

Le syndrome de Williams

Auteur : Docteur Brigitte Gilbert¹

Date de création : février 1997

Mise à jour : avril 2002

Editeur scientifique : Professeur Didier Lacombe

¹Consultation de génétique, Service de génétique médicale, CHU de Poitiers Hôpital Jean Bernard, Rue de la Milétrie BP 577, 86021 Poitiers Cedex, France. b.gilbert@chu-poitiers.fr

[Résumé](#)

[Mots-clés](#)

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

[Critères diagnostiques / définition](#)

[Diagnostic différentiel](#)

[Incidence](#)

[Description clinique](#)

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

[Etiologie](#)

[Méthodes de diagnostic](#)

[Conseil génétique](#)

[Diagnostic prénatal](#)

[Questions non résolues et commentaires](#)

[Références](#)

Résumé

Le syndrome de Williams est une anomalie du développement associant une dysmorphie du visage, une cardiopathie (70 % des cas), un retard mental (quotient intellectuel entre 55 et 60), et un comportement très spécifique. Il est dû à une micro-délétion au niveau du chromosome 7 en 7q11.23. Les signes les plus caractéristiques sont le grand front, les joues pleines, la grande bouche avec lèvre inférieure éversée, la pointe du nez bulbeuse et l'hypoplasie malaire. Les malformations cardiaques les plus fréquentes sont la sténose valvulaire supra-aortique (SVAV) et la sténose pulmonaire périphérique. En général, le diagnostic de ce syndrome est aisé, et son incidence est estimée à 1/25 000 naissances. La grande majorité des cas sont sporadiques. Le seul traitement purement médical concerne la surveillance et le traitement de la cardiopathie qui peut nécessiter un geste chirurgical. A l'heure actuelle, 16 gènes ont été identifiés dans la zone délétée, dont les plus importants sont ELN (gène de l'élastine) impliqué dans la dysmorphie et les anomalies vasculaires, LIMK1 impliqué dans les anomalies de repère dans l'espace et STX1A (syntaxine).

Mots-clés

dysmorphie faciale, cardiopathie, retard mental, microdélétion 7q11.23

Nom de la maladie et de ses synonymes

Syndrome de Williams

Syndrome de Williams-Beuren.

Critères diagnostiques / définition

Le syndrome de Williams est une anomalie du développement associant:

- une dysmorphie du visage avec un "faciès d'elfe" (cf description clinique ci-dessous);

- une cardiopathie dans 70% des cas; le plus souvent une sténose aortique supra-valvulaire (SVAV) ou une sténose pulmonaire périphérique;
- un retard mental (quotient intellectuel entre 55 et 60);
- un comportement très spécifique (sensibilité au bruit, à la musique; grande sociabilité).

Le diagnostic peut être confirmé dans 95% des cas par la mise en évidence d'une micro-délétion au niveau du chromosome 7 en 7q11.23.

Diagnostic différentiel

Le syndrome de Williams est très homogène et le diagnostic est assez aisé lorsque tous les éléments du syndrome sont présents, en particulier la cardiopathie. En l'absence de celle-ci, l'association de la dysmorphie caractéristique, du retard mental et du comportement très spécifique peuvent permettre de poser le diagnostic. La mise en évidence de la micro-délétion viendra le confirmer. Dans les cas où celle-ci ne peut être mise en évidence par les méthodes actuelles, le syndrome de Williams ne peut être exclu de manière définitive, mais il faut rechercher les autres causes de retard mental sans qu'il y ait de diagnostic différentiel précis à proposer. Quelques publications récentes font état de formes partielles, moins graves, en particulier sur le plan intellectuel, mais ces données restent à préciser. La présence isolée d'une SVAV ne permet pas de porter le diagnostic de syndrome de Williams. Il existe des formes familiales de SVAV à transmission autosomique dominante pour lesquelles a été mise en évidence dans 3 familles une mutation du gène de l'élastine et non une délétion. Dans ces formes, les autres éléments du syndrome ne sont pas retrouvés.

Incidence

Elle est estimée à 1/25 000 naissances.

