

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE



Année 1992



Thèse N° 163/1

ETUDE DE L'ASSOCIATION CHARGE

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le : *Vendredi 16 octobre 1992*

PAR

Isabelle BLAVIGNAC
Née le 25 mars 1960 à BRON (RHONE)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur BOUQUIER	- Président
Monsieur le Professeur ADENIS	- Juge
Monsieur le Professeur de LUMLEY WOODYEAR	- Juge
Monsieur le Professeur LAUBIE	- Juge
Monsieur le Docteur GAUTRY	- Membre Invité Directeur de Thèse

Thèse med Limoges 1992 n 163



Ex 1

Sib 2

422 129

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

Année 1992

Thèse N°63

ETUDE DE L'ASSOCIATION CHARGE

T H E S E

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le : *Vendredi 16 octobre 1992*

PAR

Isabelle BLAVIGNAC
Née le 25 mars 1960 à BRON (RHONE)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur BOUQUIER	- Président
Monsieur le Professeur ADENIS	- Juge
Monsieur le Professeur de LUMLEY WOODYEAR	- Juge
Monsieur le Professeur LAUBIE	- Juge
Monsieur le Docteur GAUTRY	- Membre Invité Directeur de Thèse

FACULTE DE MEDECINE

- DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur BONNAUD
- ASSESEURS : Monsieur le Professeur PIVA
Monsieur le Professeur COLOMBEAU

PERSONNEL ENSEIGNANT

* PROFESSEURS DES UNIVERSITES

ADENIS Jean-Paul	Ophtalmologie
ALAIN Luc	Chirurgie infantile
ARCHAMBEAUD Françoise	Médecine interne
ARNAUD Jean-Paul	Chirurgie orthopédique et Traumatologique
BARTHE Dominique	Histologie, Embryologie
BAUDET Jean	Clinique obstétricale et Gynécologie
BENSAID Julien	Clinique médicale cardiologique
BONNAUD François	Pneumo-Phtisiologie
BONNETBLANC Jean-Marie	Dermatologie
BORDESSOULE Dominique	Hématologie et Transfusion
BOULESTEIX Jean	Pédiatrie
BOUQUIER Jean-José	Clinique de Pédiatrie
BRETON Jean-Christian	Biochimie
CAIX Michel	Anatomie
CATANZANO Gilbert	Anatomie pathologique
CHASSAIN Albert	Physiologie
CHRISTIDES Constantin	Chirurgie thoracique et cardiaque
COLOMBEAU Pierre	Urologie
CUBERTAFOND Pierre	Clinique de chirurgie digestive
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel	Pédiatrie
DENIS François	Bactériologie-Virologie
DESCOTTES Bernard	Anatomie
DESROGES-GOTTERON Robert	Clinique thérapeutique et rhumatologique
DUDOGNON Pierre	Rééducation fonctionnelle
DUMAS Michel	Neurologie
DUMAS Jean-Philippe	Urologie
DUMONT Daniel	Médecine du Travail
DUPUY Jean-Paul	Radiologie
FEISS Pierre	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale
GAINANT Alain	Chirurgie digestive
GAROUX Roger	Pédopsychiatrie
GASTINNE Hervé	Réanimation médicale
GAY Roger	Réanimation médicale
GERMOUTY Jean	Pathologie médicale et respiratoire
GUERET Pascal	Cardiologie et Maladies vasculaires
HUGON Jacques	Histologie-Embryologie-Cytogénétique
LABADIE Michel	Biochimie
LABROUSSE Claude	Rééducation fonctionnelle
LASKAR Marc	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
LAUBIE Bernard	Endocrinologie et Maladies métaboliques
LEGER Jean-Marie	Psychiatrie d'adultes

LEROUX-ROBERT Claude	Néphrologie
LIOZON Frédéric	Clinique Médicale A
LOUBET René	Anatomie pathologique
MALINVAUD Gilbert	Hématologie
MENIER Robert	Physiologie
MERLE Louis	Pharmacologie
MOREAU Jean-Jacques	Neurochirurgie
MOULIES Dominique	Chirurgie infantile
OLIVIER Jean-Pierre	Radiothérapie et Cancérologie
OUTREQUIN Gérard	Anatomie
PECOUT Claude	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PESTRE-ALEXANDRE Madeleine	Parasitologie
PILLEGAND Bernard	Hépatologie-Gastrologie-Entérologie
PIVA Claude	Médecine légale
RAVON Robert	Neurochirurgie
RIGAUD Michel	Biochimie
ROUSSEAU Jacques	Radiologie
SAUTEREAU Denis	Hépatogastro-Entérologie
SAUVAGE Jean-Pierre	Oto-Rhino-Laryngologie
TABASTE Jean-Louis	Gynécologie-Obstétrique
TREVES Richard	Thérapeutique
VALLAT Jean-Michel	Neurologie
VANDROUX Jean-Claude	Biophysique
WEINBRECK Pierre	Maladies infectieuses

SECRETARE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

A mes parents pour leur soutien et leur affection

A mes frères et à ma belle-soeur

A ma grand-mère

A ma famille

A mes amis

A toutes les personnes qui m'ont fait partager leur savoir.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Jean-José BOUQUIER
Professeur des Universités de Pédiatrie
Médecin des Hôpitaux
Chef de Service

Nous vous remercions d'avoir accepté de présider ce jury.

Nous espérons être digne de l'honneur que vous nous faites. Soyez assuré de notre profond respect.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur Jean-Paul ADENIS
Professeur des Universités d'Ophtalmologie
Ophtalmologiste des Hôpitaux
Chef de Service

Monsieur le Professeur Bernard LAUBIE
Professeur des Universités d'Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Médecin des Hôpitaux
Chef de Service

Monsieur le Professeur Lionel de LUMLEY WOODYEAR
Professeur des Universités de Pédiatrie
Médecin des Hôpitaux

Vous avez accepté très amicalement de siéger à notre jury.

Veillez trouver ici l'assurance de notre respectueuse
considération.

A NOTRE DIRECTEUR DE THESE

**Monsieur le Docteur Philippe GAUTRY
Spécialiste des Hôpitaux
Chef de Service - Pédiatrie CH BRIVE**

Vous nous avez inspiré ce travail et aidé dans son élaboration.

Trouvez ici l'expression de notre gratitude et de nos remerciements les plus sincères.

P L A N

INTRODUCTION

CHAPITRE I : CAS CLINIQUE

**CHAPITRE II : ASSOCIATION CHARGE -
REVUE DE LA LITTERATURE**

1. Définition

**2. Description des différentes caractéristiques
de l'association CHARGE**

3. Examens complémentaires

4. Traitements

5. Etiologie

6. Nosographie

CHAPITRE III : PRISE EN CHARGE ET DISCUSSION

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES MATIERES

ANNEXES



INTRODUCTION

INTRODUCTION

L'association CHARGE est un syndrome polymalformatif rare dont l'étiologie est incertaine.

Nous allons à partir d'une observation et d'une revue de la littérature la définir puis en déterminer chaque caractéristique clinique, ainsi que son recoupement avec d'autres syndromes.

Nous discuterons ensuite de la nécessité d'une prise en charge précoce notamment des déficits sensoriels, et de ses effets sur l'évolution psychomotrice de ces patients.



CHAPITRE I

CAS CLINIQUE

CAS CLINIQUE

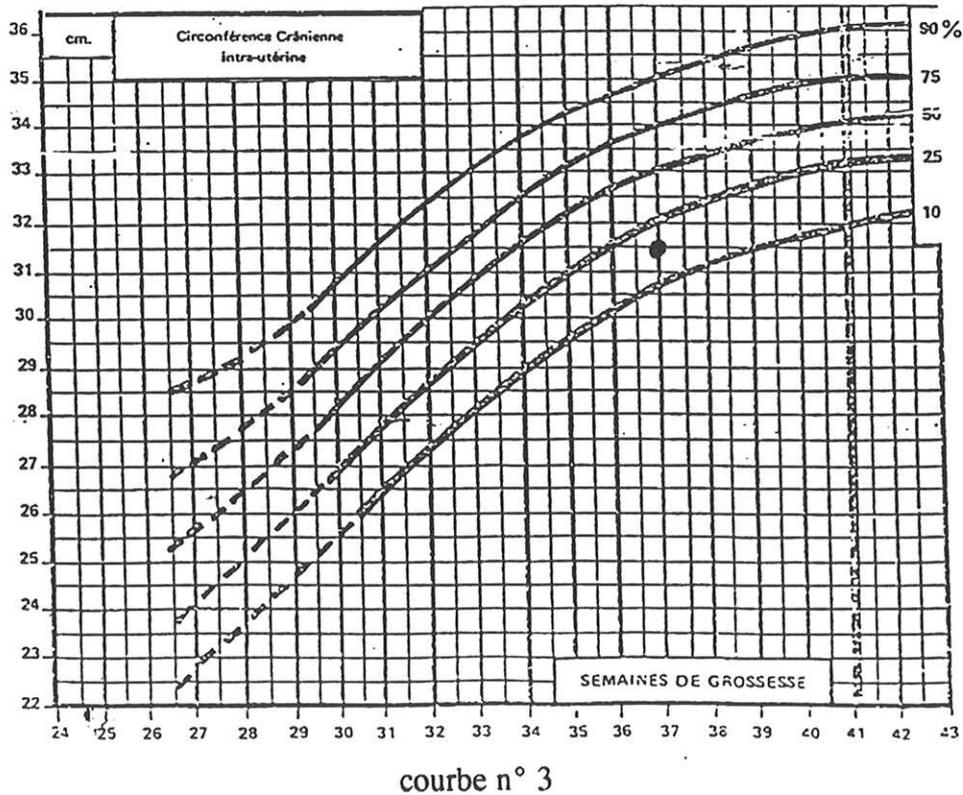
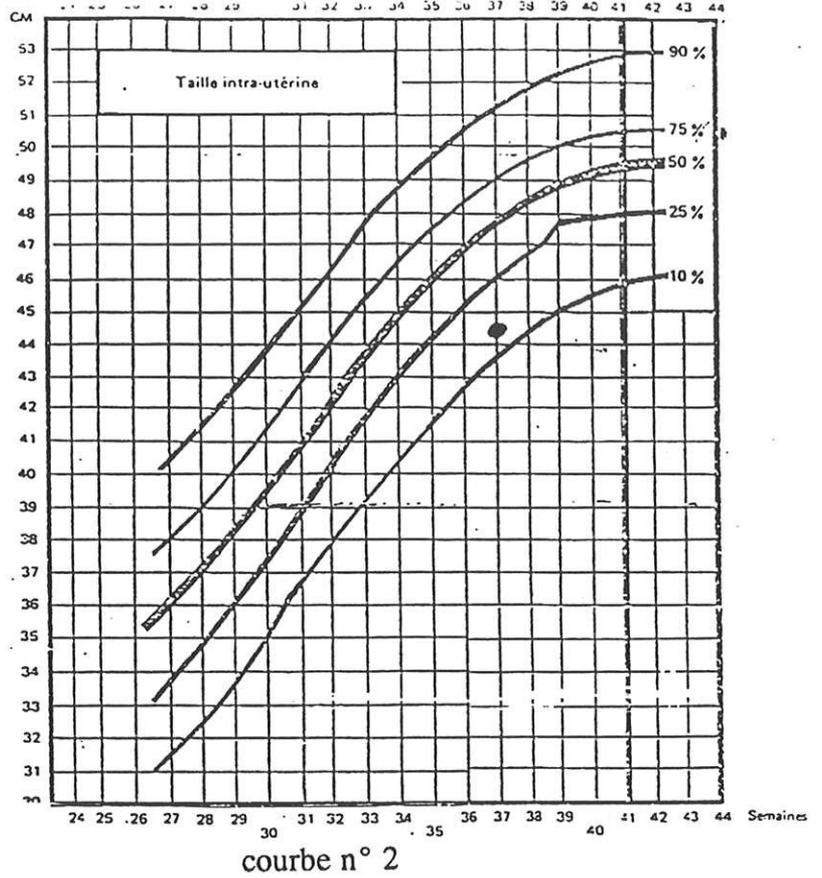
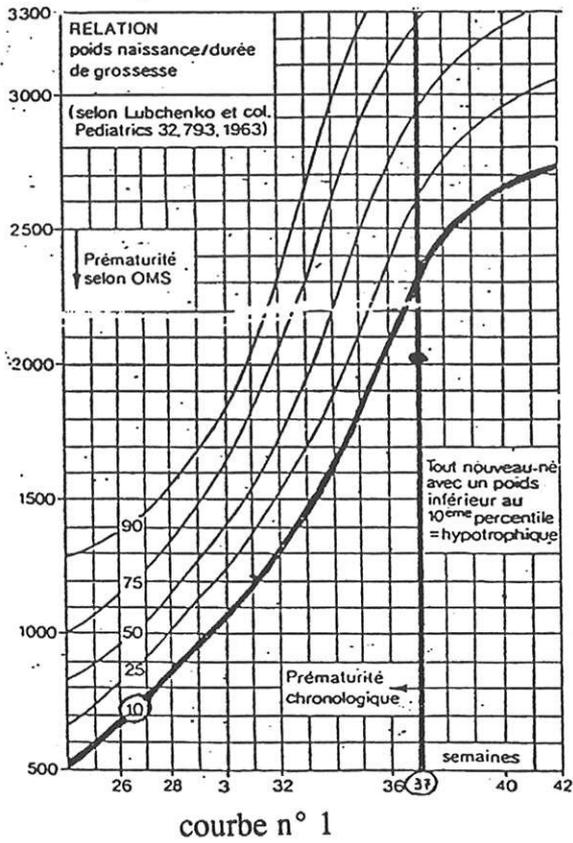
C.. L... est une petite fille née le 4 août 1981 d'une mère de 25 ans, primipare, primigeste en bonne santé.

La grossesse s'est déroulée normalement sans pathologie infectieuse ni toxémie gravidique. Il n'y a pas eu de notion d'agression foetale toxique (alcool, rayons X, médicaments). Le terme théorique de la grossesse est de 37 semaines. L'accouchement est eutocique avec une présentation céphalique. Le liquide amniotique est clair avec une durée de rupture de la poche des eaux inférieure à 12 heures. Le score d'Apgar est de 6 à 1 mn, 8 à 3 mn et de 10 à 5 mn après désobstruction.

On note que la sonde bute au niveau de la narine gauche.

- A l'arrivée dans le service de Pédiatrie, la température rectale est de 35°9. Le poids de naissance est de 2 kg 100, la taille de 44,5 cm et le périmètre crânien de 31,5 cm. Le poids et la taille sont inférieurs à ceux attendus pour l'âge gestationnel et correspondent à un retard de croissance intra utérin (- 4,5 DS pour le poids et - 3,5 DS pour la taille) (cf courbes de croissance n° 1-2-3 à la période néonatale selon la table de LUBCHENKO à la période néonatale).

TABLES DE LUBCHENKO



courbes de croissance à la période néonatale

- **Cliniquement** :

L'enfant a un aspect dysmature et l'on remarque une dysmorphie faciale avec :

- . un visage petit et arrondi,
- . **des oreilles implantées basses, surtout à droite, pointues, dirigées vers l'arrière,**
- . **un rétrognathisme,**
- . un chevauchement des sutures.

Elle a par ailleurs un chevauchement des doigts de la main, un pied plat talus valgus droit, une dysplasie des hanches.

Sur le plan neurologique : le cri est éraillé et faible, il existe une hypotonie axiale, les réflexes archaïques sont normaux.

L'examen cardiologique met en évidence un souffle systolique de shunt gauche-droit, compatible avec une **communication interventriculaire (CIV)**. L'échographie cardiaque montre une CIV bien tolérée.

Le reste de l'examen clinique est satisfaisant.

Les examens complémentaires : numération formule sanguine, ionogramme sanguin, azotémie, glycémie, calcémie, bilirubinémie, prélèvements bactériologiques périphériques, examen cytobactériologique des urines, test au **PHENISTIX**, radio pulmonaire, sont normaux. Le bilan a été complété par une échographie abdominale et une urographie intra-veineuse qui n'ont pas montré de malformation des voies urinaires.

Les sérodiagnostics de rubéole et toxoplasmose sont négatifs.

Le caryotype est normal 46 XX. La présence d'un chromosome 17 marqueur familial chez le père et chez l'enfant est signalé mais n'a aucune signification pathologique. Le caryotype des parents est normal.

L'évolution durant l'hospitalisation (qui a été de quatre mois) est marquée de divers événements surtout d'ordre alimentaire et infectieux.

Dès la naissance C.. fait des fausses routes à répétition par **asynergie de la fonction de succion-déglutition**, hypotonie vélopalatine, reflux de l'alimentation par le nez se produisant de temps en temps. Cette situation a nécessité à partir de J6 (sixième jour) une alimentation par gavage continu dont la tolérance est imparfaite (nausées, régurgitations).

Un transit à l'**HYTRAST** à la recherche d'une fistule oeso-trachéale, réalisé à J3, a entraîné une fausse route importante à l'origine d'une bronchographie bilatérale, mais cet examen ne mettra pas en évidence d'image directe de fistule oeso-trachéale.

A J8 l'apparition d'un teint gris, et d'une cyanose péribuccale sans polypnée ni lutte respiratoire avec à l'auscultation pulmonaire des râles humides et des ronchus dans les deux champs, fait craindre une infection pulmonaire, d'autant que la radiographie pulmonaire montre des images évoquant un début de pneumopathie du aux fausses routes associé à des opacités de résorption de l'**HYTRAST**.

L'enfant est alors mis sous antibiothérapie, ce qui entraîne une amélioration sensible.

Par la suite C.. a continué à présenter des troubles importants de la déglutition avec fausses routes fréquentes nécessitant des aspirations pharyngées prolongées, de la kinésithérapie et des gavages de façon

discontinue. Petit à petit la reprise du biberon puis le passage à une alimentation épaisse à la petite cuillère seront possibles.

Une bronchoscopie est alors pratiquée à l'âge de quatre mois à la recherche d'une fistule oeso-trachéale : cet examen montre une trachée très légèrement inflammatoire, et lors du retrait du tube une discrète tendance à la trachéomalacie est constatée, ainsi qu'un pli muqueux longitudinal situé au tiers de la trachée qui évoque très fortement l'existence d'une fistule oeso-trachéale.

Les troubles neurologiques ont également persisté avec un cri éraillé et faible, une mobilité spontanée plus réduite qu'au départ ; un plafonnement du regard par intermittence apparaît à J7 de même qu'une somnolence ; de J11 à J12 on note trois apnées de courte durée sans cyanose avec reprise respiratoire spontanée. Les sutures coronales, sagittales et lambdoïdes sont de plus en plus chevauchantes malgré une hydratation correcte.

En revanche le tonus passif et les réflexes archaïques sont satisfaisants à J12.

