

Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

2017

Thèse n°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement
le Jeudi 9 Février 2017 à POITIERS
par Monsieur Fiot Mikaël
né le 21 Juillet 1992

Le syndrome de Williams Beuren :
données génétiques récentes et perspectives de prise en charge

Composition du jury :

Président :

Monsieur Bernard Fauconneau, Professeur des Universités en Toxicologie

Membres :

Madame Agnès Rioux-Bilan, Maître de conférences en Biochimie

Madame Brigitte Gilbert-Dussardier, Professeur des Universités et Praticien
Hospitalier en Génétique clinique

Madame Marie-Dominique Debaene, Docteur en Pharmacie

Directeur de thèse :

Madame Guylène Page, Professeur des Universités en Biologie cellulaire et
Applications biothérapeutiques

Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

2017

Thèse n°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement
le Jeudi 9 Février 2017 à POITIERS
par Monsieur Fiot Mikaël
né le 21 Juillet 1992

Le syndrome de Williams Beuren :
données génétiques récentes et perspectives de prise en charge

Composition du jury :

Président :

Monsieur Bernard Fauconneau, Professeur des Universités en Toxicologie

Membres :

Madame Agnès Rioux-Bilan, Maître de conférences en Biochimie

Madame Brigitte Gilbert-Dussardier, Professeur des Universités et Praticien
Hospitalier en Génétique clinique

Madame Marie-Dominique Debaene, Docteur en Pharmacie

Directeur de thèse :

Madame Guylène Page, Professeur des Universités en Biologie cellulaire et
Applications biothérapeutiques



Faculté de Médecine et de Pharmacie

Année universitaire 2016-2017

PHARMACIE

Professeurs

- CARATO Pascal, Chimie Thérapeutique
- COUET William, Pharmacie Clinique
- FAUCONNEAU Bernard, Toxicologie
- GUILLARD Jérôme, Pharmaco chimie
- IMBERT Christine, Parasitologie
- MARCHAND Sandrine, Pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, Galénique
- PAGE Guylène, Biologie Cellulaire
- RABOUAN Sylvie, Chimie Physique, Chimie Analytique
- SARROUILHE Denis, Physiologie
- SEGUIN François, Biophysique, Biomathématiques

Maîtres de Conférences

- BARRA Anne, Immunologie-Hématologie
- BARRIER Laurence, Biochimie
- BODET Charles, Bactériologie (HDR)
- BON Delphine, Biophysique
- BRILLAULT Julien, Pharmacologie
- BUYCK Julien, Microbiologie
- CHARVET Caroline, Physiologie

- PAIN Stéphanie, Toxicologie (HDR)
- RAGOT Stéphanie, Santé Publique (HDR)
- RIOUX BILAN Agnès, Biochimie
- TEWES Frédéric, Chimie et Pharmaco chimie
- THEVENOT Sarah, Hygiène et Santé publique
- THOREAU Vincent, Biologie Cellulaire
- WAHL Anne, Pharmaco chimie, Produits naturels

PAST - MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

- DELOFFRE Clément, Pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, Pharmacien

- DEBORDE Marie, Sciences Physico-Chimiques
- DEJEAN Catherine, Pharmacologie
- DELAGE Jacques, Biomathématiques, Biophysique
- DUPUIS Antoine, Pharmacie Clinique (HDR)
- FAVOT Laure, Biologie Cellulaire et Moléculaire
- GIRARDOT Marion, pharmacognosie, botanique, biodiversité végétale
- GREGOIRE Nicolas, Pharmacologie (HDR)
- GRIGNON Claire, PH
- HUSSAIN Didja, Pharmacie Galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, Toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile Pharmaco chimie

Professeur 2nd degré

- DEBAIL Didier

Enseignante Contractuelle en Anglais

- ELLIOT Margaret

Maître de Langue - Anglais

- DHAR Pujasree

Poste d'ATER

- FERRU-CLEMENT Romain

Poste de Moniteur

- VERITE Julie

Poste de Doctorant

- BERNARD Clément
- PELLETIER Barbara

TABLE DES MATIERES

Liste des enseignants en pharmacie	2
Remerciements	7
Liste des figures et tableaux.....	8
Liste des abréviations.....	10
Introduction.....	12
I. Découverte du syndrome	13
I.1 Historique de la découverte du syndrome	13
I.2 Epidémiologie	13
I.3 anomalies génétiques.....	14
I.3.1 Elastine.....	16
I.3.2 LIMK1	17
I.3.3 STX1A	17
I.3.4 GTF2I.....	17
I.3.5 GTF2IRD1	18
I.3.6 CYLN2.....	18
I.3.7 Eif4h.....	18
I.3.8 FZD9.....	19
I.3.9 WS-BHLH	19
I.3.10 TBL2.....	19
I.3.11 RFC2.....	19
I.4 Mode de transmission.....	20
II. Signes cliniques	23
II.1 Sur le plan physique	23
II.1.1 Faciès	23
II.1.2 Taille	24
II.1.3 Dentition	25

II.1.4	Manifestations ophtalmologiques	25
II.1.5	Troubles ORL	25
II.1.6	Troubles cardiovasculaires.....	26
II.1.7	Hypercalcémie	27
II.1.8	Manifestations rénales	29
II.1.9	Métabolisme.....	29
II.2	Sur le plan psychologique	30
II.2.1	Anomalies de structure et fonctionnelles.....	30
II.2.2	defaut de Construction visuospatiale	32
II.2.3	Retard mental et moteur.....	33
II.2.4	Comportement social	34
II.2.5	Anxiété.....	35
II.2.6	Aptitudes musicales	37
III.	Diagnostic	37
III.1	Techniques utilisées.....	38
III.1.1	Technique d'hybridation in situ en fluorescence	38
III.1.2	Analyse chromosomique sur puce à ADN.....	40
III.2	Diagnostic pré-natal.....	40
III.3	Dans l'enfance	41
III.4	Adolescents et adultes	42
III.5	Diagnostic différentiel	42
III.5.1	Stenose supravalvulaire aortique	42
III.5.2	Cutis laxa autosomique dominant.....	43
IV.	Prise en charge thérapeutique et suivi.....	44
IV.1	Prise en charge.....	44
IV.1.1	Cardiopathies	44
IV.1.2	Troubles cardiovasculaires.....	44

IV.1.3	Hypercalcémie	45
IV.1.4	Troubles gastro-entérologiques.....	47
IV.1.4.1	Reflux gastro-oesophagien	47
IV.1.4.2	Prise en charge de la constipation.....	48
IV.1.5	Hypothyroïdie	50
IV.1.6	Puberté précoce.....	51
IV.1.7	Troubles ophtalmologiques.....	52
IV.1.8	Troubles ORL	52
IV.1.9	Soins dentaires	52
IV.1.10	Prises en charge des troubles comportementaux.....	52
IV.1.11	prise en charge dans des Centres spécifiques et aides a domicile.....	53
IV.2	Suivi.....	54
IV.2.1	De la naissance à un an	54
IV.2.2	De un à deux ans	56
IV.2.3	De deux à onze ans	56
IV.2.4	De onze à dix-huit ans.....	59
IV.2.5	A l'âge adulte	62
V.	Perspectives thérapeutiques	64
V.1	Thérapie génique préclinique	64
V.2	Essais cliniques	65
VI.	A l'officine.....	65
	Annexe	71
	Bibliographie.....	78
	Webographie.....	85
	Serment de Galien.....	86
	Résumé.....	87

REMERCIEMENTS

Au professeur Guylène Page de m'avoir dirigé et motivé tout au long de l'écriture de ce document. Merci de votre patience dont vous avez dû faire preuve pour que cette thèse ait pu voir le jour.

A mon président de jury, Dr. Bernard FAUCONNEAU, ainsi qu'aux autres membres du jury Dr. AGNES RIOUX-BILAN, Dr. Brigitte GILBERT-DUSSARDER, Dr. Marie-Dominique DEBAENE. Merci d'avoir accepté de juger ce travail.

A toute ma famille, merci de m'avoir soutenu et offert l'opportunité de pouvoir poursuivre ces études et soutenir cette thèse.

A mes colocataires, Mathilde et Clémence, merci d'avoir toujours été présentes et de m'avoir motivé à poursuivre ces efforts jusqu'au bout.

A mes plus proches amis, Thibault et Caroline, merci d'être à mes côtés depuis le début de ces longues études qui voient leur terme aujourd'hui, mais notre amitié se poursuivra au-delà de ces quelques lignes.

A Cécilia, qui depuis la Suisse m'a quotidiennement soutenu et redonné l'aspiration dont j'avais besoin.

A tous mes amis, rencontrés en Allemagne durant une année par-delà les frontières françaises, rencontrés durant ces années études, merci d'avoir pris soin d'être présent. Votre présence reste et restera indispensable.

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

Figure 1 : Représentation du chromosome 7 humain

Figure 2 : Crossing-over

Figure 3 : Microdélétion par mésappariement de séquences homologues

Figure 4 : Une des premières photographies d'une petite famille

Figure 5 : Enfant âgé de 9 mois atteint du syndrome de Williams Beuren

Figure 6 : Photomicrographie d'une culture de cellules musculaires lisses de l'aorte marquée par elastin-binding protein (EBP), lysyl-oxydase (LO) et bromodeoxyuridine (BrdU)

Figure 7 : Fréquence des symptômes observés

Figure 8 : Mise en évidence de la délétion de la région critique du syndrome de Williams Beuren par technique de FISH

Tableau 1 : Gènes connus du syndrome de Williams Beuren

Tableau 2 : Traitement de l'hypertension artérielle chez l'enfant

Tableau 3 : Inhibiteurs de la pompe à protons utilisés en pédiatrie

Tableau 4 : Laxatifs utilisés en pédiatrie

Tableau 5 : Traitement de l'hypothyroïdie chez l'enfant par L-Thyroxine

Tableau 6 : Traitement de l'anxiété chez l'enfant

Tableau 7 : Traitement de la dépression chez l'enfant

Tableau 8 : Examens à effectuer de la naissance à la première année de vie

Tableau 9 : Examens à effectuer de la première à la onzième année

Tableau 10 : Examens à effectuer durant l'adolescence

Tableau 11 : Plantes traditionnellement utilisées dans les troubles du sommeil

Tableau 12 : Plantes traditionnellement utilisées dans les troubles de la nervosité

Tableau 13 : Huiles essentielles traditionnellement utilisées dans les troubles nerveux

Tableau 14 : Huiles essentielles traditionnellement utilisées dans les troubles du sommeil

LISTE DES ABREVIATIONS

ACPA : Analyse chromosomique sur puces à ADN

ADN : Acide désoxyribonucléique

AMM : Autorisation de mise sur le marché

BAI : Beck Anxiety Inventory

BrdU : Bromodeoxyuridine

BSI : Brief Symptom Inventory

CMPP : Centre médico-psycho-pédagogique

CAMSP : Centre d'action médico-social précoce

EBP : Elastin-binding protein

FISH : Hybridation *in situ* en fluorescence

GnRH : Gonadotrophin releasing hormone

HAS : Haute autorité de santé

IFO : Inferior fronto-occipital fasciculus

ILF : Inferior longitudinal fasciculus

IMC : Indice de masse corporel

IME : Institut médico-éducatif

IRM : Imagerie par résonnance magnétique

LO : Lysyl-oxydase

Mpb : Million de paires de bases

NAA : N-acetyl aspartate

OMEDIT : Observatoire du médicament, des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique

ORL : Oto-rhino-laryngologie

PMS : Postmeiotic segregation

QI : Quotient intellectuel

RTU : Recommandation temporaire d'utilisation

SESSAS : Service d'éducation spécialisée et de soins à domicile

SVAS : Sténose aortique supra-valvulaire

SWB : Syndrome de Williams Beuren

TSH : Thyt ostimuline

INTRODUCTION

Le syndrome de William Beuren est une maladie génétique rare et complexe. Dû à une microdélétion sur le chromosome 7q11.23, ce syndrome multigénique associe des anomalies de développement aussi bien physiques que psychiques dont la prise en charge se révèle être compliquée. La plupart des systèmes de l'organisme étant atteints, la recherche d'un traitement paraît impossible et les recherches actuelles se focalisent tout d'abord sur la compréhension du rôle joué par chaque gène absent du génome de ces individus, puis sur la prise en charge symptomatique uniquement.

Cette pathologie m'a été présentée par le Dr. Marie-Dominique DEBAENE au cours d'un stage hospitalier dans le service des essais cliniques du CHU de Poitiers et j'ai su immédiatement y porter de l'intérêt jusqu'à en faire mon sujet de fin d'étude. Au travers de recherches bibliographiques et grâce au professeur Guylène PAGE nous avons pu établir un plan, le but étant dans un premier temps de regrouper l'ensemble des données génétiques actuelles afin de cerner l'impact des gènes de la région 7q11.23 sur le corps humain et le syndrome de Williams Beuren. Les anomalies génétiques ainsi que leurs conséquences seront décrites séparément.

Dans un second temps, le but sera d'élaborer un plan de soin et de suivi grâce aux recherches récentes et aux protocoles en vigueur.

Enfin, nous présenterons une plaquette d'informations destinée aux patients et à son entourage en regroupant les conseils pouvant être apportées à l'officine.

SYNDROME DE WILLIAMS-BEUREN : DONNEES

GENETIQUES ET PERSPECTIVES DE PRISE EN CHARGE

I. DECOUVERTE DU SYNDROME

I.1 HISTORIQUE DE LA DECOUVERTE DU SYNDROME

Le syndrome de Williams-Beuren (SWB) est une anomalie génétique décrite pour la première fois en 1961 par le cardiologue William, puis par le pédiatre allemand Beuren. Les deux médecins ont observé de manière indépendante des enfants présentant une sténose aortique associée le plus souvent à un retard mental et à un faciès caractéristique (Beuren et al., 1962). Devant ces symptômes encore inexpliqués, ils ont pu décrire depuis lors le syndrome de Williams-Beuren qui associe des troubles métaboliques, des cardiopathies congénitales, un faciès spécifique à ce syndrome, ainsi qu'un retard moteur et mental. Dans les années 1993, l'avancée biotechnologique a permis de mettre en évidence grâce à la technique d'hybridation *in situ* en fluorescence (FISH), une microdélétion sur le chromosome 7q11.23 à l'origine des anomalies rencontrées chez les personnes souffrant du syndrome. Tous les gènes présents sur la partie absente du chromosome atteint n'ont, à ce jour, pas encore tous été identifiés. En revanche, certains ont parfaitement été mis en évidence et leur lien de cause à effet est significatif dans le syndrome de Williams-Beuren.

I.2 EPIDEMIOLOGIE

Le taux de prévalence a longtemps été estimé à 1 cas pour 20 000 (Morris et al., 1988). Selon une étude plus récente, il serait largement sous-estimé et devrait se situer autour de 1 cas pour 7 500 naissances (Strømme et al 2002). Une des raisons est la différence entre les symptômes observés. La mutation ne survient pas exclusivement au même endroit sur le bras du chromosome 7q11.23 et selon les gènes absents, la symptomatologie est différente. De plus, la mise en évidence d'une telle anomalie génétique passe par la technique de FISH et est inaperçue sur un caryotype. Ainsi, le syndrome de Williams-Beuren serait la cause de 6% des retards mentaux (Meyer-Lindenberg 2006).

L'anomalie génétique, lorsqu'il s'agit de la délétion, n'est pas transmise par les parents puisqu'elle apparaît spontanément. Cependant, les parents atteints d'une inversion chromosomique au niveau de la région critique 7q11.23 ont un risque de 1/1750 d'avoir un enfant atteint du syndrome. De même, le parent proche d'une personne possédant l'inversion à un risque de ½ d'être porteur et donc 1 risque sur 3500 d'avoir un enfant atteint. (Hobart et al, 2010).

Il existe différentes formes de la pathologie. En effet, la délétion peut être de 1,5 millions de paires de bases ou de 1,85 millions de paires de bases, auquel cas les symptômes sont beaucoup plus marqués et sévères. En effet, les symptômes ne sont pas toujours tous observables étant données que les limites de la délétion sont pour le moins aléatoires mais si l'anomalie génétique atteint une plus grande partie chromosomique, les troubles associés sont plus marqués. De plus, dans ce dernier cas, les symptômes étant plus sévères, les cardiopathies congénitales associées, et notamment la sténose aortique et/ou pulmonaire, pourraient s'avérer devenir mortelles dans les premières années de vie du bébé atteint.

I.3 ANOMALIES GENETIQUES

Le syndrome de Williams-Beuren résulte de la délétion de plusieurs gènes présents sur le chromosome 7q11.23. Ainsi, selon les cas observés, 1,5 Mpb le plus souvent, ou 1,85 Mpb, de manière atypique, paires de bases sont absentes du génome de la personne atteinte. Cela représente environ 28 gènes dont tous n'ont pas été identifiés mais les diverses recherches à ce sujet ont permis de mettre en évidence les gènes *ELN* codant pour l'élastine, *LIMK1*, *STX1A*, *GTF2I*, *GTF2IRD*, *CYLN2* et *CLIP2*. D'autres restent encore à caractériser. Le lien entre les gènes absents et l'architecture désordonnée du cerveau de ces personnes présentant un profil cognitif caractéristique a été démontré. En revanche, il a été plus difficile d'associer la délétion d'un gène à un trouble particulier, le phénotype observé étant le résultat d'un ensemble de gènes perdus et non d'un seul.

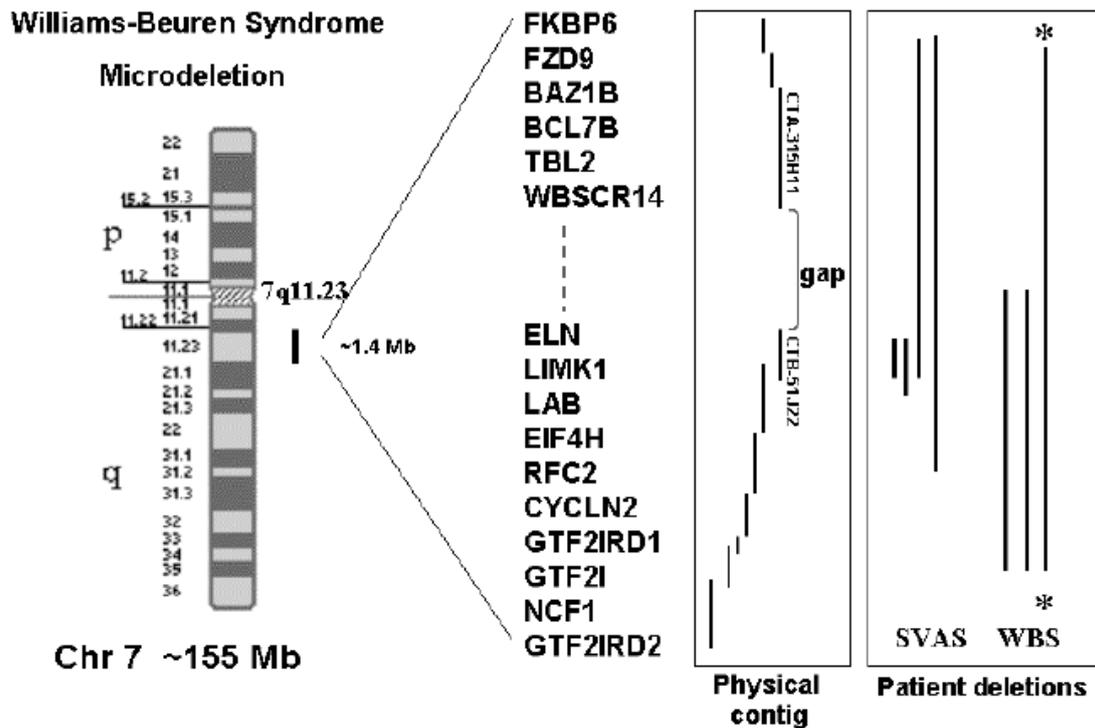


Figure 1 : Représentation du chromosome 7 humain (Stevens et al., 2004)

La représentation ci-dessous (Tableau 1) illustre le chromosome 7 et les gènes connus subissant la microdélétion 7q11.23 dans le cas du syndrome de Williams-Beuren. Bien que ces gènes aient été identifiés, le rôle de chacun au sein de l'organisme n'a pas été élucidé pour certains, et encore moins le rôle joué dans le développement de la maladie. Ils forment cependant des pistes pour de futures recherches dans la compréhension de la physiopathologie du syndrome de Williams Beuren ainsi que dans le développement de plusieurs circuits et signaux nécessaires au bon fonctionnement du système nerveux.

SIGLES	DEFINITION
ELN	Elastine
LIMK1	LIM Domain Kinase 1
STX1A	Syntaxin 1A
GTF2I	General Transcription Factor Ii
GTF2IRD	General Transcription Factor Ii Repeat Domain containing protein 1
CLIP2	Cytoplasmic Linker Protein 2
EIF4	Eukaryotic initiation factor 4H
FKBP6	FK506 binding protein-6
BCL7B	B-Cell CLL/Lymphoma 7B
WS-BHLH	Williams Syndrome Basic-Helix-Loop-Helix Leucine Zipper Protein
TBL2	Transducin b-like 2
WBSCR9/WSTF	Bromodomain, PHD finger transcriptional regulator
RFC2	Replication factor complex subunit 2
FZD9	Frizzled, <i>Drosophila</i> homolog, 9
CPETR1	<i>Clostridium perfringens</i> enterotoxin receptor 1
CPETR2	<i>Clostridium perfringens</i> enterotoxin receptor-2

Tableau 1 : Gènes connus du syndrome de Williams Beuren (Francke et al., 1999)

I.3.1 ELASTINE

L'élastine est une protéine de structure indispensable à la peau, aux poumons et aux vaisseaux sanguins (<https://ghr.nlm.nih.gov/gene/ELN>). En effet, l'élastine permet de rendre ces tissus élastiques et ainsi de les rendre capables de répondre à leurs fonctions physiologiques. Au niveau de l'aorte, ce tissu normalement constitué est nécessaire à la déformation de l'artère et à son retour à un état initial pour assurer la distribution du sang au sein de l'organisme (Urban et al, 2002).

