

LE SYNDROME PIERRE ROBIN OU SPR OU SEQUENCE DE PIERRE ROBIN

Définition

Le syndrome de Pierre Robin atteint environ un enfant sur 8000 naissances et associe trois éléments : 1) Une fente palatine en forme de U. 2) Une micrognathie (petite mâchoire inférieure, hypoplasie mandibulaire. 3) Une glossoptose (chute de la langue en arrière pouvant donner des difficultés respiratoires (dyspnées ou détresse respiratoire). Il peut être isolé ou bien entrer dans le cadre d'un syndrome polymalformatif. On parle plutôt de séquence de Pierre Robin (SPR), car nous sommes en présence d'un ensemble d'anomalies qui découlent les uns des autres. Certains considèrent que la fente palatine n'est pas obligatoire pour parler de SPR, élément de la définition alors remplacé par l'obstruction respiratoire.

Historique

Pierre Robin (1867-1950) a décrit cette pathologie en 1923, devant un enfant qui présentait une hypoplasie mandibulaire et une langue qui tombait vers l'arrière, gênant la respiration.

Clinique

L'étiopathogénie de ce syndrome est multiple, mais on pense qu'il s'agit d'une hypoplasie mandibulaire embryonnaire qui s'accompagne d'une malposition de la langue, entraînant une fente palatine. La SPR est souvent sporadique. Une hérédité autosomique dominante est possible dans 10 à 15% des cas. La SPR peut être isolée (50% des cas) ou associée à d'autres malformations ou troubles. On parle alors soit de SPR syndromique quand l'ensemble correspond à un syndrome identifié ou SPR Associée ou SPR+ quand l'ensemble ne correspond pas à un syndrome identifié

Evolution

Elle est souvent favorable quand le Pierre Robin est isolé et ne s'associe pas à des troubles généraux sévères. On est amené à fermer chirurgicalement la fente palatine. La position de la langue va se normaliser progressivement. Un environnement médicalisé attentif est nécessaire pour éviter les fausses routes et les troubles respiratoires.

SEQUENCE DE PIERRE ROBIN associée à une collagénopathie

SYNDROME DE STICKLER (syndrome de type I et II et III) (ou arthro-ophtalmoplégie héréditaire progressive)

Le syndrome de Stickler est une vitréo-rétinopathie héréditaire associant des signes oculaires, une séquence de Pierre Robin plus ou moins complète, des atteintes osseuses et une surdité neuro- sensorielle (10 % des cas). L'incidence à la naissance est estimée autour de 1/7 500. Les anomalies oculaires peuvent inclure une cataracte juvénile, une myopie, un strabisme, une dégénérescence vitréo-rétinienne ou chorioretinienne, un décollement de rétine et une uvéite chronique. Les anomalies osseuses incluent une discrète platyspondylie et des atteintes des épiphyses souvent volumineuses. Une arthrose précoce succède à une hyperlaxité dans l'enfance. Le syndrome semble en général être transmis selon un mode autosomique dominant et il est génétiquement hétérogène. Le syndrome de Stickler de type 1 est dû à des mutations du gène COL2A1 (12q13.11-q13.2), le syndrome de type 2 à des mutations du gène COL11A1 (1p21) et le syndrome de type 3 (sans atteintes oculaires, à des mutations du gène COL11A2 (6p21.3). Une forme autosomique récessive associée à des mutations du gène COL9A1 (6q12-q14) a également été rapportée chez une famille marocaine. Le diagnostic repose sur le tableau clinique et radiologique et peut être confirmé par une étude moléculaire. Le diagnostic prénatal est possible pour les familles chez qui la mutation responsable a été identifiée. La prise en charge doit être multidisciplinaire et l'expression clinique étant très variable, le traitement doit être spécifique à chaque cas. Le pronostic dépend de la sévérité des signes présents.

DYSPLASIE DE KNIEST

La dysplasie de Kniest est une collagénopathie sévère de type II définie par un tronc et des membres courts, des articulations proéminentes et une hypoplasie médio-faciale (visage rond avec une racine du nez aplatie). Sa prévalence est inconnue. La maladie se manifeste dès la naissance. Les signes fréquents incluent une fente palatine (associée quelquefois à un syndrome de Pierre-Robin; une scoliose cyphotique, une ostéoarthrite précoce, une myopie sévère, et une surdité. La taille des patients est variable, mais souvent très inférieure à la normale. En général, l'intelligence est normale. Le diagnostic repose sur les données radiologiques qui mettent en évidence des épiphyses épaissies et déformées, une tête fémorale absente, des métaphyses fémorales supérieures élargies, une platyspondylie et d'autres malformations vertébrales. Les études pathologiques du cartilage révèlent la présence d'inclusions intracytoplasmiques dans les chondrocytes et une matrice riche en vacuoles. La dysplasie spondylo-épiphysaire et la dysplasie métatropique constituent les principaux diagnostics différentiels. Chez les patients jeunes, les signes cliniques et radiologiques sont similaires à ceux de l'OSMED, mais les patients atteints d'OSMED ne présentent pas de myopie. La maladie se transmet selon le mode autosomique dominant et est due à des mutations du gène COL2A1 (12q13.11-q13.2) codant pour le collagène de type II. La plupart des cas est due à des mutations hétérozygotes de novo du gène COL2A1, mais les patients doivent être informés du risque de récurrence de 50 %. Le diagnostic moléculaire prénatal est possible pour les familles chez qui la mutation responsable a été identifiée. La micromélie peut être détectée durant le second trimestre de grossesse et le scanner fœtal peut être utile au diagnostic. La prise en charge est symptomatique. Le pronostic dépend de la présence de malformations articulaires et d'anomalies vertébrales.

PIERRE ROBIN ASSOCIE A UNE ANOMALIE CHROMOSOMIQUE

Microdélétion 22q11 ou syndrome de Di George ou Syndrome de Shprintzen ou Syndrome Vélo-cardio-facial ou Syndrome des anomalies conotruncales et de la face

Les syndromes microdélétionnels du chromosome 22 se caractérisent par l'association variable de plusieurs malformations : hypoplasie du thymus, hypo parathyroïdie, cardiopathie congénitale de type conotruncal et une dysmorphie faciale discrète mais caractéristique, des malformations ORL, une fente palatine ou une insuffisance vélaire, et des troubles des apprentissages et du comportement.

L'hypocalcémie fréquemment observée en période néonatale disparaît en général mais quelques enfants peuvent présenter une hypoparathyroïdie persistante nécessitant un traitement. L'insuffisance vélopharyngée, responsable d'un nasonnement est fréquente même en l'absence de fente palatine. Elle peut avoir une incidence sur les troubles du langage.

L'incidence de la microdélétion 22q11 dans la population est estimée à 1/5 000 naissances. La microdélétion 22q11 se transmet selon un mode dominant et dans 20% des cas, l'un des deux parents est porteur de cette microdélétion. Cependant, dans la plupart des cas, l'accident chromosomique survient de novo.