Description clinique

La dysmorphie faciale montre un grand front, un oedème péri-orbitaire, un strabisme, un iris stellaire, une hypoplasie malaire, des joues pleines, une lèvre inférieure éversée, un long philtrum, une grande bouche, une pointe du nez bulbeuse. Les signes les plus caractéristiques sont le grand front, les joues pleines, la grande bouche avec lèvre inférieure éversée, la pointe du nez bulbeuse et l'hypoplasie malaire. Les malformations cardiaques les plus fréquentes sont la sténose valvulaire supra-aortique (SVAV) et la sténose pulmonaire périphérique. Ces cardiopathies peuvent être dépistées par la présence d'un souffle à l'examen systématique. Elles peuvent être mises en évidence par une échocardiographie. La présence de telles malformations à la naissance doit faire évoquer le diagnostic de syndrome de Williams et faire rechercher les autres éléments du syndrome.

Le retard mental se traduit par un quotient intellectuel variant entre 55 et 60. Le profil cognitif est très spécifique avec discordance entre une acquisition verbale correcte bien que

retardée et un déficit des fonctions de perception en particulier des repères dans l'espace à l'origine de difficultés scolaires dès les classes de maternelle. C'est la raison pour laquelle le diagnostic est le plus souvent posé entre 3 et 6 ans à l'occasion de ces difficultés scolaires. Ces enfants ne peuvent suivre une scolarité normale à partir du cycle primaire.

À l'âge adulte les sujets ne peuvent être complètement autonomes. La plupart sont en centres d'aide par le travail. Le comportement est tout à fait particulier, ce qui permet de différencier ce syndrome des autres retards mentaux. Il s'agit d'enfants très volubiles, allant très facilement vers les personnes étrangères. Ils présentent une grande sensibilité à la musique et au bruit.

Une hypercalcémie idiopathique néonatale peut être associée dans moins de 10% des cas, responsable de vomissements, de difficultés alimentaires, de constipation et si elle persiste à l'âge adulte de néphrocalcinose. On peut retrouver avec une moindre fréquence un retard de croissance, une voix rauque, des anomalies dentaires de type hypoplasie ou retard d'éruption, une cyphoscoliose, un long cou, des hernies inguinales ou ombilicale, un hallux valgus.

Modes de prise en charge incluant les traitements

Le seul traitement purement médical concerne la surveillance et le traitement de la cardiopathie qui peut nécessiter un geste chirurgical. La prise en charge doit être principalement de type éducatif : psychomotricité, orthophonie, orientation scolaire.

Etiologie

L'anomalie génétique en cause est une microdélétion de 1,6 mégabases en 7q11.23. Cette délétion est de taille relativement homogène, elle est secondaire à un misappariement entre séquences homologues situées de part et d'autre de la région délétée. Il s'agit d'un syndrome des gènes contigus puisqu'à l'heure actuelle 16 gènes ont été identifiés dans la zone délétée. Les gènes les mieux connus sont le gène de l'élastine (ELN), le gène LIMKinase (LIMK1) et le gène de la syntaxine 1A (STX1A). De rares formes partielles de syndrome de Williams ont été rapportées avec une symptomatologie atténuée (trouble de repère dans l'espace sans véritable retard intellectuel et dysmorphie atténuée). Ces formes partielles semblent corrélées à des délétions plus petites.

L'anomalie de l'élastine (gène ELN) est vraisemblablement impliquée dans les

anomalies vasculaires et la dysmorphie mais n'intervient pas dans le retard mental. LIMK1 code pour une protéine kinase exprimée dans le cerveau et semble intervenir dans les anomalies de repère dans l'espace que présentent ces enfants. La syntaxine 1A est une protéine spécifique du cerveau, essentielle au relargage de neurotransmetteurs par les vésicules synaptiques. Les autres gènes codent pour des facteurs de transcription, des récepteurs. La fonction de certains d'entre eux n'est pas encore connue.

Méthodes de diagnostic

Le diagnostic est évoqué devant l'association des différents éléments du syndrome; il peut être difficile à poser en cas de forme partielle. Il n'existe pas de moyen biochimique de le confirmer le diagnostic puisqu'il repose sur la mise en évidence de la microdélétion en 7q11.23 par hybridation in situ (FISH). L'étude des microsatellites de la région peut également confirmer le diagnostic en montrant une perte allélique. Cette deuxième méthode est néanmoins moins sensible (25% de faux négatifs) et nécessite de faire un prélèvement chez les 2 parents.

