



Le syndrome CHARGE : Un regard vers l'avenir

Chris Lawand,¹ Chitra Prasad, MD,² John Graham Jr., MD,³ Kim D. Blake, MD⁴

¹Étudiant en médecine, université Dalhousie; ²Section de la génétique et du métabolisme, département de pédiatrie, université du Manitoba; ³directeur de la génétique clinique et de la dysmorphologie, *Cedars-Sinai Medical Center*; ⁴Directeur de l'enseignement universitaire en pédiatrie, université Dalhousie, département de pédiatrie, *IWK Health Centre*

Historique

Le syndrome CHARGE (SC) s'est révélé l'une des causes les plus courantes de surdicécité chez les enfants. Le diagnostic de SC se fonde sur l'évaluation clinique de caractéristiques distinctives (tableau 1). C'est une pathologie complexe et difficile à prendre en charge, qui s'accompagne souvent d'anomalies physiques à la naissance (atrésie des choanes, cardiopathie cyanogène, fistule trachéo-œsophagienne), lesquelles exigent une intervention chirurgicale correctrice. Il y a 20 ans, bon nombre de patients ne survivaient pas à la première enfance, mais de nos jours, grâce aux progrès de la technologie et des traitements, plus d'enfants atteignent la seconde enfance et l'adolescence. Cette augmentation de l'espérance de vie a permis aux chercheurs de mieux comprendre les problèmes médicaux, comportementaux et développementaux associés au SC. Par conséquent, un grand nombre de ces problèmes peuvent être pris en charge avec plus de facilité, et certains peuvent même être prévenus, grâce à une intervention précoce et à un suivi attentif et prolongé. Les données colligées au cours des six premiers mois de l'étude du Programme canadien de surveillance pédiatrique (PCSP) ont permis d'obtenir une évaluation plus précise de l'incidence du SC au Canada. Ainsi, d'après les données provenant de la région de l'Atlantique, on pense que l'incidence estimative de SC se rapprocherait de huit cas sur 100 000 habitants.

La prise en charge et le suivi à long terme

Le médecin traitant devrait coordonner une équipe multidisciplinaire de pédiatres avec surspécialité et de spécialistes paramédicaux pour aborder tous les aspects des soins au patient atteint du SC.

Le retard de développement

Les signes précoces de retard de développement ne déterminent pas une issue négative ou un retard intellectuel. L'enfant sourd-aveugle atteint du SC devrait recevoir une éducation adaptée à une double déficience sensorielle dès les premiers mois de vie, et bénéficier des compétences de spécialistes de l'audiologie, de l'orthophonie, de l'otorhinolaryngologie et de l'ophtalmologie. Il est recommandé d'obtenir les potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral avant le congé de l'unité néonatale.

Le retard de croissance et le retard pubertaire

Le retard de croissance se manifeste peu après la naissance et peut être causé par la maladie, l'hospitalisation ou les troubles de l'alimentation. Le rattrapage est minime au fil du temps.

RESSOURCES



Par conséquent, les adolescents atteints du SC se situent dans les percentiles inférieurs des courbes de croissance.

Les troubles endocriniens découlant d'un retard pubertaire ou d'une puberté incomplète incluent des menstruations irrégulières, l'absence de caractéristiques sexuelles secondaires et un risque accru d'ostéoporose. Les conséquences sont psychologiques tout autant que médicales.

De faibles taux de prolactine et d'hormone folliculostimulante (PRL-FSH) sériques au cours des quelques premiers mois de vie indiquent la présence d'une anomalie de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique (responsable d'un hypogonadisme hypogonadotrophique). Si un enfant n'a pas subi de test de dépistage pendant la première enfance, il devrait le faire vers 13 ou 14 ans ou avant le début de la puberté, puisque la mesure PRL-FSH n'est pas fiable si elle est prise de manière aléatoire entre la première enfance et la puberté.

Les troubles d'alimentation

Les troubles d'alimentation sont souvent graves et probablement causés par de multiples anomalies des nerfs crâniens. La dysfonction des nerfs crâniens IX et X provoque une incoordination du vélopharynx et du larynx entraînant de graves troubles de déglutition. L'anosmie et l'agueusie peuvent découler de la dysfonction des nerfs crâniens I et VII, respectivement.

De nombreux enfants ont besoin d'une alimentation par gastrostomie ou jéjunostomie, et ils peuvent trouver que la transition vers l'alimentation orale est difficile. Une équipe de spécialistes, incluant un diététiste, un gastro-entérologue, un ergothérapeute et un orthophoniste, contribuera à surmonter ces troubles d'alimentation.

