

**Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)  
Syndrome de Williams-Beuren**

Texte du PNDS

**Centre de Référence Labellisé pour les Anomalies du  
Développement et les syndromes malformatifs de l'Ouest  
(CLAD-Ouest)**

**Février 2014**

# Sommaire

Liste des abréviations.....	3
Synthèse à destination du médecin traitant.....	4
Caractéristiques de la maladie:.....	4
<b>Le syndrome de Williams ou syndrome de Williams-Beuren (SWB) est une maladie génétique rare caractérisée principalement par :</b> .....	<b>4</b>
<b>GUIDE</b> .....	<b>6</b>
<b>1 Introduction</b> .....	<b>6</b>
<b>2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins</b> .....	<b>6</b>
<b>3 Diagnostic et évaluation initiale</b> .....	<b>7</b>
3.1 Objectifs	7
3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	7
3.3 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic	7
3.4 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel	8
3.5 Evaluation de la sévérité /extension de la maladie/recherche de comorbidités/évaluation du pronostic	9
3.6 Annonce du diagnostic et information du patient	10
3.7 Conseil génétique	10
<b>4 Prise en charge thérapeutique</b> .....	<b>10</b>
4.1 Objectifs	10
4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	11
4.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre)	11
4.4 Recours aux associations de patients	13
<b>5 Suivi : consultations et examens paracliniques (cf. tableau en annexe 3)</b> .....	<b>13</b>
<b>Annexe 1. Liste des participants</b> .....	<b>18</b>
<b>Annexe 2. Coordonnées des centres de référence, de compétence et des associations de patients</b> .....	<b>19</b>
Centres de référence pour les anomalies du développement et les syndromes malformatifs	19
Centres de compétences pour les anomalies du développement et les syndromes malformatifs	19
Association de patients	20
Informations générales :	20
<b>Annexe 3. Tableau de surveillance des patients atteints de Syndrome de Williams-Beuren</b> .....	<b>21</b>

## Liste des abréviations

ACPA	Analyse Chromosomique par Puces à ADN
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
FeCLAD	Fédération des Centres Labellisés Anomalies du Développement et syndromes malformatifs
FISH	Hybridation In Situ Fluorescente
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	Hypertension Artérielle
MDPH	Maison Départementale des Personnes Handicapées
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
RGO	Reflux Gastro-Oesophagien
SASV	Sténose Aortique Supra-Valvulaire
SWB	Syndrome de Williams-Beuren

## Synthèse à destination du médecin traitant

### Caractéristiques de la maladie:

Le syndrome de Williams ou syndrome de Williams-Beuren (SWB) est une maladie génétique rare caractérisée principalement par :

- Une maladie cardio-vasculaire : artériopathie par défaut en élastine, sténose aortique supra-avalvulaire (SASV), sténose des branches de l'artère pulmonaire, hypertension artérielle (HTA).
- Une morphologie du visage évocatrice
- Un retard de croissance
- Une hypercalcémie néo-natale dans 15% des cas
- Des troubles digestifs du type RGO dans la petite enfance ou diverticulose colique à tout âge
- Une déficience intellectuelle modérée
- Un profil cognitif spécifique caractérisé par de grandes difficultés dans le domaine visuo-spatial contrastant avec un langage en apparence correct
- Un comportement assez spécifique, de type hypersociable, associé à une hypersensibilité au bruit et des dispositions pour la musique

➤ Parfois le diagnostic est fait à l'âge adulte chez un patient peu autonome et d'autres pathologies apparaissent :

- Cardiovasculaires : HTA, hypertrophie des parois vasculaires conduisant à un risque de sténose des grosses artères, de prolapsus de la valve mitrale, et d'insuffisance aortique.
- Anomalies du tissu conjonctif : diverticulose intestinale et/ou vésicale, vieillissement précoce (blanchiment précoce des cheveux, vieillissement cutané prématuré), enraidissement articulaire précoce, cataracte précoce.
- Troubles psychiatriques fréquents de type anxio-dépressif, nécessitant une prise en charge spécialisée.

### Diagnostic

Le diagnostic est confirmé par la mise en évidence d'une microdélétion chromosomique de la région 7q11.23. Cette anomalie n'est pas visible sur un caryotype standard, mais par un examen plus spécifique : l'Hybridation In Situ Fluorescente (FISH) de la région spécifique du SWB.

### Prise en charge

➤ Dans l'enfance, le traitement est celui des malformations cardiaques et de l'HTA par des équipes de cardiologie pédiatrique averties de cette pathologie, de l'hypercalcémie par une suppression de l'apport de vitamine D, un régime pauvre en calcium, et/ou du pamidromate injectable. La prise en charge d'une néphrocalcinose, ou d'une hypercalcémie et/ou hypercalciurie nécessite un avis spécialisé de néphropédiatrie. un suivi ophtalmologique est nécessaire. Des troubles de l'alimentation sont le plus souvent dûs à un RGO et/ou l'hypercalcémie. La prise en charge éducative des enfants doit se faire dans un cadre multidisciplinaire associant pédiatres (pédiatre généraliste, cardiopédiatre, neuropédiatre) psychomotricien, orthophoniste et psychologue. Une évaluation neuro-psychologique et comportementale est indispensable pour orienter la prise en charge individuelle des troubles des apprentissages, ainsi que des troubles de l'attention et de l'anxiété qui sont fréquents.

➤ Contre-indications : En cas d'hypercalcémie, hypercalciurie, néphrocalcinose, l'apport de vitamine D et les apports de produits multivitaminés sont contre-indiqués en raison de leur contenu en Vitamine D

➤ Surveillance (cf. tableau en annexe 1) : Evaluation médicale annuelle par une équipe pluridisciplinaire : prise de la tension artérielle, surveillance de la croissance, examen ophtalmologique, examen bucco-dentaire, dosage de la calcémie et de la calciurie, évaluation des fonctions rénale et thyroïdienne, échographie rénale et vésicale

➤ Chez l'adulte

- Surveillance cardio-vasculaire adaptée à la pathologie cardiovasculaire si elle est avérée ou systématique tous les 2 ou 3 ans par un cardiologue spécialisé pour les patients n'ayant pas de cardiopathie avérée. Le risque vasculaire est lié à l'élastinopathie. Dépistage des autres facteurs de risque : bilan lipidique, sevrage tabagique, recherche d'une intolérance au glucose.

- Eliminer une diverticulose colique devant des douleurs abdominales.
- Surveillance ophtalmologique (cataracte)

#### **Rôles du médecin généraliste**

- Orienter l'enfant vers un service de pédiatrie ou un centre de référence ou de compétence d'anomalies du développement, pour confirmer le diagnostic
- Veiller à ce que le suivi du patient soit réalisé par une équipe habilitée
- Assurer la surveillance des complications de la maladie en coordination avec les équipes référentes.

Informations complémentaires, sites orphanet (<http://www.orpha.net>)

ou genereviews (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1249/>)

Associations de patients : <http://www.autourdeswilliams.org>, <http://www.williams-france.org>

## GUIDE

### 1 Introduction

➤ Le SWB est une anomalie du développement décrite en 1961, dont la cause génétique a été identifiée en 1993 [Ewart *et al.*] : une microdélétion de la région chromosomique 7q11.23 entraînant la perte d'un allèle de 26 à 28 gènes, dont celui de l'élastine et d'autres gènes impliqués dans l'hypercalcémie, le retard de croissance, la déficience intellectuelle et les troubles du comportement. C'est une maladie rare dont l'incidence est estimée à 1/20 000 naissances.

➤ Sur le plan clinique, elle associe à des degrés variables :

- Une maladie cardio-vasculaire : artériopathie par défaut en élastine, sténose aortique supra-auriculaire (SASV) chez 75% des patients, sténose des branches de l'artère pulmonaire, HTA
- Une morphologie du visage évocatrice : joues pleines, œdème sus-palpébral, bouche large avec des lèvres charnues et la lèvre inférieure éversée, nez petit avec extrémité bulbueuse, strabisme fréquent ;
  - Un retard de croissance. la taille moyenne des adultes est au 3<sup>ème</sup> percentile de la population normale.
  - Des difficultés alimentaires de la petite enfance, avec vomissements (reflux gastro-oesophagien, hernie hiatale), coliques du nourrisson, pleurs.
  - Des manifestations endocriniennes : hypercalcémie (15% des cas), hypercalciurie (30% des cas), hypothyroïdie (10% des cas), avance pubertaire, (et non puberté précoce) (50% des cas).
  - Un retard d'acquisition du tonus avec marche tardive, troubles de la motricité fine.
  - Des anomalies du tissu conjonctif : voix grave, long cou et/ou épaules tombantes, hernie inguinale, hyperlaxité articulaire (avec parfois malposition des pieds), pouvant évoluer vers l'enraidissement, prolapsus rectal, diverticulose colique ou vésicale.
    - Une déficience intellectuelle modérée
    - Un profil cognitif spécifique caractérisé par de grandes difficultés dans le domaine visuo-spatial
    - Un retard initial de l'acquisition du langage suivi paradoxalement d'un assez bon développement de celui-ci.
      - Un comportement assez spécifique, de type hypersociable, mais aussi anxieux, associé à une hypersensibilité au bruit et des dispositions pour la musique.
      - Des troubles du sommeil associés à un déficit de l'attention dans la journée.

### 2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint de syndrome de Williams-Beuren. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer

à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint de SWB. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)).

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet du centre de référence (<http://www.XXX>).

## 3 Diagnostic et évaluation initiale

### 3.1 Objectifs

- détecter la maladie
- confirmer le diagnostic
- en apprécier la sévérité et identifier les comorbidités
- préciser la prise en charge thérapeutique
- délivrer une information génétique

### 3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Le diagnostic de la maladie relève du médecin spécialiste (pédiatre, cardiologue généticien).

Le diagnostic, l'évaluation initiale et la prise en charge globale du patient reposent sur une coopération pluridisciplinaire, et font intervenir :

- des médecins de plusieurs disciplines : pédiatres (pédiatre généraliste, cardiopédiatre, neuropédiatre), généticien clinicien, cardiologue, néphrologue, ophtalmologue, endocrinologue, orthopédiste, psychiatre, hépato-gastro-entérologue, ORL, radiologue, biologiste, rhumatologue, médecin de rééducation.
- autres professionnels et paramédicaux : infirmier, masseur-kinésithérapeute, psychologue, psychomotricien, orthophoniste, diététicien, éducateur, dentiste, orthodontiste, orthoptiste, assistant social, éducateur.

Ces professionnels travaillent conjointement avec le médecin généraliste, le pédiatre et/ou le généticien pour une prise en charge globale du patient.

### 3.3 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic

➤ Dans l'enfance :

- Une cardiopathie, souvent à révélation néonatale en présence d'un souffle ou de signes de décompensation cardiaque, surtout s'il s'agit d'une SASV ou d'une sténose périphérique de l'artère pulmonaire.
- Une hypercalcémie néonatale
- Un retard psychomoteur

C'est l'association à la morphologie du visage, et souvent à un retard de croissance et/ou des difficultés alimentaires qui évoquent le diagnostic.

Quand le diagnostic n'est pas fait dans la petite enfance, le caractère hypersociable, le développement d'un langage correct, l'hypersensibilité aux bruits et l'attirance vers la musique sont des éléments supplémentaires qui permettent de l'évoquer, vers l'âge de 5-6 ans.

- Chez l'adolescent ou l'adulte, il est évoqué devant une HTA et/ou une sténose artérielle, ou lors d'une consultation de génétique pour déficience intellectuelle. L'association d'une petite taille, d'un habitus particulier, de signes de vieillissement précoce, de signes morphologiques du visage, qui sont différents de ceux de la petite enfance, font évoquer le diagnostic. A cet âge, le caractère « hypersociable » peut avoir disparu, évoluant souvent vers un syndrome anxio-dépressif.
- Avec l'avènement de l'Analyse Chromosomique sur Puces à ADN (ACPA), il arrive que la microdélétion critique du SWB soit mise en évidence « par hasard », lorsque cet examen est demandé pour un patient présentant une déficience intellectuelle et/ou des troubles du comportement, sans que les éléments morphologiques aient pu être identifiés, ceci plus souvent chez l'adulte.
- Le diagnostic est exceptionnellement fait en période prénatale en dehors d'un contexte d'antécédent familial. La découverte à l'échographie prénatale de l'association d'une cardiopathie et d'un retard de croissance intra-utérin, peut faire évoquer le diagnostic qui pourra être confirmé par l'analyse FISH de la région critique du SWB sur prélèvement fœtal. Néanmoins, le développement actuel de l'ACPA en prénatal, et son indication déjà acceptée et appliquée dans certains centres, en remplacement du caryotype standard en cas de signes d'appel échographiques (retard de croissance, malformations d'organe) va conduire à l'augmentation de cette circonstance de diagnostic. La conséquence d'un diagnostic prénatal de SWB peut être une demande par le couple d'une interruption médicale de grossesse. Selon la loi de bioéthique, la décision de son acceptation ou non en revient au Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal à qui est faite la demande. En l'état actuel de nos connaissances, en raison du niveau de la déficience intellectuelle du SWB, ne permettant pas, dans la très grande majorité des cas, une autonomie à l'âge adulte et en l'absence de traitement curatif de cette déficience, la demande d'interruption médicale de grossesse est le plus souvent acceptée.

### 3.4 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel

L'évocation du diagnostic conduit à l'analyse génétique : recherche de la microdélétion de la région critique du SWB (7q11.23) par FISH, qui confirme le diagnostic.