Le bilan est complété :

- . l'analyse du liquide céphalo rachidien est normale,
- . le fond d'oeil montre **un colobome rétinien bilatéral** : à droite sous papillaire modéré respectant une grande partie de la rétine, à gauche majeur remontant à la papille et atteignant la macula qui n'est plus visible,
- . l'électroencéphalogramme est normal.

Devant ce tableau clinique incluant notamment une asynergie de la succion-déglutition, une anomalie du système nerveux central est évoquée

dans ce contexte polymalformatif. Un scanner cérébral est alors pratiqué : il est considéré comme normal.

Lors de la sortie de C... le 5 novembre 1981, les troubles alimentaires et neurologiques se sont améliorés.

Avant de détailler le suivi de chacune de ces pathologies, notons qu'une **hypoacousie profonde** ne sera découverte qu'à l'âge de vingt six mois. Le diagnostic d'association CHARGE est posé, alors que C... atteint trois ans devant un ensemble d'anomalies, qui sont :

- . Colobome,
- . cardiopathie congénitale : CIV,
- . atrésie choanale gauche,
- . anomalies auriculaires et surdité,
- . et **peut-être** le retard staturo pondéral (mais nous y reviendrons ultérieurement).

La définition de l'association CHARGE est donnée dans le prochain chapitre.

Pour plus de clarté, nous allons maintenant aborder séparément les différentes malformations trouvées et leur évolution lors du suivi de C..., qui se fera jusqu'en octobre 1991 à l'âge de dix ans.

- Sur le plan ophtalmologique :

Nous savons donc que C... a un **colobome rétinien** bilatéral avec une macula touchée à gauche.

A l'âge de cinq mois, elle est examinée par un ophtalmologiste pour bilan d'un **strabisme** de l'oeil gauche. Celui-ci retrouve un strabisme divergent et une **amblyopie** importante probable de l'oeil gauche. Il prescrit alors un traitement par pansement occlusif. Un mois plus tard C... n'alterne pas et ne prend pas la fixation : le traitement est donc arrêté.

Par la suite est noté un astigmatisme myopique très important à droite associé à une myopie à gauche. C... porte des lunettes qui la corrigent au maximum.

A dix ans, elle se présente avec un strabisme très discrètement divergent de l'oeil gauche, son acuité visuelle reste difficilement chiffrable mais peut être estimée aux alentours de 4 à 5/10ème sur l'oeil droit, l'oeil gauche n'étant pas fonctionnel.

L'électrorétinogramme et les potentiels évoqués visuels confirment l'existence d'une amblyopie relative centrale de l'oeil droit.

Une surveillance régulière tous les six mois, centrée particulièrement sur la rétine, est conseillée par l'ophtalmologiste.

C... a également bénéficié de rééducation orthoptique qui, étant donné le contexte de malvoyance, a surtout porté sur la mémoire visuelle, la mémoire de l'espace et la coordination oeil-main.

- Sur le plan cardiologique :

La communication interventriculaire de C... a été parfaitement bien tolérée. Le dernier contrôle échographique réalisé en octobre 1991 montre une architecture normale du coeur avec une CIV fermée.

- L'atrésie de la choane gauche a été opérée par voie trans-palatine alors que C... avait sept ans.

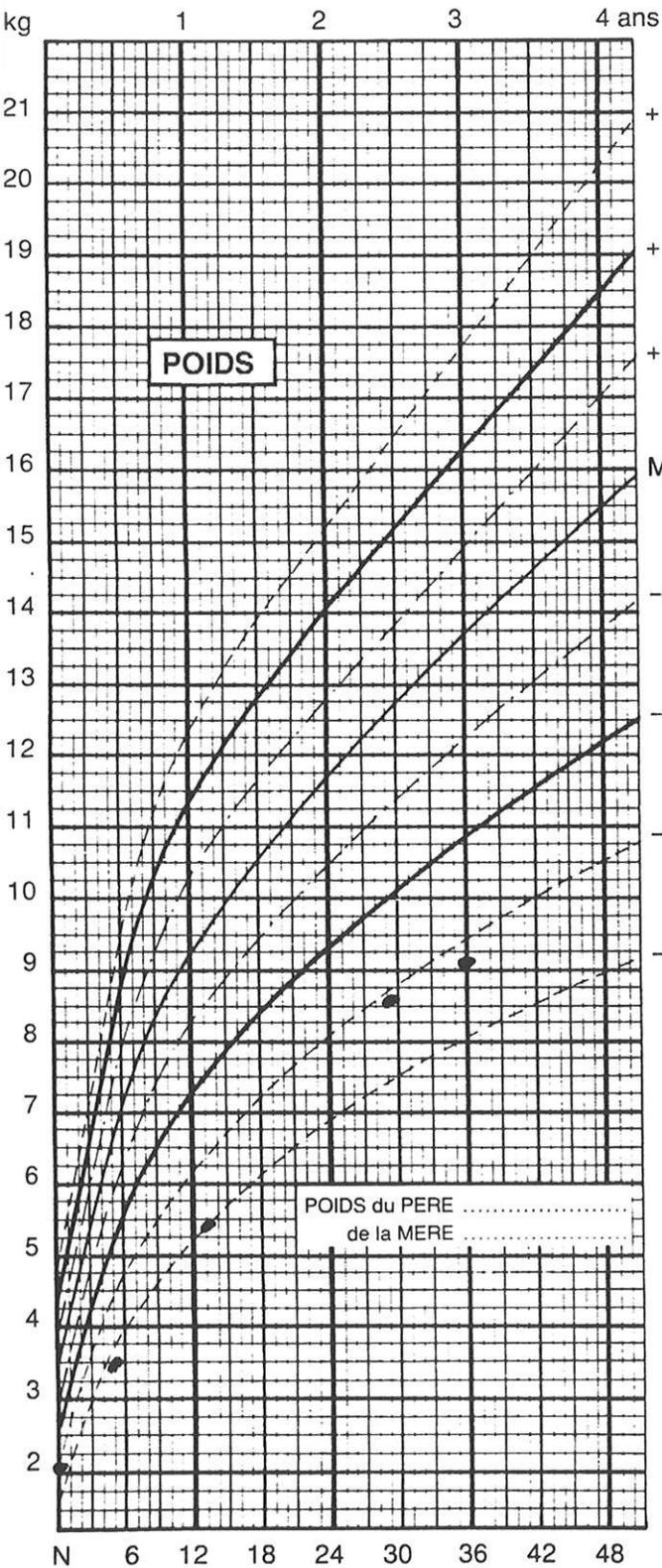
- Le retard staturo pondéral :

Nous allons le décrire, bien que selon la définition du retard de croissance dans l'association CHARGE, seuls sont pris en compte les enfants ayant un retard de croissance **post natal** avec un poids et une taille de naissance normaux pour l'âge gestationnel, ce qui n'est pas le cas de C... car elle présente à la naissance un retard de croissance d'origine intra-utérine.

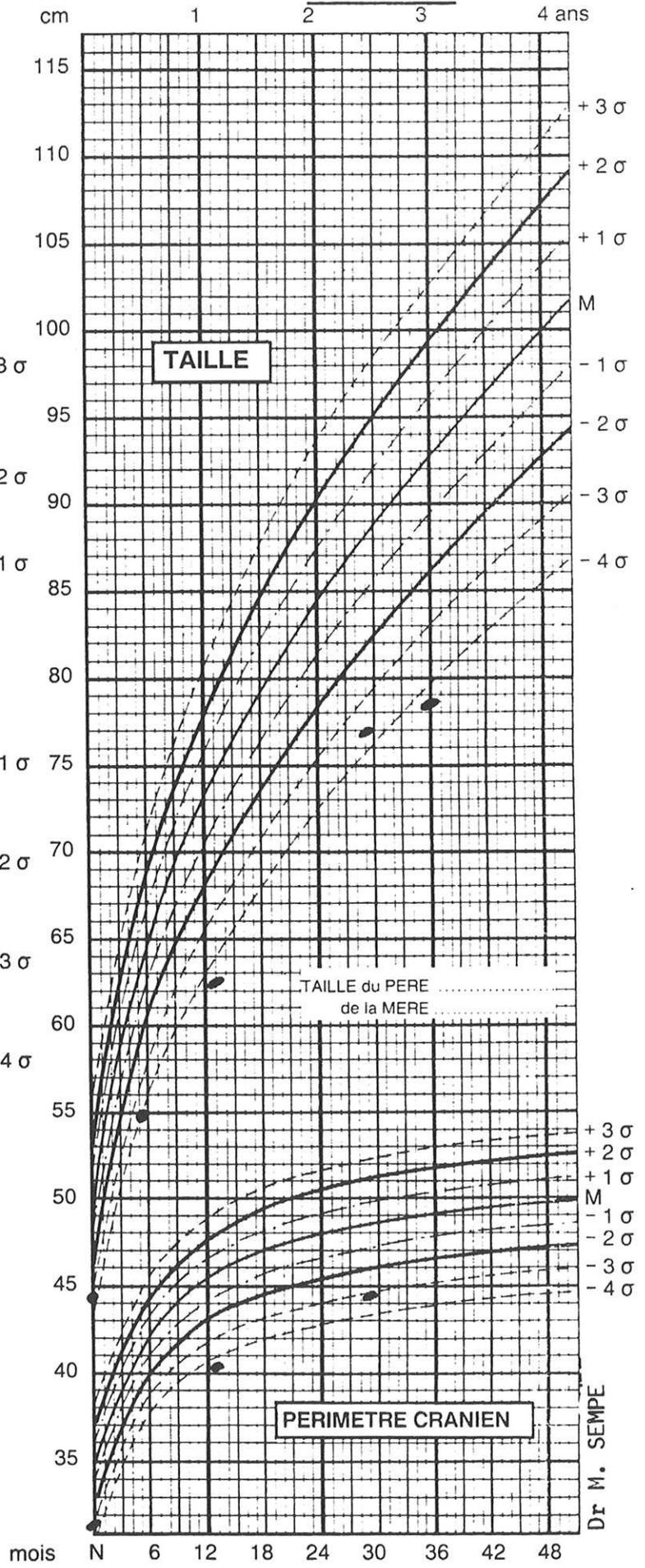
Par la suite le retard staturo pondéral a persisté avec à dix ans une taille comprise entre moins 4,5 déviation standard (DS) et moins 3 DS, et un poids entre moins 4 DS et moins 1,5 DS (cf courbes de croissance de SEMPE n° 1- 2 et 3). On assiste donc à une amélioration significative, au moins pour le poids. C... a une petite taille proportionnée.

Courbe n° 1

NOM: L...
 Prénom: C...
 Date de naissance:
 N° du dossier:



Courbe n° 2



Croissance somatique de la naissance à 22 ans

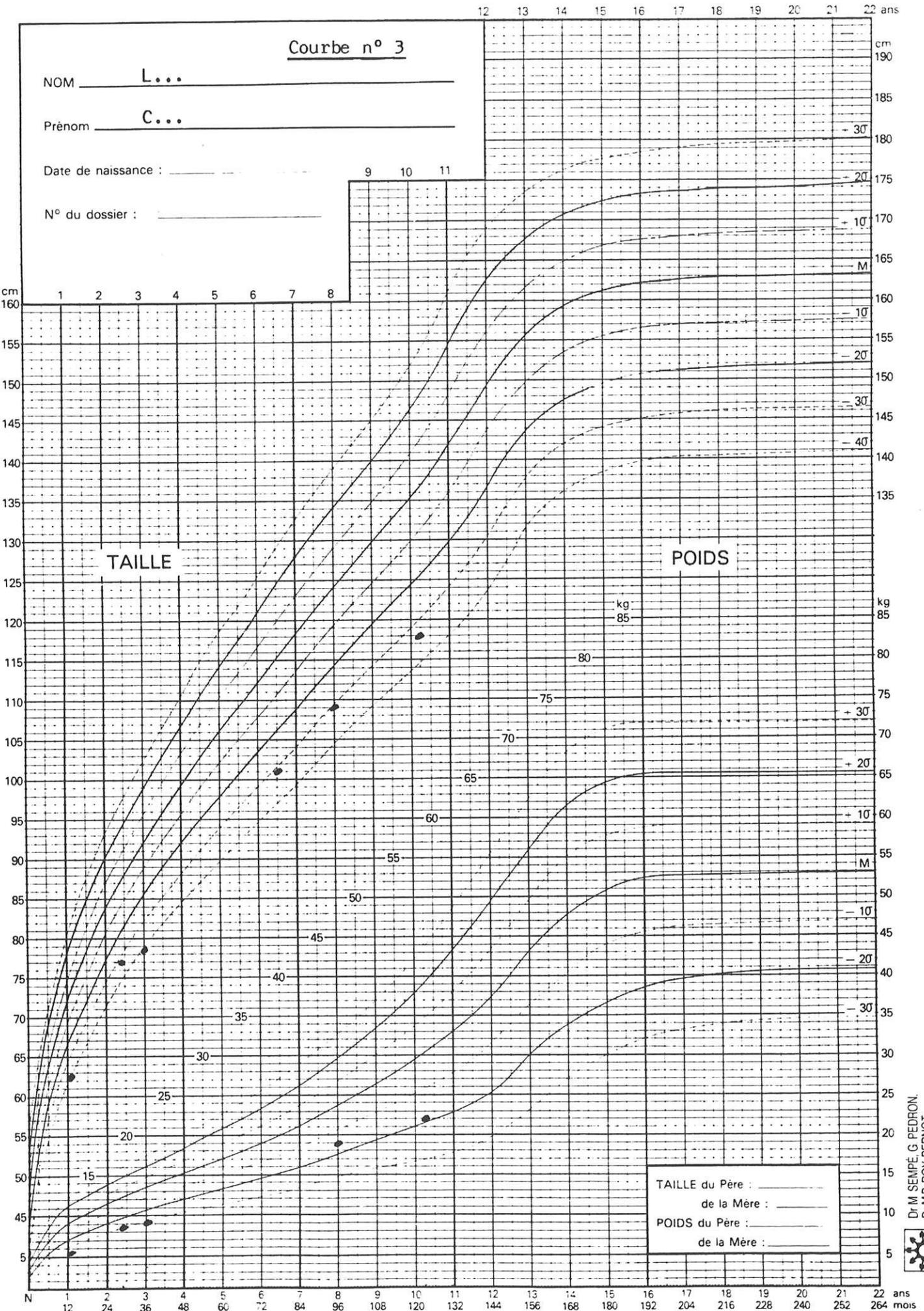
Courbe n° 3

NOM L...

Prénom C...

Date de naissance : _____

N° du dossier : _____



TAILLE du Père : _____
 de la Mère : _____
 POIDS du Père : _____
 de la Mère : _____

Dr M SEMPÉ, G PEDRON,
 Dr MP ROY-PERNOT
 CIE - INSERM Etude séquentielle - 1953-1975



Ce retard de croissance a été exploré :

- à trois ans, un test de stimulation à l'ornithine donne une bonne réponse de l'hormone de croissance (pic à 30 mn : 33 nanogrammes par millilitre (ng/ml), et une moyenne de 19,45 ng/ml), tandis que le taux des somatomédines est normal : résultat 1,30 UI/ml (Unité internationale par millilitre (normale : 1) ;

- à dix ans, un deuxième contrôle plus précis a été effectué afin de débiter un éventuel traitement par hormone de croissance : enregistrement nycthéméral de l'hormone de croissance donnant un pic maximum normal à 12,4 ng/ml ; et dosage de la concentration intégrée de l'hormone de croissance, dans les limites de la normale à 2,9 ng/ml/mn.

Le retard de croissance décrit dans l'association CHARGE pouvant s'intégrer dans le cadre d'un trouble poly-endocrinien (en particulier un hypogonadisme hypogonadotrophique), un bilan plus complet est alors pratiqué :

. un test de stimulation des gonadotrophines [hormone folliculo stimulante et hormone lutéïnisante (FSH et LH)] à la LH-RH donne une réponse basse, non nulle avec un pic de LH à 0,9 microunité par millilitre (μ U/ml) et un pic de FSH à 1,5 μ U/ml correspondant à un stade infantile ;

. l'échographie des organes génitaux met en évidence un utérus de petite taille, infantile. Il semble exister en latéro-utérin de petites formations qui peuvent correspondre à des ovaires ;

. le bilan thyroïdien et les androgènes surrenaliens sont tout à fait normaux.

Nous ne pouvons pas au vu de ce bilan parler d'hypogonadisme ; de plus C... est trop jeune. De nouveaux contrôles seront souhaitables

ultérieurement. Un retard pubertaire s'il survient chez C... guidera le diagnostic.

- Sur le plan psychomoteur :

Une amélioration est notée à l'âge de cinq mois : C... sourit, suit des yeux en tournant la tête, ne tient pas encore sa tête mais le tiré-assis est meilleur.

A treize mois, elle est active et souriante, tient assise presque sans appui, ébauche la marche tenue à deux mains, une hypotonie des pieds persiste.

Le pédiatre conseille aux parents de pratiquer des manipulations et des jeux visant à la stimuler sur le plan moteur et à développer sa musculature.

- Elle marche seule à l'âge de vingt-deux mois.

- A deux ans, ayant débuté sa rééducation orthophonique et étant appareillée, elle est orientée vers l'équipe du Centre Médico-Psychopédagogique pour une prise en charge pluridisciplinaire, elle entre à ce moment en école maternelle.

- A deux ans et cinq mois, elle entre dans une école maternelle spécialisée pour enfants sourds située à 20 km de chez elle. Nous retrouvons à ce moment la notion de difficultés d'équilibre chez C... Elle dispose à cet âge de nombreux signes et ébauches de phrases en langue des signes. Au début, C... se fait comprendre par des gestes simplifiés, par ses déplacements, en fonctionnant de la façon la plus économique possible. Par la suite, son évolution est très dynamique sur les plans moteur et relationnel, elle recherche des échanges avec les autres personnes du groupe. Les parents de C... ont par ailleurs remarquablement pris en charge ses déficits auditif et psychomoteur avec des stimulations appropriées et un

apprentissage du langage par signes très précoce (langage que C... maîtrise très bien, peut être au détriment de la lecture labiale vers laquelle elle n'a pas été poussée). Ils ont également appris le langage gestuel.

C...reste dans cette école maternelle jusqu'à l'âge de six ans. C'est alors que ses parents décident de se séparer d'elle pour la scolariser dans une école primaire spécialisée pour les enfants sourds. La séparation est obligatoire du fait de l'éloignement de l'école.

Il faut noter que C... était jusqu'à cette époque surprotégée par ses parents.

La séparation enfant-parents est très mal vécue chez C... avec une régression complète sur le plan psychomoteur.

A six ans et demi, C... est donc rapprochée à nouveau du domicile familial et scolarisée dans une école possédant un service de soins et de soutien spécialisé pour enfants sourds et malvoyants.