Le gène *ELN* codant pour cette protéine se trouve sur la partie chromosomique 7q11.23, laquelle fait défaut dans le syndrome de Williams-Beuren. (Lowery et al., 1995) (<https://ghr.nlm.nih.gov/gene/ELN>) Ainsi, les personnes atteintes de ce syndrome montrent un

déficit en élastine. Il en découle des anomalies quant à l'élasticité des artères telles qu'une sténose aortique supra-valvulaire, une sténose de l'artère pulmonaire, ainsi que divers troubles cardiovasculaires décrits dans le cas de la pathologie (Francke et al., 1999).

1.3.2 LIMK1

Todorovski et al. (2015) ont montré la délétion du gène codant pour LIMK1, une protéine kinase sérine/thréonine impliquée dans les troubles du comportement dans le cas du syndrome de Williams-Beuren. En effet, cette protéine kinase interagit avec plusieurs protéines dont la protéine kinase C, la neuréguline et CREB (response element-binding protein) (Francke et al., 1999). Dans cette étude, un lien a été mis en évidence entre l'interaction de ces protéines et la formation de mémoire à long terme et de la plasticité de l'hippocampe, lesquelles se retrouvent altérées dans la pathologie. L'hippocampe est la zone du cerveau régissant la mémoire spatiale et le stress.

Edmonds et al. (2015) ont rapporté l'intérêt de *LIMK1* dans le développement du système nerveux. Il serait une des causes probables du déficit du cytosquelette des neurones observé dans le syndrome de Williams-Beuren.

1.3.3 STX1A

Les messages nerveux sont transmis par des neurotransmetteurs dont les mécanismes d'exocytose résultent d'un ensemble d'interactions entre différentes protéines. Il s'agit notamment de la syntaxine A codée par le gène *STX1A*, lui-même absent dans le syndrome de Williams Beuren. La syntaxine A, a un rôle capital dans l'exocytose, les échanges membranaires et la libération de neuromédiateurs (Hussain et al., 2016). De plus, sa capacité à permettre la croissance et l'élongation des neurones a été mise en évidence (Fujiwara et al., 2006). Elle jouerait un rôle essentiel dans la plasticité neuronale. Il en résulterait, en son absence, le profil cognitif particulier des personnes atteintes du SWB.

1.3.4 GTF2I

Le gène *GTF2I* manquant dans le cas du syndrome de Williams Beuren joue plusieurs rôles dans le profil cognitif caractéristique des patients atteints du syndrome. Il serait, d'après les

recherches de Howard et al. (2012), responsable d'un poids de naissance plutôt faible et d'une faible prise de poids dans les premiers jours de vie. De plus, *GTF2I* régule le développement neurocognitif des individus (Edmonds et al., 2015). Il serait en cause dans l'hypersensibilité, notamment aux bruits, dans l'hypersociabilité, l'anxiété et le déficit visuo-spatial observés.

1.3.5 GTF2IRD1

Le gène *GTF2IRD1* voisin du gène *GTF2I* serait lui impliqué dans le développement craniofacial et la coordination motrice (Edmonds et al., 2015). Le faciès particulier dit d'« elfe » est une caractéristique apparente du SWB, décrite dans la paragraphe II.1.1. ci-dessous. La délétion du gène *GTF2IRD1* en serait la cause. De même, il entrerait en jeu dans le comportement caractéristique de ces personnes présentant une hypersociabilité et une anxiété généralisée.

1.3.6 CYLN2

CLIP-115 et CLIP-170 sont des protéines ayant pour rôle de réguler les extrémités des microtubules et diverses structures cellulaires. De plus, CLIP-170 régule LIS1, une protéine impliquée dans le développement du cerveau. Ainsi, Hoogenraad et al. (2002), ont montré, en créant des souris knock-out, l'importance de ces protéines dans le développement cérébral. Ainsi, ils ont mis en évidence une déficience de la croissance du cerveau et des anomalies de cet organe, une altération du fonctionnement de l'hippocampe et un déficit de coordination motrice spécifique au syndrome de Williams Beuren.

CLIP2 a un rôle important dans la régulation dynamique des microtubules (Edmonds et al., 2015). Ce gène est exprimé au niveau du système nerveux central (amygdale, hippocampe et cervelet). Il serait, avec *LIMK1*, une autre cause probable de l'anarchie architecturale du cytosquelette observée au niveau du système nerveux dont résulterait en partie le phénotype particulier du SWB.

1.3.7 EIF4H

Le gène *Eif4h* (Eukaryotic Translation Initiation Factor 4h) fait partie de la région critique du syndrome de Williams Beuren sur le chromosome 7q11.23 et code pour une protéine agissant avec l'hélicase Eif4A dans l'initiation de la synthèse de protéines importantes à la plasticité

neuronale, à la mémoire, à l'apprentissage et au développement des neurones (Francke et al., 1999). L'absence de ce gène jouerait un rôle important dans le développement de la maladie puisque des souris knock out *Eif4h* *-/-* présentent le phénotype particulier du syndrome de Williams Beuren (Capossela et al., 2012).

I.3.8 FZD9

Le gène *FZD9* code pour une protéine à 7 domaines transmembranaires, un récepteur des protéines de signal Wnt. Son rôle majeur n'a pas encore été découvert mais il semblerait qu'il interagisse dans la transduction et dans la transmission intercellulaire d'informations durant la morphogénèse des tissus ou lors de leur différenciation. Il est essentiellement exprimé au niveau du cerveau, des yeux, des muscles squelettiques, des reins et des testicules (<http://www.genecards.org/>)

I.3.9 WS-BHLH

Ce gène code pour le facteur de transcription helix-loop-helix leucine zipper. Il joue un rôle dans le métabolisme de l'organisme par fixation et activation de « carbohydrate response element (ChoRe) dans l'initiation de la synthèse des gènes codant pour les enzymes impliquées dans le métabolisme des triglycérides (Francke et al., 1999).

I.3.10 TBL2

Le gène *TBL2* code pour des protéines appartenant à la famille des protéines bêta-transducin impliquées pour la majeure partie dans des fonctions de régulation et possiblement dans certains signaux intracellulaires (<http://www.genecards.org/>).

I.3.11 RFC2

Le gène *RFC2* code pour une protéine faisant partie de la famille des petites sous-unités activatrices 1, le facteur de réplication C. Celui-ci agit avec le PCNA (Prolifératin Cell Nuclear Antigen) pour l'élongation des copies d'ADN par l'ADN-polymérase. Il serait responsable de la liaison à l'ATP dans le but de promouvoir la survie cellulaire (Francke et al., 1999)

I.4 MODE DE TRANSMISSION

Le syndrome de Williams-Beuren se transmet sur un mode autosomique dominant. Il s'agit d'une microdélétion d'environ 1,5 Mpb comprenant 28 gènes. Cette partie du chromosome 7q11.23 est cernée de séquences analogues.

La méiose est le processus menant à la formation des gamètes. Une cellule originale donne, à l'issue de deux divisions successives, quatre cellules haploïdes portant le patrimoine génétique.

La réplication a lieu avant les deux divisions successives, une première réductionnelle puis une autre équationnelle. Il n'y a pas de réplication de l'ADN entre les deux divisions successives, elle n'a lieu qu'au début de la méiose. Ainsi, au début de la méiose, la cellule comprend deux paires de chromosomes à deux chromatides. La phase réductionnelle comprend le stade leptotène, zygotène pachytène, diplotène et diacinèse. C'est au niveau du stade pachytène qu'a lieu le mécanisme majeur de crossing-over. Il existe au moins un crossing-over par tétrade (par paire de chromosomes homologues) ce qui permet la variabilité génétique et les échanges entre les chromosomes du père et ceux de la mère. Le crossing-over est une recombinaison génétique à partir des tétrades. Les séquences homologues sont capables de s'apparier et les gènes sont échangés (Figure 3). Dans le cas du syndrome de Williams-Beuren, cette anomalie se révèle être à l'origine d'une symptomatologie spécifique.

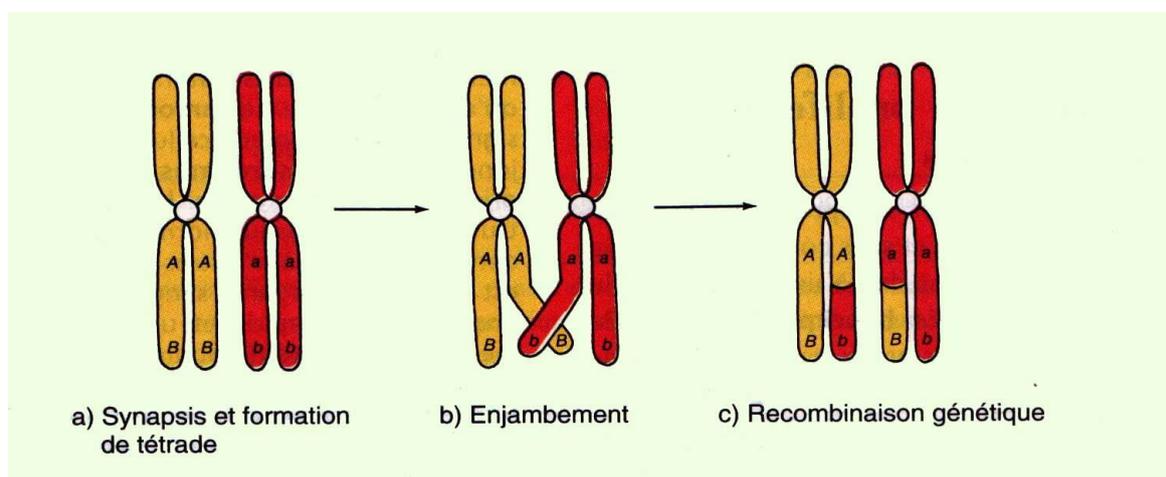


Figure 2 : Crossing-over

<http://bio.m2osw.com>

Cependant, dans le cas du syndrome de Williams-Beuren, les gènes subissant la délétion sont entourés de séquences analogues « low-copy repeat ». L'appariement se fait de part et d'autre de cette séquence, laissant de côté la partie critique 7q11.23 (Figure 4).

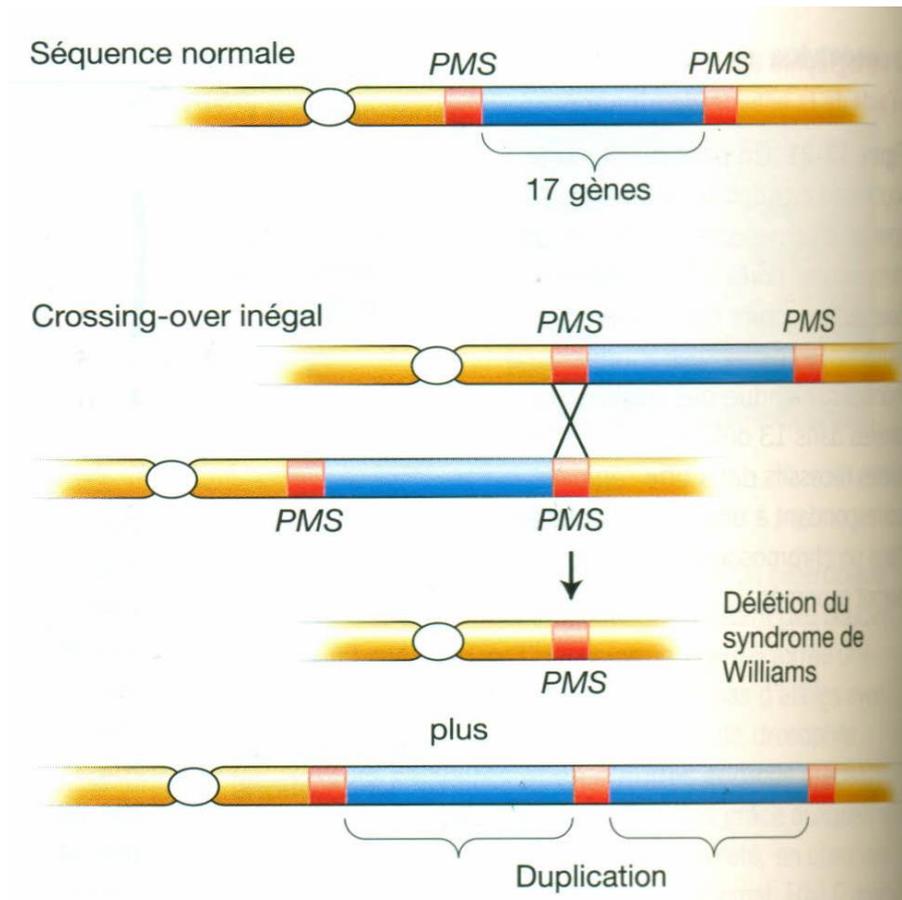


Figure 3 : Microdélétion par mésappariement de séquences homologues (Griffiths et al., 2010)

Sur le schéma ci-dessus, la partie bleue représente celle subissant la délétion. Elle est entourée de part et d'autre de deux régions PMS. Il s'agit de régions codant pour des protéines réparatrices de la structure de l'ADN en cas d'incident apparaissant spontanément (Griffiths et al., 2010). Les séquences étant homologues, l'anomalie survient si ces régions PMS homologues se mésappariaient, laissant 1.5 mpb hors du chromosome. Les gènes codant pour des protéines importantes au développement de certains organes sont ainsi enlevés du patrimoine génétique sur au moins un chromosome, il en résulte des anomalies quant à la synthèse de ces dites protéines si le gamète obtenu vient à donner la vie.

Cette délétion peut être spontanée dans la majorité des cas, ou peut être la conséquence d'une autre anomalie génétique qu'est l'inversion. Cette dernière survient durant la méiose ou la mitose. Elle se produit lorsque les centromères et les télomères possèdent des séquences homologues. Le crossing-over est alors possible et le télomère d'origine se retrouve proche du

centromère. L'anomalie produite, celle-ci n'est pas délétère pour la personne. En revanche, elle conduit à un plus grand risque de réarrangement durant la méïose, et notamment à celui d'une délétion au niveau de cette région. Les gamètes produits contiennent donc un chromosome 7 présentant une délétion au niveau de la région critique du syndrome de Williams-Beuren. (Hobart et al., 2010).

II. SIGNES CLINIQUES

II.1 SUR LE PLAN PHYSIQUE

II.1.1 FACIES



Figure 4 : Une des premières photographies d'une petite fille (Beuren et al., 1962)

Sur le plan physique, la manifestation du syndrome de Williams la plus apparente est le faciès caractéristique (Cagle et al., 2004). Celui-ci associe un menton fin, une lèvre inférieure proéminente, une bouche large, un allongement du philtrum, l'espace séparant les fosses nasales de la lèvre supérieure, des yeux bleus avec des pupilles pouvant se présenter en étoile, un épicanthus encore visible, un gonflement sur le pourtour des yeux. De plus, l'épicanthus reste visible. Il s'agit d'un bourrelet, un repli de la peau qui s'étend de la paupière supérieure jusqu'au nez. Cet épicanthus est à l'origine des yeux bridés et est également souvent présent dans diverses maladies génétiques dont le syndrome de Williams Beuren. L'ensemble de ces éléments forme un faciès spécifique, appelé plus communément « faciès d'elfe ».

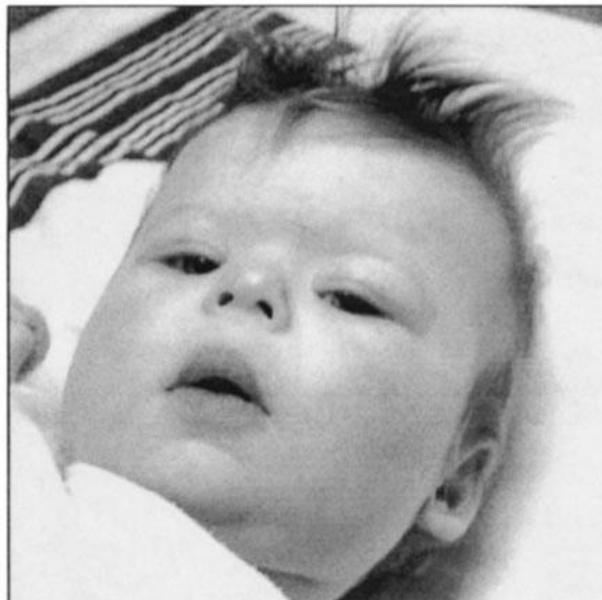


Figure 5 : Enfant âgé de 9 mois atteint du Syndrome de Williams Beuren (Cagle et al 2004)

II.1.2 TAILLE

La taille de ces individus est souvent inférieure à la normale. Lors de leurs recherches sur les atteintes métaboliques de ce syndrome, Yoon-Miung et al. (2016) ont travaillé sur 26 patients présentant une taille plus petite durant l'enfance, et 8 durant l'âge gestationnel. De même, leur indice de masse corporel était significativement inférieur. Dans le rapport de la Haute Autorité de Santé quant au syndrome de Williams Beuren, celle-ci a mis à disposition des courbes de croissance destinées à ces enfants.

Ceci est expliqué par le manque d'apports journaliers chez ces enfants. Du fait du manque d'appétit souvent observé, des difficultés à s'alimenter à cause de vomissements, de reflux gastro-œsophagien et de coliques récurrentes dans la maladie. De plus, leur puberté étant plus précoce, la taille adulte est atteinte plus rapidement, empêchant leur taille d'augmenter (Kim et al., 2016).

II.1.3 DENTITION

Les anomalies s'observent également au niveau dentaire avec un écartement interdentaire et des dents de petite taille. Prise en charge dès le plus jeune âge, cela permet d'éviter des complications ultérieures, telles la malocclusion dentaire (<http://www.williams-france.org>). Il s'agit d'un mauvais encastrement des deux maxillaires suite à l'usure ou l'absence de dents.

II.1.4 MANIFESTATIONS OPHTALMOLOGIQUES

Au niveau des yeux, ces individus présentent souvent un iris stellaire et bleu (Morris et., al 1999). D'autres manifestations sont également régulièrement décrites telles les troubles de la diffraction (myopie) et strabisme.

II.1.5 TROUBLES ORL

Plus d'un enfant sur deux atteint du syndrome de Williams Beuren présente une hyperacousie. L'inconfort auditif apparaît pour ces enfants souvent 20 décibels en dessous du seuil d'un individu sain (Gothelf et al., 2006). Cette hyperacousie aurait plusieurs origines dont la première mise en avant est l'atteinte des nerfs auditifs.

Les otites séreuses touchent également 50% des enfants et adolescents atteints de la maladie (Morris et al., 1999) et se manifestent principalement par une fièvre inexplicquée, une perte de poids, des troubles de l'humeur, des diarrhées et un retard dans l'apprentissage du langage (orl-hopital-lariboisiere, APHP). Elles se manifestent également par une surdité plus ou moins importante et une atteinte bilatérale des oreilles. Du fait de l'ensemble des symptômes évoqués chez les enfants atteints du syndrome de Williams Beuren, la plupart de ces signes peuvent passer inaperçus pour les parents.

II.1.6 TROUBLES CARDIOVASCULAIRES

Le manque d'élastine spécifique à ce syndrome est la cause de nombreuses anomalies sur le plan cardio-vasculaire. En effet, les artères de gros calibres sont particulièrement atteintes, au niveau de la média, avec une organisation des fibres anarchiques. Ceci conduit à une sténose aortique supra-valvulaire le plus souvent, soit un rétrécissement de l'aorte. Cette manifestation reste la cardiopathie la plus souvent décrite au cours du syndrome. Elle peut-être plus ou moins étendue (<http://www.williams-sudest.fr>).

L'aorte n'est pas la seule artère touchée, il peut en être de même des artères pulmonaires dans 24% des cas.

De nombreuses anomalies cardio-vasculaires ont également été mises en évidence. Celles-ci peuvent être isolées ou associées à la sténose aortique et/ou pulmonaire. Il s'agit alors d'un souffle cardiaque, d'une taille du cœur augmentée, d'une hypertension artérielle, de sténoses de diverses autres artères dont l'artère rénale par exemple.

Les anomalies cardiovasculaires, parmi toutes les autres anomalies rencontrées, sont les seules pouvant mener au décès. Leur sévérité est à mettre en corrélation avec le pronostic vital qui n'est quasiment plus engagé au-delà des dix premières années de vie.

Sur la figure 6 sont observés les immunomarquages des protéines Elastine, EBP (Elastin-binding protein) et LO (Lysyl-oxydase) ainsi que le marquage du BrdU (Bromodéoxyuridine). Nous pouvons remarquer que le taux de prolifération des cellules des individus atteints du syndrome de Williams Beuren (SWB) et de sténose supra-valvulaire aortique (SVAS) est plus élevé que chez les personnes saines (Figure 6F). En parallèle, le taux d'élastine quantifié est nettement plus élevé chez les patients atteints de SWB et de SVAS que chez les individus normaux (Figure 6E). Ainsi, Urban et al. (2002) ont démontré que le taux de prolifération des cellules musculaires lisses de l'aorte était plus élevé et inversement proportionnel au taux d'élastine insoluble mesuré chez les personnes atteintes de ce syndrome, témoignant d'un réel défaut de synthèse de la protéine.