Du fait de la grande homogénéité clinique du SWB, la question du diagnostic différentiel se pose peu. Lorsque le diagnostic est évoqué, le test génétique confirme ou infirme le diagnostic. En cas de test génétique négatif (absence de la microdélétion de la région critique du SWB par FISH), alors que le tableau clinique est évocateur, un avis de génétique clinique est nécessaire. Il existe de très rares cas (< 1%) de SWB où la microdélétion n'est pas mise en évidence.

➤ Il existe de rares formes atténuées de SWB, et des maladies différentes, dites « alléliques », car elles résultent de mutations génétiques situées dans la région critique du SWB, mais sont de nature différente :

- une rare forme partielle, le « SASV plus », à transmission autosomique dominante, est due à une délétion de gènes contigus de la même région, mais plus petite, incluant le gène *ELN*. Les patients atteints ont plutôt une forme familiale de SASV, qu'un SWB classique. Ils peuvent néanmoins présenter des symptômes du SWB, en particulier, les difficultés de construction visuo-spatiale.

- La SASV à transmission autosomique dominante, due à des mutations ou des délétions intra-géniques du gène *ELN* [Ewart et al 1993b, Olson et al 1993, Morris & Mervis 2000]. Les individus atteints n'ont que les symptômes en rapport avec l'atteinte du tissu conjonctif, sans atteinte neuro-comportementale.

- La cutis laxa autosomique dominante due à des mutations non-sens du gène *ELN*, à effet dominant négatif sur la structure des fibres élastiques [Tassabehji et al 1998, Zhang et al 1999, Morris & Mervis 2000].



- Le syndrome de duplication de la région du SWB, est dû à une microduplication de la région déléetée dans le SWB. Il est marqué par une déficience intellectuelle avec retard sévère du langage, sans signe morphologique très spécifique [Somerville et al. 2005]

### 3.5 Evaluation de la sévérité /extension de la maladie/recherche de comorbidités/évaluation du pronostic

- Evaluation initiale
  - interrogatoire : développement et évolution de la symptomatologie,
  - examen clinique : examen général, auscultation cardiaque, mesure de la tension artérielle, croissance (rapporter les mesures sur les courbes de croissance dédiées au SWB, cf. annexe 2)
    - avis cardio-pédiatrique spécialisé
    - avis ophtalmologique
    - biologie sanguine et urinaire rénale, dont calcémie et calciurie
    - fonction thyroïdienne : dosage TSH
    - échographie rénale et des voies urinaires (recherche d'anomalies congénitales du développement rénal et des voies urinaires, néphrocalcinose), examen Doppler.
    - en fonction de l'âge au diagnostic : évaluation neuropsychologique et comportementale, bilan orthophonique et psycho-moteur.
- Estimation de la gravité

L'objectif est d'évaluer les complications pour guider la prise en charge. Une partie du bilan nécessaire pour cette estimation est également utile pour l'étape de confirmation diagnostique.

  - Diagnostic à la période néonatale : les éléments de gravité à évaluer sont ceux relevant de la cardiopathie et de l'hypercalcémie
    - Bilan cardio-vasculaire : examen cardiovasculaire complet avec prise de la pression artérielle aux quatre membres, ECG et échocardiographie-Doppler. En présence d'anomalies cardiovasculaires, d'autres examens appropriés seront prescrits : scanner et/ou IRM cardiaque et évaluation par échographie-Doppler vasculaire des gros axes artériels.
    - Bilan calcique : calcémie, phosphorémie, protidémie, 25-OH-vitamine D, rapport calcium/créatine urinaire sur urines fraîches.
  - Diagnostic dans la petite enfance : en plus de l'évaluation de la cardiopathie et du bilan calcique :
    - évaluation ophtalmologique pour détecter ou évaluer un éventuel strabisme, rechercher des troubles de réfraction
    - évaluation neuropsychologique,
    - évaluation en orthophonie et psychomotricité.
  - Diagnostic à l'âge adulte :
    - évaluation cardiovasculaire identique à celle de l'enfance avec une surveillance renforcée de la perméabilité des gros axes artériels en particulier des artères rénales et des troncs supra-aortiques.
    - évaluation néphrologique
    - évaluation rhumatologique et/ou orthopédique
    - évaluation neuropsychologique et/ou psychiatrique à la recherche d'un syndrome anxio-dépressif.

### 3.6 Annonce du diagnostic et information du patient

- L'annonce du diagnostic doit faire l'objet d'une consultation dédiée et comprend :
  - l'explication du diagnostic ;
  - la planification de la prise en charge et du suivi, avec la description de l'équipe multidisciplinaire qui l'assurera.
  - l'information sur l'existence des associations de patients, en donnant leurs coordonnées
  - elle est faite par le médecin qui a fait le diagnostic et qui a prescrit l'analyse génétique, en présence, de préférence, du psychologue du service
  
- L'information des patients et de l'entourage doit porter :
  - sur l'histoire naturelle et le pronostic du syndrome du SWB, sur les traitements prescrits, leurs effets indésirables possibles ;
  - sur la nécessité d'un suivi régulier et sur la planification des examens nécessaires au diagnostic, au suivi de la maladie ou au dépistage des complications éventuelles.
  - Chaque étape du développement ou chaque phase difficile nécessite un accompagnement. Il s'agit d'un processus continu. L'accompagnement des parents et des soignants de proximité par l'équipe pluridisciplinaire est indispensable, et l'association de patients peut être extrêmement utile.

### 3.7 Conseil génétique

La consultation de génétique est indispensable, mais pas obligatoirement au moment de l'annonce du diagnostic. Elle est urgente pour les parents de l'enfant atteint, si une autre grossesse est en cours. Le risque de récurrence est très faible, s'il est vérifié que l'anomalie génétique est apparue *de novo* chez le patient (absence de la microdélétion de la région critique du SWB, par étude FISH de cette région à partir d'un prélèvement sanguin). Le risque de récurrence est lié au risque de mosaïque germinale (présence de plusieurs gamètes mutés chez l'un des parents). Pour une nouvelle grossesse, un diagnostic prénatal par analyse FISH de la région critique du SWB sur cellules fœtales (réalisé à partir d'une biopsie de villosités chorionales ou d'une amniocentèse en fonction du terme de la grossesse) pourra être proposé.

Un individu atteint aura 50% de risque de transmettre le SWB à chacun de ses enfants. Quelques adultes atteints ont eu des enfants avec diagnostic prénatal.

## 4 Prise en charge thérapeutique

### 4.1 Objectifs

- suivi et traitement de la cardiopathie
- suivi et traitement de l'hypercalcémie
- suivi vasculaire et adaptation thérapeutique
- suivi des troubles digestifs (vomissements, coliques du nourrisson, prolapsus rectal) et adaptation thérapeutique
- suivi endocrinien (hypothyroïdie, croissance, éventuelle puberté précoce) et adaptation thérapeutique
- suivi psychologique (anxiété, pleurs) et adaptation thérapeutique
- assurer une éducation thérapeutique pour le patient et/ou la famille
- assurer une prise en charge globale du patient et de sa famille.

## 4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

La prise en charge globale de la maladie du patient repose sur une coopération pluridisciplinaire, coordonnée par l'un des médecins du centre de référence ou de compétence.

La prise en charge globale des patients concerne de nombreux professionnels en ville et à l'hôpital qui travaillent conjointement avec le médecin traitant ou le pédiatre (cf. § 3.2).

## 4.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique<sup>1</sup> et autre)

« Une spécialité pharmaceutique, le pamidronate IV, mentionnée dans ce PNDS pour la prise en charge thérapeutique de l'enfant est utilisée dans une indication non prévue dans l'AMM.

Il est rappelé que :

la prescription de la spécialité est possible<sup>2</sup>, en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, si l'indication a fait l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) ou si le prescripteur juge indispensable, au regard des données acquises de la science, le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique du patient. Dans ce cas :

le patient doit être informé du caractère hors AMM de la prescription, « de l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, des risques encourus et des contraintes et bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament », des conditions de prise en charge par l'assurance maladie ;

la mention "Prescription hors autorisation de mise sur le marché" doit figurer sur l'ordonnance ;

la prescription doit être motivée dans le dossier médical du patient ;

l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) peut s'appuyer sur le PNDS pour élaborer une RTU de la spécialité dans l'indication hors AMM, s'il n'existe pas d'alternative médicamenteuse appropriée<sup>3</sup>.

La spécialité peut faire l'objet d'une prise en charge ou d'un remboursement par l'assurance maladie dans l'indication hors AMM, à titre dérogatoire et pour une durée limitée, après avis de la HAS, à condition qu'elle ait fait l'objet au préalable d'une RTU et que son utilisation soit indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou pour éviter sa dégradation<sup>4</sup> ».

- Cardiopathies : la SASV nécessite un traitement chirurgical dans 30% des cas [Kececioglu et al 1993, Bruno et al 2003]. Le traitement chirurgical d'une insuffisance valvulaire mitrale ou aortique peut être nécessaire. Des associations à d'autres cardiopathies congénitales ne sont pas exceptionnelles et peuvent bénéficier de traitements chirurgicaux ou percutanés.
- Pathologie vasculaire
  - HTA : à tout âge, traitement médical après avoir recherché une sténose de l'artère rénale : inhibiteurs calciques en première intention
  - Les sténoses artérielles : sténose de l'artère rénale ou d'un autre tronc artériel : traitement interventionnel à discuter au cas par cas. Les sténoses sont souvent résistantes à un geste simple d'angioplastie qu'il faut parfois compléter par la mise en place d'un stent intra-artériel. En cas, d'échec, possibilité de réparation chirurgicale.
- Hypercalcémie, nephrocalcinose
  - Régime pauvre en calcium : l'apport en calcium ne doit pas dépasser 100% des besoins quotidiens recommandés. Si la calcémie reste élevée, diminuer les apports en calcium

---

<sup>2</sup> Article L. 5121-12-1 du code de la santé publique

<sup>3</sup> Article L. 5121-12-1 du code de la santé publique.

<sup>4</sup> Article L. 162-17-2-1 du code de la sécurité sociale (CSS).

(pour les nourissons, par exemple, laits pauvres en calcium), sous surveillance de la calcémie

- L'hypercalcémie réfractaire peut bénéficier, dans de rares cas, de corticoïdes per os
  - En cas d'hypercalcémie très sévère, symptomatique : pamidronate IV [Cagle et al 2004, Oliveri et al 2004]
  - Nephrocalcinose et hypercalcémie persistante et/ou hypercalciurie : suivi spécialisé par un néphrologue
- Gastro-entérologie :
- Le traitement des troubles alimentaires et des douleurs abdominales chez l'enfant et l'adulte dépend de la cause (hypercalcémie, reflux gastro-oesophagien, hernie hiatale, diverticulose). Toujours éliminer une cause organique avant d'imputer les douleurs abdominales aux troubles anxieux. Une diverticulite intestinale peut se révéler par de violentes douleurs abdominales, même à un jeune âge dans le SWB
  - Traitement de la constipation à tout âge pour éviter complications d'une diverticulose
- Endocrinologie : En cas d'hypothyroïdie, de retard de croissance ou de puberté précoce, prise en charge pédiatrique classique. Cf. Courbes de croissance spécifiques du SWB en Annexe 4
- Ophtalmologie:
- Troubles de la réfraction : verres correcteurs
  - Strabisme : Cache d'un œil, +/- chirurgie
- ORL :
- Otite séreuse : drains transtympaniques
  - Hypersensibilité aux bruits : protections auriculaires en prévention
- Soins dentaires :
- Hygiène dentaire habituelle avec brossage.
  - Suivi régulier et prise en charge habituelle
  - En cas de dents manquantes, de malocclusion, avis spécialisé
  - L'examen dentaire, difficile à réaliser chez ces enfants déficients et anxieux, peut être réalisé sous MEOPA, dans des structures adaptées, soit structures hospitalières de prise en charge de soins dentaires, soit structures adaptées pour soins chez personnes handicapées
- Retard de développement, difficultés d'apprentissage
- Prise en charge précoce, programmes d'éducation spécialisée, comportant orthophonie, psychomotricité, intégration « sensorielle » spécifique.
  - S'aider du bon niveau verbal pour la rééducation des troubles spatiaux.
  - La maîtrise des compétences de base (hygiène, habillage) favorise le bien-être ultérieur de l'adulte et doit être encouragée.
- Troubles du comportement : des évaluations neuropsychologiques +/- psychiatriques, polysomnographies, permettent une prise en charge individuelle. Thérapie comportementale et médicaments psychotropes sont souvent nécessaires pour les troubles du comportement, surtout en cas de déficit de l'attention ou de troubles anxieux, qui nécessitent un traitement médicamenteux dans 50% des cas % [Cherniske et al 2004]. Les techniques de relaxation peuvent aider à lutter contre l'anxiété.

## 4.4 Recours aux associations de patients

Les coordonnées des 2 associations nationales pour le SWB sont données aux familles.

