

Syndrome de Di George

1. Le syndrome de Di George (Syndrome velocardiofacial) associe une dysmorphie faciale plus ou moins marquée, une cardiopathie (atteinte des gros vaisseaux du cœur), une endocrinopathie avec hypoparathyroïdie et hypocalcémie, et pour certains patients un déficit immunitaire causé par une hypoplasie du thymus causant une baisse plus ou moins profonde des lymphocytes T (pouvant aller à l'extrême vers un DICS).

2. Mode de révélation le plus fréquent : infections aiguës et/ou chroniques des voies aériennes supérieures et inférieures.

3. En plus des complications spécifiques aux différentes composantes du DGS, des complications auto-immunes sont possibles même si relativement rares.

4. Diagnostic basé sur recherche de la microdélétion 22q11.2 et phénotypage lymphocytaire T B NK

5. Sur le plan thérapeutique : la plupart des DGS présentant un DIP n'auront pas besoin de traitement particulier. Certains auront besoin d'antibiotiques préventifs quotidiens. La substitution par immunoglobulines n'a que très exceptionnellement sa place dans le DGS. Un suivi dans un centre de compétence immunohématologie du réseau CEREDIH (voir site internet www.ceredih.fr).

6. En cas de DIP très sévère (DICS), greffe de thymus ou greffe de moelle osseuse.

7. Dépistage du DGS dans la famille.

8. Prise en charge diagnostique, thérapeutique et suivi dans un centre hospitalier compétent en immunologie-hématologie (réseau du centre de référence CEREDIH, voir site internet : www.ceredih.fr)

DÉFINITION

Le syndrome de Di George (ou syndrome velocardiofacial) est un déficit immunitaire primitif provoqué par un développement anormal du thymus qui est une glande située juste devant le cœur. Il s'ensuit une altération du nombre et de la fonction des lymphocytes (essentiellement les lymphocytes T) et dans les suites de la fonction des lymphocytes B (production des immunoglobulines).

La plupart des patients présentant un syndrome de Di George ont une petite délétion (partie manquante) d'une partie spécifique du chromosome 22 en position 22q11,2. On appelle donc aussi cette maladie « syndrome de délétion 22q11,2 ».

MANIFESTATIONS CLINIQUES

Anomalies d'apparence du visage

Les enfants affectés peuvent présenter une incurvation de la bouche vers le haut – qui peut poser des problèmes dès la naissance pour les tétées - un sous-développement du menton, une déviation des yeux vers le bas, une implantation basse des oreilles, un front bombé, une anomalie de l'ensellure nasale et des défauts du haut des lobes des oreilles, qui peuvent être implantées trop bas. Ces anomalies faciales sont très variables d'un enfant à l'autre et sont discrètes chez de nombreux enfants affectés.

Anomalies des parathyroïdes

Les enfants affectés peuvent présenter un développement insuffisant des parathyroïdes (hypoparathyroïdie) qui sont des petites glandes situées dans le cou près de la glande thyroïde (d'où leur nom). Leur fonction est de contrôler le métabolisme du calcium et du phosphore dans l'organisme. Les enfants atteints du syndrome de Di George peuvent présenter des troubles du maintien d'un taux normal de calcium dans le sang, ce qui peut entraîner des tétanies (convulsions, parfois de révélation néonatale notamment à la maternité). Dans certains cas, les parathyroïdes sont peu affectées ou normales. L'hypoparathyroïdie peut s'améliorer dans le temps.

Anomalies des gros vaisseaux du cœur

Les enfants affectés peuvent présenter diverses anomalies des gros vaisseaux du cœur. Ces anomalies impliquent essentiellement l'aorte et son origine à la sortie du cœur. Comme pour les autres anomalies du syndrome de Di George, les atteintes cardiaques varient d'un enfant à l'autre. Chez certains enfants, elles peuvent être bénignes ou absentes.