Conseil génétique

Le syndrome de Williams est dans la grande majorité des cas sporadique. Le risque pour les parents d'avoir un autre enfant atteint est donc extrêmement faible à condition qu'aucun des deux parents ne présente de signes cliniques du syndrome. On ne peut néanmoins pas exclure le risque d'une mosaïque germinale. Quelques formes familiales ont récemment été décrites avec transmission de type autosomique dominant; le parent atteint présentait toujours des signes associant la dysmorphie faciale et un retard intellectuel. Dans ces cas le risque d'avoir un enfant atteint est de 50%.

Diagnostic prénatal

Il est techniquement possible par biopsie de trophoblaste si la micro-délétion a pu être mise en évidence chez le parent atteint.

Il peut être proposé pour la descendance d'un sujet atteint ou pour un couple ayant déjà un enfant atteint en raison du risque possible de mosaïque germinale.

Questions non résolues et commentaires

Le syndrome de Williams est un syndrome homogène, le plus souvent de diagnostic aisé. La confirmation biologique n'est pas possible dans 100% des cas, mais elle devrait s'améliorer avec des techniques plus précises de détection de microdélétions. Des formes partielles ont été

récemment décrites, elles sont de diagnostic plus difficile et correspondent vraisemblablement à des délétions plus petites.

A l'heure actuelle, au moins deux gènes concernés par cette délétion sont connus : ELN et LIMK1. D'autres gènes sont en cours d'identification.

Références

- Beuren** A.J., Apitz J., Harmjanz D. (1962) Supravalvular aortic stenosis in association with mental retardation and a certain facial appearance. *Circulation* 26:1235-1240.
- Burn** J. (1986) Williams syndrome. *J. Med. Genet.* 23:389-395.
- Ewart** A.K., Morris C.A., Atkinson D. *et al.* (1993) Hemizyosity at the elastin locus in a developmental disorder, Williams syndrome. *Nat. Genet.* 5:11-16.
- Frangiskakis** J.M., Ewart A.K., Morris C.A. *et al.* (1996) LIM-kinase1 hemizyosity implicated in impaired visuospatial constructive cognition. *Cell.* 86: 59-69.
- Gilbert-Dussardier** B., Bonneau D., Gigarel N *et al.* (1995) A novel microsatellite DNA marker at locus D7S1870 detects hemizyosity in 75 % of patients with Williams syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* 56:542-544.
- Morris** C.A., Thomas I.T. et Greenberg F. (1993) Williams syndrome: autosomal dominant inheritance. *Am. J. Med. Genet.* 47:478-481.
- Pagon** R.A., Bennet F.C., LaVeck B. *et al.* (1987) Williams syndrome: features in late childhood and adolescence. *Pediatrics* 80: 85-91.
- Francke**, U. (1999) Williams-Beuren syndrome: genes and mechanisms. *Hum. Molec. Genet.* 8: 1947-1954.
- Osborne**, L.R. (1999) Williams-Beuren syndrome: unraveling the mysteries of a microdeletion disorder. *Molec. Genet. Metabolism* 67: 1-10.
- Schmitt** J.E., Eliez S., Warsofsky I.S. (2000) Corpus callosum morphology of Williams syndrome: relation to genetics and behavior. *Dev Med Child Neurol.* 43:155-159.
- Pascual** J., Martinez-Yamout M., Dyson H.J. (2000) Structure of the PHD zinc finger from human Williams-Beuren syndrome transcription factor. *J Mol Biol.* 304: 723-729.
- Ring** C, Ogata S, Meek L, Song J, Ohta T, Miyazono K, Cho KW. (2002) The role of a Williams-Beuren syndrome-associated helix-loop-helix domain-containing transcription factor in activin/nodal signaling. *Genes Dev.*1;16:820-35.
- Valero** M.C., de Luis O., Cruces J. (2000) Fine-scale comparative mapping of the human 7q11.23 region and the orthologous region on

mouse chromosome 5G: the low-copy repeats that flank the Williams-Beuren syndrome deletion arose at breakpoint sites of an evolutionary inversion(s). *Genomics*. 69: 1-13.

Korenberg J.R., Chen X.N., Hirota H. (2000) VI. Genome structure and cognitive map of Williams syndrome. *J Cogn Neurosci*. 12 Suppl 1:89-107.

de Luis O., Valero M.C., Jurado L.A. (2000) Protein, Nucleotide WBSCR14, a putative transcription factor gene deleted in Williams-Beuren syndrome: complete characterisation of the human gene and the mouse ortholog. *Eur J Hum Genet*, 8: 215-222.