

Le syndrome de Williams

Syndrome de Williams-Beuren

[La maladie](#)

[Le diagnostic](#)

[Les aspects génétiques](#)

[Le traitement, la prise en charge, la prévention](#)

[Vivre avec](#)

[En savoir plus](#)

Madame, Monsieur

Cette fiche est destinée à vous informer sur le syndrome de Williams. Elle ne se substitue pas à une consultation médicale. Elle a pour but de favoriser le dialogue avec votre médecin. N'hésitez pas à lui faire préciser les points qui ne vous paraîtraient pas suffisamment clairs et à demander des informations supplémentaires sur votre cas particulier. En effet, certaines informations contenues dans cette fiche peuvent ne pas être adaptées à votre cas : il faut se rappeler que chaque patient est particulier. Seul le médecin peut donner une information individualisée et adaptée.

La maladie

● Qu'est-ce que le syndrome de Williams ?

Le syndrome de Williams dans sa forme complète, associe des traits particuliers du visage, une malformation cardiaque, une déficience intellectuelle, un comportement caractéristique et plus rarement, une augmentation du taux de calcium dans le sang chez le nouveau-né (hypercalcémie néonatale). C'est une anomalie du développement embryonnaire d'origine génétique liée à la perte d'un petit morceau (microdélétion) du chromosome 7. Aussi appelé syndrome de Williams-Beuren, il a été décrit en 1961.

● Combien de personnes sont atteintes de la maladie ?

La prévalence de la maladie (nombre de personnes atteintes dans une population à un moment donné) est d'environ 1 cas pour 10 000 naissances, voire 1 cas sur 7500 pour certains auteurs. Ce chiffre estimé auparavant à 1 sur 25 000, a donc été revu à la hausse car la maladie est mieux diagnostiquée actuellement.

● Qui peut en être atteint ? Est-elle présente partout en France et dans le monde ?

Cette affection touche également les personnes des deux sexes, quelque soit leur origine géographique.

● Quelles sont les causes de la maladie ?

Le syndrome de Williams est lié à la perte d'un petit morceau (microdélétion) du bras long du chromosome 7, dans la région 7q11.23. Cette microdélétion est retrouvée chez 98% des malades. Elle est de taille relativement constante d'un malade à l'autre et elle contient plusieurs gènes. On parle donc d'un syndrome des gènes contigus puisque l'affection est liée à la perte de plusieurs gènes situés les uns à côté des autres. Les gènes perdus, identifiés à ce jour (environ 25), sont entre autres, le gène de l'élastine (*ELN*), le gène LIMKinase

(*LIMK1*), le gène de la syntaxine 1A (*STX1A*) et le gène *GTF21*. Dans quelques rares cas, le morceau perdu est de plus petite taille et les signes de la maladie peuvent alors être atténués. Le plus souvent, cette microdélétion est de survenue accidentelle et les parents sont indemnes de toute anomalie chromosomique.

● Est-elle contagieuse ?

Non, les maladies génétiques ne sont pas contagieuses.

● Quelles en sont les manifestations ?

Le syndrome de Williams associe différentes atteintes :

Des traits du visage un peu particuliers sont présents dans plus de 90% des cas. Les médecins parlent de dysmorphie faciale qui leur évoque un « faciès d'elfe ». Ce terme qui n'apporte pas grand-chose est parfois ressenti comme péjoratif par les familles et est de moins en moins employé. Les signes les plus caractéristiques de la dysmorphie sont le grand front, les joues pleines, la grande bouche avec une lèvre inférieure tombante, la pointe du nez renflée (bulbeuse) et le développement insuffisant des os des pommettes (hypoplasie malaire). On peut aussi noter un gonflement autour des yeux (œdème périorbitaire), un strabisme et un iris particulier avec un motif remarquable en forme d'étoile (iris stellaire). L'aspect du visage varie au cours de la vie. Les nouveaux nés ont souvent un visage aux joues pleines avec un profil un peu plat, alors que les enfants et les adultes ont habituellement un visage allongé et mince ainsi qu'un long cou. La dysmorphie est peu caractéristique à la naissance et devient plus évocatrice dans la petite enfance surtout entre 18 mois et 8 ans.