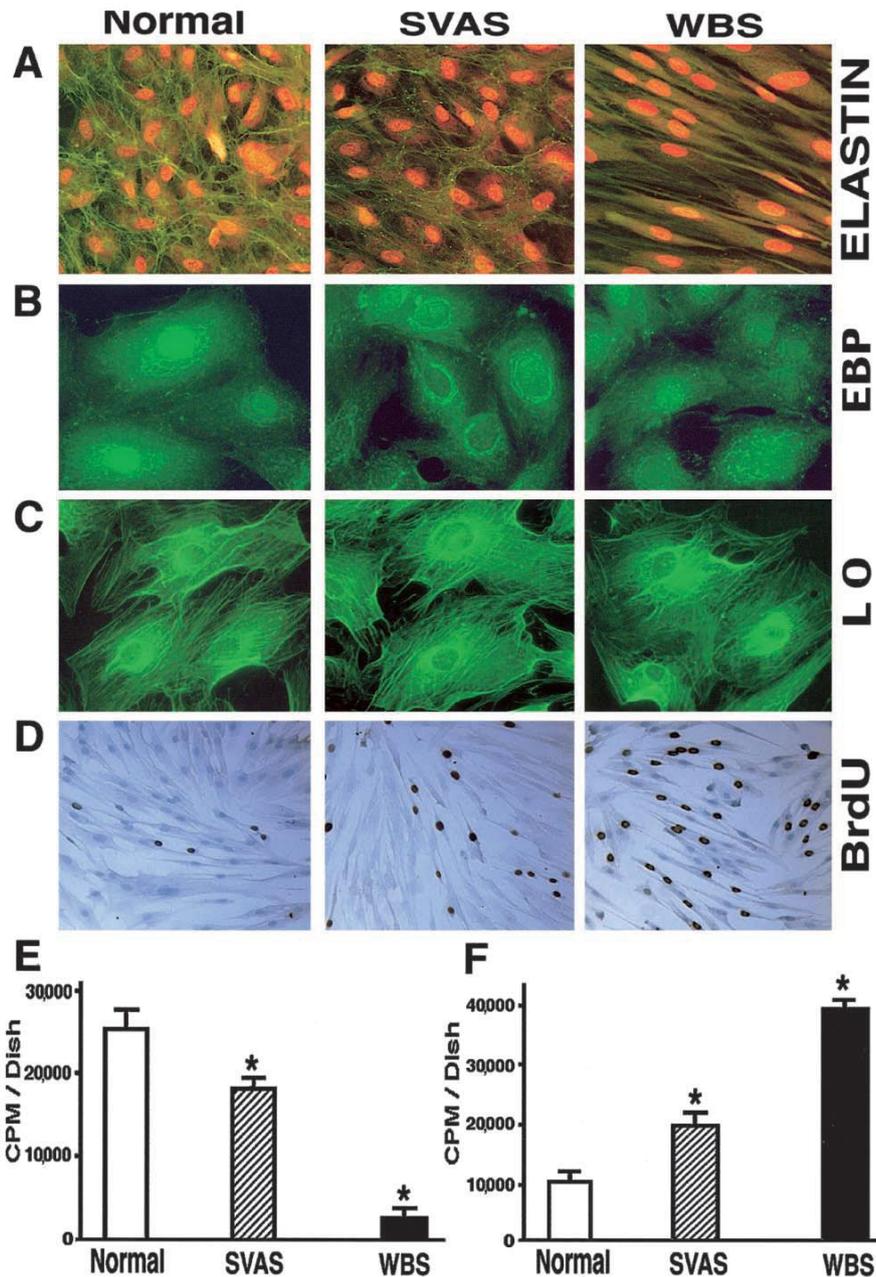


Figure 6 : Photomicrographie d'une culture de cellules de cellules musculaires lisses de l'aorte marqué par elastin-binding protein (EBP), lysyl-oxydase (LO) et bromodeoxyuridine (BrdU) (Urban et al., 2002)

II.1.7 HYPERCALCEMIE

Une hypercalcémie transitoire est souvent observée dans le SWB. Elle serait à l'origine de nombreux troubles digestifs dont souffrent les jeunes enfants atteints. Ils se manifestent par des vomissements, constipations et parfois même un refus de se nourrir. Leur poids est inférieur à celui d'un nourrisson normal et la prise de poids reste difficile dans les deux premières années de vie. Par ailleurs, la difficulté à se nourrir convenablement et divers autres troubles métaboliques seraient à l'origine du retard de croissance observé. Le syndrome de Williams-

Beuren se manifeste dès la naissance par un poids de naissance faible et une faible prise de poids dans les jours suivant l'accouchement (Howard et al., 2012).

Le mécanisme menant à cette hypercalcémie n'est pas encore élucidé. Certaines études mettent en cause le *GTF2i* codant pour TFIHII dont le rôle est de réguler l'accumulation à la surface des cellules des canaux mobiles récepteurs du potentiel C3 (TRPC3) (Levitin et al., 2012). TRPC3 est massivement exprimé au niveau des cellules intestinales chez les patients souffrant du syndrome de Williams-Beuren. Ces canaux jouent un rôle dans l'homéostasie du calcium au sein de ces cellules (Letavernier et al., 2012).

Un autre gène jouant un rôle dans le métabolisme phospho-calcique a été mis en cause. Il s'agit du gène *WSTF* situé également dans la région dans laquelle se produit la microdélétion (Lameris et al., 2014). Son activité est en lien, par le biais du récepteur à la vitamine D, avec l'activation du *CYP24A1* et l'inactivation de la 25-hydroxyvitamine D3-1-alpha-hydroxylase, ou *CYP27B1*. Tebben et al. (2012) a montré la relation entre l'absence ou la diminution d'activité du *CYP24A1* dans l'hyperabsorption du calcium au niveau digestif, elle-même à l'origine de l'hypercalcémie. *CYP24A1* est responsable de la dégradation de la 1,25-dihydroxyvitamine D3 en codant pour une 25-hydroxyvitamine D 24-hydroxylase et seulement les enfants recevant des suppléments en calcium importants verraient leur taux de calcium augmenter significativement (Lameris et al. 2014).

L'hypercalcémie, bien qu'étant un symptôme les plus étudiés, n'est pas systématique et son incidence a été largement surestimée, de même que d'autres symptômes. Elle n'est que très rarement symptomatique et la calcémie retourne à un seuil normal généralement au cours de la croissance pour se normaliser à l'âge adulte.

Cette hypercalcémie peut être à l'origine d'une néphrocalcinose, soit un dépôt de calcium au niveau du rein. Ceci peut mener à une hypertension artérielle observée chez 40% des individus atteints du syndrome de la délétion 7q11.23.

II.1.8 MANIFESTATIONS RENALES

La néphrocalcinose n'est pas la seule anomalie rénale. On observe également des diverticuloses pouvant être à l'origine d'énurésie chez certains patients, une aplasie ou encore une hypoplasie des reins. De plus, il est souvent observé une insuffisance rénale une fois à l'âge adulte.

II.1.9 METABOLISME

Dès l'enfance, l'individu présente une hypercalcémie associée le plus souvent à une hypercalciurie, ainsi qu'une hypothyroïdie dans 30% des cas. Dans ce dernier cas, des études ont démontré une augmentation de la TSH alors que les taux plasmatiques des hormones thyroïdiennes T3 et T4 restent normaux. Cette anomalie survient plus souvent pendant l'enfance qu'à l'âge adulte (Palacios-Verdu et al., 2015). Ceci serait dû à une latence de développement de l'axe hypothalamo-hypophysaire associé à une hypoplasie de la thyroïde. Kim et al. (2016) appuient l'hypothèse d'une insuffisance de ces axes au niveau de l'hypothalamus pour mettre en cause l'hypothyroïdie observée à la naissance. De plus, aucun anticorps anti-hormone thyroïdienne n'a été détecté au cours de leurs études à ce sujet. La thyroïdite auto-immune n'est quasiment jamais observée.

Comme encore de nombreux symptômes, l'origine de l'intolérance au glucose n'est toujours pas connue. Cependant, la délétion du gène codant pour la protéine MLXIPL (MLX-interaction protein-like) pourrait être la cause. Cette molécule interagit avec le « carbohydrate response element » dans certaines voies biochimiques, notamment celle menant à la formation de lipides et de triglycérides. La protéine étant absente, ou altérée, cette chaîne devient défectueuse et pourrait être un candidat idéal pour expliquer l'intolérance au glucose décrite dans le syndrome de Williams Beuren (Antonell et al., 2010). De plus, ces personnes montrent une hypotriglycéridémie pouvant elle aussi être la conséquence de la délétion de ce gène. Lizuka et al. (2004), ont démontré que des souris MLXIPL knock-out, c'est-à-dire dont le gène codant pour MLXIPL a été supprimé, présentaient une diminution de la lipogenèse et du tissu adipeux. Cependant, aucune corrélation n'est significative entre l'hypothyroïdie ainsi que l'hypotriglycéridémie observées et l'indice de masse corporelle (Palacios-Verdu et al., 2015).

Des études ont porté sur la puberté chez ces enfants. Selon celles de Yoon-Miung et al. (2016), en observant le développement des seins chez les filles et le développement des testicules chez les hommes, ainsi qu'en injectant par voie intraveineuse de la GnRH pour stimuler les organes sexuels et engendrer une réponse, signe d'une maturité sexuelle, cette dernière apparaîtrait plus tôt dans l'enfance. Ils font état d'une jeune fille ayant développé des seins à l'âge de 7 ans. En moyenne, cette puberté est avancée de un à deux ans par rapport à la normale.

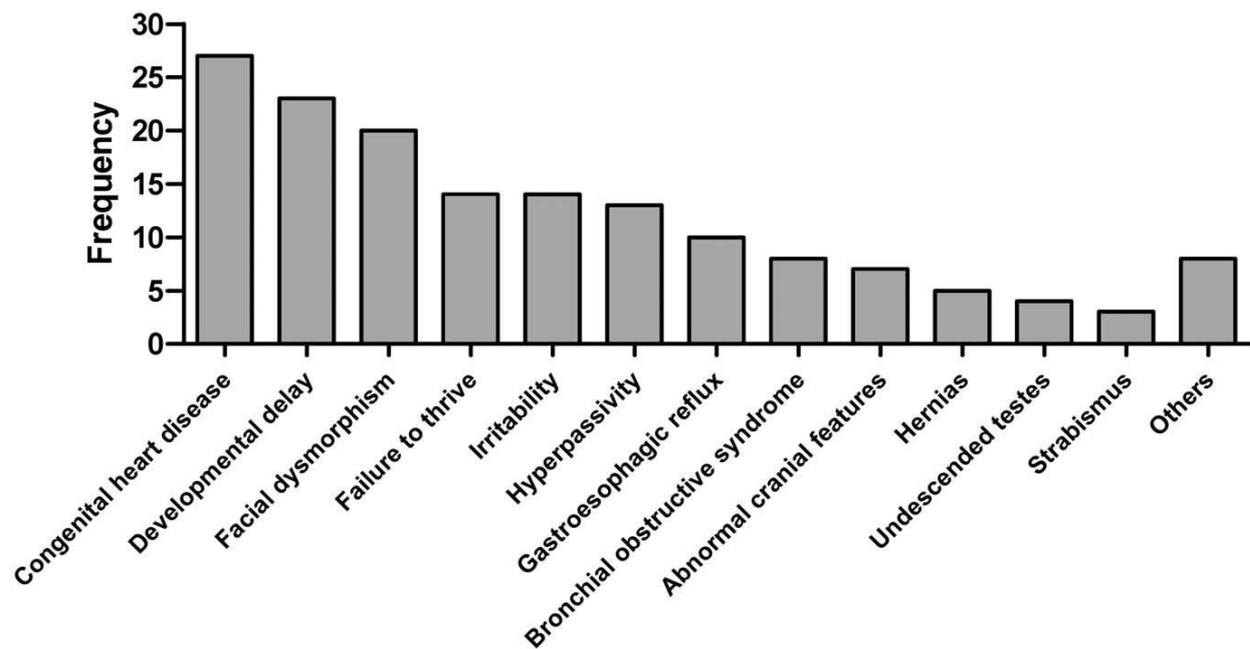


Figure 7 : Fréquence des symptômes observés (Carrasco et al., 2005)

II.2 SUR LE PLAN PSYCHOLOGIQUE

Le profil cognitif et comportemental du syndrome de Williams-Beuren est tout à fait particulier. Il associe divers troubles pouvant être présents, ou non, chez un même individu. Le plus souvent, il s'agit de troubles du comportement, de retard psychomoteur, de langage, d'un handicap mental et de troubles de la coordination associés à une difficulté à se repérer.

II.2.1 ANOMALIES DE STRUCTURE ET FONCTIONNELLES

Les images obtenues par imagerie par résonance magnétique (IRM) et autopsies ont permis de décrire dans le syndrome de Williams Beuren différentes anomalies de structure conditionnant probablement les symptômes neurologiques décrits. D'une part, la taille globale

du cerveau se trouve être diminuée bien que certaines parties du cerveau conservent leur taille par rapport à des individus normaux. Cette réduction concerne le lobule pariétal et la matière grise occipitale (Meyer-Lindenberg et al., 2006). D'autre part, l'architecture du cerveau est désordonnée dans certaines régions. En effet, l'exploration de la matière blanche dans son intégralité par IRM de diffusion (« Diffusion Tensor Imaging », DTI) permet d'étudier le tractus de matière blanche, mettant en avant de très grandes différences architecturales à ce niveau (Morenco et al., 2007). Ce tractus composé de fibres orientées dans deux sens distincts, à savoir dans l'axe antérieur/postérieur et gauche/droite, subit des changements dont la cause la plus probable proviendrait des gènes déjà mentionnés *LIMK1* et *CYLN2* dont le rôle est d'assurer la migration et la maturité des neurones composant les fibres. Ces fibres sont, dans le cas du syndrome de Williams Beuren orientées en plus grand nombre dans l'axe antérieur/postérieur et beaucoup de moins de fibres le sont dans l'axe gauche/droite. Deux hypothèses ont alors été mises en avant : La première mettrait en cause le développement des fibres qui ne se déroule pas correctement et permettant aux fibres longitudinales de se former par la suppression des autres fibres qui contraignaient leur formation. La deuxième mentionne un accroissement de toutes les fibres, y compris celles devant se développer dans le sens latéral. Le mécanisme de cette anomalie architecturale est expliqué par la difficulté des neurones à migrer normalement. En effet, ces derniers séjournent dans un champ transitionnel avant de prendre leur place fonctionnelle, de migrer au travers du cortex et d'atteindre leur maturité, or les gènes permettant cette action sont absents (*LIMK1* et *CYLN2*).

Cette architecture désordonnée se retrouve aussi bien dans l'hémisphère gauche que dans l'hémisphère droit. L'hémisphère droit a un rôle dans la construction visuo-spatiale et la cognition sociale, toutes deux perturbées dans le syndrome de Williams Beuren. De plus, la réduction de cette anisotropie est observée dans ILF (Inferior longitudinal fasciculus) et IFO (Inferior fronto-occipital fasciculus), les deux principaux tractus de matière blanche de la partie latérale du lobe temporal. L'anomalie observée serait la cause du défaut de capacité sociale telle la capacité verbale décrite.

De même, le gyrus temporal supérieur présente une baisse de son anisotropie, une perte d'asymétrie dans le tractus corticospinal, ainsi que des amas de cellules dont la densité est anormale. Il en résulterait la difficulté de coordination, l'hyperreflexie et la positivité du signe de Babinski observées.

En utilisant la tomographie par émission de positon et la spectroscopie par résonance magnétique de proton pour mesurer des marqueurs cellulaires spécifiques aux neurones, à savoir le N-acétyl aspartate (NAA), Meyer-Lindenberg et al. (2006), mettent en évidence une anomalie de l'hippocampe. Son activité et son métabolisme sont diminués, traduisant une diminution de l'activité synaptique de cette partie du cerveau.

L'hippocampe est une zone du cerveau appartenant au système limbique. Son rôle est capital dans la mémoire, la coordination motrice et l'inhibition sociale. Todorovsky et al. (2015) ont montré une altération de l'hippocampe, mais aussi de l'amygdale, du cortex préfrontal et des régions médio-temporales. De telles anomalies dans ces régions du cerveau pourraient expliquer les symptômes observés. En effet, le cortex préfrontal possède diverses fonctions dont l'inhibition sociale, la résolution de problèmes et la planification (Ng et al., 2015).

L'amygdale possède un rôle non négligeable dans les émotions. Les personnes atteintes font preuve d'une étonnante capacité à aller vers les autres. Malgré un langage acquis tardivement, ils sont capables de nouer rapidement des relations avec les étrangers, bien plus que ne le peuvent les enfants ayant un développement « normal ». Il existe une réelle déficience de la cognition sociale mais pas de la perception de l'autre. Ils possèdent une grande capacité à lire les émotions sur le visage des étrangers prouvés d'après le Reading the Mind in the Eyes Test (Ng et al 2015). Ces troubles comportementaux paraissent parfois peu apparents. Cela peut s'expliquer par le fait que les individus atteints du syndrome de Williams Beuren puissent avoir un quotient intellectuel plus bas que la normale et rendant l'expression des sentiments plus compliqués à percevoir.

II.2.2 DEFAUT DE CONSTRUCTION VISUOSPATIALE

Le défaut de construction visuospatiale souvent rencontré chez les personnes atteintes du syndrome de Williams Beuren serait selon Hoeft et al. (2013) la principale caractéristique de la maladie et aurait pour origine les anomalies d'architectures mentionnées au paragraphe II.2.1. Anomalies de structures et fonctionnelles, notamment un allongement majoritaire dans le sens antéro-postérieur que dans le sens latéral au niveau de la matière grise (Marenco et al., 2007). Les deux hypothèses soulevées sont une anomalie de développement des fibres dans le sens latéral et la déviation des fibres destinées à se développer dans le sens latéral dans l'axe antéro-postérieur. Le mécanisme exact n'est pas connu à ce niveau mais l'implication de *GTF2I* et *GTF2IRD1* est évidente dans le développement du sulcus intrapariétal impliqué dans

la construction visuo-spatiale (Hoeft et al., 2013 ; Dai et al., 2012). Outre ces gènes, d'autres ont été mis en évidence afin d'expliquer la cause de l'anomalie mais les études se contredisent et toutes mentionnent une très probable origine complexe regroupant plusieurs gènes. Le gène *LIMK1* reste également une piste de recherche non négligeable (Tassabehji et al., 1999 ; Gray et al., 2006).

II.2.3 RETARD MENTAL ET MOTEUR

Bien qu'à la découverte du syndrome, on fasse constat d'un retard mental chez de nombreux enfants, cette affirmation n'est pas tout à fait véridique. De récentes études (Ng et al 2015, Marengo et al 2007) ont été menées sur des enfants dont le quotient intellectuel (QI) soit moyen, voire normal. Il existe cependant certains enfants, chez qui le QI se retrouve plus bas. Cependant, leur mémoire est affectée. La mémoire à moyen et long terme semble être la plus touchée, posant ainsi des problèmes dans l'apprentissage. En revanche, la mémoire à court terme reste intacte.

La difficulté quant à la résolution de problèmes et à la planification est à mettre en parallèle de leur difficulté à calculer. En effet, d'après Bellugi et al. (2000), il leur est très ardu de se pencher sur les mathématiques et notamment de leurs applications au quotidien telle rendre la monnaie, cuisiner à partir d'une recette. Par ailleurs, Bellugi et al. (2000) font mention d'une jeune fille atteinte du syndrome de Williams-Beuren et âgée de 15 ans lisant, écrivant et calculant comme un enfant de 5 ans. Son QI est égale à 49 et elle nécessite encore d'être surveillée par une babysitter. Cela prouve le manque d'indépendance de ces personnes et le handicap généré pour les parents. Le QI a beaucoup été décrit comme étant bas chez ces personnes bien que quelques études se contredisent. Tout au mieux, il a été décrit comme étant dans une moyenne basse. D'autres études montrent qu'il est bien inférieur à la normale. Il irait de 50 à 70 selon Edmonds et al. (2015).

Les enfants atteints du syndrome de Williams-Beuren apprennent le plus souvent à marcher tardivement par rapport à d'autres enfants. De plus, ce retard moteur s'associe à une mauvaise coordination motrice.

La mauvaise coordination motrice serait en partie due à la mutation du gène *Cyln2* codant pour la protéine CLIP-170 qui elle-même régule la localisation de LIS1, une protéine impliquée dans

le développement du cerveau. Des souris *Cyln2* knock-out ont montré des anomalies au niveau du cerveau, un dysfonctionnement de l'hippocampe et un déficit de coordination motrice (Hoogenraad et al, 2002).

II.2.4 COMPORTEMENT SOCIAL

Bien que non totalement apparent et pouvant parfois passer inaperçu, le comportement des individus atteints du syndrome de Williams Beuren est caractéristique. Ce phénotype social particulier se définit par une approche surprenante des inconnus, peu importe le passé, les circonstances et les dangers sociaux apparents (Jones et al., 2000 ; Ng et al., 2015 ; Fisher et al., 2013, Järvinen et al., 2015). Ils sont particulièrement attirés par le visage des gens. De nature curieuse et empathique, ils s'approchent avec facilité des étrangers, en particulier ceux ayant un visage ouvert et avenant. Ainsi, les personnes atteintes du syndrome sont plus enclines à aller vers les gens, même si leur visage n'a pas été découvert. Il existe une réelle dysrégulation des hormones sociales que sont la vasopressine et l'oxycotine acheminant à une cascade de perturbations du développement du comportement au niveau neurobiologique. Cette naïveté apparente fait suite à une difficulté à percevoir les dangers environnants. A ceci s'ajoutent des capacités de langage peu développé. De récentes études ont montré des enfants très bavards mais dont le vocabulaire est archaïque. Marengo et al. (2007) mettent en cause, à nouveau, l'architecture désordonnée du cerveau, au niveau du lobe temporal latéral, ayant pour conséquence une diminution de la mémoire à long et moyen terme. Ainsi, leur langage acquis le serait uniquement grâce à la mémoire à court terme.

Haas et al. (2015) ont travaillé sur une éventuelle anomalie de régulation de l'oxytocine et de la vasopressine. Ces hormones dites sociales jouent un rôle dans la réaction aux émotions, l'empathie et la confiance envers les autres personnes. Selon leur étude, le taux de ces hormones était plus élevé chez les patients atteints du syndrome que dans la population normale choisie. Aucun gène codant pour ces hormones ne se situe sur le chromosome 7q11.23. Les gènes *OXTR* et *AVPR1A* codant respectivement pour l'oxytocine et la vasopressine subiraient une modulation de leur expression. La régulation se fait par la méthylation des bases azotées au niveau de l'ADN. Une diminution de la méthylation entraîne l'augmentation de l'expression d'un gène. Or, la microdélétion touche également le gène *WSBCR22* codant pour une méthyltransférase. L'hypothèse de Haas et al. (2015) est que cette méthyltransférase joue un rôle dans la régulation des gènes *OXTR* et *AVPR1A*. Souvent mis en parallèle ou décrit comme

une forme d'autisme, le syndrome de Williams Beuren créé ici une différence. En effet, dans l'autisme, on observe une diminution de l'expression du gène *OXTR* et une augmentation dans le cadre de la délétion 7q11.23. De même, l'autisme est associé à une diminution du volume de l'amygdale tandis que son volume augmente dans le SWB. De plus, Järvinen et al. (2012) ont montré une plus grande activité cérébrale, par rapport à un groupe de référence, face à des stimuli faisant intervenir une composante sociale comparé à des stimuli de nature non-sociale, démontrant ainsi la plus grande réceptivité à ce type de stimulus.

