

PREPRINT

Lacroix, A., Pezet, M., Capel, A. Bonnet, D. Hennequin, M., Jacob, M.-P., Bricca, G., Couet, D., Faury, G., Bernicot, J. & Gilbert-Dussardier, B. (2009). Le Syndrome de Williams-Beuren : une approche pluridisciplinaire. *Archives de Pédiatrie*, 16(3), 273-282.

Le Syndrome de Williams-Beuren : une approche pluridisciplinaire.

Williams-Beuren Syndrome: a multidisciplinary approach.

A. Lacroix¹, M. Pezet^{2,3}, A. Capel⁴, D. Bonnet⁵, M. Hennequin⁶, M.-P. Jacob⁷, G. Bricca⁸, D. Couet⁴, G. Faury², J. Bernicot¹, B. Gilbert-Dussardier⁴

¹Laboratoire Langage, Mémoire et Développement Cognitif - CNRS, UMR 6215, Poitiers, F-86000, France.

²Laboratoire Physiopathologies vasculaires: interactions cellulaires, signalisation et vieillissement, iRTSV-APV - Université Joseph Fourier, Grenoble, F-38041, France; CEA, Grenoble, F-38054, France; INSERM, U882, Grenoble, F-38054, France. ³CEFI-IFR 02, CHU Bichat-Claude Bernard, Paris, F-75018, France ;

Université Paris VII, F-75013, France. ⁴Service de Génétique Médicale, Centre de Référence des Anomalies du Développement de l'Ouest, CHU Poitiers, Poitiers, F-86000, France. ⁵Centre de référence Malformations Cardiaques Congénitales Complexes-M3C, Necker, AP-HP, Paris V, Paris Cedex 15, F-75743, France.

⁶Université d'Auvergne, EA3847, CHU Clermont-Ferrand, F-63000, France. ⁷Laboratoire Hémostase, Bio-ingénierie et Remodelages Cardiovasculaires, INSERM U698, Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris, F-75018, France ; Université Paris VII, F-75013, France. ⁸Laboratoire de Pharmacologie INSERM ERI 22 : Aggressions vasculaires - réponses tissulaires, Faculté de médecine RTH Laennec, Lyon, F-69372, France.

Coordonnées de l'auteur correspondant :

Lacroix Agnès, Laboratoire LMDC, CNRS UMR 6215, Université de Poitiers, 99 Avenue du Recteur Pineau, 86000 POITIERS, France. Téléphone : 05.49.45.44.15. Télécopie : 05.49.45.46.16. Courriel : agnes.lacroix@univ-poitiers.fr

Les auteurs remercient les institutions et organisations suivantes pour leur aide financière : la Commission Européenne (contrats TELASTAR, 5^{ème} PCRD, numéro QLK6-CT-2001-00332 et ELAST-AGE, 6^{ème} PCRD, numéro LSHM-CT-2005-018960), l'association Autour des Williams, la Fondation pour la Recherche Médicale (bourse à M. Pezet) et l'Association Française contre les Myopathies.

PREPRINT

Lacroix, A., Pezet, M., Capel, A. Bonnet, D. Hennequin, M., Jacob, M.-P., Bricca, G., Couet, D., Faury, G., Bernicot, J. & Gilbert-Dussardier, B. (2009). Le Syndrome de Williams-Beuren : une approche pluridisciplinaire. *Archives de Pédiatrie*, 16(3), 273-282.

Résumé

Le syndrome de Williams-Beuren (SWB) (OMIM#194050) est une maladie génétique rare, le plus souvent sporadique, due à une microdélétion chromosomique en 7q11.23 englobant 28 gènes dont celui de l'élastine, composant essentiel du tissu extracellulaire artériel. Les anomalies du développement associent classiquement une dysmorphie du visage assez spécifique, des malformations cardiovasculaires (le plus souvent une sténose aortique supra-valvulaire (SASV) et/ou une sténose des branches de l'artère pulmonaire) et un profil neuropsychologique spécifique. Ce profil neuropsychologique se caractérise principalement par un retard cognitif modéré, un langage relativement préservé, des déficits visuo-spatiaux et une hypersociabilité. D'autres manifestations moins connues et moins fréquentes peuvent bénéficier d'une prise en charge telles que l'hypercalcémie néonatale, des troubles digestifs de la petite enfance, des problèmes ophtalmologiques, l'hypothyroïdie, un retard de croissance, des manifestations articulaires, des anomalies bucco-dentaires et une hypertension apparaissant à l'adolescence ou à l'âge adulte. Cet article a pour but de faire la synthèse des travaux récents concernant : (i) l'analyse des différents gènes concernés par la délétion et de leur fonction, en particulier celle de l'élastine, et la description de rares formes partielles de SWB ou du syndrome inverse dû à une micro-duplication de la même région chromosomique, 7q11.23, (ii) l'ensemble des manifestations cliniques chez l'enfant et l'adulte en se focalisant sur l'atteinte cardio-vasculaire, et (iii) le profil

PREPRINT

Lacroix, A., Pezet, M., Capel, A. Bonnet, D. Hennequin, M., Jacob, M.-P., Bricca, G., Couet, D., Faury, G., Bernicot, J. & Gilbert-Dussardier, B. (2009). Le Syndrome de Williams-Beuren : une approche pluridisciplinaire. *Archives de Pédiatrie*, 16(3), 273-282.

neuropsychologique spécifique des personnes porteuses du SWB à travers ses caractéristiques, les structures cérébrales impliquées et les apprentissages.

Mots-clés : Syndrome de Williams-Beuren, Syndrome de Williams, 7q11.23, Elastine, Cardiovasculaire, Sténose, Cognition, Langage, Cerveau.

Summary

Williams-Beuren syndrome (WBS) (OMIM#194050) is a rare, most often sporadic, genetic disease caused by a chromosomal microdeletion at locus 7q11.23 involving 28 genes. Among these, the elastin gene codes for the essential component of the arterial extracellular matrix. Developmental disorders usually associate an atypical face, cardiovascular malformations (most often supra-valvular aortic stenosis (SVAS) and/or pulmonary artery stenosis) and a unique neuropsychological profile. This profile is defined by a moderate mental retardation, a relatively preserved language, visuo-spatial deficits and hypersociability. Other less known or rarer features, such as neonatal hypercalcemia, nutrition problems in the infancy, ophthalmological anomalies, hypothyroidism, growth retardation, joint disturbances, dental anomalies and hypertension arriving in adolescent or adult, should be cared of. The aim of this paper is to present a synthesis of the major points of WBS regarding: (i) the different genes involved in the deletion and their function, especially the elastin gene, and recent reports of rare forms of partial WBS or of an opposite syndrome

PREPRINT

Lacroix, A., Pezet, M., Capel, A. Bonnet, D. Hennequin, M., Jacob, M.-P., Bricca, G., Couet, D., Faury, G., Bernicot, J. & Gilbert-Dussardier, B. (2009). Le Syndrome de Williams-Beuren : une approche pluridisciplinaire. *Archives de Pédiatrie*, 16(3), 273-282.

due to a microduplication of the locus 7q11.23, (ii) the clinical features in children and adults with a focus on the cardiovascular injury, and (iii) the specific neuropsychological profile of people with WBS through its characteristics, the involved brain structures and learnings.

Key-words: Williams-Beuren Syndrome, Williams syndrome, 7q11.23, Elastin, Cardiovascular, Stenosis, Cognition, Language, Brain.

PREPRINT

Lacroix, A., Pezet, M., Capel, A. Bonnet, D. Hennequin, M., Jacob, M.-P., Bricca, G., Couet, D., Faury, G., Bernicot, J. & Gilbert-Dussardier, B. (2009). Le Syndrome de Williams-Beuren : une approche pluridisciplinaire. *Archives de Pédiatrie*, 16(3), 273-282.