Une malformation cardiaque (cardiopathie) est présente dans 70% des cas. Celle-ci consiste le plus souvent en un rétrécissement (sténose) de l'aorte à la sortie du cœur (sténose supra-valvulaire) ou en une sténose des artères pulmonaires périphériques. Ces anomalies peuvent être révélées par un souffle à l'auscultation cardio-pulmonaire. Le diagnostic est confirmé par échocardiographie. Plus rarement, on peut observer un prolapsus (chute) de la valve mitrale. Une hypertension artérielle secondaire à un rétrécissement progressif de l'artère rénale se développe souvent à l'âge adulte.

Un déficit intellectuel est présent dans la majorité des cas. Il s'agit d'une déficience intellectuelle moyenne avec un quotient intellectuel aux alentours de 60. Il existe une discordance entre les capacités verbales et cognitives. L'acquisition verbale, bien qu'un peu retardée est relativement correcte. Aussi ce bon niveau de langage associé à la grande sociabilité donnent l'impression que l'enfant a plus de capacités qu'il n'en a réellement. Beaucoup ont, en fait, tendance à bavarder de façon incessante et assez superficielle en employant des phrases stéréotypées et des clichés. Assez souvent la compréhension est moins bonne que l'expression. Par ailleurs, il existe un déficit assez net des fonctions visuo-spatiales (déficit en particulier des repères dans l'espace) et de la coordination motrice globale et fine. Ces enfants acquièrent plus tardivement que les autres la station assise et la marche. Ils ont des difficultés à faire du vélo, à utiliser des ciseaux et à tenir un crayon. Ce déficit des fonctions visuo-spatiales et de la coordination motrice est à l'origine de difficultés dès le début de la scolarité, en particulier dans l'apprentissage du graphisme et des mathématiques.

Le profil comportemental est très caractéristique. Ils deviennent des enfants hyperactifs. Ils ont du mal à rester assis et à se concentrer sur leurs tâches alors qu'ils peuvent être

obnubilés et absorbés très longtemps par certains objets (voitures, gadgets...), par certains événements (maladies, catastrophes...) ou par certaines personnes. Ils ont un contact social trop facile et trop familier, surtout avec les adultes, alors qu'ils peuvent avoir des difficultés à se faire des amis de leur âge. Ils sont excessivement anxieux. Ils peuvent être agressifs et avoir des problèmes de sommeil. Ils sont effrayés par la hauteur et les surfaces inégales. Enfin, ils sont très sensibles au bruit et à la musique.

Une augmentation du calcium dans le sang (hypercalcémie) sans cause (idiopathique), est présente à la naissance dans environ 10% des cas. Elle peut être responsable chez le nourrisson de vomissements, de difficultés alimentaires et d'une constipation. Si elle persiste à l'âge adulte elle peut être à l'origine de dépôts de calcium dans le tissu rénal (néphrocalcinose).

Enfin plus rarement, on peut observer d'autres manifestations comme un retard de croissance staturale, une raucité de la voix, une hypothyroïdie (insuffisance d'hormones secrétées par la glande thyroïde), des anomalies dentaires (dents de petite taille, retard d'éruption), une cyphoscoliose (déviation de la colonne vertébrale), des hernies inguinales ou ombilicale, une déformation du gros orteil (hallux valgus).

● Comment expliquer les symptômes ?

L'anomalie de l'élastine (gène *ELN*) est sans doute à l'origine des anomalies du tissu de soutien (tissu conjonctif) et en particulier des anomalies vasculaires. *LIMK1* semble intervenir dans les anomalies de repère dans l'espace. La syntaxine 1A est une protéine spécifique du cerveau qui joue un rôle au niveau de certaines substances qui transmettent l'information entre les neurones (neurotransmetteurs). *GTF2I* code pour une protéine dont l'absence a un rôle négatif sur le quotient intellectuel.

● Quelle est son évolution ?