### - Association Autour des Williams

10 rue de la Jonquière, 75017 PARIS – Tél : 06 88 39 49 07

Site <http://www.autourdeswilliams.org>

### - Fédération Française du Syndrome de Williams et Beuren, Williams-France

8 rue du Faubourg Poissonnière, 75010 PARIS – Tél : (0)820 825 512

Site <http://www.williams-france.org>

La Fédération française regroupant plusieurs associations régionales, les coordonnées de ces dernières peuvent être données par le médecin selon son lieu d'exercice, ou obtenues auprès de la Fédération

## 5 Suivi : consultations et examens paracliniques (cf. tableau en annexe 3)

### ➤ Nourrisson de 0 à 2 ans

- Suivi pédiatrique mensuel jusqu'à 9 mois puis tous les 3 mois jusqu'à 2 ans
  - Paramètres de croissance : mesurer à la naissance puis tous les mois jusqu'à 6 mois, puis tous les 3 mois. Reporter les mensurations sur les courbes de croissance spécifiques pour les patients SWB
  - Pression artérielle: mesure annuelle aux 4 membres. Bandelette urinaire en cas de HTA
  - A l'interrogatoire, recherche de signe d'hyperacousie (pleurs et agitation inhabituels à certains bruits)
  - Digestif : interrogatoire à la recherche de régurgitations, difficultés alimentaires, pleurs fréquents, constipation
- Bilan biologique :
  - Calcémie et rapport calcium/créatinine urinaire, au diagnostic : - si normaux et enfant âgé de moins de 1an, rapport calcium/créatinine urinaire tous les 2 mois jusqu'à l'âge de 1 an puis calcémie et rapport calcium/créatinine urinaire à 1 an et 2 ans.
    - si normaux et enfant âgé de plus de 1an, calcémie et rapport calcium/créatinine urinaire à l'âge de 2 ans.
  - Bilan thyroïdien :
    - Vérifier que le dépistage systématique néonatal de l'hypothyroïdie a été fait. Refaire 1 dosage de TSH en cas de signes d'appel. Si TSH élevée, échographie de la thyroïde
- Echographie rénale et des voies urinaires avec examen Doppler tous les ans : en cas d'anomalie, suivi par néphropédiatre.
- Surveillance cardiaque :
  - Bilan cardiaque complet au diagnostic de SWB quelque soit l'âge. Puis examen cardiaque au rythme approprié à la cardiopathie si elle est avérée. Surveillance annuelle en l'absence de cardiopathie avérée. Suivi à assurer par un cardiologue congénitaliste spécialisé.
  - Anesthésie : Un anesthésiste pédiatrique doit être impliqué dans la prise en charge pré-opératoire des enfants. En l'absence de pathologie cardiaque connue, un bilan cardiaque dans les 12 mois précédents une anesthésie générale suffit. En cas de pathologie cardiaque connue, l'indication d'explorations cardiaques avant une anesthésie doit être discutée avec le cardiologue traitant.
- Bilan ophtalmologique entre 6 et 12 mois
- Audition : à 18 mois, dépistage d'otites séreuses et /ou d'hyperacousie.

➤ **Enfance de 2 à 11 ans**

- Suivi pédiatrique annuel :
  - Croissance et puberté :
    - Mesure au minimum annuelle des poids, taille, PC. Reporter les mensurations sur les courbes de croissance pour les patients SWB
    - En cas de retard de croissance ou de puberté précoce (avant 8 ans pour les filles et avant 9 ans pour les garçons), bilan endocrinien pédiatrique habituel
    - Pression artérielle: mesure annuelle aux 4 membres. Bandelette urinaire en cas de HTA
    - Digestif:
      - Interrogatoire sur troubles alimentaires éventuels.
      - Traiter une constipation si présente (prévention de la diverticulose)
      - Dépistage maladie coeliaque à 3 ans puis 1 fois après l'âge de 3 ans, à répéter en cas de signes d'appel.
      - Dépistage cyphose/scoliose par examen clinique annuel du rachis : radiographies du rachis et avis orthopédique si anomalies
- Bilan biologique :
  - Bilan néphrologique : créatinine sérique et estimation du débit de filtration glomérulaire selon la formule de Schwartz 2009 [=  $36.5 \times \text{taille (cm)} / \text{créatinine } (\mu\text{mol/l})$ ], tous les 2-4 ans en fonction de points d'appel clinique (HTA, protéinurie, anomalie échographique)
    - En cas d'antécédent d'hypercalcémie/hypercalciurie pendant les deux premières années de vie, calcémie et rapport calcium/créatinine urinaire à monitorer en consultation spécialisée.
    - Bilan thyroïdien : en cas de signes d'appel, dosage TSH
      - Si TSH élevée, échographie de la thyroïde
      - Si hypothyroïdie ou anomalie de la fonction thyroïdienne, avis spécialisé d'un endocrinologue
- Echographie rénale et des voies urinaires avec examen Doppler : rythme en fonction des antécédents et de l'apparition de point d'appel (HTA, troubles mictionnels).
- Cardio-vasculaire :
  - Examen cardiaque annuel jusqu'à 4 ans puis tous les 2 ans en l'absence de cardiopathie avérée et adaptée à la cardiopathie dans le cas contraire.
  - Explorations complémentaires des axes artériels par échographie-Doppler vasculaire ou scanner et/ou IRM en fonction de signes d'appel cliniques et/ou échocardiographiques et/ou biologiques.
    - Anesthésie : Un anesthésiste pédiatrique doit être impliqué dans la prise en charge pré-opératoire des enfants. En l'absence de pathologie cardiaque connue, un bilan cardiaque dans les 12 mois précédents une anesthésie générale suffit. En cas de pathologie cardiaque connue, l'indication d'explorations cardiaques avant une anesthésie doit être discutée avec le cardiologue traitant.
- Audition :
  - à 3 ans : dépistage d'otite séreuse et/ou d'hyperacousie
  - 1 fois entre 5 et 10 ans : nouveau dépistage de surdité et/ou d'hyperacousie
- Bilan ophtalmologique entre 6 et 10 ans si examen ophtalmologique initial normal
- Dentition :
  - Conseils de bonne hygiène dentaire
  - Suivi régulier et prise en charge habituelle

- En cas de dents manquantes, de malocclusion, avis spécialisé
- L'examen dentaire, difficile à réaliser chez ces enfants déficients et anxieux, peut être réalisé sous MEOPA, dans des structures adaptées, soit structures hospitalières, soit structures adaptées pour soins chez personnes handicapées
- Développement psycho-moteur :
  - A l'âge pré scolaire (2-6 ans) : Evaluer le retard psychomoteur. En fonction des difficultés identifiées, prévoir une prise en charge éducative : psychomotricité le plus souvent. S'aider de structures type CAMSP qui permet une prise en charge multidisciplinaire de l'enfant.
  - A l'âge scolaire (5-11ans) : Prévoir une évaluation neuropsychologique et une évaluation scolaire. Orientation scolaire à proposer en fonction des capacités de l'enfant : primaire classique avec aides éducatives (orthophonie, psychomotricité, ergothérapie...), CLIS ou IME selon le niveau de l'enfant. Les aides éducatives peuvent être regroupées au sein de certaines structures : CMPP, SESSAD. L'orientation notifiée par la MDPH en concertation avec les équipes scolaires et éducatives
- Comportement : si troubles anxieux ou difficultés familiales à gérer les troubles du comportement, avis psychiatrique pour éventuelle aide médicamenteuse. NB : Un comportement en apparence amical et sociable peut cacher anxiété et dépression

➤ **Adolescence : de 11 à 18 ans**

- Suivi pédiatrique annuel :
  - Croissance et puberté : mesure annuelle poids, taille, PC. Reporter les mensurations sur les courbes de croissance pour les patients SWB.
  - Eviter prise de poids excessive
  - Dépistage cyphose/scoliose par examen clinique annuel du rachis : radiographies du rachis et avis orthopédique, si anomalies.
  - Pression artérielle: mesure annuelle aux 4 membres. Bandelette urinaire en cas de HTA
  - Digestif: Interrogatoire sur douleurs abdominales, troubles du transit (diverticulose/diverticulite?); traiter une constipation si présente (prévention de la diverticulose); dépister un RGO; dépister une maladie coeliaque en cas de signes d'appel
  - Surveiller les signes d'hyperlaxité, dépister une cyphose/scoliose par examen clinique annuel du rachis suivies de radiographies du rachis et d'un avis orthopédique si anomalies.
  - Aborder la question de la contraception et avis spécialisé de contraception pour personnes déficientes.
- Bilan biologique :
  - Bilan néphrologique : créatinine sérique et estimation du débit de filtration glomérulaire selon la formule de Schwartz 2009 [=  $36.5 \times \text{taille (cm)} / \text{créatinine } (\mu\text{mol/l})$ ], tous les 2-4 ans en fonction de points d'appel clinique (HTA, protéinurie, anomalie échographique)
  - Calcémie et rapport calcium/créatinine urinaire, en cas de signe d'appel
  - Bilan thyroïdien : en cas de signes d'appel, dosage TSH : Si TSH élevée, échographie de la thyroïde ; si hypothyroïdie ou anomalie de la fonction thyroïdienne, avis spécialisé d'un endocrinologue.
- Echographie rénale et des voies urinaires avec examen Doppler : entre 11 et 15 ans en cas de signe d'appel ; une fois à titre systématique vers l'âge de 15 ans ; ensuite, tous les 5 ans. Si anomalie (sténose artère rénale, néphrocalcinose), avis néphropédiatrique
- Cardio-vasculaire :
  - Examen cardiaque tous les 2 ans en l'absence de cardiopathie avérée et adaptée à la cardiopathie dans le cas contraire.

- Explorations complémentaires des axes artériels par échographie-Doppler vasculaire ou scanner et/ou IRM en fonction de signes d'appel cliniques et/ou échocardiographiques et/ou biologiques.

- Anesthésie : Un anesthésiste pédiatrique doit être impliqué dans la prise en charge pré-opératoire des enfants. En l'absence de pathologie cardiaque connue, un bilan cardiaque dans les 12 mois précédents une anesthésie générale suffit. En cas de pathologie cardiaque connue, l'indication d'explorations cardiaques avant une anesthésie doit être discutée avec le cardiologue traitant.

- Audition : dépistage d'hyperacousie et de perte d'audition sur les fréquences aiguës.

- Dentition : Suivi régulier. En cas de dents manquantes, de malocclusion, avis spécialisé. Si l'examen dentaire se révèle difficile du fait de l'anxiété, il peut être réalisé sous MEOPA, dans des structures adaptées, soit structures dentaires hospitalières, soit structures adaptées pour soins chez personnes handicapées

- Apprentissages : A la fin de la scolarité du primaire, évaluation neuropsychologique et scolaire en vue d'une orientation qui sera notifiée par la MDPH :

- soit scolarité en SEGPA ou ULIS avec maintien des aides éducatives (SESSAD, CMPP...ou rééducateurs d'exercice libéral)
- soit orientation vers un IME puis un IMPro

- Comportement : si troubles anxieux ou difficultés familiales à gérer les troubles du comportement, avis psychiatrique pour éventuelle aide médicamenteuse. NB : Un comportement en apparence amical et sociable peut cacher anxiété et dépression

#### ➤ **Au-delà de 18 ans et adulte**

- Suivi médical annuel :

La surveillance sera essentiellement fonction des anomalies détectées dans l'enfance

- Données anthropométriques (poids, taille). Eviter prise de poids excessive. Conseiller une vie active

- Pression artérielle.

- Digestif: Douleurs abdominales, troubles du transit (diverticulose / diverticulite?). Traiter une constipation si présente (prévention de la diverticulose). Dépistage maladie coeliaque, en cas de signes d'appel. Dépister éventuel RGO

- Aborder la question de la contraception et avis spécialisé de contraception pour personnes déficientes.

- Bilan biologique :

- Bilan néphrologique : créatinine sérique et estimation du débit de filtration glomérulaire tous les 2-4 ans, en fonction de points d'appel clinique (HTA, protéinurie, anomalie échographique)

- Calcémie et rapport calcium/créatinine urinaire, en cas de signe d'appel

- Bilan thyroïdien : Dosage TSH et anticorps anti-thyroïdiens en cas de signes d'appel. Si TSH élevée, échographie +/- scintigraphie thyroïdienne. Si hypothyroïdie compensée, avis spécialisé d'un endocrinologue et dosage annuel des hormones thyroïdiennes. Si TSH abaissée, envisager traitement substitutif par hormones thyroïdiennes

- Echographie rénale et des voies urinaires avec examen Doppler tous les 5 ans ou en cas de signes d'appel. En cas d'anomalie (sténose artère rénale, néphrocalcinose, diverticules vésicales), suivi spécialisé par néphrologue.