Deux cardiologues pédiatres, Williams et Beuren, ont décrit en 1961 et 1962 de manière indépendante un syndrome associant de manière assez homogène un retard psychomoteur avec des difficultés d'apprentissage, une dysmorphie apparentée à un faciès d'elfe, un comportement amical caractéristique, très souvent une sténose aortique supra-valvulaire et/ou une sténose des branches de l'artère pulmonaire [1, 2]. Le syndrome de Williams-Beuren (SWB ; OMIM#194050) est une maladie rare puisque sa prévalence à la naissance a pu être évaluée entre 1/7500 et 1/20000 [3, 4]. Par la suite, l'évolution naturelle de la maladie a pu être précisée. Sur le plan médical, d'autres atteintes sont fréquentes : hypercalcémie néonatale, troubles digestifs de la petite enfance, problèmes ophtalmologiques, hypothyroïdie, retard de croissance, intolérance glucidique, manifestations articulaires et anomalies bucco-dentaires [5, 6]. Sur le plan neurocognitif et psychologique, de nombreuses études font état d'un profil particulier marqué par une hypersensibilité au bruit dès la petite enfance conduisant à une attirance marquée pour la musique, une dissociation entre un déficit cognitif et un langage relativement bien préservé, un déficit des repères visuo-spatiaux, des troubles anxieux fréquents et un caractère hypersociable dans l'enfance [7]. L'évolution à l'adolescence et à l'âge adulte est mieux connue depuis quelques années : la maladie est alors dominée dans 50% des cas par l'atteinte vasculaire avec sténoses et hypertension artérielles (HTA), mais aussi par une tendance au vieillissement précoce des tissus de soutien [6]. A l'âge adulte, les patients sont rarement autonomes. Ils présentent souvent des accès

PREPRINT

Lacroix, A., Pezet, M., Capel, A. Bonnet, D. Hennequin, M., Jacob, M.-P., Bricca, G., Couet, D., Faury, G., Bernicot, J. & Gilbert-Dussardier, B. (2009). Le Syndrome de Williams-Beuren : une approche pluridisciplinaire. *Archives de Pédiatrie*, 16(3), 273-282.

dépressifs. En parallèle, l'anomalie génétique causale, une microdélétion de la région chromosomique 7q11.23, est identifiée en 1993 [8]. Dans la forme habituelle de la maladie, cette microdélétion entraîne la perte monoallélique de 28 gènes [9] dont le mieux connu est celui codant pour l'élastine, un composant extracellulaire essentiel de la paroi vasculaire [10, 11]. Des observations récentes de rares formes partielles de SWB liées à des délétions plus petites, et l'identification de patients présentant la microduplication réciproque de la même région 7q11.23 [12], ainsi que la mise au point de modèles animaux ont permis de mieux préciser la fonction de certains gènes impliqués dans la maladie [13, 14].

Depuis une vingtaine d'années, les recherches sur le SWB se sont accrues et permettent d'affiner notre perception de ce syndrome. Ainsi, notre objectif est de faire un état des lieux sur les connaissances actuelles concernant le SWB selon les trois axes principaux concernés par ce syndrome : (i) les mécanismes génétiques en cause, (ii) les manifestations cliniques en insistant sur l'atteinte cardio-vasculaire et (iii) le profil neuropsychologique, les apprentissages et la prise en charge.

LES ASPECTS GENETIQUES DU SWB

La microdélétion 7q11.23 - En 1993, l'observation d'une famille dans laquelle co-ségrègent une translocation équilibrée impliquant le chromosome 7 et une forme autosomique dominante de SASV isolée, sans autres signes de SWB, a permis d'établir un lien direct entre une rupture du gène de l'élastine situé en

PREPRINT

Lacroix, A., Pezet, M., Capel, A. Bonnet, D. Hennequin, M., Jacob, M.-P., Bricca, G., Couet, D., Faury, G., Bernicot, J. & Gilbert-Dussardier, B. (2009). Le Syndrome de Williams-Beuren : une approche pluridisciplinaire. *Archives de Pédiatrie*, 16(3), 273-282.

7q11.23 et la survenue de la SASV, ce qui sera confirmé par la mise en évidence de mutations ponctuelles dans le gène de l'élastine dans d'autres familles de SASV isolée [15]. La similitude clinique de la SASV rencontrée dans le SWB et celle des formes familiales isolées a conduit la même équipe à rechercher l'anomalie génétique impliquée dans SWB dans la même région 7q11.23 : il s'agit d'une microdélétion de 1.55 (95% des patients) à 1.84 mégabases (5% des patients) [8]. La microdélétion impliquée survient presque toujours de novo, d'où le caractère habituellement sporadique de cette affection [16]. Dans de rares cas, cette délétion est héritée d'un parent sur le mode autosomique dominant.

La survenue préférentielle et récurrente de la même délétion chez des individus différents est due à la présence dans cette région de 2 séquences LCR (Low Copy Repeats) [17]. Ces séquences d'ADN à très forte homologie sont à l'origine, au cours de la méiose, de recombinaisons homologues non alléliques, c'est-à-dire de défauts d'appariement conduisant à la formation de gamètes contenant un chromosome 7 présentant soit une délétion, soit une duplication réciproque de la région 7q11.23. Au cours des 4 dernières années, grâce à des techniques de cytogénétique moléculaire telles que l'Hybridation Génomique Comparative en haute résolution par puces à ADN (CGH array) qui peut être proposée dans l'exploration des retards mentaux, environ 12 patients présentant une telle microduplication (dup) de la région 7q11.23 ont été rapportés. Ces patients avec dup(7)q11.23 (OMIM #609757) n'ont pas de morphotype spécifique mais présentent tous un retard sévère de langage, un retard mental modéré et des troubles de la relation sociale pouvant aller jusqu'à l'autisme dans certains cas

PREPRINT

Lacroix, A., Pezet, M., Capel, A. Bonnet, D. Hennequin, M., Jacob, M.-P., Bricca, G., Couet, D., Faury, G., Bernicot, J. & Gilbert-Dussardier, B. (2009). Le Syndrome de Williams-Beuren : une approche pluridisciplinaire. *Archives de Pédiatrie*, 16(3), 273-282.

[12, 18]. Ce tableau peut être considéré comme une « image en miroir » du phénotype comportemental et relationnel du SWB. C'est un argument supplémentaire pour penser que parmi les gènes de cette région 7q11.23, certains sont particulièrement impliqués dans le langage et la relation à autrui. Par ailleurs, il a été mis en évidence que les parents d'enfants avec SWB présentent, avec une fréquence de 3 à 4 fois celle de la population normale, une inversion génomique de la région habituellement délétée chez les patients SWB et un nombre variable de fragments LCR [17], ce qui fait penser que ces variations dans le génome sont à l'origine de troubles de la méiose prédisposant à des réarrangements chromosomiques dans la descendance.

Les gènes impliqués - L'identification des gènes impliqués dans la microdélétion a été rendue difficile en raison de l'existence dans cette région de nombreux pseudo-gènes issus de la duplication de gènes ancestraux au cours de l'évolution [19]. Le gène de l'élastine, présent en une seule copie, est impliqué dans l'atteinte cardio-vasculaire et la dysmorphie. L'élastine joue un rôle dans le développement de la paroi artérielle en régulant la prolifération des Cellules Musculaires Lisses Vasculaires (CMLV). La réduction de la quantité ou l'absence d'élastine induit une prolifération excessive de ces cellules qui conduit à un remodelage de la paroi artérielle et une maladie vasculaire de type obstructif [10]. Certaines molécules, dont le minoxidil utilisé dans le traitement de certaines HTA, sont capables de stimuler l'expression du gène de l'élastine par les CMLV de l'aorte in vitro [20]. Des modèles murins d'haplo-insuffisance de l'élastine $Eln^{+/-}$ permettent

PREPRINT

Lacroix, A., Pezet, M., Capel, A. Bonnet, D. Hennequin, M., Jacob, M.-P., Bricca, G., Couet, D., Faury, G., Bernicot, J. & Gilbert-Dussardier, B. (2009). Le Syndrome de Williams-Beuren : une approche pluridisciplinaire. *Archives de Pédiatrie*, 16(3), 273-282.

d'étudier l'atteinte vasculaire au cours du développement et de tester ces molécules [10, 21].

Outre le gène de l'élastine, la délétion englobe au moins 28 autres gènes [9]. Le SWB est un syndrome des gènes contigus : le tableau clinique résulte de l'implication de plusieurs gènes, chacun pouvant être en partie responsable d'une partie du phénotype. L'observation de formes partielles de SWB, dues à des microdélétions de plus petite taille que la délétion classique et concernant donc moins de gènes, a permis de mettre en évidence la responsabilité de l'hémizygotie de quelques gènes dans certains aspects particuliers du SWB [20, 22-25].

