour toutes les chorégraphies, pour tous les potins-saunas, pour tous les restos et tous les cocktails, pour toutes les soirées de vieilles (entre tupperware et ménage), pour tous les mimes et rébus dessinés avec toutes sortes de parties du corps, pour tous ces rires !

Apo, comme pédiatre ou comme amie, je peux toujours compter sur toi... je ne connais pas une seule personne qui t'ait côtoyé et qui ne t'apprécie pas. Dans les rires ou dans la détresse, tu es toujours une oreille attentive, et un puissant booster.

Chab, aussi naturelle que forte dans tous les sens du terme, je sais que tu peux tout faire dans le futur. Je suis sûre que tu seras une pédiatre top, mais pas trop Parisienne j'espère.

Christelle, hôtesse fan-zone irréprochable, toujours dans la gentillesse et le sourire. Tu dois égayer la journée d'un bon nombre de tes patients.

Fifi, tant de douceur et de dynamisme que je ne pouvais que venir vers toi dès le début. J'ai toujours trouvé en toi une écoute bienveillante et apaisante. Désolée d'avoir tout cassé, mais tellement heureuse d'avoir pu partager ces moments dans ta maison.

Laura, cultivée et drôle à la fois, je te déteste au Trivial Pursuit et t'adore au Cluedo. Tu as toujours la petite idée en plus pour faire plaisir à tout le monde. Les déguisements, la dégustation de vins, les thèmes de soirée et l'organisation ! Le groupe te doit vraiment beaucoup... quand tu n'es pas dans le tram !

Linda, j'ai hâte d'apprendre à mieux te connaître, mais les débuts sont plus que prometteurs.

Marion, motivée et souriante en toute circonstance et jamais sans ton franc-parler qui fait tellement de bien parfois. Les soirées avec toi ne peuvent jamais être ratées, et les discussions de filles non plus !

Marjo, instigatrice de certaines habitudes étranges du groupe. Toujours une idée folle en tête, impossible de s'ennuyer avec toi, ou de mal manger d'ailleurs ! J'aurais adoré être une de tes internes...J'espère que tu continueras toujours à danser le Jet, même avec une canne, ça remplacera le balais.

Marine, constamment à l'écoute et aux petits soins, sans parler des authentiques massages !! Tu seras toujours la bienvenue sous mon Pilou-Pilou pour l'heure des potins et du partage!

Mélanie, généreuse et intelligente, tu es souvent de très bon conseil et je suis sûre que tu sauras bien en faire profiter notre petite protégée, la première du groupe.

Sev, si belle et si brillante à la fois. J'admire vraiment ton parcours, et je te souhaite tellement de réussite encore. C'est un plaisir de refaire le monde avec toi dans les bulles.

Merci les gars !! Pour tous les plongeurs dans la piscine et les descentes à ski non consentis, pour l'initiation au baby-foot, pour les discussions au sommet tard dans la nuit, pour les danses endiablées (toujours tard dans la nuit), et pour les batailles d'eau à peine dangereuses !

Bertrand, j'espère que tu transmettras à ta fille toutes les belles valeurs que tu portes, ainsi que ton amour des étoiles, parce qu'un jour pas si lointain, on l'invitera aux conversations sérieuses.

Boulet, toujours souriant, jamais en colère, je crois qu'une grande part de ta réussite tient à ce caractère si agréable. Merci de nous en faire profiter, et ravie d'avoir un partenaire pour les after Francis Cabrel.

Briquet, dans la discrétion et le calme qui te caractérisent, parce qu'il en faut bien aussi, mais toujours présent pour tout le monde.

Buzz, le vent de folie (c'est pas fini !!) qui souffle en toi me prend sans arrêt au dépourvu et n'en finit pas de me faire marrer. J'espère que toi aussi tu feras ta danse si fameuse jusqu'à nos vieux jours, parce que c'est probablement la 4<sup>e</sup> chose qu'on ne se lasse pas de regarder.

Clément, tranché dans tes choix, toujours, c'est ce côté entier que j'aime chez toi et qui rend les discussions souvent animées, parfois vraiment touchantes, mais toujours riches.

Papa Gourdin, aussi frontal et râpeux, que prévenant et attentionné, mais souvent avec beaucoup d'attention pour les autres. Je te dois tout ce que je sais en ski, j'imagine ta fierté.

Nico, peu de gens savent me faire rire comme toi. Intelligent, et très fin, tu sais voir derrière les sourires et pour ça tu es un ami unique et important.

Pouyou, après avoir fait la connaissance du « un petit peu mignon », il faut surtout découvrir le poète et le joueur fou de fin de soirée, mais surtout celui qui par son naturel et son caractère facile sait toujours remotiver le groupe, des fois qu'il ait en besoin...

Rirou, effacé le jour et fourbe la nuit, je crois que sans contrefaçon (!), les deux gagnent à être connus. Je suis convaincue que tu es un excellent médecin, à qui je confierais mes proches sans hésiter.

Petit Frère, je ne connais personne de plus gentil que toi, au sens vraiment beau du terme. Tu es incroyablement surprenant, à la fois par tes connaissances sur des sujets improbables et par ta capacité à suspendre au bout de tes bras des individus mal intentionnés.

## A ma famille :

A mes parents.

Papa et Maman, aussi loin que je me souviens, vous m'avez toujours soutenu, aimé, et encouragé. Vous vous êtes constamment effacés, plus compréhensifs que personne ne pourrait l'être, toujours pour mon bien, toujours pour mes besoins, sans jamais rien attendre en retour. Même quand j'étais loin, même quand je ne levais pas la tête, même quand j'étais fatiguée, vous compreniez, toujours. Vous étiez là, toujours.

Vous m'avez tout appris dans la vie, pour ce qui concerne les choses importantes. J'ai appris de Papa le travail, parfois difficile et pénible. J'ai appris de Maman le respect de chacun, avec sa façon de vivre et de penser.

Pour l'ensemble de ce que vous êtes et de ce que vous faites, je vous remercie.

Et je vous aime.

A mon grand frère.

Kévin, à ta façon si personnelle, j'ai toujours pu compter sur toi, de la cours d'école au banc des salles de sport. Même si ton cerveau tourne beaucoup trop vite pour moi, j'admire ta capacité à avoir constamment une idée. A chuter et retomber sur tes pieds, à te relever et à recommencer, autre chose, différemment, encore et encore. A ne jamais choisir la facilité, à être malin et volontaire. Merci pour cette détermination en exemple, je pense l'avoir copiée en grandissant à tes côtés. Je t'aime.

Jamila, je suis ravie que tu sois venue agrandir notre famille de toute ta gentillesse et ta simplicité. Je suis admirative de ta patience à toute épreuve, et je souhaite que tu réalises tous tes rêves bientôt. On a toutes besoin de gâteaux dans la vie !

A mes grands-parents adorés.

Nonna Félicie, dont la douceur me manque infiniment et dont les sourires ne s'effacent pas malgré le temps.

Nonno Vincent, qui m'a appris que derrière les rocs se cachent les plus grands cœurs. Docteur Ingrao, parce que je t'entends encore le dire avec fierté.

Nonna Lili, qui pouvait nous consoler d'une chanson quand tout était triste.

Nonno Angelo, que j'aurai souhaité connaître.

A mes cousins et cousines, tatas et tontons, qui m'ont vu et fait grandir. Les fêtes de famille étaient loin d'être tristes, et je souhaite que chaque enfant puisse connaître ça un jour.

Pour tous ceux qui m'ont encouragée et suivie, qui sont si heureux qu'on partage ce moment ensemble aujourd'hui. Je suis profondément touchée de votre soutien.

Isa, pour tout partager, depuis si longtemps. Sans filtre, et sans jugement. Parce qu'on s'aime.

Allison, tu as déjà un jumeau, mais tu es quand même la sœur que je n'ai pas eue. J'ai tellement de souvenirs d'enfance avec toi que je ne pourrai même pas en choisir un si on me le demandait. Je sais qu'on est toujours capable de se retrouver si l'une de nous est dans le besoin, de même qu'on ne conçoit pas les grands moments de notre vie sans les partager.

Johann et Adrien, depuis les couches-culottes à votre nouveau rôle de Papa.

Marylène, pour notre complicité intacte, même une seule fois par an.

Jonathan, pour le soutien mutuel dans les moments difficiles.

Vanessa, pour tous ces souvenirs d'enfance, ces bougies et gâteaux partagés toutes les deux.

Et tous les autres, parce qu'ils sont nombreux mais tous uniques.

A Antoinette, ma deuxième Maman.

### **A ma BELLE deuxième famille :**

Evelyne et François, vous m'avez accueilli chez vous comme un membre de la tribu, en dépit du vote officiel du conseil qui tarde à venir. J'ai trouvé dans votre maison tout l'amour d'une famille unie, forte, et si chaleureuse. Je ne peux qu'espérer fonder un jour un foyer qui en soit digne. Dans toutes les situations et à chaque étape importante, j'ai toujours pu compter sur votre soutien, votre générosité et votre bienveillance. Vous m'avez permis de tout partager avec vous : les fêtes, les rires, les larmes, et François a même tenté le vin... vous m'avez fait une place, avec tellement, tellement de gentillesse. Je mesure la chance que j'ai d'avoir une vraie deuxième famille. Je ne vous remercierai jamais assez pour ça.

Arthur, Céline et John, j'ai l'impression que les moments passés avec vous sont de plus en plus dingues au fil des années, ce qui ne fait qu'ajouter au charme de cette famille. Merci à vous aussi pour votre tolérance aux pièces rapportées, pour les parties de Uno infernales et pour tous les fous-rires encore à venir.

Mona, Yéni et Tiago, que dire si ce n'est que je vous aime comme les (futurs) miens.

Hervé, ta délicatesse à mon égard et celui des autres ne pourra pas être résumée en quelques lignes. Je suis infiniment touchée par l'attention que tu portes à ton entourage et à ses besoins, au détriment des tiens. Tu es formidable.

Corinne, Didier, Charline, Suzanne et Hélène, vous qui nous avez ouvert tant de fois les portes de votre maison, en toute circonstance. Vous qui nous avez accompagnés, aux sens propre et figuré, dans les grandes décisions de notre vie, toujours d'une oreille compréhensive, je vous remercie mille fois.

Au Papy et à la Mamie, que j'ai eu la chance de connaître et d'apprécier.

**A Marc,**

Tu me fais rire quand je suis sérieuse, et tu me bouscules quand je me laisse aller. Tu te moques quand je chute, et tu m'aides à me relever quand je tombe. Tu fais du bruit quand je lis, mais silence attentif quand je pleure. Tu cours quand je traîne, mais tu t'arrêtes pour m'attendre quand je suis perdue.

Tu es mon support indéfectible et mon meilleur Ami. Par ton incroyable capacité à transformer les problèmes en solution, tu me pousses, tu me fais grandir et tu me rends meilleure.

Pour toutes ces années d'Amour, et pour toutes celles encore jusqu'aux batailles de Scopa sur le perron de la maison de retraite, je te dis simplement Merci. Et je t'aime.

## SERMENT

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

## TABLE DES MATIERES

<b>LISTE DES ABREVIATIONS.....</b>	<b>27</b>
<b>PRESENTATION DU SUJET .....</b>	<b>28</b>
<b>I. La microdélétion 22q11.2 .....</b>	<b>28</b>
1. Clinique.....	28
a. Période anténatale.....	28
i. Les anomalies cardio-vasculaires .....	28
ii. Les fentes.....	29
iii. Les anomalies du tractus urinaire .....	29
iv. Autres signes .....	29
b. De la période néonatale à 2 ans .....	29
i. Les cardiopathies .....	29
ii. Les troubles endocriniens .....	30
iii. Les difficultés alimentaires et anomalies de la sphère ORL .....	31
iv. L'hypoplasie ou agénésie thymique .....	31
v. La dysmorphie .....	32
vi. Les autres signes.....	32
c. Enfants de plus de 2 ans .....	32
i. Le retard de développement psychomoteur.....	32
ii. Les difficultés d'apprentissage .....	33
iii. Les pathologies neuropsychiatriques.....	34
iv. Les troubles neurosensoriels.....	35
v. Les infections récurrentes.....	35
vi. La dysmorphie .....	35
vii. Les troubles endocrinologiques.....	37
viii. Les pathologies auto-immunes .....	37
ix. Les anomalies dentaires.....	37
d. Adolescence / Age adulte .....	37
i. Les troubles neurocomportementaux .....	38
ii. Les troubles neuropsychiatriques .....	38
iii. Immunologie et auto-immunité .....	38
2. Evolution clinique du syndrome .....	39
3. Pathogénèse .....	39
a. La microdélétion.....	39
b. Les LCR (Low-Copy Repeats).....	39
4. Relation génotype-phénotype .....	41
a. Le gène <i>TBX1</i> .....	42
b. Les autres gènes.....	42
5. Mécanismes de transmission et diagnostic prénatal .....	43

6. Epidémiologie.....	43
7. Diagnostic.....	43
a. Technique FISH (Fluorescence In Situ Hybridization).....	43
b. CGH-Array.....	45
c. MLPA.....	46
d. D'autres cadres diagnostiques.....	46
<b>II. Objectifs du travail de thèse.....</b>	<b>47</b>
<b>ARTICLE.....</b>	<b>48</b>
<b>I. Introduction.....</b>	<b>48</b>
<b>II. Matériel et méthodes.....</b>	<b>50</b>
1. Critères d'inclusion.....	50
2. Méthodes de diagnostic au laboratoire de génétique du CHRU de Nancy.....	50
3. Recueil de données.....	50
4. Encadrements administratif et éthique.....	51
5. Analyses statistiques.....	51
<b>III. Résultats.....</b>	<b>51</b>
1. Données néonatales des patients de la cohorte.....	52
2. Avant l'âge de 6 mois.....	52
a. Caractéristiques des patients de la cohorte avant l'âge de 6 mois quel que soit leur âge au diagnostic.....	52
b. Caractéristiques des patients diagnostiqués avant l'âge de 6 mois.....	53
3. Entre 6 mois et 3 ans.....	54
a. Caractéristiques des patients de la cohorte dont le diagnostic n'avait pas été porté avant 6 mois.....	54
b. Caractéristiques des patients diagnostiqués entre 6 mois et 3 ans.....	55
4. Après l'âge de 3 ans.....	55
a. Caractéristiques des patients de la cohorte non diagnostiqués avant l'âge de 3 ans.....	55
b. Caractéristiques des patients diagnostiqués entre 3 ans et 18 ans.....	56
c. Histoire diagnostique des adultes.....	56
5. Les malformations cardiaques chez les patients de la cohorte.....	57
6. Les étapes du développement psychomoteur chez les patients de la cohorte.....	57
7. Le recours aux personnels de santé et le diagnostic.....	58
<b>IV. Discussion.....</b>	<b>58</b>
<b>CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES.....</b>	<b>62</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE : PRESENTATION DU SUJET et CONCLUSIONS ET PERSPECTIVE...70</b>	<b>70</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE : ARTICLE.....</b>	<b>78</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>81</b>

## LISTE DES ABREVIATIONS

- 22q11.2 : région 11.2 (région 1, bande 1, sous bande 2) du bras long (q) du chromosome 22
- ACPA : Analyse Chromosomique sur Puce à ADN
- AVS : Auxiliaire de Vie Scolaire
- BAC : Bacterial Artificial Chromosome
- CATCH 22 : Cardiac Abnormality/abnormal facies, T-cell deficit due to thymic hypoplasia, Cleft palate, Hypocalcemia due to hypoparathyroidism resulting from 22q11 deletion
- CGH- array : Hybridation Génomique Comparative sur micro-réseau d'ADN
- CNV : Copy Number Variant
- CIA : Communication inter-atriale
- CIV : Communication inter-ventriculaire
- CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
- COMT : Cathecol-O-Methyl Transferase
- CPDPN : Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal
- CRENHU : Comité de Réflexion Ethique Nancéien Hospitalo-Universitaire
- DGV : Data Base of Genomic Variant
- DRCI : Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation
- FISH : Fluorescence In Situ Hybridization
- FOP : *Foramen Ovale* Perméable
- GH : Growth Hormone
- Kb : KiloBase
- LCR : Low Copy-Repeats
- LT : Lymphocytes T
- Mb : Méga Bases
- MLPA : Multiplex Ligand-dependent Probe Amplification
- PCR : Polymerase Chain Reaction
- PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
- PRODH : Proline Déhydrogenase
- PTH : Parathormone
- RefSeq : The Reference Sequence database
- SMD22q11 : syndrome de microdélétion 22q11.2
- TDR : Typical Deleted Region

## PRESENTATION DU SUJET

Le syndrome de microdélétion 22q11.2 (SMD22q11) est le microremaniement chromosomique le plus fréquent dans l'espèce humaine. Il s'agit cependant d'une maladie rare puisque l'incidence à la naissance est d'environ 1/2000 à 1/4000. La prévalence à la naissance est de 37,9/100000 d'après Orphanet ([www.orphanet.org](http://www.orphanet.org)). Ce nombre est probablement sous-estimé du fait de l'absence possible de tout symptôme. On estime que 15 000 personnes sont atteintes dans notre pays, dont plus de la moitié sont dans l'ignorance de leur statut génétique.

Le SMD22q11 a été décrit pour la première fois par le Docteur Angelo M. DiGeorge en 1965 comme une absence congénitale du thymus et des glandes parathyroïdes. Les anomalies cardiaques ont ensuite été ajoutées au tableau du « syndrome de DiGeorge » (1).

Syndrome vélo-cardio-facial, CATCH 22, syndrome cardio-facial de Cayler, syndrome de Shprintzen sont autant de descriptions phénotypiques présentant un chevauchement séméiologique dont on sait aujourd'hui qu'elles constituent une même entité : le syndrome de microdélétion 22q11.2. Elles relèvent toutes de cette seule et même anomalie génétique.

### **I. La microdélétion 22q11.2**

#### **1. Clinique**

Une des complexités de ce syndrome réside dans la grande hétérogénéité clinique, y compris intrafamiliale. Plus de 180 à 200 signes et symptômes sont décrits à l'heure actuelle, aucun n'étant pathognomonique, et expliquant la difficulté à évoquer le diagnostic dans certains cas. Nous avons choisi de présenter les principaux symptômes lors des différents âges de la vie, conduisant au diagnostic.

##### **a. Période anténatale**

La découverte de malformations fœtales peut conduire à proposer un diagnostic prénatal de délétion 22q11.2. Dès cette période, la diversité des signes peut être importante et il n'existe pas de consensus sur les anomalies spécifiques devant faire rechercher le diagnostic. Cependant, le PNDS de 2015 (2) recommande clairement cet examen lorsqu'il existe une cardiopathie cono-troncale, ou une fente labiale et/ou palatine.

##### **i. Les anomalies cardio-vasculaires**

Les cardiopathies, en particulier cono-troncals, constituent le principal signe d'appel échographique du syndrome de microdélétion 22q11.2 puisqu'elles sont présentes chez 40 à 75% des patients en fonction des séries. D'après les études les plus récentes, 13 à 18% des patients porteurs d'une cardiopathie cono-troncale ont une délétion 22q11.2. Elles constituent les anomalies les plus spécifiques du SMD22q11 et leur découverte doit faire évoquer ce diagnostic. Certains auteurs recommandent même d'étendre cette recherche à tous les fœtus porteurs de malformations cardiaques septales telles que les communications inter-atriales

(CIA) et les communications inter-ventriculaires (CIV) (2). D'autres anomalies vasculaires et des hypoplasies du cœur gauche ont également été décrites (3).

#### ii. Les fentes

Les anomalies crânio-faciales comme les fentes (labiales et/ou palatines), bien que typiques, peuvent être difficiles à mettre en évidence lors des échographies anténatales. La détection des fentes palatines reste anecdotique, alors que le taux de détection des fentes labiales (avec ou sans atteinte palatine) était de 50% entre 1996 et 2006, en constante progression. Elles sont associées à d'autres malformations congénitales dans au moins un tiers des cas. La microdélétion 22q11.2 est l'anomalie chromosomique prédominante en cas de fente palatine. Sa prévalence est estimée à 1/99 chez les patients porteurs d'une fente palatine sans autre symptôme associé. Néanmoins, la recherche systématique du syndrome dans ce cas n'est pas recommandée à l'heure actuelle (4,5).

#### iii. Les anomalies du tractus urinaire

Elles concernent 30 à 40% des patients. Dans 15% des cas, il s'agit d'agénésies rénales unilatérales ou de dysplasies multi kystiques. Dans 10 à 15% des cas, on observe un méga-uretère, une hydronéphrose ou encore un reflux vésico-urétéral. Enfin, le risque d'hypospadias et de cryptorchidie est augmenté chez les garçons (8 et 5% respectivement) (6).

#### iv. Autres signes

Peuvent être objectivés en période anténatale : des anomalies de fermeture du tube neural, des anomalies cérébrales (micropolygyrie) ainsi qu'un polyhydramnios. La non-visualisation du thymus peut également être un élément d'orientation important (6).

### b. De la période néonatale à 2 ans

Une cardiopathie congénitale associée à une hypocalcémie néonatale sont les signes cliniques les plus fréquents conduisant au diagnostic du SMD22q11 avant l'âge de 2 ans. Les signes de la sphère ORL plus ou moins associés aux difficultés alimentaires sont également un mode de présentation évocateur. Enfin, les dysplasies thymiques sont un signe d'appel fort en raison de leur fréquence chez les patients porteurs du SMD22q11.

#### i. Les cardiopathies

Les malformations cardiaques touchent près de 1% de la population générale mais sont présentes, selon les études, chez 40 à 75% des patients porteurs de la microdélétion. Elles sont la principale cause de mortalité (> 90% de tous les décès) dans cette affection (2).

Les formes cono-troncales sont une malformation du tractus d'éjection du cœur. Elles incluent la tétralogie de Fallot, l'atrésie pulmonaire, le tronc artériel commun, les anomalies des arcs aortiques, et le ventricule droit à double issue (7). Elles trouvent leur origine embryologique dans une anomalie de migration des cellules des crêtes neurales.

La tétralogie de Fallot est l'anomalie la plus fréquente, et l'interruption de l'arche aortique de type B est la plus spécifique (1).

Ces cardiopathies peuvent se manifester en période néonatale par un souffle parfois associé à une cyanose voire un choc cardiogénique, ou, très exceptionnellement, n'être découvertes qu'à l'âge adulte.

Une *arteria lusoria* peut également être observée, entraînant des troubles alimentaires ou des difficultés respiratoires. Enfin, on retrouve de façon fréquente des communications inter-atriales, inter-ventriculaires et atrio-ventriculaires.

<u>Type de malformation cardiaque</u>	<u>Fréquence (%)</u>	<u>Proportion (%)</u>
Tétralogie de Fallot	20	26
Interruption de l'arche aortique type B	13	17
Communication interventriculaire	14	18
Truncus arteriosus	6	8
Arcs vasculaires anormaux	5,5	7
Communication interauriculaire	3,5	5
CIV et CIA	4	5
Autres	10	14
<b>Total</b>	<b>76</b>	<b>100</b>

**Tableau 1 : Fréquence des malformations cardiaques chez les patients porteurs d'un syndrome microdélétionnel 22q11.2 et leurs proportions respectives au sein des anomalies cardio-vasculaires chez ces patients.**

(Genereviews, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11116/advanced/>).

#### ii. Les troubles endocriniens

L'hypocalcémie secondaire à une hypoparathyroïdie est l'un des symptômes classiques du SMD22q11. On l'observe dans 16 à 70% des cas selon les séries. Ce trouble est habituellement résolutif après la période néonatale, mais il peut aussi se manifester plus tard dans la vie, notamment lors des périodes de stress, et en particulier après une chirurgie cardiaque (8,9). L'hypocalcémie néonatale n'est pas toujours corrélée au risque d'hypoparathyroïdie permanente dans le futur, mais sa précocité d'apparition est associée à un haut risque de récurrence (10).

Sur le plan biologique, on observe également une hyperphosphatémie et un taux de parathormone (PTH) abaissé. Cliniquement, cela peut se traduire par des crampes, des paresthésies, des convulsions ou encore des crises de tétanie. Un stridor peut aussi être présent.

### iii. Les difficultés alimentaires et anomalies de la sphère ORL

95% des patients sont concernés avec au premier plan l'insuffisance vélo-pharyngée. Elle est présente chez 32 à 92% des patients porteurs de la microdélétion selon les études (11,12). On estime que 12,5 à 30% des patients présentant une insuffisance vélo-pharyngée sont porteurs d'une microdélétion 22q11.2 (13,14).

Celle-ci peut se manifester par :

- Une fente vélo-palatine présente chez 9% des patients, ou sous-muqueuse pour 16 à 38% des patients. La fente labio-palatine est plus rare (2%). Une simple bifidité de luette est observée dans 5% des cas,
- Une hypotonie des muscles pharyngiens,
- Des dimensions importantes du rhinopharynx ou oropharynx profond,
- Un paquet réduit de végétations adénoïdes. L'adénoïdectomie est donc toujours une intervention à considérer avec prudence chez ces enfants dans la mesure où elle majore l'insuffisance vélo-pharyngée préexistante,
- Une voix nasonnée

Le reflux gastro-oesophagien est fréquent en raison d'une diminution de la motricité de l'œsophage. Les régurgitations buccales sont associées à des régurgitations nasales qui sont le reflet de l'insuffisance vélo-pharyngée et sont donc très évocatrices du SMD22q11.