La scoliose

La scoliose s'observe chez les personnes atteintes du SC, mais elle est sous-déclarée. Puisque la scoliose a tendance à progresser pendant la croissance accélérée, le patient devrait faire l'objet d'un suivi étroit pendant les poussées de croissance et la prise de suppléments d'hormones de croissance. Les compétences d'un physiothérapeute et d'un orthopédiste sont précieuses dans la prise en charge de cette pathologie.

Les troubles ophtalmologiques

Le décollement de la rétine peut être une conséquence du colobome choroïdarien (postérieur) et peut être provoqué par un traumatisme, tel un coup à l'œil. Un patient atteint de photophobie peut porter des verres fumés et un chapeau à larges bords pour soulager la sensibilité à la lumière.

Les troubles neurologiques

Des convulsions et des migraines à apparition tardive ont été déclarées chez les adolescents atteints du SC. Les troubles neurologiques peuvent également se manifester de manière inhabituelle, sous forme de débordements comportementaux, par exemple. Une évaluation neurologique approfondie, incluant une imagerie radiologique (tomodensitométrie et imagerie par résonance magnétique), peut permettre d'écartier d'autres causes.

Le profil comportemental

De nombreux patients plus âgés atteints du SC adoptent des comportements précis comme de la difficulté à amorcer des activités, un détachement social, un comportement agressif et des débordements comportementaux, une automutilation, des troubles du sommeil, une



Le syndrome CHARGE – Un regard vers l'avenir (suite)

mauvaise estime de soi pour ce qui est de l'apparence faciale et une réaction de défense face aux sensations tactiles.

Les questions psychologiques et comorbides

Parmi les autres diagnostics courants du SC, soulignons le trouble obsessionnel-compulsif, les troubles envahissants du développement, le trouble de déficit de l'attention avec hyperactivité, la dépression et l'anxiété. Des évaluations psychologiques et psychiatriques, l'expertise de spécialistes de l'éducation et une pharmacothérapie judicieuse sont souvent essentielles pour réussir à prendre en charge un ou plusieurs diagnostics comorbides.

Tableau 1 : Caractéristiques diagnostiques du SC associé à des séquelles à apparition tardive

Caractéristiques du SC	Problèmes de la seconde enfance et de l'adolescence
<i>Quatre critères majeurs</i>	
Colobome oculaire	Photophobie; décollement de la rétine
Atresie des choanes et sténose	Troubles de la croissance faciale, rhinorrhée unilatérale
Anomalies des nerfs crâniens	Troubles de l'alimentation et de la déglutition, perte d'acuité auditive, paralysie faciale (apparence)
Anomalies auriculaires	Perte d'acuité auditive évolutive, infections chroniques de l'oreille moyenne, troubles vestibulaires nuisant à l'équilibre et aux aptitudes motrices
<i>Critères mineurs</i>	
Malformations cardiovasculaires	Arythmies; angine
Hypoplasie génitale	Retard pubertaire, hormonothérapie substitutive, fertilité (inconnue)
Fente palatine ou labiale	Préoccupations esthétiques, image de soi
Fistule trachéo-œsophagienne	Œsophagite de reflux, troubles de l'alimentation et de la déglutition
Visages caractéristiques du SC	Préoccupations esthétiques, image de soi
Retard de croissance	Hormones de croissance
Retard de développement	Ajustement éducationnel, comportemental et social
<i>Caractéristiques occasionnelles</i>	
Anomalies rénales	Insuffisance rénale
Anomalies vertébrales	Scoliose
Anomalies des mains	Troubles de la motricité fine, préoccupations esthétiques
Anomalies du cou ou des épaules	Préoccupation face à l'image de soi

* Quatre critères majeurs, ou trois critères majeurs et trois critères mineurs, confirment un diagnostic de SC (Blake et coll., 1998).

Il faut écarter la possibilité de **syndrome vélocardiofacial (SVCF)** et de **syndrome de DiGeorge (SDG)** au moyen de l'examen FISH (hybridation *in situ* fluorescente) afin d'exclure la suppression 22q11. La présentation clinique du SDG inclut une hypoplasie thymique, une hypocalcémie, des anomalies cardiaques cono-tronculaires, tandis que dans les cas de SVCF, des caractéristiques de dysmorphie faciale type et de fente palatine sont plus courantes. Ces caractéristiques cliniques peuvent se chevaucher.



Bibliographie

Central nervous system malformations in the CHARGE association. Lin AE, Siebert JR, Graham JM Jr. *Am J Med Genet* 1990; 37:304-10.

CHARGE Association – An update and review for the primary paediatrician. Blake KD, Davenport SH, Hall BD, Hefner MA, Pagon R, Williams MS, Lin AE, Graham JM Jr. *Clin Pediatr* 1998; 37:159-74.