Il a pu être établi, par exemple que l'hémizygotie des gènes *CYLN2*, *GTF2I* et *GTFIRD1* pourrait jouer un rôle dans le développement cranio-facial et neurologique et que le gène *NCF1* est impliqué dans l'HTA que présentent 50% des patients. Ce gène code pour une protéine p47^{phox} qui intervient dans le stress oxydatif et dont l'altération pourrait aggraver l'HTA due au défaut en élastine. Lorsque ce gène est délété, les patients semblent protégés de l'HTA par une diminution de la capacité à développer un stress oxydatif [26]. De manière surprenante, des études récentes suggèrent que des gènes situés à proximité de la délétion, mais qui ne sont pas délétés, pourraient aussi jouer un rôle dans le phénotype, ce qui augmente encore le nombre de gènes.

Le test diagnostique - En cas de suspicion clinique de SWB, la recherche de l'anomalie en cause doit être demandée de manière précise au laboratoire de cytogénétique. La microdélétion n'est pas visible sur un caryotype standard. Elle

PREPRINT

Lacroix, A., Pezet, M., Capel, A. Bonnet, D. Hennequin, M., Jacob, M.-P., Bricca, G., Couet, D., Faury, G., Bernicot, J. & Gilbert-Dussardier, B. (2009). Le Syndrome de Williams-Beuren : une approche pluridisciplinaire. *Archives de Pédiatrie*, 16(3), 273-282.

est mise en évidence par hybridation d'une sonde spécifique de la région 7q11.23 révélée par fluorescence ou FISH (Fluorescent In Situ Hybridization). La présence d'un seul spot fluorescent au niveau de 7q11.23 (figure 1) confirme le diagnostic dans 95% des cas [16], les autres patients étant probablement des phénocopies du SWB.

(Insérer la figure 1.)

En cas de forme modérée de SWB, des techniques plus spécialisées de biologie moléculaire (PCR quantitative) ou de cytogénétique moléculaire (CGH-array), peuvent permettre de préciser les points de cassure du réarrangement génomique [23]. La microdélétion impliquée dans le SW survenant dans la grande majorité des cas *de novo*, le caryotype des parents avec étude en FISH est généralement normal. Le risque de récurrence pour d'autres grossesses est minime mais non nul en raison du risque de mosaïque germinale. Pour un sujet atteint, le risque de transmission de l'affection à la descendance est de 50% à chaque grossesse.

La délétion monoallélique des différents gènes contenus dans la région 7q11.23 est à l'origine des manifestations cliniques décrites ci-dessous, en particulier l'atteinte cardiovasculaire qui fait peser un risque important sur la survie à long terme des patients.

PREPRINT

Lacroix, A., Pezet, M., Capel, A. Bonnet, D. Hennequin, M., Jacob, M.-P., Bricca, G., Couet, D., Faury, G., Bernicot, J. & Gilbert-Dussardier, B. (2009). Le Syndrome de Williams-Beuren : une approche pluridisciplinaire. *Archives de Pédiatrie*, 16(3), 273-282.

LES MANIFESTATIONS CLINIQUES

L'atteinte cardio-vasculaire - Des anomalies cardio-vasculaires sont présentes chez 75% des patients SWB. Les anomalies caractéristiques sont la sténose aortique supra-valvulaire (SASV) et les sténoses des branches de l'artère pulmonaire. Une atteinte au niveau cardiaque, avec des valves aortiques ou mitrales défectueuses, des défauts septaux ou une tétralogie de Fallot¹ peuvent être diagnostiqués dès l'enfance [27]. Comme son nom l'indique, la SASV est caractérisée par un rétrécissement important de l'aorte ascendante juste au-dessus des valves aortiques (figures 2a et 2b).

(Insérer les figures 2a et 2b.)

Les anomalies valvulaires et les défauts septaux sont plus rares [27]. L'atteinte aortique peut être plus diffuse avec des sténoses plus ou moins continues le long de l'aorte. On peut observer des sténoses des branches collatérales de l'aorte : artères rénales, cérébrales ou coronaires à l'origine d'HTA réno-vasculaire. Ces atteintes vasculaires peuvent être également à l'origine d'accidents ischémiques cérébraux ou cardiaques [28]. Sur le plan histologique, les artères de patients SWB présentent un épaissement de la média résultant d'une augmentation du nombre et des couches de CMLV, d'une néo-synthèse de collagène et de lésions de l'intima, évoluant vers une occlusion de la lumière artérielle [29]. Contrairement aux personnes saines, les patients SWB présentent un déséquilibre

PREPRINT

Lacroix, A., Pezet, M., Capel, A. Bonnet, D. Hennequin, M., Jacob, M.-P., Bricca, G., Couet, D., Faury, G., Bernicot, J. & Gilbert-Dussardier, B. (2009). Le Syndrome de Williams-Beuren : une approche pluridisciplinaire. *Archives de Pédiatrie*, 16(3), 273-282.

du ratio Metalloprotease/Inhibiteur Metalloprotease matriciel (MMP-9 / TIMP-1) en faveur de la dégradation matricielle, ce qui pourrait faciliter la migration des CMLV dans la paroi artérielle et l'hyperplasie néo-intimale observée [30]. Des examens histologiques ont révélé la présence de fibres élastiques fragmentées et désorganisées, avec des CMLV orientées de façon plus aléatoire. Ceci contraste avec le haut degré d'organisation régnant normalement dans la paroi artérielle, où le tissu de la média est arrangé en feuillets musculo-élastiques, couches parallèles circonférentielles et concentriques de tissu conjonctif et de CMLV [29].

L'HTA qui se déclare chez 50% des enfants résulte parfois de sténoses de l'artère rénale mais reste souvent inexpiquée [6, 27]. Les études concernant la compliance et la rigidité de la paroi artérielle dans le SW sont discordantes. L'évaluation échographique non-invasive de la compliance de la carotide chez des patients SWB présentant une HTA n'a pas révélé d'altération de ses propriétés élastiques, en dépit d'un épaissement pariétal avéré. L'HTA ne semble donc pas pouvoir être attribuée à une altération de la compliance artérielle de ces vaisseaux [31]. De même, une réduction paradoxale de la rigidité artérielle a été observée chez certains patients SWB [32]. Mais une autre étude rapporte une compliance aortique réduite de 42% et une rigidité accrue chez des enfants SWB et suggère un lien avec le développement de l'hypertension dans cette population [33]. Ces discordances pourraient être attribuées au fait que les patients SWB présentent une expressivité variable de pathologies vasculaires multiples [31].

¹ *Malformation cardiaque conduisant à une mauvaise oxygénation du sang.*

PREPRINT

Lacroix, A., Pezet, M., Capel, A. Bonnet, D. Hennequin, M., Jacob, M.-P., Bricca, G., Couet, D., Faury, G., Bernicot, J. & Gilbert-Dussardier, B. (2009). Le Syndrome de Williams-Beuren : une approche pluridisciplinaire. *Archives de Pédiatrie*, 16(3), 273-282.