Les difficultés alimentaires sont majorées par une défaillance de la coordination succion-déglutition-respiration expliquant les tétées fastidieuses et les fausses routes (15).

Des troubles parfois sévères de l'oralité sont observés, en rapport avec la sensation d'inconfort lors de la prise alimentaire au cours des premiers mois de vie, mais aussi avec le parcours néonatal hospitalier qui peut s'avérer difficile.

Par ailleurs, les enfants atteints par ce syndrome peuvent présenter des anomalies laryngées telles qu'une sténose laryngée ou une laryngomalacie. Le stridor qui en résulte est donc, à double titre, un élément d'orientation. Il peut également s'agir de malformations laryngées à type de palmure ou de fente.

Enfin, l'hypotonie présente dans les premières années de vie peut contribuer à rendre les prises alimentaires fastidieuses.

### iv. L'hypoplasie ou agénésie thymique

Elle est retrouvée chez plus de 80% des patients atteints par le SMD22q11 (16). La découverte peut en être fortuite, en cas d'imagerie cardiaque ou thoracique motivée par une autre cause.

L'hypo-agénésie thymique peut être responsable d'une altération de la fonction des lymphocytes T (LT) matures, notamment des LT CD8+, et d'une réduction de leur taux circulant. La lymphopénie T qui en résulte est de sévérité variable, mais reste modérée dans la majeure partie des cas. Dans les formes extrêmes d'alymplocytose T (<1%), il s'agit d'une urgence diagnostique et thérapeutique en raison du déficit immunitaire profond et précoce. Dans d'autres cas, un compte normal ou subnormal de LT peut être observé, y compris chez les patients porteurs d'une apparente hypo-agénésie thymique. Cette observation plaide en faveur de l'existence probable d'un tissu thymique ectopique.

Ce déficit de l'immunité cellulaire explique en partie la susceptibilité aux infections, notamment virales et fongiques, observée en cas de SMD22q11.

Néanmoins, très peu de ces patients présentent des infections opportunistes ou mettant en jeu le pronostic vital. Majoritairement, il s'agit d'infections banales de la sphère ORL ou du tractus respiratoire, également favorisées par les autres anomalies classiquement associées au syndrome (insuffisance vélo-pharyngée en particulier). Le déficit immunitaire se corrige la plupart du temps avec l'âge mais pour un tiers des patients, une immunité déficitaire demeure même à l'âge adulte.

Dans les formes les plus graves avec athymie complète (sans thymus ectopique), on observe non seulement des infections opportunistes, mais aussi des réactions du greffon contre l'hôte, notamment lors des transfusions de globules rouges non irradiés. Le recours à l'allogreffe de thymus peut s'avérer nécessaire dans ces situations.

Par ailleurs, des déficits humoraux associés sont décrits dans des proportions variables selon les études. Ces anomalies sont attribuées au déficit primitif en LT, empêchant l'activation thymo-dépendante des lymphocytes B. Les études ont montré des résultats contradictoires mais les déficits humoraux sont de plus en plus reconnus chez les patients porteurs d'un SMD22q11, avec des techniques d'analyse plus performantes ces dernières années (17–19). Il n'y a pas de corrélation entre la sévérité du déficit immunitaire et les autres signes cliniques présents dans ce syndrome (17).

#### v. La dysmorphie

La dysmorphie peut s'avérer discrète à cette période, essentiellement caractérisée par une réthronathie, une micrognathie, une microstomie et des lèvres fines. Les fentes palpébrales sont étroites et les oreilles bas implantées avec anomalies de forme des hélix.

#### vi. Les autres signes

Tous les signes visibles aux échographies anténatales peuvent également être découverts de façon plus ou moins fortuite dans la période néonatale ou de la petite enfance. En particulier, les malformations rénales telles qu'elles ont été décrites précédemment, peuvent être évocatrices.

Ce syndrome peut s'exprimer à travers une multitude de malformations moins fréquentes comme des anomalies du squelette (hémi vertèbres, polydactylies, côtes surnuméraires). Une crâniosténose est présente chez 1% des patients atteints par un SMD22q11. Des malformations digestives ont également été décrites.

#### c. Enfants de plus de 2 ans

Les symptômes conduisant le plus fréquemment au diagnostic à cet âge sont le retard de développement psychomoteur associé à un trouble des apprentissages, les troubles neurosensoriels, les infections récurrentes, ainsi que la dysmorphie faciale. Les pathologies endocriniennes et auto-immunes méritent également une attention particulière.

#### i. Le retard de développement psychomoteur

Après la phase d'hypotonie qui peut être observée en période néonatale, on note souvent un décalage des acquisitions motrices principales telles que la marche, qui est acquise aux

alentours de 16 à 18 mois en moyenne, selon les séries (tableau 2, (20)). Les difficultés motrices peuvent être accentuées par des troubles dyspraxiques, eux-mêmes caractérisés par une lenteur et une maladresse dans l'exécution des tâches (12,21).

90% des enfants atteints par le SMD22q11 ont des problèmes variables de langage, allant d'une simple rhinolalie jusqu'à une absence complète de parole, nécessitant un soutien orthophonique précoce. Le développement du langage se fait avec un retard moyen d'environ 2 ans. Il résulte de la combinaison de plusieurs facteurs :

- Les troubles cognitifs
- Les troubles articulatoires et le caractère inintelligible du discours en cas de nasonnement important (insuffisance vélo-palatine)
- Le déficit auditif, notamment en cas d'otites séro-muqueuses récurrentes ou chroniques

Entre 12 et 24 mois	Entre 3 et 6 ans	Entre 7 et 10/12 ans	Dès le début de l'adolescence
<b>Retard léger à modéré dans tous les domaines du développement psycho-moteur :</b>	<b>Retard léger à modéré dans tous les domaines du développement psycho-moteur :</b>	<b>Importante variabilité dans le développement cognitif</b>	<b>Divergence de trajectoire évolutive sur le plan cognitif.</b>
-Motricités fine et globale -Cognition -Langage	-Motricités fine et globale -Cognition (retard de développement, difficultés dans les champs logico-mathématiques et visuo-spatiaux) -Langage	Moyenne de QI autour de 70 avec profils cognitifs différents selon les sous-groupes.  Divergence de trajectoire évolutive sur le plan cognitif.	-QI relativement stable -Majoration du déficit cognitif -Déclin cognitif  -Déclin sur le plan du langage >> psychose

**Tableau 2 : Profil de développement psycho-moteur en fonction de l'âge dans le syndrome microdélétionnel 22q11.2. (22).**

ii. Les difficultés d'apprentissage

Le quotient intellectuel (QI) est variable chez les enfants et les adolescents porteurs du SMD22q11 et suit une distribution normale (semblable à celle du QI dans la population générale), décalée vers la gauche d'environ 30 points par rapport à celle de la population générale. La moyenne se situe entre 70 et 75, avec environ 55% des patients dont l'intelligence est considérée comme borderline à normale ( $84 > QI > 70$ ). Un tiers des patients ont une déficience intellectuelle légère (QI 55-69). Seule une minorité de patients (environ 10%) est concernée par un déficit intellectuel modéré à sévère (QI inférieur à 55 et 35 respectivement). Les difficultés d'apprentissage sont très fréquentes dans le cadre de ce syndrome, et le chiffre de QI n'en est pas forcément le reflet strict.

Plusieurs explications ont été proposées pour expliquer ces différences, le caractère hérité de la délétion étant notamment associé dans une étude à des QI significativement plus bas. Il n'en demeure pas moins que l'importance de la part environnementale reste à déterminer.

On constate lors de l'analyse des profils cognitifs que le QI verbal est supérieur d'environ 6 points par rapport au QI performance (compétences visuelles/visuo-spatiales) (19,20,23,24). Cela contraste avec le retard d'acquisition de la parole et du langage observé pour la plupart de ces enfants. Cette tendance est moins fréquente après l'adolescence. L'hypothèse neurodéveloppementale la plus étudiée serait une perturbation des processus de traitement de l'information spatiale et temporelle, ce qui place l'attention visuo-spatiale et le raisonnement non verbal au cœur du déficit observé. Cela explique en particulier les difficultés rencontrées dans le domaine logico-mathématique (25), qui pourraient de plus être sous-tendues par un substrat anatomique désormais bien identifié sur les IRM fonctionnelles au niveau du cortex fronto-pariétal (26,27). La résolution de problèmes au sens large est encore rendue plus ardue par les troubles des fonctions exécutives et de la mémoire visuelle à court terme présents chez ces patients (23,27,28). Les fonctions exécutives sont en effet mises en jeu dans l'évaluation et la planification de tâches nouvelles. Cependant, certains domaines cognitifs semblent constituer des points forts du développement : les compétences verbales, la compréhension des mots, la mémorisation d'informations verbales simples, la lecture (2).

Les profils neurocognitif et neuropsychiatrique semblent évolutifs au cours de la vie chez les patients, rendant compte de l'interaction entre les gènes et l'environnement. En effet, la déficience intellectuelle sévère, non classique chez l'enfant ou l'adolescent (hors cause associée comme une anoxie cérébrale en raison d'un bas débit d'origine cardiaque ou encore une micropolygyrie), est plus fréquente chez l'adulte (22,29–31). D'autres études suggèrent en fait que le diagnostic de SMD22q11 pourrait être sous-estimé au sein de cette population (19,32).

Plusieurs études ont montré une corrélation négative entre l'âge et l'estimation du QI, en particulier du QI verbal, suggérant un déclin cognitif en vieillissant. La preuve n'a jamais été faite que ce déclin puisse être prédictif de problèmes comportementaux plus précoces. L'hypothèse reste toutefois étudiée dans la mesure où cette trajectoire évolutive est également rapportée dans la population générale, le déclin cognitif précédant les troubles psychotiques. A l'heure actuelle, il semble que les patients souffrant d'un SMD22q11 aient un parcours évolutif unique (30,33,34).

Ces données soulignent l'importance de réévaluer continuellement les besoins de ces patients concernant leurs apprentissages, afin de s'adapter précocement aux modifications de leurs profils cognitif et psychiatrique.

### iii. Les pathologies neuropsychiatriques

Les déficits d'attention sont une des difficultés majeures rencontrées dans ce syndrome (19,35). Ils concernent environ 50% des patients en âge scolaire. Le plus souvent, il n'y a pas d'hyperactivité associée, ce qui rend le repérage de ce trouble plus difficile pour l'entourage. Cela contribue évidemment aux difficultés d'apprentissage de ces enfants et adolescents,

d'autant plus que ces difficultés peuvent se poursuivre dans le temps, y compris à l'âge adulte.

Certaines publications suggèrent une augmentation des anomalies du spectre autistique au sein de la population de patients porteurs de SMD22q11 (36). Le risque global est estimé entre 15 et 50%. La grande variabilité de fréquence des troubles autistiques dans les différentes études tient surtout aux méthodes d'évaluation. Les difficultés de fonctionnement social peuvent contribuer à évoquer le diagnostic d'autisme à tort et ce sujet reste source de débat au sein de la communauté médicale.

#### iv. Les troubles neurosensoriels

Une perte d'audition peut survenir par différents mécanismes (37) :

- La surdité de transmission est une conséquence possible de la présence d'une otite séro-muqueuse chronique entraînant une perte auditive et faisant le lit des otites moyennes aiguës répétées. Elle est la première cause de déficience auditive chez les patients porteurs du SMD22q11. (75%) (2)
- La surdité de perception concerne une minorité de patients : la dilatation du vestibule et du canal semi-circulaire latéral est la malformation de l'oreille interne la plus fréquente, bien qu'elle n'ait pas de spécificité. Dans un contexte clinique évocateur, elle peut faire suspecter ce diagnostic. La présence de cette anomalie n'est pas corrélée à la perte auditive, mais elle peut témoigner d'un risque de surdité progressive. Ainsi, une surveillance auditive régulière peut être indiquée chez ces enfants (38).
- Le déficit immunitaire favorise les infections répétées de la sphère ORL.

La prévalence de la déficience auditive est estimée à 60% chez les enfants, et reste élevée, autour de 40% dans la population adulte.

Comme pour l'ensemble des autres domaines, les signes ophtalmologiques associés au SMD22q11 sont inconstants et divers. Certains sont la conséquence d'anomalies endocriniennes ou immunologiques. Les anomalies de la calcémie peuvent notamment induire une cataracte précoce. Des anomalies de la réfraction, un strabisme, une amblyopie sont fréquemment rencontrés, alors que les malformations oculaires sont rares (39).

#### v. Les infections récurrentes

Il s'agit dans la plupart des cas d'infections banales des voies aériennes supérieures (notamment ORL) et/ou inférieures. Les infections mettant en jeu le pronostic vital sont plutôt observées dans la période néonatale, lorsque le déficit immunitaire est majeur.

#### vi. La dysmorphie

La dysmorphie faciale est quasiment constante mais parfois discrète, et tend à s'affirmer avec le temps (**photographies 1**). On observe communément à cet âge :

- Un visage long,
- Des oreilles petites, avec anomalie de plicature de l'hélix (lobule hypoplasique voire absent), décollées et carrées, bas implantées,
- Un nez long et étroit avec une pointe bulbeuse et une hypoplasie des ailes, des narines antéversées,

- Des fentes palpébrales étroites mais de longueur normale, avec parfois un blépharophimosis,
- Une microstomie, des lèvres fines et un philtrum court,
- Une micrognathie.
- Un défaut de la qualité de l'émail dentaire.

Les doigts sont classiquement longs et fins.



**Photographies 1**: Dysmorphie faciale chez des enfants porteurs d'une microdélétion 22q11.2 aux différents âges de la vie. ([www.22q.es](http://www.22q.es), <http://www.22q.org/>)

#### vii. Les troubles endocrinologiques

Le risque de dysthyroïdie est majoré dans ce syndrome, le développement de la glande thyroïdienne étant en partie régi par le gène *TBX1*, emporté par la délétion 22q11.2.

Il se manifeste souvent après l'âge de 10 ans. L'hypothyroïdie est plus fréquente que l'hyperthyroïdie, celle-ci étant volontiers associée à l'expression d'une dysimmunité. Il existe cependant peu de données chiffrées sur sa prévalence chez les enfants atteints. Une étude récente cite 20 % d'hypothyroïdie chez l'adulte (6).

Une taille autour de -2DS est fréquente chez les patients porteurs de cette délétion. On estime sa fréquence à 30% dans l'enfance, puis à 10% à l'âge adulte. Celle-ci est rarement associée à un déficit en hormone de croissance, qui doit être traité s'il existe. Des courbes de croissance ont été établies et peuvent servir de référence même si elles ne correspondent pas à la population française. Ces courbes permettent de vérifier si la croissance de l'enfant est conforme à celle des enfants de même âge et de même sexe porteurs de SMD22q11, mais il est également important de suivre leur croissance avec les courbes françaises standards afin d'identifier les patients qui pourraient bénéficier d'un traitement par GH (Growth Hormone) (2).

#### viii. Les pathologies auto-immunes

Des maladies auto-immunes peuvent être associées à des déficits immunitaires T. Elles doivent être recherchées seulement en cas de signes cliniques. Certaines de ces maladies auto-immunes sont plus fréquentes chez les personnes atteintes de SMD22q11 que dans la population générale.

Il existe un sur-risque de polyarthrite rhumatoïde juvénile (fréquence 20 fois supérieure à celle de la population générale), avec un âge d'apparition entre 17 mois et 5 ans (2,40).

Les cytopénies auto-immunes sont classiques, ainsi que le purpura thrombopénique idiopathique (3%). La thrombopénie est parfois constitutionnelle (41,42).

Une association avec la maladie cœliaque a également été décrite (43).

#### ix. Les anomalies dentaires

Elles peuvent concerner la dentition lactéale comme définitive. Il s'agit d'anomalies de l'émail :

- Qualitatives : hypominéralisation en rapport avec une hypocalcémie ou des infections répétées aboutissant à une désintégration de l'émail
- Quantitatives, avec usure prématurée de l'émail

Ces situations conduisent à la formation de caries dentaires précoces, pour lesquelles le sur-risque infectieux doit être considéré, en particulier chez les patients porteurs d'une cardiopathie.

#### d. Adolescence / Age adulte

En grandissant, les phénotypes neurocomportementaux et les pathologies psychiatriques sont l'élément d'orientation clef pour le diagnostic, s'il n'a pas déjà été porté.

### i. Les troubles neurocomportementaux

Le développement relationnel est d'autant plus difficile pour les jeunes porteurs du SMD22q11 qu'il existe un déficit de la cognition sociale, faisant l'objet de plusieurs études récentes. Il peut en partie être expliqué par des troubles dans la reconnaissance des émotions et expressions faciales, empêchant le patient atteint de s'adapter à son environnement social. Cette hypothèse est appuyée par une réduction de l'activité des zones cérébrales impliquées dans les fonctions cognitives sociales (cortex fusiforme, gyrus cingulaire antérieur, cortex préfrontal) en IRM fonctionnelle (44). Les troubles de la cognition sociale constituent une piste pour comprendre la transition psychotique dans ce syndrome (27).

### ii. Les troubles neuropsychiatriques

L'haploinsuffisance concernant les gènes touchés par la microdélétion pourrait provoquer des anomalies de migration du cortex cérébral, des altérations de la neurogénèse et de la synaptogénèse, tout comme cela a pu être démontré pour les autres malformations d'organes (45). Cela conforte l'hypothèse selon laquelle le SMD22q11 est, entre autre, une pathologie génétique du développement cérébral.

Le SMD22q11 est aujourd'hui reconnu comme l'un des facteurs génétiques de risque les plus forts dans le développement de psychoses puisqu'elles affectent environ 60% des patients concernés, avec différents degrés de sévérité. Le risque relatif est en effet augmenté de 25 à 30 fois, faisant de cette maladie rare un modèle génétiquement homogène pour tenter de comprendre les mécanismes de mise en place des psychoses (27,29,45,46). De plus, certaines études suggèrent que l'entrée dans la psychose survient plus précocement que dans la population générale, en moyenne aux alentours de 18 ans (27).

La schizophrénie est une maladie complexe dont le modèle physiopathologique actuellement reconnu est celui d'une interaction gène-environnement. La région 22q est identifiée comme fréquemment en lien avec cette pathologie (19,47). Le diagnostic formel de schizophrénie ou troubles schizo-affectifs est posé chez 5 à 10% des adolescents et 25 à 40% des adultes porteurs du SMD22q11 (19,27,32).

Les troubles anxieux sont fréquemment observés, à tous les âges de la vie (40 à 76% pendant l'enfance et l'adolescence). Ils ont de multiples intrications avec les autres symptômes psychiatriques ou somatiques présentés par ces patients. Leur caractère prédictif de l'apparition ultérieure d'un trouble psychotique est encore débattu mais doit pousser à la vigilance (27,32).

Enfin, plusieurs études suggèrent que les patients porteurs d'un SMD22q11 ont un sur-risque de développer une maladie de Parkinson, et ce de façon précoce (48–51).

### iii. Immunologie et auto-immunité

Si l'immunité des enfants a tendance à s'améliorer avec l'âge, on peut toutefois observer à l'âge adulte une perturbation de l'homéostasie périphérique cellulaire T mise en cause dans le développement de maladies auto-immunes (16). Ainsi, arthrites, cytopénies auto-immunes et hypothyroïdie doivent être recherchées systématiquement en cas de signes d'appel cliniques.

## **2. Évolution clinique du syndrome**

Il existe une évolutivité des signes cliniques dans le temps, tant sur les versants somatique que psychique. Cela est particulièrement documenté sur le plan dysmorphologique. Des travaux novateurs de modélisation informatique ont permis d'illustrer l'évolution des caractéristiques faciales selon l'âge des patients, pouvant permettre une meilleure reconnaissance de cette dysmorphie par les soignants.

## **3. Pathogénèse**

### **a. La microdélétion**

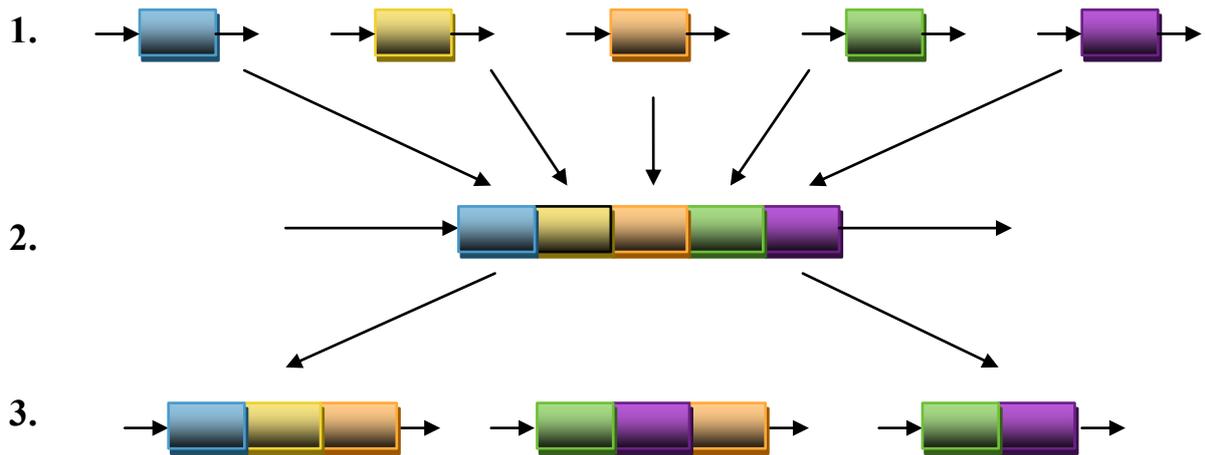
Le chromosome 22 est un chromosome de type acrocentrique. Il est le deuxième plus petit chromosome de l'être humain. Il porte 1.6% du génome. La région 11.2 (région 1, bande 1, sous bande 2) de son bras long (q) est le siège d'une instabilité génomique favorisant les réarrangements chromosomiques tels que les délétions. Même si différentes tailles de délétion ont été identifiées chez les patients porteurs de ce syndrome, il s'agit toujours de microdélétions : 3 Mb dans 90% des cas et 1.5 Mb dans 7% des cas (1). Des délétions atypiques plus distales ont également été décrites, de même que des mutations ponctuelles du gène *TBX1*, responsables d'un phénotype proche du SMD22q11. Ces mutations ne sont pas considérées dans ce travail.

### **b. Les LCR (Low-Copy Repeats)**

La survenue *de novo* et le taux de délétion élevé dans la population générale suggèrent la présence d'un facteur favorisant du phénomène, qui est aujourd'hui identifié.

En effet, la sous bande 22q11.2 est le siège d'un type de répétition particulier appelé LCR, ou encore « duplicons », qui la rend instable (**figures 1 et 3**). Les LCR sont des segments d'ADN, présents en plus d'une copie dans le génome et qui présentent une identité de séquence importante. L'homologie de séquence est le substrat de recombinaisons homologues non alléliques, c'est-à-dire d'un brassage génétique (**figure 2**).

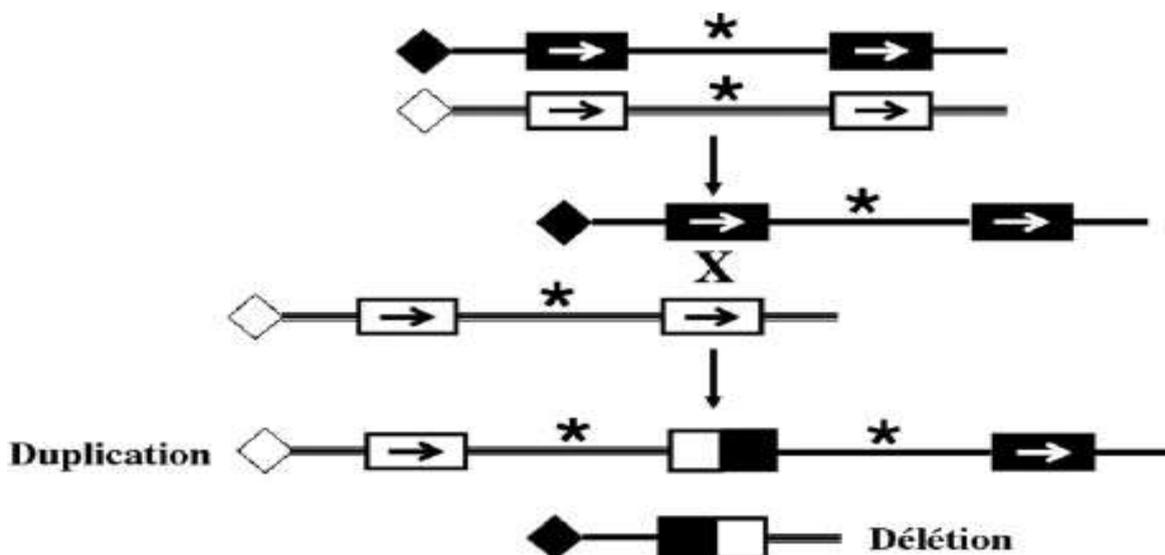
Ce mécanisme aboutit à une délétion ou une duplication du segment intermédiaire avec une fréquence théoriquement égale. Il existe en pratique une sur-représentation des délétions. Cela pourrait s'expliquer par un retentissement moindre sur le phénotype en cas de microduplication, conduisant à méconnaître ce diagnostic (52–54). La microdélétion 22q11 est engendrée par 8 LCR de grande taille (300kb) avec une identité de séquence de 99.7%, et représentant 11% de la totalité de la région. Ces différents facteurs entraînent un risque accru d'échanges anormaux, expliquant la récurrence de cette microdélétion (55, **Figure 3**).