Anomalies du thymus

Le déficit immunitaire lié au DGS est causé par des anomalies de formation du thymus (glande située devant le cœur et utile pour le développement normal des lymphocytes T). Comme pour les autres anomalies du syndrome de Di George, l'atteinte des lymphocytes T varie d'un patient à l'autre. Notamment, la plupart des patients avec un DIP mineur vont voir leur immunité s'améliorer avec le temps.

Autres manifestations cliniques

Les patients atteints du syndrome de Di George peuvent occasionnellement présenter d'autres anomalies comme une fente palatine, un dysfonctionnement du palais, un retard d'acquisition du langage, des troubles de la mastication et de la déglutition. Certains patients ont aussi des troubles de l'apprentissage et souffrent d'hyperactivité. Sur le plan immunitaire, quelques patients avec DGS vont développer des complications auto-immunes (tels que l'anémie et/ou thrombopénie et/ou neutropénie auto-immunes, hépatite, polyarthrite, ...)

DIAGNOSTIC

Le diagnostic du syndrome de Di George est généralement posé sur la base des signes et symptômes présents à la naissance, dans la petite enfance ou pouvant même passer relativement inaperçu dans les premières années de la vie.

Tous les enfants avec un DGS ne vont pas nécessairement présenter de DIP.

Environ 1/3 des patients vont avoir une baisse modérée du nombre de lymphocytes T, qui s'améliore avec l'âge en général.

Seuls < 1 % des enfants vont avoir une absence complète de développement du thymus et donc une absence de lymphocytes T, ce qui correspond à un DICS (se reporter au chapitre correspondant pour le diagnostic et les traitements). Dans ce cas, il s'agit naturellement d'une urgence diagnostique et thérapeutique.

Le DGS est causé par une micro-délétion d'une petite partie du bras long du chromosome 22 (22q11.2). La plupart du temps, il s'agit d'une mutation apparaissant de novo (càd non transmise par les parents). Il s'agit d'une transmission autosomale dominante.

TRAITEMENT

Il faut traiter chaque composante du DGS de chaque patient, une évaluation fine est donc nécessaire et une prise en charge globale doit être assurée par le médecin référent.

Chaque enfant avec un DGS devrait être exploré sur le plan immunologique par un médecin référent en immunohématologie (voir réseau CEREDIH)

Le traitement peut donc comprendre :

- Un traitement hormonal (hypocalcémie – hypoparathyroïdie)
- Des médicaments pour améliorer la fonction cardiaque ou une correction chirurgicale.

De nombreux enfants présentant un syndrome de Di George ont une fonction lymphocytaire T parfaitement normale et n'ont besoin d'aucun traitement.

D'autres enfants présentent initialement une légère déficience fonctionnelle des lymphocytes T mais qui s'améliore avec l'âge. Cette amélioration spontanée et l'augmentation des performances des lymphocytes T sont associées à la croissance d'un thymus qui restera petit mais sera fonctionnel.

Se reporter au chapitre DICS en cas de DGS dit « complet » sur le plan immunitaire.

La particularité du DGS par rapport aux autres formes de SCID est la possibilité d'envisager une greffe de thymus au lieu d'une transplantation de cellules souches hématopoïétiques.

PRONOSTIC MEDICAL

L'avenir d'un enfant avec syndrome de Di George dépend du niveau de gravité des anomalies présentes. La gravité de l'atteinte cardiaque est généralement le facteur le plus déterminant. Comme mentionné plus haut, la plupart des enfants n'ont pas de déficit immunitaire ou seulement un déficit passager.

En cas de déficit grave et persistant, un traitement correcteur est nécessaire. Des complications auto-immunes sont possibles tout au long de la vie du patient. Un retard du développement psychomoteur et/ou intellectuel peut également se voir au cours du temps.

Pour plus d'informations, vous pouvez vous reporter aux recommandations présentes sur le site internet du CEREDIH (www.ceredih.fr)

Auteur Dr. Nizar Mahlaoui

(Unité d'immuno-Hématologie & Rhumatologie pédiatriques - Necker)