Sur le plan clinique, l'échographie cardiaque révélant une SASV ou une sténose pulmonaire peut être faite en période néonatale ou dans la petite enfance devant la découverte d'un souffle cardiaque. En l'absence de cardiopathie à révélation précoce, elle sera réalisée systématiquement lors du diagnostic de SWB, le plus souvent entre 3 et 6 ans au moment de la scolarisation en maternelle, en raison du retard psychomoteur. La tension artérielle doit être mesurée systématiquement. L'échographie vasculaire permet de retrouver un phénotype artériel quasi-pathognomonique de l'artériopathie diffuse du SWB, fait d'un épaississement très important de la paroi artérielle et d'un comportement mécanique caractéristique [31]. En cas de SASV, le cathétérisme cardiaque est contre-indiqué car dangereux. D'autres méthodes d'imagerie (IRM, scanner multidétecteurs) doivent être utilisées pour préciser l'importance de l'obstacle. La SASV est susceptible de s'aggraver avec le temps, ce qui suppose une surveillance régulière en échographie. A contrario, la plupart des sténoses des branches de l'artère pulmonaire régressent et il est exceptionnel d'avoir à intervenir sur ces lésions [27]. Une étude serait en faveur d'une expression et d'une sévérité (SASV et cardiopathies) significativement plus élevées des SASV chez les garçons atteints de SWB [34]. La sévérité de la sténose pourrait ainsi être influencée par le statut hormonal. La seule stratégie thérapeutique disponible à ce jour est de nature chirurgicale : aortoplastie, endartériectomie. Le type d'intervention choisi dépend de l'importance de la sténose et doit tenir compte du fait que l'ensemble de la paroi artérielle est affecté. Pour cette raison, ces enfants doivent être pris en charge par des équipes de cardiologie pédiatrique averties de cette pathologie. Un

PREPRINT

Lacroix, A., Pezet, M., Capel, A. Bonnet, D. Hennequin, M., Jacob, M.-P., Bricca, G., Couet, D., Faury, G., Bernicot, J. & Gilbert-Dussardier, B. (2009). Le Syndrome de Williams-Beuren : une approche pluridisciplinaire. *Archives de Pédiatrie*, 16(3), 273-282.

suivi médical régulier est indispensable en raison du risque élevé de développer une cardiopathie et/ou une HTA. Si elle n'est pas corrigée, la SASV, créant un obstacle à l'éjection du sang du ventricule gauche, conduit à une élévation de la pression intracardiaque et à une hypertrophie myocardique, qui peuvent aboutir à une défaillance cardiaque et au décès du patient. De plus, la sténose des artères coronaires et cérébrales augmente fortement le risque d'infarctus du myocarde et cérébral [35]. A l'âge adulte, un dépistage orienté des sténoses des branches de l'aorte doit être fait [31]. Un traitement médicamenteux de l'HTA associé à des règles hygiéno-diététiques permet le plus souvent de stabiliser les chiffres de la tension artérielle.

Les autres manifestations cliniques - A la naissance, après une grossesse souvent normale, les enfants atteints de SWB pèsent en moyenne 2760 g. Ils présentent souvent des problèmes d'alimentation avec vomissements, mauvaise prise pondérale. Des pleurs fréquents, des troubles du sommeil et une constipation sont souvent rapportés par les parents et un prolapsus rectal survient dans 10% des cas. Dans 1/3 des cas est notée une hernie, souvent inguinale. Une hypercalcémie idiopathique est parfois associée ; elle disparaîtra spontanément entre 18 et 24 mois. L'hypercalcémie est traitée par un régime pauvre en calcium. La supplémentation habituelle en vitamine D n'est pas donnée jusqu'à la régression spontanée de cette hypercalcémie entre 18 mois et 2 ans [5].

Les enfants SWB présentent un visage très caractéristique : racine du nez aplatie avec extrémité bulbeuse, grande bouche avec lèvre inférieure large et éversée, long philtrum, joues pleines, œdème périorbitaire, épicanthus et parfois des iris

PREPRINT

Lacroix, A., Pezet, M., Capel, A. Bonnet, D. Hennequin, M., Jacob, M.-P., Bricca, G., Couet, D., Faury, G., Bernicot, J. & Gilbert-Dussardier, B. (2009). Le Syndrome de Williams-Beuren : une approche pluridisciplinaire. *Archives de Pédiatrie*, 16(3), 273-282.

stellaires (figure 3). Avec l'âge, le visage devient plus étroit, les traits plus grossiers, et la perte du tissu sous-cutané peut conduire à un aspect décharné. Ils ont un long cou avec à l'âge adulte l'os hyoïde proéminent.

Sur le plan ophtalmologique, 40% des enfants SWB présentent un strabisme et/ou des troubles de la réfraction. L'examen ophtalmologique permet de préciser ou de dépister le strabisme et de rechercher les troubles souvent associés de réfraction.

(Insérer la figure 3.)

Il existe un retard de croissance postnatal avec une taille en dessous du 10^{ème} percentile et une microcéphalie modérée en rapport avec la taille. La taille moyenne adulte est de 159 cm chez les hommes et 147 cm chez les femmes [5, 36]. La croissance doit être surveillée pour dépister une éventuelle puberté précoce. Une hypothyroïdie n'est pas rare [37]. Les taux sanguins de la T4 (thyroxine) et de la TSH (Thyroid Stimulating Hormone) doivent être régulièrement mesurés.

Les dents de lait sont petites, irrégulières et espacées. Des agénésies de dents permanentes peuvent concerner 40,5% des enfants SWB. La coopération pour l'hygiène quotidienne se révélant difficile, la prévalence des caries est augmentée chez ces enfants, et les lésions sont parfois associées à une hypoplasie de l'émail [38]. L'éducation à l'hygiène, l'apprentissage aux situations de soins dentaires sont essentiels et doivent se faire en prenant en compte le niveau d'anxiété de l'enfant et de ses capacités cognitives. Cette recommandation est particulièrement

PREPRINT

Lacroix, A., Pezet, M., Capel, A. Bonnet, D. Hennequin, M., Jacob, M.-P., Bricca, G., Couet, D., Faury, G., Bernicot, J. & Gilbert-Dussardier, B. (2009). Le Syndrome de Williams-Beuren : une approche pluridisciplinaire. *Archives de Pédiatrie*, 16(3), 273-282.

pertinente pour les enfants qui présentent une cardiopathie, surtout si celle-ci génère un risque d'endocardite.

Des malformations réno-urétérales sont plus fréquentes chez les sujets SWB. Elles sont dépistées par une échographie rénale. Une néphrocalcinose peut compliquer une hypercalcémie initiale. Une insuffisance rénale peut apparaître avec l'âge. Sur le plan rénal, une recherche systématique de l'hypercalcémie et une surveillance de la fonction rénale sont indiquées.

Sur le plan squelettique, les patients présentent souvent une attitude corporelle caractéristique avec les épaules tombantes, une hyperlordose lombaire et un flessum des hanches et des genoux. Une scoliose peut survenir dans 17% des cas, une ankylose des grosses articulations dans 15% des cas, une synostose radio-cubitale dans 10% des cas et une luxation récidivante des rotules dans 5% des cas [5].

A l'âge adulte, le SWB peut être considéré comme une affection multisystémique, touchant plusieurs organes. Les pathologies suivantes sont rencontrées plus fréquemment que chez les sujets normaux : HTA et atteinte cardio-vasculaire déjà évoquées, habitus particulier, surdité neurosensorielle légère à modérée, troubles gastro-intestinaux dont une diverticulose, diabète et intolérance anormale au glucose, hypothyroïdie infra-clinique, diminution de la densité osseuse, pathologies psychiatriques souvent en rapport avec une anxiété importante. Certains présentent un vieillissement précoce au niveau cutané et articulaire, avec un enraidissement articulaire pouvant devenir invalidant [6].

PREPRINT

Lacroix, A., Pezet, M., Capel, A. Bonnet, D. Hennequin, M., Jacob, M.-P., Bricca, G., Couet, D., Faury, G., Bernicot, J. & Gilbert-Dussardier, B. (2009). Le Syndrome de Williams-Beuren : une approche pluridisciplinaire. *Archives de Pédiatrie*, 16(3), 273-282.

Au-delà de ces manifestations cliniques, les gènes délétés dans le SWB ont également des implications dans le profil neuropsychologique très spécifique de ce syndrome.