- Cardio-vasculaire :



- Examen cardiaque (ECG, échographie cardiaque) tous les 5 ans en l'absence de cardiopathie avérée et adaptée à la cardiopathie dans le cas contraire.
- Explorations complémentaires des axes artériels par échographie-Doppler vasculaire ou scanner et/ou IRM en fonction de signes d'appel cliniques et/ou échocardiographiques et/ou biologiques.
- Anesthésie : En l'absence de pathologie cardiaque connue, un bilan cardiaque dans les 12 mois précédents une anesthésie générale suffit.
- Dépistage du diabète :
  - à 30 ans : glycémie à jeun, à refaire tous les 3 ans si normal
  - Traiter un diabète comme dans la population générale
- Audition : bilan auditif tous les 10 ans pour dépistage surdité et bouchons de cérumen
- Dentition : suivi régulier. Si l'examen dentaire se révèle difficile du fait de l'anxiété, il peut être réalisé sous MEOPA, dans des structures adaptées, soit structures dentaires hospitalières, soit structures adaptées pour soins chez personnes handicapées
- Comportement : si troubles anxieux ou difficultés familiales à gérer les troubles du comportement, avis psychiatrique pour éventuelle aide médicamenteuse. NB : Un comportement en apparence amical et sociable peut cacher anxiété et dépression
- Vie sociale
  - Bilans d'évaluation et de compétence
  - Aide à l'autonomie maximale et à l'accès à l'emploi, avec l'aide de la MDPH et des services sociaux

## Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Pr. Brigitte Gilbert-Dussardier, Centre de Référence des Anomalies du Développement de l'Ouest, CHU Poitiers (CLAD Ouest dirigé par Pr Sylvie ODENT, CHU Rennes)

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

- Rédacteur Pr. Brigitte Gilbert-Dussardier, Généticien, CLAD-Ouest CHU, Poitiers
- Groupe de travail
  - Pr. Brigitte Gilbert-Dussardier, Généticien, CLAD-Ouest CHU, Poitiers
  - Pr. Damien Bonnet, Cardiopédiatre, Coordonnateur du Centre de Référence des Malformations Cardiaques Complexes (M3C), Hôpital Necker-Enfants Malades, CHU Paris).
  - Pr. Xavier Jeunemaitre, Cardiologue, Coordonnateur du Centre de Référence pour les Maladies Vasculaires Rares. Hôpital Européen Georges Pompidou, CHU Paris-Ouest.
  - Pr Josette Mancini, Neuropédiatre, CLAD-Sud-PACA, CHU Marseille
  - Pr. Marie-Cécile Manière, Coordonnatrice du Centre de Référence pour les Manifestations Odontologiques des Maladies Rares, CHU Strasbourg.
  - Dr Massimiliano Rossi, Pédiatre-Généticien, CLAD Centre-Est, CHU Lyon
  - Dr Aurélia Bertholet-Thomas, Néphrologie Pédiatrique, CHU Lyon
  - Mr François De Oliveira, Président de Association «Autour des Williams», Paris
- Groupe de lecture
  - Pr. Sylvie Odent, Généticien Coordonnatrice CLAD-Ouest, CHU Rennes
  - Pr. Nicole Philip, Généticien clinique, Coordonnatrice CLAD-Sud-PACA, CHU Marseille.
  - Dr Yves Dulac, Cardiopédiatre, Centre de Compétence des Malformations Cardiaques Congénitales Complexes (M3C), CHU Toulouse
  - Dr Valérie Drouin-Garraud, Généticien, Centre de Compétence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs, CHU Rouen
  - Mr Patrick Vigerie, Président de la Fédération Française du Syndrome de Williams et Beuren, Paris.

### Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt.

## Annexe 2. Coordonnées des centres de référence, de compétence et des associations de patients

### Centres de référence pour les anomalies du développement et les syndromes malformatifs

Site de la fédération des centres de référence « Anomalies du développement et syndromes malformatifs » : <http://www.feclad.org>

- **Région Île-de-France (coordonateur P<sup>f</sup> VERLOES)** : Département de génétique – CHU Robert-Debré – 37, boulevard Sérurier – 75019 PARIS – Tél. : 01 40 03 53 42

- **Région Sud-Ouest (coordonateur P<sup>f</sup> LACOMBE)** : CHU de Bordeaux – Service de génétique médicale – Groupe hospitalier Pellegrin – Place Amélie-Raba-Léon – 33076 BORDEAUX Cedex – Tél. 05 57 82 03 63/05 56 79 59 52

- **Région Nord (coordonateur P<sup>f</sup> MANOUVRIER)** : Hôpital Jeanne-de-Flandre – Rue Pierre-Decoux – 59037 LILLE Cedex – Tél. : 03 20 44 49 11

Centre associé : CHU Amiens

- **Région Ouest (coordonateur P<sup>f</sup> ODEnt)** : CHU de RENNES – Hôpital Sud – 16, boulevard de Bulgarie – BP 90347 – 35203 Rennes Cedex 2 – Tél. : 02 99 26 67 44

Centres associés : CHU Nantes, Poitiers, Tours, Angers, Brest

- **Région Sud-PACA (coordonateur P<sup>f</sup> PHILIP)** : Département de génétique médicale – CHU Timone enfants – 7<sup>e</sup> étage – 13385 MARSEILLE cedex 05 – Tél. : 04 91 38 67 49

Centre associé : CHU Nice

- **Région Sud-Languedoc-Roussillon (coordonateur P<sup>f</sup> SARDA)** : Hôpital Arnaud-de-Villeneuve – Service de génétique médicale – 371, avenue du Doyen-Gaston-Giraud – 34295 MONTPELLIER Cedex 5 – Tél. : 04 67 33 65 64

- **Région Est (coordonateur P<sup>f</sup> OLIVIER-FAIVRE)** : Centre de génétique – Hôpital d'enfants – 10, boulevard Mal-de-Lattre-de-Tassigny – BP 77908 – 21079 DIJON CEDEX – Tél. : 03 80 29 53 13

Centres associés : CHU Nancy, Strasbourg, Reims

- **Région Centre-Est (coordonateurs : P<sup>f</sup> EDERY, D<sup>f</sup> FRANCANNET)** : CHU de LYON – Groupement hospitalier Est (GHE) – Hôpital Femme Mère Enfant (HFME) – 59, boulevard Pinel – 69677 BRON – Tél. : 04 27 85 55 73/04 27 85 51 41 et CHU de Clermont-Ferrand – Hôtel Dieu – Boulevard Léon-Malfreyt – 63058 CLERMONT-FERRAND cedex 1 – Tél. : 04 73 75 06 54

Centres associés : CHU Grenoble, Saint-Étienne

### Centres de compétences pour les anomalies du développement et les syndromes malformatifs

- **Région Basse-Normandie** : Service de génétique – CHU hôpital de la Côte de Nacre – Avenue de la Côte de Nacre – 14033 CAEN Cedex – Tél. : 02 31 27 15 00

- **Région Haute-Normandie** : Unité de génétique clinique – CHU hôpital Charles-Nicolle – 1, rue de Germont – 76000 ROUEN – Tél. : 02 32 88 87 47

- **Région Midi-Pyrénées** : Service de génétique médicale, pôle de biologie – CHU de Toulouse – Hôpital Purpan – Place du Docteur-Baylac – TSA 40031, 31059 TOULOUSE Cedex 9 – Tél. : 05 61 77 90 55

- **Région outre-mer** : Service de génétique – CHR de La Réunion – Félix-Guyon – Bellepierre – 97400 SAINT-DENIS-LA RÉUNION – Tél. : 02 62 90 64 00

- **Région outre-mer** : Unité de génétique clinique – CHU de Pointe-à-Pitre – Morne-Chauvel – 97110 POINTE-À-PITRE – Tél. : 05 90 89 14 95

- **Région Pays-de-Loire** : Service de génétique – Centre hospitalier – 194, avenue Rubillard – 72037 LE MANS Cedex – Tél. : 33 (0)2 43 43 27 39

- **Région Provence-Alpes-Côte-d'Azur** : Service de génétique médicale – CHI Toulon La Seyne-sur-Mer – Hôpital Font-Pré – 1208, avenue Colonel-Picot BP 1412 – 83056 TOULON Cedex – Tél. : 04 94 61 61 92

- **Centre de référence des malformations cardiaques complexes (M3C) (Pr. Damien Bonnet, Hôpital Necker-Enfants Malades, CHU Paris).**
- **Centre de Référence pour les maladies vasculaires rares. (Pr. Xavier Jeunemaitre, Hôpital Européen Georges Pompidou, CHU Paris-Ouest)**
- **Centre de Référence pour les manifestations odontologiques des maladies rares (Pr Marie-Cécile MANIERE, Hôpital Civil, CHU de Strasbourg)**

### **Association de patients**

- **Association Autour des Williams**

10 rue de la Jonquière, 75017 PARIS – Tél : 06 88 39 49 07

Site <http://www.autourdeswilliams.org>

- **Fédération Française du Syndrome de Williams et Beuren, Williams-France**

8 rue du Faubourg Poissonnière, 75010 PARIS – Tél : (0)820 825 512

Site <http://www.williams-france.org>

### **Informations générales :**

- <http://www.orpha.net>
- <http://www.dyscerne.org/dysc/Guidelines>, Réseau Européen de Centres d'expertise en dysmorphologie
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1249/>, GeneReviews, site du NCBI américain.

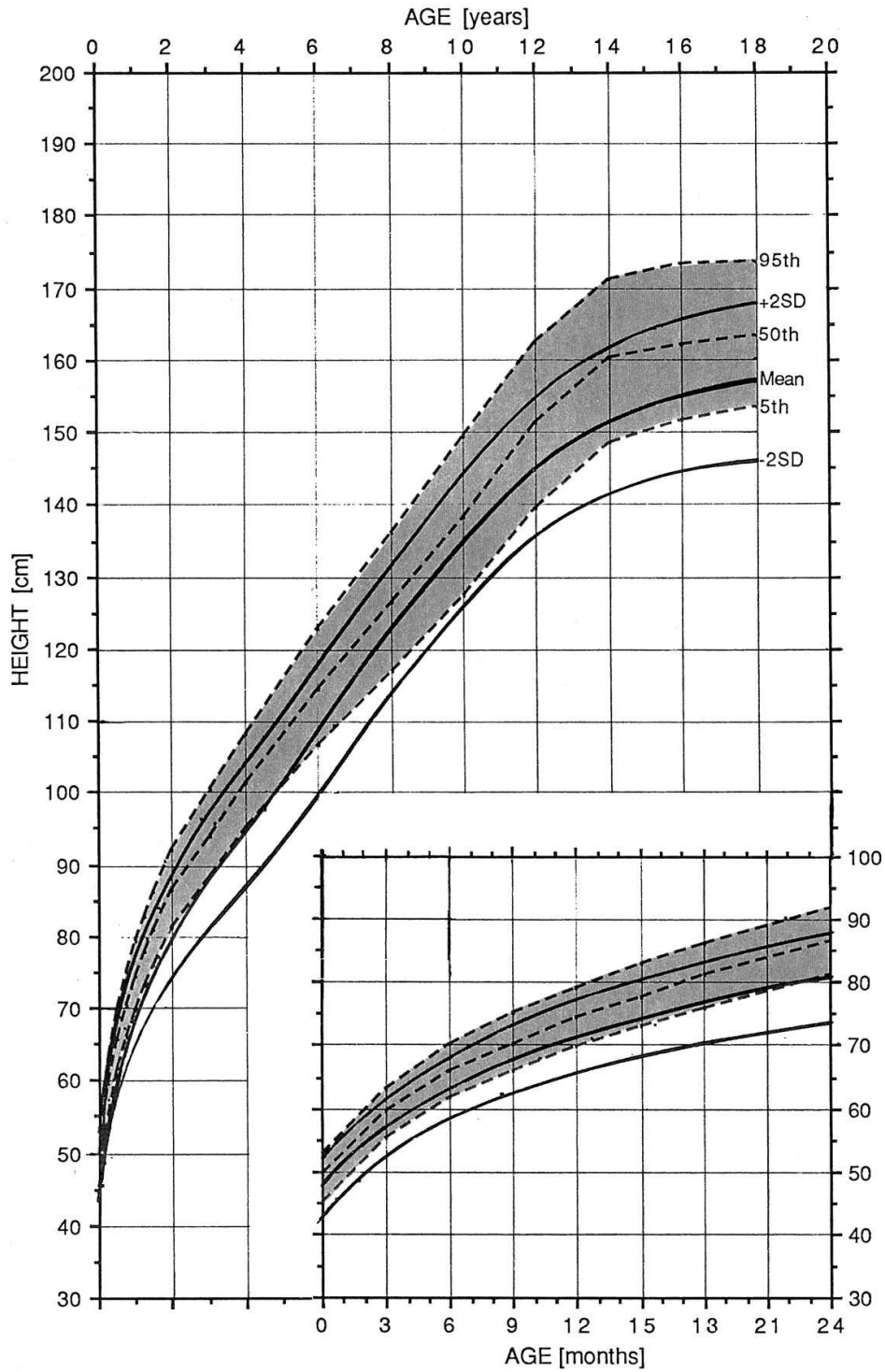
### Annexe 3. Tableau de surveillance des patients atteints de Syndrome de Williams-Beuren

Intervalle/âge	Examens
<b>Tous les ans</b>	Examen clinique, croissance Examen ophtalmologique : troubles de réfraction, strabisme Tension artérielle aux 2 bras Calcémie jusqu'à 2 ans Rapport calcium/créatinine urinaire jusqu'à 2 ans TSH si signe d'appel
<b>Tous les 3 ans</b>	Calcémie : à partir de 3 ans Rapport calcium/créatinine urinaire à partir de 3 ans TSH si signe d'appel
<b>Tous les 5 ans</b>	Contrôle de l'audition
<b>Tous les 10 ans</b>	Echographie rénale et vésicale
<b>Chez l'adulte</b>	Test de tolérance au glucose à 30 ans puis tous les 5 ans Dépistage de prolapsus de la valve mitrale, de sténose aortique ou de sténoses artérielles Examen ophtalmologique pour dépistage de cataracte