A son arrivée dans cet établissement, elle présente des troubles du caractère et du comportement : elle est agressive, caractérielle, n'accepte pas le "non", elle est éparpillée avec une instabilité psychomotrice et n'a plus aucune socialisation, ni expression de l'imaginaire.

Sur le plan de la motricité, elle a une attitude très figée (elle ne retourne pas la tête).

Grâce à une prise en charge pluridisciplinaire, avec une orthoptiste, un orthophoniste, une psychologue, une adulte sourde, un psychomotricien, une institutrice et un pédiatre, C... fait d'énormes progrès.

La socialisation devient quasi normale : elle sait ce qu'est une vie collective et y adhère sans conflit apparent, elle est indépendante et responsable, son comportement est calme (disparition de l'agressivité), elle manifeste de la curiosité et une "envie de connaître". L'instabilité psychomotrice ne se retrouve plus chez C...

L'intelligence de C... est considérée comme normale par l'ensemble des personnes qui l'ont prise en charge.

Sur le plan moteur, il y a disparition de l'aspect figé. On retrouve cependant des troubles de l'équilibre, une imprécision du geste et un manque de coordination motrice.

Nous insisterons sur le fait que C... n'a pas de retard mental, ce qui aurait peut être pu être observé si la stimulation parentale ainsi que la prise en charge pluridisciplinaire n'avaient pas été précoces et parfaitement appropriées à son cas.

Notons que les troubles de la motricité (de l'équilibre et l'incoordination visuo motrice) que présente C... se voient lors des déficits sensoriels (auditif et visuel), tels que les siens.

- Sur le plan neurologique :

C... a présenté deux crises comitiales à l'âge de dix ans, à un intervalle de cinq mois (elle avait déjà eu des convulsions hypothermiques dans la toute petite enfance).

La première, évoque une crise partielle et s'est produite en mai 1991 : C... s'est levée de table avec une attitude figée puis une perte de connaissance est survenue en hypertonie, celle-ci prédominant au niveau du membre supérieur droit, sans mouvement clonique, suivie d'une reprise de conscience avec amnésie post critique. Le scanner cérébral pratiqué en mai 1991 montre une microcéphalie globale sans autre anomalie. Lors de cette première crise l'abstention thérapeutique est décidée.

La deuxième crise a eu lieu en octobre 1991 et a consisté en une perte de connaissance brève sans mouvement clonique (nous n'avons pas

plus de détails). Sur l'électroencéphalogramme réalisé une semaine plus tard, on note dans le sommeil quelques pointes ondes généralisées, peu fréquentes et quelques bouffées de polypointes, elles aussi généralisées. Un traitement anticomitial par VALPROATE (DEPAKINE) est alors mis en route.

- Sur le plan auditif

Une hypoacousie profonde, bilatérale est découverte par l'oto-rhino-laryngologiste (ORL) à vingt six mois suite à un retard d'apparition du langage et il est alors conseillé une prise en charge orthophonique et un appareillage. Il s'agit d'une **surdité de perception bilatérale** .

Les premiers tracés des potentiels évoqués auditifs (PEA), réalisés à l'âge de deux ans, ne montrent aucune réponse électrophysiologique que ce soit pour les dérivations droite ou gauche (cf courbes de potentiels évoqués auditifs n° 1 et 2).

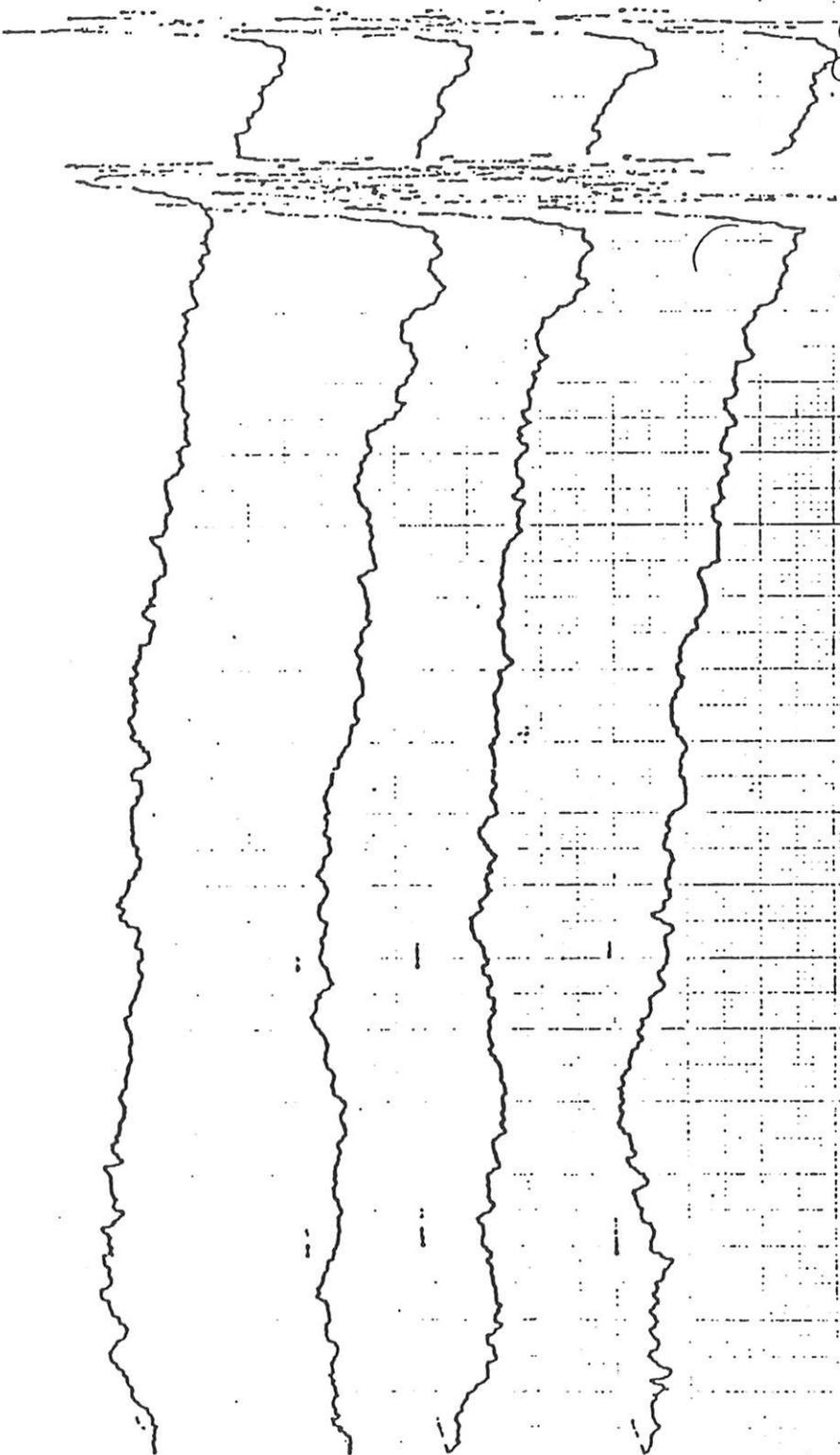
A l'âge de trois ans et demi une composante transmissionnelle se surajoute. Elle est due à une **otite séreuse récidivante** qui est traitée et guérie.

Un contrôle des PEA en 1988 retrouve des tracés strictement comparables aux précédents. Cet examen permet d'affirmer que pour les fréquences aiguës, c'est à dire 2000-4000 et 8000 Herz, la perte auditive pour les deux oreilles est supérieure ou égale à 95 décibels. Il s'agit donc d'une surdité profonde.

OREILLE GAUCHE

Je JFHOed J988

OG



125 db

125 db
42

125 db
43

100 db

Courbe n° 1

Potentiels évoqués auditifs

OREILLE DROITE

Courbe n° 2

Potentiels évoqués auditifs

17 ans 183

141033

MS

125alb-

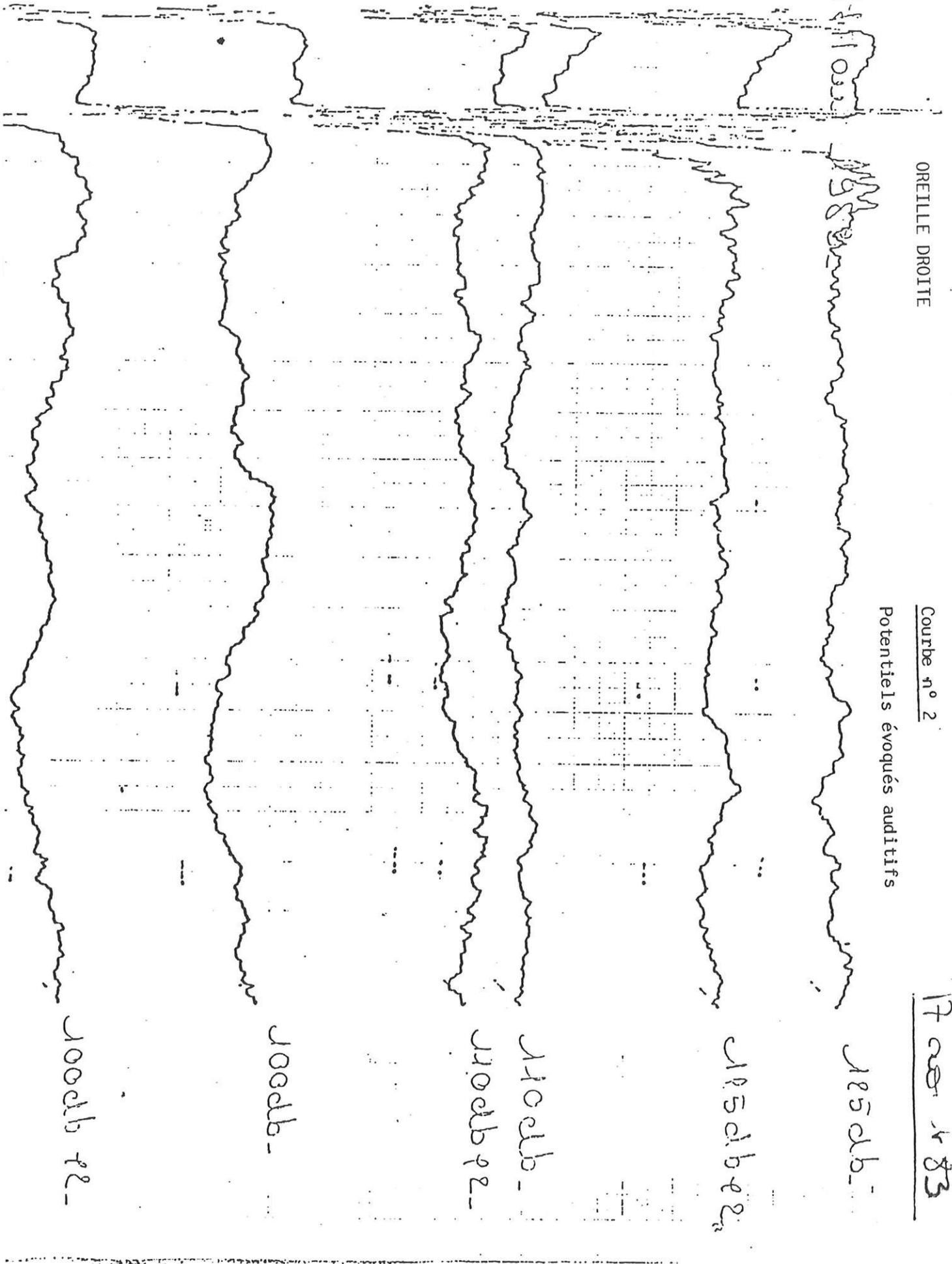
115alb2

110alb-

110alb2

100alb-

100alb2



C... débute une rééducation orthophonique en 1983 à l'âge de deux ans et commence alors à apprendre le langage gestuel.

Les parents ont souhaité que leur fille soit orientée principalement sur la communication par la langue des signes.

L'apprentissage de la lecture labiale est presque impossible chez C... pour plusieurs raisons : l'obligation de se concentrer sur son interlocuteur est difficile à accepter pour elle du fait d'un certain degré d'égoïsme et d'une instabilité psychomotrice, elle est également gênée par son déficit visuel ; de plus, elle ne veut communiquer que par le langage gestuel.

Le rôle de l'orthophoniste pour ce qui est de l'oralisation est donc tout à fait aléatoire dans son cas puisqu'elle refuse, et ne pratique pas le langage oral. C... se désintéresse d'ailleurs rapidement des personnes ne "signant pas". Pour ces différentes raisons et le port des lunettes gênant leur mise en place, C... ne porte que très peu ses prothèses auditives.

C... présente également deux autres pathologies qui se voient relativement fréquemment dans l'association CHARGE :

. **Une fistule oeso-trachéale** (déjà évoquée précédemment) est confirmée à l'âge de dix-sept mois, devant des épisodes d'encombrement bronchique à répétition, par une oesophagoscopie : on note alors un orifice très net de la paroi antérieure de l'oesophage à dix centimètres des arcades dentaires.

Elle est opérée en janvier 1983 (cf compte-rendu opératoire ci-dessous) :

**"FISTULE TRACHEO OESOPHAGIENNE CONGENITALE,
CURE PAR VOIE CERVICALE**

Indications :

Enfant de dix-huit mois, née à terme avec un syndrome polymalformatif, atrésie choanale unilatérale, colobome rétinien bilatéral.

La fistule oeso-trachéale est suspectée à l'âge de trois mois, l'enfant a par la suite été revue à l'âge de cinq mois puis de treize mois, sans problème particulier.

En novembre 1982, survenue d'infection et d'encombrement broncho-pulmonaire important traité par kinésithérapie et soins appropriés. Le problème de la fistule oeso-trachéale est à nouveau évoqué et un examen radiologique confirme l'existence d'une fistule oeso-trachéale cervicale basse.

Intervention :

La dissection de l'oesophage va porter sur toute sa hauteur au bord droit de la thyroïde en allant jusqu'au plancher de la bouche car dans un premier temps cette fistule est recherchée manifestement trop haut.

La dissection de l'oesophage cervical étant terminé on a quelques inquiétudes en ce qui concerne la réalité de la fistule. Ce n'est qu'à la dissection beaucoup plus bas dans le médiastinpostérieur au pôle supérieur du thorax que l'on retrouve une adhérence nette entre la trachée et l'oesophage. Cette adhérence correspond parfaitement au trajet de la fistule qui sur l'oesophage a un orifice antéro-latéral droit plus haut situé que l'orifice trachéal et qui est postéro droit. La fistule est donc oblique en bas et en avant. Le point déclive se situant au niveau de la trachée. Celle-ci est suturée. Le trajet fistuleux est réséqué et le très petit orifice oesophagien est suturé en un seul point en X."

- C... présente également vers l'âge de deux ans et demi des infections urinaires à répétition, une exploration des voies urinaires par une cystographie rétrograde est réalisée en avril 1985, et montre un **important reflux vésico urétéral passif bilatéral** , une épaisseur normale du parenchyme rénal, sans malformation des uretères ni anomalie de leur abouchement visible.

C..., dans un premier temps, est alors traitée par une désinfection séquentielle des urines par antibiothérapie pendant six mois.

Un contrôle cystographique fait six mois plus tard retrouve une persistance du reflux grade IV bilatéral sans résidu post mictionnel.

Une prolongation du traitement médicamenteux pendant six mois est décidée mais n'apporte pas d'amélioration.

C... est opérée à l'âge de cinq ans (en juin 1986) et l'évolution est satisfaisante.

L'urographie intraveineuse a minima, faite en post opératoire immédiat, montre un bon fonctionnement des voies urinaires implantées. A la cystographie de contrôle faite cinq mois plus tard il y a disparition absolue du reflux aussi bien pendant la réplétion vésicale que pendant la miction.



CHAPITRE II

**ASSOCIATION CHARGE
REVUE DE LA LITTERATURE**

ASSOCIATION CHARGE REVUE DE LA LITTERATURE

1. DEFINITION

L'absence de hasard dans l'association CHARGE est reconnue depuis longtemps. Plusieurs auteurs ont individualisé l'association d'anomalies multiples avec un colobome oculaire (EDWARDS (16) en 1961) et une atrésie des choanes (STOOL [52] en 1968). Mais HALL le premier en 1979 a présenté une étude plus approfondie réalisée sur 17 patients porteurs d'une atrésie des choanes et noté l'association non fortuite d'anomalies multiples.

PAGON propose le terme mnémorique de CHARGE en 1981.

Chaque lettre de cet acronyme correspond à :

- . C : colobome oculaire
- . H (**heart**) : cardiopathie congénitale
- . A : atrésie des choanes
- . R : retard de croissance post natal, retard de développement
et/ou anomalies du système nerveux central (SNC)
- . G : hypoplasie génitale
- . E (**ear**) : anomalies de l'oreille externe et/ou surdité.

Le retard de croissance est compté comme une caractéristique distincte de retard de développement et/ou anomalies du SNC.

Conscients de l'imprécision d'une telle association PAGON et al. ont proposé d'inclure sous ce vocable les seules observations comportant au

moins 4 des 7 anomalies citées dont obligatoirement un colobome oculaire et/ou une atrésie des choanes.

Ils ont également préféré utiliser le terme "d'association". En effet, il existe probablement plusieurs étiologies expliquant le phénotype distinctif, bien qu'aucune n'ait été formellement prouvée à l'heure actuelle, la majorité des cas étant sporadique.

Devant l'existence de quelques formes génétiques le terme de syndrome a été employé indifféremment par certains auteurs (11-52-46) mais récusé par **PAGON**.

A noter qu'au fil des années se sont ajoutées d'autres anomalies accompagnant plus ou moins fréquemment (mais à des pourcentages significatifs) les caractères cliniques majeurs de l'association: paralysie faciale, trouble de la déglutition, micrognathie, fente labio palatine, faciès "particulier", fistule oeso-trachéale, atrésie de l'oesophage, omphalocèle, atrésie anale, anomalies du squelette.

Nous avons pu recenser dans la littérature de 1961 à 1991 environ 250 cas (dont 40 avant 1981 [2]) d'association CHARGE, **répondant aux critères de PAGON**.

2. DESCRIPTION DES DIFFERENTES CARACTERISTIQUES DE L'ASSOCIATION CHARGE

a. "C" = Colobome oculaire

- **Définition** : Le colobome est une malformation congénitale consistant en une encoche ou fente localisée à la paupière ou à l'oeil (intéressant alors l'iris, la choroïde ou la rétine ou, à des degrés divers, toutes ces structures).

- La fréquence du colobome oculaire dans l'association CHARGE varie de 66 % à 89 % selon les auteurs (2-7-42-47-49).

Sur 54 patients examinés pour colobome, 11 % des patients répondent aux critères de l'association CHARGE (6).

