

Le syndrome du cri-du-chat

Auteur : Docteur Catherine Turleau¹

Date de création : mai 1998

Mise à jour : décembre 2001

Editeur scientifique : Professeur Michel Vekemans

¹Consultation de cytogénétique, Département de génétique Unité de génétique chromosomique, Hôpital Necker - Enfants Malades, 149 Rue de Sèvres, 75743 Paris Cedex 15, France.
catherine.turleau@nck.ap-hop-paris.fr

[Résumé](#)

[Mots-clés](#)

[Nom de la maladie et ses synonymes](#)

[Nom des maladies exclues](#)

[Critères diagnostiques/définition](#)

[Diagnostic différentiel](#)

[Incidence](#)

[Description clinique](#)

[Modes de prise en charge incluant les traitements](#)

[Etiologie](#)

[Méthodes de diagnostic biologique](#)

[Conseil génétique](#)

[Diagnostic prénatal](#)

[Questions non résolues et commentaires](#)

[Références](#)

Résumé

La délétion du bras court du chromosome 5, lorsqu'elle inclut une région critique située en p15.2, est responsable d'un syndrome bien caractérisé, la maladie du Cri-du-Chat. En période néo-natale, le signe le plus marquant est le cri anormal ressemblant au miaulement d'un chaton. La dysmorphie cranio-faciale caractéristique comprend une microcéphalie importante, un visage rond, lunaire, avec un écartement exagéré des yeux et un petit menton. Cette dysmorphie évolue avec l'âge, le visage devenant étroit avec un effacement des angles de la mâchoire. L'handicap mental dans la forme caractéristique est très sévère. Les malformations viscérales sont relativement rares et peu spécifiques. Le poids et la taille restent inférieurs à la normale. La taille de la délétion est variable. Un remaniement chromosomique parental est retrouvé dans 12% des cas. Le recours à la technique FISH (hybridation in situ en fluorescence) avec une sonde spécifique peut aider au diagnostic. Les délétions du bras court n'impliquant pas la région p15.2 donnent un tableau clinique différent.

Mots-clés

délétion 5p, cri anormal, dysmorphie craniofaciale, retard mental

Nom de la maladie et ses synonymes

Maladie du cri-du-chat,

Syndrome du cri-du-chat

Délétion du bras court du chromosome 5, 5p-

Nom des maladies exclues

Délétions du bras court du 5 n'incluant pas la région critique.

Critères diagnostiques/définition

Les critères diagnostiques sont cliniques : cri caractéristique, microcéphalie, hypertélorisme, épicanthus, hypotonie, retard de croissance, retard mental sévère et biologiques : délétion chromosomique de taille variable, incluant la partie médiane de la bande 5p15 (région critique).

Diagnostic différentiel

La majorité des délétions du bras court du 5 ont pour conséquence une maladie du cri-du-chat. Il existe cependant des délétions qui n'incluent pas la région critique et qui donnent des tableaux cliniques différents, de gravité variable. Elles sont globalement de meilleur diagnostic.

Incidence

L'incidence dans la population générale est de 1/20 000 à 1/50 000, ce qui est en fait une des délétions chromosomiques les plus fréquentes. La prévalence chez les sujets retardés mentaux avec un quotient intellectuel inférieur à 50 serait de l'ordre de 1/350.

Description clinique

Le poids de naissance est inférieur à la moyenne dans 90% des cas, malgré une durée pratiquement normale de grossesse. L'effet sur la taille est moins marqué. Plus de la moitié des nouveaux-nés ont un périmètre crânien inférieur au 10ème percentile. Des troubles respiratoires et d'alimentation sont communs en période néonatale.