PIERRE ROBIN ASSOCIE A UNE ANOMALIE DES ARCS BRANCHIAUX

DYSOSTOSE ACRO-FACIALE type Nager ou syndrome de Nager

Le syndrome de dysostose acro-faciale type Nager (DAFN) se caractérise par deux groupes d'anomalies impliquant respectivement les membres et la région craniofaciale. Les premières affectent en majorité les membres supérieurs les secondes forment un complexe qu'on ne peut différencier des dystoses mandibulofaciale (DMF). La prévalence est inconnue ; environ 70 cas de syndrome de Nager ont été publiés. Le complexe DMF comprend des fentes palpébrales antimongoloïdes, un ptosis de la paupière supérieure, un colobome de la paupière inférieure, un défaut de cils impliquant de 1/3 à 2/3 de la partie médiane de la paupière inférieure, une hypoplasie malaire et zygomatique, une hypoplasie maxillaire avec une fente palatine secondaire ou un palais ogival étroit, une absence de velum (avec rarement une atrésie des choanes). L'hypoplasie ou l'absence de pouce est le signe clinique le plus caractéristique, il est presque invariablement associé à une synostose radiocubitale ; une triphalangie du pouce et de l'index sont également typiques. La plupart des personnes atteintes de DAFN ont une vue et une intelligence normales ; une fois la période de l'enfance passée,

la majorité d'entre eux sont en bonne santé et ont une vie normale. Toutes les dysostoses acrofaciales doivent être considérées, jusqu'à preuve du contraire, comme d'origine génétique et les parents doivent être examinés minutieusement à la recherche de toutes anomalies mineures. La prise en charge de cette maladie est symptomatique.

Syndrome de Treacher-Collins ou syndrome de Franceschetti-klein ou dysostose mandibulo-faciale.

Le syndrome de Treacher-Collins est un trouble congénital du développement craniofacial caractérisé par une dysplasie oto-mandibulaire bilatérale et symétrique sans anomalies des extrémités, associée à diverses anomalies de la tête et du cou. L'incidence annuelle est estimée à 1/50 000 naissances vivantes. Les enfants présentent une dysmorphie faciale caractéristique avec une hypoplasie bilatérale et symétrique des os malaïres et de la margelle infra-orbitaire (80% des cas) ou de la mandibule (78%) (rétrognathie, rétrognéie) qui entraîne une malocclusion dentaire, caractérisée par une béance antérieure. Une hypoplasie prédominante des tissus mous est observée au niveau du malaïre, du rebord orbitaire inférieur et de la joue. Sont également observés des anomalies complexes de l'articulation temporo-mandibulaire responsables d'une limitation d'ouverture buccale de sévérité variable, une obliquité anti-mongoloïde des fentes palpébrales (89%) et un colobome des paupières inférieures à l'union 1/3 externe-1/3 moyen (69%), avec absence de cils du 1/3 externe de la paupière inférieure. Le palais est ogival, une fente palatine peut être observée (28%). Des anomalies de l'oreille externe telles qu'une anotie ou microtie, une atrésie des conduits auditifs externes et des anomalies de la chaîne des osselets sont souvent présentes (60%) et entraînent une surdité de transmission. L'intelligence est généralement normale. Des difficultés respiratoires et de nutrition peuvent se manifester durant les premières années du fait de l'étroitesse des voies respiratoires supérieures et de la limitation de l'ouverture buccale. Des signes moins constants sont les enchondromes et/ou fistules prétragiens, des anomalies rachidiennes, cardiaques, des fentes commissurales bilatérales. Le syndrome est dû à des mutations du gène TCOF1 (5q32-q33.1) codant pour la phosphoprotéine nucléolaire Treacle ou des gènes POLR1C (6p21.1) et POLR1D (13q12.2), codant des sous-unités des ARN polymérase I et III. Il se transmet selon un mode autosomique dominant avec une pénétrance de 90% et une expressivité variable, même chez des patients atteints au sein de la même famille. Le diagnostic repose sur le tableau clinique et les explorations complémentaires. La prise en charge est pluridisciplinaire. En cas de détresse respiratoire post-natale, une trachéostomie, une Ventilation Non Invasive (VNI) ou une distraction mandibulaire chirurgicale doivent être discutées. La chirurgie maxillo-faciale et plastique permet de corriger l'hypoplasie des tissus mous (lipostructure), l'hypoplasie osseuse (distraction chirurgicale, greffes osseuses), le colobome palpébral, la fente palatine. Le traitement de la limitation de l'ouverture buccale est très difficile. La chirurgie ORL spécialisée est requise pour les anomalies de l'oreille moyenne (chirurgie fonctionnelle) et externe (reconstruction des pavillons). La prise en charge des troubles de l'audition doit être précoce (appareillages, chirurgie fonctionnelle) afin de favoriser un développement normal. Le pronostic pour les formes modérées de la maladie est favorable avec un traitement adéquat.

SYNDROME DE GOLDENHAR ou dysplasie oculo-auriculo-vertébrale{spectre OAV}

Le syndrome de Goldenhar ou dysplasie oculo-auriculo-vertébrale (OAV) est caractérisé par une hypoplasie faciale asymétrique associée à des anomalies oculaires (dermoïde ou lipodermoïde épibulbaire, microphthalmie, colobome de la paupière supérieure...), une microtie, des appendices ou sinus pré-auriculaires et des malformations vertébrales (fusion des cervicales, platybasie, puzzle vertébral...). L'atteinte faciale est généralement unilatérale, mais peut être bilatérale avec une expression plus sévère d'un côté. Une microtie avec ou sans appendice prétragien est considérée par certains comme une expression minimale de dysplasie OAV. D'autres malformations sont rapportées dans 50% des cas : anomalies cardiaques, cérébrales, rénales, gastro-intestinales. Un retard mental n'est présent que dans 10% des cas. Il existe un risque d'apnées obstructives dans le sommeil. La prévalence de la dysplasie OAV est estimée entre 1/5 600 et 1/20 000 naissances. La plupart des cas sont sporadiques et le risque de récurrence empirique est faible (2-3%). Dans les cas familiaux, le mode de transmission est compatible avec une hérédité autosomique dominante. La dysplasie OAV apparaît comme un défaut de champ de développement embryonnaire complexe. L'hétérogénéité génétique est certaine.

SEQUENCE DE PIERRE ROBIN D'ORIGINE TERATOGENE

EMBRYOPATHIE ALCOOLIQUE ou exposition anténatale à l'alcool ou syndrome d'alcoolisme fœtal

Trouble qui apparaît chez les enfants nés de mères alcooliques qui continuent à boire beaucoup pendant la grossesse. Parmi les anomalies fréquentes : le défaut de croissance (prénatal ou postnatal), la morphogénèse altérée, déficience mentale, une microcéphalie, rides aux coins des yeux, petites ouvertures des yeux, pont nasal profond, nez court et aplati, fine lèvre supérieure, absence de couloir entre la lèvre supérieure et le nez (philtrum). Dans un grand nombre de cas toutefois, de petites anomalies physiques ne se verront qu'aux limites du spectre normal de développement. Ceci est également valable pour des comportements surprenants et des retards du développement mental, tels que : (hyperactivité, manque d'attention, difficultés d'apprentissage, motricité fine entravée, difficultés d'adaptation à de nouvelles situations, retard dans le développement mental, troubles du langage, troubles de l'ouïe, troubles de l'alimentation. Selon les modes de consommation de la mère, les lésions dues à l'alcool auront des formes et degrés différents chez l'enfant