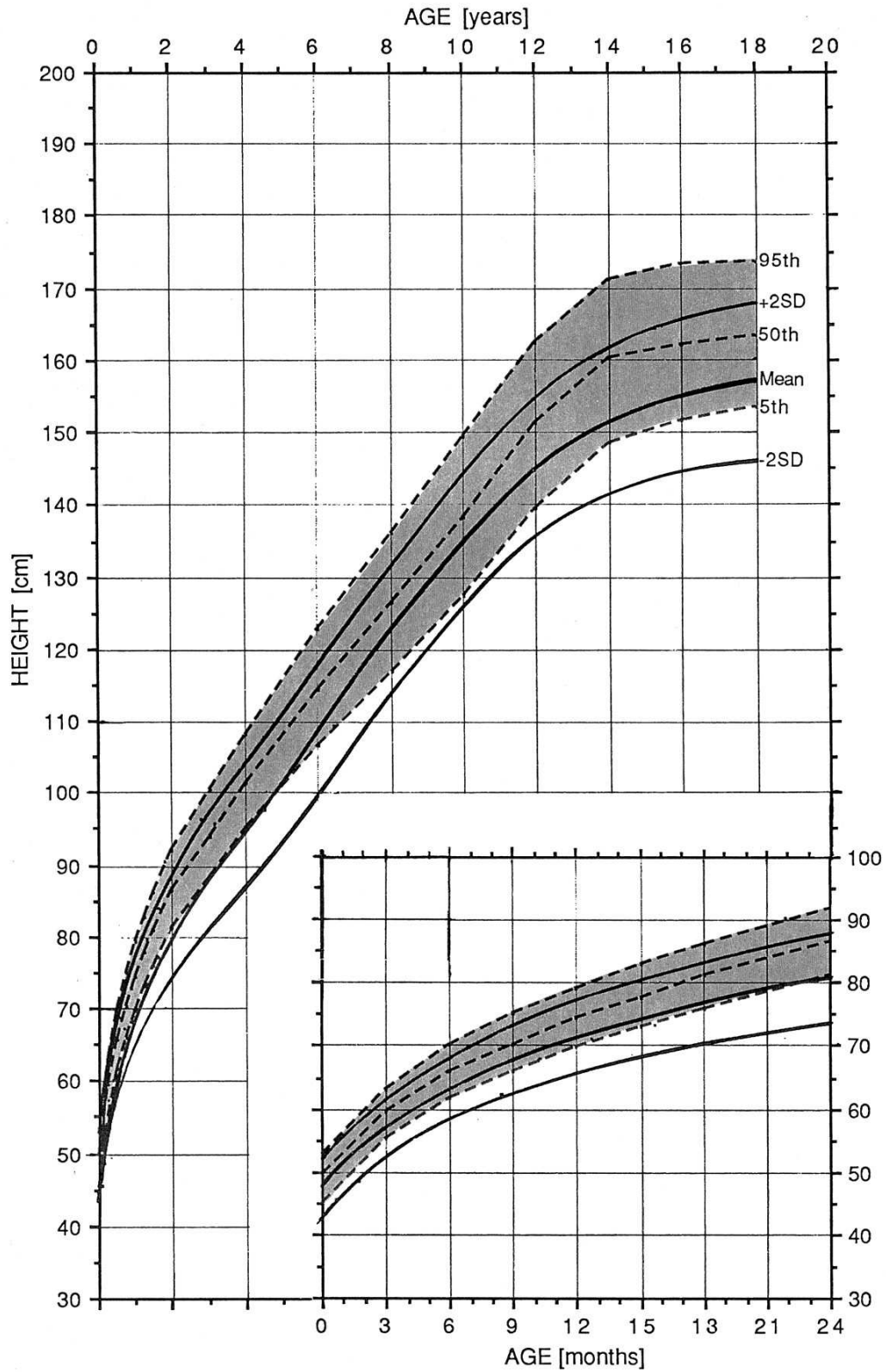
## **Annexe 4**

# **Courbes de croissance, de poids et de périmètre crânien pour les patients atteints de SWB**

*American Academy of Pediatrics, 2001*

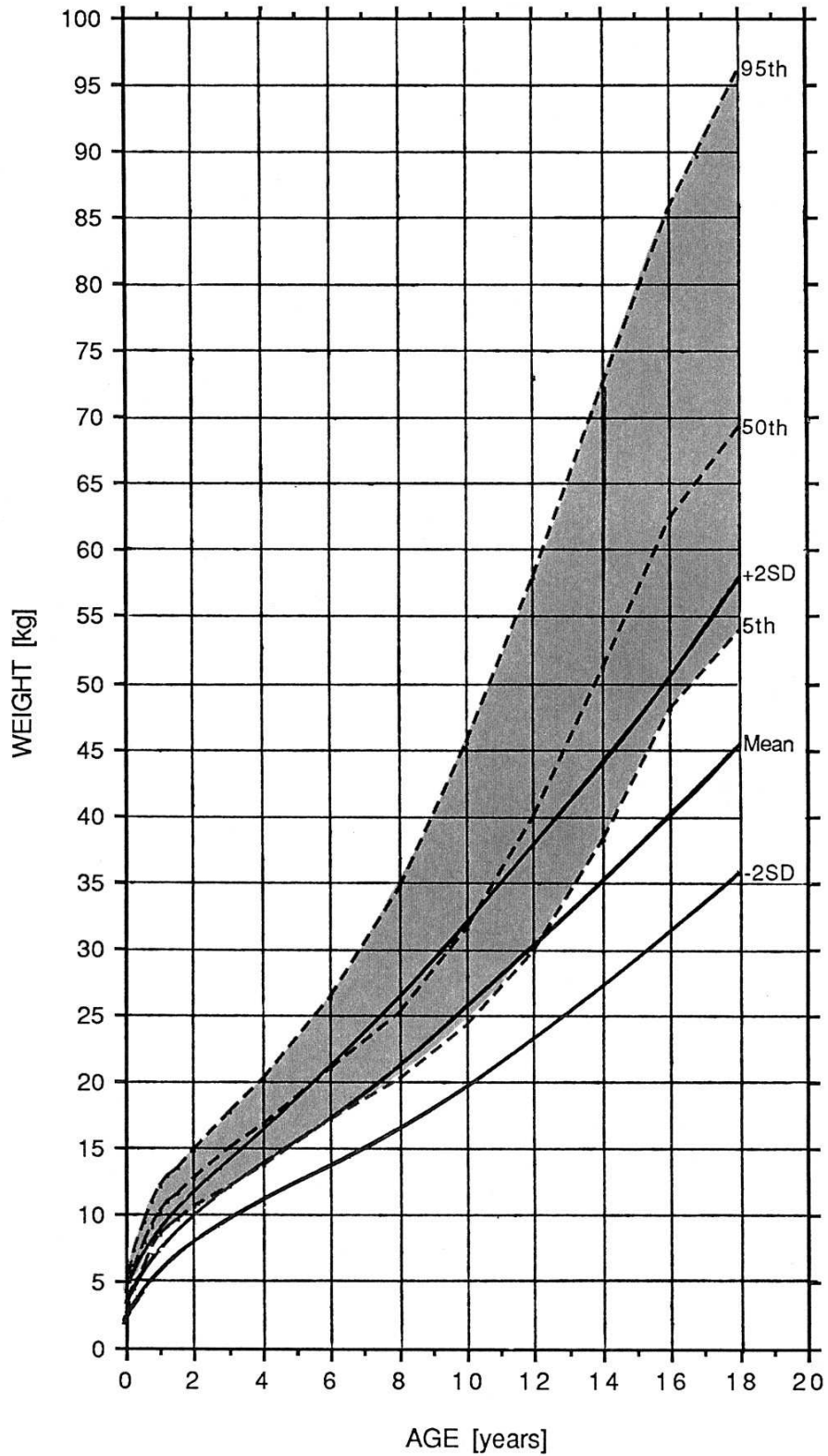


**Courbe de taille garçons  
Syndrome de Williams-Beuren**

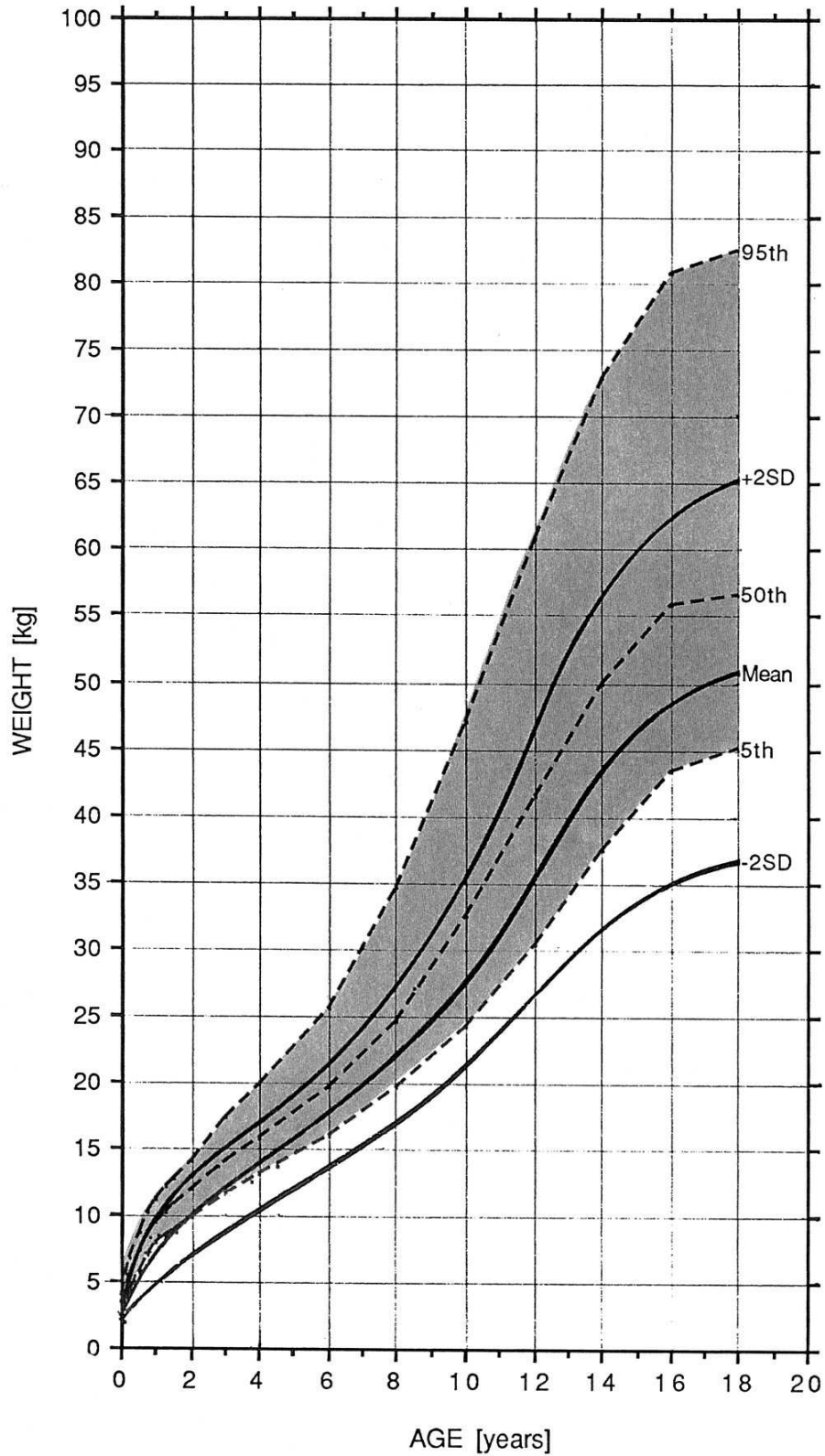


Courbe de taille filles  
Syndrome de Williams-Beuren

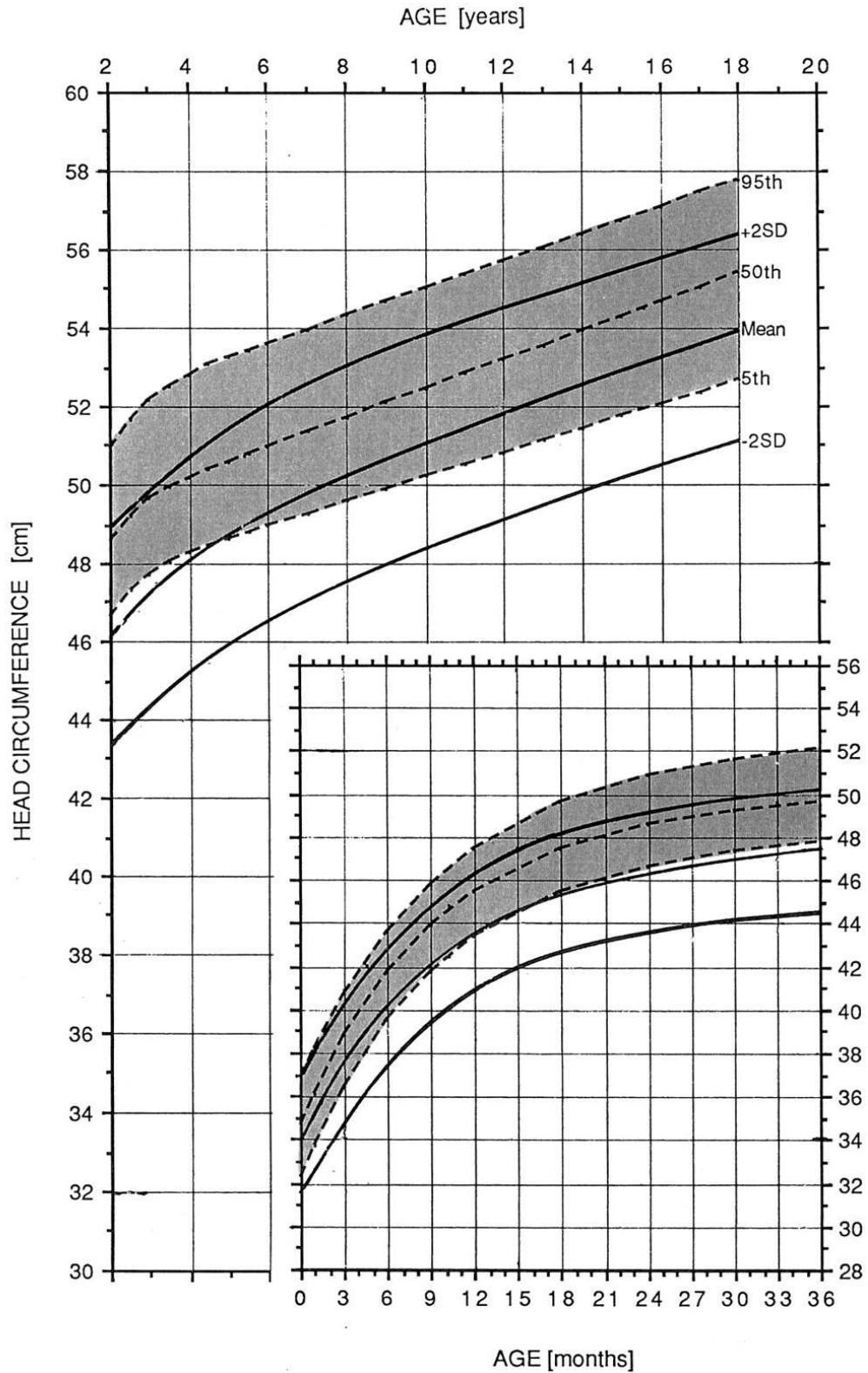




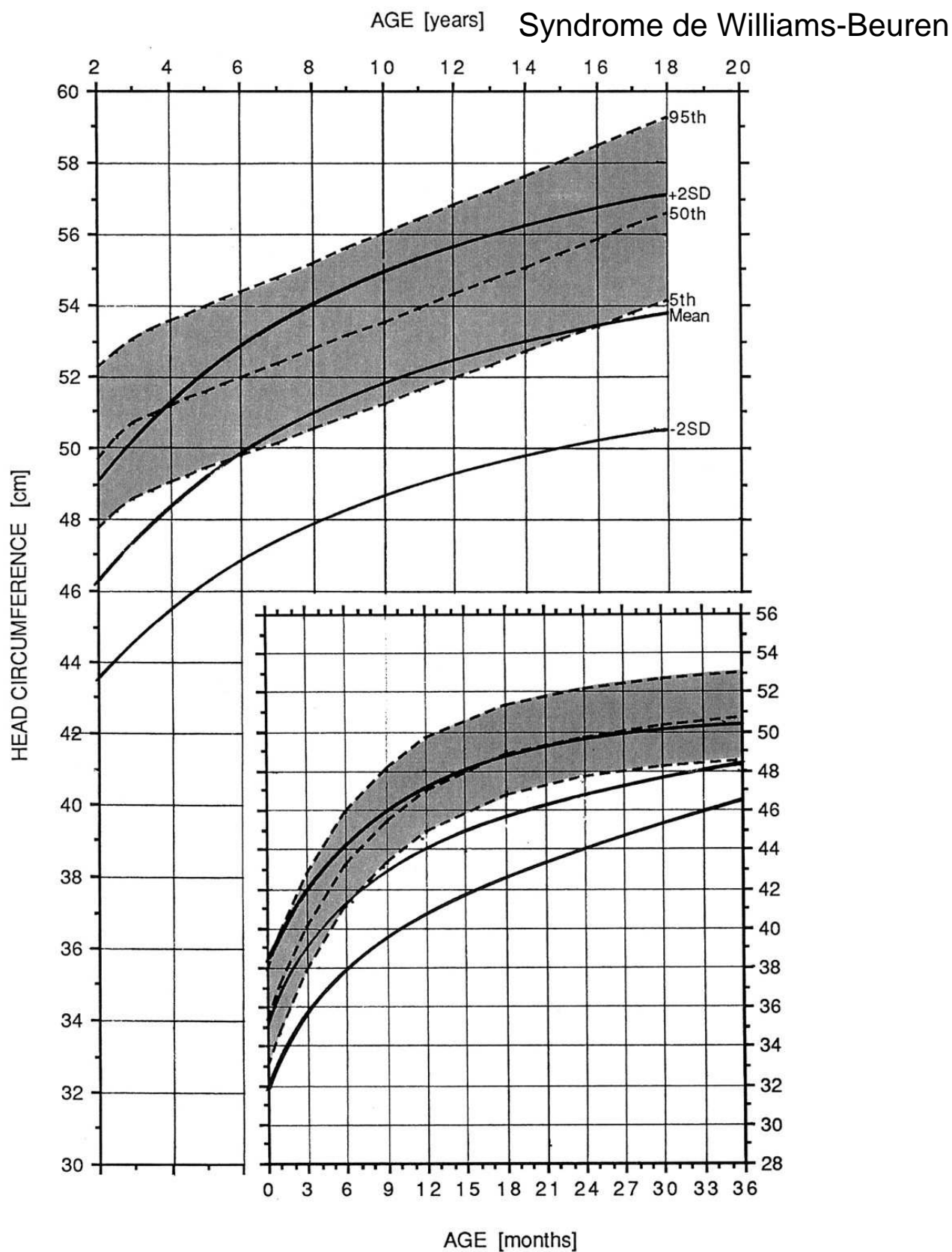
Courbe de poids garçons  
Syndrome de Williams-Beuren



Courbe de poids filles  
Syndrome de Williams-Beuren



Courbe de périmètre crânien garçons  
Syndrome de Williams-Beuren



Courbe de périmètre crânien  
filles

## Références bibliographiques

### Revue générale et règles de suivi

- American Academy of Pediatrics, Committee on Genetics (2001). Health Care Supervision for Children with Williams Syndrome." *Pediatrics* 107(5): 1192-1204.
- Bedeschi MF, Bianchi V et al. (2011). Clinical follow-up of young adults affected by Williams Syndrome: experience of 45 Italian patients. *Am J Med Genet* 155A(2):353-9.
- Cherniske EM, Carpenter TO, et al. (2004). Multisystem study of 20 older adults with Williams Syndrome. *Am J Med Genet A* 131(3): 255-64.
- Farwig K, Harmon AG et al. (2010). Genetic counseling of adults with Williams Syndrome: a first study. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 154C(2):307-15.
- Ferrero GB, Biamino E et al. (2007). Presenting phenotype and clinical evaluation in a cohort of 22 Williams-Beuren Syndrome patients. *Eur J Med Genet* 50(5): 327-37.
- Greenberg F. (1990). Williams Syndrome professional symposium. *American Journal of Medical Genetics* 37(S1): 85-88.
- Pober BR. and Morris CA (2007). Diagnosis and management of medical problems in adults with Williams-Beuren syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 145 C(3): 280-90.
- Pober BR (2010). Williams-Beuren syndrome. *N Engl J Med*. 21; 362(3):239-52; erratum in: *N Engl J Med*. 2010 Jun 3;362(22):2142
- Riby DM and Porter MA (2010). Williams Syndrome. *Adv Child Dev Behav*.39:163-209. Review.
- Waxler JL, Levine K, Pober BR. (2009). Williams syndrome: a multidisciplinary approach to care. *Pediatr Ann*. Aug;38(8):456-63.
- Williams Syndrome Guideline Development Group. Management of Williams Syndrome, a Clinical Guideline. <http://www.dyscerne.org/dysc/Guidelines>, Réseau Européen de Centres d'Expertise en Dysmorphologie.

### Audition

- Elsabbagh M, Cohen H et al. (2011). Severity of hyperacusis predicts individual differences in speech perception in Williams Syndrome. *J Intellect Disabil Res*. 55(6):563-71.
- Gallo FJ, Klein-Tasman BP et al. (2008). Expecting the worst: observations of reactivity to sound in young children with Williams Syndrome. *Res Dev Disabil* 29(6): 567-81.
- Gothelf D, Farber N et al. (2006). Hyperacusis in Williams Syndrome: characteristics and

- associated neuroaudiologic abnormalities. *Neurology* 66(3): 390-5.
- Levitin DJ, Menon V et al. (2003) Neural correlates of auditory perception in Williams Syndrome: an fMRI study. *Neuroimage* 18(1): 74-82.
- Levitin DJ, Cole K et al. (2005). Aversion, awareness, and attraction: investigating claims of hyperacusis in the Williams Syndrome phenotype. *J Child Psychol Psychiatry* 46(5): 514-23.
- Marler JA, Sitcovsky JL et al (2010). Auditory function and hearing loss in children and adults with Williams Syndrome: cochlear impairment in individuals with otherwise normal hearing. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 154C(2):249-65.
- Miani C, Passon P et al. (2001) Treatment of hyperacusis in Williams Syndrome with bilateral conductive hearing loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 258(7): 341-4.
- Nigam A and Samuel PR (1994). Hyperacusis and Williams Syndrome. *J Laryngol Otol* 108(6): 494-6.
- O'Reilly MF, Lacey C et al. (2000) Assessment of the influence of background noise on escape-maintained problem behavior and pain behavior in a child with Williams Syndrome. *J Appl Behav Anal* 33(4): 511-4.
- Van Borsel J, Curfs LM et al. (1997) Hyperacusis in Williams Syndrome: a sample survey study. *Genet Couns* 8(2): 121-6.

### Cardio-vasculaire

- Aggoun Y, Sidi D et al. (2000) Mechanical properties of the common carotid artery in Williams Syndrome. *Heart* 84(3): 290-3.
- Amenta S, Sofocleous C et al. (2005) Clinical manifestations and molecular investigation of 50 patients with Williams Syndrome in the Greek population. *Pediatr Res* 57(6): 789-95.
- Bajracharya P, Bhatnagar S et al. (2011). Mitral valve diseases in Williams Syndrome-case report and review of the literature. *Echocardiography*.28(8):E156-9
- Bassareo PP and Mercurio G (2010) Increased arterial stiffness in children with Williams syndrome and normal blood pressure. *Blood Press Monit*.15(5):257-61
- Bastianon V (1996) Pseudohypertension and Williams Syndrome. *Pediatr Cardiol* 17(2): 132.
- Bird LM, Billman GF et al. (1996) Sudden death in Williams Syndrome: report of ten cases. *J Pediatr* 129(6): 926-31.
- Bouchireb K, Boyer O, Bonnet D, Brunelle F, Decramer S, Landthaler G, Liutkus A, Niaudet P, Salomon R. (2010) Clinical features and management of arterial hypertension in