**Figure 1:** Mécanisme en 2 étapes proposé pour expliquer la formation de répétitions segmentaires (55).

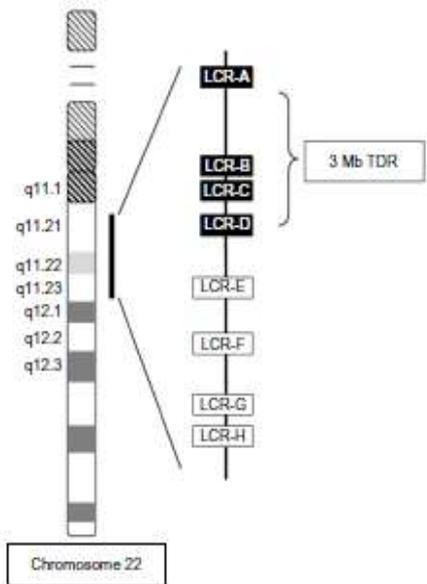
**Étape 1 : de 1 à 2 :** Les segments génomiques dupliqués à partir de différents chromosomes s'accumulent au niveau d'un site accepteur où ils forment une mosaïque de séquences dupliquées.

**Étape 2 : de 2 à 3 :** Puis, au cours de l'évolution des primates, ces blocs sont eux-mêmes dupliqués et transposés au niveau d'autres régions où ils seront retrouvés sous une forme plus ou moins remaniée.



**Figure 2:** Mécanisme de recombinaison homologue non allélique (56).

Crossing-over entre des séquences homologues (LCR) mais non alléliques, distantes de moins de 5 Mb, et qui se sont alignées pendant la mitose ou la méiose en raison de leur forte homologie de séquence (mésalignement), entraînant une délétion ou une duplication du segment intermédiaire.



**Figure 3 :** Vue schématique de la position des LCR sur le chromosome 22 et de la délétion typique de 3Mb (Typical Deleted Region), résultant d'un crossing over LCR-A-LCR-D.

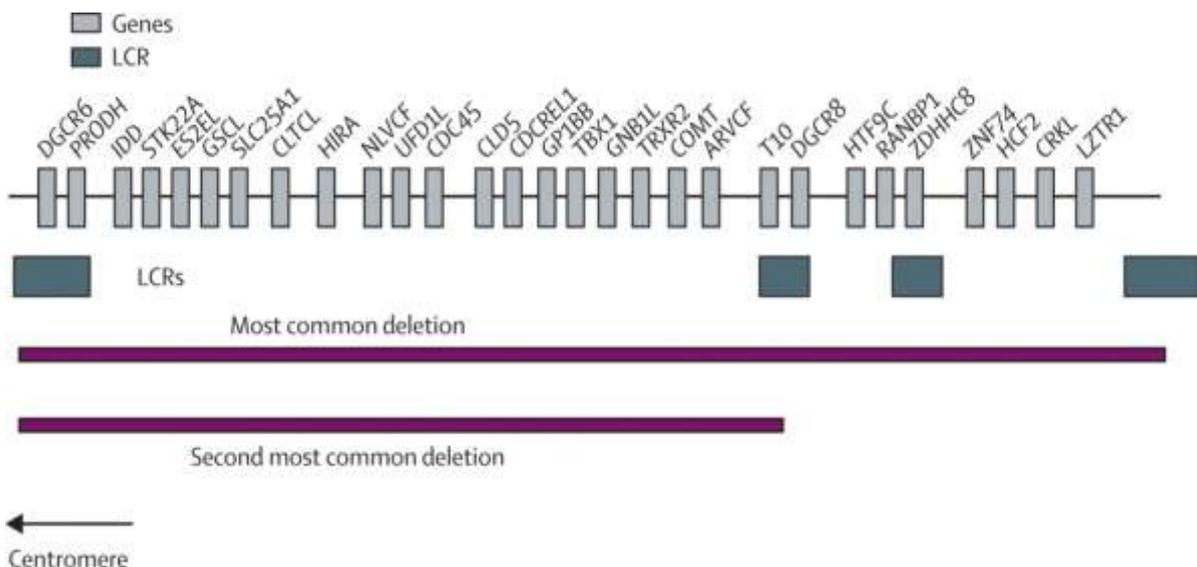
La délétion de 1.5 Mb concerne un crossing-over LCR-A-LCR-B ou LCR-A-LCR-C, se limitant à la moitié centromérique de la grande délétion.

#### 4. Relation génotype-phénotype

Il n'existe aucune relation entre la taille de la délétion et le phénotype observé.

Les délétions de 1.5 à 3 Mb emportent de 30 à 60 allèles, de gènes dont la plupart n'ont pas encore été bien caractérisés sur le plan fonctionnel (**figure 4**). Le SMD22q11 est un syndrome des gènes contigus, dont les facteurs de modification de la sévérité phénotypique sont encore inconnus.

Il est établi que l'haplo insuffisance des gènes impliqués compromet notamment la morphogénèse précoce (1), en perturbant la migration et/ou la différenciation des cellules de la crête neurale.



**Figure 4:** Gènes présents dans la région typiquement délétée (57)

#### a. Le gène *TBX1*

Les signes cliniques rencontrés dans le SMD22q11 sont majoritairement dus à des anomalies de développement de l'appareil pharyngé. Plusieurs études basées sur des délétions ciblées chez la souris font émerger le gène *TBX1* comme gène candidat des phénotypes ORL et cardio-vasculaire du SMD22q11.

*TBX1* appartient à une famille de facteurs de transcription qui partagent un domaine protéique de liaison à l'ADN appelé boîte T. Les gènes contenant cette boîte T s'expriment de façon très contrôlée et spécifique au cours de l'embryogénèse, régulant la prolifération et la différenciation de nombreuses cellules progénitrices durant l'organogénèse.

L'observation de modèles murins génétiquement modifiés a permis d'établir que l'inactivation de l'un des allèles de *TBX1* entraîne des anomalies de développement caractéristiques (58) :

- Anomalies cardio-vasculaires, par développement défectueux des artères du 4<sup>e</sup> arc pharyngien.
- Hypoplasies thymique et des glandes parathyroïdes, par atteinte de la 3<sup>e</sup> poche branchiale entoblastique.
- Fentes palatines, par défaut du processus de fusion entre palais primaire et secondaire
- Troubles de l'odontogénèse, par dysrégulation de la prolifération, de la différenciation et de la maturation des améloblastes.

Néanmoins, la variabilité phénotypique observée dans le SMD22q11 chez l'Homme plaide en faveur de l'existence de co-facteurs génétiques, modulant l'expression phénotypique de *TBX1*. Les modulateurs n'ont pas été identifiés, et le mécanisme exact demeure inexpliqué.

#### b. Les autres gènes

Les enzymes COMT (Catechol-O-Methyl Transferase) et PRODH (Proline Déhydrogénase) sont responsables de la dégradation des catécholamines et de la proline. Leurs gènes sont contenus dans la région 22q11.2. Certaines études suggèrent leur implication dans les troubles psychiatriques et neurocomportementaux du SMD22q11(59). D'autres gènes ont aussi une implication possible dans la pathologie psychiatrique : la guanine nucléotide binding protein (G protein) et la bêta-polypeptide 1-like (*GNB1L*).

L'haplo insuffisance des gènes *SMARCB1* et *GPIBB* est proposée pour expliquer respectivement la présence de tumeurs, et la thrombopénie modérée parfois observées dans le tableau (60).

L'étude de patients porteurs de délétions atypiques épargnant le gène *TBX1* mais emportant le gène *CRKL*, associée aux données des études animales, suggèrent que *CRKL* est impliqué dans les anomalies du développement crânio-facial (61).

## **5. Mécanismes de transmission et diagnostic prénatal**

La microdélétion 22q11.2 survient *de novo* dans 80 à 90% des cas, sans qu'aucun des 2 parents ne la transmette. Dans les autres cas l'affection est transmise sur le mode autosomique dominant. L'origine maternelle de la délétion est établie dans 56% des cas. Il n'y a pas d'effet d'âge parental observé dans cette transmission.

Dans de rares cas, il existe une récurrence de la pathologie au sein d'une même fratrie, alors qu'aucun des deux parents n'est porteur de la mutation. Ces observations démontrent que le mécanisme de mosaïque germinale existe dans le SMD22q11. On parle de mosaïque germinale lorsque la délétion apparaît tardivement dans l'embryogenèse, au cours du développement fœtal des gonades. La délétion est uniquement présente dans les gamètes. La recherche de délétion chez les parents se faisant sur l'ADN leucocytaire, l'anomalie n'est donc pas détectée. Compte-tenu de ce mécanisme restant impossible à exclure pour un couple non porteur de la délétion au niveau lymphocytaire, le risque de récurrence au sein d'une même fratrie est évalué de l'ordre de 1%. Ainsi, il est possible de proposer un diagnostic prénatal pour tout couple qui le sollicite, et ayant déjà un enfant porteur d'une délétion 22q11.2. Celui-ci peut être effectué par amniocentèse ou plus précocement, par biopsie du trophoblaste. La grande diversité d'expression phénotypique de ce syndrome pose le problème éthique de la demande d'interruption médicale de grossesse au titre de ce diagnostic. En l'état actuel des connaissances, celle-ci reste le plus souvent acceptée par les centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN) (2).

## **6. Epidémiologie**

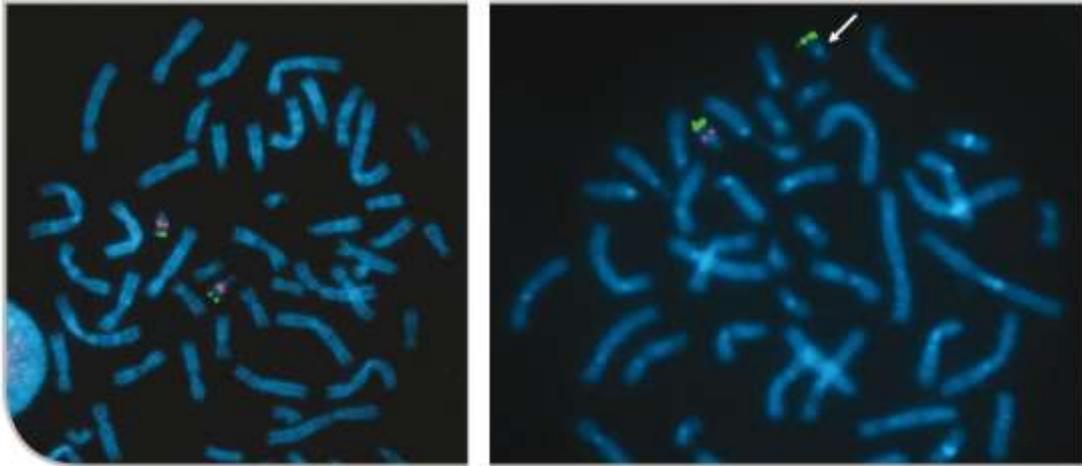
On note une prévalence plus élevée de cette affection dans la population hispanique. Les patients des deux sexes sont touchés indifféremment.

## **7. Diagnostic**

De taille inférieure à 5 Mb, les microdélétions échappent au niveau de résolution du caryotype. En effet, le caryotype standard (400/550 bandes) permet de dépister des remaniements chromosomiques de 5 à 10 Mb, alors que le caryotype haute résolution (850 bandes) détecte des remaniements de 3 à 5 Mb, restant cependant insuffisant pour le diagnostic de microdélétion 22q11.2. Il est donc important de reconsidérer ce diagnostic lorsque le phénotype d'un patient est évocateur et que seul un caryotype a été réalisé.

### **a. Technique FISH (Fluorescence In Situ Hybridization)**

La FISH est une technique de cytogénétique ciblée. De réalisation simple et peu onéreuse, il s'agit de l'une des techniques les plus fréquemment utilisées lorsque le diagnostic est suspecté. Elle consiste à marquer par fluorescence une sonde oligonucléotidique complémentaire de la région 22q11.2 avant de l'hybrider à l'ADN du patient. Chez les individus porteurs de la microdélétion caractéristique, on n'observe un signal fluorescent que sur l'un des deux chromosomes 22, par défaut d'hybridation de la sonde sur le chromosome 22 délété (**figure 5**).



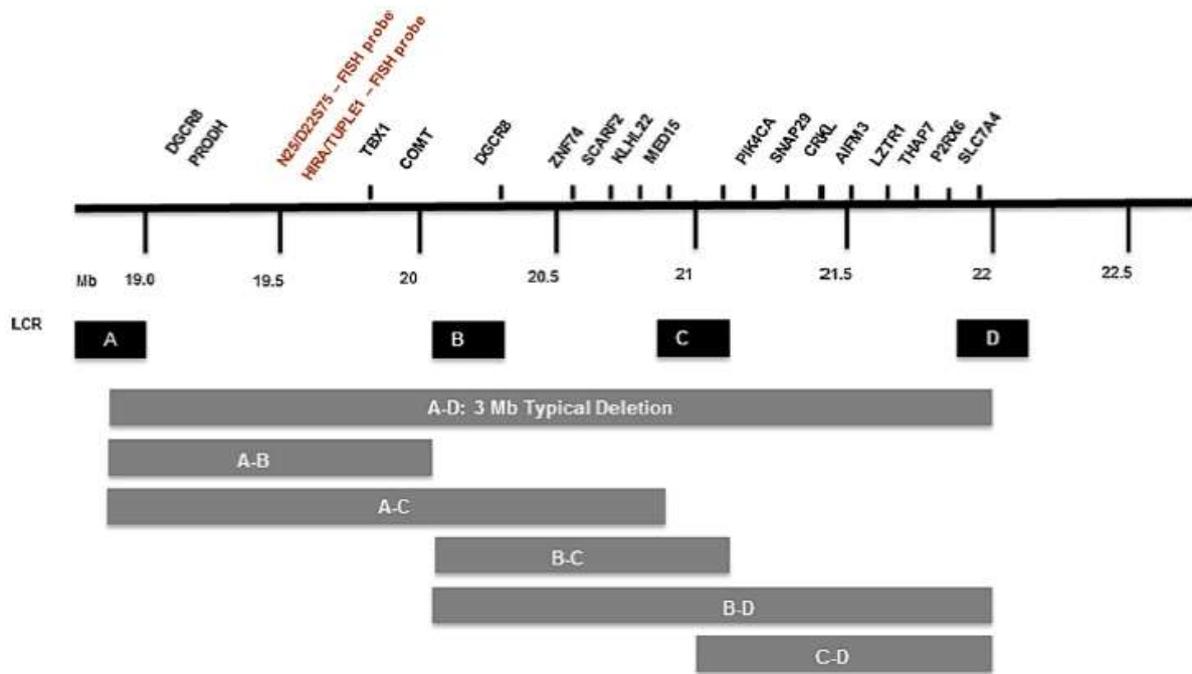
**Figure 5 :** Technique FISH du chromosome 22 humain utilisant une sonde fluorescente verte s'hybridant en 22p (sonde témoin) et une sonde fluorescente rouge s'hybridant en 22q11.2 (locus TUPLE 1).

**A gauche :** Chez un patient non porteur de délétion 22q11.2., la technique FISH permet d'identifier 2 *spots* (signaux de fluorescence) rouges et 2 *spots* verts, un de chaque couleur sur chacun des 2 chromosomes 22.

**A droite :** chez un patient porteur de délétion 22q11.2, la technique FISH permet d'identifier 1 *spot* vert et 1 *spot* rouge sur le chromosome non délété et 1 *spot* vert uniquement sur le chromosome 22 délété.

Un des problèmes de la FISH classique est qu'elle est normale pour certains patients présentant pourtant une symptomatologie clinique typique. Dans la plupart des laboratoires, la sonde utilisée cible le gène *TBX1*. Une délétion de *TBX1* est détectée chez plus de 90% des patients avec un phénotype évocateur. Néanmoins, un résultat négatif par FISH n'exclut pas nécessairement un diagnostic chez des patients qui auraient des délétions plus petites ou atypiques.

Ces délétions atypiques sont situées en dehors de la zone couverte par les sondes s'hybridant sur les locus TUPLE 1 ou N25 dans la région 22q11.2 (**figure 6**). La FISH 22q11 est donc normale. Alors, d'autres examens, tels la CGH-array ou la MLPA peuvent redresser le diagnostic cytogénétique erroné.



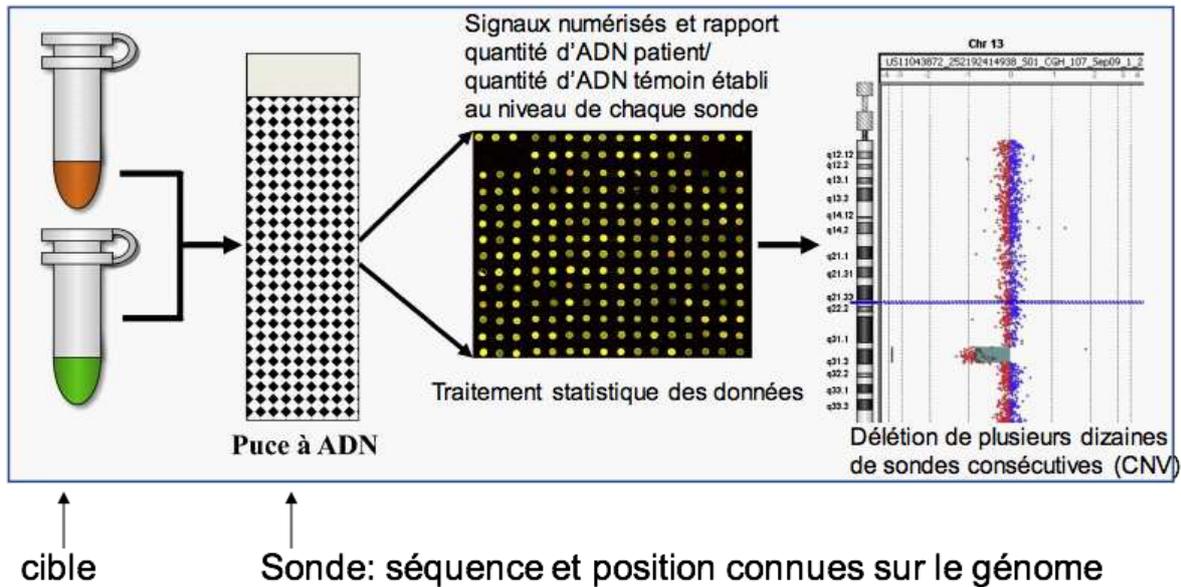
**Figure 6 :** Représentation des LCR dans la région 22q11.2 et de la zone d'hybridation des sondes FISH. Seule la délétion A-D est typique. Pour toutes les délétions qui ne concernent pas A-B (zone couverte les sondes FISH), la technique FISH ne permettra pas la détection d'une microdélétion 22q11.2.

#### b. CGH-Array

Contrairement à la FISH, il s'agit d'une technique de cytogénétique pangénomique. La CGH-array (ou ACPA : Analyse Chromosomique sur Puce à ADN) permet de détecter des variations de nombre de copies de matériel génétique ou CNV (Copy Number Variant) sur l'ensemble du génome en comparant la quantité de matériel chromosomique entre l'ADN du patient et un ADN témoin. Le terme de CNV a été initialement introduit pour désigner un segment d'ADN de taille supérieure à 1kb dont le nombre de copies varie par rapport à un génome de référence. Actuellement ce terme est utilisé pour désigner toute variation quantitative du génome, incluant aussi bien des répétitions en tandem que des délétions ou des duplications.

Si un SMD22q11 est fortement suspecté alors que la FISH spécifique est négative, la CGH-array, tout comme la MLPA, peuvent permettre de redresser un certain nombre de diagnostics, en cas de délétions atypiques.

Par ailleurs, une étude récente sur des fœtus atteints de cardiopathies cono-troncales a montré qu'une délétion ou une duplication isolée de petite taille du gène *TBX1* était associée à cette malformation. Si la CGH-array a pu mettre en évidence ces anomalies quantitatives, la FISH 22q11.2 était négative, tant pour la duplication que pour la délétion observées. Aucune autre malformation associée au SMD22q11 n'a été identifiée à l'autopsie, et aucune mutation ponctuelle n'a été identifiée par le screening du gène *TBX1* (62).



**Figure 7: Image d'une délétion 22q11.2 en CGH-array.** Déviation vers la gauche par rapport à la ligne de base pour une dizaine de sondes consécutives (points rouges) signant un CNV de type délétion, situé dans la région 22q11.

#### c. MLPA

A l'instar de la FISH, il s'agit d'une technique de cytogénétique ciblée.

Son principe repose sur l'amplification simultanée par PCR de différentes sondes hybridées aux séquences d'intérêt du génome. L'intensité de fluorescence des zones amplifiées par PCR reflète le nombre de séquences présentes initialement. La quantification génomique repose alors sur la comparaison de l'intensité de fluorescence de chacun des amplicons du patient à celles obtenues chez un ou plusieurs individus de contrôle.

Après séparation électrophorétique, les résultats sont exprimés sous forme de pics. Une différence relative de la hauteur ou surface d'un pic indique une variation du nombre de copie de la séquence cible. Un ratio est calculé (pic du patient/pic du témoin), montrant un résultat à 0.5 dans le cadre d'une délétion.

Cette technique est utilisée pour compléter la FISH si celle-ci est négative en dépit d'un phénotype très évocateur puisqu'elle permet de mettre en évidence des délétions plus proximales ou plus distales par rapport aux régions étudiées par les sondes FISH.

Enfin, la technique MLPA permet de déterminer la taille de la délétion.

#### d. D'autres cadres diagnostiques

Des mutations ponctuelles de *TBX1* ont été décrites chez un petit nombre de patients porteurs de cardiopathies cono-troncales isolées (1(63,64).

Ce type de mutations ne peut être mis en évidence par les techniques habituellement utilisées dans le diagnostic de SMD22q11 et nécessite un screening spécifique du gène *TBX1*.

## **II. Objectifs du travail de thèse**

A notre connaissance, au début de notre travail, il n'existait pas d'étude retraçant le parcours de santé, médical et médico-social, des patients porteurs d'un SMD22q11 avant que le diagnostic génétique ne soit porté.

La description de la cohorte de patients pourra permettre de dégager les signes cliniques principaux ayant mené au diagnostic en fonction des périodes de la vie et de sensibiliser au diagnostic de ces patients par les différents acteurs de santé impliqués dans leur parcours, et ce afin de les orienter le plus précocement possible vers le médecin généticien clinicien.

## I. Introduction

Le syndrome de microdélétion 22q11.2 (SMD22q11) est le microremaniement chromosomique le plus fréquent dans l'espèce humaine. En France, 15000 personnes seraient atteintes de SMD22q11 dont plus de la moitié sont dans l'ignorance de ce diagnostic.

Plus de 180 symptômes sont décrits dans le SMD22q11, aucun n'étant pathognomonique. Dans la période anténatale, la découverte de malformations fœtales peut conduire à proposer un diagnostic prénatal (DPN) de délétion 22q11.2. Le PNDS de 2015 (1) recommande ce DPN en cas de fente labiale et/ou palatine, bien que leur visualisation soit difficile en échographie (2), ou en cas de cardiopathie cono-troncale.

En période néonatale et jusqu'à l'âge de 2 ans, les cardiopathies, en particulier cono-troncales, sont les signes les plus classiques. Elles touchent 1% de la population générale, mais 40 à 75% des patients porteurs de SMD22q11. (3). La tétralogie de Fallot est l'anomalie la plus fréquente, et l'interruption de l'arche aortique de type B est la plus spécifique (3). L'hypocalcémie est courante, relevée dans 16 à 70% des cas. Elle peut aussi se manifester plus tardivement, notamment lors des périodes de stress (4). L'insuffisance vélo-pharyngée est présente chez 32 à 92% des patients atteints (5), alors que 12,5 à 30% des patients présentant une insuffisance vélo-pharyngée sont porteurs d'un SMD22q11 (6). Les difficultés alimentaires sont d'origine plurifactorielle (fentes, reflux gastro-oesophagien, hypotonie néonatale). L'hypo ou agénésie thymique concerne plus de 80% de ces patients (7). La sévérité de la lymphopénie T est variable.