EMBRYOPATHIE A L'ACIDE VALPROÏQUE ou exposition anténatale à l'acide valproïque

L'acide valproïque est un antiépileptique commercialisé en France depuis 1967. La première indication de son effet tératogène pour l'espèce humaine vient d'une étude épidémiologique de 1982 qui a montré que les enfants de femmes traitées au premier trimestre de leur grossesse avaient un risque de spina bifida multiplié par 30. Des études ultérieures ont confirmé le risque. Depuis, d'autres effets tératogènes spécifiques de l'acide valproïque ont été suggérés, et maintenant confirmés : hypospadias, malformations du rayon préaxial des membres (pouce et hallux), et craniosténoses à type de trigonocéphalie. L'augmentation du risque de cardiopathie est également suggérée, mais la distinction est difficile d'avec le risque lié à l'épilepsie. On a décrit un syndrome dysmorphique sous le nom de 'fœtal valproic syndrome'; qui présente des points communs avec l'embryopathie aux hydantoïnes. La dysmorphie faciale inclut principalement une hypoplasie du massif facial moyen, mais aussi un front haut, un épicanthus avec hypertélorisme, une ensellure nasale marquée, des narines antéversées, un philtrum large et plat, une lèvre supérieure fine avec effacement de l'arc de Cupidon, des oreilles mal ourlées et des cheveux bas implantés. Le retard de croissance, discuté, est en tous cas modéré. De petites séries d'autres malformations majeures ont été rapportées (omphalocèle, laparoschisis, hernie diaphragmatique, hypoplasie pulmonaire, dysplasie septo-optique), sans que l'association spécifique avec l'acide valproïque soit démontrée : l'épilepsie maternelle induit une multiplication par 5 du risque global de malformation. Quelques rares cas de nécrose cellulaire hépatique néonatale, dont certains mortels, ont été décrits chez des enfants de mère traitée. Il est enfin important de considérer le risque de troubles cognitifs qui est de plus en plus étayé depuis 2000 : une première étude clinique portant sur 46 enfants suivis pour syndrome des antiépileptiques, nés de mère sous acide valproïque, indique que 37 de ces enfants ont des troubles du comportement : déficit d'attention et hyperactivité pour les uns, signes d'autisme pour les autres. D'autres séries de cas ont suivi, et à ce jour 14 cas d'autisme vrai sont décrits, et 28 de troubles du langage et/ou du comportement. Il semble aussi exister une corrélation entre les taux sériques d'acide valproïque à la naissance et le degré d'hyperexcitabilité néonatale et de dysfonctionnement neurologique à l'âge de 6 ans. La tératogénicité prouvée de l'acide valproïque, la plausibilité biologique d'une relation avec l'autisme et les autres risques décrits posent la question d'une contre-indication chez les femmes désirant une grossesse, étant entendu que les nouvelles classes d'anti-épileptiques semblent prometteuses en termes d'efficacité et de tolérance.

SYNDROME ASSOCIE A UNE SEQUENCE DE PIERRE ROBIN

SYNDROME KABUKI

Le syndrome Kabuki, dit « Kabuki make-up », est ainsi nommé, car les enfants atteints ont l'air maquillés comme les acteurs dans le théâtre japonais traditionnel. Ce syndrome rare a été décrit, pour la première fois, chez des patients japonais. Cependant, des cas provenant de toutes les régions du monde (au total une centaine) ont été rapportés depuis. Il associe un retard de croissance postnatal progressif (pouvant relever d'un traitement par l'hormone de croissance) et un retard mental léger, une dysmorphie faciale, des anomalies cardiaques et squelettiques, et de nombreux autres signes qui ont été décrits de manière inconstante. Le retard mental est faible à modéré, parfois compatible avec une scolarité sub-normale (lecture) moyennant une aide et un programme adaptés. La dysmorphie faciale est caractéristique et facilement reconnaissable quelle que soit l'origine ethnique : éversion de la paupière inférieure, longues fentes palpébrales, sourcils en arcs, long cils, sclérotiques bleues, pointe du nez aplatie, fente labiale et/ou palatine (ou palais ogival), oreilles proéminentes avec fistules préauriculaires, dentition anormale (dents écartées et irrégulières) qui peut être corrigée. Une malformation cardiaque est présente chez la moitié des patients. Les anomalies le plus souvent observées sont la coarctation aortique et les anomalies du septum auriculaire ou ventriculaire. Des anomalies du squelette sont présentes dans tous les cas, peu spécifiques mais le plus souvent il s'agit de 5èmes doigts courts et clinodactyles, scoliose ou luxations de hanche ou de rotule. L'analyse dermatoglyphique est utile pour le diagnostic : augmentation des tourbillons du côté cubital, absence de triradius digital c et d, augmentation des tourbillons du côté hypothenar. Deux tiers des patients présentent un dysfonctionnement neurologique autre que la déficience mentale : hypotonie musculaire (qui entraîne des difficultés dans les mouvements larges ou la manipulation fine) et hyperlaxité articulaire, qui réagit bien à la kinésithérapie. Les autres signes neurologiques comprennent des difficultés d'alimentation, une épilepsie, une microcéphalie, et des anomalies visuelles de type nystagmus ou strabisme, qui doit être corrigé dès que possible. Une surdité est observée dans 50% des cas, il s'agit le plus souvent d'une surdité de perception. Quelques cas de surdité de conduction ont été décrits, en rapport avec des anomalies des osselets. Enfin, ces enfants font souvent des otites à répétition, qui peuvent également être responsables d'une atteinte de l'audition. Toutes les formes de surdité peuvent être appareillées et/ou opérées, ce qui doit être fait le plus tôt possible pour ne pas retarder l'acquisition du langage. De nombreuses autres anomalies ont été décrites : anomalies urogénitales, écartement anormal des mamelons, vitiligo, sensibilité aux infections, hyperlaxité articulaire. Quelques cas décrits d'obésité à l'adolescence évoquent des troubles endocriniens associés, également suggérés par des cas de développement précoce des seins, de puberté précoce, d'hirsutisme. Chez le garçon ont été décrites des ectopies testiculaires, hernies inguinales ou ombilicales. La plupart des cas rapportés sont sporadiques. Cependant des cas familiaux ont été publiés et sont en faveur d'une affection se transmettant sur un mode autosomique dominant avec une expressivité variable. Le mécanisme génétique sous-jacent demeure inconnu.

SYNDROME DE CORNELIA DE LANGE

Le syndrome de Cornelia de Lange est un syndrome malformatif d'expression variable caractérisé par une dysmorphie faciale très reconnaissable accompagnée d'un déficit intellectuel de sévérité variable, d'un important retard de croissance à début anténatal (deuxième trimestre), d'anomalies des extrémités (oligodactylie, voire amputation plus sévère, brachymétabasipie du premier métacarpien constante) et parfois de malformations associées (cardiaques, rénales...). La prévalence en Europe est comprise entre 1/62 500 et 1/45 000. Les caractéristiques distinctives du visage incluent des sourcils bien dessinés, arqués et confluent (synophrys), des cils longs, des narines antevernées, une bouche aux coins tombants avec une lèvre supérieure très fine, et une micrognathie. Les problèmes d'alimentation sont généralement importants les premières années, souvent aggravés par un reflux gastro-oesophagien. L'affection évolue toujours vers un retard psychomoteur et des difficultés d'acquisition du langage, et parfois vers des troubles du comportement de la série autistique. Il existe un risque de surdité. Presque tous les cas sont sporadiques. Une transmission familiale, avec un mode autosomique dominant, est parfois observée. Des mutations ont été identifiées dans trois gènes impliqués dans la cohésion des chromosomes (complexe cohésine). Le gène NIPBL (5p13.2) est muté chez environ 50 % des patients et correspond au gène majeur du syndrome. Des mutations associées à des formes mineures de la

maladie ont été récemment décrites au niveau du gène SMC1A (SMC1L1 ; Xp11.22-p11.21), associé à une forme de syndrome Cornelia de Lange liée à l'X, et au niveau du gène SMC3 (10q25). L'échographie prénatale peut parfois évoquer le diagnostic en révélant un retard de croissance intra-utérin et des anomalies des membres. Si une mutation est identifiée dans une famille, un test ADN doit être réalisé pour établir le diagnostic prénatal et doit être également proposé aux parents apparemment indemnes de la maladie en raison du risque de mosaïque germinale. Il n'existe pas de traitement curatif mais la prise en charge psychoéducative est indispensable. Le reflux gastro-oesophagien nécessite une prise en charge spécifique comprenant souvent une gastrostomie et une intervention anti-reflux (Niessen).