LE PROFIL NEUROPSYCHOLOGIQUE DU SWB

La dissociation cognition/langage – Le profil cognitif des personnes SWB est unique : en présence d'un retard cognitif modéré, les capacités visuo-spatiales sont déficitaires alors que le langage est relativement préservé. Ces déficits visuo-spatiaux se manifestent principalement à travers l'altération des capacités de représentation spatiale d'un stimulus visuel nécessitant de se représenter les éléments et leurs relations dans l'espace. En effet, les personnes SWB perçoivent correctement l'orientation spatiale d'un élément mais plus difficilement ses relations avec les autres [39, 40]. Pour aller plus loin, les capacités visuo-constructives ont été évaluées dans des tâches de dessin ou de reproduction de configuration de cubes. Il apparaît que le développement du dessin est altéré notamment dans sa forme globale et les relations entre les parties du dessin [41]. Pour ce qui est de la reconstruction de configurations de cubes, la tâche classique utilisée est le sous-test des Cubes de la WISC-R : les personnes SWB ont de réelles difficultés à reproduire les modèles proposés [39, 42]. A l'opposé, le langage a souvent été considéré comme préservé, voire « intact ». Le langage est un point fort chez ces personnes compte tenu du retard cognitif mais il n'est pas nécessairement d'aussi bon niveau que celui d'enfants sains. Leurs difficultés en morphosyntaxe se manifestent surtout à travers les formes irrégulières des temps

PREPRINT

Lacroix, A., Pezet, M., Capel, A. Bonnet, D. Hennequin, M., Jacob, M.-P., Bricca, G., Couet, D., Faury, G., Bernicot, J. & Gilbert-Dussardier, B. (2009). Le Syndrome de Williams-Beuren : une approche pluridisciplinaire. *Archives de Pédiatrie*, 16(3), 273-282.

du passé et des noms pluriels mais pas pour les formes régulières. Leur syntaxe est relativement peu élaborée lorsqu'ils racontent un récit mais de meilleur niveau dans des tests standardisés. Pour les aspects lexico-sémantiques, ils ont des difficultés de dénomination et les processus d'acquisition sont en partie altérés. Sur ces différents aspects, une revue de littérature exhaustive a été proposée par Brock (2007) [43]. De plus, des recherches récentes soulignent que les personnes SWB ont des troubles pragmatiques observés dans deux situations de communication : la conversation et la narration. En situation de conversation, ces troubles sont : une faible volubilité par rapport à leur contact facile et leur sociabilité, des difficultés à prendre place dans une conversation et une tendance à ne répondre que très rarement aux demandes de leur interlocuteur [44-46]. En situation de narration, les enfants SWB ont des difficultés à structurer leur récit même si leur niveau est plutôt bon compte tenu de leur déficit cognitif [44, 47-48]. En parallèle à ces troubles, ils manifestent une forte tendance à exprimer leurs propres états psychologiques et ceux qu'ils attribuent à autrui [44].

Le profil neuropsychologique a été, initialement, décrit comme mettant en évidence une dissociation entre les capacités verbales (préservées) et les capacités non verbales (déficitaires). Or, au regard des recherches récentes, le profil cognitif du SWB est bien plus complexe : les capacités verbales ne sont pas toutes préservées et les capacités non verbales ne sont pas toutes déficitaires. Ainsi, on peut dire qu'au sein des capacités verbales, certaines sont préservées (morphosyntaxe en langue française, ce n'est pas le cas en langue anglaise) et d'autres sont déficitaires (syntaxe, troubles de la conversation). Il en est de même

PREPRINT

Lacroix, A., Pezet, M., Capel, A. Bonnet, D. Hennequin, M., Jacob, M.-P., Bricca, G., Couet, D., Faury, G., Bernicot, J. & Gilbert-Dussardier, B. (2009). Le Syndrome de Williams-Beuren : une approche pluridisciplinaire. *Archives de Pédiatrie*, 16(3), 273-282.

pour les capacités non verbales, certaines sont préservées (reconnaissance des visages) et d'autres sont déficitaires (reproduction de dessins, construction visuo-spatiale). Pour conclure, nous pouvons dire que le profil neuropsychologique du SWB n'est pas dissociatif mais plutôt hétérogène.

La sociabilité et la personnalité - La sociabilité est un aspect très important du profil neuropsychologique du SWB. Les enfants SWB ont généralement du mal à interagir avec les enfants de leur âge et préfèrent rechercher la compagnie des adultes avec lesquels ils sont très liants. Le comportement sociable observé chez les personnes porteuses du SWB évoque parfois l'attitude "cocktail party". Cette attitude se caractérise par une grande gentillesse, une tendance à parler beaucoup et un fort intérêt apparent pour autrui mais aussi par une compréhension très superficielle des échanges. De plus, ce sont des enfants qui s'approchent très facilement des personnes qu'ils ne connaissent pas, ils sont très attirés par les visages [49-50]. Malgré une grande sociabilité, ils présentent des troubles émotionnels. Ils ont tendance à avoir des obsessions envers certains objets ou certaines personnes. Ils manifestent rarement de l'agressivité. A l'adolescence et à l'âge adulte, les patients SWB peuvent développer des syndromes dépressifs pour lesquels peut être proposé un traitement antidépresseur.

Les apprentissages - La plupart des enfants SWB acquièrent la lecture mais ont de grandes difficultés avec le calcul. Ils ont aussi des troubles de la motricité fine et de la coordination ainsi que des défauts de concentration constants qui interfèrent avec l'acquisition de l'écriture. Sur le plan scolaire, les problèmes se posent lors du passage à l'école primaire et ces enfants doivent suivre une

PREPRINT

Lacroix, A., Pezet, M., Capel, A. Bonnet, D. Hennequin, M., Jacob, M.-P., Bricca, G., Couet, D., Faury, G., Bernicot, J. & Gilbert-Dussardier, B. (2009). Le Syndrome de Williams-Beuren : une approche pluridisciplinaire. *Archives de Pédiatrie*, 16(3), 273-282.

scolarisation adaptée. Sur le plan scolaire, les difficultés majeures des enfants porteurs du SW concernent leurs difficultés d'organisation spatiale et d'accès à la représentation. Au cours de l'enfance, les enfants SWB peuvent acquérir une autonomie pour les actes quotidiens même si l'acquisition de l'écriture est dépendante des facultés graphiques. En revanche, la lecture peut être acquise chez certains enfants. Par ailleurs, en raison de leur grande sociabilité et de leur personnalité, les activités artistiques sont des activités dans lesquelles les enfants peuvent particulièrement s'investir [51]. A l'âge adulte, peu sont capables de préparer leurs repas et de gérer leurs finances. Ils ne peuvent donc être complètement autonomes et la plupart résident dans leur famille ou en centre. Ils peuvent travailler dans des centres d'aide par le travail. Certains sont capables de faire un apprentissage type BEP (Brevet d'Enseignement Professionnel).

Les structures cérébrales sous-jacentes - Depuis 20 ans, des groupes de recherche ont tenté d'élucider les corrélats neuronaux impliqués dans le profil cognitif associé au SWB. Les recherches relatives à l'analyse volumétrique [52-56] indiquent : (i) une réduction disproportionnée des lobes pariéto-occipitaux, du corps calleux postérieur, du thalamus et du mésencéphale conduisant aux déficits visuo-spatiaux observés et (ii) une préservation des zones préfrontale et orbitofrontale, du gyrus cingulaire antérieur, de l'amygdale et de l'hippocampe, du gyrus fusiforme et du cervelet, zones impliquées dans la perception et la reconnaissance des visages. Au niveau plus précis des amygdales, l'amygdale droite est plus active lors de la présentation de stimuli musicaux [54]. De plus, un lien entre cette sensibilité accrue aux sons, une cytoarchitecture du cortex auditif

PREPRINT

Lacroix, A., Pezet, M., Capel, A. Bonnet, D. Hennequin, M., Jacob, M.-P., Bricca, G., Couet, D., Faury, G., Bernicot, J. & Gilbert-Dussardier, B. (2009). Le Syndrome de Williams-Beuren : une approche pluridisciplinaire. *Archives de Pédiatrie*, 16(3), 273-282.

primaire particulière et une augmentation du volume du gyrus temporal supérieur a été établi récemment [55]. Plus spécifiquement au langage, il apparaît que l'épaisseur corticale est significativement plus importante dans une région anatomique incluant les régions périsylviennes impliquées dans la compréhension du langage [56]. Ces régions notamment situées dans l'hémisphère droit traitent la syntaxe (linguistique et musicale) et la prosodie, domaines relativement bien préservés dans ce syndrome. Une autre région cérébrale est importante : le planum temporale. Dans le SWB, le planum temporale présente une asymétrie hémisphérique en faveur de l'hémisphère gauche équivalente à celle des musiciens ayant l'oreille parfaite. Cette asymétrie structurale pourrait en partie expliquer la bonne musicalité et le bon niveau de langage décrit dans le SWB [57].