- Toutes les formes de colobome peuvent se voir du colobome de l'iris sans déficit visuel à l'anophtalmie en passant par atteinte de : paupière supérieure (48), cristallin, iris, rétine, choroïde, papille, nerf optique (6)

Il peut être typique (provenant du défaut de fermeture de la fente foetale au niveau de la cupule optique entre la cinquième et sixième semaine de gestation) et se situant alors en inféro-nasal (6-47), ou atypique (localisation et donc origine différente) ; unilatéral ou bilatéral et asymétrique.

- La majorité est typique et chorio-rétinienne : 82 % (49) (cf photo n° 1).

- La fonction visuelle est variable (elle est en accord avec la taille et la localisation du colobome) mais habituellement une acuité visuelle à peu près correcte est préservée, à moins que la macula ou le nerf optique ne soient touchés.

Un colobome de l'iris, bien qu'il soit frappant, n'entraîne pas de difficultés visuelles (cf photo n° 2).

Un petit colobome bilatéral de la rétine peut entraîner une amputation du quadrant supéro-externe, localisation qui ne sera manifeste que chez des individus ne remarquant pas les objets dans le ciel à moins qu'on ne le leur signale.

Si un colobome ne touche pas la macula, la vision centrale sera suffisante.

- Le colobome chorio-rétinien peut se compliquer de décollement de rétine (DDR) et peut être occulté jusqu'à ce que survienne le DDR (6-11-48).

- Le colobome s'accompagne fréquemment d'autres anomalies oculaires (4-49) :

- . microphthalmie environ 42 %,
- . trouble de la motilité oculaire d'origine centrale :
 - nystagmus : environ 25 % (horizontal, vertical ou rotatoire),
- . strabisme environ 32 % : convergent, divergent ou au début convergent et devenant divergent,
- . myopie, hypermétropie, astigmatisme sont communs,
- . hypoplasie du nerf optique : environ 8 %.

- **RUSSEL** note sur une étude de 50 patients (49) que seulement un oeil sur trois n'avait pas de vision utile.

- Il faut toujours penser à rechercher un colobome chez un enfant suspect de CHARGE, d'autant plus que le nombre de patients ayant un

colobome de l'iris (donc visible et orientant le diagnostic) n'est pas très élevé (42), le colobome pouvant toucher uniquement le segment postérieur et de façon discrète.



Photo n° 1
Colobome chorio-rétinien
incluant le nerf optique et
la macula
CHESTLER (6)

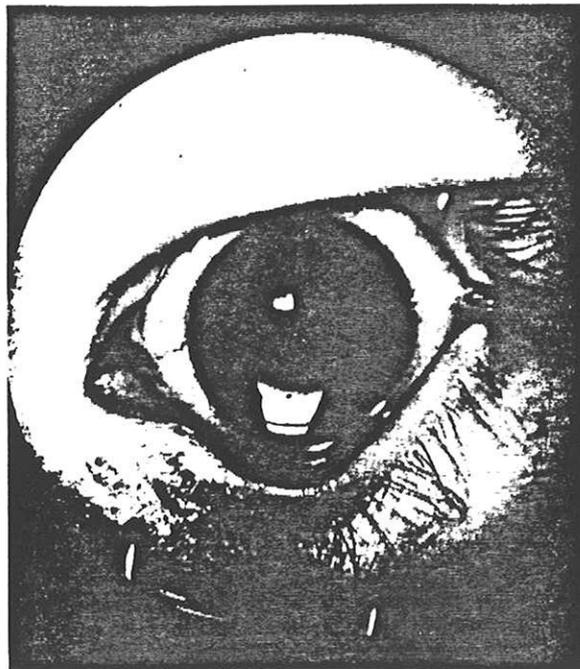


Photo n° 2
Colobome typique de l'iris inférieur
CHESTLER (6)

b. "H" (heart) = Cardiopathie congénitale

- La fréquence varie selon la littérature de 64 % (30) à 84 % (4).

Sur une étude de 1016 cas de cardiopathies congénitales il a été retrouvé un cas d'association CHARGE (26).

- LIN et al. en 1987 (30) ont examiné en détail les malformations cardiaques congénitales de l'association CHARGE recensées dans la littérature (11-16-21-42), en excluant les patients n'ayant pas eu une évaluation complète (auscultation, électrocardiogramme, radiographie thoracique, mais surtout échocardiographie bidimensionnelle et cathétérisme cardiaque ou examen post mortem).

Sur 53 patients la répartition des cardiopathies était la suivante :

. prédominance des cardiopathies conotruncales (42 % :
Tétralogie de Fallot, ventricule droit à double issue, tronc artériel commun.
La Tétralogie de Fallot isolée ou associée (canal atrio-ventriculaire) était la plus fréquente (2-13-30) environ 24 % ;

. puis anomalies des arcs aortiques (36%) : double arc aortique, artère sous clavière aberrante, interruption de l'arc aortique de type B ;

. enfin, autres anomalies (23 %). Par ordre de fréquence canal artériel persistant, communication interventriculaire, canal atrio-ventriculaire, communication interauriculaire, atrésie pulmonaire à septum interventriculaire intact.

A noter une association malformative habituellement rare : ventricule droit à double issue et canal atrio-ventriculaire, qui n'est pas exceptionnelle (13).

60 % à 75 % des patients ayant une cardiopathie ont nécessité une chirurgie cardio-thoracique (4-41).

- **BLAKE (4)** en 1990 note un pourcentage élevé de décès (52 %) pour les cardiopathies cyanogènes (cardiopathies conotruncales, canal atrio-ventriculaire, atrésie pulmonaire à septum interventriculaire intact), pourcentage qui augmente si la cardiopathie est associée à une atrésie des choanes bilatérale ou une fistule oeso-trachéale.

- Il est donc important de connaître les différentes cardiopathies congénitales rencontrées dans l'association **CHARGE** car elles sont fréquentes et souvent sévères.

- Nous pouvons par ailleurs déjà noter qu'il s'agit de malformations comparables au syndrome de **DI GEORGE (14-30)**, mais nous y reviendrons.

c. "A" = Atrésie des choanes

- **Définition** : occlusion de l'orifice postérieur des fosses nasales par lesquelles il communique avec le naso-pharynx.

- La fréquence de l'atrésie ou de la sténose des choanes est en moyenne de 60 à 65 % (41-42). Certains auteurs ont rapporté des fréquences inférieures (2-4) mais ont recensé des patients chez qui cette malformation n'a pas été recherchée.

- L'atrésie des choanes est unilatérale ou bilatérale mais plus fréquemment bilatérale.

- L'atrésie bilatérale des choanes postérieures est peu commune : 1 sur 5000 à 1 sur 8000 des naissances en vie ; le nouveau-né présente une cyanose cyclique soulagée par les cris (4).

- L'atrésie choanale unilatérale se présente souvent comme un écoulement nasal persistant (4-41).

- L'anatomie des lésions de choanes varie du mince diaphragme de tissu mou au mur épais constitué d'os et de tissu mou (51) : l'atrésie est donc soit membraneuse, soit osseuse.

- L'association aux cardiopathies congénitales est fréquente (21-52) et l'atrésie bilatérale des choanes postérieures est souvent accompagnée de paralysie faciale congénitale (4-41).

- Plusieurs auteurs font la constatation importante que pour les patients ayant une atrésie bilatérale des choanes postérieures la majorité des grossesses a été marquée par un polyhydramnios (4-21-41). **BLAKE** (4) signale notamment que sur 8 enfants nés de mère avec polyhydramnios 7 avaient une atrésie bilatérale des choanes postérieures.

- Le diagnostic d'atrésie bilatérale des choanes se fait précocement peu d'heures après la naissance en raison des conséquences d'emblée graves de l'obstruction des voies aériennes (détresse respiratoire).

Il faut donc y penser rapidement devant une cyanose d'autant plus que dans l'association **CHARGE** la cyanose peut également provenir d'une cardiopathie congénitale cyanogène. Rappelons que la vérification de la perméabilité des choanes fait partie des gestes systématiques en salle de naissance.

**d. "R" = Retard de croissance post natal,
retard de développement
et/ou anomalies du système nerveux central**

**d.1. Retard de croissance (statur pondéral)
post natal =**

- Il est fondé sur les dires des auteurs, ou si le poids et la taille sont inférieurs au 3ème ou 5ème percentile (22-42) ou à moins 2 déviations standards (11).

La fréquence est identique selon les auteurs : 85 %.

PAGON ne relève que les patients ayant un poids et une taille en rapport avec l'âge gestationnel (et donc avec un poids et une taille normaux pour l'âge), qui présentent une chute de la courbe de croissance à début post natal et devenant inférieure au 3ème percentile (42). Il n'y a pas de prise en compte du retard de croissance intra utérin.

- De rares auteurs ont recherché une origine endocrinienne.

Très peu d'études de l'hormone de croissance avec ou sans stimulation ont été réalisées (3-4-11-41) :

. **OLEY et al.** ont une réponse normale aux tests de stimulation de l'hormone de croissance chez 2 enfants sur 17 qui présentaient un retard de croissance (41).

. **DAVENPORT et al.** mentionnent un déficit probable partiel en hormone de croissance suite à des résultats de test de stimulation (par arginine et par insuline) de l'hormone de croissance se situant dans la limite inférieure de la normale (11) (une seule recherche de déficit sur 8 patients ayant un retard de croissance, chez un garçon de cinq ans qui par ailleurs a une hypoplasie génitale).

. **BLAKE et al.** font état d'un déficit de l'hormone de croissance mais sans mentionner si il y a eu ou pas test de stimulation (4) (ce qui est dommage, car seul le test de stimulation est fiable).

. **AUGUST et al.** (3) rapportent le cas d'un hypopituitarisme avec déficit en gonadotrophines associé à un déficit en hormone de croissance, mis en évidence par des tests de stimulation à l'arginine et L-Dopa et du fait de la reprise d'une vitesse de croissance normale après traitement par hormone de croissance (la vitesse de croissance qui avait subi une décélération brutale lorsque l'enfant avait huit ans, était alors de 2,4 cm/an et est remontée sous traitement à 8,45 cm/an).

Il y a donc un cas (3) et peut être deux (11) d'hypopituitarisme évident.

- Mais la majorité des retards de croissance semble provenir de plusieurs autres causes associées ou non :

. une nutrition appauvrie due aux troubles de la déglutition (par incoordination vélo-pharyngée, fente labio-palatine et reflux gastro-oesophagien) qui se retrouvent très fréquemment dans l'association CHARGE en période néonatale ;

. certaines pathologies médicales ou chirurgicales (fistule oeso-trachéale, cardiopathie congénitale) ;

. des suites opératoires longues, compliquées de difficultés alimentaires.

Cela pourrait expliquer, après résolution des troubles, la reprise de croissance de quelques patients après un à deux ans, constatée lors de leur suivi.

Un seul auteur mentionne un tronc court par rapport à la taille chez tous ses patients de plus de quinze ans (11). Nous ne retrouvons nulle part ailleurs la notion de croissance dysharmonieuse ou harmonieuse.

Un retard d'âge osseux est retrouvé chez les rares patients sur lesquels une recherche a été effectuée (11-41).

En résumé :

Le retard de croissance post natal de l'association CHARGE semble pouvoir être attribué en majeure partie à des causes nutritionnelles ou viscérales ; toutefois un hypopituitarisme peut en être responsable (3 et peut être 11) probablement plus fréquemment que cela n'a été décrit mais il n'a pas été recherché de façon systématique et complète (peu d'âge osseux et de vitesse de croissance recherchés, peu de test de stimulation de l'hormone de croissance).

De plus il existe probablement chez ces patients une petite taille constitutionnelle comme cela se voit assez fréquemment dans le cadre de syndromes malformatifs.

d.2. Retard de développement

- **PAGON** et d'autres auteurs parlent indifféremment de retard mental ou de retard de développement psychomoteur (42).

- Il est difficile à la lecture des diverses publications, de déterminer la fréquence et le degré de retard du développement chez les patients ayant une association CHARGE, car il existe une différence de constatation dans les faits et les définitions ainsi que des lacunes dans les tests psychométriques.

- Le développement psychomoteur est variable d'une publication à l'autre : va de normal à retard profond.

- **GOLDSON** le premier en 1986 publie les détails d'études psychométriques chez deux patients, suivi de **MONEY et HARVEY (18-22-38)**.

Les tests apparaissent surtout importants pour le suivi des patients afin d'évaluer leur progrès après une prise en charge précoce.

Il semble intéressant d'évaluer la motricité grossière, la motricité fine, l'adaptativité, le langage, la sociabilité, le quotient intellectuel (QI) verbal et le QI de performance (par échelles verbales où l'on essaie d'apprécier les capacités d'expression et de compréhension fondées sur le langage et par échelles de performance appréciant les capacités d'expression et de constatation, les capacités d'observation et de perception de la réalité pratique).

Les tests sont employés selon l'âge et l'infirmité du patient; les déficits sensoriels peuvent entraîner des troubles particuliers (**4-12-18-22**) :

. la surdité si elle n'est pas reconnue assez tôt peut se traduire par un retard de langage et des performances verbales bien inférieures aux performances non verbales (qui peuvent être normales). C'est une disparité typique des enfants présentant un handicap auditif ;

. le déficit visuel peut se présenter comme un retard de la motricité avec incoordination visuo-motrice ;

. les deux (visuel et auditif) peuvent entraîner des troubles de l'équilibre.

- Le diagnostic de retard mental doit donc être fait avec précaution chez n'importe quel sujet ayant une vision ou une audition altérée. Il peut être constaté mais ne doit être diagnostiqué qu'après une connaissance

complète des déficits sensoriels, et, lorsque l'enfant a reçu un programme d'éducation approprié.

- Le retard mental peut découler d'anomalies du système nerveux central (SNC) et se manifester de manière diverse tel que déficit du QI global ou du QI spécifique au raisonnement verbal ou praxique, ou par une incoordination visuo motrice (décrit par exemple dans l'agénésie du corps calleux) (38).

Il n'y a par ailleurs aucune corrélation entre retard mental et microcéphalie (4-11). Dans le même cadre d'idée : le retard mental peut également être en rapport avec l'asphyxie due à l'atrésie bilatérale des choanes (4-31) ou à une cardiopathie cyanogène (22).

- Il est assez frappant de constater que plus la littérature est récente et plus le nombre de patients ayant une intelligence normale augmente :

. **PAGON** en 1981 : un enfant sur 20 a une intelligence normale ;

. **DAVENPORT** en 1986 : seulement 2 enfants sur 15 ont une intelligence normale, mais on note que les plus jeunes patients ont fait des progrès majeurs après prise la en charge appropriée de leur déficit ;

. **OLEY** en 1988 : 40 % d'enfants ont une intelligence normale ;

. enfin chez **HARVEY** en 1991 nous en retrouvons 71 %.

Tout ceci montre bien que grâce à une meilleure connaissance des déficits sensoriels de l'association CHARGE, permettant une prise en charge précoce, la notion de retard mental tend à ne plus être une des caractéristiques de l'association.

d.3. Anomalies du système nerveux central (SNC)

Nous allons au début de ce chapitre définir quelques unes des malformations du SNC retrouvées dans l'association CHARGE (8-9-48) :

. **Arhinencéphalie** : agénésie des bandelettes et des bulbes olfactifs.

. **Holoprosencéphalie** : Anomalie du prosencéphale.
(malformation non exceptionnelle)

Morphologiquement elle se caractérise au niveau du cerveau par :

1) l'absence plus ou moins complète de fissure interhémisphérique avec toujours absence de trigone et de septum (il existe toujours un ventricule cérébral unique avec ou sans ébauche de scissure interhémisphérique en avant ou en arrière),

2) l'absence de tiges ou bulbes olfactifs,

3) la fusion médiane des noyaux gris centraux.

En règle générale il existe une microcéphalie .

L'holoprosencéphalie s'accompagne au niveau de la face d'anomalies qui peuvent également manquer : agénésie de l'ethmoïde et du nez, microphthalmie, cyclopie, colobome irien, agénésie du pré-maxillaire et de la partie philtrale de la lèvre. Il s'y associe souvent des anomalies endocriniennes de l'axe hypothalamo hypophysaire . Tous les degrés sont possibles entre absence d'anomalie et anomalies majeures.

Certains auteurs ne font pas de différence entre arhinencéphalie et holoprosencéphalie

. **Lissencéphalie** : consiste en une surface cérébrale complètement lisse.

. **L'agénésie des corps calleux**, si elle est totale, entraîne une dilatation du troisième ventricule et un écartement des ventricules latéraux.

- **LIN et al.** en 1990 (31) ont étudié les malformations du système nerveux central dans la littérature de 1961 à 1989.

Ils n'ont recensé que les patients ayant eu une autopsie cérébrale ou un scanner : 55 % avaient des anomalies de structures du SNC bien déterminées. Ils ont exclu les cas d'atrophie corticale généralisée, d'hydrocéphalie ou de dilatation ventriculaire qui ne rentraient pas dans ce cadre là.

Ils retrouvent :

. **66 % de malformations du cerveau antérieur** isolées ou complexes dont :

. **42 % d'arhinencéphalie** (23 % isolés, 19 % associés à agénésie du système optique, hétérotopie cérébrale, hypoplasie du nerf optique ...)

. **12 % d'holoprosencéphalie** (avec agénésie du corps calleux, hypoplasie cérébelleuse, lissencéphalie...)

. **12 % autres** : dysgénésie du lobe frontal, hypoplasie du lobe frontal, absence de septum pellucidum.

. **12 % de malformations du cerveau postérieur isolées** : hypoplasie cérébelleuse, hétérotopie cérébelleuse focale, malformation de DANDY WALKER (dilatation du 4ème ventricule)

. **23 % autres** : microcéphalie, lissencéphalie...

- Il est curieux que le pourcentage de microcéphalies soit si faible car elles sont en principe fréquemment citées par les auteurs comme faisant partie des anomalies du SNC (4-11-21-46) et le diagnostic peut se faire cliniquement.

- Le syndrome de **KALLMAN DE MORSIER** (anosmie et hypogonadisme hypogonadotrophique) fait souvent partie des anomalies de l'association **CHARGE (11-42-45)** et indique que celle-ci inclut des anomalies de la première paire crânienne. Notons que l'hypogonadisme hypogonadotrophique peut résulter de modification spécifique du cerveau (8).

- L'atrophie cérébrale peut être en relation avec une hypoxie néonatale.

- Quelques cas de spasmes infantiles ont été rapportés (4-10).

- Une incoordination vélo-pharyngée est vue chez des nourrissons ayant un retard du développement neurologique ou des anomalies du bulbe (22).