Sur le plan cardiaque, la sténose supra-valvulaire de l'aorte est souvent évolutive et peut nécessiter une intervention chirurgicale. La sténose des artères pulmonaires périphériques est volontiers présente dans la petite enfance mais évolue en général favorablement dans le temps. Les autres complications possibles comme la sténose de l'artère rénale ou l'hypertension artérielle peuvent s'aggraver progressivement.

L'hypercalcémie idiopathique du nouveau-né disparaît habituellement pendant l'enfance mais des anomalies du métabolisme du calcium et de la vitamine D peuvent persister. L'augmentation fréquente du taux de calcium dans les urines (hypercalciurie) favorise la néphrocalcinose.

La croissance staturale est souvent ralentie et la taille se situe environ à 70% de la normale.

La puberté survient souvent plus précocement que dans le reste de la population mais les vraies pubertés précoces sont rares.

Une hypothyroïdie peut se développer.

La déficience intellectuelle ne s'aggrave pas avec l'âge. A l'âge adulte, l'hyperactivité a tendance à diminuer mais l'attention limitée persiste et reste souvent un problème. La difficulté à établir et à maintenir des relations amicales avec des personnes du même âge devient encore plus apparente et peut être source de frustration.

Le diagnostic

● Comment fait-on le diagnostic de cette maladie ? En quoi consistent les tests diagnostiques ?

Le diagnostic de ce syndrome est en premier lieu évoqué sur les manifestations physiques. A la naissance, le diagnostic peut être porté sur l'association d'une cardiopathie à type de sténose supra-valvulaire de l'aorte ou de sténose des artères pulmonaires et d'une hypercalcémie. A cet âge, la dysmorphie est souvent peu caractéristique. En revanche, dans les cas où il n'y a ni cardiopathie ni hypercalcémie, le diagnostic à cet âge est difficile. Plus tard, dans la petite enfance, le déficit intellectuel et la dysmorphie sont les éléments essentiels pour faire le diagnostic.

Ce diagnostic est ensuite confirmé dans 95% des cas par la mise en évidence de l'anomalie génétique, à savoir la microdélétion du chromosome 7 en 7q11.23. Cette anomalie n'est pas visible sur un caryotype (examen des chromosomes) standard. Il faut recourir à des techniques permettant de visualiser des anomalies très petites, comme l'hybridation in situ ou FISH (identification de séquences d'acides nucléiques par des sondes complémentaires marquées par des substances fluorescentes).

● Peut-on confondre cette maladie avec d'autres ? Lesquelles ?

Les seuls cas posant problème sont ceux où l'on ne met pas en évidence l'anomalie génétique. En effet, dans cette situation on ne peut exclure totalement le syndrome de Williams mais il faut quand même rechercher les autres causes de déficit intellectuel. Il faut éliminer les autres syndromes comportant un retard de développement intellectuel, une petite taille, une dysmorphie faciale et une cardiopathie congénitale comme le syndrome de Noonan, la microdélétion 22q11, le syndrome de Smith-Magenis, le syndrome de Kabuki et la foetopathie alcoolique. Enfin, la présence isolée d'une sténose aortique supra-valvulaire n'est pas suffisante pour porter le diagnostic de syndrome de Williams.

Les aspects génétiques

● Quels sont les risques de transmission aux enfants ?

Le plus souvent, le syndrome de Williams est sporadique, ce qui signifie qu'il n'y a qu'une personne atteinte par famille. L'anomalie est de survenue accidentelle et il n'y a pratiquement pas de risque de récurrence pour un couple ayant déjà eu un enfant atteint, bien qu'on ne puisse jamais exclure complètement l'existence d'une mosaïque germinale. Dans ces situations, les parents sont indemnes de la maladie mais l'un des deux est porteur de l'anomalie génétique dans certaines de ses cellules reproductives (ovocytes ou spermatozoïdes). Les gonades (ovaires ou testicules) possèdent alors une double population cellulaire, certaines cellules étant porteuses de l'anomalie génétique alors que d'autres ne le sont pas : c'est ce qu'on appelle une mosaïque ou mosaïcisme. La maladie peut alors réapparaître chez un deuxième enfant de la fratrie alors que l'absence d'antécédent familial était en faveur d'une anomalie accidentelle. Enfin, bien que rares, d'authentiques cas familiaux ont été décrits. Aussi, quand un couple a eu un enfant atteint, il convient de s'assurer qu'aucun des conjoints ne présente de signe clinique mineur et de vérifier l'absence d'anomalie sur le chromosome 7. Si tel était le cas, le risque de récurrence serait de 1 sur 2. C'est pourquoi,