La prise en charge - La prise en charge éducative des enfants SWB doit se faire dans un cadre multidisciplinaire associant pédiatre, cardiopédiatre, orthodontiste, orthopédiste, ophtalmologiste, psychomotricien, orthophoniste et psychologue. Des règles de suivi médical des enfants SWB ont été données par l'Académie Américaine de Pédiatrie [58]. Le schéma de prise en charge dépend du bilan initial complet des compétences et des difficultés de l'enfant. La prise en charge rééducative peut être faite dans un organisme type CAMSP (Centre d'Action Médico-Sociale Précoce) dès les premières années. L'enfant peut être scolarisé en maternelle jusqu'à 6 ou 7 ans. La poursuite du cursus scolaire peut être discutée selon les cas mais souvent l'orientation se fait vers une scolarisation adaptée à partir de l'école primaire. Dans ces différentes démarches, les familles peuvent

PREPRINT

Lacroix, A., Pezet, M., Capel, A. Bonnet, D. Hennequin, M., Jacob, M.-P., Bricca, G., Couet, D., Faury, G., Bernicot, J. & Gilbert-Dussardier, B. (2009). Le Syndrome de Williams-Beuren : une approche pluridisciplinaire. *Archives de Pédiatrie*, 16(3), 273-282.

être aidées par des associations de patients². Un bilan orthophonique et un bilan de psychomotricité permettent de préciser les difficultés particulières de ces enfants. Il existe souvent des troubles de la coordination et de la motricité fine rendant l'acquisition de l'écriture ou la pratique du vélo difficiles. Des troubles de prononciation peuvent être secondaires à une dysmorphose dento-faciale associée et aggravés par des troubles de coordination.

CONCLUSION

Le syndrome de Williams est une entité clinique et génétique homogène. Le diagnostic est facile à confirmer par un examen en FISH recherchant une microdélétion en 7q11.23. En raison de sa description récente et de sa faible incidence, le pronostic de cette affection en terme d'espérance de vie n'est pas connu. Le diagnostic n'a probablement pas été fait chez de nombreux patients âgés de plus de 30 ans. Le facteur prédominant dans le pronostic est vraisemblablement l'atteinte cardio-vasculaire qui doit être bien suivie par une équipe spécialisée. Il faut rester vigilant sur la surveillance de la tension artérielle à l'âge adulte. La grande difficulté est le devenir de ces enfants qui sont rarement autonomes à l'âge adulte. Il existe de rares cas de formes partielles auxquelles il faut savoir penser devant le phénotype comportemental spécifique. Une approche pluridisciplinaire systématique est sans doute un facteur d'efficacité supplémentaire dans l'étude et le traitement des patients SWB.

² *Autour des Williams*; <http://www.autourdeswilliams.org> Fédération Française du Syndrome de Williams-Beuren France (FFSWB) ; <http://www.williams-France.org>

PREPRINT

Lacroix, A., Pezet, M., Capel, A. Bonnet, D. Hennequin, M., Jacob, M.-P., Bricca, G., Couet, D., Faury, G., Bernicot, J. & Gilbert-Dussardier, B. (2009). Le Syndrome de Williams-Beuren : une approche pluridisciplinaire. *Archives de Pédiatrie*, 16(3), 273-282.

La meilleure connaissance du SWB est une première étape nécessaire à des perspectives thérapeutiques que l'on voit poindre à trois niveaux : (i) sur le plan génétique, la meilleure connaissance des gènes impliqués dans la microdélétion permet actuellement de comprendre leur fonctionnement, préalable nécessaire à envisager des thérapies sous quelque forme que ce soit, de type conventionnel pharmacologique ou autre, (ii) sur le plan cardiovasculaire, nous passons de l'ère de la chirurgie à l'ère de la pharmacologie puisque des molécules sont en cours de test pour remédier aux anomalies cardiovasculaires (structurelles et fonctionnelles) dans le SWB et (iii) sur le plan neuropsychologique, la meilleure connaissance du profil et de ses particularités doit nous permettre de penser à des remédiations éducatives plus adaptées.

RÉFÉRENCES

- [1] Williams JCP, Barrat-Boyers BG, Lowe JB. Supravalvular aortic stenosis. *Circulation* 1961;24:1311-1318.
- [2] Beuren A, Apitz J, Harmjan D. Supravalvular aortic stenosis in association with mental retardation and a certain facial appearance. *Circulation* 1962;26:1235-1240.
- [3] Ewart AK, Jin W, Atkinson D et al. Supravalvular aortic stenosis associated with a deletion disrupting the elastin gene. *J Clin Invest* 1994;93:1071-1077.
- [4] Strømme P, Bjørnstad PG, Ramstad K. Prevalence estimation of Williams syndrome. *J Child Neurol* 2002;17:269-271.
- [5] Metcalfe K. Williams syndrome: an update on clinical and molecular aspects. *Arch Dis Child* 1999;81:198-200
- [6] Cherniske EM, Carpenter TO, Klaiman C et al. Multisystem study of 20 older adults with Williams syndrome. *Am J Med Genet A* 2004;131:255-264.
- [7] Mervis CB, Robinson BF, Bertrand J et al. The Williams syndrome cognitive profile. *Brain Cogn* 2000;44:604-628.
- [8] Ewart AK, Morris CA, Atkinson D et al. Hemizyosity at the elastin locus in a developmental disorder, Williams syndrome. *Nat Genet* 1993;5:11-16.

PREPRINT

Lacroix, A., Pezet, M., Capel, A. Bonnet, D. Hennequin, M., Jacob, M.-P., Bricca, G., Couet, D., Faury, G., Bernicot, J. & Gilbert-Dussardier, B. (2009). Le Syndrome de Williams-Beuren : une approche pluridisciplinaire. *Archives de Pédiatrie*, 16(3), 273-282.

- [9] Micale L, Fusco C, Augello B et al Williams-Beuren syndrome TRIM50 encodes an E3 ubiquitin ligase. *Eur J Hum Genet*. 2008 Apr 9. advance online publication, doi:10.1038/ejhg.2008.68.
- [10] Faury G, Pezet M, Knutsen RH et al. Developmental adaptation of the mouse cardiovascular system to elastin haploinsufficiency. *J Clin Invest* 2003;112:1308-1310.
- [11] Tassabehji M. Williams-Beuren syndrome: a challenge for genotype-phenotype correlations. *Hum Mol Genet* 2003;12 Spec No 2:R229-237.
- [12] Somerville MJ, Mervis CB, Young EJ et al. Severe expressive-language delay related to duplication of the Williams-Beuren locus. *N Engl J Med*. 2005;353:1694-701.
- [13] Tassabehji M, Hammond P, Karmiloff-Smith A et al. GTF2IRD1 in craniofacial development of humans and mice. *Science*. 2005;310:1184-7.
- [14] Young EJ, Lipina T, Tam E et al. Reduced fear and aggression and altered serotonin metabolism in Gtf2ird1-targeted mice. *Genes Brain Behav*. 2008 Mar;7(2):224-34.
- [15] Curran ME, Atkinson DL, Ewart AK et al. The elastin gene is disrupted by a translocation associated with supraaortic stenosis. *Cell* 1993;73:159-168.
- [16] Lowery MC, Morris CA, Ewart A et al. Strong correlation of elastin deletions, detected by FISH, with Williams syndrome: evaluation of 235 patients. *Am J Hum Genet* 1995;57:49-53.
- [17] Bayés M, Magano LF, Rivera N et al. Mutational mechanisms of Williams-Beuren syndrome deletions. *Am J Hum Genet* 2003;73:131-151.
- [18] Berg JS, Brunetti-Pierri N, Peters SU et al. Speech delay and autism spectrum behaviors are frequently associated with duplication of the 7q11.23 Williams-Beuren syndrome region. *Genet Med*. 2007;9:427-41.
- [19] Antonell A, de Luis O, Domingo-Roura X et al. Evolutionary mechanisms shaping the genomic structure of the Williams-Beuren syndrome chromosomal region at human 7q11.23. *Genome Res* 2005;15:1179-1188.
- [20] Botta A, Sangiuolo F, Calza L et al. Expression analysis and protein localization of the human HPC-1/syntaxin 1A, a gene deleted in Williams syndrome. *Genomics*. 1999;62:525-8.
- [21] Pezet M, Jacob MP, Escoubet B et al. Elastin haploinsufficiency induces alternative aging processes in the aorta. *Rejuvenation Res*. 2008 ; 11:97-112.
- [22] Gagliardi C, Bonaglia MC, Selicorni A et al. Unusual cognitive and behavioural profile in a Williams syndrome patient with atypical 7q11.23 deletion. *J Med Genet*. 2003;40:526-30.
- [23] Howald C, Merla G, Digilio MC et al. Two high throughput technologies to detect segmental aneuploidies identify new Williams-Beuren syndrome patients with atypical deletions. *J Med Genet*. 2006;43:266-73.
- [24] van Hagen JM, van der Geest JN, van der Giessen RS et al. Contribution of CYLN2 and GTF2IRD1 to neurological and cognitive symptoms in Williams Syndrome. *Neurobiol Dis*. 2007;26:112-24.