- Le pourcentage d'anomalies du SNC est sous estimé car l'imagerie neurologique n'est pas faite systématiquement et n'était pas d'usage courant il y a encore quelques années, de plus le scanner détecte mal certaines malformations subtiles telles que arhinencéphalie, hypoplasie du nerf optique ou hétérotopie cérébrale (dans ce cas l'imagerie par résonance magnétique [IRM] paraît plus indiquée) (31) par ailleurs près de 40 % de

décès surviennent dans la période néonatale ainsi certains degrés de déficits fonctionnels tels que le retard mental et l'anosmie n'ont pas été évalués.

e. "G" = hypoplasie génitale

Il s'agit d'une des malformations les plus fréquentes de l'association CHARGE, elle est presque constamment présente chez les garçons sous forme d'un micropénis (cf photo n° 3).

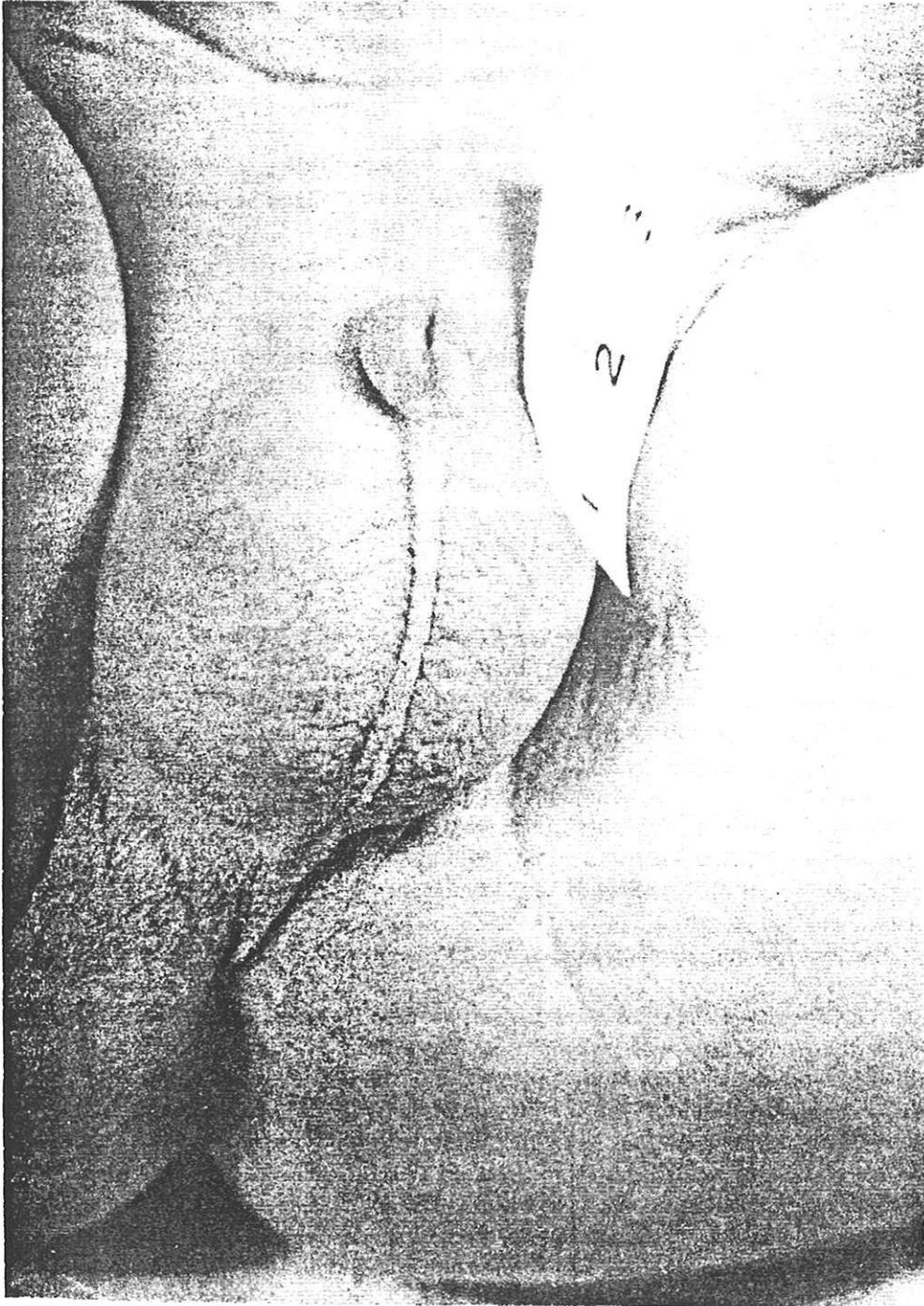


Photo n° 3 : Micropénis MONEY (38)

La fréquence se situe entre 80 % (7) et 100 % (11-41).

Certains auteurs utilisent indifféremment le terme d'hypoplasie génitale ou d'hypogonadisme (18- 41) et il semblerait d'ailleurs que PAGON (42) inclut plus ou moins dans le terme d'hypoplasie génitale, le retard ou l'absence de puberté chez la femme.

- Une cryptorchidie bilatérale est associée au micropénis dans environ 50 % des cas (4-43) et un hypospadias est parfois cité (11).

- L'hypoplasie des organes génitaux externes est très rarement retrouvée chez les femmes : quatre cas dans la littérature d'hypoplasie des grandes et petites lèvres et/ou du clitoris (11-30-51) mais il faut ajouter que le diagnostic ne peut être affirmé qu'une fois l'âge pubertaire atteint.

- L'hypoplasie des organes génitaux internes chez les filles n'a été recherchée qu'à deux reprises, par une laparoscopie devant un retard pubertaire (18) et lors d'une autopsie qui retrouvait un utérus hypoplasique chez une enfant, de six semaines, décédée.

- Plusieurs étiologies sont probablement en cause mais les explorations endocriniennes dans la littérature ne sont que rarement pratiquées et de toute façon presque toujours incomplètes.

Les patients avec micropénis et/ou retard pubertaire dans le cadre d'une association CHARGE, et ayant bénéficié d'examens complémentaires sont rares ; ce qui permet de discuter le diagnostic de chaque cas :

. PAGON et al (42) mentionnent un hypogonadisme hypogonadotrophique chez trois garçons ayant un micropénis, diagnostiqué sur une diminution des valeurs de la testostérone, de l'hormone folliculo-stimulante (FSH) et de l'hormone lutéinisante (LH) plasmatique ;

. **BLAKE et al (40)** rapportent quatre patients mâles de plus de neuf ans, avec un micropénis, qui avaient lors des explorations endocriniennes : une réponse plate de la FSH et LH à l'épreuve de stimulation à la LH-RH et une élévation négligeable de la testostérone à la stimulation par gonadotrophine chorionique (HCG). Ces résultats sont en faveur d'un hypogonadisme hypogonadotrophique ;

. **DAVENPORT et al (11)** suggèrent une insuffisance gonadotrope, chez trois femmes de quinze, seize et vingt-sept ans sur un retard de croissance avec aménorrhée, absence de caractères sexuels secondaires et un taux de FSH plasmatique se situant à un niveau prépubertaire ; et chez sept patients de sexe masculin qui ont une cryptorchidie, avec ou sans hypospadias, associée au micropénis, et absence de caractère sexuel secondaire chez les adolescents et adultes jeunes ;

. de même **OLEY et al (41)** citent deux patients de quatorze ans ayant un hypogonadisme hypogonadotrophique confirmé par les tests de stimulation à LH-RH et HCG ;

. **GOLDSON et al (18)** sont les seuls auteurs ayant recherché l'âge osseux. Ils évoquent, également, un déficit gonadotrope chez une jeune femme de dix sept ans qui présente une petite taille, un retard pubertaire, un retard d'âge osseux, un dosage des gonadotrophiques plasmatiques correspondant à un stade prépubertaire, un bilan thyroïdien normal, et des organes génitaux internes (utérus, ovaires, trompes de Fallope) étant au stade infantile lors de la laparoscopie exploratrice ; ils rapportent le cas d'un patient de neuf semaines, avec un micropénis et de petites testicules, dont le bilan endocrinien ne montre pas d'anomalie, notamment une réponse normale de la testostérone à la stimulation par HCG ;

. **AUGUST et al (3)** étudient une patiente ayant un retard pubertaire à seize ans et demi avec lors du bilan endocrinien des réponses dans la limite inférieure de la normale aux tests de stimulation par HCG,

hormone de croissance et LH-RH, et un pic de réponse de l'hormone thyroïdienne (TSH) au Thyrotrophin Releasing Factor (TRF) normal mais retardé. Le tableau peut orienter, d'après eux, vers une insuffisance de fonctionnement hypothalamique qui serait alors la cause de l'hypopituitarisme.

- L'hypogonadisme hypogonadotrophique semble donc être une des étiologies les plus fréquentes de l'hypoplasie génitale chez les patients ayant une association CHARGE, bien que dans certains cas les données soient insuffisantes pour poser un diagnostic précis :

. **PAGON** ne fait mention ni de l'âge de ses patients, ni de test de stimulation à l'HCG ;

. la patiente de vingt sept ans de **DAVENPORT** a sûrement une insuffisance gonadotrope, mais nous ne pouvons pas nous prononcer sur les deux autres patientes qui ont peut être un retard pubertaire simple : le test de stimulation à la LH-RH n'a pas été pratiqué, une recherche d'âge osseux aurait pu également guider le diagnostic. En revanche, chez les garçons un hypogonadisme hypogonadotrophique semble être présent (bien que là encore il y ait absence de test) devant l'association micropénis-cryptorchidie et absence de développement sexuel chez les adultes ;

. nous pensons devant le retard d'âge osseux que la patiente de **GOLDSON** a peut être un retard pubertaire mais le test de stimulation au LH-RH n'est pas évoqué. En effet il est difficile de séparer les sujets avec retard pubertaire simple de certains autres avec hypogonadisme hypogonadotrophique dont la réponse à la LH-RH n'est pas nulle.

Il est regrettable que l'âge osseux n'ait été recherché qu'une seule fois dans la littérature.

- L'hypoplasie génitale chez l'homme peut également s'inscrire dans le cadre d'un syndrome polymalformatif de même qu'un retard pubertaire chez la femme.

- Nous noterons pour mémoire un cas d'agonadisme avec des organes génitaux externes apparemment féminins (27).

Traitement

Le traitement par la testostérone semble donner de bons résultats sur la croissance du pénis quel que soit l'âge des patients ayant une association CHARGE : quatre patients dans la littérature ont reçu de la testostérone parentérale avec une augmentation significative de la taille du pénis : deux d'entre eux avaient trois ans et apparemment pas de bilan endocrinien (une deuxième cure est prévue chez eux à l'âge de dix ans pour achever la virilisation), l'un avait douze ans et un hypogonadisme hypogonadotrophique (41), et un autre patient avait six mois et un bilan normal (18).

Une chirurgie reconstructrice féminisante a été décidée chez deux garçons qui avaient un micropénis de 1 à 1,5 cm de long (38).

Un traitement alterné d'acétate de médroxyprogestérone et d'oestrogène conjugué a été bénéfique chez la patiente de GOLDSON avec apparition des caractères sexuels secondaires (18).

En conclusion

Devant une association micropénis-cryptorchidie, l'hypogonadisme hypogonadotrophique est de diagnostic plus aisé chez les garçons

que chez les filles où il faut attendre l'âge pubertaire pour pouvoir l'évoquer en l'absence d'hypoplasie nette des lèvres et du clitoris.

Une échographie pelvienne systématique permettrait chez toutes les patientes, quel que soit l'âge, de voir si il existe une involution des organes génitaux internes.

Tout retard pubertaire doit amener à une exploration endocrinienne complète dans le but de confirmer ou d'éliminer une insuffisance gonadotrope chez les patients ayant une association CHARGE.

Etant donné les bons résultats, un traitement par testostérone serait à envisager chez les garçons ayant une association CHARGE avec micropénis.

Une anosmie pourrait être recherchée dans les cas d'hypogonadisme hypogonadotrophique dans le but de détecter un syndrome de KALLMANN.

f. "E" (ear) = Anomalies auriculaires et/ou surdité

f.1. Anomalie auriculaires (oreille externe)

Leur fréquence est élevée : environ 95 %

Elles peuvent être unilatérales mais le plus souvent bilatérales et alors asymétriques (41) (cf photo n° 4).

DAVENPORT en 1986 (12) a fait une description détaillée des malformations de l'oreille externe.

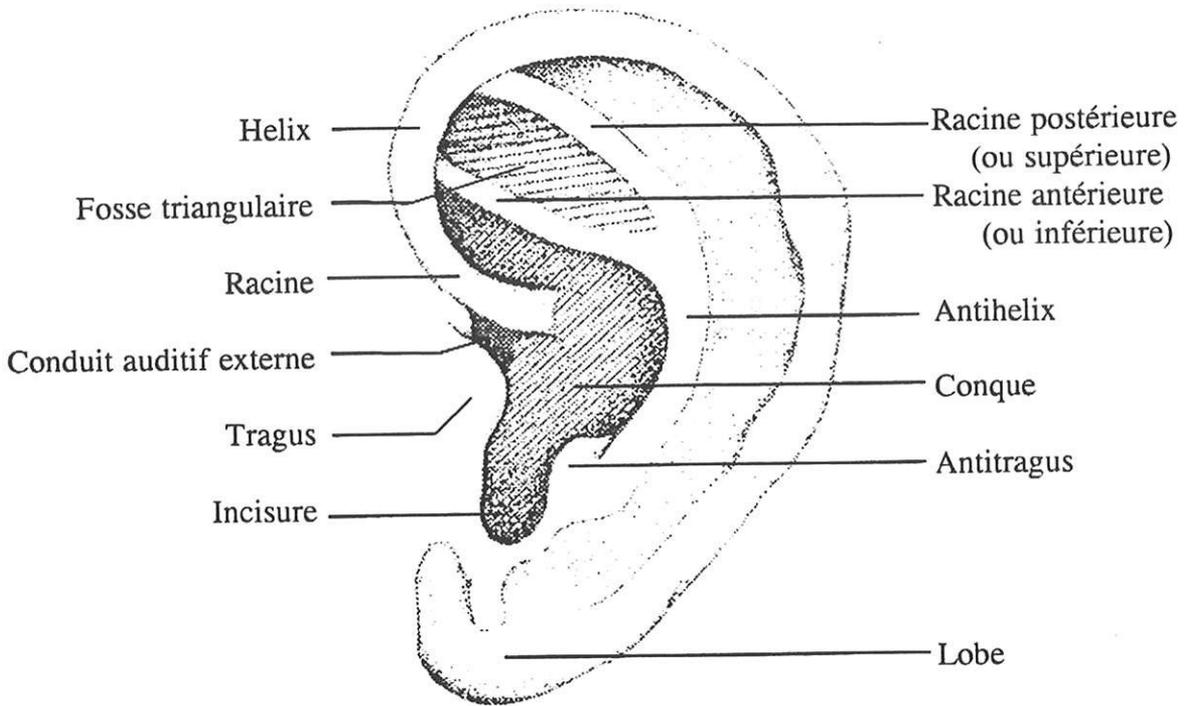
Il existe des similitudes dans les malformations auriculaires des patients ayant une association CHARGE (10-12-21-42-45-49). Elles sont surtout remarquables sur des photographies et il est difficile de décrire ces anomalies (12).

Morphologiquement le plus souvent le lobe est petit ou absent, le pavillon est court et large souvent cupuliforme et/ou pendant ; le repli de

l'hélix donne l'impression d'être découpé, les racines sont proéminentes créant alors une fosse triangulaire profonde ; mais la caractéristique la plus frappante est une conque triangulaire (cf photos n° 5-6-7-8-9).

- Ces anomalies peuvent être assez caractéristiques pour donner la clé du diagnostic d'association CHARGE au clinicien (12-41) : **DAVENPORT** (11) rapporte le cas d'un patient par lequel le diagnostic d'association CHARGE a été fait en premier lieu uniquement d'après la forme des oreilles.

N'oublions pas qu'une dysmorphie de l'oreille externe doit toujours faire rechercher une anomalie de l'oreille moyenne (32) et de l'appareil rénal (46).



Morphologie de l'oreille normale

Photo n° 5
oreille courte et large - cupuliforme
DAVENPORT (12)

Photo n° 4
asymétrie des oreilles
OLEY (41)

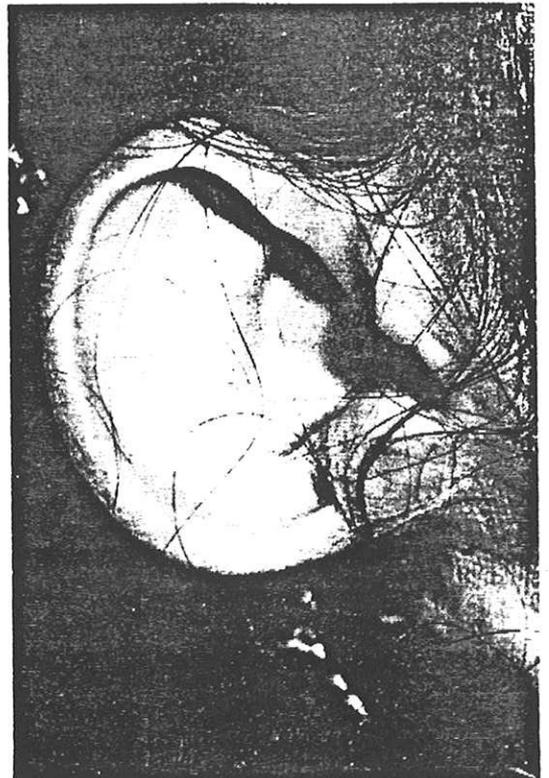




Photo n° 6
oreille courte et large - "découpage" de la
partie descendante du repli de l'helix
fosse triangulaire profonde
DAVENPORT (12)

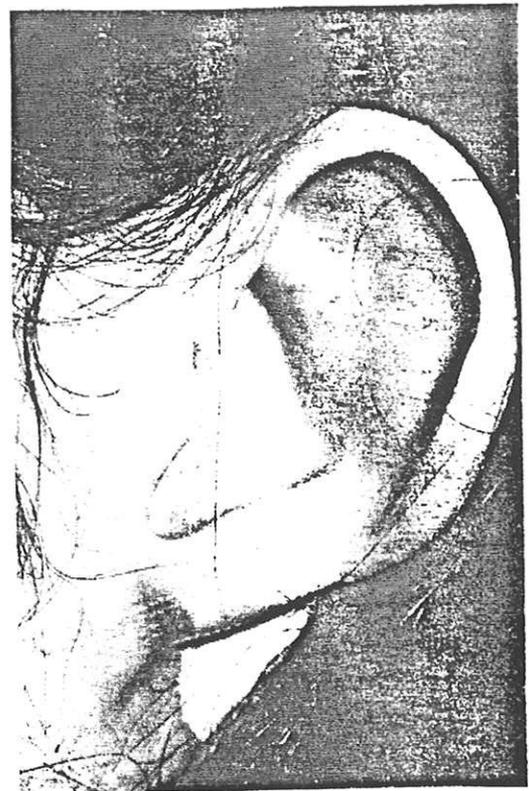


Photo n° 7
conque triangulaire
DAVENPORT (12)



Photo n° 8
conque triangulaire
DAVENPORT (12)

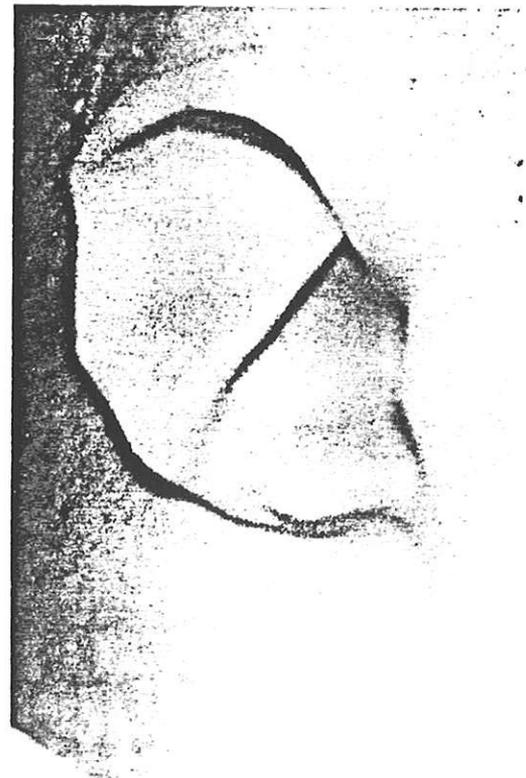


Photo n° 9
repli de l'helix donnant l'impression
d'être "découpé aux ciseaux"
DAVENPORT (12)

f.2 : Surdité

- La fréquence de la surdité est difficile établir car elle est le plus souvent rapportée en association avec les anomalies de l'oreille externe : avec une fréquence de 87 %.