Chez les enfants de plus de 2 ans, les signes neurodéveloppementaux, et ORL sont au premier plan. Il existe un décalage des acquisitions motrices principales telles que la marche, obtenue vers 16 à 18 mois en moyenne (8). 90% des enfants atteints par le SMD22q11 ont des problèmes de langage, allant d'une simple rhinolalie jusqu'à une absence complète de mot. Le retard moyen est d'environ 2 ans. Le quotient intellectuel (QI) est variable et suit une distribution normale, décalée vers la gauche d'environ 30 points par rapport à celle de la population générale. Le QI moyen se situe entre 70 et 75. Le QI verbal est supérieur d'environ 6 points par rapport au QI performance (8). Enfin, plusieurs études décrivent une corrélation négative entre l'âge et le QI, suggérant un déclin cognitif en vieillissant (9). Les déficits d'attention isolés concernent 50% des enfants en âge scolaire (10). Une perte d'audition peut survenir par différents mécanismes (11) : surdité de transmission suite à une otite séro-muqueuse chronique (75%), alors que la surdité de perception est minoritaire. Enfin, le déficit immunitaire favorise les infections ORL répétées. La prévalence de la déficience auditive est estimée à 60% chez les enfants et 40% chez les adultes. La dysmorphie faciale est presque constante, parfois discrète, et s'affirme avec le temps. Les troubles endocriniens comportent les dysthyroïdies et une petite taille autour de -2DS chez 30% des enfants et 10% des adultes. Des courbes de croissance spécifiques ont été établies (1). Les pathologies auto-immunes,

comme la polyarthrite rhumatoïde juvénile et les cytopénies, méritent une attention particulière.

A l'adolescence et l'âge adulte, les phénotypes neurocomportementaux et les pathologies psychiatriques sont l'élément d'orientation clef pour le diagnostic. Le développement relationnel est difficile s'il existe un déficit de la cognition sociale. Il peut en partie être expliqué par des troubles dans la reconnaissance des émotions et expressions faciales (12). Le SMD22q11 est aujourd'hui reconnu comme l'un des facteurs génétiques de risque les plus forts dans le développement de psychoses, affectant environ 60% des patients concernés, avec différents degrés de sévérité. Le risque relatif est augmenté de 25 à 30 fois, faisant de cette maladie un modèle génétiquement homogène pour comprendre les mécanismes de mise en place des psychoses (13). Le diagnostic de schizophrénie ou troubles schizo-affectifs est posé chez 5 à 10% des adolescents et 25 à 40% des adultes atteints (13,14). Les troubles anxieux sont fréquents, à tout moment de la vie (40 à 76%).

La région 11.2 du bras long (q) du chromosome 22 est le siège d'une instabilité génomique favorisant les réarrangements chromosomiques tels que les microdélétions, d'une taille de 3 Mb dans 90% des cas et de 1.5 Mb dans 7% des cas. Ceci s'explique par la présence dans cette région de répétitions particulières, appelées LCR (*Low Copy Repeats*). La microdélétion 22q11 est engendrée par 8 LCR de grande taille (300kb), segments d'ADN avec une identité de séquence de 99.7%, et représentant 11% de la totalité de la région. Cela entraîne un risque accru d'échanges anormaux, expliquant la récurrence de cette microdélétion et le mécanisme *de novo*.

Il n'y a pas de relation entre la taille de la délétion et le phénotype. La délétion emporte 30 à 60 allèles de gènes dont la plupart n'ont pas été complètement caractérisés sur le plan fonctionnel. Plusieurs études font émerger le gène *TBX1* comme candidat des phénotypes ORL et cardio-vasculaire du syndrome (15). Les enzymes COMT (Catechol-O-Methyl Transférase) et PRODH (Proline Déhydrogénase) interviendraient dans les troubles psychiatriques et neurocomportementaux (16), de même que la *guanine nucléotide binding protein* (G protein) et la bêta-polypeptide 1-like (*GNB1L*). *CRKL* serait quant à lui impliqué dans les anomalies du développement crânio-facial (17).

La microdélétion 22q11.2 survient *de novo* dans 80 à 90% des cas. Sinon, l'affection est transmise sur le mode autosomique dominant, héritée de la mère dans 56% des cas. Rarement, il existe une récurrence de la pathologie au sein d'une même fratrie (1%), appuyant l'existence d'un mosaïcisme germlinal dans cette pathologie. Un DPN peut donc être proposé mais l'hétérogénéité clinique majeure pose le problème éthique de la demande d'interruption médicale de grossesse.

De taille inférieure à 5 Mb, la microdélétion 22q11.2 classique échappe au niveau de résolution du caryotype. La FISH (*Fluorescence In Situ Hybridization*) est de réalisation simple et peu onéreuse. Néanmoins, sa normalité n'exclut pas le diagnostic chez des patients qui auraient des délétions plus petites ou atypiques. Alors, une analyse par CGH-array

(Hybridation Génomique Comparative sur micro-réseau d'ADN) ou MLPA (*Multiplex Ligation-dependant Probe Amplification*) peut être demandée en complément.

L'objectif de l'étude était d'analyser le parcours de santé, médical et médico-social, des patients porteurs d'un SMD22q11 avant que le diagnostic génétique ne soit porté.

## **II. Matériel et méthodes**

### **1. Critères d'inclusion**

Etaient inclus tous les patients pour lesquels un diagnostic de microdélétion 22q11.2 avait été porté par le laboratoire de génétique du CHRU de Nancy entre le 01/01/2000 et le 31/12/2015.

Un consentement signé a été obtenu des patients majeurs ou de leurs tuteurs légaux s'ils étaient mineurs ou majeurs dépendants de mesure de protection judiciaire (**Annexes 1 et 2**).

Ont été exclus de l'étude : les patients porteurs d'une autre anomalie génétique délétère associée, ceux dont le diagnostic a été porté dans la période anténatale, ceux dont le diagnostic initial a été fait dans un autre centre, ceux non porteurs de la délétion typique.

### **2. Méthodes de diagnostic au laboratoire de génétique du CHRU de Nancy**

Concernant la FISH, la sonde utilisée est celle commercialisée par la société Cytocell® ciblant le locus TUPLE 1 dans la région 22q11. Il s'agit de la technique de référence dans notre laboratoire, la MLPA n'étant pas utilisée.

La CGH-Array était parfois réalisée de première intention, par puces Oligo-Array Agilent® (105K jusqu'en 2008, 244K en 2009 puis 180K depuis 2010). L'ADN du patient marqué par fluorochrome est hybridé contre un ADN témoin de même sexe. Les variations du nombre de copies (CNV : *Copy Number Variation*) sont prises en compte lorsqu'il existe une déviation homogène d'au moins trois sondes adjacentes par rapport à la ligne de base (méthode ADM2, algorithme du logiciel Cytogenomics®).

Pour déterminer si ces remaniements ont été décrits auparavant dans des populations témoins asymptomatiques, nous utilisons la base de données DGV® (*Data Base of Genomic Variant*). L'étude de l'ADN parental est proposée systématiquement. Lorsque qu'un CNV est hérité de l'un des deux parents, il est à apprécier en fonction des données cliniques du parent concerné.

### **3. Recueil de données**

Seules les données relatives au parcours du patient avant son diagnostic étaient récoltées.

Les caractéristiques démographiques et les signes cliniques de la population étaient recueillis en fonction de leur délai d'apparition habituel au cours de la vie : périodes anté et post-natales, de la période néonatale à 6 mois, de 6 mois à 3 ans, et après 3 ans. Pour les patients dont le diagnostic a été fait plus tardivement, l'intégration en milieux scolaire puis professionnel a également été étudiée.

Le parcours de soin des patients avant l'établissement du diagnostic était défini par : le déroulement de la grossesse, le suivi échographique anténatal, les paramètres de naissance (échelle Audipog), le nombre de consultations effectuées chez le médecin référent par an (médecin généraliste ou pédiatre) entre l'âge de 6 mois et 3 ans, le suivi par un ou plusieurs médecins spécialistes, le suivi paramédical, les examens d'imagerie, les antécédents d'hospitalisation, la spécialité du médecin orientant le patient vers le généticien. Les étapes clefs du développement psychomoteur ont été recueillies. Le retard de développement psychomoteur était défini comme tel : tenue de tête acquise après l'âge de 2 mois, station assise (sans trépied) acquise après 9 mois, marche, continence diurne et premiers mots après l'âge de 24 mois, premières phrases et continence nocturne après l'âge de 36 mois.

Le recueil était rétrospectif. La première étape se faisait via le dossier médical des patients. Dans la deuxième étape, nous avons contacté par téléphone tous les patients majeurs ou les tuteurs légaux des patients mineurs ou sous mesure de protection, pour lesquels nous disposions de coordonnées. Après accord oral, nous leur faisons parvenir : une notice d'information (**Annexes 3 et 5**), et un consentement écrit à signer et renvoyer au médecin investigateur de l'étude (**Annexes 1 et 2**). Nous avons proposé à chaque patient deux modes de recueil : entretien téléphonique direct (avec le patient ou son représentant légal) (**Annexe 4**) ou recueil écrit à partir d'un questionnaire formalisé complété par le patient ou son représentant légal (**Annexe 6**).

#### **4. Encadrements administratif et éthique**

Le protocole de l'étude a été validé par la Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI) du CHRU de Nancy et soumise à l'approbation du Comité de Réflexion Ethique Nancéien Hospitalo-Universitaire (CRENHU) (**Annexe 7**). Le fichier nominatif de l'unité de génétique permettant d'établir une liste de patients par pathologie en fonction des codes Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI), tout comme cette étude, ont fait l'objet d'une déclaration à la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés).

#### **5. Analyses statistiques**

Les variables qualitatives ont été présentées sous forme d'effectifs et de pourcentages (%). Selon leur distribution, les variables quantitatives ont été présentées sous forme de médiane ou de moyenne. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel IBM SPSS V22 (Statistical Package for the Social Sciences).

### **III. Résultats**

35 patients étaient éligibles à l'inclusion. Pour 3 patients, aucune donnée n'était disponible, en dehors du diagnostic génétique (absence de dossier médical et absence de coordonnées téléphoniques). 32 patients ont finalement été inclus dans l'étude. Aucun des patients contacté n'a refusé la participation à l'étude. Nous disposions du dossier médical uniquement, sans

coordonnées téléphoniques, pour 5 patients. Un entretien dirigé téléphonique a été réalisé pour 22 patients, un questionnaire au domicile a été rempli pour 5 patients.

Le *sex ratio* était de 1.

Dans la cohorte, la moyenne d'âge au diagnostic était de 9 ans et 2 mois alors que la médiane était de 2 ans et 11 mois.

La moyenne d'âge au diagnostic chez les patients présentant une seule malformation (n=10) découverte avant 6 mois de vie était de 3 ans et 3 mois, alors que la médiane était de 2 ans et 9 mois. Lorsqu'une cardiopathie était présente dans le tableau clinique (n=16), cette moyenne d'âge au diagnostic diminuait à 2 ans et 4 mois pour une médiane de 41 jours. Si le patient présentait plus d'une malformation (n=9), la moyenne d'âge au diagnostic était alors de 1 an et 3 mois et la médiane était également de 41 jours.

Deux nourrissons de la cohorte sont décédés, à 2 mois et 12 jours pour l'un, dans les suites d'une chirurgie cardiaque, et à 9 mois et 3 jours pour l'autre, en contexte de thrombopathie avec hémorragie cérébrale.

## **1. Données néonatales des patients de la cohorte**

Pour 15 patients, il existait au moins une anomalie lors du suivi échographique anténatal : retard ou infléchissement de croissance intra-utérins (n=5), quantité de liquide amniotique anormale (n=4), anomalie cardiaque (n=4), anomalie rénale (n=2), anomalie des membres (n=1), macrocéphalie (n=1). Pour 5 patients, ces informations n'étaient pas connues. Le déroulement de la grossesse avait été marqué par : une hospitalisation maternelle dans 12 cas, un diabète gestationnel dans 5 cas, une diminution des mouvements actifs fœtaux dans 4 cas, une hypertension artérielle gravidique dans 4 cas, une fièvre maternelle dans 2 cas. 28 patients étaient nés à terme, 2 étaient nés prématurément (35 SA + 5j et 36 SA + 4j). 2 patients avaient un poids de naissance inférieur au 10<sup>e</sup> percentile alors que 12 patients avaient une taille de naissance inférieure au 10<sup>e</sup> percentile, dont 9 ne dépassaient pas le 3<sup>e</sup> percentile. Le score d'Apgar moyen était de 8 à 1 minute et 9 à 5 minutes.

## **2. Avant l'âge de 6 mois**

### **a. Caractéristiques des patients de la cohorte avant l'âge de 6 mois quel que soit leur âge au diagnostic**

14 patients de la cohorte ont été hospitalisés dans le service de néonatalogie, avec une durée moyenne de séjour de 10,73 jours. 7 patients ont nécessité une aide respiratoire (hors salle de naissance) et 6 ont été alimentés par sonde naso-gastrique.

Les signes cliniques rapportés au cours de cette période étaient principalement les malformations et les difficultés alimentaires (**tableau 3**).

	n	%	Effectif total (manquants)
<b>Difficultés alimentaires</b>	20	69	29 (3)
<b>Malformations</b>	20	66,7	30 (2)
Cardiaques	16	53,3	30 (2)
Membres	4	13,3	30 (2)
Thymiques	4	13,3	30 (2)
ORL	3	10	30 (2)
Os (sauf membres)	3	10	30 (2)
Rénales	2	6,7	30 (2)
<b>Souffle cardiaque</b>	19	63,3	30 (2)
<b>Régurgitations nasales</b>	17	60,7	28 (4)
<b>Dysmorphie</b>	14	48,3	29 (3)
<b>Hypocalcémie +/- convulsions</b>	14	48,3	29 (3)
<b>Retard de tenue de tête</b>	9	42,9	21 (11)
<b>Hypotonie</b>	8	28,6	28 (4)

**Tableau 3 : signes cliniques principaux dans la période néonatale et avant l'âge de 6 mois**

Les malformations des membres se répartissaient ainsi : pieds bots bilatéraux (n=2), main botte positionnelle (n=1), arthrogrypose (n=1). On notait 2 cas d'agénésie thymique, et 1 cas d'hypoplasie thymique. Les malformations ORL étaient des fentes labio-palatines (n=2) et un voile du palais court (n=1). Les malformations osseuses étaient représentées par : scoliose (n=1), crâniosténose (n=1), *pectus excavatum* (n=1). Les anomalies rénales étaient des reins polykystiques unilatéraux. Sur les 20 patients présentant une malformation, 10 avaient une atteinte unique, 8 patients étaient porteurs de 2 malformations. 2 patients présentaient au moins 3 atteintes d'organes. Les autres signes cliniques observés de la période néonatale à 6 mois de vie étaient les suivants : anémie (n=3) et lymphopénie, dermatite ou dermite, occlusion digestive, entérocolite nécrosante, voix étouffée, hypoglycémies, et enfin hypertonie, retrouvés chacun chez un patient seulement.

b. Caractéristiques des patients diagnostiqués avant l'âge de 6 mois

11 patients de la cohorte ont été diagnostiqués comme porteurs d'un SMD22q11 avant l'âge de 6 mois.

La totalité avait été hospitalisée dans un service de néonatalogie. Parmi eux, 9 étaient porteurs d'une malformation cardiaque : interruption de l'arche aortique de type B (n=2), tétralogie de Fallot (n=1), Atrésie pulmonaire à septum ouvert (n=2) dont l'une type C, persistance du canal artériel avec CIV (Communication Inter-Ventriculaire) musculaire (n=1), CIV périmembraneuse (n=2), crosse aortique à droite (n=1). Il s'agissait du signe d'appel principal

conduisant à évoquer le diagnostic. 6 patients avaient présenté une hypocalcémie au cours de cette période. Enfin, 4 enfants présentaient ces deux anomalies à la fois.

7 patients étaient décrits comme ayant des difficultés alimentaires, alors que les régurgitations nasales concernaient au moins 3 patients. 2 enfants avaient une hypotonie.

### 3. Entre 6 mois et 3 ans

#### a. Caractéristiques des patients de la cohorte dont le diagnostic n'avait pas été porté avant 6 mois

Le nombre moyen de consultations médicales chez le pédiatre ou le médecin généraliste était de 12,29/an, la médiane se situant à 11,5 consultations/an (3-35 consultations/an). 12 patients avaient déjà sollicité un médecin spécialiste avant 3 ans (**tableau 4**). Ils avaient fait l'objet de 5,6 examens radiologiques en moyenne. La médiane était à 3 imageries avant l'âge de 3 ans. Les infections étaient jugées anormalement fréquentes par les parents pour 12 enfants. Un retard moteur (station assise et retard de marche) était présent chez 4 sujets, tandis qu'un retard de langage était rapporté chez 9 enfants. L'hypotonie et la dysmorphie étaient signalées chez 6 patients. Les autres signes cliniques étaient : anomalies dentaires qualitatives (n=3), anomalies du positionnement ou de la forme des pieds (n=3), occlusions digestives (n=1), troubles de la déglutition (n=1), essoufflement à l'effort dans le cadre d'une cardiopathie non connue (n=1) et *arteria lusoria* (n=1).

	n	%	Effectif total (manquants)
<b>Suivi par un pédiatre</b>	15	50	30 (2)
<b>Suivi par un médecin généraliste</b>	18	58	31 (1)
<b>Cs chez un médecin spécialiste</b>	24	77,4	31 (1)
<b>Kinésithérapeute</b>	15	48,4	31 (1)
<b>Orthophoniste</b>	12	40	30 (2)
<b>Psychomotricien</b>	5	16,7	30 (2)
<b>Psychologue</b>	3	10	30 (2)
<b>Examens radiologiques</b>	27	90	30 (2)
<b>Hospitalisations</b>	17	56,7	30 (2)
<b>Opérations</b>	15	48,4	31 (1)

**Tableau 4 : Parcours de soins des patients avant le diagnostic génétique de SMD22q11.**

#### b. Caractéristiques des patients diagnostiqués entre 6 mois et 3 ans

5 patients de la cohorte ont été diagnostiqués comme porteurs d'un SMD22q11 entre l'âge de 6 mois et de 3 ans.

Parmi eux, 4 patients présentaient une malformation, dont 2 étaient des cardiopathies : crosse aortique à droite (n=1) et ventricule droit à double issue de type I (n=1). Il s'agissait encore du signe d'appel principal pour le diagnostic de SMD22q11. Les deux autres malformations étaient orthopédiques : main botte positionnelle (n=1) et pied creux avec suspicion de dysplasie osseuse associée (n=1). Par ailleurs, 3 patients étaient considérés comme ayant des infections à une fréquence anormalement élevée. Concernant le développement psychomoteur, on notait : retard de tenue de tête (n=3), hypotonie (n=2), retard au maintien de la station assise (n=1), retard à la marche (n=1).

Dans la période néonatale et avant 6 mois, on avait constaté dans ce groupe de 5 patients : hypocalcémie (n=4), régurgitations nasales (n=4), difficultés alimentaires (n=4), hypotonie (n=1). Aucun n'avait été hospitalisé en néonatalogie dès la naissance.

#### 4. Après l'âge de 3 ans

##### a. Caractéristiques des patients de la cohorte non diagnostiqués avant l'âge de 3 ans

Au sein de ce groupe, le signe clinique le plus fréquent était la rhinolalie (n=11). Les anomalies prédominantes faisant évoquer le diagnostic de SMD22q11 étaient variées : ORL (n=4), neurologiques/ neurocomportementales ou difficultés scolaires (n=2), cardiaques (n=1) et respiratoires (n=1).

5 patients étaient porteurs d'une cardiopathie ou d'une particularité anatomique cardiaque, connue avant que le diagnostic ne soit confirmé : *foramen ovale* perméable isolé (n=2), persistance du canal artériel avec CIV musculaire (n=1), CIA (Communication Inter Atriale) *ostium secundum* (n=1), *arteria lusoria* (n=1). La dysmorphie était notée chez 9 patients et les troubles psychiatriques ou des interactions sociales chez un quart des patients (n=8). 9 patients avaient un retard d'acquisition de la continence avant le diagnostic de SMD22q11 (9 pour la propreté diurne et 6 pour la propreté nocturne). Il existait un retard à la formulation des phrases pour 7 patients. 2 sujets ont été suivis pour un retard de croissance, sans traitement hormonal substitutif. Les autres signes cliniques étaient : anomalie de la séquence éruptive dentaire (n=2) ou dentaires qualitatives (n=1), hypotonie (n=1), infections pulmonaires fréquentes (n=1), conduits auditifs étroits (n=1) et souffle cardiaque (n=1). Des chutes fréquentes étaient signalées pour 3 patients. 6 patients avaient un développement psychomoteur considéré comme normal au moment du diagnostic.

### b. Caractéristiques des patients diagnostiqués entre 3 ans et 18 ans

Au total, 8 patients de la cohorte ont été diagnostiqués comme porteurs d'un SMD22q11 entre 3 ans et 10 ans.

Dans la période néonatale et avant 6 mois, on avait constaté dans ce groupe de 8 patients : régurgitations nasales (n=7), difficultés alimentaires (n=5), hypotonie (n=2), retard de tenue de tête (n=2) et hypocalcémie (n=1). 3 d'entre eux avaient été hospitalisés en néonatalogie dès la naissance.

4 patients étaient porteurs d'une cardiopathie ou d'une particularité anatomique cardiaque, connue avant que le diagnostic ne soit confirmé : *foramen ovale* perméable isolé (n=2), persistance du canal artériel avec CIV musculaire (n=1).

Entre 6 mois et 3 ans, on relevait essentiellement : rhinolalie (n=6) et retard décalage des acquisitions psycho-motrices (n=6) dont 5 avaient un retard de langage. 7 patients étaient considérés comme ayant des infections à une fréquence anormalement élevée, avec une moyenne de 10 consultations par an chez le pédiatre ou le médecin généraliste.

Concernant les acteurs du suivi de santé : 3 enfants avaient été pris en charge conjointement par le pédiatre et le médecin généraliste, 4 étaient suivis par le médecin généraliste uniquement, 6 patients avaient consulté un médecin spécialiste. Pour un sujet, ces données n'étaient pas connues. 7 patients avaient consultés un orthophoniste, 6 avaient sollicités un kinésithérapeute et 2 avaient bénéficiés de l'aide d'un psychomotricien.

Enfin, ces enfants avaient été orientés vers le généticien par l'ORL (n=3), le neuropédiatre (n=1), le pédiatre (n=1), le médecin généraliste (n=1), le cardiopédiatre (n=1) et le kinésithérapeute (n=1).

L'unique patient diagnostiqué entre 10 et 18 ans avait été adressé au généticien par le pneumopédiatre en raison d'un tableau d'infections ORL et respiratoires répétées et parfois sévères ayant conduit à réaliser un scanner thoracique avec mise en évidence d'une *arteria lusoria*. Dans son parcours, on relevait en outre : 7 jours d'hospitalisation en néonatalogie en contexte de détresse respiratoire, des régurgitations nasales associées à des difficultés alimentaires, une rhinolalie, la notion de pieds plats et d'une scoliose diagnostiquée vers 7 ans, des caries dentaires nombreuses et un retard d'éruption de la dentition lactéale. La famille signalait également des chutes nombreuses. Après son entrée à l'école, il avait présenté des difficultés dès la petite section de maternelle et avait reçu l'aide d'une auxiliaire de vie scolaire. Il avait redoublé la classe de CM2 et relevait d'un suivi pédopsychiatrique depuis l'âge de 8 ans pour un déficit d'attention sans hyperactivité associée.

### c. Histoire diagnostique des adultes

7 patients ont été diagnostiqués après l'âge de 18 ans. 5 de ces patients (ou leur tuteur légal) ont été joints directement par téléphone.

Pour 4 d'entre eux, le diagnostic a été porté après la confirmation de la maladie chez leur enfant ou leur fœtus. Il s'agissait du mode de diagnostic principal à cet âge.

Les 3 autres patients adultes avaient été orientés vers le généticien par l'ORL (n=1) en raison notamment d'une rhinolalie et d'infections ORL récurrentes, par l'hématologue (n=1) qui

suivait le patient pour un lymphome non Hodgkinien avec transformation maligne secondaire puis carcinome thyroïdien. Le dernier patient avait vu son diagnostic fait par le médecin interniste dans un tableau d'asthénie chronique, troubles ioniques, paresthésies, allongement du TCA et antécédent d'intervention chirurgicale sur le voile du palais.

De façon rétrospective, tous ces adultes avaient eu auparavant des signes cliniques pouvant faire évoquer le diagnostic. Les principaux symptômes identifiés avant 6 mois étaient les suivants : hospitalisation néonatale (n=3) hypocalcémie (n=3), troubles alimentaires (n=3). Entre 6 mois et 3 ans, on notait : infections répétées (n=3), anomalies de positionnement/forme des pieds (n=3), anomalies dentaires qualitatives (n=2), retard de développement moteur (n=2), retard de langage (n=2), et hypocalcémie (n=2).

Après l'âge de 3 ans, on relevait : dysmorphie (n=6), troubles relationnels (n=4), retard de langage (n=3), rhinolalie (n=2), retard à l'acquisition de la propreté (n=2), scoliose (n=2), CIA *ostium secundum* (n=1), anomalie hématologique non maligne (n=1), cancers (n=1), et chirurgie du voile du palais (n=1).