SYNDROME DE SMITH-LEMLI-OPITZ ou déficit en 7-déhydrocholestérol réductase

Le syndrome de Smith-Lemli-Opitz (SLO) est caractérisé par des anomalies congénitales multiples, un déficit intellectuel et des troubles comportementaux. La maladie est présente dès la naissance mais peut se manifester tard pendant l'enfance ou, pour les formes légères, pendant la vie adulte. Les patients présentent un retard de croissance et un déficit intellectuel. Le syndrome est associé à des troubles comportementaux tels que des traits autistiques, une hyperactivité, un comportement d'auto-agression et des troubles du sommeil. Des anomalies cérébrales structurales sont observées telles qu'une hypoplasie ou agénésie du corps calleux et une holoprosencéphalie. Une microcéphalie (80%), un rétrécissement bitemporal, une ptose palpébrale, une racine du nez courte et élargie, des narines antéversées (90%), un petit menton et une micrognathie sont des anomalies craniofaciales courantes. Occasionnellement, une cataracte, un strabisme et un nystagmus sont observés. Il peut aussi y avoir une fente labio-palatine (1/3 des patients), une photosensibilité, une rhizomélie, une polydactylie postaxiale des mains et des pieds, une syndactylie des 2e et 3e orteils (95%) et un pouce court et proximement implanté. Chez les garçons, des anomalies génitales (petit pénis, hypospade, organes génitaux ambigus) sont observées dans 70% des cas. Des anomalies cardiovasculaires (communication inter-auriculaire ou inter-ventriculaire, persistance du canal artériel, canal atrio-ventriculaire) peuvent être présentes. Des anomalies gastro-intestinales telles qu'une difficulté d'alimentation, un reflux gastro-oesophagien, une sténose du pylore, une malrotation et une aganglionose colique sont fréquentes. Le syndrome SLO est dû à une anomalie de la synthèse du cholestérol. Des mutations du gène DHCR7 (11q13.4) entraînent un déficit en 7-déhydrocholestérol réductase, enzyme qui convertit le 7-déhydrocholestérol (7DHC) en cholestérol. La transmission est autosomique récessive. Le diagnostic se base sur la présence de taux de 7DHC plasmatiques ou tissulaires élevés. L'analyse moléculaire confirme le diagnostic. L'imagerie (scanner, IRM, échocardiogramme) sert à mettre en évidence les malformations. Le diagnostic différentiel inclut la lathostérolose, la dermostérolose, le syndrome de Dubowitz, le syndrome de Cornelia De Lange, le syndrome oculo-digito-oesophago-duodéal, le syndrome de Noonan, le syndrome de Pallister-Hall, la trisomie 13, la trisomie 18 et la pseudo-trisomie 13. Le diagnostic peut être suspecté par échographie foetale. Il doit être ensuite confirmé par un dosage de 7DHC dans le liquide amniotique ou le trophoblaste ou par une recherche des mutations de DHCR7, lorsque celles-ci sont déjà identifiées chez les parents. La prise en charge est symptomatique et la plupart des patients sont traités par des apports de cholestérol. Le traitement combinant l'apport de cholestérol et un inhibiteur de la HMG-CoA réductase (simvastatine) est en cours d'évaluation. Les malformations peuvent être traitées par chirurgie. Le pronostic dépend de la gravité de la maladie et des malformations associées. Les anomalies cardiaques et cérébrales peuvent entraîner le décès. Certains patients vivent jusqu'à l'âge adulte. Les personnes légèrement atteintes peuvent vivre et travailler dans des centres spécialisés

ANOMALIES DE LA VOIE R.A.S - RASopathies

INTRODUCTION : RAS est le premier oncogène identifié chez la souris puis chez l'homme. Dans les années 80, deux gènes RAS humains sont identifiés : Hras et Kras. Ras est un commutateur moléculaire.

R.A.S = Rat Sarcoma Virus (homologue cellulaire de l'oncogène viral associé au sarcome de Harvey Hras et Kirsten Kras)

SYNDROME DE NOONAN

Le syndrome de Noonan est caractérisé par une petite taille, une dysmorphie faciale caractéristique et des anomalies cardiaques congénitales. La prévalence à la naissance varie entre 1/1 000 et 1/2 500 naissances vivantes. Les principaux traits du visage associés au syndrome de Noonan sont un hypertélorisme avec des fentes palpébrales antimongoloïdes, un ptosis, des oreilles bas implantées en rotation postérieure avec un hélix épais. Les anomalies cardiovasculaires les plus souvent associées sont une sténose pulmonaire et une cardiomyopathie hypertrophique. Les patients présentent aussi un cou palmé court, une déformation de la cage thoracique, une déficience intellectuelle légère, une cryptorchidie, des difficultés d'alimentation durant la petite enfance, une tendance aux saignements et des dysplasies lymphatiques. Le mode d'hérédité est autosomique dominant. Chez la moitié des malades environ, la maladie est provoquée par des mutations faux-sens du gène PTPN11 localisé sur le chromosome 12, résultant en un gain de fonction de la phosphotyrosine phosphatase SHP-2 (proteine tyrosine phosphatase, non-recepteur type 11). Récemment, des mutations d'autres gènes de la voie RAS MAPK (gènes KRAS, SOS1, et RAF1) ont été identifiées chez une petite proportion de patients atteints du syndrome de Noonan. Une analyse mutationnelle peut être réalisée à partir d'échantillons de sang et est recommandée devant toute suspicion de syndrome de Noonan. Cependant, le diagnostic ne peut pas être exclu en cas de résultat négatif, car la sensibilité des tests permettant de rechercher l'ensemble des gènes connus ne permet de confirmer le diagnostic que chez moins de 75% des patients. Le diagnostic différentiel inclut le syndrome de Turner, le syndrome cardio-facio-cutané, le syndrome de Costello, la neurofibromatose de type 1 (NF1) et le syndrome LEOPARD (voir ces termes). Le diagnostic prénatal peut être réalisé par biopsie du trophoblaste ou par amniocentèse, si la mutation a été identifiée au préalable chez un membre de la famille. Cela étant, la complexité technique de cette analyse rend le diagnostic difficile sur un cas index dans le court laps de temps disponible au cours de la grossesse. Le diagnostic préimplantatoire est également réalisable. Le diagnostic de syndrome de Noonan doit être envisagé chez tous les foetus présentant un polyhydramnios, des épanchements pleuraux, des œdèmes et une augmentation de la clarté nucale avec un caryotype normal. Le traitement doit inclure la prise en charge des problèmes alimentaires rencontrés dans la petite enfance, l'évaluation de la fonction cardiaque et le suivi de la croissance et du développement moteur. La kinésithérapie et/ou l'orthophonie doivent être proposées si nécessaire. Un examen oculaire et auditif complet doit être pratiqué durant les premières années de scolarisation. Des études de coagulation doivent être menées avant toute intervention chirurgicale. En bénéficiant de soins adaptés, la majorité des enfants atteints de syndrome de Noonan mènent une vie normale à l'âge adulte. Les signes et les symptômes s'estompent avec l'âge et la plupart des adultes atteints du syndrome de Noonan ne nécessitent aucun traitement médical particulier.