- Selon les auteurs il y a une prédominance soit d'une surdité de perception (41-42), soit de transmission (4) ou mixte (22-54).

- La surdité a été étudiée en détail chez 15 patients de quinze mois à soixante dix-huit ans (6 patients faisant partie d'un groupe familial) par THELIN et al. en 1986 (54) et s'étend de modérée à profonde (40 décibels de perte à 105 décibels de perte).

- La surdité de transmission est due :

.   un épanchement au niveau de l'oreille moyenne (otite sérieuse), récurrent ou persistant à un âge inhabituel. Il est probablement dû à un dysfonctionnement de la trompe d'Eustache résultant d'anomalies cranio faciales : atrésie des choanes, fente labio palatine, paralysie faciale unilatérale, aplatissement du malaire (12-22-54).

. et/ou à des malformations congénitales des osselets : platine de l'étrier déformée, absence d'étrier, absence des tendons du muscle de l'étrier, absence de l'apophyse de l'enclume (4-12).

- La surdité de perception pourrait être due à une malformation de l'os temporal observée sur deux autopsies de patients ayant une association CHARGE, et consistant en une dysplasie de MONDINI (dysplasie de la cochlée) au niveau de la partie inférieure du temporal et une atteinte de l'appareil vestibulaire (absence de canaux semi circulaires et d'utricule) par aplasie de la partie supérieure (20). Cette forme de dysplasie est tellement

particulière que GUYOT et al pensent que l'on peut la nommer : "dysplasie de CHARGE de l'os temporal".

- Les patients de l'association CHARGE ayant une surdité mixte auraient d'après DAVENPORT (12) un audiogramme caractéristique "en forme de coin" (cf schéma ci dessous) (à noter que tous les audiogrammes pratiqués ne sont pas aussi typiques) avec une perte de transmission touchant essentiellement les basses fréquences ou toutes les fréquences lors d'anomalies des osselets, et une perte de perception habituelle sur les fréquences aiguës.

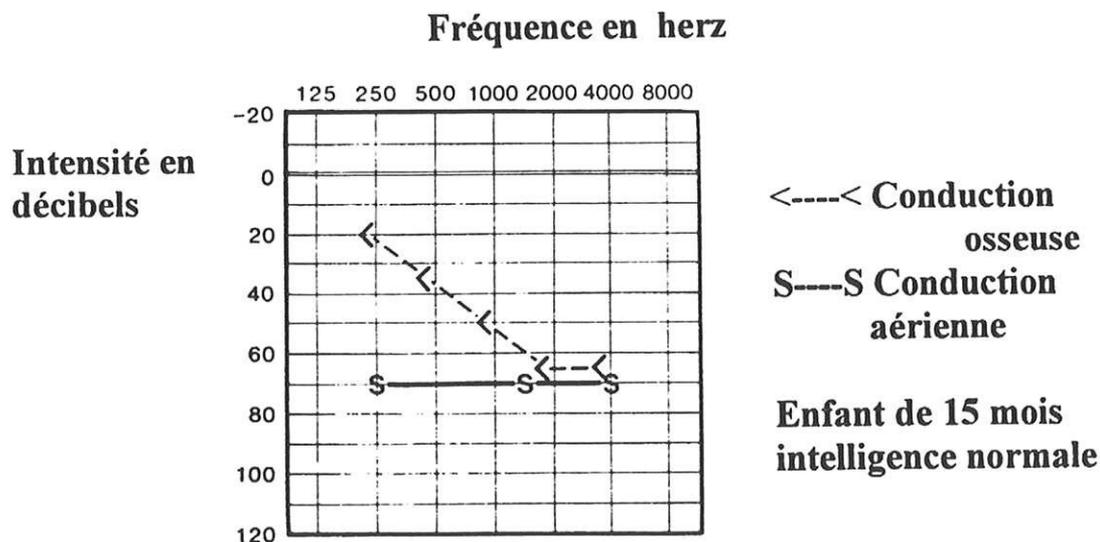


Schéma : THELIN (52)

Audiogramme typique avec renforcement visuel, d'un enfant de 15 mois ayant une surdité mixte de 70 décibels. La surdité de transmission est due à des anomalies des osselets.

- Mais nous resterons prudents sur ces données audiométriques car d'une part les anomalies décrites ne sont pas évidentes pour tous les auteurs (41), d'autre part l'évaluation de l'audiométrie est techniquement difficile chez ces patients (22-57) en raison du jeune âge, du retard mental, du non développement du langage, du déficit visuel, et sont donc de fiabilité douteuse.

De plus, les potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral semblent très peu contribuer à la compréhension de la surdité, la moitié des patients de THELIN montrant une résistance élevée à l'anesthésie générale (54).

- Sur des contrôles audiométriques effectués sur plusieurs années il semblerait exister une progression de la surdité (transmission, perception ou les deux) dans quelques cas (54).

Pour conclure ce chapitre, nous appuierons sur le fait qu'il ne faut pas méconnaître un épanchement de l'oreille moyenne chez ces patients car il peut entraîner une perte additionnelle allant jusqu'à 30 décibels s'il est bilatéral, alors qu'il est de traitement et de diagnostic faciles.

g. Autres anomalies additionnelles à l'association CHARGE

g.1. Paralyse faciale (PF) ou asymétrie faciale

- Plusieurs auteurs distinguent chez leurs patients soit une paralyse congénitale, soit une asymétrie faciale (4-11-41).

- La PF est l'anomalie la plus fréquemment associée aux malformations caractéristiques de l'association CHARGE : sa fréquence est d'environ 44 % (2).

- Elle peut être unilatérale ou plus rarement bilatérale (4).

- Pour **LACOMBE (28)** le terme d'asymétrie faciale est préférable car il semble correspondre dans certains cas à une amblyoplasie du muscle triangulaire des lèvres (le diagnostic a été fait chez un des patients qui présentait une asymétrie faciale aux cris ; sans effacement du sillon nasogénien et sans atteinte neurogène à l'étude électromyographique des muscles des lèvres).

- Tous les patients de **RUSSEL (49)** ayant une paralysie faciale (21 sur 50) avaient un signe de **CHARLES BELL** avec formation abondante de larmes : donc une paralysie faciale périphérique.

- Lorsqu'il existe une malformation auriculaire bilatérale ; l'oreille la plus touchée serait du côté de la paralysie faciale (22-41) : (probablement par absence du muscle supérieur de l'oreille (oreille pendante) ou du muscle postérieur (oreille décollée) qui sont innervées par la septième paire crânienne (cf photo n° 10)



Photo n° 10
Asymétrie des oreilles
et paralysie faciale
droite - **OLEY (41)**

g.2. Troubles de la déglutition et difficultés alimentaires

- La fréquence moyenne dans la littérature est d'environ 43 %
(4-11-15-41-42)

- Les troubles de la déglutition peuvent être dûs à une incoordination vélo-pharyngée, à un reflux gastro-oesophagien, à une fente labiale ou palatine.

Nous soulignerons à nouveau que l'incoordination vélo-pharyngée (ou asynergie succion-déglutition) provient d'une immaturité neurologique ou d'anomalies au niveau du bulbe (9-22).

- La majorité des patients de HARVEY (22) ont présenté une guérison des troubles de la déglutition par la suite (ils semblaient avoir une incoordination vélo-pharyngée ou un reflux gastro-oesophagien).

- Pour BLAKE (4) la majorité des décès, survenant chez les patients ayant une association CHARGE, est due aux fausses routes induites par ces problèmes.

- La plupart des patients ont nécessité une alimentation par gavage ou par gastrostomie pour certains.

g.3. Micrognathie

La fréquence associée ou non à la fente labio-palatine est de 40 % (2-7-21). Elle est en principe modérée et tend à persister ensuite quoiqu'une amélioration peut survenir (21).

g.4. Faciès caractéristique à l'association CHARGE (11-21-41)

- La forme inhabituelle des oreilles, la paralysie faciale unilatérale, la face carrée avec aplatissement du malaire, les narines "pincées", l'arête nasale proéminente sont retrouvées fréquemment et de façon concomitante chez ces enfants et l'ensemble tendrait à prouver qu'il existe une apparence faciale particulière dans l'association CHARGE (cf photos n° 11-12).



Photo n° 11 : Faciès caractéristique :
Anomalie auriculaire - Paralysie faciale droite - Narines pincées
Arête nasale proéminente - Aplatissement du malaire- Face carrée
OLEY (41)



Photo n° 12 : Faciès caractéristique
- Paralysie faciale - Arête nasale proéminente -
- Aplatissement du malaire - Oreilles décollées malformées -
DAVENPORT (11)

g.5. Anomalies additionnelles moins fréquentes

Néphropathie : 25 % (2-4)

Nous relevons dans la littérature des malformations rénales : hypoplasie rénale bilatérale (2), malrotation (4), hydronéphrose (4), rein kystique (42), rein en fer à cheval (22), diverses anomalies de taille et de structures non décrites (22) et des reflux vésico urétéraux (4-11) avec ou sans anomalie des reins.

Il est important de ne pas méconnaître cette association car certaines formes d'affections congénitales (hypoplasie, dysplasie rénale, uropathie) peuvent être responsables d'insuffisance rénale et évoluer de

façon sournoise pendant des années jusqu'à la détérioration finale de la filtration glomérulaire (46). C'est le cas du patient de **RENOULT** (46) chez qui l'association **CHARGE** n'a été reconnue que lors de son hospitalisation au stade ultime d'insuffisance rénale.

Rappelons qu'une dysmorphie de l'oreille, une asymétrie faciale aux cris (32) et des anomalies des organes génitaux externes (46) font partie des marqueurs externes de malformations rénales.

Autres anomalies :

- Fistule oeso-trachéale : 7 % (7)
- Atrésie de l'oesophage : 7 % (2)
- Omphalocèle : 7 % (2)
- Atrésie ou imperfection anale : 2 cas (11-35)
- Anomalies du squelette ou des membres :

BLAKE (4) en 1990 (sur une étude de 50 patients) et **HARVEY** (22) en 1991 (17 patients) retrouvent une fréquence d'environ 40 % d'anomalies du squelette le plus souvent digitales. Mais la plupart du temps ne sont mentionnés que quelques cas sporadiques épars dans la littérature (probablement car il n'y a pas eu de recherche radiologique systématique).

Elles comportent le plus fréquemment : syndactylie avec ou sans hypoplasie des ongles (4-35-41-51) (NB : les patients d'**HARVEY** ont des malformations digitales qui ne sont pas décrites), hémivertèbres (4-25), scolioses qui peuvent être mineures (4-41), fusion de deux vertèbres cervicales (22) , onze côtes (41-42).

DAVENPORT (11) décrit un pli palmaire distal profond entre les deuxième et troisième doigts avec des doigts (cf photo n° 13) tendant à être effilés et carrés aux extrémités chez 10 patients sur 15 (4 sur 9 du groupe

sporadique et 6 sur 6 du groupe familial présentant une association CHARGE).



Photo n° 13 :
Pli palmaire distal anormal - DAVENPORT (11)

Ces anomalies squelettiques sont importantes à citer en raison du fait que les associations CHARGE et VACTERL présentent certaines similitudes phénotypiques. Mais nous y reviendrons dans un chapitre ultérieur.

- Citons pour mémoire un cas d'athyréose (34) et un cas de thyroïde ectopique fonctionnant normalement (41). Il apparaît fondamental de connaître ces anomalies additionnelles tant qu'une étiologie n'est pas découverte à l'association CHARGE.

3. EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Nous allons citer les différents examens complémentaires nécessaires à la naissance et lors du suivi, pouvant être envisagés chez un patient porteur d'une association CHARGE.

L'examen ophtalmologique comprendra (24-55) :

- . un examen du fond de l'oeil à la recherche d'un colobome,
- . un électrorétinogramme et des potentiels évoqués visuels pour apprécier la valeur fonctionnelle de la rétine et des voies visuelles,
- . un scanner oculaire pourra rechercher une malformation du nerf optique,
- . un dépistage systématique sera utile pour détecter un décollement de rétine, une cataracte et des troubles de la réfraction,
- . une évaluation ophtalmologique sera souhaitable tous les six mois.

- L'examen cardiaque sera complété devant tout souffle par une échographie et éventuellement par un cathétérisme cardiaque en cas de cardiopathies complexes.

- La perméabilité des fosses nasales sera appréciée par le test au miroir de GLATZELL puis par une exploration instrumentale à l'aide d'une sonde semi rigide et fine que l'on introduit dans les fosses nasales l'une après l'autre. En cas d'imperforation choanale la sonde bute à 35 mm de l'orifice nasal..

L'examen tomodensitométrique appréciera l'importance de la malformation et permettra de guider l'intervention (17-39).

- Devant un retard de croissance staturo pondéral (53), une hypoplasie génitale, et/ou un retard pubertaire, il sera nécessaire de faire un interrogatoire à la recherche d'un contexte familial, de calculer la vitesse de croissance, de pratiquer : une radiographie du poignet, de la main et du coude pour préciser le degré de la maturation osseuse, une échographie des organes génitaux et un bilan endocrinien qui comportera des tests de stimulation de l'hormone de croissance (au moins deux), un dosage des somatomédines, un dosage des concentrations intégrées de l'hormone de croissance, un dosage de la testostérone, des oestrogènes, de la FSH, de la LH plasmatiques, un test de stimulation à la LH-RH, un test de la stimulation de la testostérone par l'HCG (chez les garçons).

- Des anomalies du SNC seront recherchées par l'examen clinique, l'électroencéphalogramme, le scanner cérébral, et une IRM éventuellement.

- Un dépistage de la surdité sera effectué précocement selon les techniques habituelles complété au besoin par un scanner crânien à la recherche de malformations des osselets et/ou de l'os temporal.

Un suivi régulier sera nécessaire pour éliminer un épanchement de l'oreille moyenne.

- Une malformation rénale sera systématiquement recherchée par une échographie.

- Une PHmétrie, une bronchoscopie, une oesophagoscopie seront faites si un reflux gastro-oesophagien ou une fistule oeso-trachéale sont suspectés.

Le pédiatre devra coordonner le bilan afin de ne pas répéter les examens (scanner, échographie...).

4. TRAITEMENTS

Ils seront symptomatiques en fonction de l'affection en cause. Aucun n'est spécifique de l'association CHARGE.

- Il n'y a pas de traitement du colobome mais les pathologies secondaires l'accompagnant devront être palliées afin de réduire le déficit visuel (pansement occlusif en cas de strabisme, lunettes...)

- La cardiopathie congénitale sera traitée en fonction de sa gravité abstention et surveillance, traitement médical et/ou chirurgical.

- L'atrésie des choanes si elle est bilatérale entraîne une détresse respiratoire qui demande en urgence une restauration de la perméabilité des voies aériennes supérieures par une sonde d'intubation ou par une canule. L'alimentation sera amenée par une sonde oro-gastrique.

La discision du mur atrésique se fera par voie trans-nasale, ou mieux, trans-palatine (17-39).

- Le traitement du retard de croissance ainsi que du retard pubertaire est de ressort d'équipes spécialisées et répond à un schéma bien spécifique.

- Le traitement de l'hypoplasie génitale dans l'association CHARGE n'a pas été codifié dans la littérature. Il faut savoir que le problème du sexe doit être rapidement résolu chez le nourrisson. Chez le garçon, la testostérone par voie parentérale semble donner de bons résultats quel que soit l'âge du patient, mais elle ne doit être utilisée qu'en cure courte à type de test thérapeutique avant la puberté, car à long terme elle influencerait la croissance et la maturation osseuse et elle pourrait induire une virilisation.

- Une prothèse auditive pourra améliorer la qualité de l'audition chez certains patients.

Une otite séreuse sera systématiquement dépistée et traitée.

- Les anomalies additionnelles seront traitées en fonction de leur symptomatologie.

5.ETIOLOGIES

- La majorité des cas de l'association CHARGE se présente comme des **cas sporadiques** isolés dans les familles, mais le caractère léthal des malformations comme la stérilité fréquente des sujets atteints compliquent l'enquête (47).

La moyenne d'âge des pères est de 28,4 ans, celle des mères de 24,8 ans (42).

Il y a une distribution égale des sexes.

Aucun article ne fait état de cause tératogène pendant la grossesse (OLEY cite les cas de prise de CLOMIFENE chez une mère pendant la grossesse, et de contact avec de la dioxine chez un père vingt ans avant la conception, mais aucun de ces deux agents ne sont impliqués dans les malformations de l'association CHARGE).

Certains auteurs notent la similitude phénotypique de l'embryopathie à la THALIDOMIDE (6-11-41-42-46) (colobome, microtie, surdité, atrésie des choanes, cardiopathie congénitale, auxquels s'ajoute la bien connue phocomélie [40-42]) et du syndrome alcoolo-foetal (2-51) (retard de croissance intra-utérin et post natal, microcéphalie, retard psychomoteur, cardiopathie congénitale... [29]) avec l'association CHARGE.

Aucun virus, ni parasite n'a pu être mis en cause.