Concernant leur scolarité et insertion dans le monde du travail, on constatait : redoublement/échec diplôme préparé (n=4), filière spécialisée (n=3), travail en milieu protégé ou incapacité à travailler (n=3), protection juridique (n=2).

## **5. Les malformations cardiaques chez les patients de la cohorte**

4 catégories de malformations cardiaques ont été identifiées au sein de la cohorte.

La première catégorie est celle des cardiopathies cono-troncales (n=6), comprenant une interruption de l'arche aortique de type B (n=2) associée ou non à une CIV, une tétralogie de Fallot (n=1), une Atrésie pulmonaire à septum ouvert (n=2) dont l'une de type C et un Ventricule droit à double issue de type I (n=1).

La deuxième catégorie est celle des *shunt* gauche-droit (n=5) dont une persistance du canal artériel avec CIV musculaire (n=2), une CIV périmembraneuse (n=2) isolée ou associée à une CIA et une CIA *ostium secundum* (n=1).

La troisième catégorie est celle des anomalies des arcs vasculaires (n=3) avec une crosse aortique à droite (n=2) et une *arteria lusoria* (n=1).

La dernière catégorie est celle de variations dans les limites de la normale : *foramen ovale* perméable isolé (n=2), qui n'avaient jamais conduit à évoquer le diagnostic.

## **6. Les étapes du développement psychomoteur chez les patients de la cohorte**

Les âges d'acquisition moyens des principales étapes du développement psychomoteur étaient de : 3,4 mois pour la tenue de tête (médiane = 3), 9 mois pour la tenue assise (médiane = 9), 19,26 mois pour la marche (médiane = 18), 28,8 mois pour les premiers mots (médiane = 24), 48,43 mois pour les premières phrases (médiane = 48), 36, 73 mois pour la propreté diurne (médiane = 36), 70,36 mois pour la propreté nocturne (médiane = 54).

## **7. Le recours aux personnels de santé et le diagnostic**

24 des sujets de la cohorte avaient consulté un médecin spécialiste avant que leur diagnostic ne soit porté. Ils se répartissaient ainsi : cardiologue (n=16), ORL (n=14), néonatalogiste (n=14), orthopédiste (n=8), urologue ou chirurgien viscéral (n=6), rééducateur (n=4), ophtalmologue (n=4), psychiatre (n=3), pneumologue ou pneumopédiatre (n=3), hématologue ou cancérologue (n=3), gynécologue (n=3), allergologue (n=2), gastro-entérologue (n=2) neurologue (n=2), évaluation par le Centre d'Action Médico-Sociale Précoce (CAMSP) (n=2), réanimateur (n=1), angiologue (n=1), rhumatologue (n=1), médecin interniste (n=1), généticien (n=1).

Pour 30 patients, le diagnostic a finalement été porté par le généticien clinicien. Dans les deux autres cas, il s'agissait du pédiatre ou du médecin interniste. Le médecin orientant le plus souvent le patient vers le généticien était le cardiopédiatre (n=9). Venaient ensuite le médecin ORL dans 4 cas, puis le néonatalogiste, le pédiatre et le pneumopédiatre (n=3), l'hématologue (n=2), et enfin, le neuropédiatre et le médecin généraliste (n=1). Le kinésithérapeute avait orienté une famille vers la consultation de génétique.

4 sujets ont été diagnostiqués dans le cadre d'un conseil génétique : dans un cas, il s'agissait du jumeau monozygote de l'un des patients, les 4 autres étaient les parents d'un enfant diagnostiqué pour un SMD22q11 (3 mères et 1 père), dont l'un suite à un DPN.

14 patients de la cohorte avaient une délétion *de novo*. Pour 50% des patients, la délétion n'avait pas été recherchée chez l'un des deux parents au moins. Enfin, 2 patients de la cohorte avaient hérité la microdélétion 22q11.2 de leur mère.

## **IV. Discussion**

Le tableau clinique de SMD22q11 est si vaste qu'il induit une méconnaissance globale de la part des professionnels de santé, faisant sous-estimer la prévalence de cette maladie. Dans notre étude, ce diagnostic a été confirmé dans le cadre d'un conseil génétique à 4 reprises (héritée de la mère dans 3 cas et du père dans un cas), suggérant une transmission maternelle préférentielle, en accord avec des observations précédentes (18). Les femmes atteintes doivent être diagnostiquées précocement en raison d'un risque accru de grossesses pathologiques (19). Dans notre cohorte, la moyenne d'âge au diagnostic se situait vers 9 ans mais 50% des patients étaient diagnostiqués avant l'âge de 3 ans. Ce chiffre est concordant avec celui observé au sein de la cohorte de Poirsier *et al.* (18). Sur les 7 patients diagnostiqués après la majorité, seuls 3 ont été orientés vers le généticien pour leur tableau clinique propre. De façon rétrospective, tous avaient présentés des signes évocateurs. Cela illustre la difficulté à évoquer le diagnostic chez les adultes, en particulier en l'absence de séquence malformative. Par ailleurs, si la dysmorphie est constante, elle est surtout évoquée au moment de la consultation de génétique (14).

Près de la moitié des patients (n=15) présentait un signe d'appel lors des échographies anténatales. Le PNDS de novembre 2015 (1) a permis d'apporter des précisions sur les

indications d'un diagnostic prénatal, même si de nombreuses études suggèrent que celles-ci devraient être étendues compte-tenu de la diversité des signes possible (20). A l'avenir, le diagnostic de SMD22q11 devrait être porté plus fréquemment dans la période anténatale compte tenu du développement de la CGH-Array en cas d'anomalies échographiques.

Au cours des premières semaines de vie, la présence d'une ou plusieurs malformations, en particulier cardiaques, est un signe d'appel majeur du syndrome, faisant chuter significativement la moyenne d'âge au diagnostic. Ces résultats sont en accord avec les observations antérieures, faisant de la cardiopathie le premier signe clinique conduisant à évoquer le diagnostic génétique (18). L'hypocalcémie est probablement très sous-estimée. Elle doit alerter tout au long la vie, surtout si elle s'associe à d'autres particularités somatiques (21). Elle aurait un caractère prédictif de déficience intellectuelle plus sévère à l'âge adulte (22). En période néonatale, l'enjeu diagnostique est l'identification de patients présentant des signes cliniques plus discrets : difficultés alimentaires, régurgitations nasales et hypotonie notamment.

Entre l'âge de 6 mois et 3 ans, plus d'un tiers des patients présentait des infections ORL ou respiratoires à une fréquence anormalement élevée. Autant avait déjà eu recours à un médecin spécialiste. Tous âges confondus, les plus consultés étaient les cardiologues. Venaient ensuite les ORL et les néonatalogistes en proportions égales. Ces trois dernières spécialités étaient également celles qui avaient orienté le patient vers le généticien dans la majorité des cas (50%). En revanche, certains spécialistes sollicités de façon régulière n'avaient évoqué le diagnostic pour aucun des patients de la cohorte (chirurgiens, rééducateurs, ophtalmologues ou psychiatres). Il convient donc de sensibiliser ces professionnels de santé. Enfin, le neuropédiatre est un acteur clef de la prise en charge, pouvant être sollicité à plusieurs titres : retard des acquisitions psychomotrices, troubles du comportement, mais également épilepsie. Dans notre observation, les seules crises convulsives observées étaient liées à une hypocalcémie néonatale. Le retard de langage prédominait par rapport au retard d'acquisition motrice mais était observé à un taux inférieur à la plupart des études précédentes. Cette différence est probablement en rapport avec un biais de notre étude : la limite définissant le retard aux normes est supérieure à celle choisie dans les autres séries. De plus, la rhinolalie a été analysée de façon indépendante aux autres troubles du langage dans notre étude. Nous avons observé un décalage d'acquisition de 4,8 mois pour les mots, et de 12,4 mois pour les phrases. 6 patients avaient un développement psychomoteur dit normal au moment du diagnostic. Ce chiffre est à tempérer en raison des patients diagnostiqués à un âge précoce (moins de 9 mois).

Dans la petite enfance et l'adolescence, les anomalies dentaires doivent alerter. Elles concernaient 6 patients de la cohorte, et le suivi spécialisé avait déjà été engagé en amont du diagnostic dans la plupart des cas. La physiopathologie de certaines anomalies odontologiques dans le cadre du SMD22q11 a été partiellement élucidée, le gène *TBX1* participant, entre autre, à la régulation de la prolifération des cellules progénitrices dentaires (23).

Après l'âge de 3 ans, la rhinolalie est le signe d'appel majeur pour le diagnostic. Plus d'un patient sur 3 avaient été suivi par un orthophoniste avant que le diagnostic de SMD22q11 n'ait été posé, dont aucun n'a été orienté vers le généticien. Les kinésithérapeutes, eux,

avaient été sollicités pour 15 patients. Les psychologues et les psychomotriciens ont également rencontré ces patients, compte tenu de la fréquence des troubles du comportement et des difficultés de coordination. Au moins 3 des familles interrogées ont signalé des chutes anormalement fréquentes, peu décrites auparavant, même si des troubles axiaux avaient déjà été signalés (24). Les professionnels paramédicaux doivent donc également être formés à ce diagnostic. Les troubles de la continence concernaient 9 patients. Il s'agit d'un signe assez peu décrit antérieurement, et qu'il faut garder à l'esprit. Les enseignants avaient signalés des difficultés pour 12 des 13 patients scolarisés chez qui le diagnostic n'avait pas encore été porté, et ce, dès la maternelle dans la majorité des cas. Ces difficultés reflètent la précocité des troubles du développement chez certains patients. Le relais devrait pouvoir être effectué auprès du médecin référent de l'enfant afin de l'orienter vers le généticien clinicien si le déficit se confirme. Une prise en charge précoce est d'autant plus importante que plusieurs études suggèrent que le déclin cognitif peut commencer dès 5,5 ans. (14).

A l'adolescence et à l'âge adulte, les patients atteints présentent une incapacité à reconnaître et interpréter les émotions faciales d'autrui, surtout en cas de symptômes psychotiques associés (12). Si l'on admet que 1 à 2% des adultes schizophrènes sont porteurs de SMD22q11 (13), on peut conclure que tout psychiatre rencontre ces patients au cours de sa carrière. Enfin, plusieurs cas de formes neurodégénératives sont décrits dans la littérature (25) et de nombreuses observations suggèrent un lien entre SMD22q11 et maladie de Parkinson (MP) précoce (26). La Société Française de Neurologie s'est d'ailleurs prononcée en 2015 (26) : face à une MP du sujet jeune, la recherche d'un SMD22q11 est souhaitable.

Dans notre série, aucun patient ne souffrait de dysthyroïdie. Il s'agit néanmoins d'un trouble fréquent dans ce syndrome. En 2015, des recommandations pour la prise en charge de l'adulte porteur d'une microdélétion 22q11.2 (27) suggèrent une surveillance biologique régulière de la fonction thyroïdienne.

La variabilité clinique intra et interfamiliale du SMD22q11 est connue. L'haplo insuffisance 22q11.2 n'est pas suffisante pour expliquer ce phénomène. Des mutations délétères ou des variations hypomorphes touchant l'allèle des gènes présents sur le chromosome 22 épargné par la délétion ont été décrites, entraînant l'expression de maladies autosomiques récessive (28). Enfin, on peut suspecter l'existence de variations neutres impliquées dans la régulation des gènes codant des protéines importantes. A l'avenir, de plus en plus d'études s'intéresseront à cette question en étudiant les variations dont l'implication clinique pourrait être pertinente, par le biais du séquençage d'exome ou de génome (14).

Repetto *et al.* avaient mis en évidence un taux de décès de 14,1%, soulignant que les enfants porteurs d'un SMD22q11 avait un taux de mortalité supérieur à celui d'autres enfants porteurs des mêmes anomalies morphologiques sans atteinte syndromique associée (29). Ce taux est plus élevé que celui observé dans notre cohorte (6,2%), probablement en raison d'un trop faible effectif.

L'une des principales limites de notre étude est son caractère rétrospectif avec un nombre non négligeable de données manquantes. Pour les patients majeurs sans mesure de protection, un certain degré de déficience intellectuelle a pu limiter les informations disponibles. Enfin, il s'agit d'une cohorte de faible effectif compte-tenu de la fréquence de la maladie. Des études de plus grande ampleur seront donc nécessaires pour étayer ces résultats, comme celle établie tout récemment par Poirsier *et al.* (90).

Cette étude montre que le diagnostic de SMD22q11 est souvent retardé en l'absence des symptômes les plus caractéristiques. Les laboratoires de cytogénétique en France diagnostiquent en moyenne 108 nouveaux cas par an, dont 66,2% après la naissance (18). Il importe donc d'informer à grande échelle l'ensemble des médecins et personnels paramédicaux de la multitude de signes pouvant entrer dans le tableau clinique afin qu'ils puissent orienter leur patient vers le médecin généticien clinicien. Celui-ci a toute son importance non seulement dans l'établissement du diagnostic et dans le conseil génétique, mais également dans l'organisation du suivi à long terme de ces patients (30).

## CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Comme cette étude le souligne à nouveau, le syndrome de microdélétion 22q11.2 (SMD22q11) recouvre une grande hétérogénéité clinique, il s'agit d'un syndrome aux multiples combinaisons de signes possibles. Ceci induit une méconnaissance globale de la part des professionnels de santé, chacun ne connaissant qu'une gamme restreinte de facettes de ce diagnostic, celle correspondant le plus à sa spécialité médicale. Si les signes présentés par le patient revêtent un caractère de gravité, le diagnostic sera plus facilement évoqué. Dans le cas contraire, le diagnostic sera plus tardif ou même absent. Ceci contribue à sous-estimer la prévalence de cette maladie.

Dans notre étude, lorsque la délétion a été identifiée dans le cadre d'un conseil génétique, celle-ci était héritée de la mère à 3 reprises et du père dans un seul cas, suggérant une transmission maternelle préférentielle, comme cela avait déjà été remarqué dans des études précédentes (6,50,61). Certaines observations montrent des aptitudes moindres à la reproduction chez les hommes atteints de cette pathologie (32,65), mais également la possibilité d'une atteinte neuropsychiatrique plus importante chez les hommes que chez les femmes, majorant les difficultés dans les interactions sociales (50,65). Enfin, cela vient accentuer le fait que les femmes porteuses d'un SMD22q11 doivent être diagnostiquées précocement, et ce afin de leur proposer un suivi de grossesse optimisé, ces patientes ayant non seulement un plus grand risque de transmission de la maladie, mais également un nombre accru de grossesses pathologiques (66).

Dans notre cohorte, la moyenne d'âge au diagnostic se situait vers 9 ans mais 50% des patients étaient identifiés comme porteurs d'un SMD22q11 avant l'âge de 3 ans. Ce chiffre est concordant avec la moyenne nationale identifiée en France au sein de la cohorte de Poirsier *et al.* de 2016 (50) qui comportaient 749 patients diagnostiquée entre 1995 et 2013. Le patient le plus âgé de cette cohorte avait 65 ans au diagnostic. En revanche, 71% des patients avaient été diagnostiqués avant l'âge de 2 ans dans la cohorte de Cancrini *et al.* (67). Cela s'explique certainement par le fait que les patients de l'étude de Cancrini ont été inclus entre 2006 et 2012, à la différence des 2 autres cohortes (Poirsier *et al.*, avec un début d'inclusion en 1995 et notre travail). Le recours au généticien clinicien a évolué au cours des dernières années, son activité étant organisée en réseau national officiel, coordonnée dans des centres de référence ou de compétences mis en place par le Plan Maladies Rares 2011-2014, comme les centres de référence « Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs ». Ceci dans le but d'obtenir une meilleure lisibilité de l'offre et du recours à la Génétique sur le plan national, tant pour les professionnels de santé que pour les patients. De même, les techniques diagnostiques ont progressé depuis l'avènement du diagnostic cytogénétique (68,69). Il est probable également que les professionnels de santé soient désormais un peu plus sensibilisés à ce sujet, même si du chemin reste à parcourir, en particulier chez les patients adultes. En effet, sur les 7 patients de la cohorte diagnostiqués après l'âge de 18 ans, 4 n'ont vu leur diagnostic évoqué qu'en raison d'un contexte de conseil génétique (enfant ou fœtus porteur d'une microdélétion 22q11.2 identifiée). Il en résulte que 3 d'entre eux seulement ont été orientés vers le généticien en raison de leurs tableaux clinique et

phénotypique propres. De façon rétrospective, tous avaient présentés des symptômes évocateurs au cours de la vie. Cela montre la difficulté à l'évocation du diagnostic chez les patients adultes, en particulier en l'absence de séquence malformative. En effet, il est intéressant de noter que dans cette catégorie de patients, seuls 2 étaient porteurs de malformations sans retentissement sur la vie quotidienne : l'un d'une agénésie rénale découverte fortuite, l'autre d'une CIA diagnostiquée à l'âge de 6 ans et traitée chirurgicalement. Par ailleurs, si la dysmorphie est quasiment constante, elle semble surtout être remarquée au moment de la consultation de génétique, donc à l'évocation du diagnostic pour la plupart d'entre eux (19). Ceci est concordant avec le fait que peu de médecins spécialistes sont sensibilisés à cet aspect de l'examen somatique, et que peu encore évoquent le diagnostic de SMD22q11 lorsqu'il existe des troubles neuropsychiatriques non isolés.

Près de la moitié des patients de la série présentait un signe d'appel lors des échographies anténatales (n=15). Dans un cas au moins, l'amniocentèse avait été refusée par les parents, dans un autre cas, l'amniocentèse avait été réalisée mais seuls un caryotype et une recherche d'aneuploïdie avait été proposés. Les anomalies devant faire rechercher ce diagnostic en période anténatale étaient mal formalisées jusqu'alors. Le PNDS de novembre 2015 (2) a permis d'apporter des précisions sur les indications d'un diagnostic prénatal portant spécifiquement sur le SMD22q11, même si de nombreuses études suggèrent que celles-ci devraient être étendues compte-tenu de la diversité des signes possible (70). En parallèle de cette réflexion, l'on peut noter que la réalisation d'une CGH-array est désormais largement proposée en période anténatale dès lors qu'il existe plusieurs anomalies échographiques associées, en particulier en cas de malformations congénitales. La plupart des ces patients auraient, à l'heure actuelle, pu être soumis à cet examen si leur mère l'avait souhaité. Dans ce cadre, les causes génétiques sont désormais mieux identifiées, incluant le diagnostic de SMD22q11 qui devrait donc, à l'avenir, être porté de plus en plus fréquemment dans la période anténatale (71). Par ailleurs, une étude récente de Van L. et al. donne une nouvelle importance aux mensurations de naissance, suggérant que la prématurité (naissance avant 37 SA) et le faible poids de naissance (<3<sup>e</sup> percentile) seraient non seulement des facteurs de risque de développement d'une schizophrénie, mais aussi des indicateurs de sévérité de ce désordre psychiatrique. Cette hypothèse ne peut pas être corroborée dans notre série, le suivi à long terme n'étant pas suffisant dans la cohorte.

Au cours des premières semaines de vie et avant l'âge de 6 mois, la présence d'une ou plusieurs malformations, avec au premier plan les anomalies cardiaques congénitales (50%) est un signe d'appel majeur du syndrome. Lorsque celles-ci étaient présentes, et a fortiori s'il existait plusieurs malformations détectées, la moyenne d'âge au diagnostic dans notre série diminuait significativement. Les cardiopathies cono-troncales étaient les plus fréquentes, suivies par les cardiopathies responsables d'un shunt gauche-droit puis par les anomalies des arcs vasculaires. Dans notre série, 2 patients étaient porteurs d'un foramen ovale perméable isolé, considéré comme une anomalie fréquente et non spécifique du syndrome, la fréquence dans la population générale adulte restant estimée à 25% (72,73). Cela est à relativiser en raison d'une relecture *a posteriori* des résultats échographiques de ces patients, ces FOP ayant été initialement étiquetés comme des CIA. Néanmoins, ces anomalies n'avaient jamais

conduit elles-mêmes directement à l'évocation du diagnostic. Ces résultats sont en accord avec les observations antérieures, faisant de la cardiopathie le premier signe clinique conduisant à évoquer le diagnostic génétique (50,67). L'hypocalcémie est aussi l'un des signes cardinaux du syndrome, probablement très sous-estimée car le dosage sanguin n'en est fait qu'en cas de déficit cliniquement symptomatique. Plus présent dans la période néonatale, ce signe doit néanmoins alerter tout au long la vie s'il s'associe à d'autres particularités somatiques ou morphologiques, de plus en plus d'études montrant sa persistance ou sa récurrence à l'adolescence et à l'âge adulte (10,67). La plus grande cohorte d'adultes étudiée rapportait jusqu'à 80% d'hypocalcémie au cours de la vie (10). Une recherche attentive de ce trouble métabolique est d'autant plus importante qu'il semble être un facteur péjoratif dans l'évolution du patient, associé à une déficience intellectuelle réputée comme plus sévère à l'âge adulte (74).

En période néonatale, l'enjeu diagnostique est donc surtout important pour les patients ne présentant pas de malformations ou d'hypocalcémie, mais des signes cliniques plus discrets de SMD22q11 qui ne doivent pas être négligés. Les difficultés alimentaires, les régurgitations nasales et l'hypotonie doivent faire accroître la vigilance quant à ce diagnostic. Il existe également des symptômes moins typiques, qui n'ont pas été retrouvés dans cette série. En particulier, une asymétrie faciale lors des pleurs due à une agénésie ou hypoplasie du muscle triangulaire des lèvres doit faire rechercher davantage de signes en faveur du diagnostic. Elle est associée à d'autres malformations dans plus de 50% des cas et plusieurs cas de SMD22q11 ont été identifiés dans ce contexte ([www.orpha.net](http://www.orpha.net), (75) ).

Entre l'âge de 6 mois et 3 ans, on notait que plus d'un tiers des patients étaient considérés par les parents comme ayant des infections ORL ou des voies aériennes supérieures à une fréquence anormalement élevée. Autant avait déjà eu recours à un médecin spécialiste sans que le diagnostic ne soit évoqué. Tous âges confondus, les spécialistes qui avaient été les plus consultés étaient les cardiologues pour 1 patient sur 2, puis les ORL et les néonatalogistes en proportions égales (n=14). Ces trois dernières spécialités sont également celles qui avaient orienté le patient vers le généticien dans la majorité des cas (50%). Par contre, certains spécialistes sollicités de façon régulière n'avaient évoqué le diagnostic pour aucun des patients de la cohorte, en particulier les chirurgiens (orthopédiques ou viscéraux), les médecins rééducateurs, les ophtalmologues ou encore les psychiatres. Il convient donc d'accentuer le message d'information chez ces professionnels de santé qui sont amenés à prendre en charge des patients porteurs de SMD22q11. Enfin, le neuropédiatre est également un acteur clef de la prise en charge, pouvant être sollicité à plusieurs titres : retard des acquisitions psychomotrices, troubles du comportement, mais également épilepsie. Dans notre observation, les seules crises convulsives observées étaient liées à une hypocalcémie néonatale. Dans la série de Kim et al. (76), il existait un risque accru d'épilepsie pour ces patients, celui-ci étant significativement associé à la présence d'autres troubles neuropsychiatriques. Le risque d'épilepsie était par ailleurs augmenté par la présence d'anomalies corticales telles qu'une réduction du volume de matière grise, du volume de la fosse postérieure ou encore des anomalies vasculaires intracérébrales.

Concernant le développement psychomoteur, le retard de langage prédominait dans notre série par rapport au retard d'acquisition motrice. Le retard de langage est observé à un taux

inférieur à la plupart des études précédentes, qui relèvent jusqu'à 90% de retard de langage chez les patients porteurs d'un SMD22q11. Cette différence est probablement en rapport avec une limite définissant le retard aux normes supérieure à celle choisie dans les autres séries. De plus, la majorité des études inclut la rhinolalie ou le nasonnement dans les anomalies du langage, contrairement à ce que nous avons fait, expliquant les résultats discordants. En gardant une limite à 24 mois pour les premiers mots et à 36 mois pour les premières phrases, notre étude a montré un décalage de ces acquisitions de 4,8 mois pour les mots, et de 12, 4 mois pour les phrases. Ce retard étant significatif, il s'agit d'un argument qui devrait conduire à rechercher le diagnostic de SMD22q11 lorsqu'il existe des signes associés. Dans notre cohorte, les enfants qui n'avaient pas encore été diagnostiqués à cette période ont acquis la marche vers 19,2 mois. Dans la population étudiée par Oskarkasdottir S. et al. , cette moyenne était rapportée à 18 mois (20).

Près d'un patient sur cinq avait un développement psychomoteur considéré comme normal au moment du diagnostic. Ce chiffre est à tempérer en raison des patients diagnostiqués à un âge précoce (moins de 9 mois) et chez qui seule la tenue de tête avait été évaluée. Dans l'étude de A K Ryan et al., cette proportion avait été estimée à 32% mais les enfants de moins d'un an avaient été exclus de l'analyse (12).