il faut consulter dans un centre de génétique médicale pour une évaluation précise du risque et la prescription des analyses chromosomiques et/ou moléculaires appropriées. En effet, l'identification de l'anomalie en cause permet de délivrer un conseil génétique et de discuter de l'éventualité d'un diagnostic prénatal.

● **Peut-on faire un diagnostic prénatal ?**

Oui, le diagnostic prénatal est techniquement possible par recherche de la microdélétion sur les villosités chorales (constituants du trophoblaste qui proviennent uniquement du fœtus) après biopsie de trophoblaste (le tissu embryonnaire à l'origine du placenta) à 12 semaines d'aménorrhée ou sur les cellules amniotiques prélevées par amniocentèse (ponction du liquide qui entoure le fœtus) à 16 semaines. Ces examens peuvent entraîner une fausse couche dans environ 1% des cas. Ce diagnostic prénatal est particulièrement indiqué si l'un des deux parents est porteur de la microdélétion. Dans les autres cas, les couples ayant déjà un enfant atteint doivent évaluer le risque de fausse couche, au regard du risque très faible de récurrence chez un autre enfant, au cours d'une consultation de conseil génétique. Dans ces cas de faible risque de récurrence, il est préférable de réaliser le diagnostic prénatal sur les cellules amniotiques, en raison du risque plus faible de fausse-couche.

● **Quels sont les risques pour les autres membres de la famille ?**

Cette affection est habituellement sporadique et il n'y a alors aucun risque pour les autres membres de la famille.

Le traitement, la prise en charge, la prévention

● **Existe-t-il un traitement pour cette pathologie ?**

Non, il n'existe aucun traitement curatif pour le syndrome de Williams, permettant de guérir complètement cette affection. Cependant certaines manifestations de la maladie sont accessibles à un traitement.

● **Quelles sont les autres modalités de traitement de cette maladie ?**

- Les mesures thérapeutiques visent surtout la cardiopathie. Il faut mettre en place une surveillance au long cours afin de dépister notamment les sténoses artérielles. Un traitement médical doit être mis en place en cas d'hypertension artérielle. Enfin, une intervention chirurgicale peut s'avérer nécessaire en cas de sténose aortique supra-valvulaire ou de sténose d'une artère rénale.

- L'hypercalcémie doit être surveillée de près par dosage régulier du calcium dans le sang et les urines. En cas d'hypercalcémie, il faut faire intervenir une diététicienne afin de surveiller les apports en calcium et en vitamine D. Si l'hypercalcémie est résistante aux mesures diététiques, on peut instituer un traitement par corticoïdes oraux. Enfin, une surveillance par un néphrologue est nécessaire en cas d'hypercalcémie ou d'hypercalciurie à cause du risque de néphrocalcinose.

- Il faut aussi prendre en charge le strabisme et les éventuels troubles visuels, les anomalies dentaires, les troubles alimentaires de l'enfance...

- Enfin, la prise en charge médico-éducative est primordiale afin que chaque enfant puisse développer au mieux toutes ses potentialités. Des rééducations à type d'orthophonie, de kinésithérapie et de psychomotricité sont souvent d'une grande aide pour ces enfants.

● **Un soutien psychologique serait-il souhaitable ?**

Oui, bien sûr. Ce soutien est nécessaire à l'enfant pour l'aider à surmonter ses difficultés et également à la famille, parents et frères et sœurs.

● **Comment faire suivre son enfant ?**

Au moment du diagnostic, une consultation auprès d'un médecin généticien clinicien est nécessaire. Ce spécialiste, qui connaît bien les anomalies du développement, pourra donner toutes les informations nécessaires aux parents et les renseigner notamment sur le mode de transmission. Par la suite, le suivi médical pourra être assuré par un pédiatre qui assurera la coordination nécessaire entre les différents spécialistes. On peut conseiller une consultation auprès d'un endocrinologue avant l'âge de 10 ans à cause de la fréquence de la puberté précoce.