- Quelques rares **cas d'association CHARGE familiale** ont été retrouvés dans la littérature et peuvent être considérés comme des formes génétiques. Elles n'obéissent pas à un type précis d'hérédité mendélienne ; certaines associations CHARGE paraissent correspondre à une transmission autosomique dominante à pénétrance variable, d'autres à une transmission autosomique récessive (2).

Voici regroupés, sous forme d'un tableau, les cas familiaux de l'association CHARGE

auteur	membre de la famille touché	C	H	A	RC	RPM	G	EA	ES
[1] -cité par Pagon et Metlay (42-53)	mère filles	+ +				+ +		+ +	
[2]-cité par Davenport et Thelin (11-53)	grand-mère oncle II 1 oncle II 2 filles n° 1 III 1 fils III 7 filles n° 2 III g	+ + + + +		? ? ? ? ? ?		+ + + + + +	+ + + +	+ + + + + +	+ + + + +
[3]-Metlay (37)	mère fils	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +
[4]-Pagon (42)	frère soeur	+ +			+ +	+ +	+ +	+ +	+ +
[5]-Lin (30)	frère soeur	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +
[6]-Oley (41)	jumelle monozygote I jumelle monozygote II		+ +	+ +	+ +	+ +		+ +	+ +
[7]-Chestler (6)	jumeau monozygote I jumeau monozygote II	+ +	+ +			+ +			+ +

Les abréviations correspondent à :

- C : colobome
- H : cardiopathie congénitale
- A : atrésie des choanes
- RC : retard de croissance
- RPM : retard psychomoteur et/ou anomalie du système nerveux central
- G : hypoplasie génitale
- EA : anomalie auriculaire
- ES : surdité
- + : anomalie présente

Tous les patients ont un caryotype normal

Il n'y a pas de notion de consanguinité, mais nous n'avons aucune indication sur la famille n° [4]

Il n'y a pas de transmission d'homme à fils probablement à cause de l'hypoplasie génitale.

Les familles n° [1] [2] [3] : pourraient être en faveur d'une transmission autosomique dominante à pénétrance variable.

Les familles n° [4] et [5] : sont en faveur d'une transmission autosomique récessive.

Les jumelles n° [6] : pourraient évoquer une étiologie monogénique car les anomalies sont strictement concordantes. De plus des anomalies du squelette sont présentes chez les deux jumelles.

Nous n'avons retenu comme cas familiaux que les familles dont au moins un membre répond à la définition de l'association CHARGE selon PAGON. A ce propos ABRUZZO (1) en 1989, rappelle qu'aucun des membres de la famille qu'il avait décrit en 1977 (et qui présente un syndrome spécifique lié à l'X) ne correspond aux critères de l'association CHARGE bien que ces cas soient cités comme une référence de transmission familiale de l'association CHARGE dans la littérature (31-41).

Il est possible que quelques cas sporadiques soient de nouvelles mutations (37).

- Cytogénétique :

Nous avons relevé trois cas récents d'anomalies chromosomiques chez des patients ayant une association CHARGE, mais elles restent exceptionnelles.

HURST en 1991 (25) décrit un cas, de sexe féminin, ayant une translocation apparemment équilibrée du bras entier des chromosomes 6 et 8 (cf photo n° 14), le caryotype est : 46 XX t (6 ; 8) (6p 8p ; 6q 8q). Le caryotype des parents est normal.

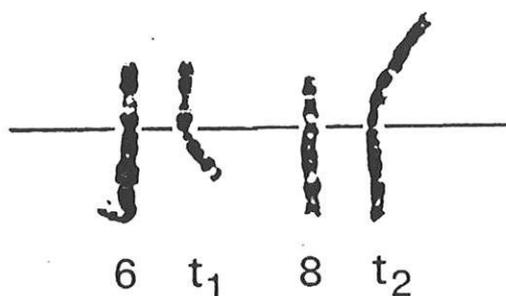


Photo n° 14

Caryotype partiel du patient montrant une translocation équilibrée de tout le bras : t (6 ; 8)

t1 représente la translocation chromosomique 6p 8p
et t2 représente 6q 8q.

HURST (25)

Un caryotype en haute résolution a été effectué et ne montre pas de perte chromosomique, cela n'excluant pas une délétion submicroscopique avec l'alternative que le point de cassure de la translocation ait pu se faire à travers un gène précis pouvant être en rapport avec l'étiologie de l'association CHARGE (25).

CLEMENTI en 1991 (7) décrit 2 cas de caryotypes anormaux :

. le premier patient de sexe masculin a une translocation déséquilibrée, caractérisée par la délétion du segment terminal du bras long du chromosome 18 et la duplication au niveau du bras long du chromosome

chromosome 2, résultant d'une translocation maternelle équilibrée entre les chromosomes 2 et 8.

Caryotype : 46, XY, - 18, der (18) (2 ; 18) (q 37.3 : q 22.3)mat

Le caryotype du père est normal.

. le deuxième patient est intéressant car en plus des caractéristiques de l'association CHARGE, il présente une diminution des lymphocytes T avec une diminution des CD4 et CD8 ce qui fait partie des anomalies retrouvées dans le syndrome de **DI GEORGE**.

L'analyse des chromosomes par technique de bandes retrouve une translocation déséquilibrée avec délétion au niveau du bras court du chromosome 3 et délétion du bras long du chromosome 22, résultant d'une translocation maternelle équilibrée impliquant les chromosomes 3 et 22.

Caryotype :

46, XX, - 3, - 22, + der (3), t (3 ; 22) (p 25.1 ; q 11.1) mat

Le caryotype paternel est normal.

On notera que le point de cassure intéresse la région 11 du bras long du chromosome 22, de même que cela a pu parfois être signalé dans le syndrome de **DI GEORGE**.

CLEMENTI et al soulèvent l'hypothèse que l'association CHARGE et le syndrome de **DI GEORGE** font partie dans certains cas d'un "syndrome de gènes contigus" et pensent qu'une analyse moléculaire avec un caryotype en haute résolution devrait être effectuée chez les patients ayant une association CHARGE dans le but d'identifier une perte de gènes contigus au niveau de la région 11 du bras long du chromosome 22.

Très peu d'auteurs (11-25-27) ont pratiqué une étude des chromosomes par un caryotype en haute résolution (tous sont normaux, celui

de HURST ne montre pas de délétion chromosomique), mais tous la recommandent. Les techniques de haute résolution sont en fait d'interprétation et de réalisation délicate, elles nécessitent un personnel particulièrement entraîné surtout lorsque les mitoses sont observées en prophase (1200 à 2000 bandes sont visualisées soit 4 à 6 fois plus qu'avec des techniques de résolutions courantes) et dans ce cas seuls quelques laboratoires hautement spécialisés pratiquent cette technique réservée le plus souvent à définir avec précision des anomalies déjà identifiées (50).

En pratique il est nécessaire de faire un caryotype de résolution courante systématique chez ces patients ne serait-ce que pour les différencier de syndromes avec anomalies chromosomiques connues ayant des malformations communes avec l'association CHARGE (syndrome du CAT EYE, trisomie 13...).

- Pathogénie :

SIEBERT (51) a émis l'hypothèse que certaines malformations de l'association CHARGE sembleraient provenir d'anomalies du développement, de la migration ou d'interaction des cellules de la crête neurale céphalique. Ces troubles provoqueraient un arrêt du développement des organes intéressés entre le 35ème et le 45ème jour post conceptionnel.

Les cellules de la crête neurale sont douées d'un pouvoir migrateur et d'une différenciation mésenchymateuse très variée. C'est ainsi que des pathologies congénitales, de localisations très diverses, apparemment sans lien, peuvent être l'expression phénotypique d'une neurocristopathie (47).

La crête neurale joue un rôle essentiel dans la genèse des structures vasculaires et conjonctives de l'oeil, du stroma et de l'endothélium

cornéen, de l'angle irido-cornéen, du stroma irien, de la sclérotique et de la choroïde, des enveloppes du nerf optique. Une anomalie de la migration est donc susceptible d'expliquer certains colobomes (5-47-51).

L'atrésie des choanes pourrait résulter de plusieurs mécanismes : en relation directe avec une migration anormale du fait que le passage habituel des cellules de la crête neurale dans la région crânio faciale peut être dévié dans l'aire de la membrane naso-buccale contribuant à l'épaissir (51), ou indirectement par le biais des malformations crânio faciales (51).

Le mésenchyme du septum aortico-pulmonaire dérive des cellules de la crête neurale et cela pourrait rendre compte des anomalies conotruncales et des arcs aortiques, qui sont le plus fréquemment retrouvées dans l'association CHARGE (15-30).

Les anomalies de la ligne médiane de la face (notamment les fentes labiopalatines dans le cas de l'association CHARGE) peuvent également résulter d'une insuffisance de développement des cellules de la crête neurale (9).

COULY, en utilisant le terme de dysneurulation (association d'une neurocristopathie et d'une anomalie du segment neural - le système nerveux central - d'où a émigré le contingent cellulaire de la crête) , peut inclure l'holoprosencéphalie et les malformations de l'axe hypothalamo hypophysaire en tant qu'insuffisance de développement de la crête neurale prosencéphalique (8-9).

La perturbation de la migration des cellules de la crête neurale participe probablement aux malformations du pavillon de l'oreille (9-19)

ainsi qu'à celles des osselets par l'intermédiaire des premier et deuxième arcs branchiaux qui proviendraient du tissu de la crête neurale.

La crête neurale peut être également impliquée dans la formation de certains ganglions nerveux ce qui pourrait expliquer l'atteinte du VIIème nerf crânien et donc la paralysie faciale congénitale.

Mais ces troubles de la dédifférenciation ne rendent pas compte de toutes les malformations de l'association CHARGE telles que : les cardiopathies congénitales autres que conotruncales et celles impliquant les arcs aortiques, les anomalies du système nerveux central autres que l'holoprosencéphalie.

Notons toutefois la réunion fréquente des malformations de l'association CHARGE et du syndrome de **DI GEORGE** chez un même patient (51) en sachant que ce dernier est dû à un défaut du développement des troisième et quatrième poches branchiales par délétion des cellules de la crête neurale rhombencéphalique et qu'il est donc considéré comme une neurocristopathie.

En conclusion

L'association CHARGE est probablement un phénotype d'étiologies hétérogènes.

Bien que jusqu'ici aucune cause tératogène n'ait été impliquée, la connaissance de l'histoire périconceptionnelle et prénatale est nécessaire pour retrouver une ou plusieurs causes.

D'un point de vue pratique la plupart des cas sont sporadiques mais cela n'exclut pas un risque faible mais non nul de récurrence chez les parents normaux d'un enfant ayant une association CHARGE.

Un audiogramme et un fond d'oeil devraient être faits chez les parents d'un enfant ayant une association CHARGE.

6. NOSOGRAPHIE

Nous allons décrire brièvement les syndromes ou associations dont le phénotype peut coexister avec celui de l'association CHARGE.

- Le syndrome de **DI GEORGE (14-43)**.

Il serait présent chez les patients ayant une association CHARGE dans 7 % des cas.

Ce syndrome comporte à des degrés variables : une cardiopathie congénitale (conotruncale et surtout provenant d'anomalies des arcs aortiques), une aplasie du thymus et des parathyroïdes, une dysmorphie faciale (micrognathie, rétrognathie, malformation de l'oreille externe, hypertélorisme, épicanthus...), une hypoacousie par atteinte de l'oreille moyenne ou interne, des troubles de la déglutition, une fente vélopalatine et des malformations du système nerveux central (arhinencéphalie, lissencéphalie, microcéphalie).

L'aplasie thymique se traduit par un déficit de l'immunité cellulaire avec cliniquement une sensibilité accrue aux infections et biologiquement une diminution des lymphocytes T. L'atteinte parathyroïdienne apparaît précocement sous forme d'une hypocalcémie.

Le syndrome de **DI GEORGE** s'intègre dans le cadre d'une neurocristopathie.

SIEBERT (51) évoque une pathogénie identique pour l'association **CHARGE** à partir de trois patients ayant une association **CHARGE** et un syndrome de **DI GEORGE**, et devant l'analogie des cardiopathies congénitales retrouvée dans les deux syndromes.

L'étiologie est inconnue. Le caryotype est habituellement normal cependant il a été rapporté fréquemment une délétion péricentromérique du chromosome 22 (22q 11) pouvant expliquer quelques rares cas familiaux.

CLEMENTI (7), devant un cas de translocation concernant la région 11 du chromosome 22 chez un patient ayant une association **CHARGE** et peut être un syndrome de **DI GEORGE**, et du fait de leur réunion fréquente, pense qu'ils font partie d'un "syndrome de gènes contigus".

Il est généralement admis que seules sont nécessaires l'aplasie (ou l'hypoplasie) thymique et l'aplasie (ou l'hypoplasie) des parathyroïdes pour établir un diagnostic de syndrome de **DI GEORGE**.

- L'association **VACTERL**

VACTERL est un terme mnémorique pour désigner l'association d'anomalies : vertébrales (l'hémivertèbre est la plus fréquente), anales (atrésie ou sténose de l'anus), cardiaques, trachéales et oesophagiennes (fistule oesotrachéale et atrésie de l'oesophage), du radius et rénales (rein en fer à cheval, rein surnuméraire, rein ectopique), des membres non radiales (syndactylie des doigts, polydactylie...).

L'étiologie est inconnue. Les cas sont sporadiques.

Plusieurs auteurs notent la similitude phénotypique des deux associations CHARGE et VACTERL (6-11-49-56) et certains pensent qu'il y a probablement une certaine communauté étiologique.

Nous retrouvons la coexistence de ces deux associations chez deux patients dans une étude de l'association VACTERL sur 46 cas (56) et probablement chez la patiente de HURST (25) qui a des malformations communes (Tétralogie de Fallot, fistule oeso-trachéale) et une hémivertèbre.

- Le syndrome de **KALLMANN DE MORSIER**.

Il réunit une anosmie (par agénésie du bulbe olfactif) et un hypogonadisme hypogonadotrophique.

Il est fréquemment retrouvé chez les patients ayant une association CHARGE (11-42-45), probablement du fait des anomalies du système nerveux central pouvant y être rencontrées.

L'étiologie n'est pas bien définie : soit à transmission autosomique récessive, soit autosomique dominante à pénétrance variable.

- Le syndrome de **JOUBERT (6-43)**

Il se caractérise anatomiquement par une agénésie ou une hypoplasie du vermis cérébelleux auxquelles peuvent s'associer une méningocèle ou une encéphalocèle occipitale, et une agénésie du corps calleux.

Cliniquement, il apparaît sous la forme de troubles respiratoires (hyperpnée séparée par des périodes d'apnée plus ou moins longue), d'anomalies oculaires (nystagmus, paralysie oculo-motrice supra-nucléaire,

colobome chorio-rétinien...), de dysmorphie faciale (asymétrie faciale, ptosis, hypertélorisme), de protrusion de la langue (intermittente ou permanente), et il a été noté : polydactylie, syndactylie, micrognathie, microcéphalie...

Il est à transmission autosomique dominante

Nous le trouvons une seule fois dans la littérature chez un patient ayant une association CHARGE (36) et MENENZES pense que ces deux syndromes polymalformatifs sont une seule et unique affection. Il préconise un scanner cérébral systématique chez les patients ayant une association CHARGE dans le but de rechercher une hypoplasie du vermis.

- Pour certains auteurs le syndrome de **MÖBIUS (23)** (paralysie faciale congénitale unie ou bilatérale, paralysie de l'abduction oculaire), sporadique, et le syndrome **VELO-CARDIO-FACIAL** (fente palatine, cardiopathie congénitale, micrognathie, aplatissement du malaire, petite fente palpébrale, anomalies des doigts, retard mental...) de transmission autosomique dominante sont une partie intégrante de l'association CHARGE (1-2-12).

On peut penser que le recoupement possible de l'association CHARGE avec ces différents syndromes polymalformatifs pourrait dans l'avenir guider la recherche vers une ou plusieurs étiologies possibles pour cette association et d'autres syndromes considérés comme sporadiques.



CHAPITRE III

**PRISE EN CHARGE
ET DISCUSSION**

PRISE EN CHARGE ET DISCUSSION

Une des caractéristiques de l'association CHARGE à laquelle nous nous sommes le plus intéressés est le retard mental.

Après une étude des différentes observations nous avons remarqué qu'un dépistage trop tardif des déficits visuel et auditif contribuait pour une large part au diagnostic de retard mental chez les patients ayant une association CHARGE, et nous avons constaté que la fréquence de ce critère tendait à diminuer significativement au fur et à mesure des publications.

Il est difficile de diagnostiquer précocement une malvoyance ou une hypoacousie chez le nourrisson et ceci d'autant plus chez les patients porteurs d'une association CHARGE que leur présentation les orientera souvent en premier lieu vers une prise en charge cardiologique et/ou chirurgicale.

Le nombre croissant de cas d'association CHARGE rapporté permet une meilleure connaissance de cet ensemble polymalformatif, ce qui guide le praticien vers la recherche d'anomalies "cachées", notamment visuelle et auditive, qui sont donc prises en compte plus tôt, ce qui écarte, dans certains cas, un diagnostic trop hâtif de retard mental.

Il est important dans ces cas de carences auditive et visuelle de sensibiliser les parents à la nécessité d'une stimulation appropriée et précoce afin que leur enfant développe des performances qui lui permettent une sociabilisation à peu près normale.

Il ne faudra pas hésiter à intégrer ces enfants dans un programme d'éducation spécifique pour sourds et/ou malvoyants et ce d'autant plus que le port de lunettes et de prothèses auditives peut être gêné par les malformations auriculaires.

Le cas de C... illustre parfaitement ces constatations.

Bien que chez elle le diagnostic d'association CHARGE n'ait pas été fait immédiatement, les troubles sensoriels ont été dépistés assez tôt. Grâce à un entourage familial, médical et paramédical particulièrement stimulant, elle a pu s'épanouir pleinement et montrer une **intelligence normale**.

A ce sujet, nous pouvons noter la régression importante sur le plan psychomoteur qui a été constatée chez elle lorsque le soutien parental a dû être suspendu pendant quelques mois. Nous pourrions imaginer que si cela s'était produit dans la petite enfance, sans cette recherche de troubles sensoriels, C... aurait pu être considérée alors comme "déficiente mentale".

Nous pensons donc que le retard mental tend à ne plus être un des critères **majeurs** de l'association CHARGE, puisqu'il était la conséquence, dans la plupart des cas, de ces déficits pouvant maintenant être palliées par une prise en charge adaptée.

- Le pronostic de survie de ces patients est meilleur actuellement du fait des progrès médicaux et chirurgicaux; bien que la coexistence de malformations cardiaques et d'atrésie bilatérale des choanes soit à l'origine, assez souvent, d'une issue défavorable, aucun critère ne peut prédire l'évolution de ces patients.