Dans la petite enfance et l'adolescence, l'un des autres signes moins connus était la présence d'anomalies de l'émail dentaire, en particulier de caries dentaires précoces, ou de troubles de la séquence éruptive dentaire. Celles-ci concernaient 6 patients de la cohorte au total, et le suivi auprès d'un dentiste avait été engagé en amont du diagnostic génétique dans la plupart des cas. La physiopathologie de certaines anomalies odontologiques dans le cadre du SMD22q11 a désormais été partiellement élucidée, le gène *TBX1* participant, entre autre, à la régulation de la prolifération des cellules progénitrices dentaires (77,78).

Après l'âge de 3 ans, la rhinolalie ou nasonnement est le signe d'appel majeur pour le diagnostic. Il conduit à un grand nombre de consultations chez l'ORL, mais également chez l'orthophoniste. Ce recours est parfois précoce, en raison du retentissement sur le langage de l'enfant. Il ressort de nos observations que plus d'un patient sur 3 avait été suivi par un orthophoniste avant que le diagnostic de SMD22q11 n'ait été posé. Aucun d'entre eux n'avait consulté le généticien sur avis des orthophonistes. Il semble donc essentiel de sensibiliser cette profession à l'évocation du diagnostic. Enfin, d'autres professionnels de santé apparaissent comme des acteurs majeurs au sein du parcours de ces patients. Il s'agit en premier lieu des kinésithérapeutes, sollicités pour 15 patients de la cohorte avant leur diagnostic. Ils interviennent sur plusieurs plans, ces enfants étant non seulement candidats aux bronchiolites et crises d'asthme régulières en raison de leur propension aux infections, mais aussi au retard de développement psychomoteur débutant par une hypotonie en période néonatale. Enfin, les anomalies de positionnement des membres conduisent souvent à demander pour ces patients une kinésithérapie mobilisatrice dès le plus jeune âge. Les psychomotriciens et les psychologues devraient également être sensibilisés à cette pathologie, compte tenu de la fréquence des troubles du comportement mais aussi des difficultés de coordination remarquées tout au long de la vie des ces patients. Au moins 3 des familles interrogées ont signalées de manière spontanée la notion de chutes anormalement fréquentes,

qui a peu été décrite auparavant dans le cadre de ce syndrome. Systématiquement, ce symptôme a été « banalisé » selon le ressenti des parents. Les troubles axiaux avaient déjà été mis en évidence dans la série de Nancy J et al. en 2006 (79).

Les troubles de la continence, intégrés ici au retard de développement psychomoteur au sens large, semblent également très fréquents. Ils concernaient 9 patients (28,1%) de notre série, avec une prédominance sur le retard d'acquisition de la propreté diurne. Il s'agit également d'un signe assez peu décrit dans les études antérieures, et qu'il convient de garder à l'esprit.

Les enseignants avaient, eux aussi, signalés des difficultés pour 12 des 13 patients scolarisés chez qui le diagnostic n'avait pas encore été porté. Dans la majorité des cas, cette alerte était faite dès la maternelle. Ces difficultés sont le reflet de la précocité des troubles du développement chez certains patients, et elles peuvent être expliquées dans plus d'un tiers des cas par une déficience intellectuelle légère (QI total < 70 avec QI verbal > QI performance) (24,27). Le relais devrait pouvoir être effectué auprès du médecin référent de l'enfant afin d'en rapprocher la surveillance, et si le déficit se confirme, de l'orienter vers le généticien clinicien. Une prise en charge précoce est d'autant plus importante que plusieurs études suggèrent que les scores de performance, et notamment que le QI global diminue à mesure que l'âge augmente. Ce déclin peut commencer dès 5,5 ans selon certaines sources (19,80,81). Enfin, une étude de Olszewski et al. (82) a montré une association significative entre le QI des enfants porteurs d'un SMD22q11 et celui de leurs parents et de leur apparentés du premier degré, rendant compte de la participation de l'environnement sur le développement de ces patients. Pour rappel, la déficience intellectuelle, isolée ou syndromique, touche 2 à 3% de la population générale, et on estime que dans 30 à 50% des cas une cause génétique est impliquée. Les anomalies chromosomiques constituent l'une des causes les plus fréquentes. Le caryotype met en évidence une aberration chromosomique chez environ 10 % des patients, mais souffre d'une résolution limitée. La généralisation de la CGH-array a permis d'augmenter le taux de détection de 15 à 20 % (56,83).

A l'adolescence et à l'âge adulte, les troubles de la cognition sociale et les troubles neuropsychiatriques sont les maîtres-symptômes. Les patients atteints présentent une incapacité à reconnaître et à interpréter les informations sociales, et en particulier une difficulté à comprendre les émotions faciales d'autrui. Ceci est d'autant plus marqué que des symptômes psychotiques sont associés. (44,84,85).

Si l'on admet que 1 à 2% des adultes schizophrènes sont porteurs de SMD22q11 (27), l'on peut également conclure que tout psychiatre expérimenté a suivi au cours de sa carrière plusieurs patients porteurs d'un SMD22q11. Enfin, plusieurs cas de formes neurodégénératives sont désormais décrits dans la littérature, marquées par une altération progressive des capacités cognitives au cours de la vie (86,87). Ces dernières années, de nombreuses observations suggèrent un lien entre la microdélétion 22q11.2 et le développement d'une maladie de Parkinson (MP) précoce, c'est-à-dire avant l'âge de 50 ans (48,49,50,51). Si plusieurs gènes ont déjà été identifiés dans cette pathologie, le SMD22q11 est actuellement rapporté comme une nouvelle cause génétique probable. La Société Française de Neurologie s'est d'ailleurs prononcée clairement dans son communiqué oral de 2015 (49) : face à une MP du sujet jeune, la recherche d'une microdélétion 22q11.2 est

souhaitable. Dans leur étude, parmi les patients souffrant d'une MP en France, 10 patients avaient également un SMD22q11. L'âge médian au diagnostic de MP était de 38,5 ans versus 42 ans pour celui du SMD22q11. 90% avaient une dysmorphie typique et le syndrome parkinsonien clinique apparaissait comme particulièrement pur, avec une DOPA-sensibilité très élevée. L'utilisation fréquente d'antipsychotiques chez les patients atteints de SMD22q11 a été plusieurs fois suggérée comme élément contribuant au retard de diagnostic de MP.

Dans notre série, aucun patient ne souffrait de dysthyroïdie. Il s'agit néanmoins d'un trouble fréquent dans ce syndrome. Wai Lun Alan Fung et al. ont proposé en 2015 des recommandations pour la prise en charge de l'adulte porteur d'une microdélétion 22q11.2 (32). Ils suggèrent une surveillance biologique régulière de la fonction thyroïdienne, indiquant que plus d'un adulte sur 4 pourrait développer une hypothyroïdie et environ 1 sur 20 une hyperthyroïdie. D'autres études avaient déjà pointé le sur-risque de dysthyroïdie chez ces patients (88). L'obésité avait également été rapportée avec une fréquence allant jusqu'à 35% dans des observations antérieures, le début se situant le plus souvent dans l'enfance ou à l'adolescence. Ce paramètre n'a pas été recherché dans notre étude.

De façon intéressante, ces guidelines soulignent aussi la difficulté pour les adultes porteurs d'un SMD22q11 d'assumer des décisions financières au quotidien, même lorsqu'ils sont jugés compétents pour le faire. Leurs difficultés en arithmétique, associées à une déficience intellectuelle même légère, contribuent à rendre cette tâche difficile. Une attention particulière doit également être portée à cet aspect du quotidien. Dans notre série, 2 patients étaient sous mesure de protection judiciaire dans ce contexte.

L'expressivité clinique n'est pas liée à la taille de la délétion, et les mécanismes impliqués dans l'extrême variation phénotypique ne sont pas encore élucidés. La différence d'expression clinique intrafamiliale est connue, appuyée par l'observation de jumeaux monozygotes de phénotypes différents dans notre cohorte. Le premier avait une main botte positionnelle de découverte néonatale, une hypocalcémie, un pied valgus et des infections des voies aériennes récidivantes ayant conduit à consulter le pneumopédiatre. La dysmorphie associée avait ensuite poussé à solliciter le généticien clinicien à l'âge de 2 ans et 8 mois. Son frère avait uniquement présenté une hypocalcémie néonatale et quelques épisodes de bronchiolites non sévères, avec une dysmorphie extrêmement discrète. Il existait donc, chez ces vrais jumeaux, une ressemblance physique moins marquée que ce qui était attendu. Le diagnostic du 2<sup>e</sup> jumeau avait été fait lorsque le SMD22q11 avait été confirmé pour son frère.

L'haplo insuffisance 22q11.2 n'est pas suffisante pour expliquer à elle seule cette diversité clinique. Parmi les gènes emportés par la délétion typique de 3 Mb, nombreux sont ceux codant des protéines impliquées dans divers mécanismes physiopathologiques. Le point commun est que tous ces mécanismes sont sensibles à la concentration de leur protéine spécifique présente dans l'organisme. Concernant le phénotype cardio-vasculaire, les études réalisées sur des souris *Tbx1*<sup>+/-</sup> montrent que leurs anomalies cardiaques sont bien plus modérées que celles observées chez certains humains. En diminuant le taux de protéine *Tbx1* en deçà de 50%, on constate que la pénétrance et l'expressivité clinique augmentent. Cependant, il ne s'agit pas d'une relation linéaire, impliquant que tous les processus développementaux n'ont pas la même sensibilité au taux présent de protéine spécifique (89,90). Or, certains signes cliniques du syndrome impliquent de multiples processus

développementaux différents, d'où la complexité de prévoir le phénotype en fonction du génotype uniquement.

Un nombre non négligeable de patients porteurs d'un SMD22q11 présentent des signes moins typiques comme une micropolygyrie ou une myéloméningocèle qui ne sont pas expliqués par l'haplo insuffisance des gènes *TBX1* et/ou *CRKL*. Pour ces patients, des études ont montré la présence de mutations délétères ou de variations hypomorphes touchant l'allèle épargné par la délétion de gènes présents sur le chromosome 22. Il en résulte la possibilité d'expression de pathologies récessives, alors même que le SMD22q11 s'inscrit dans un modèle de pathologie dominante. Cela a notamment été démontré pour le gène *SNAP29* (91), impliqué dans le syndrome neurocutané CEDNIK (dysgénésie cérébrale, neuropathie, ichtyose et kératodermie palmo-plantaire).

La troisième explication concernant la diversité du spectre clinique est la présence de variants à proximité ou même à distance de la région 22q11.2, dans des régions parfois non codantes. Ces variants sont impliqués dans la régulation des gènes codant pour des protéines importantes. A l'avenir, de plus en plus d'études s'intéresseront à cette question en étudiant les CNV dont l'implication clinique pourrait être pertinente par le biais de techniques diagnostiques de large échelle telles que le séquençage complet ou ciblé de l'exome ou du génome (19,92).

Dans sa cohorte, l'équipe de Repetto et al. avait mis en évidence un taux de décès de 14,1%, soulignant que les enfants porteurs d'un SMD22q11 avaient un taux de mortalité supérieur à celui d'autres enfants présentant les mêmes anomalies malformatives sans atteinte syndromique associée. Les facteurs de risque additionnels identifiés alors étaient l'hypocalcémie et les anomalies des voies aériennes. Ce taux est plus élevé que celui observé dans notre cohorte, de plus faible effectif (6,2%). Lorsqu'ils ont survécu à la période de la petite enfance, il semble exister chez ces patients une mortalité précoce à l'âge adulte, sans que celle-ci puisse être rapportée à un facteur spécifique (32,93). Il existe encore peu d'études concernant des sujets de plus de 30 ans, probablement en raison d'une faible proportion de patients effectivement diagnostiqués pour cette maladie. Néanmoins, l'étude de Basset et al. en 2009 (94) avait permis d'identifier un âge médian de décès de 41,5 ans (18,1 - 68,6 ans).

L'une des principales limites de notre étude est son caractère rétrospectif. Cela implique un nombre non négligeable de données manquantes. Par ailleurs, certains patients n'ont pu être joints par téléphone pour effectuer un recueil de données complet. Pour d'autres, le dossier médical n'a pu être consulté via les archives malgré nos demandes répétées. Les données précises concernant les éléments médicaux ont donc parfois pu être non recensées, les patients ou leurs parents n'étant pas toujours au fait de tous les éléments de la pathologie. Ceci est encore accentué chez les patients majeurs porteurs d'une déficience intellectuelle. Enfin, comme tout recueil soumis aux données de l'interrogatoire, certains éléments ont été occultés, là où d'autres apparaissent évidents *a posteriori*, pouvant conduire à des biais d'interprétation. Pour finir, il s'agit d'une cohorte de faible effectif compte-tenu de la fréquence de la maladie. D'autres études de plus grande envergure seront donc nécessaires pour étayer ces résultats, comme celle établie tout récemment par Poirsier *et al.* (50).

*A contrario*, certains signes peu connus ressortent de l'étude uniquement parce qu'il s'agissait d'un recueil avec un contact direct auprès des patients et de leur famille. Dans certains cas, cela a conduit à reprendre des explications médicales qui n'avaient pas été saisies lors de l'annonce diagnostique initiale, ou de restaurer un suivi qui avait été négligé au cours des années. Pour certaines personnes enfin, c'est en grandissant que de nouvelles questions se sont imposées, comme celles de la transmission familiale. Ces appels ont donc permis de créer un nouveau lien avec le généticien clinicien pour certains patients, et de raconter leur vécu personnel ou familial de cette maladie d'une façon différente.

Cette étude souligne le fait que le diagnostic de SMD22q11 est souvent différé en l'absence des symptômes les plus caractéristiques ou les plus bruyants tels que les malformations, notamment cardiaques. Les laboratoires de cytogénétique en France diagnostiquent en moyenne 108 nouveaux cas par an, dont 66,2% après la naissance (50). Il importe donc d'informer à grande échelle l'ensemble des médecins et personnels médicaux de la multitude de signes entrant potentiellement dans le tableau clinique afin qu'ils puissent orienter leur patient vers le médecin généticien clinicien. Celui-ci a toute son importance non seulement dans l'établissement du diagnostic et dans le conseil génétique, mais également dans l'organisation du suivi à long terme de ces patients (69).

**BIBLIOGRAPHIE :**  
**PRESENTATION DU SUJET**  
**CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES**

1. Hacıhamdioğlu B, Hacıhamdioğlu D, Delil K. 22q11 deletion syndrome: current perspective. *Appl Clin Genet*. 18 mai 2015;8:123-32.
2. Proposition de présentation des documents de recommandations et références professionnelles - pnds\_-\_deletion\_22q11\_2.pdf [Internet]. [cité 31 mai 2016]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-02/pnds\\_-\\_deletion\\_22q11\\_2.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-02/pnds_-_deletion_22q11_2.pdf)
3. Agergaard P, Olesen C, Østergaard JR, Christiansen M, Sørensen KM. The prevalence of chromosome 22q11.2 deletions in 2,478 children with cardiovascular malformations. A population-based study. *Am J Med Genet A*. 1 mars 2012;158A(3):498-508.
4. Doray B, Badila-Timbolschi D, Schaefer E, Fattori D, Monga B, Dott B, et al. Épidémiologie des fentes labio-palatines : expérience du Registre de malformations congénitales d'Alsace entre 1995 et 2006. *Arch Pédiatrie*. oct 2012;19(10):1021-9.
5. Ruiter EM, Bongers EMHF, Smeets DFCM, Kuijpers-Jagtman AM, Hamel BCJ. No justification of routine screening for 22q11 deletions in patients with overt cleft palate. *Clin Genet*. sept 2003;64(3):216-9.
6. 2749.pdf [Internet]. [cité 9 août 2016]. Disponible sur: [http://www.fondation-groupama.com/sante/fondation\\_groupama\\_pour\\_la\\_sante\\_/la\\_fondation\\_en\\_actions/vivre\\_avec\\_une\\_microdeletion\\_22q112/p-20/gallery\\_files/site/58/2749.pdf](http://www.fondation-groupama.com/sante/fondation_groupama_pour_la_sante_/la_fondation_en_actions/vivre_avec_une_microdeletion_22q112/p-20/gallery_files/site/58/2749.pdf)
7. Échographie des cardiopathies congénitales - EM Premium [Internet]. [cité 9 août 2016]. Disponible sur: <http://www.em-premium.com.bases-doc.univ-lorraine.fr/article/884204/resultatrecherche/7>
8. Philip N, Reynaud R. Hypocalcémie et microdélétion 22q11.2. *Arch Pédiatrie*. juin 2008;15(5):648-9.
9. Fujii S, Nakanishi T. Clinical manifestations and frequency of hypocalcemia in 22q11.2 deletion syndrome. *Pediatr Int*. 1 janv 2015;n/a-n/a.
10. Cheung ENM, George SR, Costain GA, Andrade DM, Chow EWC, Silversides CK, et al. Prevalence of hypocalcaemia and its associated features in 22q11.2 deletion syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. janv 2014;81(2):190-6.
11. Dyce O, McDonald-McGinn D, Kirschner RE, Zackai E, Young K, Jacobs IN. Otolaryngologic manifestations of the 22q11.2 deletion syndrome. *Arch Otolaryngol Neck Surg*. 1 déc 2002;128(12):1408-12.
12. 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*. 10 janv 1997;34(10):798-804.

13. Boorman JG, Varma S, Ogilvie CM. Velopharyngeal incompetence and chromosome 22q11 deletion. *Lancet*. 10 mars 2001;357(9258):774.
14. 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*. 28 avr 1998;77(1):8-11.
15. Troubles de succion déglutition du nouveau-né et du nourrisson [Internet]. [cité 9 août 2016]. Disponible sur:  
[http://www.academia.edu/17691119/Troubles\\_de\\_succion\\_d%C3%A9glutition\\_du\\_nouveau-n%C3%A9\\_et\\_du\\_nourrisson](http://www.academia.edu/17691119/Troubles_de_succion_d%C3%A9glutition_du_nouveau-n%C3%A9_et_du_nourrisson)
16. Ferrando-Martínez S, Lorente R, Gurbindo D, De José MI, Leal M, Muñoz-Fernández MA, et al. Low Thymic Output, Peripheral Homeostasis Dereglulation, and Hastened Regulatory T Cells Differentiation in Children with 22q11.2 Deletion Syndrome. *J Pediatr*. avr 2014;164(4):882-9.
17. Davies EG. Immunodeficiency in DiGeorge Syndrome and Options for Treating Cases with Complete Athymia. *Front Immunol*. 2013;4:322.
18. McLean-Tooke A, Spickett GP, Gennery AR. Immunodeficiency and Autoimmunity in 22q11.2 Deletion Syndrome. *Scand J Immunol*. 1 juill 2007;66(1):1-7.
19. Philip N, Bassett A. Cognitive, Behavioural and Psychiatric Phenotype in 22q11.2 Deletion Syndrome. *Behav Genet*. mai 2011;41(3):403-12.
20. Oskarsdóttir S, Belfrage M, Sandstedt E, Viggedal G, Uvebrant P. Disabilities and cognition in children and adolescents with 22q11 deletion syndrome. *Dev Med Child Neurol*. mars 2005;47(3):177-84.
21. Van Aken K, De Smedt B, Van Roie A, Gewillig M, Devriendt K, Fryns J-P, et al. Motor development in school-aged children with 22q11 deletion (velocardiofacial/DiGeorge syndrome). *Dev Med Child Neurol*. 1 mars 2007;49(3):210-3.
22. Maeder J, Schneider M, Bostelmann M, Debbané M, Glaser B, Menghetti S, et al. Developmental trajectories of executive functions in 22q11.2 deletion syndrome. *J Neurodev Disord* [Internet]. 25 mars 2016 [cité 21 juin 2016];8. Disponible sur:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4807556/>
23. Niklasson L, Rasmussen P, Óskarsdóttir S, Gillberg C. Chromosome 22q11 deletion syndrome (CATCH 22): neuropsychiatric and neuropsychological aspects. *Dev Med Child Neurol*. 1 janv 2002;44(1):44-50.
24. Murphy KC, Jones LA, Owen MJ. High rates of schizophrenia in adults with velo-cardiofacial syndrome. *Arch Gen Psychiatry*. 1 oct 1999;56(10):940-5.
25. Carvalho MRS, Vianna G, Oliveira L de FS, Costa AJ, Pinheiro-Chagas P, Sturzenecker R, et al. Are 22q11.2 distal deletions associated with math difficulties? *Am J Med Genet A*. 1 sept 2014;164(9):2256-62.

26. De Smedt B, Swillen A, Verschaffel L, Ghesquière P. Mathematical learning disabilities in children with 22q11.2 deletion syndrome: A review. *Dev Disabil Res Rev.* 1 janv 2009;15(1):4-10.
27. Demily C, Rossi M, Schneider M, Edery P, Leleu A, d'Amato T, et al. Perspectives actuelles dans la microdélétion 22q11.2: prise en charge du phénotype neurocomportemental. *L'Encéphale.* juin 2015;41(3):266-73.
28. Sobin C, Kiley-Brabeck K, Daniels S, Blundell M, Anyane-Yeboah K, Karayiorgou M. Networks of Attention in Children With the 22q11 Deletion Syndrome. *Dev Neuropsychol.* 2004;26(2):611-26.
29. Schneider M, Debbané M, Bassett AS, Chow EWC, Fung WLA, van den Bree M, et al. Psychiatric disorders from childhood to adulthood in 22q11.2 deletion syndrome: results from the International Consortium on Brain and Behavior in 22q11.2 Deletion Syndrome. *Am J Psychiatry.* juin 2014;171(6):627-39.
30. Swillen A, McDonald-McGinn D. Developmental trajectories in 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 1 juin 2015;169(2):172-81.
31. Duijff SN, Klaassen PWJ, Swanenburg de Veye HFN, Beemer FA, Sinnema G, Vorstman JAS. Cognitive and behavioral trajectories in 22q11DS from childhood into adolescence: A prospective 6-year follow-up study. *Res Dev Disabil.* sept 2013;34(9):2937-45.
32. Fung WLA, Butcher NJ, Costain G, Andrade DM, Boot E, Chow EWC, et al. Practical guidelines for managing adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* août 2015;17(8):599-609.
33. Vorstman JAS, Breetvelt EJ, Duijff SN, Eliez S, Schneider M, Jalbrzikowski M, et al. Cognitive decline preceding the onset of psychosis in patients with 22q11.2 deletion syndrome. *JAMA Psychiatry.* avr 2015;72(4):377-85.
34. Swillen A. The importance of understanding cognitive trajectories: the case of 22q11.2 deletion syndrome. *Curr Opin Psychiatry.* mars 2016;29(2):133-7.
35. Antshel KM, Hendricks K, Shprintzen R, Fremont W, Higgins AM, Faraone SV, et al. The Longitudinal Course of ADHD in Velo-Cardio-Facial Syndrome. *J Pediatr.* juill 2013;163(1):187-193.e1.
36. Inovagora. EMC : « Facteurs génétiques impliqués dans l'autisme : revue de la littérature et recommandations cliniques » - Pour en savoir plus - Actualités - Psycom [Internet]. [cité 9 août 2016]. Disponible sur: <http://www.psycom.org/Actualites/Pour-en-savoir-plus/EMC-Facteurs-genetiques-impliques-dans-l-autisme-revue-de-la-litterature-et-recommandations-cliniques>
37. Jiramongkolchai P, Kumar MS, Chinnadurai S, Wootten CT, Goudy SL. Prevalence of hearing loss in children with 22q11.2 deletion syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1 août 2016;87:130-3.
38. Elmaleh M, Le garrec S, Hautefort C, François M, Teissier N, Sebag G, et al. Malformations de l'oreille interne et moyenne dans le syndrome de microdélétion 22q11. *Ann Fr Oto-Rhino-Laryngol Pathol Cervico-Faciale.* oct 2013;130(4):A99.