Au cours d'études de neuropsychologie, les recherches se sont focalisées sur un aspect bien particulier du syndrome de Williams, l'aspect hypersocial. Il a été montré que ces personnes ne présentaient aucune inhibition sociale. Sakurai et al. (2011) ont utilisé des souris *GTF2IRD1* knock-out pour pouvoir le montrer. Il est intéressant de noter que ces souris ne présentaient aucun signe d'hypersociabilité mais plutôt d'un dysfonctionnement du repérage visuospatial.

Comparé au syndrome de Down, une autre anomalie génétique (trisomie 21), et à l'autisme, le syndrome de Williams-Beuren a montré sa particularité. En effet, à côté de ces syndromes, les personnes atteintes du SWB ont démontré une plus grande habileté à communiquer et à parler avec les gens et notamment aux étrangers alors que les autres restaient plutôt réservés et avaient peur de l'inconnu (Edmonds et al., 2015). Ce sont même des personnes très bavardes dont la capacité à communiquer est assez élaborée bien qu'ils ne commencent à parler tardivement, vers l'âge de 20 à 30 mois. Cependant, ils apprennent ensuite rapidement à utiliser le langage. En revanche, ils ont tendance à utiliser des mots plus sophistiqués dans des contextes incorrects. Cette capacité à pouvoir et à vouloir communiquer est à relier à leur hypersociabilité.

II.2.5 ANXIETE

L'anxiété est récurrente chez ces enfants mais elle se réfère à des événements non sociaux. En revanche, elle est totalement absente en ce qui concerne les relations sociales et les recherches actuelles ont permis de mettre en cause le gène *GTF2I* qui agirait comme un anxiolytique au niveau social (Jabbi et al., 2015). Cette découverte a été permis par l'étude enfants présentant la délétions 7q11.23 et d'autres présentant la duplication de cette même zone (I.4 Mode de transmission).

Ce phénotype social particulier a beaucoup été décrit dans la littérature et a été déterminé par Ng et al. (2014) à l'aide de deux outils utilisés en psychologie : le BSI (Brief Symptom Inventory), un instrument comprenant 53 items destiné à évaluer les symptômes psychiatriques selon neuf critères :

- Hostilité
- Compulsion obsessive
- Sensibilité interpersonnelle
- Somatisation : Symptôme physique ayant une composante psychologique et aucunement physique
- Idéalisation paranoïaque
- Dépression
- Psychotisme
- Anxiété phobique
- Anxiété

Une fois les symptômes identifiés, ils sont caractérisés par le Beck Anxiety Inventory (BAI) selon quatre critères :

- Subjectif
- Neuropsychologique
- Autonomique
- Panique

Enfin, les différents types de sociabilité sont analysés par le Salk Institute Sociability Questionnaire :

- Comportement d'approche : S'approche-t-il d'une personne dont il a connaissance avec aisance ? Qu'en est-t-il d'une personne inconnue ?
- Comportement socio-émotif : Epreuve-t-il de l'empathie envers l'autre ? Ressent-il quelque chose à son contact ?

Au travers de ces analyses, les groupes comprenant des enfants atteints du syndrome de Williams Beuren ont montré des symptômes moins intenses de l'anxiété. Cependant, ils étaient

significativement plus nombreux à présenter ces symptômes. L'anxiété est donc bien une des caractéristiques du syndrome de Williams. L'intensité des symptômes paraît plus faible mais il est à noter que ces enfants dont la plupart ont un QI plus faible que la plupart des enfants de leur âge présentent de ce fait une diminution de la capacité à exprimer leurs sentiments, et notamment à expliciter l'anxiété. Celle-ci peut donc être bien présente mais non exprimée par l'enfant. De plus, elle pourrait plutôt se manifester par une hostilité car de nombreux cas d'agression ont été rapportés chez ces enfants. Cependant peu de recherches ont été menées mais Davies et al. (1998) décrit des accès de colère. Elle serait due à une dysrégulation émotionnelle, concernant en particulier ceux dont les troubles de l'apprentissage sont les plus marqués. De plus, du fait de l'isolement sociale, en contraste avec leur caractère, une certaine forme d'hostilité pourrait se développer (Ng et al 2014).

Quant à l'intensité des symptômes, elle pourrait avoir d'autres causes également. Par exemple, les tremblements pourraient être liés à l'hypotonie ou manque de muscles faisant suite au défaut de croissance.

II.2.6 APTITUDES MUSICALES

Une autre caractéristique du syndrome de la délétion 7q11.23 est l'hypersensibilité au bruit (Morris et al., 1999, Ng et al., 2013). Cette sensibilité est handicapante pour les personnes atteintes mais malgré cela, et leur surprenante mémoire auditive, ce sont de bons musiciens. De plus, aucun traitement n'ayant à ce jour été découvert, l'accompagnement du patient est à privilégier et la musicothérapie est beaucoup employée pour y participer et focaliser l'attention de ces personnes. Celle-ci a déjà fait ses preuves dans diverses formes d'autisme.

III. DIAGNOSTIC

Le diagnostic repose essentiellement sur la mise en évidence de l'anomalie génétique suite à la découverte fortuite de symptômes évocateurs.

III.1 TECHNIQUES UTILISEES

Le caryotype étant inutile pour mettre en évidence la microdélétion les techniques de FISH (Kurtovic-Kozaric et al., 2016) et l'analyse chromosomique sur puces à ADN (ACPA) sont principalement utilisées.

III.1.1 TECHNIQUE D'HYBRIDATION IN SITU EN FLUORESCENCE

La technique de FISH est rendue possible durant la grossesse grâce au prélèvement de liquide amniotique réalisable entre la 15^e et la 16^e semaine d'aménorrhée. Elle permet le diagnostic de plusieurs maladies génétiques dont le syndrome de Williams, la trisomie 21.

Cette méthode de diagnostic utilise des sondes spécifiques à un locus. Ces dernières sont couplées à un anticorps anti-dioxygène marqué à la fluorescéine permettant la lecture. Elle consiste à hybrider les sondes correspondantes à leur locus en dénaturant tout d'abord l'ADN, puis en le plaçant à l'étuve pour l'hybridation. Chaque sonde s'apparie avec son locus et émet un signal lors de la lecture au microscope à épifluorescence utilisée à une longueur d'onde propre au marqueur.

Pour se faire, quatre sondes sont utilisées dont deux serviront de témoins à la lecture. Ainsi, sur un chromosome sain, quatre spots apparaissent à la lecture, soit deux témoins et deux autres au niveau de la région 7q22.11. En revanche, un chromosome atteint présente seulement 3 spots, à savoir les deux témoins et un seul au niveau de la région critique du SWB. Le spot manquant est simplement dû à la microdélétion sur le bras long du chromosome en 7q11. Cette simple absence signe l'anomalie génétique.

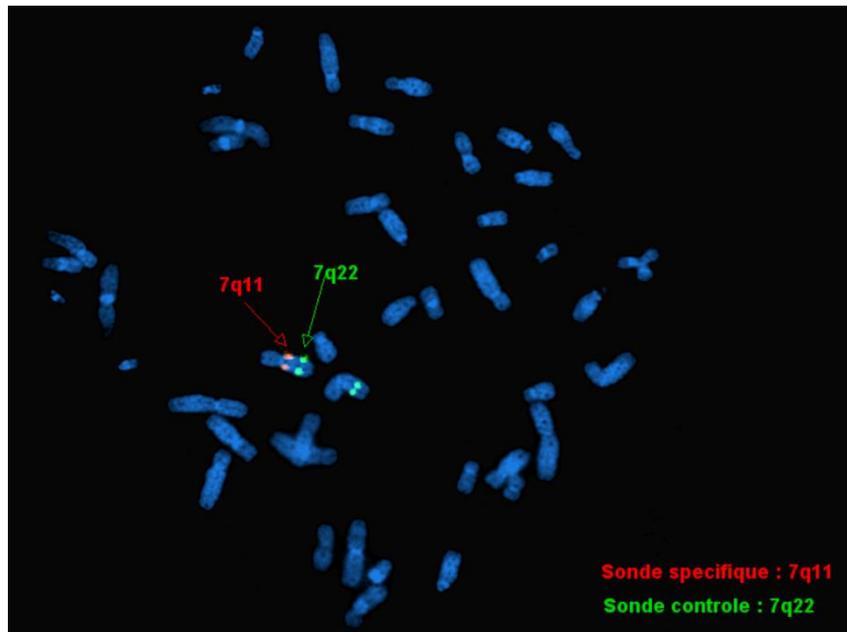


Figure 8 : Mise en évidence de la délétion de la région critique du syndrome de Williams Beuren par technique de FISH (image obtenue par le service de génétique moléculaire du CHU de Poitiers)

En parallèle, bien qu'inutile dans le diagnostic génétique du syndrome de Williams Beuren, un caryotype est réalisé dans le but du diagnostic différentiel pour éliminer toute autre anomalie génétique, anomalies chromosomiques de structure cette fois-ci. Du fait des complications engendrées par la maladie, il est possible pour les femmes, selon les règles de bioéthique en vigueur, d'avoir recours à un avortement après la découverte de l'anomalie.

Ainsi, la technique de FISH à une précision d'environ 90 à 96%, ce qui en fait la technique de diagnostic génétique principale. Cependant, cette méthode n'est pas utilisée systématiquement au cours d'une grossesse. En effet, le Syndrome de Williams Beuren ne fait pas partie des maladies à diagnostiquer obligatoirement durant la grossesse, dû à sa rareté, qui d'après des récentes études, n'est pas aussi importante qu'annoncée au début. D'une manière générale, le recours à cette méthode de diagnostic fait suite à des symptômes évocateurs observés chez le nouveau-né au cours de consultations médicales ou même lors du développement du fœtus par le biais d'une échographie qui pourrait s'avérer révélatrice d'un ralentissement de la croissance, poussant à approfondir les examens pour en trouver la cause.

III.1.2 ANALYSE CHROMOSOMIQUE SUR PUCE A ADN

L'analyse chromosomique sur puces à ADN (ACPA) est une technique génétique permettant la mise en évidence d'un remaniement génétique tel un marqueur chromosomique, le remaniement de l'équilibre (translocation/inversion) ou encore un remaniement déséquilibré (taille). Elle analyse l'ensemble du génome en ce qui concerne de petites anomalies du nombre de copies d'ADN non visibles sur un caryotype. En effet, il s'agit en fait d'un zoom sur un caryotype permettant de déceler ces petites anomalies. Le Centre de Référence Labellisé pour les Anomalies du Développement et les syndromes malformatifs de l'Ouest a émis quelques règles concernant son utilisation en rédigeant le Protocole Nationale de Diagnostic et de Soins (PNDS) au sujet du syndrome de Williams Beuren. Elle peut être utilisée s'il n'y pas d'antécédent familial et doit l'être uniquement si certains signes d'appels échographiques apparaissent tel un syndrome malformatif. Est exclu tout examen par ACPA pour soulager l'anxiété maternelle en relation avec son âge.

Cette technique peut être réalisée à partir de villosités choriales, du liquide amniotique ou encore du sang fœtal. En parallèle, la technique de FISH doit être appliquée pour déterminer le mécanisme de l'anomalie observée. De plus, une culture de sécurité doit êtreensemencée. Elle est délicate car le sang maternel ne doit pas contaminer l'échantillon au risque d'analyser le génome de la mère et non de l'enfant. Un caryotype est obligatoire pour éliminer une fois encore une anomalie de structure.

La technique d'analyse chromosomique sur puces à ADN permet de compléter les examens génétiques aux côtés du caryotype et de la technique d'hybridation fluorescence *in situ* afin de passer le génome au peigne fin et d'établir un diagnostic génétique. Ces techniques sont complémentaires et la méthode ACPA peut être employée à la vue d'un syndrome malformatif chez le fœtus.

III.2 DIAGNOSTIC PRE-NATAL

Le diagnostic génétique pré-natal comprend les techniques de FISH et ACPA. En parallèle, la maladie peut-être découverte à la suite d'une simple échographie face à des signes d'alerte. Elle reste également nécessaire à la surveillance des malformations congénitales.

III.3 DANS L'ENFANCE

Durant l'enfance, le syndrome se manifeste par une hypercalcémie découverte fortuitement lors d'un examen de routine dans certains cas. L'hypercalcémie reste un symptôme retrouvé fréquemment chez les enfants. Celle-ci décroît rapidement au passage à l'adolescence, elle n'est que transitoire. De plus, suite à certains signes évocateurs tels qu'un souffle cardiaque, des troubles comportementaux telle l'hypersociabilité ou encore un faciès particulier nécessite de poursuivre les recherches cliniques pour diagnostiquer la maladie. Ce sont ces signes qui prédominent chez l'enfant. Le souffle cardiaque mène à une échographie souvent révélatrice d'une sténose supraventriculaire en particulier.

Le diagnostic comprend un examen cardiovasculaire complet avec prise de tension aux quatre membres, une échographie-Doppler ainsi qu'un électrocardiogramme pour mettre en évidence les troubles cardiovasculaires parfois importants dans certaines formes. En cas d'intensité élevée des symptômes cardiaques, une IRM ainsi qu'un examen plus approfondi par échographie-Doppler des grands axes artériels s'avèrent nécessaires.

A ceci s'ajoute une prise de sang afin de déterminer la calcémie pour prévenir l'hypercalcémie fréquemment rencontrée au cours de la jeune enfance avec ce syndrome, ainsi que la phosphorémie, la 25-hydroxyvitamine D, et le rapport calcium/créatine urinaire. Ceci a pour but de détecter une éventuelle hypercalcémie, bien qu'elle ne soit pas aussi fréquente que ce qui avait été affirmée d'après de récentes évaluations mais reste relativement courante (Yoon-Miung et al., 2016), et de rééquilibrer le rapport calcium/phosphate nécessaire à la croissance. Rappelons que la courbe de développement en termes de poids et de taille de ces enfants atteints est différente de celle des enfants sains.

Durant l'enfance, à ces examens s'ajoutent un bilan ophtalmologique, neuropsychologique, orthophonique et un examen de psychomotricité. Le syndrome de William Beuren atteignant plusieurs organes à la fois, le diagnostic et la prise en charge sont de ce fait pluridisciplinaires et font intervenir bon nombre de spécialistes.

III.4 ADOLESCENTS ET ADULTES

Chez certaines personnes ayant eu une croissance normale sans symptômes particuliers observés, il arrive que le diagnostic se fasse à l'adolescence, voire même à l'âge adulte suite à des comportements particuliers. Le diagnostic clinique reste identique avec un bilan cardiovasculaire complet, un avis ophtalmologique, un bilan calcique et un dosage de la TSH. L'examen Doppler reste primordial au niveau des artères du tronc et des artères rénales pour mettre en évidence une éventuelle anomalie de développement de ces voies. De plus, s'ajoutent des bilans néphrologique, rhumatologique, orthopédique et en neuropsychologique. En ce qui concerne ce dernier, les adultes atteints du syndrome de Williams montrent plutôt des épisodes dépressifs, bien que durant l'enfance le comportement soit totalement inversé.

III.5 DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

III.5.1 STENOSE SUPRAVALVULAIRE AORTIQUE

La sténose supravalvulaire aortique, bien qu'étant un des symptômes du syndrome de Williams-Beuren, est également une maladie à part entière. En effet, dans le syndrome de Williams Beuren, une microdélétion touche une partie critique du chromosome 7. Or, seule une partie peut être délétère. Ainsi, il a été montré que la seule mutation du gène *ELN* entraînait tout un mécanisme et engendrait une pathologie (Ewart et al., 1993).

La sténose supravalvulaire aortique porte son nom du fait qu'elle se situe dans la partie en amont de l'aorte, juste au-dessus de la valve connectant le cœur à cette artère. Souvent, elle est associée à une sténose des artères pulmonaires. La fréquence de cette maladie est estimée à environ 1 pour 20 000 (genetics home reference). Il s'agit d'une maladie héréditaire transmise sur un mode autosomal dominant. Certains cas sporadiques ont également pu être observés.

Sa cause est la mutation du gène *ELN* codant pour la tropoélastine. Cette dernière s'unit à plusieurs autres molécules de tropoélastine pour former une molécule d'élastine mature, un composant majeur de tout tissu élastique. En effet, elle se retrouve dans la matrice extracellulaire de tout tissu élastique et forme le support structural de certains organes tels le cœur, les poumons, les ligaments, la peau et les vaisseaux sanguins. Cette tropélastine est sécrétée par les fibroblastes, les cellules endothéliales, les chondroblastes et les cellules

musculaires lisses vasculaires, ce qui explique leur répartition dans les différentes parties de l'organisme.

L'aorte compte environ 50% de fibres élastiques et 50% de muscles lisses. Ensemble, cette architecture lui confère son élasticité et sa résistance, indispensable à sa fonction.

Lorsque le gène ELN mute, la tropoélastine synthétisée se retrouve incomplète et peu d'élastine parvient à se former. Ainsi, les fibres élastiques obtenues sont plus fines. Pour compenser, l'organisme produit davantage de cellules musculaires lisses au niveau de l'aorte. Celle-ci devient alors plus épaisse et la lumière devient plus étroite, ce qui compose la sténose aortique. Cependant, bien qu'ayant une répartition ubiquitaire dans l'organisme, la mutation du gène ELN menant à la sténose aortique supra- valvulaire semble ne pas atteindre les autres organes, hormis l'artère pulmonaire dont la sténose est souvent associée à la maladie.

Cette anomalie génétique est à différencier du syndrome de Williams-Beuren car aucune autre anomalie tel le phénotype typique du syndrome n'est observé mais son origine génétique portant sur le gène ELN expliquerait la survenue d'une sténose aortique supra- valvulaire chez les personnes atteintes du syndrome de Williams. Que ce soit chez les personnes souffrant d'une sténose supra- valvulaire aortique, ou les patients atteints du syndrome de Williams-Beuren, la gravité reste la même en ce qui concerne la sténose (O'Connor et al. 1985). Dans tous les cas, le réarrangement des fibres élastiques est anarchique et hasardeux, les fibres de collagène se retrouvent en grand nombre, les cellules musculaires lisses qui bordent l'intima sont hypertrophiées et la substance fondamentale paraît être en faible proportion par rapport à un individu sain.

La chirurgie est la seule option disponible actuellement pour traiter la sténose aortique. Si cette dernière n'est pas possible, le remplacement de la valve est indispensable.

III.5.2 CUTIS LAXA AUTOSOMIQUE DOMINANT

Le cutis laxa autosomique dominant est une maladie génétique, atteignant le gène FBLN5, caractéristique dès l'enfance par une peau lâche et ridée sur l'ensemble du corps associée à des troubles cardiovasculaires dont une sténose des artères pulmonaires (Van Maldergem, 2009). A ceci s'ajoute un emphysème du poumon, des hernies inguinales, diverticulites ... Il n'existe aucun traitement particulier pour ces troubles cardiovasculaires. Le traitement reste symptomatique. Sa prévalence est évaluée à 1 pour 4 000 000 et fait ainsi partie des maladies

dites orphelines. Du fait du manque de traitement et de l'importance des symptômes, la personne ayant vécu le plus longtemps avec le cutis laxa dominant était âgée de 21 ans. Il existe d'autres types de cutis laxa dont le mode de transmission varie : autosomal dominant, autosomal récessif et lié à l'X. Les symptômes sont différents et le diagnostic différentiel reste primordial par le biais de divers tests dont l'analyse d'une biopsie de la peau.

Sur une biopsie de peau, on peut observer l'absence de fibres élastiques. Au microscope électronique, le manque de fibres élastiques est plus flagrant et les molécules d'élastine s'agglomèrent en globules. Ceci traduit le manque d'assemblage des molécules d'élastine en fibres élastiques nécessaire pour donner l'élasticité aux tissus, d'où les symptômes, notamment la sténose et les hernies.

IV. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE ET SUIVI

IV.1 PRISE EN CHARGE

IV.1.1 CARDIOPATHIES

La principale cardiopathie rencontrée au cours du syndrome de Williams Beuren est une sténose aortique supravalvulaire dont le traitement est nécessaire lorsque cette dernière met en jeu le pronostic vital ou devient susceptible d'altérer sérieusement l'état de santé de l'individu. Ainsi, 30% des cardiopathies sont traitées et essentiellement par chirurgie de la valve mitrale. En effet, cette valve cardiaque est la partie du cœur qui souffre le plus de la sténose aortique supravalvulaire. Épuisée et abîmée, son remplacement par chirurgie devient l'ultime option (Bruno et al., 2003).

IV.1.2 TROUBLES CARDIOVASCULAIRES

Quelque soit l'âge auquel une hypertension artérielle est découverte, celle-ci doit impérativement faire l'objet d'un traitement médicamenteux. En première intention, ce sont les inhibiteurs calciques telles la Nicardipine ou la Nifédipine qui sont mis en place. En cas d'échec, le traitement sera décidé au cas par cas avec le cardiologue.

Les sténoses des différentes branches artérielles se situent essentiellement au niveau des artères rénales. L'angioplastie de ces artères rénales sténosées se révèle être le traitement de référence. En cas d'échec et de sténose réfractaire à l'angioplastie, un stent intra-artériel pourra être mis en place à ce niveau. Tout comme la prise en charge des cardiopathies, le traitement des sténoses artérielles est vu au cas par cas avec un médecin spécialiste (Centre de Référence Labellisé pour les Anomalies du Développement et les syndromes malformatifs de l'Ouest, 2014).