SYNDROME DE COSTELLO

Le syndrome de Costello est caractérisé par un retard de croissance postnatal, des traits épais, un déficit intellectuel, des anomalies cutanées et cardiaques. La prévalence est inconnue, mais environ 150 cas ont été rapportés dans la littérature. Les manifestations dermatologiques incluent un excès de peau au niveau du cou, des paumes, des plantes des pieds et des doigts (avec une hyperkératose palmo-plantaire et un épaississement de la peau flasque des bras et des jambes), une peau foncée, un acanthosis nigricans et une papillomatose. Les difficultés alimentaires et le retard staturo-pondéral dans les premiers mois de vie entraînent une petite taille malgré un gain de poids normal ultérieur. Une cardiomyopathie est fréquente alors que les autres atteintes viscérales sont rares.

Une déficience mentale légère à modérée est courante et la plupart des patients développent une personnalité sociable et aimable. Une hyperextensibilité des doigts et des anomalies de position des pieds sont fréquents. Ces enfants sont prédisposés au développement de tumeurs de type rhabdomyosarcomes. La majorité des cas est causée par des mutations de novo dans l'oncogène de la famille Ras, HRAS (localisé en 11p15.5). Le diagnostic

repose sur l'expertise clinique : la papillomatose représente la manifestation la plus caractéristique mais elle peut apparaître tardivement au cours de la vie. L'évolution particulière de la maladie, la dysmorphie faciale spécifique et l'anomalie ectodermale avec une peau flasque et hyperpigmentée sont assez caractéristiques pour permettre un diagnostic précoce. Les diagnostics différentiels incluent le syndrome de Noonan et le syndrome cardio-facio-cutané. Il n'y a pas de traitement spécifique pour le syndrome de Costello. Un examen cardiologique doit être réalisé pour identifier les malformations cardiaques, et une kinésithérapie et une ergothérapie sont recommandées. Le pronostic dépend de la sévérité de la cardiomyopathie et de la survenue de tumeurs malignes

SYNDROME CARDIO-FACIO-CUTANE ou CFC

Le syndrome cardio-facio-cutané (CFC) est un syndrome de type retard mental/anomalies congénitales multiples ; il est caractérisé par un déficit intellectuel, une hypotonie musculaire, des problèmes d'alimentation, une petite taille, une macrocéphalie relative, un visage caractéristique, des anomalies ectodermiques consistant généralement en une chevelure éparsée et frisée, une absence de sourcils, un ulérythème ophryogène, des défaillances cardiaques congénitales avec principalement un rétrécissement pulmonaire, des anomalies interauriculaires et une cardiomyopathie hypertrophique. La prévalence de la maladie est inconnue. Tous les cas recensés sont sporadiques, éventuellement dus à de nouvelles mutations à transmission autosomique dominante d'un (de) gène(s) encore inconnu(s) à ce jour. Le diagnostic différentiel est à faire avec les syndromes de Noonan et Costello (voir ces termes). Son traitement est symptomatique, comportant notamment une éducation spécialisée, une thérapie comportementale et orthophonique de même qu'un soin approprié de la peau. Les problèmes d'alimentation peuvent nécessiter une alimentation entérale, voire une gastrotomie. Les défaillances cardiaques peuvent nécessiter une correction chirurgicale.

SYNDROME LEOPARD

Le syndrome LEOPARD (SL) est une maladie rare associant de multiples anomalies congénitales, principalement cutanées, faciales et cardiaques. LEOPARD est un acronyme désignant les principaux signes de la maladie : des Lentigines multiples, des anomalies de conduction Electrocardiographiques, un hypertélorisme Oculaire, une sténose Pulmonaire, des Anomalies génitales, un retard de Croissance et un Déficit auditif neurosensoriel. Environ 200 patients ont été rapportés dans le monde mais l'incidence exacte du SL n'a pas été évaluée. La dysmorphie faciale inclut un hypertélorisme, une ptose palpébrale et des oreilles bas implantées. La taille est, en général, inférieure au 25ème centile. Des anomalies cardiaques, en particulier une cardiomyopathie hypertrophique (impliquant généralement le ventricule gauche) et des anomalies de l'ECG sont fréquentes. Les lentigines peuvent être congénitales bien qu'elles se manifestent plus fréquemment autour de l'âge de 4-5 ans et augmentent au cours de la puberté. Les autres signes fréquents sont des taches café au lait, des anomalies pulmonaires, une cryptorchidie, un retard de puberté, une hypotonie, un léger retard du développement, une surdité neurosensorielle et des difficultés d'apprentissage. Dans environ 85 % des cas, une mutation hétérozygote faux-sens est détectée au niveau des exons 7, 12 ou 13 du gène PTPN11. Récemment, des mutations faux-sens du gène RAF1 ont été identifiées chez deux sur six patients ne présentant pas de mutation du gène PTPN11. Le dépistage des mutations peut être réalisé à partir d'un prélèvement sanguin, d'une biopsie du trophoblaste et par amniocentèse. Le SL présente de grandes ressemblances avec le syndrome de Noonan et, en particulier durant l'enfance, avec la neurofibromatose de type 1-syndrome de Noonan (voir ces termes). Les indices pour le diagnostic du SL sont la présence de lentigines multiples et de taches café au lait, une cardiomyopathie et une surdité. Pour les patients présentant des manifestations cliniques peu spécifiques, le diagnostic différentiel est basé sur la détection des mutations génétiques. Le SL se transmet selon le mode autosomique dominant avec une pénétrance complète et une expressivité variable. Si un parent est affecté, le risque de récurrence est de 50 %. Le SL doit être suspecté lorsque le fœtus présente une hypertrophie cardiaque sévère et un test génétique prénatal peut être réalisé. La prise en charge doit intervenir sur la croissance et le développement moteur et sur les anomalies congénitales, en particulier les malformations cardiaques qui doivent être contrôlées annuellement. La présence d'une cardiomyopathie hypertrophique doit conduire à l'évaluation des risques et à la prévention de la mort subite chez les patients à risque. L'audition doit être évaluée annuellement jusqu'à l'âge adulte. A l'exception de ceux qui présentent une hypertrophie ventriculaire, les adultes atteints du SL n'ont pas besoin de soins médicaux particuliers et le pronostic à long terme est bon.

TROUBLE DE LA SUCCION/DEGLUTITION CONGENITAL ASSOCIE A D'AUTRE SYNDROME

SYNDROME C.H.A.R.G.E ou association C.H.A.R.G.E

Le syndrome CHARGE (acronyme anglosaxon signifiant colobome, malformations cardiaques, atrésie choanale, retard de croissance et/ou de développement, hypoplasie génitale, anomalies des oreilles et/ou surdité) est un ensemble d'anomalies survenant de manière concomitante plus fréquemment que si c'était le simple fait du hasard. L'incidence du syndrome est évaluée à 0,1 à 1,2/10 000 naissances vivantes et dépend de la reconnaissance du diagnostic par les professionnels. En 1998, un groupe d'experts a défini les critères majeurs et mineurs du syndrome CHARGE. Les individus présentant l'ensemble des quatre caractéristiques majeures (les 4C : atrésie Choanale, Colobome, oreilles Caractéristiques et anomalies d'un nerf Crânien) ou trois caractéristiques majeures et trois mineures sont susceptibles d'avoir le syndrome CHARGE. Cependant, chez certaines personnes identifiées génétiquement comme étant atteintes de ce syndrome, l'atrésie choanale et le colobome étaient absents. Le colobome affecte principalement la rétine. Les anomalies cardiaques congénitales majeures et mineures (la cardiopathie cyanotique la plus commune étant la tétralogie de Fallot) existent chez 75 à 80% des patients. L'atrésie des choanes peut être membraneuse ou osseuse, bilatérale ou unilatérale. Le déficit intellectuel est variable, les quotients intellectuels allant de valeurs presque normales à des valeurs associées à un déficit sévère. Le développement incomplet ou le sous-développement des organes génitaux externes est fréquent chez les garçons mais moins visible chez les filles. Les anomalies des oreilles comprennent une forme particulière des oreilles typique du syndrome et une surdité de transmission et/ou de perception, allant de légère à sévère. De multiples dysfonctionnements des nerfs crâniens surviennent couramment. Enfin, un phénotype comportemental commence à être décrit pour le syndrome CHARGE. Des mutations responsables du syndrome CHARGE sont détectées dans le gène CHD7 chez plus de 75% des patients testés. Ce gène code pour un nouveau membre de la famille des ADN hélicases   chromodomaine. Les enfants atteints du syndrome CHARGE ont besoin d'une prise en charge médicale intensive ainsi que de nombreuses interventions chirurgicales. Ils doivent également bénéficier d'un suivi pluridisciplinaire. Certains aspects sont parfois négligés, comme les difficultés d'alimentation, qui requièrent une prise en charge active par une équipe spécialisée. Le comportement de l'enfant devient plus difficile au fur et à mesure de son développement, nécessitant le recours à des services éducatifs adaptés et une prise en charge thérapeutique comportementale et pharmacologique.