39. Gokturk B, Topcu-Yilmaz P, Bozkurt B, Yildirim MS, Guner SN, Sayar EH, et al. Ocular Findings in Children With 22q11.2 Deletion Syndrome. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* [Internet]. 16 mai 2016 [cité 17 juill 2016]; Disponible sur: <http://www.healio.com/doiresolver?doi=10.3928/01913913-20160427-01>
40. Davies K, Stiehm ER, Woo P, Murray KJ. Juvenile idiopathic polyarticular arthritis and IgA deficiency in the 22q11 deletion syndrome. *J Rheumatol*. 10 janv 2001;28(10):2326-34.
41. Hernández-Nieto L, Yamazaki-Nakashimada MA, Lieberman-Hernández E, Espinosa-Padilla SE. Autoimmune thrombocytopenic purpura in partial DiGeorge syndrome: case presentation. *J Pediatr Hematol Oncol*. août 2011;33(6):465-6.
42. Lévy A, Michel G, Lemerrer M, Philip N. Idiopathic thrombocytopenic purpura in two mothers of children with DiGeorge sequence: a new component manifestation of deletion 22q11? *Am J Med Genet*. 14 avr 1997;69(4):356-9.
43. Giardino G, Cirillo E, Maio F, Gallo V, Esposito T, Naddei R, et al. Gastrointestinal involvement in patients affected with 22q11.2 deletion syndrome. *Scand J Gastroenterol*. mars 2014;49(3):274-9.
44. Azuma R, Deeley Q, Campbell LE, Daly EM, Giampietro V, Brammer MJ, et al. An fMRI study of facial emotion processing in children and adolescents with 22q11.2 deletion syndrome. *J Neurodev Disord* [Internet]. 2015 [cité 6 sept 2015];7(1). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4429366/>
45. Meechan DW, Maynard TM, Tucker ES, LaMantia A-S. Three Phases of DiGeorge/22q11 Deletion Syndrome Pathogenesis during brain development: patterning, proliferation, and mitochondrial functions of 22q11 genes. *Int J Dev Neurosci Off J Int Soc Dev Neurosci*. mai 2011;29(3):283-94.
46. Bassett AS, Chow EWC. 22q11 Deletion Syndrome: A Genetic Subtype of Schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1 oct 1999;46(7):882-91.
47. Rivollier F, Lotersztajn L, Chaumette B, Krebs M-O, Kebir O. Hypothèse épigénétique de la schizophrénie : revue de la littérature. *L'Encéphale*. oct 2014;40(5):380-6.
48. Butcher NJ, Kiehl T-R, Hazrati L-N, Chow EWC, Rogaeva E, Lang AE, et al. Association Between Early-Onset Parkinson Disease and 22q11.2 Deletion Syndrome. *JAMA Neurol*. nov 2013;70(11):1359-66.
49. Dufournet B, Nguyen K, Philip N, Eusebio A, Fluchere F, Missirian C, et al. Microdélétion 22q11.2 : une cause génétique à rechercher devant une maladie de Parkinson précoce. *Rev Neurol (Paris)*. avr 2015;171:A207.
50. Poirsier C, Besseau-Ayasse J, Schluth-Bolard C, Toutain J, Missirian C, Le Caignec C, et al. A French multicenter study of over 700 patients with 22q11 deletions diagnosed using FISH or aCGH. *Eur J Hum Genet*. juin 2016;24(6):844-51.
51. Mok KY, Sheerin U, Simón-Sánchez J, Salaka A, Chester L, Escott-Price V, et al. Deletions at 22q11.2 in idiopathic Parkinson's disease: a combined analysis of genome-wide association data. *Lancet Neurol*. mai 2016;15(6):585-96.

52. Edelmann L, Pandita RK, Spiteri E, Funke B, Goldberg R, Palanisamy N, et al. A Common Molecular Basis for Rearrangement Disorders on Chromosome 22q11. *Hum Mol Genet.* 7 janv 1999;8(7):1157-67.
53. Fernández L, Nevado J, Santos F, Heine-Suñer D, Martínez-Glez V, García-Miñaur S, et al. A deletion and a duplication in distal 22q11.2 deletion syndrome region. Clinical implications and review. *BMC Med Genet.* 2 juin 2009;10:48.
54. Ensenauer RE, Adeyinka A, Flynn HC, Michels VV, Lindor NM, Dawson DB, et al. Microduplication 22q11.2, an Emerging Syndrome: Clinical, Cytogenetic, and Molecular Analysis of Thirteen Patients. *Am J Hum Genet.* nov 2003;73(5):1027-40.
55. Turleau C, Vekemans M. Nouvelles données en génétique chromosomique. *MS Médecine Sci.* 2005;21(11):940-6.
56. Schluth-Bolard C, Till M, Edery P, Sanlaville D. Syndromes chromosomiques émergents. *Pathol Biol.* sept 2008;56(6):380-7.
57. Kobrynski LJ, Sullivan KE. Velocardiofacial syndrome, DiGeorge syndrome: the chromosome 22q11.2 deletion syndromes. *The Lancet.* oct 2007;370(9596):1443-52.
58. Gao S, Li X, Amendt BA. Understanding the role of Tbx1 as a candidate gene for 22q11.2 deletion syndrome. *Curr Allergy Asthma Rep.* déc 2013;13(6):613-21.
59. de Koning MB, van Duin EDA, Boot E, Bloemen OJN, Bakker JA, Abel KM, et al. PRODH rs450046 and proline x COMT Val<sup>158</sup> Met interaction effects on intelligence and startle in adults with 22q11 deletion syndrome. *Psychopharmacology (Berl).* sept 2015;232(17):3111-22.
60. Rosa RFM, Rosa RCM, Dos Santos PPA, Zen PRG, Paskulin GA. Hematological abnormalities and 22q11.2 deletion syndrome. *Rev Bras Hematol E Hemoter.* 2011;33(2):151-4.
61. Miller KA, Tan TY, Welfare MF, White SM, Stark Z, Savarirayan R, et al. A mouse splice-site mutant and individuals with atypical chromosome 22q11.2 deletions demonstrate the crucial role for crkl in craniofacial and pharyngeal development. *Mol Syndromol.* déc 2014;5(6):276-86.
62. Chen M, Yang Y-S, Shih J-C, Lin W-H, Lee D-J, Lin Y-S, et al. Microdeletions/duplications involving TBX1 gene in fetuses with conotruncal heart defects which are negative for 22q11.2 deletion on fluorescence in-situ hybridization. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1 avr 2014;43(4):396-403.
63. Pan Y, Wang Z-G, Liu X-Y, Zhao H, Zhou N, Zheng G-F, et al. A Novel TBX1 Loss-of-Function Mutation Associated with Congenital Heart Disease. *Pediatr Cardiol.* oct 2015;36(7):1400-10.
64. Xu Y-J, Chen S, Zhang J, Fang S-H, Guo Q-Q, Wang J, et al. Novel TBX1 loss-of-function mutation causes isolated conotruncal heart defects in Chinese patients without 22q11.2 deletion. *BMC Med Genet.* 6 juill 2014;15:78.

65. Costain G, Chow EWC, Silversides CK, Bassett AS. Sex differences in reproductive fitness contribute to preferential maternal transmission of 22q11.2 deletions. *J Med Genet*. 12 janv 2011;48(12):819-24.
66. Chan C, Costain G, Ogura L, Silversides CK, Chow EWC, Bassett AS. Reproductive Health Issues for Adults with a Common Genomic Disorder: 22q11.2 Deletion Syndrome. *J Genet Couns*. oct 2015;24(5):810-21.
67. Cancrini C, Puliafito P, Digilio MC, Soresina A, Martino S, Rondelli R, et al. Clinical features and follow-up in patients with 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr*. juin 2014;164(6):1475-1480.e2.
68. Microsoft Word - PNMR2.docx - Plan\_national\_maladies\_rares.pdf [Internet]. [cité 17 juill 2016]. Disponible sur: [http://www.orpha.net/actor/Orphanews/2011/doc/Plan\\_national\\_maladies\\_rares.pdf](http://www.orpha.net/actor/Orphanews/2011/doc/Plan_national_maladies_rares.pdf)
69. Leheup B. Diagnostic et parcours de santé de l'enfant en cas de maladie génétique. *Cah Puéricultrice*. oct 2014;51(280):17-20.
70. Noël A-C, Pelluard F, Delezoide A-L, Devisme L, Loeuillet L, Leroy B, et al. Fetal phenotype associated with the 22q11 deletion. *Am J Med Genet A*. nov 2014;164A(11):2724-31.
71. Vialard F, Molina Gomes D, Leroy B, Quarello E, Escalona A, Le Sciellour C, et al. Array Comparative Genomic Hybridization in Prenatal Diagnosis: Another Experience. *Fetal Diagn Ther*. 2009;25(2):277-84.
72. Holmes Jr DR, Cohen HA, Ruiz C. Patent Foramen Ovale, Systemic Embolization, and Closure. *Curr Probl Cardiol*. oct 2009;34(10):483-530.
73. Homma S, Messé SR, Rundek T, Sun Y-P, Franke J, Davidson K, et al. Patent foramen ovale. *Nat Rev Dis Primer*. 2016;2:15086.
74. Cheung ENM, George SR, Andrade DM, Chow EWC, Silversides CK, Bassett AS. Neonatal hypocalcemia, neonatal seizures, and intellectual disability in 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. janv 2014;16(1):40-4.
75. Pawar SJ, Sharma DK, Srilakshmi S, Reddy Chejeti S, Pandita A. Cayler Cardio-Facial Syndrome: An Uncommon Condition in Newborns. *Iran J Pediatr*. avr 2015;25(2):e502.
76. Kim EH, Yum MS, Lee BH, Kim HW, Lee HJ, Kim GH, et al. Epilepsy and Other Neuropsychiatric Manifestations in Children and Adolescents with 22q11.2 Deletion Syndrome. *J Clin Neurol Seoul Korea*. janv 2016;12(1):85-92.
77. Gao S, Moreno M, Eliason S, Cao H, Li X, Yu W, et al. TBX1 protein interactions and microRNA-96-5p regulation controls cell proliferation during craniofacial and dental development: implications for 22q11.2 deletion syndrome. *Hum Mol Genet*. 15 avr 2015;24(8):2330-48.
78. Nordgarden H, Lima K, Skogedal N, Følling I, Storhaug K, Abrahamsen TG. Dental developmental disturbances in 50 individuals with the 22q11.2 deletion syndrome; relation to medical conditions? *Acta Odontol Scand*. 1 mai 2012;70(3):194-201.

79. Roizen NJ, Higgins AM, Antshel KM, Fremont W, Shprintzen R, Kates WR. 22q11.2 Deletion Syndrome: Are Motor Deficits More Than Expected for IQ Level? *J Pediatr.* oct 2010;157(4):658-61.
80. Green T, Gothelf D, Glaser B, Debbane M, Frisch A, Kotler M, et al. Psychiatric disorders and intellectual functioning throughout development in velocardiofacial (22q11.2 deletion) syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* nov 2009;48(11):1060-8.
81. Duijff SN, Klaassen PWJ, Veye HFNS de, Beemer FA, Sinnema G, Vorstman JAS. Cognitive development in children with 22q11.2 deletion syndrome. *Br J Psychiatry.* 1 juin 2012;200(6):462-8.
82. Olszewski AK, Radoeva PD, Fremont W, Kates WR, Antshel KM. Is Child Intelligence Associated with Parent and Sibling Intelligence in Individuals with Developmental Disorders? An Investigation in Youth with 22q11.2 Deletion (Velo-Cardio-Facial) Syndrome. *Res Dev Disabil.* déc 2014;35(12):3582-90.
83. Goldenberg A, Saugier-Verber P. Retards mentaux d'origine génétique. *EMC - Psychiatr.* janv 2006;3(1):1-11.
84. Andersson F, Glaser B, Spiridon M, Debbané M, Vuilleumier P, Eliez S. Impaired Activation of Face Processing Networks Revealed by Functional Magnetic Resonance Imaging in 22q11.2 Deletion Syndrome. *Biol Psychiatry.* 1 janv 2008;63(1):49-57.
85. Amelsvoort TV, Schmitz N, Daly E, Deeley Q, Critchley H, Henry J, et al. Processing facial emotions in adults with velo-cardio-facial syndrome: functional magnetic resonance imaging. *Br J Psychiatry.* 1 déc 2006;189(6):560-1.
86. Evers LJM, De Die-Smulders CEM, Smeets EEJ, Clerkx MGM, Curfs LMG. The velo-cardio-facial syndrome: the spectrum of psychiatric problems and cognitive deterioration at adult age. *Genet Couns Geneva Switz.* 2009;20(4):307-15.
87. Evers LJM, Vermaak MP, Engelen JJM, Curfs LMG. The velocardiofacial syndrome in older age: dementia and autistic features. *Genet Couns Geneva Switz.* 2006;17(3):333-40.
88. Shugar AL, Shapiro JM, Cytrynbaum C, Hedges S, Weksberg R, Fishman L. An increased prevalence of thyroid disease in children with 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A.* 1 juill 2015;167(7):1560-4.
89. Zhang Z, Baldini A. In vivo response to high-resolution variation of Tbx1 mRNA dosage. *Hum Mol Genet.* 1 janv 2008;17(1):150-7.
90. MEECHAN DW, MAYNARD TM, GOPALAKRISHNA D, WU Y, LAMANTIA AA-S. When Half Is Not Enough: Gene Expression and Dosage in the 22q11 Deletion Syndrome. *Gene Expr.* 1 juin 2006;13(6):299-310.
91. McDonald-McGinn DM, Fahiminiya S, Revil T, Nowakowska BA, Suhl J, Bailey A, et al. Hemizygous mutations in SNAP29 unmask autosomal recessive conditions and contribute to atypical findings in patients with 22q11.2DS. *J Med Genet.* 2 janv 2013;50(2):80-90.

92. Merico D, Zarrei M, Costain G, Ogura L, Alipanahi B, Gazzellone MJ, et al. Whole-Genome Sequencing Suggests Schizophrenia Risk Mechanisms in Humans with 22q11.2 Deletion Syndrome. *G3 GenesGenomesGenetics*. 1 nov 2015;5 (11):2453-61.
93. Repetto GM, Guzmán ML, Delgado I, Loyola H, Palomares M, Lay-Son G, et al. Case fatality rate and associated factors in patients with 22q11 microdeletion syndrome: a retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2014;4(11):e005041.
94. Bassett AS, Chow EWC, Husted J, Hodgkinson KA, Oechslin E, Harris L, et al. Premature death in adults with 22q11.2 deletion syndrome. *J Med Genet*. mai 2009;46(5):324-30.

## BIBLIOGRAPHIE : ARTICLE

1. Proposition de présentation des documents de recommandations et références professionnelles - pnds\_-\_deletion\_22q11\_2.pdf [Internet]. [cité 31 mai 2016]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-02/pnds\\_-\\_deletion\\_22q11\\_2.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-02/pnds_-_deletion_22q11_2.pdf)
2. Doray B, Badila-Timbolschi D, Schaefer E, et al. Épidémiologie des fentes labio-palatines : expérience du Registre de malformations congénitales d'Alsace entre 1995 et 2006. *Arch Pédiatrie*. oct 2012;19(10):1021-9.
3. Hacıhamdioğlu B, Hacıhamdioğlu D, Delil K. 22q11 deletion syndrome: current perspective. *Appl Clin Genet*. 18 mai 2015;8:123-32.
4. Fujii S, Nakanishi T. Clinical manifestations and frequency of hypocalcemia in 22q11.2 deletion syndrome. *Pediatr Int*. 1 janv 2015;n/a-n/a.
5. Dyce O, McDonald-McGinn D, Kirschner RE, et al. IN. Otolaryngologic manifestations of the 22q11.2 deletion syndrome. *Arch Otolaryngol Neck Surg*. 1 déc 2002;128(12):1408-12.
6. Boorman JG, Varma S, Ogilvie CM. Velopharyngeal incompetence and chromosome 22q11 deletion. *Lancet*. 10 mars 2001;357(9258):774.
7. Ferrando-Martínez S, Lorente R, Gurbindo D, et al. Low Thymic Output, Peripheral Homeostasis Deregulation, and Hastened Regulatory T Cells Differentiation in Children with 22q11.2 Deletion Syndrome. *J Pediatr*. avr 2014;164(4):882-9.
8. Oskarsdóttir S, Belfrage M, Sandstedt E, Viggedal G, et al. Disabilities and cognition in children and adolescents with 22q11 deletion syndrome. *Dev Med Child Neurol*. mars 2005;47(3):177-84.
9. Swillen A, McDonald-McGinn D. Developmental trajectories in 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 1 juin 2015;169(2):172-81.
10. Antshel KM, Hendricks K, Shprintzen R, et al. The Longitudinal Course of ADHD in Velo-Cardio-Facial Syndrome. *J Pediatr*. juill 2013;163(1):187-193.e1.
11. Jiramongkolchai P, Kumar MS, Chinnadurai S, et al. Prevalence of hearing loss in children with 22q11.2 deletion syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1 août 2016;87:130-3.
12. Azuma R, Deeley Q, Campbell LE, et al. An fMRI study of facial emotion processing in children and adolescents with 22q11.2 deletion syndrome. *J Neurodev Disord* [Internet]. 2015 [cité 6 sept 2015];7(1). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4429366/>
13. Demily C, Rossi M, Schneider M, et al. Perspectives actuelles dans la microdélétion 22q11.2 : prise en charge du phénotype neurocomportemental. *L'Encéphale*. juin 2015;41(3):266-73.

14. Philip N, Bassett A. Cognitive, Behavioural and Psychiatric Phenotype in 22q11.2 Deletion Syndrome. *Behav Genet.* mai 2011;41(3):403-12.
15. Gao S, Li X, Amendt BA. Understanding the role of Tbx1 as a candidate gene for 22q11.2 deletion syndrome. *Curr Allergy Asthma Rep.* déc 2013;13(6):613-21.
16. de Koning MB, van Duin EDA, Boot E, et al. PRODH rs450046 and proline x COMT Val<sup>158</sup> Met interaction effects on intelligence and startle in adults with 22q11 deletion syndrome. *Psychopharmacology (Berl).* sept 2015;232(17):3111-22.
17. Miller KA, Tan TY, Welfare MF, et al. A mouse splice-site mutant and individuals with atypical chromosome 22q11.2 deletions demonstrate the crucial role for crkl in craniofacial and pharyngeal development. *Mol Syndromol.* déc 2014;5(6):276-86.
18. Poirsier C, Besseau-Ayasse J, Schluth-Bolard C, et al. A French multicenter study of over 700 patients with 22q11 deletions diagnosed using FISH or aCGH. *Eur J Hum Genet.* juin 2016;24(6):844-51.
19. Chan C, Costain G, Ogura L, et al. Reproductive Health Issues for Adults with a Common Genomic Disorder: 22q11.2 Deletion Syndrome. *J Genet Couns.* oct 2015;24(5):810-21.
20. Noël A-C, Pelluard F, Delezoide A-L, et al. Fetal phenotype associated with the 22q11 deletion. *Am J Med Genet A.* nov 2014;164A(11):2724-31.
21. Cancrini C, Puliafito P, Digilio MC, et al. Clinical features and follow-up in patients with 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr.* juin 2014;164(6):1475-1480.e2.
22. Cheung ENM, George SR, Andrade DM, et al. Neonatal hypocalcemia, neonatal seizures, and intellectual disability in 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* janv 2014;16(1):40-4.
23. Gao S, Moreno M, Eliason S, et al. TBX1 protein interactions and microRNA-96-5p regulation controls cell proliferation during craniofacial and dental development: implications for 22q11.2 deletion syndrome. *Hum Mol Genet.* 15 avr 2015;24(8):2330-48.
24. Roizen NJ, Higgins AM, Antshel KM, et al. 22q11.2 Deletion Syndrome: Are Motor Deficits More Than Expected for IQ Level? *J Pediatr.* oct 2010;157(4):658-61.
25. Evers LJM, Vermaak MP, Engelen JJM, et al. The velocardiofacial syndrome in older age: dementia and autistic features. *Genet Couns Geneva Switz.* 2006;17(3):333-40.
26. Dufournet B, Nguyen K, Philip N, et al. Microdélétion 22q11.2 : une cause génétique à rechercher devant une maladie de Parkinson précoce. *Rev Neurol (Paris).* avr 2015;171:A207.
27. Fung WLA, Butcher NJ, Costain G, et al. Practical guidelines for managing adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* août 2015;17(8):599-609.
28. McDonald-McGinn DM, Fahiminiya S, Revil T, et al. Hemizygous mutations in SNAP29 unmask autosomal recessive conditions and contribute to atypical findings in patients with 22q11.2DS. *J Med Genet.* 2 janv 2013;50(2):80-90.

29. Repetto GM, Guzmán ML, Delgado I, et al. Case fatality rate and associated factors in patients with 22q11 microdeletion syndrome: a retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2014;4(11):e005041.
30. Leheup B. Diagnostic et parcours de santé de l'enfant en cas de maladie génétique. *Cah Puéricultrice*. oct 2014;51(280):17-20.

## ANNEXES

### **Annexe 1 : formulaire de consentement pour les patients inclus dans l'étude à l'âge adulte.**

#### **FORMULAIRE DE CONSENTEMENT « PATIENT MAJEUR »**

#### *A remplir par le patient lui-même ou son tuteur légal.*

Merci de compléter ce formulaire **en noir**, à côté des termes soulignés, par les informations demandées. Nous souhaiterions effectuer un travail de synthèse ayant pour thématique « Suivi médical et prise en charge des patients porteurs d'un syndrome de microdélétion 22q11.2 (SMD22q11) **avant** le diagnostic génétique ». Il s'agit d'un recueil à des fins scientifiques, qui pourra faire l'objet d'une publication dans des revues médicales ou scientifiques. L'ensemble des données collectées sera utilisé de manière strictement confidentielle et anonyme.

Ce projet est effectué sous la responsabilité de Monsieur le Professeur LEHEUP et de Madame le Docteur LAMBERT, généticiens cliniciens au sein du CHRU de Nancy. Nous sollicitons votre accord pour utiliser ces données de façon pertinente et anonyme, et nous vous remercions vivement pour votre participation à cette étude.

Je, soussigné(e),  
NOM – Prénom :  
Adresse :

autorise Madame INGRAO Tara, Interne de pédiatrie du CHU de Nancy, et/ou les médecins désignés par ses responsables, à :

Utiliser les données cliniques concernant mon enfant : éléments de son examen médical, de son histoire médicale, les résultats des examens médicaux qui ont été réalisés.

J'ai bien noté que :

- Toutes ces informations sont anonymisées et ont un caractère scientifique, et que mon accord ou désaccord ne modifie en rien la prise en charge médicale de mon enfant.
- Je suis libre de retirer mon consentement à tout moment en contactant Madame INGRAO ou Madame le Docteur Lambert au 03/83/34/43/76 ou par mail : [tara.ingrao9@etu.univ-lorraine.fr](mailto:tara.ingrao9@etu.univ-lorraine.fr)

J'atteste avoir pu poser toutes les questions que je souhaitais à Madame INGRAO au cours de notre entretien téléphonique. J'ai la possibilité de la contacter à tout moment si je souhaite lui poser d'autres questions.

A , le

Signature :

*Si les 2 parents ne peuvent pas signer le présent document, celui qui signe atteste avoir informé et obtenu l'accord de celui qui n'appose pas sa signature.*

**Annexe 2 : formulaire de consentement pour les patients inclus dans l'étude avant l'âge de 18 ans.**

**FORMULAIRE DE CONSENTEMENT  
« PATIENT MINEUR » OU « PATIENT SOUS TUTELLE »**

*A remplir par le titulaire de l'autorité parentale ou le tuteur légal.*

Merci de compléter ce formulaire **en noir**, à côté des termes soulignés, par les informations demandées. Nous souhaiterions effectuer un travail de synthèse ayant pour thématique « Suivi médical et prise en charge des patients porteurs d'un syndrome de microdélétion 22q11.2 (SMD22q11) **avant** le diagnostic génétique ». Il s'agit d'un recueil à des fins scientifiques, qui pourra faire l'objet d'une publication dans des revues médicales ou scientifiques. L'ensemble des données collectées sera utilisé de manière strictement confidentielle et anonyme.

Ce projet est effectué sous la responsabilité de Monsieur le Professeur LEHEUP et de Madame le Docteur LAMBERT, généticiens cliniciens au sein du CHRU de Nancy. Nous sollicitons votre accord pour utiliser ces données de façon pertinente et anonyme, et nous vous remercions vivement pour votre participation à cette étude.

Je, soussigné(e),

NOM – Prénom du 1<sup>er</sup> parent (ou tuteur)\* :

Adresse :

NOM – Prénom du 2<sup>e</sup> parent (ou tuteur)\* :

Adresse :

Titulaire(s) de l'autorité parentale\* ou de l'autorité de tutelle\* pour l'enfant NOM – prénom du patient porteur du syndrome de microdélétion 22q11.2 :  
né(e) le

**\* barrer les mentions non applicables**

autorise Madame INGRAO Tara, Interne de pédiatrie du CHU de Nancy, et/ou les médecins désignés par ses responsables, à :

Utiliser les données cliniques concernant mon enfant : éléments de son examen médical, de son histoire médicale, les résultats des examens médicaux qui ont été réalisés.

J'ai bien noté que :

- Toutes ces informations sont anonymisées et ont un caractère scientifique, et que mon accord ou désaccord ne modifie en rien la prise en charge médicale de mon enfant.
- Je suis libre de retirer mon consentement à tout moment en contactant Madame INGRAO ou Madame le Docteur Lambert au 03/83/34/43/76 ou par mail : [tara.ingrao9@etu.univ-lorraine.fr](mailto:tara.ingrao9@etu.univ-lorraine.fr)

J'atteste avoir pu poser toutes les questions que je souhaitais à Madame INGRAO au cours de notre entretien téléphonique. J'ai la possibilité de la contacter à tout moment si je souhaite lui poser d'autres questions.

A , le

Signature du ou des titulaire(s) de l'autorité parentale ou légale :

*Si les 2 parents ne peuvent pas signer le présent document, celui qui signe atteste avoir informé et obtenu l'accord de celui qui n'appose pas sa signature.*

### **Annexe 3 : lettre d'information en cas d'entretien téléphonique choisi par les patients.**

#### **LETTRE D'INFORMATION AUX PATIENTS**

**Lisez attentivement cette notice et posez toutes les questions qui vous sembleront utiles. Vous pourrez alors décider si vous voulez participer à cette recherche ou non.**

**Titre : Suivi médical et prise en charge des patients porteurs d'un syndrome de microdélétion 22q11.2 (SMD22q11) avant le diagnostic génétique. Etude de cohorte des patients diagnostiqués au CHRU de Nancy entre janvier 2000 et décembre 2015.**

Madame, Monsieur,

Nous vous proposons de participer à une étude épidémiologique effectuée au sein du CHRU de Nancy.