<u>Classes pharmacologiques</u>	<u>Molécule</u>	<u>Posologie</u>
Inhibiteurs calciques	Nifédipine LP	1-5 mg/Kg/jour
	Amlodipine	0,2-0,5 mg/Kg/jour
Bêta-bloquants	Acébutolol	10-20 mg/Kg/jour
	Labétalol	10-20 mg/Kg/jour
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion	Captopril	1-5 mg/Kg/jour
	Enalapril	0,25-0,75 mg/Kg/jour
	Perindopril	0,05-0,1 mg/Kg/jour
Antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II	Irbesartan	1-3 mg/Kg/jour
Antihypertenseurs centraux	Prazosine	0,1-0,5 mg/Kg/jour
	Minoxidil	0,1-1 mg/Kg/jour
Diurétiques	Hydrochlorothiazide	0,25-0,5 mg/Kg/jour
	Amiloride	0,5 mg/Kg/jour

Tableau 2 : Traitement de l'hypertension artérielle chez l'enfant (<http://www.sfhta.eu>)

IV.1.3 HYPERCALCÉMIE

L'hypercalcémie fait partie des symptômes du syndrome de Williams Beuren. Comme vu au paragraphe II.1.7. Hypercalcémie, dans l'enfance, l'hypercalcémie n'est pas présente chez tous les individus atteints mais reste courante. Cependant, il est important qu'elle soit prise en charge lorsqu'elle est présente. Le traitement passe par un régime pauvre en calcium avec des apports équivalents aux apports journalier recommandés (PNDS, 2014), soit 700 mg par jour

chez l'enfant âgé de 4 à 6 ans, 900 mg de 7 à 9 ans et 1,2g chez l'enfant âgé de 9 jusqu'à l'âge de 19 ans (<https://pro.anses.fr/TableCIQUAL/index.htm>). Si malgré le régime pauvre en calcium le taux plasmatique reste élevé, les apports doivent être diminués de moitié. Dans de rares cas, ces mesures ne suffisent pas et l'hypercalcémie est alors réfractaire. Ces cas nécessitent alors l'administration de corticoïdes per os et/ou de diurétiques hypocalcémisants tels le furosémide afin de diminuer les taux plasmatiques en calcium (Cagle et al., 2004). Une hypercalcémie réfractaire également aux corticoïdes doit faire orienter le praticien vers l'utilisation de pamidronate par voie intraveineuse. Il s'agit d'un bisphosphonate favorisant la formation osseuse à partir du calcium circulant. Il paraît sûr et bien toléré chez l'enfant pour des doses de 1 mg/Kg (Cagle et al., 2004). Il faut cependant veiller à ne pas placer l'enfant en hypocalcémie en additionnant la thérapie médicamenteuse au régime appauvri en calcium. Le calcium doit être réintroduit progressivement dans la nourriture et surveiller étroitement les taux calciques sanguins, ainsi que le rapport calcium urinaire/créatinine urinaire.

L'utilisation du pamidronate dans ce cas-là est une utilisation hors AMM et il ne doit être utilisé qu'en dernier recours, lorsque l'hypercalcémie est réfractaire aux autres traitements médicamenteux déjà prévus à cet effet. Il peut néanmoins faire *“l'objet d'une prise en charge ou d'un remboursement par l'assurance maladie hors AMM, à titre dérogatoire et pour une durée limitée, après avis de la HAS, à condition qu'elle [la spécialité] ait fait l'objet au préalable d'une [recommandation temporaire d'utilisation] RTU et que son utilisation soit indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou pour éviter sa dégradation”*. (Article L. 162-17-2-1 du code de la Sécurité Sociale).

Ces trois cas de figure et l'intérêt du pamidronate par voie intraveineuse ont bien été démontrés par Cagle et al. (2004). L'étude comportait trois enfants présentant une hypercalcémie à des degrés différents et ont été diagnostiqués positivement pour le syndrome de Williams Beuren.

Le premier, après 48 heures sous furosémide administré par voie intraveineuse et un régime pauvre en calcium a retrouvé une eucalcémie à 31 mois.

Le deuxième présentait une néphrocalcinose et une hypercalcémie élevée traitée par furosémide IV, régime pauvre en calcium, puis par pamidronate IV à la posologie de 1 mg/Kg durant 6 heures après échec du premier traitement. L'eucalcémie a été atteinte en 2 jours, puis s'est stabilisée sans régime pauvre en calcium à 24 mois.

Le troisième enfant a suivi le même parcours que le deuxième et sa calcémie, bien qu'étant la plus élevée, a fini par se stabiliser à l'âge de 41 mois.

Le traitement de l'hypercalcémie est primordial. Cependant, il n'est pas toujours évident de la diagnostiquer car elle est souvent asymptomatique et seul un dosage de routine suffit la plupart du temps à la dépister. De plus, les signes, s'ils sont présents, d'une hypercalcémie sont peu symptomatiques et peu caractéristiques. Il s'agit d'irritabilité, de constipation, de difficulté à s'alimenter (intolérances, vomissements ...).

Les recommandations officielles du PNDS font mention essentiellement d'un régime pauvre en calcium, de corticoïdes per os et de pamidronate par voie intraveineuse. Cependant, d'autres thérapies ont été mises en place telles les solutés de remplissage vasculaires afin de diminuer la concentration plasmatique en calcium et d'augmenter la filtration glomérulaire pour en faciliter son excrétion dans les urines, mais aussi le furosémide (Cagle et al., 2004).

IV.1.4 TROUBLES GASTRO-ENTÉROLOGIQUES

Les enfants atteints du syndrome de Williams Beuren présentent souvent des troubles gastro-intestinaux tels le reflux gastro-œsophagien, diverticulose, hernie hiatale, nausées et vomissements pouvant être causés par une hypercalcémie, une constipation souvent présente. Tout problème rencontré doit être pris en compte afin de rétablir un fonctionnement normal du système digestif nécessaire à la bonne croissance de ces enfants dont cette dernière est déjà altérée.

IV.1.4.1 Reflux gastro-oesophagien

Le reflux gastro-œsophagien est traité par des inhibiteurs de la pompe à protons lorsqu'il est diagnostiqué pathologique par le pédiatre. Les inhibiteurs de la pompe à protons ayant obtenu une AMM dans la population pédiatrique sont décrits dans le tableau ci-contre. La durée du traitement recommandée est de 4 à 8 semaines pour le traitement par Oméprazole, 4 semaines par Esoméprazole sous sa forme comprimé dispersible à microgranules gastro-résistants, 8 semaines sous sa forme pédiatrique en sachets et 2 à 4 semaines par Pantoprazole. Ces molécules peuvent être utilisées dans le traitement de l'œsophagite par reflux et les durées de traitement sont augmentées à 8 semaines.

L'Oméprazole a obtenu une AMM pour l'enfant âgé de plus de 1 an. Si les reflux surviennent plus tôt, l'OMEDIT recommande d'utiliser hors AMM l'Oméprazole. Le traitement par Julep Gommeux avec carbonate de calcium devrait être évité chez un enfant dont une hypercalcémie a été mise en évidence du fait de l'apport en calcium qu'il pourrait engendrer.

<u>Molécule</u>	<u>Forme</u>	<u>Posologie</u>
Oméprazole	Gélule à microgranules gastro-résistants	1 mg/Kg/jour Entre 10 et 20 Kg : 10 mg/jour > 20 Kg : 20 mg/jour
Esoméprazole	Entre 1 et 11 ans : Sachet > 12 ans : Comprimé dispersible à microgranules gastro-résistants	10 mg/jour 20 mg/jour 40 mg/jour*
Pantoprazole	Comprimé gastro-résistant	20 mg/jour

*Traitement de l'œsophagite par reflux.

Tableau 3 : Inhibiteurs de la pompe à proton utilisés en pédiatrie

(<http://www.omedit.esante-poitou-charentes.f>)

IV.1.4.2 Prise en charge de la constipation

La constipation peut être fonctionnelle si l'étiologie organique n'est pas identifiée ou secondaire à un trouble organique diagnostiqué par le médecin. Dans tous les cas, celle-ci doit être pris en charge par des conseils hygiéno-diétiques ou par une thérapie médicamenteuse le cas échéant.

Elle est définie par les critères de Rome III dans la population pédiatrique (<http://www.csp.ca>). Ainsi, parmi les critères suivants, deux des symptômes doivent être présents chez l'enfant de plus de 4 ans:

- Moins de deux défécations par semaine
- Un épisode d'incotenance fécale par semaine
- Antécédents de position de rétention ou de rétention fécale volontaire excessive

- Antécédents de mouvements intestinaux douloureux ou de selles dures
- Présence d'une masse fécale volumineuse
- Antécédents de selles de gros volume pouvant bloquer la toilette

<u>Laxatif</u>	<u>Dose</u>	<u>Effets secondaires</u>
Lactulose	1-3 mL/Kg/jour fractionnés dans la journée	Flatulences Crampes abdominales
Hydroxyde de magnésium 400mg/5mL	1-3 mL/Kg/jour fractionnés dans la journée	Surdosage : Hypermagnésémie, hyperphosphatémie, hypocalcémie secondaire
Polyéthylène glycol 3350	0,4-1,5 g/Kg/jour	Maux de ventre, gonflements
Solution de polyéthylène glycol et d'électrolytes (lavage)	5-10 mL/Kg/jour	Nausées, gonflements, crampes abdominales, vomissements et irritations anales
Huile minérale	A partir de 1 an : 1-3 mL/Kg/jour	Diminution de l'absorption de substances liposolubles dont vitamines ADEK
Senné	Entre 2 et 6 ans : 2,5-7,5 mL/jour Entre 6 et 12 ans	Hépatite idiosyncrasique, mélanose colique, ostéoarthrite hypertrophiante, néphropathie par analgésie
Bisacodyl	< 2 ans (voie rectale) : 5mg/jour Entre 2 et 11 ans (voie rectale) : 5-10 mg/jour Entre 3 et 12 ans (voie orale) : 5-20 mg/jour	Crampes abdominales, nausées, diarrhées, irritations anales (voie rectale)
Docosate sodique	5 mg/Kg/jour fractionnés en trois prises quotidienne ou monodose	Maux de ventre, crampes, diarrhées

Lavages de phosphate	A partir de 2 ans : 6 mL/Kg (maximum 135 mL)	Risque de traumatisme mécanique de la paroi rectale Distension abdominale/vomissements Hyperphosphatémie, hypocalcémie
----------------------	---	---

Tableau 4 : Laxatifs utilisés en pédiatre (<http://www.csp.ca>)

IV.1.5 HYPOTHYROÏDIE

Les troubles endocriniens étant fréquents dès la naissance chez les nouveau-nés atteints du syndrome Williams Beuren, il est nécessaire de les prendre en charge afin d'éviter ou de minimiser toute répercussion sur le développement de l'enfant. Une hypothyroïdie peut se manifester dès la naissance est le dépistage par dosage de la TSH et échographie thyroïdienne. Une hypothèse avancée quant à l'origine du trouble endocrinien est une immaturité de l'axe hypothalamo-pituitaire-thyroïde se résolvant spontanément avec l'âge (Palacios-Verdu et al., 2015). Ceci expliquerait la plus grande prévalence d'hypothyroïdie rencontrée durant l'enfant plutôt qu'à l'âge adulte chez les personnes atteintes du syndrome de Williams Beuren.

Une hypothyroïdie non traitée durant l'enfance peut être la cause de plusieurs manifestations néfastes au développement de l'enfant :

- Retard de croissance et prise de poids
- Sécheresse cutanée et hypothermie
- Fatigue et constipation
- Lenteur à l'origine de difficultés d'apprentissage
- Retard d'âge osseux et d'éruption dentaire
- Hypercholestérolémie

D'après le Consensus de 2013, l'hypothyroïdie congénitale doit être prise en charge lorsque la TSH est supérieure à 20 mUI/L et dans un délai de 15 jours après la naissance au moyen de L-Thyroxine à une posologie de 10 à 15 microgrammes/Kg/jour en une prise unique le matin en dehors des biberons. Si celle-ci ne se normalise pas dans les 15 premiers jours de vie, le traitement doit être suivi à des posologies comme mentionnées dans le tableau 5 : Traitement de l'hypothyroïdie chez l'enfant par L-Thyroxine.

<u>Âge</u>	<u>Dose</u>	<u>Bilan</u>
De 0 à 3 mois	10-15 µg/Kg/jour	Tous les 15 jours
De 3 à 6 mois	8-10 µg/Kg/jour	Tous les mois
De 6 à 12 mois	6-8 µg/Kg/jour	Tous les 2 mois
De 1 à 3 ans	4-6 µg/Kg/jour	Tous les 2 à 4 mois
De 3 à 10 ans	3-4 µg/Kg/jour	Tous les 6 mois
De 10 à 15 ans	2-4 µg/Kg/jour	Tous les 6 à 12 mois
Au delà de 15 ans	2-3 µg/Kg/jour	Tous les 6 à 12 mois

Tableau 5 : Traitement de l'hypothyroïdie chez l'enfant par L-Thyroxine (<http://pediaconst.org>)

IV.1.6 PUBERTÉ PRÉCOCE

Le traitement de référence de la puberté précoce chez la jeune fille est un analogue de la gonadotrophine (GnRH), la triptoréline. Il s'agit d'une hormone, qui, lorsqu'elle est administrée de manière continue, inhibe la sécrétion de gonadotrophine par désensibilisation sur le long terme, des récepteurs à la GnRH (Siomou et al., 2014 ; Beopple et al., 1986). Son efficacité sur le long terme a été évaluée par Magiakou et al. (2010). Les filles recevant un traitement par analogue de la GnRH ont un indice de masse corporel (IMC), une taille et des fonctions ovariennes normales.

Concernant la sécurité de ce médicament, les résultats n'ont pas montré une hausse du risque de développer le syndrome des ovaires polykistiques ou des menstruations irrégulières chez les filles ainsi traitées (Magiakou et al., 2010). Néanmoins, un suivi régulier est nécessaire du fait de l'augmentation du risque de développer ou d'aggraver une hypertension artérielle (Siomou et al., 2014). Cette dernière serait due à l'effet de la triptoréline elle-même. En effet, un hypooestrogénisme engendré par la triptoréline et entraînant un rétrécissement important du diamètre des artères (Acs et al., 1999) associé à un système vasculaire fragile, symptôme majeur du syndrome de Williams Beuren, serait la cause d'un tel effet secondaire.

IV.1.7 TROUBLES OPHTALMOLOGIQUES

Les troubles ophtalmologiques principalement rencontrés sont un strabisme et des troubles de la réfraction. Tout comme les enfants sains, ces perturbations sont prises en charge au moyen de verres correcteurs en ce qui concerne les troubles de la réfraction et de cache œil, rééducation et selon les cas, par la chirurgie en ce qui concerne le strabisme (PNDS). L'ophtalmologiste, l'orthoptiste et l'opticien prennent place aux côtés des autres médecins spécialistes dans la prise en charge des individus du syndrome de Williams Beuren.

IV.1.8 TROUBLES ORL

Comme mentionné au paragraphe II.1.5 Troubles ORL, ces enfants sont plus à risque de développer des otites séreuses. Du fait de l'inefficacité relative des traitements médicamenteux mis en place en cas d'otite séreuse et de la chronicité de la maladie, un traitement mécanique au moyen d'un aérateur trans-tympanique visant à réduire l'accumulation de liquide dans l'oreille doit être posé sous anesthésie générale (orl-hopital-lariboisière, APHP).

IV.1.9 SOINS DENTAIRES

Du fait du risque accru de développer des anomalies au niveau du positionnement des dents, les individus atteints du syndrome de Williams Beuren doivent consulter régulièrement le dentiste afin de dépister et corriger si nécessaire ces anomalies.

Cependant, ces soins peuvent s'avérer difficile à effectuer étant donné l'anxiété que présente souvent ces enfants. Si les examens et les soins s'avèrent trop compliqués à pratiquer, il est possible de les effectuer dans des centres spécialisés tels les centres de soins pour handicapés ou des structures hospitalières spécialisées en stomatologie.

La répartition des centres de soins pour handicapés se trouve en annexe.

IV.1.10 PRISES EN CHARGE DES TROUBLES COMPORTEMENTAUX

Deux des principaux troubles comportementaux retrouvés est l'anxiété durant l'enfance, laissant place à souvent à de la dépression à l'âge adulte (Ng et al., 2014). Ainsi, les inhibiteurs de la recapture de sérotonine (IRSS) pour la prise en charge de la dépression, et les

benzodiazépines pour la prise en charge de l’anxiété, semblent être les principaux traitements adaptés à ces personnes (Cherniske et al. 2004). En ce qui concerne la population pédiatrique, il n’est pas aisé de trouver de telles molécules permettant d’assurer une telle sécurité pour ces individus. Ces molécules sont présentées dans les tableaux 6 et 7.

<u>Classe pharmacologique</u>	<u>Molécule</u>	<u>Posologie</u>
Benzodiazépines	Diazépam	0.5 mg/Kg/jour
	Clobazam	0.5- 1mg/Kg/jour
Antihistaminique	Hydroxyzine	1 mg/Kg/jour*

* A partir de 6 ans

Tableau 6 : Traitement de l’anxiété chez l’enfant (Vidal)

<u>Classe pharmacologique</u>	<u>Molécule</u>	<u>Posologie</u>
IRSS	Sertraline	1 mg/Kg/jour*

* A partir de 6 ans

Tableau 7 : Traitement de la dépression chez l’enfant (Vidal)

IV.1.11 PRISE EN CHARGE DANS DES CENTRES SPECIFIQUES ET AIDES A DOMICILE

Les enfants atteints du syndrome de Williams Beuren, selon les symptômes développés et le retard psychomoteur, d’apprentissage et de développement, peuvent être placés dans des centres spécialisés avant de suivre un parcours médical et scolaire adapté à l’enfant. Ce sont des centres, dont principalement des centres médico-psycho-pédagogiques (CMPP), des centres d’action médico-sociale précoce (CAMSP), des services d’éducation spécialisée et de soins à domicile (SESSAD), ainsi que des centres de soins handicapés comme mentionné au IV.1.9 Soins dentaires. Ces structures ont pour but de répondre aux besoins des enfants en situation de handicap aussi bien sur le plan médical, que social et pédagogique par l’intermédiaire d’une prise en charge multidisciplinaire regroupant médecins et éducateurs spécialisés. Ces centres sont répartis sur l’ensemble du territoire (Annexe 3).

IV.2 SUIVI

Le Centre de Référence Labellisé pour les Anomalies du Développement et les syndromes malformatifs de l'Ouest a émis en 2014 le Protocole National de Soins du Syndrome de Williams Beuren comprenant un protocole de suivi détaillé des examens à pratiquer au cours de la croissance des enfants atteints du syndrome de la naissance à l'âge adulte. Celui-ci diffère peu du Managements of Williams Syndrome Clinical Guidelines (Committee on Genetics) appuyé par la Williams Syndrome Foundation.

IV.2.1 DE LA NAISSANCE A UN AN

Interrogatoire

Le suivi commence dès la naissance par une consultation mensuelle avec un pédiatre jusqu'à 9 mois afin d'évaluer les paramètres de croissance. La taille est mesurée jusqu'à 6 mois de vie tous les mois, puis tous les trois mois. Il existe des courbes de croissance spécifiques au syndrome de Williams Beuren auxquelles il est nécessaire de se reporter car elles diffèrent de celles des enfants sains.

La pression artérielle est mesurée aux quatre membres au cours d'une des consultations mensuelles. Si celle-ci est élevée, des inhibiteurs calciques doivent être administrés en premier lieu (Committee on Genetics).

Un interrogatoire est mené dans le but de rechercher certains signes, notamment ceux pouvant évoquer une hyperacousie telles les pleurs et des agitations inhabituelles faisant suite à certains bruits.

Des questions concernant l'alimentation sont également posées aux parents afin de discerner d'éventuels problèmes de digestion telles des régurgitations, des difficultés à s'alimenter ou une constipation, symptômes souvent observés et pouvant être à l'origine de troubles du métabolisme et de la croissance chez l'enfant.

Bilan biologique

Un bilan biologique doit accompagner cette consultation mensuelle. Il comprend la mesure de la calcémie (normale = 2.18-2.58 mmol/L) ainsi que le rapport calcium/créatinine urinaire (normale < 0.14). Dans le cas où ces paramètres sont anormaux, la mesure de la concentration en calcium sanguin est répétée tous les deux mois, celui du rapport calcium/créatinine urinaire à un an de vie. Les apports en calcium doivent être égaux ou diminués de la moitié par rapport aux apports journaliers recommandés. Les suppléments en calcium ne doivent pas être utilisés chez ces enfants et le traitement passe par un monitoring strict du contrôle des taux de calcium (Lameris et al., 2014). Il est important de veiller à une bonne hydratation et des corticostéroïdes doivent être administrés si nécessaire en cas d'élévation de la calcémie. Une bonne protection solaire doit être appliquée en cas d'exposition au soleil (Williams Syndrom Clinical Managements Guidelines).

Ce bilan biologique implique également un bilan thyroïdien, même si le bilan néonatal n'a montré aucune anomalie. Si la TSH est élevée, des examens supplémentaires doivent être menés avec une échographie de la thyroïde.

Bilan cardiaque

Les troubles cardiaques étant un des symptômes les plus importants du syndrome de Williams Beuren, un bilan cardiaque doit être mené au cours de la première année de vie et répété en fonction de la gravité des symptômes observés. Dans le cas où aucune pathologie n'est à signaler, ce bilan reste annuel.

Autres

Accompagnant souvent l'hypercalcémie, la néphrocalcinose doit être diagnostiquée rapidement au moyen d'un écho-Doppler des voies urinaires durant la première année répété chaque année. La famille est à rediriger vers un néphropédiatre en cas d'anomalie constatée.

Un bilan ophtalmologique doit être mené entre 6 mois et 1 an afin de diagnostiquer d'éventuelles anomalies tel un strabisme.

Age en mois	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
<i>Interrogatoire</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
<i>Pression art.</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
<i>TSH</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
<i>Calcémie</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
<i>Bilan cardio.</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
<i>Bilan nephro.</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
<i>Bilan auditif</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
<i>Bilan ophtalmo.</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Tableau 8 : Examens à effectuer de la naissance à la première année de vie

Les cases noires correspondent aux examens à effectuer obligatoirement tandis que les cases grisées correspondent à ceux à effectuer dans la mesure où il existe des antécédents et restent fortement recommandés.

IV.2.2 DE UN A DEUX ANS

Durant la deuxième année de vie, les mêmes examens sont pratiqués. Les consultations chez le pédiatre ont lieu tous les trois mois et à partir de l'âge de 18 mois, un bilan ORL est mené afin de dépister des otites séreuses et une hyperacousie.

IV.2.3 DE DEUX A ONZE ANS

Interrogatoire

A partir de l'âge de deux ans, le suivi devient annuel. La taille et le poids sont mesurés afin d'apprécier la croissance en se référant aux courbes de croissance spécifiques au syndrome de Williams Beuren. Dans la mesure où un retard de croissance est décelé ou que la puberté apparaît précocement, soit lorsqu'elle apparaît en-dessous de 9 ans pour les garçons et de 8 ans pour les filles selon le développement des organes sexuels secondaires, un bilan endocrinien

pédiatrique doit être mené annuellement afin de mesurer la concentration des hormones sexuelles.