PREPRINT

Lacroix, A., Pezet, M., Capel, A. Bonnet, D. Hennequin, M., Jacob, M.-P., Bricca, G., Couet, D., Faury, G., Bernicot, J. & Gilbert-Dussardier, B. (2009). Le Syndrome de Williams-Beuren : une approche pluridisciplinaire. *Archives de Pédiatrie*, 16(3), 273-282.

- [25] Edelmann L, Prosnitz A, Pardo S et al. An atypical deletion of the Williams-Beuren syndrome interval implicates genes associated with defective visuospatial processing and autism. *J Med Genet* 2007;44:136-143.
- [26] Del Campo M, Antonell A, Magano LF et al. Hemizyosity at the *NCF1* gene in patients with Williams-Beuren Syndrome decreases their risk of hypertension. *Am J Hum Genet* 2006; 78:533–542.
- [27] Eronen M, Peippo M, Hiippala A et al. Cardiovascular manifestations in 75 patients with Williams syndrome. *J Med Genet* 2002;39:554-558.
- [28] Vaideeswar P, Shankar V, Deshpande JR et al. Pathology of the diffuse variant of supravalvar aortic stenosis. *Cardiovasc Pathol* 2001;10:33-37.
- [29] Urban Z, Riazi S, Seidl TL et al. Connection between elastin haploinsufficiency and increased cell proliferation in patients with supravalvular aortic stenosis and Williams-Beuren syndrome. *Am J Hum Genet* 2002;71:30-44.
- [30] Dridi SM, Foucault-Bertaud A, Igondjo Tchen S et al. Vascular wall remodeling in patients with supravalvular aortic stenosis and Williams Beuren syndrome. *J Vasc Res* 2005;42:190-201.
- [31] Aggoun Y, Sidi D, Levy BI et al. Mechanical properties of the common carotid artery in Williams syndrome. *Heart* 2000;84:290-293.
- [32] Lacolley P, Boutouyrie P, Glukhova M et al. Disruption of the elastin gene in adult Williams syndrome is accompanied by a paradoxical reduction in arterial stiffness. *Clin Sci (Lond)* 2002;103:21-29.
- [33] Salaymeh KJ et Banerjee A. Evaluation of arterial stiffness in children with Williams syndrome: Does it play a role in evolving hypertension? *Am Heart J* 2001;142:549-555.
- [34] Sadler LS, Pober BR, Grandinetti A et al. Differences by sex in cardiovascular disease in Williams syndrome. *J Pediatr* 2001;139:849-853.
- [35] Bonnet D, Cormier V, Villain E et al. Progressive left main coronary artery obstruction leading to myocardial infarction in a child with Williams syndrome. *Eur J Pediatr* 1997;156:751-753.
- [36] Martin ND, Smith WR, Cole TJ et al. New height, weight and head circumference charts for British children with Williams syndrome. *Arch Dis Child* 2007;92:598-601.
- [37] Cambiaso P, Orazi C, Digilio MC et al. Thyroid morphology and subclinical hypothyroidism in children and adolescents with Williams syndrome. *J Pediatr* 2007;150:62-65.
- [38] Axelsson S, Bjornland T, Kjaer I et al. Dental characteristics in Williams syndrome: a clinical and radiographic evaluation. *Acta Odontol Scand* 2003;61:129-136.
- [39] Farran EK, Jarrold C et Gathercole SE. Block design performance in the Williams syndrome phenotype: A problem with mental imagery? *J Child Psychol Psych* 2001;4:719-728.
- [40] Jordan H, Reiss J, Hoffman J et Landau B. Intact perception of biological motion in the face of profound spatial deficits: Williams syndrome. *Psychol Science* 2002;13:162–167.

PREPRINT

Lacroix, A., Pezet, M., Capel, A. Bonnet, D. Hennequin, M., Jacob, M.-P., Bricca, G., Couet, D., Faury, G., Bernicot, J. & Gilbert-Dussardier, B. (2009). Le Syndrome de Williams-Beuren : une approche pluridisciplinaire. *Archives de Pédiatrie*, 16(3), 273-282.

- [41] Stiles J, Sabbadini L, Capirci O et Volterra V. Drawing abilities in Williams Syndrome: a case study. *Dev Neuropsychol* 2001;18(2):213-235
- [42] Rondan C, Mancini J, Livet, MO et Deruelle C. Perceptual and visuoconstructive performance in children with Williams-syndrome. *Cognition Brain Behavior* 2003;7:149-156.
- [43] Brock J. Language abilities in Williams syndrome: a critical review. *Dev Psychopathol* 2007;19:97-127.
- [44] Lacroix A, Bernicot J et Reilly J. Narration and collaborative conversation in French-speaking children with Williams syndrome. *J Neurolinguistics*, 2007;20(6):445-461.
- [45] Stojanovik, V. Social interaction and conversational inadequacy in Williams syndrome. *J Neurolinguistics* 2006;19:157-173.
- [46] Lacroix A, Bernicot J, et Reilly J. Expressions des états mentaux chez les enfants atteints du syndrome de Williams : analyse d'interactions collaboratives mère-enfant. *Psychologie Française*, 2004;49:161-176.
- [47] Reilly J, Losh M, Bellugi U et Wulfeck B. "Frog, where are you?" Narratives in children with specific language impairment, early focal brain injury, and Williams syndrome. *Brain Language* 2004;88:229-247.
- [48] Bernicot J, Lacroix A, et Reilly J. La narration chez les enfants atteints du syndrome de Williams : aspects structuraux et pragmatiques. *Enfance* 2003;3:265-281.
- [49] Jones W, Bellugi U, Lai Z et al. Hypersociability in Williams syndrome. In: U. Bellugi & M. St George (Eds.), *Linking cognitive neuroscience and molecular genetics: New perspectives from Williams syndrome [Special Issue]*. *J Cogn Neurosc* 2000;12 (1):30-46.
- [50] Doyle TF, Bellugi U, Korenberg J R et Graham J. "Everybody in the world is my friend" hypersociability in young children with Williams syndrome. *Am J Med Genet* 2003;124:253-263.
- [51] Rösch D. Ré-éducation et pédagogie dans le syndrome de Williams-Beuren. La place de la clinique dans l'accompagnement au long cours d'enfants porteurs du syndrome. *Neur Enf Ado* 2004;52:430-437.
- [52] Boddaert N, Mochel F, Meresse I et al. Parieto-occipital grey matter abnormalities in children with Williams syndrome. *NeuroImage* 2006;30:721-725.
- [53] Eckert MA, Galaburda AM, Karchemskiy A et al. Anomalous sylvian fissure morphology in Williams syndrome. *NeuroImage* 2006;33:39-45.
- [54] Levitin DJ, Menon V, Schmitt JE et al. Music and noise processing in Williams syndrome: Evidence from fMRI. *NeuroImage* 2003;18:74-82.
- [55] Holinger DP, Bellugi U, Mills DL et al. Relative sparing of primary auditory cortex in Williams syndrome. *Brain Res* 2005; 1037:35-42.
- [56] Thompson PM, Lee AD, Dutton RA et al. Abnormal cortical complexity and thickness profiles mapped in Williams syndrome. *The Journal of Neuroscience* 2005;25(16):4146-4158.
- [57] Keenan JP, Thangaraj V, Halpern AR et Schlaug G. Absolute pitch and planum temporale. *NeuroImage* 2001;14:1402-1408.

PREPRINT

Lacroix, A., Pezet, M., Capel, A. Bonnet, D. Hennequin, M., Jacob, M.-P., Bricca, G., Couet, D., Faury, G., Bernicot, J. & Gilbert-Dussardier, B. (2009). Le Syndrome de Williams-Beuren : une approche pluridisciplinaire. *Archives de Pédiatrie*, 16(3), 273-282.