Cette étude concerne tous les patients ayant été diagnostiqués comme porteur d'un syndrome de microdélétion 22q11.2 au CHRU de Nancy entre le 01/01/2000 et le 03/12/15.

#### **But du programme de recherche :**

Ce travail a pour objectif d'identifier les situations cliniques devant faire évoquer cette maladie, dans le but de mieux informer les personnels médicaux et paramédicaux. Cela permettrait d'améliorer la prise en charge des patients, ainsi que l'accompagnement de leur famille.

Il n'y a pas à ce jour, à notre connaissance, d'étude décrivant le suivi médical et la prise en charge de ces patients avant leur diagnostic.

Pour cela, nous nous proposons de réaliser un **entretien téléphonique** au cours duquel nous aborderons ensemble votre parcours spécifique, celui de votre enfant, ou celui de l'adulte dont vous êtes tuteur légal. Cela comporte les données concernant la grossesse, les signes cliniques et le développement des facultés psychiques et motrices, mais aussi sur les différents médecins et personnels paramédicaux que vous avez rencontrés avant que le diagnostic ne soit formellement établi.

Vous nous avez donné votre accord oral pour participer à cette étude et nous vous en remercions vivement. Nous vous laissons désormais le soin de nous **renvoyer le formulaire de consentement** que nous joignons à ce document. Nous vous proposons également de prendre connaissance des éléments dont nous allons discuter par téléphone grâce au questionnaire simplifié que vous trouverez ci-joint. **Ce questionnaire ne doit pas être rempli par vos soins, il a simplement pour but de préparer notre entretien téléphonique au mieux.**

#### **Lieu de conservation et nom du responsable des données :**

Les données recueillies suite à l'entretien téléphonique seront conservées au CHRU de Nancy jusqu'à la publication des résultats de l'étude.

Le Professeur LEHEUP et le Docteur LAMBERT sont les responsables de cette étude et de la conservation de ces données. Madame INGRAO, interne de pédiatrie, est chargée de la réalisation de l'étude.

#### **Vos droits :**

En application de la loi « informatique, fichiers et liberté » du 06 janvier 1978 modifiée, le fichier informatique utilisé pour réaliser la présente recherche a fait l'objet d'une déclaration auprès de la CNIL (Commission Nationale Informatique et Libertés). Seules les données nécessaires à la recherche seront recueillies. Vous bénéficiez d'un droit d'opposition au traitement informatique de vos données, et d'un droit de rectification des données. Vous pourrez également accéder aux données vous concernant directement ou par l'intermédiaire d'un médecin que vous désignerez.

Vous pourrez exercer ces droits auprès du Professeur LEHEUP ou du Docteur LAMBERT : CHRU de Nancy, Service de génétique clinique, Hôpital d'Enfants, rue du Morvan, 54511 Vandoeuvre-lès-Nancy ou par téléphone au 03/83/15/43/76, secrétariat de Madame de Docteur LAMBERT.

**Toutes les données et informations vous concernant resteront strictement confidentielles. Votre identité n'apparaîtra jamais dans les résultats produits, toutes les personnes impliquées dans cette recherche sont soumises au secret professionnel.**

La participation à cette étude ne présente aucun caractère obligatoire. En cas de refus de votre part, la qualité de votre surveillance médicale, de celle de votre enfant ou de la personne sous votre tutelle, et les relations avec l'équipe médicale ne seront pas modifiées. Vous pouvez vous retirer de l'étude à tout moment en contactant les responsables de l'étude.

Si vous le désirez, les résultats globaux de ce travail vous seront communiqués à sa conclusion.

## **Annexe 4 : Questionnaire de préparation de l'entretien téléphonique.**

### **ELEMENTS DE PREPARATION DE L'ENTRETIEN TELEPHONIQUE**

Ce questionnaire concerne le parcours de santé du patient **AVANT** le diagnostic de microdélétion 22q11.2.

Les éléments survenant après ce diagnostic ne doivent pas être recherchés.

Munissez-vous du carnet de santé, si cela est possible.

#### **Dans vos familles, y'a-t'il des personnes porteuses de :**

- Fente labio-palatine (malformation de la bouche ou du nez)
- Et/ou malformations cardiaques
- Et/ou retard mental
- Et/ou convulsions dans l'enfance
- Et/ou anomalies des reins
- Et/ou anomalies des os (crâne ou membres) ?

#### **Pendant la grossesse concernant le patient :**

- S'agissait-il d'une grossesse « spontanée » (sans intervention médicale nécessaire pour la conception) ?
- Les échographies avaient-elle mentionné des anomalies pour : cœur / membres / taille / reins / bouche-nez ?
- La quantité de liquide amniotique était-elle normale ?
- Les mouvements du bébé étaient-ils bien perçus ?
- La mère a-t-elle eu de la fièvre ?
- La mère a-t-elle été hospitalisée ?
- La mère a-t-elle eu du diabète et/ou de l'hypertension artérielle ?

#### **Accouchement :**

- Par voie basse ou par césarienne ?
- A quel terme est né le patient ?
- Quels étaient ses : Poids, taille, périmètre crânien à la naissance ?
- Quel était son score d'Apgar ? (Il comporte 2 chiffres entre 1 et 10 notés dans le carnet de santé en dessous du poids. Il correspond à la façon dont le bébé s'est adapté à la vie à l'air libre.)

#### **Dans les premières semaines de vie du patient :**

- Y a-t-il eu une hospitalisation en néonatalogie et si oui, de combien de jours ?
- Y a-t-il eu besoin d'une aide pour respirer ? Sonde d'intubation, masque à oxygène, lunettes ?
- A-t-il été alimenté par une sonde qui allait directement dans l'estomac ?
- Vous a-t-on parlé d'un problème de calcium dans le sang ?
- Avait-il des régurgitations de lait par le nez ?
- Les médecins ont-ils entendu un souffle au niveau du cœur lors de l'auscultation ?
- A-t-on découvert des malformations : cardiaques, rénales, du thymus, des membres, de la bouche ou du nez ?

**Patient entre l'âge de 6 mois à 3 ans :**

- Y a-t-il eu un nombre important d'infections avec fièvre?
- Pourriez-évaluer le nombre de consultations par an chez :
  - Médecin généraliste / pédiatre ?
  - Autres médecins spécialistes : pneumologue/ORL/gastro-entérologues... ?
    - Pourriez-vous évaluer le Nombre d'exams de radiologie effectués : échographies/radio/IRM ?
    - A quel âge a-t-il pu :
  - Tenir sa tête seul ? / tenir assis seul ? / Marcher seul ?
  - Dire ses 1ers mots ?

**Patient après 3 ans :**

- A quel âge a-t-il pu :
- Etre propre ?
- Faire des phrases comprises par l'entourage (à part les parents) ?
  - Vous a-t-on signalé des problèmes de croissance (taille, poids) ?
  - A-t-on utilisé un traitement par hormone de croissance ?

**Scolarité du patient, monde du travail et âge adulte (si questions adaptées) :**

- A quel âge a-t-il pu entrer à l'école ?
- A-t-il eu besoin de l'aide d'une auxiliaire de vie scolaire ?
- Est-ce que des difficultés ont été remarquées par les enseignants ? En quelle classe ?
- Y a-t-il eu des redoublements ?
- Y a-t-il eu une orientation vers une classe ou un établissement spécialisés, type CLIS / ULIS / SEGPA / IME/ CAT/ESAT ?
- Une mise sous régime de protection a-t-elle été demandée ? (tutelle/curatelle)

**AVANT LE DIAGNOSTIC, le patient avait-il :**

- Un suivi régulier auprès d'un médecin généraliste ou pédiatre ?
- Consulté des médecins spécialistes en dehors du pédiatre ?
- Consulté des professionnels du domaine paramédical : Orthophoniste / Kinésithérapeute / Psychomotricien / psychologue ?
  
- Eu des exams de radiologie ? Echographies / radio / IRM
  
- Eté hospitalisé et dans quel service ?
- Eté opéré ?

**Le diagnostic du patient:**

- Quelle était la spécialité du médecin ayant fait le diagnostic ?
- Qui a orienté le patient vers le généticien ?

## **Annexe 5 : lettre d'information si l'entretien téléphonique n'était pas choisi par les patients.**

### **LETTRE D'INFORMATION AUX PATIENTS**

**Lisez attentivement cette notice et posez toutes les questions qui vous sembleront utiles. Vous pourrez alors décider si vous voulez participer à cette recherche ou non.**

**Titre : Suivi médical et prise en charge des patients porteurs d'un syndrome de microdélétion 22q11.2 (SMD22q11) avant le diagnostic génétique. Etude de cohorte des patients diagnostiqués au CHRU de Nancy entre janvier 2000 et décembre 2015.**

Madame, Monsieur,

Nous vous proposons de participer à une étude épidémiologique effectuée au sein du CHRU de Nancy.

Cette étude concerne tous les patients ayant été diagnostiqués comme porteur d'un syndrome de microdélétion 22q11.2 au CHRU de Nancy entre le 01/01/2000 et le 3/12/15.

#### **But du programme de recherche :**

Ce travail a pour objectif d'identifier les situations cliniques devant faire évoquer cette maladie, dans le but de mieux informer les personnels médicaux et paramédicaux. Cela permettrait d'améliorer la prise en charge des patients, ainsi que l'accompagnement de leur famille.

Il n'y a pas à ce jour, à notre connaissance, d'étude décrivant le suivi médical et la prise en charge de ces patients avant leur diagnostic.

Vous nous avez donné votre accord oral pour participer à cette étude et nous vous en remercions vivement. Nous vous laissons désormais le soin de nous **renvoyer le formulaire de consentement** que nous joignons à ce document et au questionnaire de recueil de données.

Comme vous l'avez souhaité, nous vous proposons de répondre à un questionnaire écrit qui aborde votre parcours spécifique, celui de votre enfant, ou celui de l'adulte dont vous êtes tuteur légal. Cela comporte les données concernant la grossesse, les signes cliniques et le développement des facultés psychiques et motrices, mais aussi sur les différents médecins et personnels paramédicaux que vous avez rencontrés avant que le diagnostic ne soit formellement établi.

**Ce questionnaire doit nous être renvoyé en utilisant l'enveloppe affranchie prévue à cet effet.**

#### **Lieu de conservation et nom du responsable des données :**

Les données recueillies seront conservées au CHRU de Nancy jusqu'à la publication des résultats de l'étude.

Le Professeur LEHEUP et le Docteur LAMBERT sont les responsables de cette étude et de la conservation de ces données. Madame INGRAO, interne de pédiatrie, est chargée de la réalisation de l'étude.

#### **Vos droits :**

En application de la loi « informatique, fichiers et liberté » du 06 janvier 1978 modifiée, le fichier informatique utilisé pour réaliser la présente recherche a fait l'objet d'une déclaration auprès de la CNIL (Commission Nationale Informatique et Libertés). Seules les données nécessaires à la recherche seront recueillies. Vous bénéficiez d'un droit d'opposition au traitement informatique de vos données, et d'un droit de rectification des données. Vous pourrez également accéder aux données vous concernant directement ou par l'intermédiaire d'un médecin que vous désignerez.

Vous pourrez exercer ces droits auprès du Professeur LEHEUP ou du Docteur LAMBERT : CHRU de Nancy, Service de génétique clinique, Hôpital d'Enfants, rue du Morvan, 54511 Vandoeuvre-lès-Nancy, ou par téléphone au 03/83/34/43/76, secrétariat de Madame de Docteur LAMBERT.

**Toutes les données et informations vous concernant resteront strictement confidentielles. Votre identité n'apparaîtra jamais dans les résultats produits, toutes les personnes impliquées dans cette recherche sont soumises au secret professionnel.**

La participation à cette étude ne présente aucun caractère obligatoire. En cas de refus de votre part, la qualité de votre surveillance médicale, de celle de votre enfant ou de la personne sous votre tutelle, et les relations avec l'équipe médicale ne seront pas modifiées. Vous pouvez vous retirer de l'étude à tout moment en contactant les responsables de l'étude. Si vous le désirez, les résultats globaux de ce travail vous seront communiqués à sa conclusion.

## **Annexe 6 : questionnaire adressé aux patients qui ne souhaitent pas d'entretien téléphonique.**

### **QUESTIONNAIRE EXPLORANT LE PARCOURS MEDICAL**

Ce questionnaire concerne le parcours de santé du patient **AVANT** le diagnostic de microdélétion 22q11.2. Les éléments survenant après ce diagnostic ne doivent pas être recherchés.

Merci d'entourer la réponse adaptée (oui – non – NSP = ne sait pas), puis de préciser au maximum (avec les éléments dont vous disposez) la réponse lorsque cela est demandé.

Si une question vous pose des difficultés, n'hésitez pas à contacter Madame INGRAO ou Madame le Docteur Lambert au 03/83/34/43/76 ou par mail : [tara.ingrao9@etu.univ-lorraine.fr](mailto:tara.ingrao9@etu.univ-lorraine.fr). Elles vous répondront sous les meilleurs délais.

**Le questionnaire est-il rempli par le patient porteur d'une microdélétion 22q11 lui-même ?** oui - non

Si la réponse est non,

Merci de préciser votre lien de parenté avec le patient :  
.....

Ou votre statut de tuteur légal : oui - non

#### **Antécédents généraux :**

- Le patient a-t-il des frères et sœurs ? : oui - non - NSP

Si oui, précisez sa place au sein de la fratrie : .....

#### **A votre connaissance, dans la famille du patient, ou dans celle de ses parents, y'a-t'il des personnes porteuses de :**

- Fente labio-palatine (malformation de la bouche et/ou du palais) : oui - non - NSP

Si oui, précisez le lien de parenté : .....

- Et/ou malformations cardiaques: oui - non - NSP

Si oui, précisez le lien de parenté : .....

- Et/ou retard mental : oui - non - NSP

Si oui, précisez le lien de parenté : .....

- Et/ou convulsions dans l'enfance : oui - non - NSP

Si oui, précisez le lien de parenté : .....

- Et/ou anomalies des reins: oui - non - NSP

Si oui, précisez le lien de parenté : .....

- Et/ou anomalies des os (crâne ou membres) : oui - non - NSP

Si oui, précisez le lien de parenté : .....

#### **A votre connaissance, pendant la grossesse concernant le patient :**

- S'agissait-il d'une grossesse « spontanée » (= pas de procréation médicalement assistée) ? oui - non - NSP

- Les échographies avaient-elle mentionné des anomalies pour :

- Le cœur : oui - non - NSP
- Les membres: oui - non - NSP
- La taille ou le poids: oui - non - NSP
- Les reins : oui - non - NSP
- La bouche ou le nez : oui - non - NSP

Si la réponse est « oui » pour l'une des propositions,  
précisez : .....

- La quantité de liquide amniotique était-elle normale ? oui - non - NSP

- Les mouvements du bébé étaient-ils bien ressentis ? oui - non - NSP

- La mère a-t-elle eu de la fièvre ? oui - non - NSP

- La mère a-t-elle été hospitalisée ? oui - non - NSP

- La mère a-t-elle eu du diabète et/ou de l'hypertension artérielle ? oui - non - NSP

**A votre connaissance, concernant l'accouchement :**

- A-t-il eu lieu par voie basse oui - non - NSP
- A-t-il eu lieu par césarienne ? oui - non - NSP
- A quel terme le patient est-il né ? (chiffre noté dans le carnet de santé, dans les antécédents néonataux) .....
- A la naissance, quels étaient ses :
  - Poids : .....
  - Taille: .....
  - Périmètre crânien à la naissance : .....

\*chiffres notés dans le carnet de santé, dans les antécédents néonataux

- Quel était son score d'Apgar ? (Il comporte 2 chiffres, parfois 3 chiffres, entre 1 et 10 notés dans le carnet de santé en dessous du poids. Il correspond à la façon dont le bébé s'est adapté à la vie à l'air libre.).....

**A votre connaissance, dans les premières semaines de vie du patient :**

- Y a-t-il eu une hospitalisation en néonatalogie ? oui - non - NSP  
Si oui, de combien de jours ? .....
- Y a-t-il eu besoin d'une aide pour respirer ? oui - non - NSP  
Si oui : Sonde d'intubation, masque à oxygène, lunettes ?
- A-t-il été alimenté par une sonde qui allait directement dans l'estomac ? oui - non - NSP
- Vous a-t-on parlé d'un problème de calcium dans le sang ? oui - non - NSP
- Avait-il des régurgitations de lait par le nez ? oui - non - NSP
- Les médecins ont-ils entendu un souffle au niveau du coeur lors de l'auscultation ? oui - non - NSP
- A-t-on découvert des malformations :
  - Cardiaques : oui - non - NSP
  - Rénales : oui - non - NSP
  - Du thymus : oui - non - NSP
  - Des membres : oui - non - NSP
  - De la bouche ou du nez : oui - non - NSP

Si la réponse est « oui » pour l'une des propositions, précisez :  
.....

**A votre connaissance, pour le patient entre l'âge de 6 mois et 3 ans :**

- Y a-t-il eu un nombre important d'infections avec fièvre? (>5 fois par hiver pour les infections banales ou > 2 infections des poumons par hiver autre que les bronchiolites) oui - non - NSP
- Pourriez-évaluer le nombre de consultations par an chez :
  - Médecin généraliste / pédiatre ? .....
  - Autres médecins spécialistes : pneumologue/ORL/gastro-entérologues... ? .....
- Pourriez-vous évaluer le Nombre d'examen de radiologie effectués :
  - Echographies : .....
  - Radio : .....
  - IRM : .....
- A quel âge a-t-il pu :
  - Tenir sa tête seul ? .....
  - Tenir assis seul ? .....
  - Marcher seul ? .....
  - Dire ses 1ers mots ? .....

**A votre connaissance, pour le patient après 3 ans :**

- A quel âge a-t-il pu :
  - Etre propre le jour ? .....
  - Etre propre la nuit ? .....
  - Faire des phrases comprises par l'entourage (à part les parents) ? .....
- Vous a-t-on signalé des problèmes de croissance (taille, poids) ? oui - non - NSP
- A-t-on utilisé un traitement par hormone de croissance ? oui - non - NSP

**A votre connaissance, concernant la scolarité du patient, le monde du travail et l'évolution à l'âge adulte ( ne répondre que si questions adaptées) :**

- A quel âge a-t-il pu entrer à l'école ? .....
  - A-t-il eu besoin de l'aide d'une auxiliaire de vie scolaire ? oui - non - NSP
  - Est-ce que des difficultés ont été remarquées par les enseignants ? .....
- Si oui, en quelle classe ? .....
- Y a-t-il eu des redoublements ? oui - non - NSP
  - Y a-t-il eu une orientation vers une classe ou un établissement spécialisés, type CLIS / ULIS / SEGPA / IME/ CAT/ESAT ? oui - non - NSP
- Si oui, précisez : .....
- Une mise sous régime de protection a-t-elle été demandée ? (tutelle/curatelle) oui - non - NSP

**A votre connaissance, AVANT le diagnostic, le patient avait-il :**

- Un suivi régulier auprès d'un médecin généraliste ou pédiatre ? oui - non - NSP
  - Consulté des médecins spécialistes en dehors du pédiatre ? oui - non - NSP
- Si oui, précisez lesquels : .....
- Consulté des professionnels du domaine paramédical : Orthophoniste / Kinésithérapeute / Psychomotricien / psychologue ? oui - non - NSP
- Si oui, précisez lesquels : .....
- Eu des examens de radiologie : Echographies / radio / IRM ? oui - non - NSP
- Si oui, précisez lesquels : .....
- Été hospitalisé ? oui - non - NSP
- Si oui, précisez dans quel(s) service(s) : .....
- Été opéré ? oui - non - NSP
- Si oui, précisez pour quelle raison : .....

**A votre connaissance, concernant le diagnostic du patient :**

- Quelle était la spécialité du médecin ayant fait le diagnostic ? .....
- Qui a orienté le patient vers le généticien ? .....

**Commentaires libres :**

.....

.....

.....

.....

.....

.....

## Annexe 7 : Accord délivré par le CRENHU.

### CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE



YMSH

**Professeur Yves MARTINET**

Président

☎ 03.83.15.79.75

y.martinet@chru-nancy.fr

**Mme Véronique PIERSON**

Vice-Présidente

☎ 03.83.85.13.34

v.pierson@chru-nancy.fr

**Mme Marie-Céline SIMON**

Documentaliste

☎ 03.83.15.76.26

mc.simon@chru-nancy.fr

**Mme Soraya HACHEMI**

Assistant Médico Administratif

☎ 03.83.15.43.03

s.hachemi@chru-nancy.fr



Comité de Protection Ethique Nancy-Hospitaire-Universitaire

Vandoeuvre-Les-Nancy,

Le 30 mai 2016

**HOPITAUX DE BRABOIS – Enfants**

**Madame Tara INGARO**

Interne 7<sup>ème</sup> semestre de DES Pédiatrie

Rapport concernant la sollicitation d'un avis éthique en vue de la réalisation d'une recherche :  
**« Suivi médical et prise en charge des patients porteurs d'un syndrome de microdélétion 22q11.2 (SMD 22q11.2) avant le diagnostic génétique. Etude de cohorte des patients diagnostiqués au CHRU de Nancy entre janvier 2000 et décembre 2015 »**  
avec pour chercheurs **Madame Tara INGARO.**

Conformément à la procédure en vigueur au CHRU de Nancy, le projet de recherche a été soumis à la Direction de la Recherche et de l'Innovation. La recherche n'entrant pas dans le champ du Comité de Protection des Personnes, le projet a été soumis à l'avis du Comité d'Ethique du CHRU de Nancy, le C.R.E.N.H.U.

Le projet de recherche a été examiné par deux lecteurs.

Dans la mesure où :

- L'intérêt scientifique de la recherche n'est pas à mettre en cause ;
- Il s'agit d'une étude prospective non interventionnelle n'ayant aucune incidence sur les modalités de prise en charge des patients ;
- Il ne sera pas réalisé d'exploration supplémentaire en raison de l'étude, ce qui n'entraîne donc aucune contrainte particulière sur les patients en dehors de la prise en charge habituelle du patient ;
- Les patients ont la possibilité de s'opposer à l'utilisation de leurs données, proposition faite lors de l'accueil en hospitalisation ;
- L'anonymat des patients sera totalement respecté à l'issue de la recherche ;
- Le document d'information et de non-opposition destiné aux patients est clair et complet ;
- Les auteurs ont toute compétence dans le domaine de l'étude.

Il n'y a par conséquent aucune réserve éthique à la réalisation de ce travail tel qu'il nous a été soumis.

**Professeur Yves MARTINET**  
Président du CRENHU



---

## RÉSUMÉ DE LA THÈSE

**Introduction :** Le syndrome microdélétionnel 22q11.2 (SMD22q11) est le microremaniement chromosomique le plus fréquent. 15 000 personnes en seraient porteuses en France, plus de la moitié l'ignorant. L'objectif de l'étude était d'analyser le parcours de santé des patients porteurs d'un SMD22q11 avant leur diagnostic génétique.

**Matériel et méthodes :** Etude rétrospective, monocentrique, concernant les patients porteurs d'un SMD22q11 diagnostiqués par le laboratoire de génétique du CHRU de Nancy entre janvier 2000 et décembre 2015. Seuls les éléments précédant le diagnostic génétique étaient recueillis.

**Résultats :** 32 patients ont été inclus. L'âge moyen au diagnostic était de 9 ans et 2 mois (médiane à 2 ans et 11 mois). Une anomalie anténatale était signalée pour 15 grossesses. Les signes néonataux majeurs étaient les difficultés alimentaires et les malformations (n=20), principalement cardiaques (n=16). Les cardiopathies cono-troncales prédominaient (n=6). L'âge moyen au diagnostic en cas de malformation était de 3 ans et 3 mois. Avant 3 ans, le retard de langage concernait 9 enfants. Après 3 ans, la rhinolalie prédominait (n=11). Les difficultés scolaires étaient quasiment constantes. Le diagnostic a été posé pour 4 des 7 adultes suite au diagnostic pour leur enfant. Les troubles relationnels touchaient 8 patients. Le spécialiste évoquant le plus souvent le diagnostic était le cardiopédiatre (n=9). Certains spécialistes médicaux et paramédicaux fréquemment consultés ne sont pas sensibilisés à la reconnaissance de ce syndrome.

**Conclusion :** L'hétérogénéité clinique du SMD22q11 nécessite une formation des professionnels de santé à la reconnaissance précoce des signes cliniques devant orienter vers le généticien.

---

## TITRE EN ANGLAIS

22q11.2 microdeletion syndrome : "The care pathway" analysis before the genetic diagnosis.

---

## THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2016

---

### MOTS CLES :

Délétion 22q11, DiGeorge, diagnostic, parcours de soins

---

### INTITULÉ ET ADRESSE :

#### UNIVERSITÉ DE LORRAINE

#### Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex

---