La pression artérielle est mesurée aux quatre membres. Dans le cas où elle se retrouve élevée, une bandelette urinaire doit être utilisée pour détecter une possible protéinurie en lien directe avec l'hypertension artérielle et des examens approfondis doivent être faits afin de mettre en place un traitement adéquat si nécessaire.

Les troubles digestifs sont évalués par interrogatoire à la recherche d'éventuelles difficultés à s'alimenter. La constipation récurrente doit être prise en charge afin d'anticiper et de prévenir la diverticulose. Dès l'âge de trois ans, la maladie cœliaque doit être dépistée, puis une autre fois jusqu'à l'âge de onze ans si le test est négatif. Le dépistage est à répéter en cas de signes d'alerte.

Un examen annuel au niveau du rachis par l'intermédiaire de radiographies est mené dans le but de dépister certaines anomalies telle la cyphose ou la scoliose et de recueillir l'avis d'un orthopédiste en cas d'anomalie afin qu'elle soit prise en charge précocement avant toute déformation grave.

Bilan biologique

Le dosage du calcium sanguin et du rapport calcium/créatinine urinaire n'est plus recommandé au-delà de deux ans si ceux-ci étaient normaux dans les deux premières années de vie, l'hypercalcémie observée dans le syndrome de Williams Beuren n'étant que transitoire et revenant à la normale dans l'enfance. Cependant, en cas d'antécédent d'hypercalcémie ou d'hypercalcémie rebelle, un suivi plus rigoureux et envisagé avec un spécialiste.

Le bilan thyroïdien n'est envisagé qu'en cas de signes d'alerte, de patients symptomatiques : tachycardie, bouffées de chaleur, amaigrissement, troubles digestifs... Si le dosage de la TSH est élevé, une échographie de la thyroïde est nécessaire. Dans le cas où une hypothyroïdie est diagnostiquée ou toute autre anomalie, le patient est redirigé vers un endocrinologue.

Bilan néphrologique

Dans le cadre de la prévention des troubles rénaux faisant suite à certaines anomalies souvent détectées dans le syndrome de Williams Beuren, une échographie rénale est effectuée et la créatine sérique est dosée afin d'apprécier le débit de filtration glomérulaire selon la formule de Schwartz. Cet examen est répété tous les deux à quatre ans selon les résultats (hypertension artérielle, protéinurie, anomalie à l'échographie).

Bilan cardiovasculaire

Le bilan cardiovasculaire comprend un examen cardiaque à deux, trois et quatre ans, puis tous les deux ans si aucun trouble n'a été détecté. En cas d'anomalies perçues, les examens sont rapprochés, l'enfant est redirigé vers un spécialiste pour une prise en charge et un suivi adaptés.

Si des signes d'alertes sont présents, des examens complémentaires sont à effectuer. Il s'agit d'explorations des axes artériels par écho-Doppler vasculaire, scanner et IRM en fonction des troubles observés afin de recueillir une vue d'ensemble du système cardiovasculaire du patient et envisager un traitement adapté. Ces explorations s'accompagnent d'examens échographiques et biologiques.

Développement moteur et comportemental

Le retard psychomoteur de ces enfants doit être évalué entre 6 et 12 ans. Les difficultés étant différentes selon les enfants, il sera parfois nécessaire de le placer dans des centres spécialisés tels les Centres d'Action Médico-Sociale Précoce (CAMSP) afin que la prise en charge soit multidisciplinaire et le suivi régulier jusqu'à l'âge de 6 ans.

Durant la cinquième à onzième année de vie, il s'avère indispensable de procéder à une évaluation scolaire de l'enfant, ainsi que d'aboutir à un bilan psychologique afin de cerner les difficultés, les appréhensions de l'enfant et s'il est capable de suivre un cursus scolaire « normal ». Il se peut qu'il soit nécessaire d'avoir recours à des aides éducatives ou à des cursus particuliers, dans des centres spécialisés ou non (CMPP, SESSAD).

Autres

Une consultation à 3 ans chez l'ORL est nécessaire pour mettre en évidence certains troubles telle une hyperacousie ou une otite séreuse. Cet examen est à renouveler entre 5 et 10 ans.

Dans la mesure où le premier examen ophtalmologique était normal, celui-ci est répété entre 6 et 10 ans.

<i>Age en année</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>	<i>7</i>	<i>8</i>	<i>9</i>	<i>10</i>	<i>11</i>
<i>Interrogatoire</i>											
<i>Pression art.</i>											
<i>Bilan cardio.</i>											
<i>Bilan nephro.</i>											
<i>Bilan auditif</i>											
<i>Bilan ophtalmo.</i>											

Tableau 9 : Examens à effectuer de la première à la onzième année

IV.2.4 DE ONZE A DIX-HUIT ANS

Interrogatoire

La taille et le poids sont mesurés annuellement afin d'apprécier la croissance en se référant aux courbes de croissance spécifiques au syndrome de Williams Beuren. Pour garantir une bonne santé, la prise de poids chez ces patients doit être évitée et suivre les courbes de croissance dans la mesure du possible.

La pression artérielle est mesurée aux quatre membres. Dans le cas où elle se retrouve élevée, une bandelette urinaire doit être utilisée pour détecter une possible protéinurie en lien directe avec l'hypertension artérielle et des examens approfondis doivent être faits afin de mettre en place un traitement adéquat si nécessaire.

Les troubles digestifs sont évalués par interrogatoire à la recherche d'éventuelles difficultés à s'alimenter. La constipation récurrente doit être prise en charge afin d'anticiper et de prévenir la diverticulose. La maladie coéliqua et le reflux gastro-œsophagien sont dépistés au cours des consultations annuels pour veiller à une bonne assimilation des nutriments nécessaire à la croissance.

Au cours de ces visites, la contraception doit être envisagée par le médecin. Il s'agit d'un sujet délicat à aborder selon les sociétés. Elle peut être totalement entendue par les parents dans la mesure où ceux-ci éprouvent de grandes difficultés à éduquer un tel enfant (<http://www.caducee.net>).

Bilan biologique

Le dosage du calcium sanguin et du rapport calcium/créatinine urinaire n'est plus recommandé au-delà de deux ans si ceux-ci étaient normaux dans les deux premières années de vie, l'hypercalcémie observée dans le syndrome de Williams Beuren n'étant que transitoire et revenant à la normale dans l'enfance. Cependant, en cas d'antécédent d'hypercalcémie ou d'hypercalcémie rebelle, un suivi plus rigoureux et envisagé avec un spécialiste.

Le bilan thyroïdien n'est envisagé qu'en cas de signes d'alerte, de patients symptomatiques : tachycardie, bouffées de chaleur, amaigrissement, troubles digestifs... Si le dosage de la TSH est élevé, une échographie de la thyroïde est nécessaire. Dans le cas où une hypothyroïdie est diagnostiquée ou toute autre anomalie, le patient est redirigé vers un endocrinologue.

Bilan néphrologique

Entre l'âge de onze et quinze ans, si des symptômes apparaissent, une échographie-Doppler du rein et des voies urinaires doit être menée. Si aucun signe n'est présent, l'examen a lieu à quinze ans, puis tous les cinq ans. De même, toute anomalie détectée au cours de cet examen doit rediriger le patient vers un spécialiste.

Bilan cardiovasculaire

Un bilan cardiovasculaire complet est nécessaire tous les deux ans si aucune anomalie n'est présente. Dans le cas contraire, le suivi est adapté à la pathologie et mené par le cardiologue. Ces explorations s'accompagnent d'examen échographiques et biologiques.

Comportement et éducation

Les troubles anxieux n'étant pas rares à l'adolescence, ils peuvent d'autant plus être présents chez les enfants atteints du Syndrome de Williams Beuren. En cas de signes d'anxiété et d'agitation, un suivi psychologique régulier doit être instauré, de même qu'un traitement médicamenteux en cas de besoin.

Lorsque l'enfant arrive à la fin de la période à l'école primaire, son orientation reste crucial. Par la suite, il sera scolarisé dans certains centres spécialisés pour assurer un bon apprentissage adapté à son handicap. Ainsi, il sera orienté soit en Sections d'Enseignement Général et Professionnel Adapté (SEGPA) après accord de la famille. Il s'agit d'une structure rattachée à un collège mais dont les professeurs sont spécialisés pour enseigner à de tels enfants en situation de handicap (<http://www.esen.education.fr/?id=79&a=72&cPNDSH=eca158ea41>). Cette option permet une prise en charge directement à l'école, puis l'appui d'aides éducatives en dehors.

Une autre option d'orientation est l'Institut Medico-Educatif (IME). L'IME est une structure qui accueille des enfants souffrant d'un handicap mental.

Ces centres spécialisés ont pour mission de favoriser la réussite des élèves selon leurs capacités. *via* des aides techniques et humaines offrir un avenir dans le domaine du travail à tout enfant atteint de handicap mental, dont le syndrome de Williams Beuren.

<i>Age en année</i>	<i>11</i>	<i>12</i>	<i>13</i>	<i>14</i>	<i>15</i>	<i>16</i>	<i>17</i>	<i>18</i>
<i>Interrogatoire</i>								
<i>Pression art.</i>								
<i>Bilan cardio.</i>								
<i>Bilan nephro.</i>								
<i>Echo-Doppler rénal</i>								
<i>Bilan auditif</i>								
<i>Bilan ophtalmo.</i>								

Tableau 10 : Examens à effectuer durant l'adolescence

IV.2.5 A L'AGE ADULTE

Interrogatoire

A l'âge adulte, les consultations reposent sur le même principe que dans l'enfance. Cependant, la surveillance des différents paramètres se fera fonction des antécédents et anomalies diagnostiquées durant l'enfance. Ce suivi annuel comprend toujours la mesure de la taille et du poids. Il est conseillé de mener une vie plutôt active afin d'éviter toute prise de poids excessive compte tenu des complications que cela pourrait engendrer, notamment si d'autres anomalies et particulièrement métaboliques ont été détectées.

La mesure de la pression artérielle se fera toujours aux quatre membres chaque année et l'interrogatoire portera notamment sur la prise alimentaire et les troubles digestifs souvent récurrents chez ces patients (diverticulose, constipation, reflux gastro-œsophagien).

Bilan biologique

Le dosage du calcium sanguin et du rapport calcium/créatinine urinaire n'est plus recommandé au-delà de deux ans si ceux-ci étaient normaux dans les deux premières années de vie, l'hypercalcémie observée dans le syndrome de Williams Beuren n'étant que transitoire et revenant à la normale dans l'enfance. Cependant, en cas d'antécédent d'hypercalcémie ou d'hypercalcémie rebelle, un suivi plus rigoureux et envisagé avec un spécialiste, ou en cas de signes d'appel.

Le bilan thyroïdien n'est envisagé qu'en cas de signes d'alerte, de patients symptomatiques : tachycardie, bouffées de chaleur, amaigrissement, troubles digestifs. Si le dosage de la TSH est élevé, une échographie de la thyroïde est nécessaire. Dans le cas où une hypothyroïdie est diagnostiquée ou toute autre anomalie, le patient est redirigé vers un endocrinologue.

Au-delà de 30 ans, les personnes souffrant du Syndrome de Williams Beuren étant à risque de complications, notamment de diabète de type II (Poher B. R., 2010), un dépistage sera mis en place tous les trois ans en mesurant la glycémie à jeun. Si le test s'avère être positif, le traitement repose sur le schéma classique établi dans les protocoles nationaux.

Bilan néphrologique

Entre l'âge de onze et quinze ans, si des symptômes apparaissent, une échographie-Doppler du rein et des voies urinaires doit être menée. Si aucun signe n'est présent, l'examen a lieu à quinze ans, puis tous les cinq ans. De même, toute anomalie détectée au cours de cet examen doit rediriger le patient vers un spécialiste.

Le dosage de la créatine sérique est réalisé tous les deux à quatre ans, de même que l'estimation de débit de filtration glomérulaire. Selon les cas, ce suivi pourra être rapproché (hypertension, protéinurie ou anomalie détectée à l'échographie-Doppler).

Bilan cardiovasculaire

Un bilan cardiovasculaire complet est nécessaire tous les deux ans si aucune anomalie n'est présente. Dans le cas contraire, le suivi est adapté à la pathologie et mené par le cardiologue. Ces explorations s'accompagnent d'examen échographiques et biologiques.

Comportement

Les troubles anxieux n'étant pas rares à l'adolescence, en cas de signes d'anxiété et d'agitation, ou encore de dépression survenant généralement à l'âge adulte pour ces patients, un suivi psychologique régulier doit être instauré, de même qu'un traitement médicamenteux en cas de besoin.

Autres

Les otites séreuses surviennent essentiellement dans l'enfance. Etant donné les complications pouvant survenir durant la vie au cours de la maladie, une consultation pour un bilan auditif tous les dix ans doit être effectué pour détecter une éventuelle surdité.

V. PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES

V.1 THERAPIE GENIQUE PRECLINIQUE

Il a été montré par la technique FISH que le gène *GTF2I* faisait partie de la délétion du chromosome en 7q11.23 dans le syndrome de Williams Beuren (Howard et al., 2012 ; Edmonds et al., 2015), qu'il jouerait un rôle dans le développement cognitif et neurologique des individus, et qu'il serait alors la cause des symptômes observés telles que l'hypersociabilité et l'anxiété. Les traitements actuellement disponibles et faisant partie des protocoles de soins (PNDS) restent uniquement symptomatiques. La recherche s'est alors tournée vers une autre stratégie thérapeutique pour prendre en charge les patients atteints du syndrome de Williams Beuren en proposant un protocole de thérapie génique. Celle-ci consiste à faire exprimer un gène absent ou défaillant chez l'individu à l'aide d'un vecteur viral ou synthétique afin de compenser l'anomalie. Ainsi, Borralleras et al. (2015) ont entrepris sur des modèles animaux de remplacer le gène *GTF2I* au moyen d'un adénovirus. Les auteurs ont utilisé des souris transgéniques présentant une délétion complète de la région synténique conservée et située sur le chromosome 5G2 de la souris qui induit les symptômes déjà connus et observés telles que l'hypersociabilité, l'anxiété et l'incoordination motrice (Segura-Puimedon et al., 2014). L'injection intracisternale du vecteur viral porteur du gène humain *GTF2I* chez ces souris transgéniques a permis une augmentation significative de l'expression de la protéine GTF2I au niveau de l'hippocampe. Le comportement social est revenu normal mais les anomalies de développement n'ont montré aucune amélioration suffisamment importante (Borralleras et al. 2015).

Il s'agit d'un début dans la recherche d'un traitement par thérapie génique pour le syndrome de Williams Beuren. Bien que cette thérapie n'ait pas encore fait ses preuves actuellement et comme dans le cas de ce syndrome, un ensemble de plusieurs gènes sont totalement absents de l'ADN, ceci rend la tâche d'autant plus difficile. Il s'agit d'une piste de recherche à mettre en avant dans le but d'améliorer la qualité de vie des patients et de leur famille, mais aussi dans le but de découvrir et de valider, comme dans ce cas, les hypothèses concernant les liens de cause à effet entre un gène et une ou des fonction(s) de l'organisme.

V.2 ESSAIS CLINIQUES

Malgré le nombre de symptômes observés et le nombre de gènes absents du génome caractérisant le syndrome de Williams Beuren, la recherche se poursuit et certains essais cliniques ont pu être mis en place afin de valider ou non certaines hypothèses et de tester l'efficacité ainsi que la sécurité de certaines molécules pouvant donner du renouveau dans la prise en charge de ce syndrome.

Le syndrome de Williams Beuren est caractérisé principalement par un défaut de synthèse de l'élastine à l'origine d'anomalies cardiovasculaires, engendrant elles-mêmes une hypertension artérielle. Un essai clinique mené en France a eu pour but d'évaluer l'efficacité du minoxidil chez ces patients. Le minoxidil est un antihypertenseur vasodilatateur et serait capable d'augmenter l'expression d'élastine au niveau des cellules musculaires lisses de l'aorte (Hayashi et al., 1994). Il possède cependant des inconvénients car ses effets secondaires sont quasi-constants et le minoxidil nécessite donc en parallèle un traitement par un bêta-bloquant afin de stopper la tachycardie réflexe engendrée et par le furosémide dans le but de diminuer les œdèmes observés. De plus, chez la femme et l'enfant, une hypertrichose peut survenir et avoir des répercussions psycho-sociales trop importantes pour le patient.

Poitiers en tant que centre investigateur a inclus très peu de patients et cet essai clinique a été interrompu.

VI. A L'OFFICINE

Le syndrome de Williams Beuren est une maladie complexe faisant intervenir plusieurs spécialistes pour une prise en charge pluridisciplinaire dont le pharmacien peut être un des acteurs afin de suivre les éventuels traitements associés et de rediriger si nécessaire le patient et son entourage vers certains médecins ou vers des associations.

En cas de traitement mis en place, le pharmacien se doit de veiller à la bonne observance dudit traitement en impliquant si nécessaire l'entourage du malade et/ou en mettant en place un système de pilulier par exemple électronique afin de suivre l'évolution en direct de la prise

médicamenteuse. Certaines molécules nécessitent des horaires de prises particulières telle la L-thyroxine qui doit être prise le matin à jeun.

Le pharmacien peut et doit être sollicité pour les problèmes gastro-intestinaux surtout importants durant l'enfance du malade (constipation, reflux gastro-œsophagien). La constipation étant fréquente, une alimentation riche en fibres doit être favorisée plutôt que de tomber dans l'abus d'utilisation de laxatifs pouvant engendrer des effets secondaires. Le reflux gastro-œsophagien peut être pris en charge par de simple règles hygiéno-diététiques telles bien placer l'enfant pour la têter ou surélever la tête de lit si possible. La phytothérapie trouve sa place dans la prise en charge de divers symptômes pouvant apparaître au cours de ce syndrome, aussi bien sous ses formes de gélules préparées ou d'infusion à boire au cours de la journée.

<u>Plante</u>	<u>Partie utilisée</u>
Eschscholtzia	Partie aérienne
Mélicse	Feuille/Sommité fleurie
Passiflore	Partie aérienne
Tilleul	Aubier/Inflorescence
Valériane	Partie souterraine
Verveine	Partie aérienne

Tableau 11 : Plantes traditionnellement utilisées dans les troubles du sommeil (Pharmacopée Française)

<u>Plante</u>	<u>Partie utilisée</u>	<u>Précaution d'emploi</u>
Aubépine	Fleur/sommités fleuris	
Houblon	Lupulin	
Mélicse	Feuille/Sommité fleurie	
Millepertuis	Sommité fleurie	Inducteur enzymatique
Tilleul	Aubier/Inflorescence	
Verveine	Partie aérienne	

Tableau 12 : Plantes traditionnellement utilisées dans les troubles de la nervosité (Pharmacopée Française)

L'aromathérapie peut également être envisagée, notamment pour les troubles du sommeil et les troubles anxio-gènes mais doit faire l'objet d'un conseil de la part du pharmacien ou d'autres professionnels de santé quant à son utilisation chez des enfants ayant moins de 7 ans. La prise

de tension régulière à l'officine ou au domicile du patient peut s'avérer être bénéfique afin de suivre l'évolution de la maladie. Une activité sportive régulière doit être pratiquée afin de lutter contre le surpoids souvent observé chez ces enfants afin de prévenir les différentes maladies métaboliques et leurs complications cardiovasculaires sur le long terme. D'une manière générale, le pharmacien insistera particulièrement sur la nécessité de suivre le plan de soins établis ainsi que sur le respect des différents bilan biologiques et consultations à effectuer.

<u>Huile essentielle</u>	<u>Usage</u>	<u>Précaution d'emploi</u>	<u>Dilution</u>
Mandarinier	Diffusion Voie orale	A partir de 7 ans	
Petit Grain Bigaradier	Toute voie		5 à 30 %
Ylang-ylang	Toute voie	Eviter la voie orale	5%
Lavande fine	Toute voie	A partir de 7 ans	5 à 30%

Tableau 13 : Huiles essentielles traditionnellement utilisées dans les troubles nerveux (Goeb et Pesoni., 2010)

<u>Huile essentielle</u>	<u>Usage</u>	<u>Précaution d'emploi</u>	<u>Dilution</u>
Lavande fine	Toute voie	A partir de 7 ans	5 à 30%
Lavandin super	Toute voie	A partir de 7 ans	5 à 30%
Petit Grain bigaradier	Toute voie	A partir de 7 ans	5 à 30%
Mandarinier	Diffusion Voie orale	A partir de 7 ans	
Basilic exotique	Toute voie	A partir de 7 and	5 à 30%

Tableau 14 : Huiles essentielles traditionnellement utilisées dans les troubles du sommeil (Goeb et Pesoni., 2010)

De plus, le pharmacien peut assurer un soutien moral aussi bien auprès du malade que de la famille dont la prise en charge d'un tel enfant peut s'avérer difficile. Toute plainte émanant de l'enfant ne doit pas être négligée malgré le handicap car peut être révélateur d'une pathologie sous-jacente. L'enfant ne doit pas être isolé des autres enfants et doit malgré tout garder une vie sociale. De même, le pharmacien peut orienter les malades et la famille vers des centres scolaires spécialisés pour personnes handicapées ainsi que vers les centres scolaires spécialisés répartis sur le territoire pour permettre d'apprendre un métier dans un environnement adéquat

et de se forger un avenir dans le milieu professionnel. Parmi les associations existantes, on retrouve :

- www.autourdeswilliams.org
- www.syndromedewilliams.fr

Ces associations ont pour but de faciliter le parcours de soins des malades et de fournir à la famille et au malade un autre soutien moral au travers de témoignages et de conseils de spécialistes et familles ayant à leur charge un enfant atteint du syndrome de Williams Beuren. Il peut également orienter ces personnes vers les tutelles et aides à domicile existantes dans le but de favoriser au maximum l'indépendance de ces individus et de « décharger ces familles ».

Ces conseils ont pu être regroupés au travers d'une fiche d'informations (ci-dessous) destinée aux patients, à leur famille et aux pharmaciens d'officine. Celle-ci décrit succinctement la maladie et les points importants en fonction de l'âge du patient, ainsi que les conseils sur lesquels il est capital d'insister.