CHARGE syndrome: A window of opportunity for audiologic intervention. Edwards BM, Kileny PR, Van Riper LA. *Pediatrics* 2002; 110: No.1, 119-26.

CHARGE syndrome: Report of 47 cases and review. Tellier AL, Cormier-Daire V, Abadie V, et coll. *Am J Med Genet* 1998; 76:402-9.

Growth in CHARGE association. Blake KD, Kirk JM, Ur E. *Arch Dis Child* 1993; 68:508-9.

Hypogonadism and CHARGE association. Wheeler PG, Quigley CA, Sadeghi-Nejad A, Weaver DD. *Am J Med Genet* 2000;94:228-31.

Puberty in CHARGE adolescents and CHARGE into the adolescent and adult decades. Abi Daoud M, Blake KD (Toronto 2002).

Scoliosis in CHARGE. Doyle C, Blake KD (sous presse).

Who's in CHARGE? Multidisciplinary management of patients with CHARGE association. Blake KD, Russell-Eggitt IM, Morgan DW, et al. *Arch Dis Child* 1990;65:217-23.



Le syndrome CHARGE – Un regard vers l'avenir (suite)

Vérifiez vos connaissances

1. Tous les énoncés suivants sont vrais, sauf :

- a) L'incidence de SC au Canada oscille entre trois et huit cas sur 100 000 habitants.
- b) Le SC est devenu l'une des causes les plus courantes de surdicécité.
- c) Il n'existe pas de marqueur génétique connu du SC.
- d) La dysfonction endocrinienne du SC donne souvent lieu à un micropénis chez les garçons, à des anomalies labiales mineures chez les filles et à une absence de caractéristiques sexuelles secondaires chez les deux sexes.
- e) Les critères majeurs de SC incluent l'atrésie de choanes, le colobome oculaire, les anomalies des nerfs crâniens et des anomalies caractéristiques de l'oreille.
- f) Les troubles d'alimentation chez les enfants atteints de SC découlent surtout de fistules trachéo-œsophagiennes et, par conséquent, peuvent souvent être résolus tôt, grâce à une intervention chirurgicale.

2. Un enfant présentant un colobome oculaire, une atrésie des choanes et des anomalies caractéristiques de l'oreille en plus de trois critères mineurs de SC serait :

- a) indubitablement atteint de SC.
- b) ne serait *pas* atteint de SC.
- c) ne serait probablement pas atteint de SC.
- d) serait probablement atteint de SC, sous réserve d'un examen FISH visant à exclure la suppression 22q11.

3. Le ou les troubles dont peuvent souffrir les adolescents atteints du SC en raison de l'anomalie des nerfs crâniens est ou sont :

- a) une perte auditive neurosensorielle.
- b) des troubles constants d'alimentation.
- c) des problèmes psychosociaux reliés à l'apparence générale (p. ex., paralysie faciale).
- d) l'absence d'odorat.
- e) toutes ces réponses.

4. Un hypogonadisme hypogonadotrophique et, par conséquent, une probabilité élevée de retard pubertaire chez les enfants atteints du SC, peuvent être décelés grâce au PRL-FSH sérique :

- a) au cours des deux à trois premiers mois de vie.
- b) entre cinq et 12 ans.
- c) après 13 ou 14 ans (âge de la puberté).
- d) a) et c).
- e) a) et b).



5. Les problèmes comportementaux et psychologiques présents chez les adolescents atteints du SC peuvent résulter de ce qui suit :

- a) la frustration causée par l'incapacité de communiquer.
- b) la douleur ou l'inconfort associé à un trouble médical sous-jacent.
- c) la maladaptation psychosociale reliée à l'apparence générale et à l'image de soi.
- d) un diagnostic de trouble de déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH).
- e) tout ce qui précède.

6. Par rapport à la population générale du même âge, les adolescents atteints du SC sont plus susceptibles de présenter toutes les pathologies suivantes, sauf :

- | | | |
|-------------|-----------------------|----------------------|
| a) Scoliose | d) Convulsions | g) Retard pubertaire |
| b) TDAH | e) Colique abdominale | h) Dépression |
| c) Migraine | f) Schizophrénie | i) Ostéoporose |

7. Toutes les photos suivantes représentent des personnes atteintes du SC. Trouvez les similarités.



Réponses :

1-f, 2-d, 3-e, 4-d, 5-e, 6-f

7- La physionomie caractéristique du SC consiste en un front large, une asymétrie faciale et un bout de nez écrasé. L'oreille externe est dirigée vers le bas ou en forme de tasse (conque triangulaire, anthélix jusqu'à l'anneau tympanal), mais son apparence peut varier considérablement d'un côté à l'autre du visage. Un colobome de l'iris et un pterygium colli associé à des épaules tombantes sont également prévalents.