- children with Williams-Beuren syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* Feb;25(2):434-8.
- Broder K, Reinhardt E et al. (1999) Elevated ambulatory blood pressure in 20 subjects with Williams syndrome. *Am J Med Genet* 83(5): 356-60.
  - Brown JW, Ruzmetov M et al. (2002) Surgical repair of congenital supravalvular aortic stenosis in children. *Eur J Cardiothor Surg* 21(1): 50-6.
  - Bruno E, Rossi N et al. (2003). Cardiovascular findings, and clinical course, in patients with Williams syndrome. *Cardiol Young* 13(6): 532-6.
  - Casanelles MC, Gil-Fernandez JJ et al. (2003) Portal hypertension in Williams Syndrome: report of two patients. *Am J Med Genet A* 118 A(4): 372-6.
  - Changela V, Maheshwari S et al. (2009) Williams Syndrome and Ebstein's anomaly: A rare association. *Ann Pediatr Cardiol.*2(2):165-6.
  - Collins RT 2nd. (2011) Clinical significance of prolonged QTc interval in Williams syndrome. *Am J Cardiol.*108(3):471-3.
  - Cherniske EM, Carpenter TO et al. (2004). Multisystem study of 20 older adults with Williams Syndrome. *Am J Med Genet A* 131(3): 255-64.
  - Collins RT 2nd, Kaplan P et al. (2010) Long-term outcomes of patients with cardiovascular abnormalities and Williams Syndrome. *Am J Cardiol* 105(6):874-8
  - Collins RT 2nd, Kaplan P et al. (2010) Stenosis of the thoracic aorta in Williams Syndrome. *Pediatr Cardiol.* 31(6):829-33
  - Collins RT 2nd, Aziz PF et al. (2012) Abnormalities of cardiac repolarization in Williams Syndrome. *Am J Cardiol* 106:1029-33
  - Collins RT 2nd, Aziz PF et al. (2012) Relation of ventricular ectopic complexes to QTc interval on ambulatory electrocardiograms in Williams Syndrome. *Am J Cardiol.* 2012 109 :1671-6.
  - Coskun TS, Coskun OK et al. (2007) Surgical repair of congenital supravalvular aortic stenosis in adult. *ASAIO J* 53(6): e5-6.
  - De Ferrari ME, Colussi G et al. (1997) Type IV renal tubular acidosis and uric acid nephrolithiasis in William's syndrome--an unusual mode of renal involvement. *Nephrol Dial Transplant* 12(7): 1484-6.
  - De Rubens Figuero J, Rodriguez LM et al. (2008) Cardiovascular spectrum in Williams-Beuren Syndrome: the mexican experience in 40 patients. *Tex Heart Inst J* 35(3): 279-85.
  - Del Campo M, Antonell A et al. (2006) Hemizygoty at the NCF1 gene in patients with Williams-Beuren syndrome decreases their risk of hypertension. *Am J Hum Genet* 78(4): 533-42.
  - Eronen M, Peippo M et al. (2002) Cardiovascular manifestations in 75 patients with Williams syndrome. *J Med Genet* 39(8): 554-8.
  - Ferrero GB, Biamino, E, et al. (2007) Presenting phenotype and clinical evaluation in a cohort of 22 Williams-Beuren Syndrome patients. *Eur J Med Genet* 50(5): 327-37.
  - Giddins NJ, JFinley JP et al. (1989) The natural course of supravalvular aortic stenosis and peripheral pulmonary artery stenosis in Williams's syndrome. *Br Heart J* 62(4): 315-9.
  - Gimpel C, Schaefer F. (2010) Williams-Beuren syndrome--stretching to learn big lessons from small patients. *Nephrol Dial Transplant.* Feb;25(2):339-41.
  - Giordano U, Turchetta A et al. (2001) Exercise testing and 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in children with Williams syndrome." *Pediatr Cardiol* 22(6): 509-11.
  - Hall EK, Glatz J, Kaplan P et al. (2009). A case report of rapid progressive coarctation and severe middle aortic syndrome in an infant with Williams Syndrome. *Congenit Heart Dis.* 4(5):373-7
  - Harikrishnan S, Manohar SR et al. (2003) Supravalvar aortic stenosis: clinical and hemodynamic profile, and surgical outcome. *Indian Heart J* 55(1): 49-54.
  - Hazekamp MG, Kappetein AP et al. (1999) Brom's three-patch technique for repair of supravalvular aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 118(2): 252-8.
  - Hickey EJ, Jung G et al. (2008) Congenital Supravalvular Aortic Stenosis: Defining Surgical and Nonsurgical Outcomes. *Ann Thorac Surg* 86 (6): 1919-1927.
  - Imashuku S Hayashi S et al. (2000) Sudden death of a 21-year-old female with Williams Syndrome showing rare complications. *Pediatr Int* 42(3): 322-4.
  - Ishibashi N, Aoki M et al. (2007) Modified Myers and coronary artery bypass grafting using free internal thoracic artery graft for complicated supravalvular aortic stenosis. *J Card Surg* 22(1): 56-7.
  - Kantharia BK and. Mittleman RS (1999) Concomitant reentrant tachycardias from concealed accessory atrioventricular bypass tract and atrioventricular nodal reentry in a patient with Williams syndrome. *Cardiology* 91(4): 264-7.
  - Kaplan P, Levinson M et al. (1995). Cerebral artery stenoses in Williams syndrome cause strokes in childhood. *J Pediatr* 126(6): 943-5.
  - Kim YM., Yoo SJ et al. (1999) Natural course of supravalvar aortic stenosis and peripheral pulmonary arterial stenosis in Williams' syndrome. *Cardiol Young* 9(1): 37-41.
  - Kounis NG, Soufras GD et al. (2012) The mystery of sudden death in Williams Beuren syndrome: cardiomyopathy or Kounis syndrome? *Int J Cardiol.*156(3):251-2
  - Lacolley P, Boutouyrie P et al. (2002) Disruption of the elastin gene in adult Williams Syndrome is accompanied by a paradoxical reduction in arterial stiffness. *Clin Sci (Lond)* 103(1): 21-9.
  - Mäuser WS and Bonnemeier H (2012) Cardiomyopathy and sudden cardiac death in