Syndrome de Williams Beuren : Les conseils à l'officine

- Maladie génétique rare
- Troubles cardiovasculaires (hypertension...)
- Retard mental et moteur
- Prise en charge multidisciplinaire
- Suivi régulier important
- Place de l'aromathérapie et de la phytothérapie
- Associations de malades



Syndrome de Williams Beuren :

Les conseils à l'officine

Enfance

- Suivi du plan de soins avec tous les médecins spécialistes et respect des examens biologiques
- Suivi de traitement :
 - Observance stricte de tout traitement mis en place
 - Δ L-Thyroxine : 1 prise unique le matin à jeun
 - Lutter contre la constipation en utilisant des laxatifs doux uniquement si nécessaire
- Conseils hygiéno-diététiques :
 - Attention à l'apport de calcium en fonction des résultats des prises de sang
 - Attention à la prise de calcium et à la prescription de Vitamine D en fonction des résultats obtenus des prises de sang
 - Lutter contre le reflux gastro-oesophagien :
 - Veiller à bien placer l'enfant pour le biberon
 - Position semi-assise au coucher
 - Surveillance de la tension artérielle régulière au domicile
- Ne pas ignorer les plaintes de l'enfant malgré le handicap
- Implication de l'entourage dans la prise en charge multidisciplinaire
- Lutter contre l'anxiété et l'agitation par le biais d'un pédo-psychiatre, de l'art-thérapie, de la musicothérapie, de la phytothérapie (verveine, escholtzia, passiflore, aubépine...) et de l'homéopathie (aromathérapie sur conseil d'un professionnel de santé)
- Redirection vers les diverses associations existantes et les centres de soins spécialisés

Adolescence

- Suivi du plan de soins avec tous les médecins spécialistes et respect des examens biologiques
- Suivi de traitement :
 - Observance stricte de tout traitement mis en place
 - Δ L-Thyroxine : 1 prise unique le matin à jeun
 - Lutter contre la constipation en utilisant des laxatifs doux uniquement si nécessaire
- Conseils hygiéno-diététiques :
 - Surveillance de la tension artérielle régulière au domicile
 - Surveiller l'alimentation et une éventuelle prise de poids
 - Maintien d'une activité sportive régulière
- Implication de l'entourage dans la prise en charge multidisciplinaire
- Aborder doucement les questions de l'adolescence et la mise en place d'une contraception
- Lutter contre l'anxiété et l'agitation par le biais d'un pédo-psychiatre, de l'art-thérapie, de la musicothérapie, de la phytothérapie (verveine, eschscholtzia, passiflore, aubépine...) et de l'homéopathie et de l'aromathérapie (mandarinier, lavande fine, lavandin super, petit grain bigaradier, basilic exotique)
- Ne pas isoler l'adolescent des autres enfants
- Parcours scolaires particuliers dans des centres spécialisés
- Redirection vers les diverses associations existantes et les centres de soins spécialisés

Adulte

- Suivi du plan de soins avec tous les médecins spécialistes et respect des examens biologiques
- Dépistage du diabète de type II au-delà de 30 ans
- Suivi de traitement :
 - Observance stricte de tout traitement mis en place
 - Δ L-Thyroxine : 1 prise unique le matin à jeun
 - Lutter contre la constipation en utilisant des laxatifs si nécessaire
- Conseils hygiéno-diététiques :
 - Surveillance de la tension artérielle régulière au domicile
 - Surveiller l'alimentation et une éventuelle prise de poids
 - Maintien d'une activité sportive régulière
- Implication de l'entourage dans la prise en charge multidisciplinaire
- Aide à l'insertion professionnelle
- Mise sous tutelle
- Lutter contre l'isolement
- Lutter contre l'anxiété et la dépression par le biais d'un psychiatre, de l'art-thérapie, de la musicothérapie, de la phytothérapie (verveine, eschscholtzia, passiflore, aubépine...) et de l'homéopathie et de l'aromathérapie (mandarinier, lavande fine, lavandin super, petit grain bigaradier, basilic exotique)
- Redirection vers les diverses associations existantes et les centres de soins spécialisés

ANNEXE 1 : INCIDENCE DES ANOMALIES LIEES AU SYNDROME DE WILLIAMS BEUREN

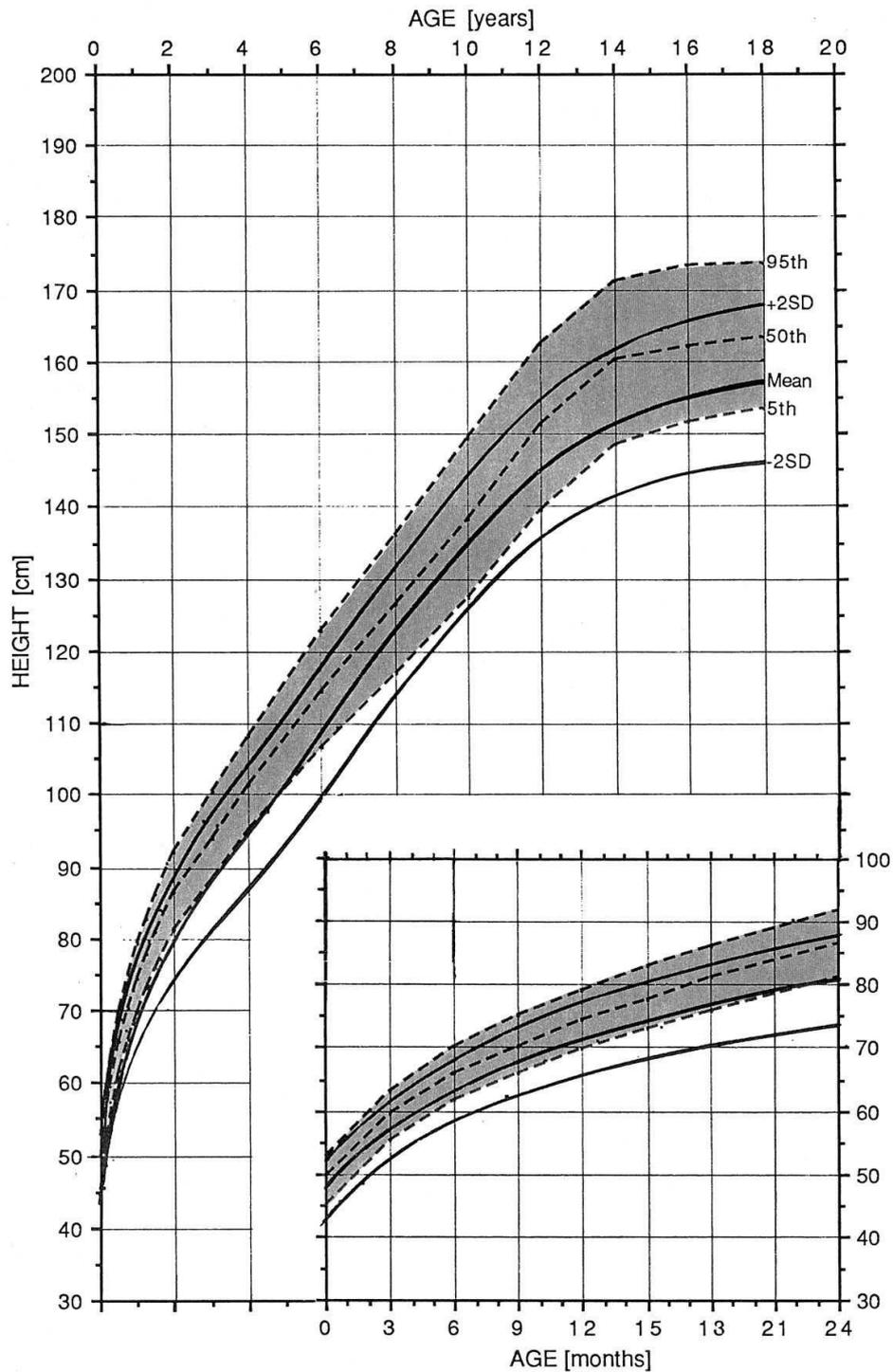
Cunniff et al., 2001

Organ System	Incidence (%)	Age		
		Infancy	Childhood	Adult
Ocular and visual				
Esotropia	50	x		
Hyperopia	50		x	x
Auditory				
Chronic otitis media	50	x	x	
Hypersensitivity to sound	90	x	x	x
Dental				
Malocclusion	85		x	x
Microdontia	95		x	x
Cardiovascular				
Any abnormality (total)	80	x	x	x
SVAS	75	x	x	x
SVPS	25	x	x	x
PPS	50	x		
Renal artery stenosis	45	x	x	x
Other arterial stenosis	20		x	x
VSD	10	x		
Hypertension	50		x	x
Genitourinary				
Structural anomaly	20	x	x	x
Enuresis	50		x	
Nephrocalcinosis	<5	x	x	x
Recurrent urinary tract infections	30			x
Gastrointestinal				
Feeding difficulties	70	x	x	
Constipation	40	x	x	x
Colon diverticula	30		x	x
Rectal prolapse	15	x	x	
Integument				
Soft lax skin	90	x	x	x
Inguinal hernia	40	x		
Umbilical hernia	50	x		
Prematurely gray hair	90			x
Musculoskeletal				
Joint hypermobility	90	x	x	
Joint contractures	50	x	x	x
Radioulnar synostosis	20	x	x	x
Kyphosis	20			x
Lordosis	40		x	x
Awkward gait	60		x	x
Calcium				
Hypercalcemia	15	x		x
Hypercalciuria	30	x	x	x
Endocrine				
Hypothyroidism	2	x	x	x
Early puberty (but rarely true precocious puberty)	50		x	
Diabetes mellitus	15			x
Obesity	30			x
Neurologic				
Hyperactive deep tendon reflexes	75		x	x
Chiari I malformation	10	x	x	x
Hypotonia (central)	80	x	x	
Hypertonia (peripheral)	50		x	x
Cognitive				
Developmental delay	95	x	x	
Mental retardation	75		x	x
Borderline intellectual functioning	20		x	x
Normal intelligence	5		x	x
Impaired visuospatial constructive cognition	95		x	x
Behavioral				
Attention-deficit hyperactivity disorder	70		x	
Generalized anxiety disorder	80		x	x

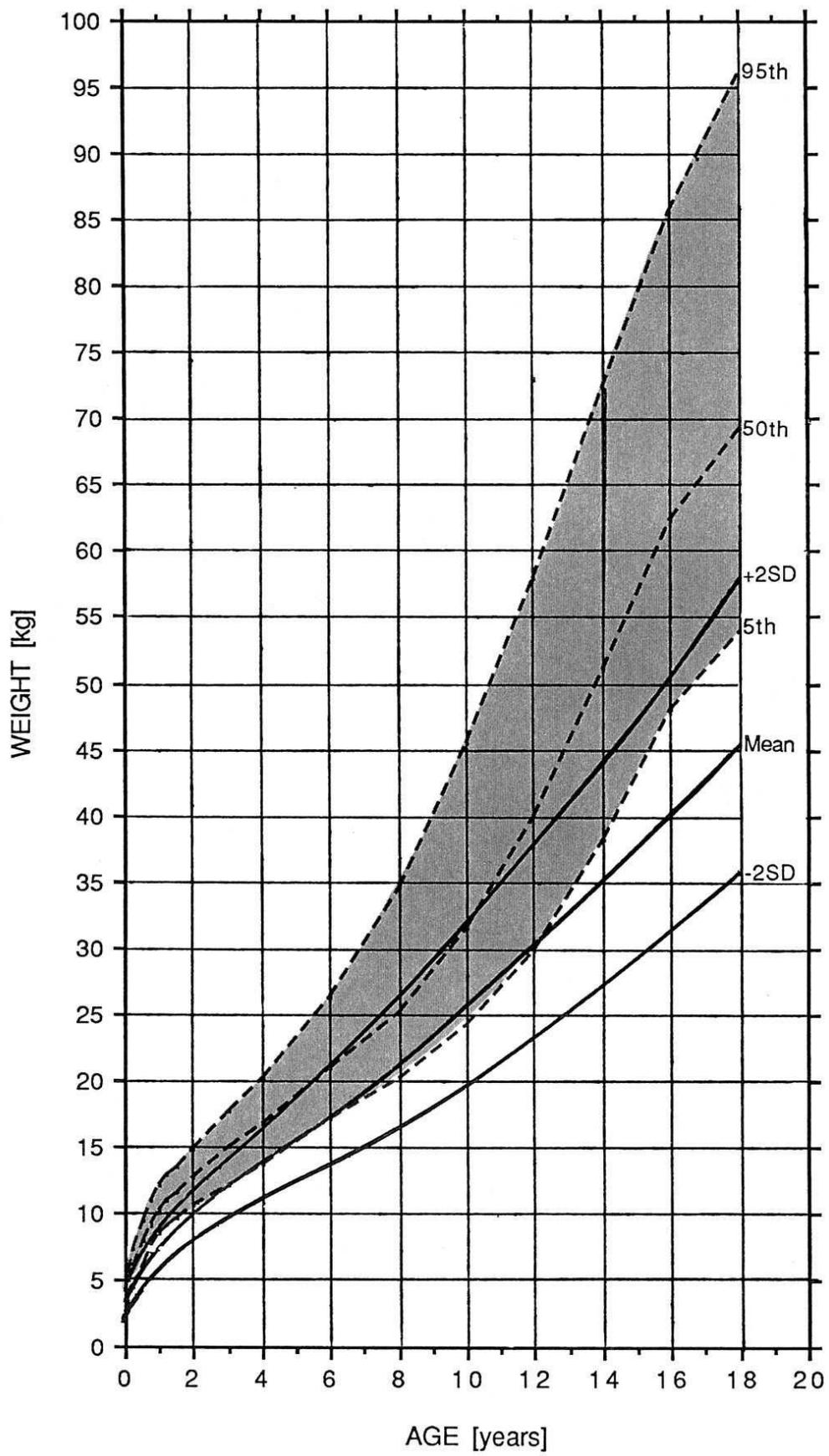
* Percentages based on the following: 1) review of rates of complications in several reports of series of patients with Williams syndrome, and 2) database of 315 children and adults with Williams syndrome evaluated by Colleen A. Morris, MD. SVAS indicates supravalvar aortic stenosis; SVPS, supravalvular pulmonic stenosis, PPS, peripheral pulmonary artery stenosis; and VSD, ventricular septal defect.

SELON L'AGE

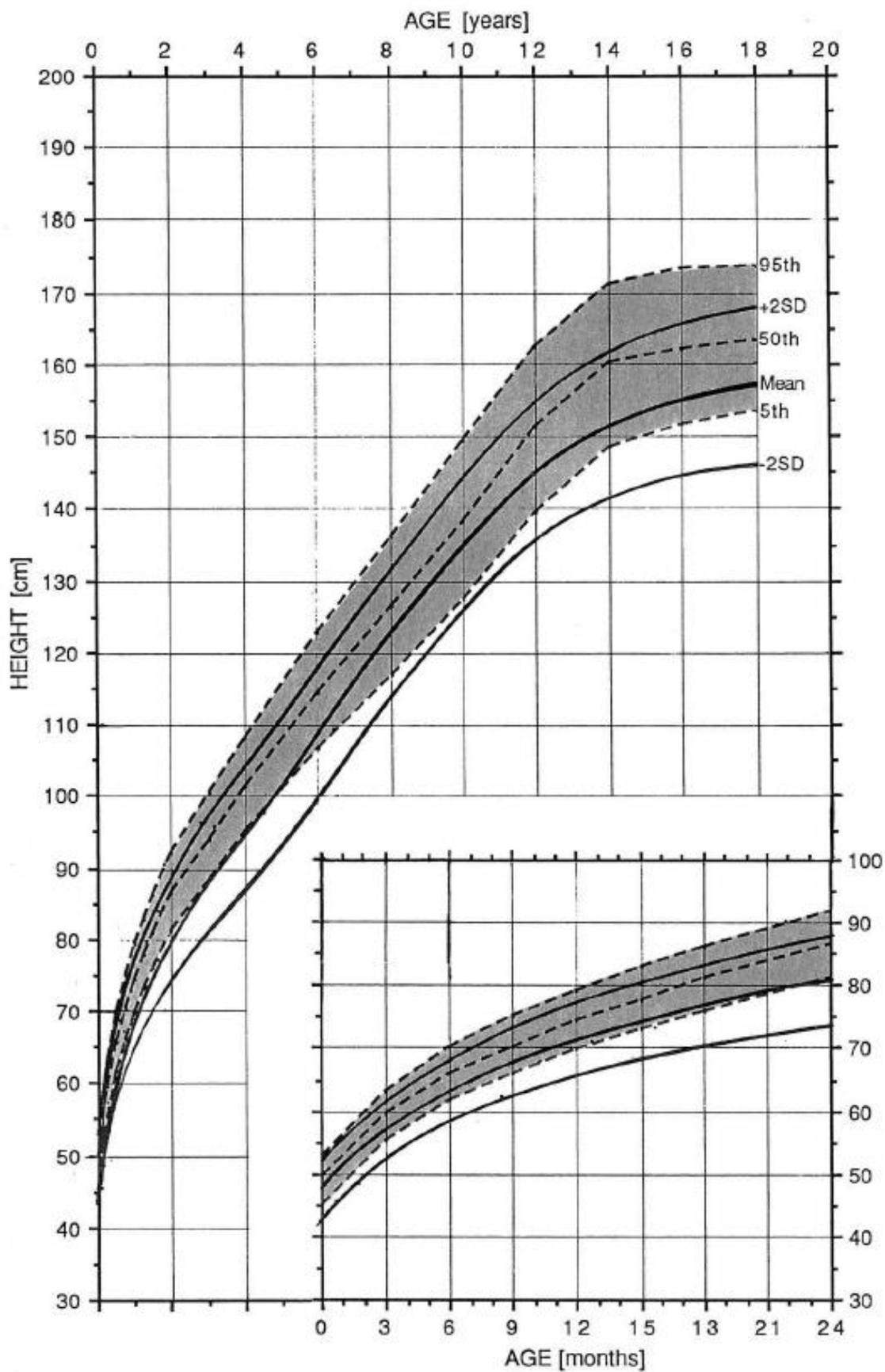
ANNEXE 2 : COURBES DE CROISSANCE SPECIFIQUES AUX ENFANTS ATTEINTS DU SYNDROME DE WILLIAMS BEUREN



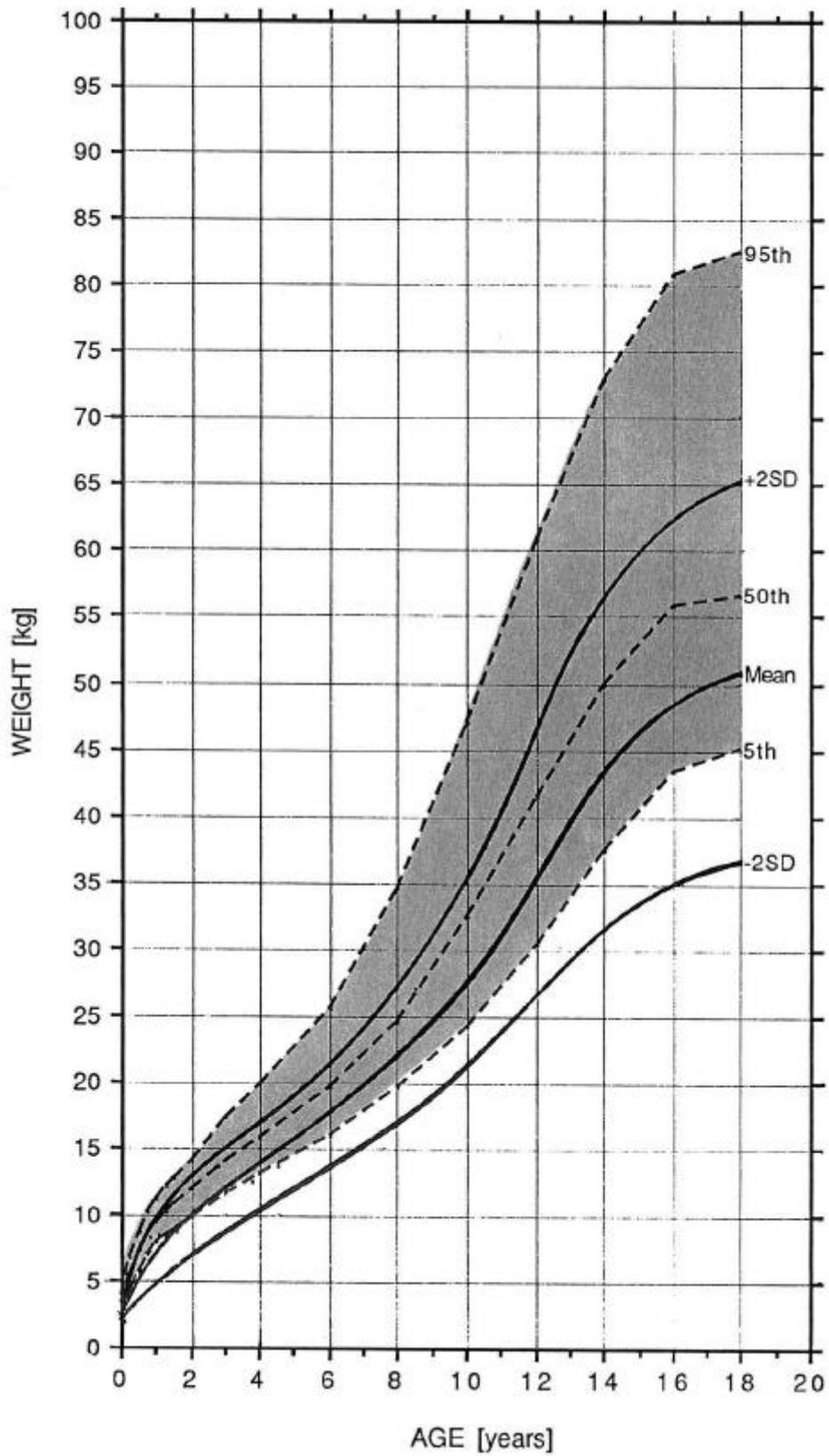
Courbe de taille des garçons



Courbe de poids des garçons



Courbe de taille des filles



Courbe des poids des filles

ANNEXE 3 : LISTE DES CENTRES POUR HANDICAPES DANS LA VIENNE (86)