La Microdélétion 22q11 ou Syndrome de DiGeorge ou Syndrome de Sedlackova ou Syndrome de Shprintzen ou Syndrome des Anomalies Conotruncales et de la face ou Syndrome vélo-cardio-facial ou Séquence de DiGeorge)

Les RASopathies

Le SYNDROME DE KABUKI ou syndrome de Niikawa-Kurok

SYNDROME DE MOEBIUS ou Diplégie congénitale faciale

Le syndrome de Moebius correspond à une paralysie congénitale des muscles des yeux et du visage. Environ 300 cas ont été décrits dans la littérature. Le premier symptôme est une difficulté à t ter. Les nouveau-nés peuvent aussi baver de manière excessive et présenter un strabisme. Ensuite, c'est l'absence d'expression du visage (et de sourire notamment), et l'absence de clignements et de mouvements latéraux des yeux qui dominent le tableau clinique. D'autres anomalies sont parfois associées, comme une déformation de la langue (et donc des difficultés d'élocution), de la mâchoire ou encore des malformations des membres chez un tiers des patients. Elles peuvent inclure un pied bot, des doigts manquants ou palmés et une anomalie de Poland, entre autres. La plupart des enfants souffrent d'une hypotonie musculaire, plus particulièrement dans la partie supérieure du corps, entraînant un retard d'apprentissage de la marche. Un léger déficit intellectuel se manifeste chez environ 10% des patients. Le syndrome de Moebius est dû à une anomalie de développement du 7 me nerf crânien (facial) dans tous les cas, et dans 75% des cas du 6 me (abducens). D'autres nerfs crâniens peuvent être affectés plus occasionnellement (notamment les 3 me, 4 me, 5 me, 9 me, 10 me et 12 me). La plupart des cas sont sporadiques sans histoire familiale particulière. La maladie n'est pas progressive, et la prise en charge est surtout symptomatique. La nutrition de ces enfants peut nécessiter un biberon particulier ou une alimentation par sonde.

Le strabisme, les anomalies des membres ou de la mâchoire peuvent être corrigés chirurgicalement. Les patients peuvent aussi bénéficier d'une rééducation physique et orthophonique pour améliorer leurs capacités motrices et leur coordination et leur permettre de mieux maîtriser le langage et l'alimentation. Une greffe de muscle peut procurer une certaine mobilité au visage et donner la capacité de sourire.

TRISOMIE 21 ou Duplication du chromosome 21 ou Syndrome de Down

La trisomie 21 est une anomalie chromosomique définie par la présence d'un 3ème exemplaire, en totalité ou en partie, du chromosome 21. La trisomie 21 n'est pas une anomalie rare, mais son incidence à la naissance a diminué significativement dans plusieurs pays, après la mise en place du dépistage prénatal. La prévalence à la naissance est actuellement estimée à 1/2000 naissances vivantes en France. Une déficience intellectuelle variable, souvent légère, une hypotonie musculaire et une laxité articulaire quasi-constantes sont les conséquences habituelles, souvent accompagnées de signes morphologiques et d'un risque de complications, justifiant un suivi adapté. Les particularités morphologiques (fentes palpébrales en haut et en dehors, épicanthus, nuque plate, visage rond, nez petit, pli palmaire unique bilatéral) peuvent être discrètes et ne sont pas pathognomoniques. Les principales malformations et complications possibles incluent : malformations cardiaques (canal atrio-ventriculaire) et digestives (atrésie duodénale), cataracte congénitale, maladie de Hirschsprung, petite taille, syndrome de West, épilepsies, leucémies, apnées du sommeil, déficits sensoriels, pathologies auto-immunes et endocriniennes (hypothyroïdie, intolérance au gluten, diabète, alopecie), vieillissement plus précoce et maladie d'Alzheimer. Dans 95% des cas, il s'agit d'une trisomie 21 libre (par non-disjonction méiotique) et homogène ; elle est en mosaïque dans 2-3% des cas. Enfin, dans 2-3% des cas, elle est non libre, c'est à dire que le chromosome ou la partie du chromosome 21 surnuméraire est intégré à un autre chromosome. Le caryotype permet de poser le diagnostic et de faire la distinction avec le syndrome de Zellweger ou la délétion 9qter (voir ces termes), ou d'autres anomalies chromosomiques. Pour les parents d'un enfant porteur de trisomie 21 libre, le risque de récurrence est peu modifié (1% jusqu'à 40 ans, lié à l'âge maternel ensuite). En cas de trisomie 21 non libre, le risque n'augmente que si l'un des deux parents est porteur d'une anomalie équilibrée. Pour une personne porteuse de trisomie 21, le risque de transmission est de 1/3. Chez 70-75% des fœtus trisomiques 21, la clarté de la nuque vers 12 semaines d'aménorrhée est augmentée. A partir du 2ème trimestre, outre des malformations, (notamment cardiaques et digestives) dans 60% des cas, des signes morphologiques plus discrets peuvent être présents. Le caryotype foetal par amniocentèse ou ponction des villosités chorales confirme le diagnostic.

L'éducation précoce est indispensable. Doit être mis en place un projet coordonné, rééducatif, éducatif et social, visant au meilleur épanouissement de la personne trisomique et à son intégration dans la société, le plus souvent en milieu ordinaire. Un suivi médical adapté est également utile du fait du risque accru de certaines pathologies. Le maintien à l'âge adulte d'un accompagnement, y compris rééducatif, est nécessaire. L'espérance de vie médiane est maintenant supérieure à 50 ans.