[58] American Academy of Pediatrics. Health care supervision for children with Williams syndrome. *Pediatrics* 2001;107:1192-1204.

PREPRINT

Lacroix, A., Pezet, M., Capel, A. Bonnet, D. Hennequin, M., Jacob, M.-P., Bricca, G., Couet, D., Faury, G., Bernicot, J. & Gilbert-Dussardier, B. (2009). Le Syndrome de Williams-Beuren : une approche pluridisciplinaire. *Archives de Pédiatrie*, 16(3), 273-282.

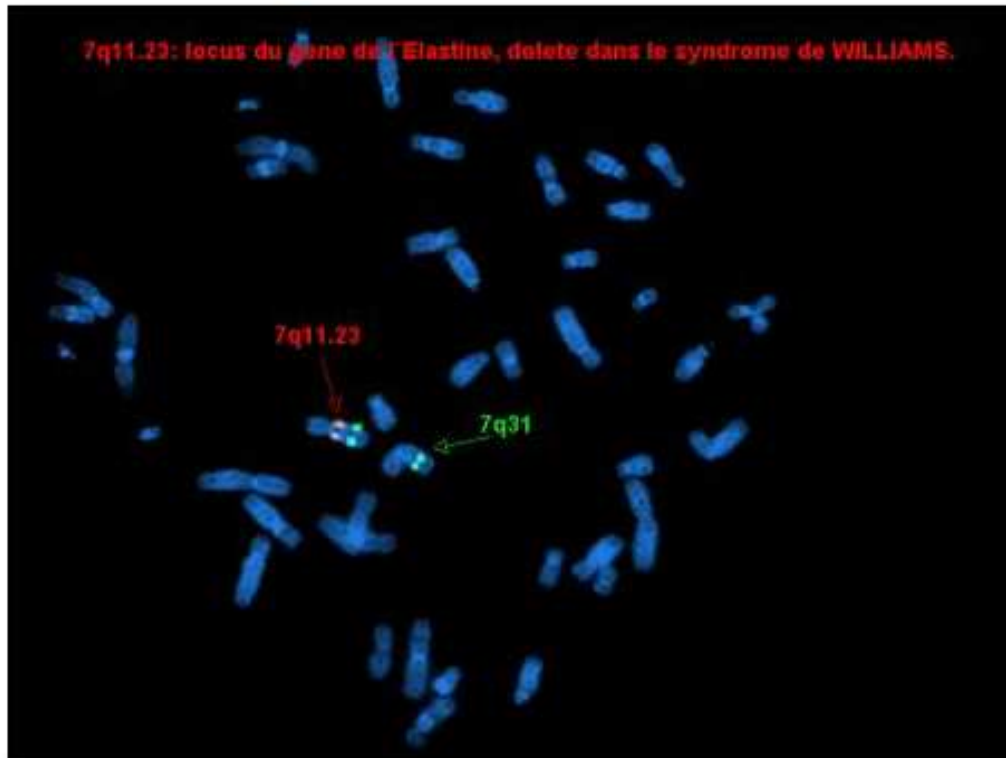


Figure 1 - Image de FISH de la région 7q11.23. L'absence du spot rouge centromérique sur l'un des chromosomes 7 confirme la microdélétion spécifique du SWB.

PREPRINT

Lacroix, A., Pezet, M., Capel, A. Bonnet, D. Hennequin, M., Jacob, M.-P., Bricca, G., Couet, D., Faury, G., Bernicot, J. & Gilbert-Dussardier, B. (2009). Le Syndrome de Williams-Beuren : une approche pluridisciplinaire. *Archives de Pédiatrie*, 16(3), 273-282.



Figures 2a et 2b - Visages de face d'un enfant de 4 mois (a) et d'un adulte de 26 ans (b) présentant un SWB : oedème péri-orbitaire, joues pleines, lèvre inférieure éversée, pointe du nez bulbeuse.

PREPRINT

Lacroix, A., Pezet, M., Capel, A. Bonnet, D. Hennequin, M., Jacob, M.-P., Bricca, G., Couet, D., Faury, G., Bernicot, J. & Gilbert-Dussardier, B. (2009). Le Syndrome de Williams-Beuren : une approche pluridisciplinaire. *Archives de Pédiatrie*, 16(3), 273-282.

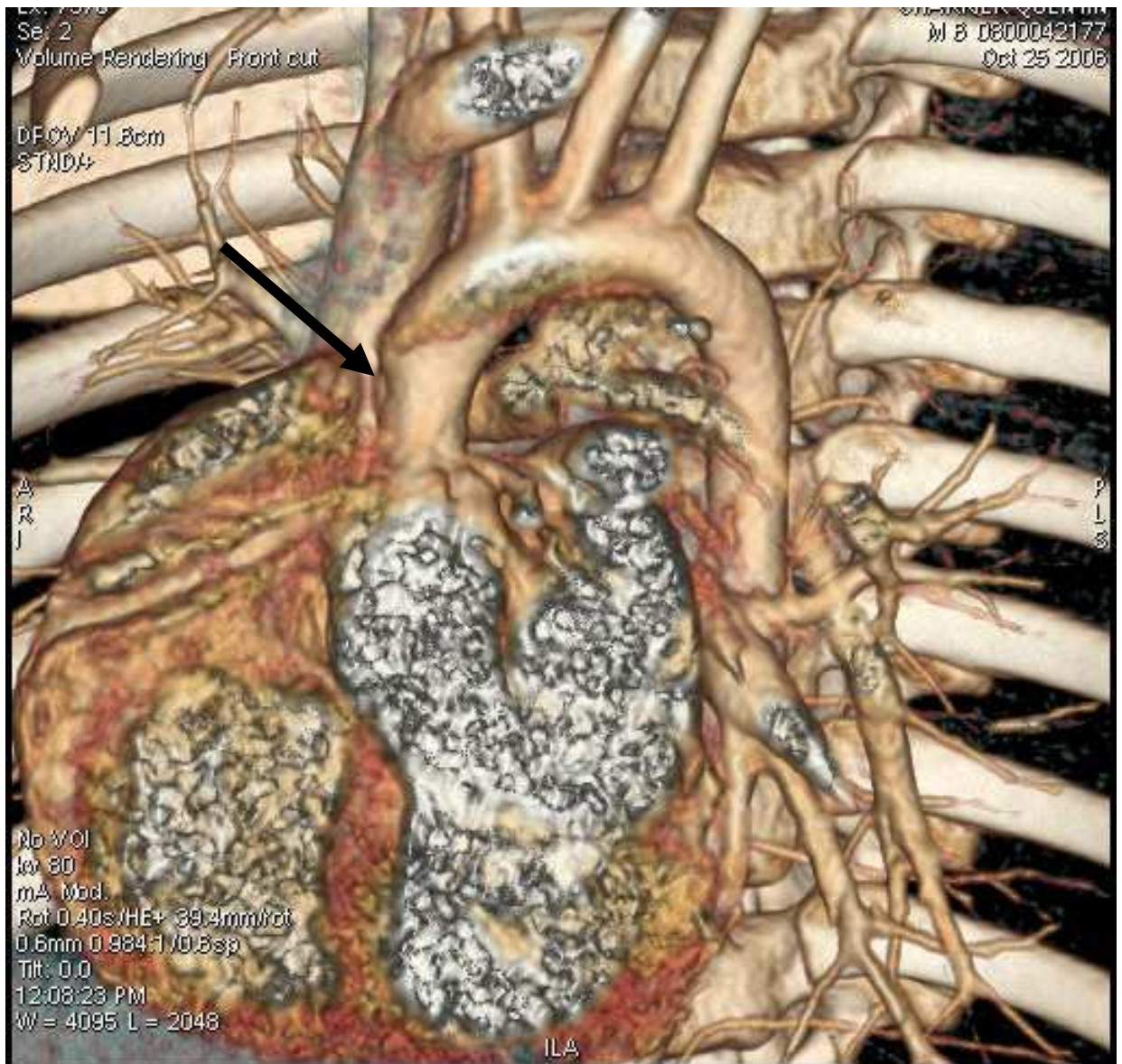


Figure 3 - Scanner multidétecteurs : reconstruction tridimensionnelle d'une sténose aortique supravulvaire indiquée par la flèche noire.