La Maison de la Forêt des Charmes FAM- MAS	Saint-Julien-L'Ars
Foyer d'Hébergement	Adriers
ESAT Chantejeau	Saint-Benoît
Foyer de Vie de Mauroc	Saint-Benoît
Foyer d'Accueil Médicalisé et Foyer de la Vie de La Varenne	Saint-Benoît
ESAT et Foyer Occupationnel	Smarves
Centre d'Adaptation et de Réadaptation au travail	Poitiers
ESAT et Annexe Andrée Rideau	Adriers
Foyer d'Hébergement	Smarves
MAS Maison d'Accueil Spécialisée Le Moulin Neuf	Vouillé
Foyer d'Hébergement de l'ESAT – Annexe – Service de Suite	Poitiers
Foyer occupationnel	Montmorillon
Atelier Protégé	Smarves
Foyer de Vie APAJH 86	Châtellerault
MAS du Parc Targé	Châtellerault
Foyer de Vie le Hameau Service	Sommières-du-Clain
ESAT Jean Debelut	Saint-Julien-l'Ars
Foyer EHPAD Association Larnay Sagesse	Biard
Terra Nova Centre d'Accueil Adultes Polyhandicapés	Biard
ESAT et Foyer	Lizant
ESAT	Lavausseau
ESAT Henri Bucher	Vivonne
CRESAM Centre National de Ressources Handicap rare – Surdicécité	Saint-Benoît

Foyer de l'ESAT Henri Bucher	Iteuil
ESAT et Foyer Résidence Les Chevaux Blancs	Loudun
ESAT et Foyer d'Hébergement La Chaume	Saint-Benoît
Foyer Résidence Les Ludes	Vivonnes
Centre d'Adaptation et de Réadaptation au Travail	Châtellerault
Maison d'Accueil spécialisée La Solidarité	Iteuil
ESAT Apajh 86	Poitiers
MAS du Parc Targé	Châtellerault
CRESAM Centre National de Ressources Handicap rare – Surdicécité	Saint-Benoît
Centre de la Planchonnerie, Communauté d'Accueil Familial Thérapeutique	Payroux
Foyer d'Hébergement Essor	Mignaloux-Beauvoir
ESAT et Foyer l'Essor	Poitiers

(<http://sanitaire-social.com>)

BIBLIOGRAPHIE

Acs N., Szekacs B., Nadasy GL., Varbiro S., Kakucs R., Monos E. ; The Effect of ovariectomy and oestrogen replacement on small artery biomechanics in the rat, *Br J Obstet Gynaecol.* 1999 Feb;106(2):148-54

Antonell A., Vilardell M., Pérez Jurado L. A., Transcriptome profile in Williams-Beuren syndrome lymphoblast cells reveals gene pathways implicated in glucose intolerance and visuospatial construction deficits, *Hum Genet* (2010) 128:27–37

Bellugi U., Lichtenberger L., Jones W., Lai Z., St. George M. ; The Neurocognitive profile of Williams Syndrome : A complex pattern of strengths and weakness, *Journal of Cognitive Neuroscience* 12:Supplement (2010), pp. 7–29

Beuren A. J., Apez J., Hermjanz D. ; Supravalvular aortic stenosis in association with mental retardation and a certain facial appearance, *Circulation, Volume XXVI* 1962

Boepple PA., Mansfield MJ., Wierman ME., Rudlin CR., Bode HH., Crigler JF Jr., Crawford JD., Crowley WF Jr. ; Use of a potent, long acting agonist of gonadotrophin-releasing hormone in the treatment of precocious puberty, *Endocr Rev.* 1986 Feb;7(1):24-33

Borralleras C., Sahun I., Pérez-Jurado L. A., Campuzano V. ; Intracisternal Gtf2i gene therapy ameliorates deficits in cognition and synaptic plasticity of a mouse model of Williams-Beuren syndrome, *Molecular Therapy* vol. 23 no. 11 2015, 1691–1699

Bruno E, Rossi N, Thüer O, Córdoba R, Alday LE. ; Cardiovascular findings, and clinical course, in patients with Williams syndrome, *Cardiol Young.* 2003 Dec;13(6):532-6

Cagle A., Waguespack S., Buckingham B., Shankar R., DiMeglio L. ; Severe Infantile hypercalcemia associated with Williams Syndrome successfully treated with intravenously administered pamidronate, *PEDIATRICS* 114(4):1091-5 2004

Capossella S., Muzio L., Bertolo A., Bianchi V., Dati G., Chaabane L, Godi C., Politi L. S., Biffo S., D'Adamo P., Mallamaci A., Pannesse M. ; Growth Defects and Impaired cognitive-behavioral abilities in mice with knockout for Eif4ha gene located in the mouse homolog of the Williams Beuren syndrome critical region, *Am J Pathol.* 2012 Mar;180(3):1121-35

Carrasco X., Castillo S., Aravena T., Aboitiz F. ; Williams Syndrome : Pediatric, neurologic, and cognitive development, *Pediatric Neurology* 32(3):166-72 2005

Centre de Référence Labellisé pour les Anomalies du Développement et les syndromes malformatifs de l'Ouest ; Protocole National de diagnostic et de Soins : Syndrome de Williams Beuren (2014)

Cherniske E. M., Carpenter T. O., Klaiman C., Young E., Bregman K., Insogna K., Schultz R. T., Pober B. R. ; Multisystem Study of 20 older adults with Williams syndrome, *American Journal of Medical Genetics 131A*:255–264 (2004)

Committee on Genetics ; Health Care supervision for children with Williams syndrome, *Pediatrics May 2011, Volume 107/issue5*

Cunniff C., Frias J. L., Kaye C. I., Moeschler J., Panny S. R., Trotter T. L., Committee on Genetics ; Healthcare supervision for children with Williams syndrome, *Pediatrics Vol. 107 No. 5 May 2001, 1192-1204*

Dai L., Carter C. S., Ying J., Bellugi U., Pournajafi-Nazarloo H., Korenberg J. R. ; Oxytocin and Vasopressin are dysregulated in Williams syndrome, a genetic disorder affecting social behavior (2012), *PLoS One. 2012;7(6):e38513*

Davies M. , Udwin O. , Howlin P. ; Adults with Williams syndrome. Preliminary study of social, emotional and behavioural difficulties, *Br J Psychiatry.1998 Mar;172:273-6*

Edmonds A. ; Williams Syndrome : The Extraordinary profile of a microdeletion, *Eukaryon, Vol. 11, March 2015*

Ewart A. K., Morris C. A., Ensing G. J., Loker J., Moore C., Leppert M., Keating M. ; A Human vascular disorder, supra-aortic stenosis, maps to chromosome 7, *Proc Natl Acad Sci U S A. 1993 Apr 15; 90(8): 3226–3230*

Fisher M. ; Evaluation of a stranger safety training program for adults with Williams syndrome, *J Intellect Disabil Res. 2014 Oct;58(10):903-14*

Francke U. ; Williams-Beuren syndrome : Genes and mechanism, *Hum Mol Genet (1999) 8 (10): 1947-1954*

Fujiwara T., Mishima T., Kofuji T., Chiba T., Tanaka K., Yamamoto A., Akagawa K. ; Analysis of knock-out mice to determine the role of HPC-1/Syntaxin 1A in expressing synaptic plasticity, *The Journal of Neuroscience, May 24, 2006 • 26(21):5767–5776*

Goeb P., Pesoni D., : Huiles essentielles : Guide d'utilisation (2010)

Gothelf D., Farber N., Raveh E., Apter A., Attias J. ; Hyperacusis in Williams syndrome: characteristics and associated neuroaudiologic abnormalities, *Neurology*. 2006 Feb 14;66(3):390-5

Gray V. , Karmiloff-Smith A., Funnell E., Tassabehji M. ; In-depth analysis of spatial cognition in Williams syndrome: A critical assessment of the role of the LIMK1 gene. *Neuropsychologia* 2006;44(5):679-85

Griffiths A. J. F., Carroll S. B., Wessler S., Lewontin R. C. ; Introduction à l'analyse génétique, *chapitre 17, pages 597-644 (2010)*

Haas B. W., Smith A. K. ; Oxytocin, Vasopressin, and Williams syndrome : Epigenetic effects on abnormal social behavior, *Front Genet*. 2015; 6: 28

Hayashi A., Suzuki T., Wachi H., Tajima S., Nishikawa T., Murad S., Pinnell SR. ; Minoxidil stimulates elastin expression in aortic smooth muscle cells, *Arch Biochem Biophys*. 1994 Nov 15;315(1):137-41

Hobart H. H., Morris C. A. Mervis C. B., Pani A. M., Kistler D. J., Rios C. M., Kimberley K. W., Gregg R. G., Bray-Ward P. ; Inversion of the Williams syndrome region is a common polymorphism found more frequently in parents of children with Williams syndrome, *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2010 May 15; 154C(2): 220–228

Hoefl F., Dai L., Haas B. W., Sheau K., Mimura M., Mills D., Galaburda A., Bellugi U., Korenberg J. R., Reiss A. L. ; Mapping Genetically controlled neural circuits of social behavior and visuo-motor integration by a preliminary examination of atypical deletions with Williams syndrome, *PLoS One*. 2014; 9(8): e104088

Hoogenraad C. C., Koekkoek B., Akhmanova A., Krugers H., Dortland B., Miedema M., Van Alphen A., Kistler W. M., Jaegle M., Koutsourakis M., Van Camp N., Verhoye M., Van der Linden A., Kaverina I., Grosveld F., De Zeeuw C. I., Galjart N. ; Targeted mutation of *Cyln2* in the Williams syndrome critical regions links CLIP-115 haploinsufficiency to neurodevelopmental abnormalities in mice, *Nat Genet*. 2002 Sep;32(1):116-27

Howard M. L., Palmer J. S., Taylor K. M., Arthurson G. J., Spitzer M. W., Du X., Pang T. Y. C., Renoir T., Hardeman E. C., Hannan A. J. ; Mutation of *Gtf2ird1* from the Williams-Beuren syndrome critical region results in facial dysplasia, motor dysfunction, and altered vocalisations, *Neurobiol Dis*. 2012 Mar;45(3):913-22

Hussain S., Ringsevjen H., Egbenya D. L., Skjervold T. L., Davanger S. ; SNARE Protein syntaxin-1 colocalizes closely with NMDA receptor subunit NR2B in postsynaptic spines in the hippocampus, *Front Mol Neurosci.* 2016 Feb 5;9:10

Jabbi M., Chen Q., Turner N., Kohn P., White M., Kippenhan JS., Dickinson D., Kolachana B., Mattay V., Weinberg DR., Berman KF. ; Variation in the Williams syndrome GTF2I gene and anxiety proneness interactively affect prefrontal cortex response to aversive stimuli, *Transl Psychiatry.* 2015 Aug 18;5:e622

Järvinen A., Dering B., Neumann D., Ng R., Crivelli D., Grichanik M., Korenberg J. R., Bellugi U. ; Sensitivity of the autonomic nervous system to visual and auditory affect across social and non-social domains in Williams syndrome, *Front Psychol.* 2012 Sep 14;3:343

Järvinen A., Ng R., Bellugi U. ; Autonomic response to approachability characteristics, approach behavior, and social functioning in Williams syndrome, *Neuropsychologia.* 2015 Nov;78:159-70

Jones W., Bellugi U., Lai Z., Chiles M., Reilly J., Lincoln A., Adolphs R. ; Hypersociability in Williams syndrome, *Journal of Cognitive Neuroscience* 12:Supplement 2000, pp. 30–46

Kurtovic-Kozaric A., Mehinovic L., Stomornjak-Vukadin M., Kurtovic-Basic I., Catibusic F., Kozaric M., Mesihovic Dinarevic S., Hasanhodzic M., Sumanovic-Glamuzina D. ; Diagnostics of Common microdeletion syndromes using fluorescence in situ hybridization : Single center experience in a developing country, *Bosn J Basic Med Sci.* 2016 May; 16(2): 121–125

Lameris A. L. L., Geesing C. L. M., hoenderop J. G. J., Schreuder M. F. ; Importance of Dietary calcium and vitamin D in the treatment of hypercalcemia in William-Beuren syndrome, *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2014 Jul;27(7-8):757-61

Letavernier E., Rodenas A., Guerrot D., Haymann J-P. ; Williams-Beuren syndrome hypercalcemia : Is TRPC3 a novel mediator in calcium homeostasis ?, *Pediatrics.* 2012 Jun;129(6):e1626-30

Levitin D. J., Cole K., Chiles M., Lai Z., Lincoln A., Bellugi U. ; Characterizing the Musical phenotype in individuals with Williams Syndrome, *Child Neuropsychol.* 2004 Dec;10(4):223-47

Lizuka K., Bruick R. K., Liang G., Horton J. D., Uyeda K. ; Deficiency of Carbonhydrate response element-binding protein (ChREBP) reduces lipogenesis as well as glycolysis, *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004 May 11;101(19):7281-6

Lowery M. C., Morris C. A., Ewart A., Brothman L. J., Lin Zhu X., Leonard C. O., Carey J. C., Keating M., Brothman A. R. ; Strong Correlation of elastin deletions, detected by FISH, with Williams Syndrome : Evaluation of 235 patients, *Am J Hum Genet.* 1995 Jul;57(1):49-53

Magiakou MA., Manousaki D., Papadaki M., Hadjikadis D., Levidou G., Vakaki M., Papaefstathiou A., Lalioti N., Kanaka-Gatenbein C., Piaditis G., Chrousos GP., Dacou-Voutetakis C. ; The efficacy and safety of gonadotrophin-releasing hormone analog treatment in childhood and adolescence : a single center, long-term follow-up, *Clin Endocrinol Metab.* 2010 Jan;95(1):109-17

Marenco S., Siuta M. A., Kippenhan J. S., Grodofsky S., Chan W-L., Kohn P., Mervis C. B., Morris C. A., Weinberger D. R., Meyer-Lindenberg A., Pierpaoli C., Faith Berman K. ; Genetic Contributions to white matter architecture revealed by diffusion tensor imaging in Williams syndrome, *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007 Sep 18;104(38):15117-22

Meyer-Lindenberg A., Mervis C. B., Faith Berman K. ; Neural Mechanisms in Williams syndrome : A unique window to genetic influences on cognition and behavior, *Nat Rev Neurosci.* 2006 May;7(5):380-93

Morris C. A. ; Williams Syndrom, *GeneReviews*[®] [Internet] 1999

Morris C. A., Demsey S. A., Leonard C. O., Dilts C., Blackburn B. L. ; Natural history of Williams Syndrome : Physical characteristics, *J Pediatr* 1988 Aug; 113(2):318-26

Ng R., Fillet P., DeWitt M., Heyman G. D., Bellugi U. ; Reasoning About trust among individuals with Williams syndrome, *Am J Intellect Dev Disabil.* 2015 Nov;120(6):527-41

Ng R., Järvinen A., Bellugi U. ; Characterizing associations and dissociations between anxiety, social, and cognitive phenotypes of Williams syndrome, *Res Dev Disabil.* 2014 Oct;35(10):2403-15

Ng R., Lai P., Levitin D. J., Bellugi U. ; Musciality Correlates with sociability and emotionality in Williams syndrome (2013), *J Ment Health Res Intellect Disabil.* 2013;6(4):268-279

O'Connor WN., Davis JB. Jr., Geissler R., Cottrill CM., Noonan JA., Todd EP. ; Supravalvular aortic stenosis. Clinical and pathologic observations in six patients, *Arch Pathol Lab Med.* 1985 Feb;109(2):179-85

Palacios-Verdu M. G., Segura-Puimedon M, Borralleras C., Flores R., Del Campo M., Campuzano V., Pérez-Jurado L. A. ; Metabolic Abnormalities in Williams-Beuren syndrome, *J Med Genet* 2015,52:248-255

Pharmacopée Française, liste A des plantes médicinales utilisées traditionnellement (30/12/2016)

Pober B. R. ; Williams-Beuren Syndrome, *N Engl J Med* 2010;362:239-52

Sakurai T., Dorr N. P., Takahashi N., McInnes L. A., Elder G. A., Buxbaum J. D. ; Haploinsufficiency of Gtf2i, a gene deleted in Williams syndrome, leads to increases in social interactions (2011), *Autism Res.* 2011 Feb;4(1):28-39

Segura-Puimedon M., Sahún I., Velot E., Dubus P., Borralleras C., Rodrigues AJ., Valero MC., Valverde O., Sousa N., Herault Y., Dierssen M., Pérez-Jurado LA., Campuzano V. ; Heterozygous deletion of the Williams-Beuren syndrome critical interval in mice recapitulates most features of the human disorder. *Hum Mol Genet.* 2014 Dec 15;23(24):6481-94

Siomou E., Kosmeri C., Pavlou M., Vlahos A. P., Argyropoulou M. I., Siamopoulou A. ; Arterial hypertension during treatment with triptorelin in a child with Williams-Beuren syndrome, *Pediatr Nephrol.* 2014 Sep;29(9):1633-6

Stevens R. D., Tipney H. J., Wroe C. J., Oinn T. M., Senger M., Lord P. W., Goble C., Brass A., Tassabehji M. ; Exploring Williams Beuren syndrome using my grid, *Bioinformatics.* 2004 Aug 4;20 Suppl 1:i303-10

Stromme P., Bjornstad P. G., Ramstad K. ; Prevalence Estimation of Williams syndrome, *J Child Neurol.* 2002 Apr;17(4):269-71

Tassabehji M., Carette M., Wilmot C., Donnai D., Read AP., Metcalfe K. ; A transcription factor involved in skeletal muscle gene expression is deleted in patients with Williams syndrome, *Eur J Hum Genet.* 1999 Oct-Nov;7(7):737-47

Tebben P. J., Milliner D. S., Horst R. L., Harris P. C., Singh R. J., Wu Y., Foreman J. W., Chelminski P. R., Kumar R. ; Hypercalcemia, hypercalciuria, and elevated calcitriol concentrations with autosomal dominant transmission due to CTYP24A1 mutations : Effects of ketoconazole therapy, *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Mar;97(3):E423-7

Todorovski Z., Asrar S., Liu J., Mu Nar Saw N., Joshi K., Cortez M. A., Carter Snead III O., Xie W., Jia Z. ; LIMK1 Regulates long-term memory and synaptic plasticity via the transcriptional factor CREB, *Mol Cell Biol.* 2015 Apr;35(8):1316-28

Urban Z., Riazi S., Seidl T. L., Katahira J., Smoot L. B., Chitayat D., Boyd C. D., Hinek A. ; Connection Between elastin haploinsufficiency and increased cell proliferation in Patients with supraaortic stenosis and Williams-Beuren syndrome, *Am J Hum Genet.* 2002 Jul;71(1):30-44

Van Maldergem L. : FBLN-5-Cutis Laxa, *GeneReviews*[®] [Internet]2009

Yoon-Miung K., Ja Hyang C., Eungu K., Gu-Hwan K., Eul-Ju S., Beom H. L., Jin-Ho C., Han-Wook Y. ; Endocrine Dysfunctions in children with Williams-Beuren syndrome, *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2016 Mar;21(1):15-20

WEBOGRAPHIE

Les sites internet ci-dessous ont été consultés entre Septembre 2015 et Janvier 2017

<https://ghr.nlm.nih.gov/gene/ELN>

<http://bio.m2osw.com>

<http://www.williams-france.org>

<http://www.williams-sudest.fr>

<http://www.caducee.net/DossierSpecialises/gyneco-obstetrique/contraceptionhandicapes.asp>

<http://www.esen.education.fr/?id=79&a=72&cHash=eca158ea41>

<http://www.autourdeswilliams.org>

<http://www.syndromedewilliams.fr>

<http://www.sanitaire-sociale.com>

<http://www.omedit.esante-poitou-charentes.fr>

<http://www.orl-hopital-lariboisiere.com>

<http://www.sfhta.eu/>

<http://pediaconst.org>

<http://www.csp.ca>

SERMENT DE GALIEN

~~~~

Je jure, en présence des maîtres de la faculté et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

# RESUME

Le syndrome de Williams Beuren est une maladie génétique rare due à une microdélétion sur la chromosome 7q11.23. Le nombre important de gènes absents du génome de l'individu donne toute sa complexité à la pathologie. Les recherches actuelles permettent dorénavant de comprendre le rôle de plusieurs gènes et leur implication dans la maladie, et permettent de faire un lien entre l'expression d'un gène et l'apparition d'une anomalie aussi bien sur le plan physique que psychologique.

Ce syndrome associe des troubles du développement, atteint une grande partie des systèmes de l'organisme et présente un phénotype comportemental tout à fait particulier. Cette association de symptômes requiert une prise en charge multidisciplinaire dans laquelle tous les professionnels de santé doivent collaborer afin de garantir une qualité de vie au patient et à son entourage. Bien que le traitement reste pour le moment symptomatique, les recherches se poursuivent au moyen de modèles animaux en utilisant la thérapie génique afin de palier à un ou plusieurs symptômes mais l'espoir que ce syndrome puisse un jour être guéri reste pour le moment très faible.

Nous avons ainsi voulu montrer une fois de plus que le pharmacien d'officine pouvait également prendre part au parcours de soins du patient aux côtés d'autres professionnels, comme dans d'autres pathologies, au travers de conseils simples et d'un accompagnement quotidien.

*Mots clefs : syndrome de Williams-Beuren, génétique, handicap, élastine*



# RESUME

Le syndrome de Williams Beuren est une maladie génétique rare due à une microdélétion sur la chromosome 7q11.23. Le nombre important de gènes absents du génome de l'individu donne toute sa complexité à la pathologie. Les recherches actuelles permettent dorénavant de comprendre le rôle de plusieurs gènes et leur implication dans la maladie, et permettent de faire un lien entre l'expression d'un gène et l'apparition d'une anomalie aussi bien sur le plan physique que psychologique.

Ce syndrome associe des troubles du développement, atteint une grande partie des systèmes de l'organisme et présente un phénotype comportemental tout à fait particulier. Cette association de symptômes requiert une prise en charge multidisciplinaire dans laquelle tous les professionnels de santé doivent collaborer afin de garantir une qualité de vie au patient et à son entourage. Bien que le traitement reste pour le moment symptomatique, les recherches se poursuivent au moyen de modèles animaux en utilisant la thérapie génique afin de palier à un ou plusieurs symptômes mais l'espoir que ce syndrome puisse un jour être guéri reste pour le moment très faible.

Nous avons ainsi voulu montrer une fois de plus que le pharmacien d'officine pouvait également prendre part au parcours de soins du patient aux côtés d'autres professionnels, comme dans d'autres pathologies, au travers de conseils simples et d'un accompagnement quotidien.

*Mots clefs : syndrome de Williams-Beuren, génétique, handicap, élastine*