- Williams-Beuren-Syndrome.Int J Cardiol.156(3):e53-4.
- McKenna AJ, Craig B et al. (2010). Williams Syndrome in an adult. *J Card Surg.* 25(3):339-42
  - Nakamoto S, Saga T et al. (2003) Williams Syndrome associated with complete atrioventricular septal defect. *Heart* 89(5): e15.
  - Narasimhan C, Alexander T, et al. (1993). Pseudohypertension in a child with Williams Syndrome. *Pediatr Cardiol* 14(2): 124-6
  - Panayiotopoulos YP, Tyrrell MR et al. (1996) Mid-aortic syndrome presenting in childhood. *Br J Surg* 83(2): 235-40.
  - Park JH, Kim HS et al. (2008) Demonstration of peripheral pulmonary stenosis and supra-ventricular aortic stenosis by different cardiac imaging modalities in a patient with Williams Syndrome--usefulness of noninvasive imaging studies. *Int J Cardiol* 128(3): e95-7.
  - Pham PP, Moller JH et al. (2009) Cardiac catheterization and operative outcomes from a Multicenter Consortium for Children with Williams Syndrome." *Pediatr Cardiol* 30(1):9-14.
  - Pober ER, Johnson M et al. (2008) Mechanisms and treatment of cardiovascular disease in Williams-Beuren syndrome. *J Clin Invest* 118(5):1606-15.
  - Radford DJ. and Pohlner PG (2000) The middle aortic syndrome: an important feature of Williams' Syndrome. *Cardiol Young* 10(6): 597-602.
  - Rose C, Wessel A et al. (2001) Anomalies of the abdominal aorta in Williams-Beuren syndrome--another cause of arterial hypertension. *Eur J Pediatr* 160(11): 655-8.
  - Sabir MS, Ali Khan MA et al. (2011) Hypertensive encephalopathy: a rare presentation of Williams-Beuren Syndrome. *J Coll Physicians Surg Pak.*21(8):509-10.
  - Sadler LS, Gingell R et al. (1998) Carotid ultrasound examination in Williams Syndrome. *J Pediatr* 132(2): 354-6.
  - Sadler LS, Pober BR et al. (2001) Differences by sex in cardiovascular disease in Williams Syndrome. *J Pediatr* 139(6): 849-53.
  - Safa K and El Ghazal R (2011) Better late than never: diagnosis and successful treatment in late adulthood of supra-ventricular aortic stenosis secondary to Williams-Beuren syndrome. *Conn Med.*75(1):21-3.
  - Salaymeh KJ and Banerjee A (2001). Evaluation of arterial stiffness in children with Williams Syndrome: Does it play a role in evolving hypertension? *Am Heart J* 142(3): 549-55.
  - Sim YW, Lee MS et al. (2011) Unpredictable postoperative global cerebral infarction in the patient of Williams Syndrome accompanying moyamoya disease. *J Korean Neurosurg Soc.* 50(3):256-9.
  - Suarez-Mier MP and. Morentin B (1999) Supra-ventricular aortic stenosis, Williams Syndrome and sudden death. A case report. *Forensic Sci Int* 106(1): 45-53.
  - Sughimoto K, Takahara Y et al. (2010) Long-term outcome of large artificial patch aortic repair for diffuse stenosis in Williams Syndrome. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 58(10):528-30.
  - Takeda K, Matsumiya G et al. (2007) Successful reconstructive surgery for isolated mitral insufficiency associated with Williams Syndrome: report of a case. *Surg Today* 37(3): 237-9.
  - Unuma K, Harada K et al. (2011) Multiple stenotic arteriopathy in a 72-year-old female with Williams syndrome. *J Clin Pathol.*64(4):368-70.
  - Upadhyay S, Seiden H et al. (2011) Left main coronary artery stenting after cardiac arrest in an infant with Williams's syndrome. *Catheter Cardiovasc Interv.*78(6):940-4.
  - Van Pelt NC, Wilson NJ et al. (2005). Severe coronary artery disease in the absence of supra-ventricular stenosis in a patient with Williams syndrome. *Pediatr Cardiol* 26(5): 665-7.
  - Wang CC, Hwu WL et al. (2007) Outcome of pulmonary and aortic stenosis in Williams-Beuren Syndrome in an Asian cohort. *Acta Paediatr* 96(6): 906-9.
  - Wessel A, Pankau R et al. (1994) Three decades of follow-up of aortic and pulmonary vascular lesions in the Williams-Beuren Syndrome. *Am J Med Genet* 52(3): 297-301.
  - Wessel A, Gravenhorst V et al. (2004) Risk of sudden death in the Williams-Beuren syndrome." *Am J Med Genet A* 127A(3): 234-7.
  - Youn HJ, Chung WS et al. (2002). Demonstration of supra-ventricular aortic stenosis by different cardiac imaging modalities in Williams Syndrome. *Heart* 88(4): 438.
- Croissance, puberté, sexualité**
- Bahadori B, Uitz E et al. (2008) Successful treatment of a morbidly obese and growth-retarded adolescent with Williams-Beuren Syndrome by combining the medication of growth hormone and sibutramine." *Singapore Med J* 49(1): e15-6.
  - Cherniske EM, Sadler LS et al. (1999) Early puberty in Williams Syndrome. *Clin Dysmorphol* 8(2): 117-21.
  - Douchi T, Maruta K et al. (1999) Precocious puberty in a Williams Syndrome patient. *Obstet Gynecol* 94(5 Pt 2): 860.
  - Kaplan AS, Stallings VA et al. (1998) Body composition, energy expenditure, and energy intake in patients with Williams Syndrome. *J Pediatr* 132(2): 223-7.
  - Kotzot D, Bernasconi F et al. (1995). Phenotype of the Williams-Beuren Syndrome associated with hemizygoty at the elastin locus. *Eur J Pediatr* 154(6): 477-82.
  - Kuijpers GM, De Vroede M et al. (1999) Growth hormone treatment in a child with

Williams-Beuren syndrome: a case report. *Eur J Pediatr* 158(6): 451-4.

- Martin NDT, Smith WR et al. (2007) New height, weight and head circumference charts for British children with Williams Syndrome. *Arch Dis Child* 92(7): 598-601.
- Nicholson WR and Hockey KA (1993) Williams Syndrome: a clinical study of children and adults. *J Paediatr Child Health* 29(6): 468-72.
- Nogueira RJ, Zimmerman LF et al. (2011) Anthropometric and body-mass composition suggests an intrinsic feature in Williams-Beuren syndrome. *Rev Assoc Med Bras* 57(6):681-5.
- Pankau R, Partsch, CJ et al. (1994) Natural history of body mass index in Williams-Beuren Syndrome. *Am J Med Genet* 52(1): 51-4.
- Pankau R, Partsch CJ et al. (1994) Head circumference of children with Williams-Beuren syndrome. *Am J Med Genet* 52(3): 285-90.
- Partsch CJ, Pankau R et al. (1994) Hormonal regulation in children and adults with Williams-Beuren syndrome. *Am J Med Genet* 51(3): 251-7.
- Partsch CJ, Dreyer G et al. (1999) Longitudinal evaluation of growth, puberty, and bone maturation in children with Williams Syndrome. *J Pediatr* 134(1): 82-9.
- Partsch CJ, Japing I et al. (2002) Central precocious puberty in girls with Williams Syndrome. *J Pediatr* 141(3): 441-4.
- Plaks M, Argaman R et al. (2010) Social-sexual education in adolescents with behavioral neurogenetic syndromes. *Isr J Psychiatry Relat Sci.* 47(2):118-24.
- Scothorn DJ and Butler MG (1997) How common is precocious puberty in patients with Williams Syndrome? *Clin Dysmorphol* 6(1): 91-3.
- Utin GE, Alikasifoglu A et al. (2006). Central precocious puberty in a girl with Williams Syndrome: the result of treatment with GnRH analogue. *Eur J Med Genet* 49(1): 79-82.
- Yau EK, Lo IF et al. (2004) Williams-Beuren Syndrome in the Hong Kong Chinese population: retrospective study. *Hong Kong Med J* 10(1):22-7

#### Dentition

- Axelsson S, Bjornland T et al. (2003) Dental characteristics in Williams Syndrome: a clinical and radiographic evaluation. *Acta Odontol Scand* 61(3): 129-36.
- Axelsson S (2005). Variability of the cranial and dental phenotype in Williams Syndrome. *Swed Dent J Suppl*(170): 3-67.
- Habersack K, Grimaldi B et al. (2007). Orthodontic orthognathic surgical treatment of a subject with Williams Beuren syndrome a follow-up from 8 to 25 years of age. *Eur J Orthod* 29(4): 332-7.
- Hertzberg J, Nakisbendi L et al. (1994). Williams syndrome--oral presentation of 45 cases. *Pediatr Dent* 16(4): 262-7.
- Joseph C, Landru MM et al. (2008). Periodontal conditions in Williams Beuren

syndrome: a series of 8 cases. *Eur Arch Paediatr Dent* 9(3): 142-7.

- Kashyap AS, Sharma HS et al. (2000). Dental anomalies in Williams Syndrome. *Postgrad Med J* 76(901): 712.
- Moskovitz M, Brener B et al. (2005). Medical considerations in dental treatment of children with Williams syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 99(5): 573-80.
- Tarjan I, Balaton G et al. (2003) Facial and dental appearance of Williams Syndrome. *Postgrad Med J* 79(930): 241.

#### Développement, Comportement, Neurologie

- Annaz D, Hill CM et al. (2011) Characterisation of sleep problems in children with Williams Syndrome. *Res Dev Disabil.*32(1):164-9
- Atkinson J, Anker S et al. (2001). Visual and visuospatial development in young children with Williams Syndrome. *Dev Med Child Neurol* 43(5):330-7.
- Bódizs R, Gombos F et al. (2012) Sleep EEG fingerprints reveal accelerated thalamocortical oscillatory dynamics in Williams Syndrome. *Res Dev Disabil.* 33(1):153-64.
- Bohning, M., Campbell R et al. (2002). Audiovisual speech perception in Williams Syndrome. *Neuropsychologia* 40(8): 1396-406.
- Castelo-Branco M, MendesM et al. (2007) Visual phenotype in Williams-Beuren Syndrome challenges magnocellular theories explaining human neurodevelopmental visual cortical disorders. *J Clin Invest* 117(12): 3720-9.
- Cherniske EM, Carpenter TO et al. (2004). Multisystem study of 20 older adults with Williams Syndrome. *Am J Med Genet A* 131(3): 255-64.
- Cowie D, Braddick O et al. (2012). Visually guided step descent in children with Williams syndrome. *Dev Sci.*15(1):74-86.
- Davies M, Patricia H et al. (1997). Independence and adaptive behavior in adults with Williams Syndrome. *Am J Med Genet* 70(2): 188-195.
- Davies M, Udwin O et al. (1998). Adults with Williams Syndrome. Preliminary study of social, emotional and behavioural difficulties. *Br J Psychiatry* 172: 273-6
- Doherty-Sneddon G, Riby DM et al. (2012) Gaze aversion as a cognitive load management strategy in autism spectrum disorder and Williams Syndrome. *J Child Psychol Psychiatry.*53(4):420-30.
- Dykens EM (2000) Psychopathology in children with intellectual disability. *J Child Psychol Psychiatry* 41(4): 407-17.
- Dykens EM (2003). Anxiety, fears, and phobias in persons with Williams Syndrome. *Dev Neuropsychol* 23(1-2): 291-316.
- Dykens EM, and Hodapp RM (1997) Treatment Issues in Genetic Mental Retardation Syndromes. *Professional Psychology: Research and Practice* 28(3): 263-270.