ATRESIE DE L'ŒSOPHAGE ou A.O

L'atrésie de l'oesophage (AO) désigne un groupe d'anomalies congénitales caractérisé par l'interruption de la continuité de l'oesophage, avec ou sans communication avec la trachée. Dans 86% des cas, il existe une fistule trachéo-oesophagienne distale, dans 7% des cas il n'y a aucune fistule, et dans 4% des cas on retrouve une fistule trachéo-oesophagienne sans atrésie (les cas restants correspondant à une atrésie avec fistule trachéo-oesophagienne proximale et à une atrésie avec fistules proximale et distale). L'AO concerne une naissance d'enfant vivant sur 2500. Les bébés ayant une AO ne peuvent pas avaler leur salive et ont par conséquent une salivation excessive qui nécessite une aspiration fréquente. D'autres anomalies sont associées à l'AO dans 50% des cas, la majorité d'entre elles comprenant une ou plusieurs anomalies de l'association VACTERL (anomalies vertébrales, ano-rectales, cardiaques, trachéo-oesophagiennes, rénales et anomalies des membres). L'étiologie est inconnue et elle est probablement multifactorielle. Cependant, plusieurs hypothèses ont été formulées à partir de modèles animaux, et notamment des anomalies de l'expression du gène Sonic hedgehog (Shh). La grande majorité des cas est sporadique et le risque de récurrence chez les frères et soeurs est de 1%. Le diagnostic peut être suspecté en période prénatale à l'échographie (vers la 18ème semaine de grossesse) devant un estomac paraissant absent ou de petite taille. La probabilité que le fœtus présente une AO est plus élevée en cas de polyhydramnios. L'insertion d'une sonde nasogastrique à la naissance permet de confirmer ou d'infirmer le

diagnostic. Cette opération devrait être réalisée chez tous les enfants dont la mère a eu un polyhydramnios pendant la grossesse, ainsi que chez les enfants produisant un excès de mucus après la naissance. En cas d'AO, la sonde ne peut pas être introduite de plus de 10 cm par la bouche (une confirmation ultérieure est obtenue par radiographie du thorax et de l'abdomen). Le traitement chirurgical vise à fermer la fistule trachéo-oesophagienne et à réaliser une anastomose termino-terminale de l'oesophage en un temps. Lorsque les deux extrémités de l'oesophage sont très éloignées l'une de l'autre, l'anastomose ne pourra être réalisée que dans un deuxième temps (l'enfant étant nourri par voie parentérale). Exceptionnellement, le remplacement de l'oesophage est requis. Le taux de survie dépend directement du poids de naissance et de la présence d'une anomalie cardiaque majeure. Les bébés pesant plus de 1500g et n'ayant pas de problème cardiaque important ont un taux de survie proche de 100%, mais celui-ci diminue lorsqu'il existe des facteurs de risque supplémentaires.

ASSOCIATION VATER ou ASSOCIATION VACTERL

VATER représente un acronyme pour des termes anglais signifiant l'association de malformations vertébrales (Vertebral defects) à une imperforation anale (Anal atresia), une fistule trachéo-oesophagienne (TracheoEsophageal fistula) et des anomalies radiales (Radial dysplasia). La description d'anomalies associées du coeur, du rein et des membres a fait élargir l'acronyme à VACTERL (Cardiac, Renal et Limbs). La prévalence à la naissance de cette association malformative varie de 1 cas pour 6250 à 1 cas pour 3333. Cette association précise de malformations inclut une atrésie de l'oesophage avec fistule, une atrésie anale, des anomalies pré-axiales du membre supérieur, et des anomalies costo-vertébrales. Il semble légitime de subdiviser les cas en formes 'supérieures' et 'inférieures', les formes supérieures incluant des malformations cardiaques et les formes inférieures des malformations rénales. Pour étiqueter une association malformative VATER, il est nécessaire d'observer au moins 3 des 4 signes cardinaux de l'acronyme. L'existence d'une entité VATER bien individualisée est encore débattue, et il semble que l'association appartienne à une famille de malformations reliées entre elles dont le VATER est un sous-groupe. Cette famille de polymalformations comprendrait notamment le MURCS (aplasie mullérienne, aplasie rénale, et dysplasie cervico-thoracique) ou le syndrome Oculo-Auriculo-Vertébral. Presque tous les cas d'association VATER sont sporadiques, et aucune étiologie tératogène ou chromosomique n'est retenue. Cependant, dans plusieurs cas d'association VATER et hydrocéphalie, on a signalé des récurrences intra-familiales, avec un mode de transmission de type récessif, parfois autosomique et parfois lié à l'X. Une étiologie génétique n'a été rapportée que pour des cas de VATER avec hydrocéphalie : l'existence d'antécédents familiaux suggère dans ces cas une hérédité de type récessive autosomique ou liée à l'X. Parfois, certaines anomalies du VACTERL ont été décrites chez des apparentés d'individus atteints. Une mutation ponctuelle A-G au nucléotide en position 3243 de l'ADN mitochondrial a été décrite dans une famille où la mère et la soeur d'un enfant atteint décédée ont développé plus tard une cytopathie mitochondriale. On a aussi montré qu'un défaut de signal du système dit 'Sonic Hedge Hog' (shh) chez la souris pouvait induire un spectre d'anomalies du développement comparables à celles du VATER. Ces hypothèses de mécanismes pathogéniques ne peuvent pas aujourd'hui être utilisées pour le conseil génétique. On doit indiquer aux parents d'un enfant atteint que le risque de récurrence ne peut pas être estimé, mais qu'il est très faible, sauf dans les cas où une hydrocéphalie est présente. Dans ces cas, on doit expliquer le risque de récurrence lié à la transmission d'un gène récessif, autosomique ou lié à l'X. Lors des grossesses ultérieures, l'échographie anténatale devra s'attacher à rechercher en particulier des anomalies des membres, des reins et du coeur, ainsi que des signes indirects d'atrésie de l'oesophage. Le traitement doit être pluridisciplinaire et comprendre la prise en charge des anomalies cardiaques.

FENTE VELO-PALATINE ou Fente du palais, ou fente du palais osseux, ou fente palatine

La fente vélo-palatine (FVP) est une embryopathie précoce de type fissuraire qui atteint de façon variable le voile musculaire du palais et le palais osseux. L'incidence annuelle varie de 1/3 300 à 1/10 000 naissances. La FVP est plus fréquente chez la fille.

La FVP est médiane et met en communication la cavité buccale avec les 2 fosses nasales et le naso-pharynx. Les formes cliniques vont de la fente vélaire (voir ce terme) avec encoche de la partie postérieure du palais osseux à la FVP complète jusqu'au foramen incisif. La FVP sous-muqueuse est une forme particulière avec déhiscence musculaire et osseuse recouverte par un plan muqueux oral et nasal. Dans ce cas le diagnostic peut être plus difficile mais il existe des reflux de lait par le nez dès la naissance et le pronostic orthophonique est

également engagé. La FVP peut perturber la succion-déglutition à la naissance de manière variable. Dans les formes non syndromiques une alimentation normale peut être envisagée. Dans les formes syndromiques il y a de risques des fausses routes. La fente vélaire perturbe la physiologie de la trompe d'Eustache qui peut induire un mauvais drainage de l'oreille moyenne avec des otites récurrentes et une hypoacousie de transmission.

L'articulé dentaire peut présenter des troubles liés à un défaut de croissance maxillaire.

Cette embryopathie apparaît entre la 7ème et la 12ème semaine de grossesse suite à un défaut de fusion des processus palatins. Pour les fentes non syndromiques, les causes impliquent des facteurs génétiques et environnementaux. Les facteurs tels que l'exposition à des produits tératogènes pendant la grossesse (alcool, tabac ou médicaments), peuvent moduler la susceptibilité génétique.

Le diagnostic est clinique. La recherche de malformations associées permet de différencier les formes isolées des formes syndromiques.

Le diagnostic différentiel comprend les formes héréditaires syndromiques (20% des cas) tels que les syndromes de Pierre-Robin, de Stickler, de Van der Woude, vélo-cardio-facial et la délétion 22q11 (voir ces termes).

Le diagnostic anténatal échographique reste possible au 2ème trimestre devant une rétrognathie mandibulaire, une anomalie associée ou un flux de liquide amniotique anormal. Le dossier est soumis à un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal afin de s'assurer du caractère isolé de l'anomalie.

La prise en charge est médico-chirurgicale pluridisciplinaire depuis la naissance jusqu'à la fin de la croissance.