Le signe le plus remarquable est celui qui a donné son nom à la maladie : un cri monotone, aigu et plaintif, rappelant le miaulement d'un chaton. Ce cri est présent au cours des premières semaines de vie, et se modifie par la suite. L'aspect du visage est très évocateur. Il évolue avec l'âge. Chez le nourrisson, le crâne anormalement petit (microcéphalie), le visage lunaire, l'écartement anormal des yeux (hypertélorisme) et le petit menton (micrognathie) sont des signes cliniques évocateurs. La racine du nez est très large et plate. Il existe fréquemment un repli cutané au bord interne de la paupière (épicanthus), et un strabisme. Avec l'âge, le visage devient long et mince avec des angles de la mâchoire effacés. L'hypertélorisme et l'épicanthus s'atténuent, et la racine du nez devient saillante. Les dents sont souvent mal implantées, avec malocclusion, elles présentent fréquemment des caries. L'hypotonie est constante en période néonatale et dans la petite enfance, mais disparaît ensuite. Elle peut être remplacée par une hypertonie avec réflexes vifs et démarche spastique. Les acquisitions sont retardées, la position assise est acquise après 2 ans et la marche autonome rarement avant 4 ans. Les troubles de la coordination sont constants. Le langage reste le plus souvent réduit à quelques mots, ou inexistant. Le retard mental est évident dès les premiers mois. Il est sévère à profond, sauf rares exceptions. Le poids, la taille et le périmètre crânien restent inférieurs à la moyenne.

Il peut exister des malformations mineures, accessibles au traitement médical ou chirurgical, telles que strabisme, malocclusion dentaire, reflux gastro-oesophagien, pieds-bots, hernie inguinale, fentes labiale ou palatine, luxation de hanche. Les problèmes médicaux les plus fréquents au cours de l'enfance sont les infections des voies respiratoires supérieures, les otites moyennes, une constipation sévère et l'hyperactivité avec auto-stimulation. Les scolioses sont relativement fréquentes au-dessus de 8 ans. Les malformations viscérales graves sont rares, et s'observent le plus souvent en cas de translocation déséquilibrée. Il s'agit surtout de cardiopathies et d'anomalies du tube digestif. En dehors de ces malformations, la mortalité est faible et la majorité des enfants atteignent l'âge adulte.

Modes de prise en charge incluant les traitements

Le traitement est fonction des différents symptômes. La prise en charge des troubles psycho-moteurs, et plus particulièrement la stimulation précoce de la communication et du langage a amélioré le pronostic de façon significative.

Etiologie

La majorité des délétions responsables de la maladie du cri-du-chat surviennent *de novo*, probablement au cours de la gamétogenèse. Il n'existe pas de facteur causal connu. L'âge parental moyen n'est pas augmenté. Dans 10 à 15% des cas, le chromosome anormal est transmis par l'un des parents, porteur d'une translocation équilibrée impliquant le 5 et un autre chromosome, ou, plus rarement, d'une inversion péricentrique du 5, ou d'une mosaïque parentale.

Méthodes de diagnostic biologique

Le caryotype métaphasique en bandes R et/ou G permet dans la majorité des cas de confirmer le diagnostic clinique. La délétion est de taille variable, allant de la totalité du bras court à la seule bande p15.2. Elle est habituellement présente dans toutes les cellules, bien que quelques cas de mosaïque soient connus. Des anneaux et des translocations non équilibrées *de novo* ont également été rapportés.

Dans quelques cas, un caryotype prométaphasique et/ou une étude par FISH avec une sonde spécifique de la région seront nécessaires pour identifier une très courte délétion, ou pour analyser plus précisément une délétion du bras court du 5 s'accompagnant d'un tableau clinique inhabituel.

Conseil génétique

Il n'existe pas d'exemple connu de transmission directe. Le risque théorique de transmission de l'anomalie est de 50% pour chaque grossesse d'un couple dont l'un des conjoints est atteint.

Pour les frères et sœurs, l'étude du caryotype des parents est indispensable pour estimer le risque de récurrence de l'anomalie lors d'une grossesse suivante. Ce risque est faible, sauf s'il existe une anomalie chez l'un des parents. Dans ce cas, le risque de récurrence est important, mais dépend de la nature de l'anomalie. Dans le cas d'une translocation, ce risque est d'environ 15 à 25%.