L'avenir des enfants est conditionné par deux points : la réunion des problèmes médicaux et chirurgicaux, les troubles nutritionnels, les déficits auditif et visuel, l'entourage familial et la mise en oeuvre d'une stratégie d'**intervention rapide pluridisciplinaire** qui nécessitera une bonne union entre les différents praticiens (chirurgien cardiaque, oto-rhino-laryngologiste, ophtalmologue, cardiologue, endocrinologue, pédiatre...).

Ce sera au pédiatre, qui effectuera le suivi au long terme, de coordonner au mieux les différents examens afin de limiter au maximum le nombre et les durées d'hospitalisations et de réduire le nombre d'anesthésies générales qui influencent défavorablement le pronostic de ces patients.

- En l'absence d'un des critères majeurs de l'association CHARGE tel que retard de croissance ou retard pubertaire, l'addition d'anomalies fréquentes comme les troubles de la déglutition, la paralysie faciale pourront guider l'identification de cette association; en effet, un **diagnostic précoce** de l'association CHARGE est indispensable car cela permet de fournir aux parents des informations les plus complètes possibles et de leur apporter des conseils et un soutien psychologique adéquats, la découverte de nouveaux symptômes au cours de l'évolution risquant d'être mal acceptée.

- En plus des inquiétudes liées aux diverses pathologies médico-chirurgicales, deux points précis vont également inquiéter les parents : le sexe de leur enfant s'il s'agit d'un garçon ayant un micropénis, et le risque d'avoir un autre enfant atteint.

Pour ce qui concerne le micropénis, nous nous souviendrons que le traitement par la testostérone semble donner de bons résultats chez ces patients et il faudra l'envisager.

Par ailleurs, en l'absence d'étiologie, nous ne pourrons que prévenir des parents eux-mêmes indemnes du risque de récurrence faible

mais non négligeable d'avoir un autre enfant atteint ; car plusieurs étiologies sont probablement en cause et l'on ne peut éliminer la possibilité d'aberrations chromosomiques, non détectables actuellement, ce qui nécessite d'étudier chaque famille de façon personnalisée.

Certains cas, dits sporadiques, font peut-être partie d'une transmission familiale, mais la recherche étiologique est gênée par le caractère léthal de certaines malformations, l'infertilité notamment chez les hommes et la limitation fréquente à un seul enfant dans ces familles éprouvées.

L'étude du chevauchement de l'association CHARGE avec d'autres syndromes ouvre des voies à l'enquête étiologique.



CONCLUSION

CONCLUSION

La pluralité des malformations de l'association CHARGE implique une prise en charge multidisciplinaire et nécessiterait de la part du praticien amené à voir l'enfant pour une pathologie donnée, une connaissance de l'ensemble des anomalies retrouvées dans cette association.

Il est évident que l'on évoquera plus facilement une association CHARGE en présence d'une atrésie des choanes, par exemple, que devant une cardiopathie congénitale.

Il appartiendra au pédiatre de coordonner l'ensemble des examens complémentaires nécessaires lors du suivi du patient.

Certaines anomalies additionnelles fréquentes (paralysie faciale, troubles de la déglutition), pourront éventuellement guider le diagnostic si un des critères de l'association CHARGE manque au départ (retard de croissance post natal, hypoplasie génitale chez la femme).

Un diagnostic précoce des différents handicaps permettra de donner aux parents le maximum d'informations et notamment, en cas de surdité ou de malvoyance, d'insister sur la nécessité de pallier rapidement ces déficits sensoriels par une stimulation appropriée avant qu'un retard psychomoteur important ne puisse s'installer chez ces patients.

En l'absence d'étiologie on ne peut que prévenir les parents du risque faible mais non nul de la récurrence de l'association CHARGE chez un autre enfant.



BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

1 - ABRUZZO M.A., ERICKSON R.P

Re-evaluation of new-X-linked syndrome for evidence of
CHARGE Syndrome or Association

Am. J. Med. Genet, 1989, 34/3 : 297 - 400

**2 - ALLOUCHE C., SARDA P., TRONC F., JALAGUIER J.,
MONTROYA F., BONNET H.**

L'association CHARGE.

Pédiatrie, 1989, 44 : 391 - 395

3 - AUGUST G.P, ROSENBAUM K.N, FRIENDLY D., HUNG W.

Hypopituitarism and the CHARGE association.

J. Pediatr., 1983, 103 : 424 - 425

**4 - BLAKE K.D., RUSSEL. EGGIT I.M., MORGAN D.W.,
RATCLIFFE J.M., WYSE R.K.H.**

Who's in CHARGE ?

Multidisciplinary management of patients with CHARGE
association

Archives of Disease in Childhood, 1990, 65 : 217 - 223

5 - CARRE V., URVOY M.

Anatomie - Embryologie - Tératologie de l'oeil.

La Revue de Pédiatrie, 1988, n° 4 : 145 - 159

6 - CHESTLER R.J., FRANCE T.D.

Ocular findings in CHARGE syndrome, six case reports and a review

Ophthalmology, 1988, 95 : 1613 - 1619

7 - CLEMENTI M., TENCONI R., TUROLLA L., SILVAN C., BORTOTTO L., ARTIFONI L.

Apparent CHARGE Association and chromosome anomaly : chance or contiguous gene syndrome

Am. J. Med. Genet, 1991, 41 (2) : 246 - 250

8 - COULY G., LE LIEVRE-AYE C.

La crête neurale céphalique et les malformations cervico-faciales humaines

La Revue de Pédiatrie, 1983, 19/n° 1 : 5 - 21

9 - COULY G.

Embryogenèse normale et pathologique de la face et du cou.

La Revue de Pédiatrie, 1991, 27/n° 4 - 5 : 143 - 165

10 - CURATOLO P., LIBUTTI G., BRINCHI V.

Infantile spasms and the CHARGE Association - Case reports

Dev. Med. Child. Neurol., 1983, 25 : 367 - 369

11 - DAVENPORT S.L.H., HEFNER M.A., MITCHELL J.A.

The spectrum of clinical features in CHARGE syndrome.

Clin. Gene., 1986, 29 : 298 - 310

12 - DAVENPORT S.L.H., HEFFNER M.A., THELIN J.W.

CHARGE Syndrome - Part one : external ear anomalies.

Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol., 1986, 12 : 137 - 143

**13 - DUPUIS C., KACHANER J., FREEDOM R.M., FAYOT M.,
DAVIGNON A.**

Syndrome de CHARGE

Cardiologie Pédiatrique 2ème édition -
Médecine Sciences FLAMMARION, 1991, 658 - 659

**14 - DUPUIS C., KACHANER J., FREEDOM R.M., FAYOT M.,
DAVIGNON A.**

Syndrome de DI GEORGE

Cardiologie Pédiatrique 2ème édition -
Médecine Sciences FLAMMARION, 1991, 645 - 646

15 - EDWARD B., CLARK

Embryologie cardiaque. Application aux cardiopathies congénitales.

Am. J. Dis. Child. (Journal de pédiatrie), 1986,
Vol. 5, n° 44 : 168 - 172

16 - EDWARDS J.G., YOUNG D.B. and FINLAY H.V.L.

Coloboma with multiple anomalies.

Br. Med. J., 1961, 2 : 586 - 587

17 - FOUGERONT B.

L'obstruction nasale du nouveau-né.

La Revue de Pédiatrie, 1989, 25/7 : 295 - 299

18 - GOLDSOHN E., SMITH A.C., STEWART J.M.

The CHARGE Association. How well can they do ? Le syndrome de CHARGE quel en est le devenir ?

Am. J. Dis. Child (Journal de Pédiatrie), 1986,
Vol. 5 , n° 50 : 465 - 468

19 - GONZALES J. , AURIAS A., MARMOR-RIVELINE D.

Anatomie et morphogenèse du pavillon de l'oreille : intérêt en pédiatrie, ORL et cytogénétique.

Revue de Pédiatrie, 1978, 14 (5) : 259 - 266

20 - GUYOT J.P., GACEK R.R., DIRADDIO P.

The temporal bone anomaly in CHARGE Association

Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg., 1987, 113 : 321 - 324

21 - HALL B.D

Choanal atresia and associated multiple anomalies.

J. Pediatr., 1979, 95 : 395 - 398

22 - HARVEY A.S., LEAPER P.M., BANKIER A.

CHARGE Association : clinical manifestations and developmental outcome.

Am. J. Med. Genet, 1991, 39 (1) : 48 - 55

23 - HUERVA V., ASCASO F.J., PALOMAR M.T, GARCIA J., OLIVARES J.L., GABAS M., PALOMAR A.

Syndrome de MÖBIUS et colobome chorio-rétinien bilatéral.

Annales de Pédiatrie, 1992, Vol. 39, n° 5 : 313 - 316

24 - HULLO A.

Le dépistage des troubles visuels chez le nouveau-né et l'enfant.

Pédiatrie, 1989, 44 : 113 - 120

25 - HURST J.A., MEINECKE P., BARAITSER M.

Balanced t (6 ; 8) (6p 8 p ; 6q 8q) and the CHARGE Association.

J. Med. Genet, 1991, 28 (1) : 54 - 55

26 - KRAMER H.H., MAJEWSKI F., TRAMPISCH H.J., RAMMOS S., BOURGEOIS M.

Malformation patterns in children with congenital heart disease.

Am. J. Dis. Child, 1987, Vol. 141 : 789 - 795

27 - KUSHNICK T., WILEY J.E., PALMER S.M.

Agonadism in a 46, XY patient with CHARGE Association.

Am. J. Med. Genet, 1992, 42 (1) : 96 - 99

28 - LACOMBE D., SARLANGUE J.

Association CHARGE : paralyse ou asymétrie faciale ?

Pédiatrie, 1990, 45 : 625 - 626

29 - LAUSECKER CH., WITHOFS L., RITZ N., PENNERATH A.

A propos du syndrome dit "d'alcoolisme foetal".

Pédiatrie, 1976, 35 (8) : 741 - 747

30 - LIN A.E., CHIN A.J., DEVINE W., PARK S.C., ZACKAI E.

The pattern of cardiovascular malformations in the CHARGE association.

Am. J. Dis. Child, 1987, 141 : 1010 - 1013

31 - LIN A.E., SIEBERT J.R., GRAHAM J.M.

Central nervous system malformations in the CHARGE association.

Am. J. Med. Genet, 1990, 37 (3) : 304 - 310

32 - MAMOU J., RETBI J.M.

Les marqueurs externes de malformations chez le nouveau-né.

La revue de Pédiatrie, 1983, 19, n° 4 : 207 - 213

33 - MARIE P.

Stratégie de l'examen auditif de l'enfant.

La Revue de Pédiatrie, 1990, T. 26, n° 7 : 301 - 306

**34 - MARIN J.F., GARCIA B., QUINTANA A., BARRIO R.,
SORDO M.T, LOZANO C.**

The charge association and athyreosis.

J. Med. Genet, 1991, 28 (3) : 207 - 208

35 - MEINECKE P., POLKE A., SCHMIEGELOW P.

Limb anomalies in the charge association.

J. Med. Genet, 1989, 26/3 : 202 - 203

36 - MENENZES M., COKER S.B.

Charge and JOUBERT syndromes : Are they a single disorder ?

Pediatr. Neurol., 1990, Vol. 6, n° 6 : 428 - 430

37 - METLAY L.A., SMYTHE P.S., MILLER M.E.

Familial CHARGE syndrome : clinical report with autopsy findings.

Am. J. Med. Genet, 1987, 26/3 : 577 - 581

38 - MONEY J., NORMAN B.F.

Pedagogical handicap associated with micropenis and other CHARGE syndrome anomalies of embryogenesis : four 46, XY cases reared as girls.

Am. J. of Psychotherapy, 1988, Vol. 42, n° 3 : 354 - 379

39 - NARCY P.

Obstruction nasale chez le nouveau-né et le nourrisson.

Revue internationale de Pédiatrie, 1990, n° hors série , 193 : 5 - 6

40 - NEIMANN B.

Les médicaments et les toxiques susceptibles d'infliger des dommages au fœtus. Les agents cytotoxiques : la THALIDOMIDE.

La Médecine Infantile, 1971, n° 9 : 610 - 613

41 - OLEY C.A., BARAITSER M. , GRANT D.B.

A reappraisal of the CHARGE Association.

J. Med. Genet, 1988, 25 : 147 - 156

42 - PAGON R.A., GRAHAM J.M., ZONANA J., YONG S.L.

Coloboma, congenital heart disease and choanal atresia with multiple anomalies : CHARGE Association.

J. Pediatr., 1981, 99 : 223 - 227

43 - PERELMAN R., AMIEL C., TISON, DESBOIS

Syndrome de DI GEORGE

Pédiatrie pratique - Périnatalogie, 1985, Tome 1 : 489 - 491

44 - PERELMAN R.

Syndrome de **JOUBERT**

Pédiatrie pratique - Périnatalogie, Tome 2, 1985,
Tome 2 : 1591 - 1592

45 - PRIMACK W., FEINGOLD M.

CHARGE Association : picture of the month.

Am. J. Dis. Child, 1983, Vol. 137 : 1116 - 1117

46 - RENOULT E., SIRBAT D., KESSLER M.

Un cas d'insuffisance rénale terminale révélatrice d'une
association "CHARGE" chez un adulte.

J. Genet-HUM, 1988, Vol. 36, n° 5 : 469 - 473

**47 - RISSE J.F., GUILLAUME J.B., BOISSONOT M.,
BONNEAU D.**

Un syndrome polymalformatif inhabituel "l'association CHARGE" à
un "morning glory syndrome " unilatéral.

Ophtalmologie, 1983, 3 : 196 - 198

48 - ROBAIN O., DULAC O.

Malformations cérébrales précoces

Neurologie Pédiatrique,
Médecine Sciences Flammarion, 1990 : 20 - 33

- 49 - RUSSEL-ELGGIT I.M., BLAKE K.D., TAYLOR D.S.I., WYSE R.K.H.**

The eye in the CHARGE Association.

Br J. Ophthalmol., 1990, 74 (7) : 421 - 426

- 50 - SARDA P., LEFORT G., JALAGUIER J., BONNET H.**

Micro-cytogénétique et syndromes polymalformatifs.

La Médecine infantile, 1989, n° 5 : 367 - 370

- 51 - SIEBERT J.R., GRAHAM J.M., MAC DONALD C.**

Pathologic features of the CHARGE Association : support for involvement of the neural crest.

Teratology 1985, 31: 331 - 336

- 52 - STOOL S.E. and KEMPER B.I.**

Choanal atresia and/or cardiac disease.

Pediatrics, 1968, 42 : 525 - 528

- 53 - SULTAN C.**

Exploration d'un retard de croissance.

La Revue de Pédiatrie, 1989, 25 (10) : 445 - 456

- 54 - THELIN J.N., MITCHELL J.A., HEFNER M.A., DAVENPORT S.L.H.**

CHARGE syndrome. Part II; Hearing loss.

Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol., 1986, 12/2 : 145 - 163

55 - VITAL-DURAND F., HULLO A.

Evaluation precoce de la vision du nourrisson : bébé vision, une réalité aujourd'hui.

Pédiatrie, 1988, 43 : 617 - 623

56 - WEAVER D.D., MAPSTONE C.L., YU P.L.

Le syndrome de VATER.

Am. J. Dis. Child (Journal de Pédiatrie), 1986, 46 : 274 - 279

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	p 8
<u>CHAPITRE I</u> : CAS CLINIQUE	p 9
<u>CHAPITRE II</u>	
ASSOCIATION CHARGE REVUE DE LA LITTERATURE	p 29
1. Définition	p 29
2. Description des différentes caractéristiques de l'association CHARGE	p 31
a. Colobome oculaire	p 31
b. Cardiopathie congénitale	p 34
c. Atrésie des choanes	p 35
d. Retard de croissance post natal, retard de développement et/ou anomalies du système nerveux central	p 37
d.1. Retard de croissance post natal	p 37
d.2. Retard de développement	p 39
d.3 Anomalies du système nerveux central	p 42
e. Hypoplasie génitale	p 45
f. Anomalies auriculaires et/ou surdité	p 51
f.1. Anomalies auriculaires	p 51
f.2. Surdité	p 55
g. Autres anomalies additionnelles à l'association CHARGE	p 57
g.1. Paralyse faciale ou asymétrie faciale	p 57
g.2 Troubles de la déglutition et difficultés alimentaires	p 59
g.3. Micrognathie	p 59
g.4. Faciès caractéristique à l'association CHARGE	p 60
g.5. Anomalies additionnelles moins fréquentes	p 61

3. Examens complémentaires	p 64
4. Traitements	p 66
5. Etiologie	p 67
6. Nosographie	p 76
<u>CHAPITRE III</u> PRISE EN CHARGE ET DISCUSSION	p 80
CONCLUSION	p 84
BIBLIOGRAPHIE	p 85
TABLE DES MATIERES	p 96
ANNEXES	p 98

ANNEXES

Reproductions de photographies :

- | | |
|---------------------------------------|------|
| - Photo n° 1 | p 33 |
| Colobome chorioretinien | |
| - Photo n° 2 | p 33 |
| Colobome de l'iris | |
| - Photo n° 3 | p 46 |
| Micropénis | |
| - Photo n° 4 | p 53 |
| Asymétrie des oreilles | |
| - Photo n° 5 | p 53 |
| Oreille courte et large - cupuliforme | |
| - Photo n° 6 | p 54 |
| Oreille courte et large | |
| - Photo n° 7 | p 54 |
| Conque triangulaire | |
| - Photo n° 8 | p 54 |
| Conque triangulaire | |

- Photo n° 9	p 54
Malformation du repli de l'hélix	
- Photo n° 10	p 58
Asymétrie des oreilles et paralysie faciale droite	
- Photo n° 11	p 60
Faciès caractéristique	
- Photo n° 12	p 61
Faciès caractéristique	
- Photo n° 13	p 63
Pli palmaire anormal	
- Photo n° 14	p 71
Caryotype partiel : translocation	

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient entreprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole, et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 63

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME

L'association CHARGE comporte un ensemble de plusieurs malformations : colobome, cardiopathie congénitale, atrésie des choanes, retard de croissance post natal, retard de développement et/ou anomalies du système nerveux central, hypoplasie génitale, anomalies auriculaires et/ou surdité.

Après avoir rapporté un cas clinique de cette association, et s'appuyant sur une revue de la littérature de 1961 à 1992, l'auteur constate que le retard mental tend actuellement à être décrit moins fréquemment chez ces patients. Il ne serait dans certains cas que l'expression d'un manque de prise en charge des déficits sensoriels (auditif et visuel), le déficit auditif faisant notamment souvent obstacle à une évaluation du développement réel et des possibilités cognitives de ces enfants.

MOTS-CLES :

- Association CHARGE
- Syndrome de CHARGE
- Colobome
- Atrésie des choanes