Vivre avec

● **Quelles sont les conséquences de la maladie sur la vie familiale, professionnelle, sociale, scolaire, sportive ?**

Les enfants ayant un syndrome de Williams ont très souvent des difficultés scolaires dès l'école maternelle. Ils pourront néanmoins le plus souvent être intégrés dans une classe normale à ce moment là. En revanche, l'intégration scolaire en cycle primaire ordinaire est souvent très difficile. En France, ces enfants pourront alors être orientés soit vers les classes d'intégration scolaire (CLIS) de l'Education Nationale, soit vers les instituts médico-éducatifs (IME) de l'éducation spécialisée. Cependant, certains enfants parviennent à suivre une scolarité en milieu scolaire ordinaire après l'école maternelle, à condition d'être accompagnés par une auxiliaire de vie scolaire, attribuée par la commission départementale d'éducation spéciale après évaluation de la situation et des besoins de l'élève. A l'âge adulte, la plupart des malades ne peuvent être totalement autonomes. Cependant beaucoup arrivent à travailler en centre d'aide par le travail (CAT).

● ● ● **En savoir plus**

● **Où en est la recherche ?**

Sur le plan génétique, la caractérisation des gènes de la région située au niveau de la microdélétion se poursuit. Une bonne connaissance de ces gènes permettra de mieux comprendre les mécanismes de l'affection. De la même façon, les études faites sur l'élastine contribue à mieux connaître les anomalies artérielles.

● **Comment entrer en relation avec d'autres malades atteints de la même maladie ?**

En contactant les associations de malades consacrées à cette maladie. Vous trouverez leurs

coordonnées en appelant **Maladies Rares Info Services** au 0 810 63 19 20 (Numéro azur, prix d'un appel local) ou sur le site **Orphanet** (www.orpha.net) .

● Les prestations sociales en France

En France, les personnes, enfants ou adultes, ayant un syndrome de Williams peuvent bénéficier d'une prise en charge à 100% par la Sécurité Sociale en ce qui concerne le remboursement des frais médicaux. Les familles peuvent obtenir une allocation d'éducation spéciale pour les enfants atteints en faisant une demande auprès de la Commission Départementale d'Éducation Spéciale (CDES). Les adultes ont la possibilité d'obtenir une allocation d'adulte handicapé en faisant un dossier auprès de la Commission Technique d'Orientation et de Reclassement Professionnel (COTOREP). Suivant leur état, une allocation compensatrice pour tierce personne peut aussi être allouée aux malades. Enfin, une carte d'invalidité permet aux personnes handicapées majeures ou mineures dont le taux d'incapacité dépasse 80%, ce qui peut être le cas pour le syndrome de Williams, de bénéficier de certains avantages fiscaux ou de transports. L'orientation vers les établissements spécialisés est également sous le contrôle de la CDES ou de la COTOREP selon l'âge de la personne concernée.

POUR OBTENIR D'AUTRES INFORMATIONS SUR CETTE MALADIE

CONTACTEZ

Maladies Rares Info Services au 0 810 63 19 20
numéro azur, prix d'une communication locale

OU CONSULTEZ ORPHANET www.orpha.net

CE DOCUMENT A ÉTÉ RÉALISÉ PAR :

orphanet

Maladies Rares
Info Services

0 810 63 19 20

N° Azur, prix appel local

AVEC LA COLLABORATION DE :

Pr Brigitte Gilbert-Dussardier

Service de génétique médicale affilié au Centre
Labellisé pour les Anomalies de Développement
d'origine Génétique de l'Ouest (CL-ADEGO), CHU de
Poitiers

Dr Christine Deruelle

Institut de Neurosciences Physiologiques et Cogni-
tives de la Méditerranée, Marseille

Association Autour des Williams



autour des williams
www.autourdeswilliams.org

Association Française du Syndrome
de Williams et Beuren



Association Française des
Conseillers en Génétique



WILLIAMS-FRANCE