Elle implique une chirurgie primaire et parfois secondaire qui fait appel à la chirurgie maxillo-faciale et plastique. Un calendrier thérapeutique est établi dans la période néonatale. La prise en charge secondaire est adaptée à l'âge de l'enfant et aux troubles morphologiques et fonctionnels qui peuvent apparaître pendant la croissance. La prise en charge orthophonique comprend une guidance, éventuellement une rééducation précoce dès le plus jeune âge, et si nécessaire, une pharyngoplastie avant la rentrée à l'école primaire. L'orthodontie prend en charge les troubles de l'articulé dentaire. En présence d'une hypomaxillie par défaut de croissance maxillaire, une chirurgie osseuse intermédiaire et/ou à une chirurgie orthognathique sur les maxillaires sont nécessaires. La prise en charge ORL surveille les pathologies de type séro-muqueuse (otites), l'audition et la phonation. Le pronostic dépend de la qualité de la prise en charge initiale et d'un suivi régulier.

La FVP peut avoir des conséquences fonctionnelles (morphologiques, phonétiques, orthodontiques, masticatoires, auditives) qui nécessitent une prise en charge dans un centre spécialisé avec un réseau de soins de proximité bien identifié. Les formes syndromiques, en particulier la délétion 22q11, ont un plus mauvais pronostic orthophonique qui nécessite des traitements complémentaires chirurgicaux.

FENTE VELAIRE

La fente vélaire (FV) est une embryopathie précoce de type fissuraire qui atteint de façon variable le voile du palais. L'incidence annuelle varie de 1/3300 à 1/10 000 naissances, selon l'origine géographique et le groupe ethnique. Elle est plus fréquente chez la fille. La fente vélaire met en communication la cavité buccale postérieure avec le naso-pharynx ou cavum. Les formes cliniques vont de la fente vélaire partielle à la fente vélaire complète jusqu'au bord postérieur du palais osseux. La fente vélo-palatine sous-muqueuse est une forme particulière de fente vélaire avec déhiscence musculaire et osseuse recouverte par un plan muqueux oral et nasal. Dans ce cas le diagnostic peut être plus difficile mais il existe des reflux de lait par le nez dès la naissance et le pronostic orthophonique est également engagé. La fente vélaire peut perturber la succion-déglutition à la naissance de manière variable. Dans les formes non syndromiques une alimentation normale, y comprise au sein, est envisagée. Par contre dans les formes syndromiques on peut avoir de risques des fausses routes (séquence de Pierre Robin isolée ou syndromique). La fente vélaire perturbe la physiologie de la trompe d'Eustache qui peut induire un mauvais drainage de l'oreille moyenne avec des infections récurrentes (otites) et un retentissement sur l'audition (hypoacousie de transmission). Cette embryopathie apparaît entre la 7ème et la 12ème semaine de grossesse suite à un défaut partiel de fusion des processus palatins. Les causes impliquent des facteurs génétiques et environnementaux. Les facteurs tels que l'exposition à des produits tératogènes pendant la grossesse (alcool, tabac ou médicaments), peuvent moduler la susceptibilité génétique. Le diagnostic est clinique. La recherche de malformations associées permet de différencier les formes isolées des formes syndromiques. Le diagnostic différentiel comprend les formes de FV héréditaires syndromiques (syndromes de Pierre-Robin, de Stickler, de Van der Woude, et vélo-cardio-facial (voir ces termes)). Le diagnostic anténatal échographique est très rare mais reste possible lors de l'échographie du 2ème trimestre devant une rétrognathie mandibulaire, une anomalie associée ou un flux de liquide amniotique anormal. Le dossier est soumis à un

centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal afin de s'assurer du caractère isolé de l'anomalie. La prise en charge est médico-chirurgicale pluridisciplinaire depuis la naissance jusqu'à la fin de la croissance. Elle implique une chirurgie primaire et parfois une chirurgie secondaire qui fait appel à la chirurgie maxillo-faciale et plastique. Un calendrier thérapeutique initial est établi dans la période néonatale. La prise en charge secondaire est adaptée à l'âge de l'enfant, aux troubles morphologiques et aux troubles fonctionnels qui peuvent apparaître pendant la croissance. La prise en charge orthophonique comprend une guidance, éventuellement une rééducation dès le plus jeune âge, et si nécessaire, une pharyngoplastie avant la rentrée à l'école primaire. La prise en charge ORL surveille les pathologies de type séro-muqueuse (otites), l'audition et la phonation. Le pronostic dépend de la qualité de la prise en charge initiale et d'un suivi régulier réalisés par une équipe pluridisciplinaire expérimentée. La fente vélaire peut avoir des conséquences fonctionnelles (morphologiques, phonétiques, auditives) qui nécessitent une prise en charge dans un centre spécialisé avec un réseau de soins de proximité bien identifié.

TROUBLES DU COMPORTEMENT ALIMENTAIRE ACQUIS DU NOURRISSON

LES PRINCIPALES CAUSES ORGANIQUES DU TCA DU NOURRISSON SONT :

1) Secondaires à une pathologie digestive (Allergie aux protéines du lait de vache. Maladie cœliaque. (Esophagite peptique. Dyskinésie oro-œsophagienne du nourrisson)

2) Secondaires à une pathologie extra-digestive (Altérations de l'équilibre faim-satiété. Situations de catabolisme infectieux, inflammatoires. Tumeurs diencéphaliques. Intolérances alimentaires d'origine métabolique. Anorexie et cardiopathies congénitales. Anorexies et dyspnée).

3) Des anomalies congénitales de la succion/déglutition :

-Anomalies de la fosse postérieure qu'elles touchent la charnière vertébro-crânienne ou le tronc cérébral, qu'elles soient d'origine malformative ou élastique : Anoxie du tronc, atrophie olivopontocérébelleuse, Dandy-Walker, Arnold Chiari, rétrécissement du trou occipital.

-Dysfonctionnement néonatal du tronc cérébral et séquence de Pierre Robin.

-Certaines pathologies constitutionnelles syndromiques (Syndrome CHARGE, Microdélétion 22q11, syndrome de Noonan, de Costello, Kabuki, de Cornelia Delange, de Williams, de Willi- Prader.....)

-Complication ou révélation d'une atteinte neuro-musculaire, syndrome de Steinert congénital, blocs neuro-musculaires congénitaux.

-Révélation d'une encéphalopathie. Expression d'une dystonie extra-pyramidale précoce

4) De pathologies acquises de la déglutition :

-Brûlures peptiques ou caustiques

-Infections aiguës des voies aériennes supérieures et pneumopathies.

-Pathologies neurologiques acquises (tumeurs et compression du tronc cérébral, atteinte progressive myogène, accident vasculaire cérébral, encéphalite, polyradiculonévrite.....)

5) D'origine psychogènes :

-Anorexie commune d'opposition du deuxième semestre

-Formes sévères d'anorexie mentale infantile (névroses anxieuses et phobiques du jeune enfant, dépression du nourrisson ou les situations d'abandonisme)

-Psychoses infantiles débutantes

6) Post-traumatiques : Très fréquents chez les nourrissons en nutrition artificielle prolongée. Les causes les plus usuelles de traumatisme précoces à risque d'anorexie ultérieure sont :

La prématurité

La réanimation prolongée

La bronchodysplasie pulmonaire

Les anomalies congénitales du tube digestif

Les chirurgies de l'atrésie de l'œsophage, des hernies de coupole diaphragmatique

L'entérocolite ulcéronécrosante

Les diarrhées graves rebelles

Les anomalies du carrefour aéro-digestif