Diagnostic prénatal

Le diagnostic prénatal par l'étude du caryotype foetal est possible.

Questions non résolues et commentaires

Les outils moléculaires ont permis de définir très précisément les limites d'un certain nombre de délétions du bras court du chromosome 5 et de les comparer aux signes cliniques observés chez les patients. Ces résultats permettent d'expliquer la dissociation parfois observée entre les différents éléments du syndrome, en particulier le cri, pour lequel la zone critique a pu être individualisée.

La région critique pour la maladie du cri-du-chat (CDCCR), à l'exception du cri, est une région d'environ 2Mb située en 5p15.2, ami-> la taille moyenne des délétions est de 5 à 40 Mb, et englobe largement cette bande. Le retard mental et la croissance sont en partie fonction de la taille de la délétion.

Malgré ces avancées remarquables, il reste encore très difficile de donner un pronostic individuel précis dans les délétions du bras court du chromosome 5, car des sujets porteurs de délétions apparemment identiques peuvent avoir des phénotypes différents.

Références

Lejeune J, Lafourcade J, Berger R, Vialatte J, Boeswillwald M, Seringe P, Turpin R. Trois cas de délétion du bras court d'un chromosome 5. CR Acad Sc Paris 257: 3098-3102, 1963

Breg WR, Steele MW, Miller OJ, Warburton D, DeCapoa A, Allderice PW. The cri-du-chat syndrome in adolescents and adults: clinical finding in 13 older patients with partial deletion of the short arm of chromosome No. 5(5p-). J Pediatr.77 : 782-791, 1970

Nieburh E. The cri-du-chat syndrome : Epidemiology, cytogenetics and clinical features. Hum Genet 44 : 227-275, 1978.

Grouchy J de, Turleau C. Atlas des maladies chromosomiques. Paris, Expansion Scientifique Française, 1982, p80.

Wilkins LE, Brown JA, Wolf B. Psychomotor development in 65 home-reared children with cri-du-chat syndrome. J Pediatr 97 : 401-405, 1981.

Wilkins LE, Brown JA, Nance WE, Wolf B. Clinical heterogeneity in 80 home-reared children with cri-du-chat syndrome. J Pediatr 102: 528-533, 1982.

Carlin ME. The improved prognosis in cri-du-chat (5p-) syndrome. In : Fraser WI (ed.) Proceedings of the 8th Congress of the International Association for the Scientific Study of Mental Deficiency. Blackwell, Edimburgh, 1990.

Baccichetti C, Lenzini E, Artifoni L, Caufin D, Marangoni P. Terminal deletion of the short arm of chromosome 5. Clin Genet 34 : 219-223, 1988.

Overhauser J, Huang X, Gersh M, Wilson W, Mc Mahon J, Bentsson U, Rojas *et al*. Molecular and phenotypic mapping of the short arm of chromosome 5 : sublocalization of the critical region for the cri-du-chat syndrome. Hum Mol Genet 3 : 247-252, 1994.

Gersh M, Goodart A, Pasztor LM, Harris DJ, Weiss L, Overhauser J. Evidence for a distinct region causing a cat-like cry in patients with 5p deletions. Am J Hum Genet 56 : 1404-1410, 1995.

Church DM, Bengtsson U, Nielsen KV, Wasmuth JJ, Niebhr. Molecular definition of deletions of different segments of distal 5p that result in distinct phenotypic features. Am J Hum Genet 56 : 1162-1172, 1995.

Cerruti Mainardi P, Perfumo C, Cali A, Coucourde G, Pastore G, Cavani S, Zara F, Overhauser J, Pierluigi M, Dagna Bricarelli F. Clinical and molecular characterisation of 80 patients with 5p deletion : genotype-phenotype correlation. J Med Genet 38:151-158, 2001.