- Eckert MA, Galaburda AM et al. (2006) The neurobiology of Williams Syndrome: cascading influences of visual system impairment? *Cell Mol Life Sci* 63(16): 1867-75.
  - Einfeld SL, Tong BJ et al. (1997) Behavioral and emotional disturbance in individuals with Williams Syndrome. *Am J Ment Retard* 102(1):45-53.
  - Gagliardi C, Martelli S et al. (2011) Behavioural features of Italian infants and young adults with Williams-Beuren syndrome. *J Intellect Disabil Res.*55(2):121-31
  - Gillberg C and Rasmussen P (1994). Brief report: four case histories and a literature review of Williams syndrome and autistic behavior. *J Autism Dev Disord* 24(3): 381-93.
  - Green T, Avda S et al. (2012). Phenotypic psychiatric characterization of children with Williams Syndrome and response of those with ADHD to methylphenidate treatment. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 159B(1):13-20.
  - Hocking DR, Rinehart NJ et al. (2011) Gait adaptation during obstacle crossing reveals impairments in the visual control of locomotion in Williams Syndrome. *Neuroscience* 197:320-9.
  - Jones W, Bellugi U et al. (2000) Hypersociability in Williams Syndrome. *J Cogn Neurosci* 12 Suppl 1: 30-46.
  - Karmiloff-Smith A, Broadbent H et al. (2012) Social cognition in Williams Syndrome: genotype/phenotype insights from partial deletion patients. *Front Psychol.* 3:168.
  - Leyfer OT, Woodruff-Borden J et al. (2006). Prevalence of psychiatric disorders in 4 to 16-year-olds with Williams Syndrome. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 141B(6): 615-22.
  - Mancini J, Rondan C, Livet MO, Chabrol B, Deruelle C (2006) Reconnaissance des visages chez les enfants porteurs du syndrome de Williams, *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence*,54,159-164.
  - Martens MA, Jungers MK et al. (2011) Effect of musical experience on verbal memory in Williams syndrome: evidence from a novel word learning task. *Neuropsychologia*.49(11):3093-102.
  - Mason TB, Arens R et al. (2011) Sleep in children with Williams Syndrome. *Sleep Med.* 12(9):892-7.
  - Mervis CB and Velleman SL (2011) Children with Williams Syndrome: Language, Cognitive, and Behavioral Characteristics and their Implications for Intervention. *Perspect Lang Learn Educ* 18(3):98-107.
  - Metcalfe K (1999). Williams Syndrome: an update on clinical and molecular aspects. *Arch Dis Child* 81(3): 198-200.
  - Morris CA (2010). The behavioral phenotype of Williams syndrome: A recognizable pattern of neurodevelopment. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 154C(4):427-31. Review.
  - Naylor L and Van Herwegen J (2012) The production of figurative language in typically developing children and Williams Syndrome. *Res Dev Disabil* 33(2):711-6.
  - Plesa Skwerer D, Ammerman E et al. (2011) A multimeasure approach to investigating affective appraisal of social information in Williams Syndrome. *J Neurodev Disord* 3(4):325-34.
  - Porter M and Dodd H (2011) A longitudinal study of cognitive abilities in Williams Syndrome. *Dev Neuropsychol* 36(2):255-72.
  - Riby DM and Porter MA (2010) Williams Syndrome. *Adv Child Dev Behav.*39:163-209. Review.
  - Rodgers J, Riby DM et al. (2012) Anxiety and repetitive behaviours in autism spectrum disorders and Williams Syndrome: a cross-syndrome comparison. *J Autism Dev Disord* 42(2):175-80.
  - Santos A and Deruelle C (2008). Verbal Peaks and Visual Valleys in Theory of Mind Ability in Williams Syndrome. *J Autism Dev Disord.*
  - Sarpal D, Buchsbaum BR et al. (2008). A genetic model for understanding higher order visual processing: functional interactions of the ventral visual stream in Williams Syndrome. *Cereb. Cortex* 18(10): 2402-2409.
  - Stinton C, Elison S et al. (2008) Physical and mental health of adults with Williams Syndrome. *J Intellect Disabil Res* 52(10): 813.
  - Stinton C, Tomlinson K et al. (2012) Examining reports of mental health in adults with Williams Syndrome. *Res Dev Disabil* 33(1):144-52.
  - Van der Geest JN, Lagers-van Haselen GC et al. (2005). Visual depth processing in Williams-Beuren Syndrome. *Exp Brain Res* 166(2): 200-9.
  - Van Herwegen J, Rundblad G et al. (2011) Variability and standardized test profiles in typically developing children and children with Williams Syndrome. *Br J Dev Psychol* 29(Pt 4):883-94.
  - Vicari S. (2004) Memory development and intellectual disabilities" *Acta Paediatr Suppl* 93(445): 60-3; discussion 63-4.
  - Winter M, Pankau R et al. (1996) The spectrum of ocular features in the Williams-Beuren Syndrome. *Clin Genet* 49(1): 28-31.
  - Woodruff-Borden J, Kistler DJ et al.(2010) Longitudinal course of anxiety in children and adolescents with Williams Syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 154C(2):277-90.
- Nephro-urologie, métabolisme calcique**
- Brooke BS. Bayes-Genis A et al. (2003). New insights into elastin and vascular disease. *Trends Cardiovasc Med* 13(5): 176-81.
  - Bzdúch V (1993). Hypercalcemic phase of williams syndrome. *The Journal of Pediatrics* 123(3): 496-496.
  - Cagle AP, Waguespack SG et al. (2004). Severe Infantile Hypercalcemia associated with Williams Syndrome successfully treated with intravenously administered pamidronate. *Pediatrics* 114(4): 1091-1095.

- De Ferrari ME., Colussi G et al. (1997) Type IV renal tubular acidosis and uric acid nephrolithiasis in William's syndrome--an unusual mode of renal involvement. *Nephrol Dial Transplant* 12(7): 1484-6.
  - Lurbeaa E, Cifkova R, Cruickshank JK, Dillon MJ, Ferreira I, Invitti C, Kuznetsova T, Laurent S, Mancia G, Morales-Olivas F, Rascher W, Redon J, Schaefer F, Seeman T, Stergiou G, Wühl E and Zanchetti A. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. *Journal of Hypertension* 2009, 27:1719-1742
  - Mathias RS (2000). Rickets in an infant with Williams syndrome. *Pediatr Nephrol* 14(6): 489-92.
  - McTaggart SJ, Craig J et al. (1999). Familial occurrence of idiopathic infantile hypercalcemia. *Pediatr Nephrol* 13(8): 668-71.
  - Nicholson WR and Hockey KA (1993). Williams syndrome: a clinical study of children and adults. *J Paediatr Child Health* 29(6): 468-72.
  - Oliveri B., Mastaglia SR et al. (2004). Long-term control of hypercalcaemia in an infant with williams-Beuren syndrome after a single infusion of biphosphonate (Pamidronate). *Acta Paediatr* 93(7): 1002-3.
  - Pankau R, Partsch CJ et al. (1996) Incidence and spectrum of renal abnormalities in Williams-Beuren syndrome. *Am J Med Genet* 63(1):301-4.
  - Pober BR, Lacro RV, et al. (1993). Renal findings in 40 individuals with Williams syndrome. *Am J Med Genet* 46(3): 271-4.
  - Rodd C and Goodyer P (1999). Hypercalcemia of the newborn: etiology, evaluation, and management. *Pediatr Nephrol* 13(6): 542-7.
  - Sammour ZM, Gomes CM et al. (2006) Voiding dysfunction and the Williams-Beuren syndrome: a clinical and urodynamic investigation. *J Urol* 175(4): 1472-6.
  - Sangun O, Dundar BN et al. (2011) Severe hypercalcemia associated with Williams Syndrome successfully treated with pamidronate infusion therapy. *J Pediatr Endocrinol Metab* 24(1-2):69-70.
  - Schulman SL, Zderic S et al. (1996) Increased prevalence of urinary symptoms and voiding dysfunction in Williams syndrome. *J Pediatr* 129(3): 466-9.
  - Sever P, Beevers G et al. (1993). Management guidelines in essential hypertension: report of the second working party of the British Hypertension Society. *BMJ* 306(6883): 983-7
  - Sforzini C, Milani D et al. (2002) Renal tract ultrasonography and calcium homeostasis in Williams-Beuren syndrome. *Pediatr Nephrol* 17(11):899-902.
  - Weber KT, Simpson RU, et al. (2008). Vitamin D and calcium dyshomeostasis-associated heart failure. *Heart* 94(5): 540-541.
  - Wühl E, Witte K, Soergel M, Mehls O, Schaefer F, German Working Group on Pediatric Hypertension. Distribution of 24-h ambulatory blood pressure in children: normalized reference values and role of body dimensions. *J Hypertens*. 2002 Oct;20(10):1995-2007.
- Nutrition, gastroentérologie**
- Cherniske EM, Carpenter TO et al. (2004) Multisystem study of 20 older adults with Williams Syndrome. *Am J Med Genet A* 131(3): 255-64.
  - Giannotti, A., G. Tiberio, et al. (2001). Coeliac disease in Williams Syndrome. *J Med Genet* 38(11): 767-8.
  - Lashkari A, Smith AK et al. (1999). Williams-Beuren syndrome: an update and review for the primary physician. *Clin Pediatr (Phila)* 38(4):189-208.
  - O'Reilly MF and Lancioni GE (2001) Treating food refusal in a child with Williams Syndrome using the parent as therapist in the home setting. *J Intellect Disabil Res* 45(Pt 1): 41-6.
  - Pankau R, Partsch CJ et al. (1994). Natural history of body mass index in Williams-Beuren syndrome. *Am J Med Genet* 52(1): 51-4.
  - Pober BR, Wang E et al. (2010) High prevalence of diabetes and pre-diabetes in adults with Williams Syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 154C(2):291-8.
  - Yamada H, Ishihara S et al. (2011) Two cases of diverticulitis in patients with Williams Syndrome. *Int Surg* 96(1):64-8.
- Ophthalmologie**
- Kapp ME, von Noorden GK et al. (1995). Strabismus in Williams syndrome. *Am J Ophthalmol* 119(3): 355-60.
  - Olitsky SE, Sadler LS et al. (1997) Subnormal binocular vision in the Williams Syndrome. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 34(1): 58-60.
  - Pinsard L, Touboul D et al. (2010) Keratoconus associated with Williams-Beuren syndrome: first case reports. *Ophthalmic Genet* 31(4):252-6
  - Sadler LS, Olitsky SE et al. (1996) Reduced stereoacuity in Williams Syndrome. *Am J Med Genet* 66(3): 287-8.
- Orthopédie, rhumatologie**
- Cohen DB and Quigley MR (2006). Thoracolumbar syrinx in association with Williams Syndrome. *Pediatrics* 118(2): e522-5.
  - Ferrero GB, Biamino E et al. (2007) Presenting phenotype and clinical evaluation in a cohort of 22 Williams-Beuren Syndrome patients. *Eur J Med Genet* 50(5): 327-37.
  - Kaplan P, Kirschner M et al. (1989) Contractures in patients with Williams Syndrome. *Pediatrics* 84(5): 895-899.
  - Nicholson WR and Hockey KA (1993) Williams Syndrome: a clinical study of children and adults. *J Paediatr Child Health* 29(6): 468-72.
  - Osebold WR and King HA (1994) Kyphoscoliosis in Williams Syndrome. *Spine* 19(3): 367-71
- Thyroïde**
- Bini R and Pela I (2004) New case of thyroid dysgenesis and clinical signs of

- hypothyroidism in Williams syndrome. *Am J Med Genet A* 127A(2):183-5.
- Cambiaso P, Orazi C et al. (2007) Thyroid morphology and subclinical hypothyroidism in children and adolescents with Williams Syndrome. *J Pediatr* 150(1): 62-5.
  - Cammareri V, Vignati G et al. (1999) Thyroid hemiagenesis and elevated thyrotropin levels in a child with Williams syndrome. *Am J Med Genet* 85(5): 491-4.
  - Cherniske EM, Carpenter TO et al. (2004) Multisystem study of 20 older adults with Williams Syndrome. *Am J Med Genet A* 131(3): 255-64.
  - Dimitriadou M, Christoforidis A et al. (2012). Congenital hypothyroidism as the initial presentation that led to the diagnosis of Williams Syndrome. *Gene* 494(1):102-4.
  - Selicorni A, Fratoni A et al. (2006) Thyroid anomalies in Williams Syndrome: investigation of 95 patients. *Am J Med Genet A* 140(10): 1098-101.
  - Stagi S, Bindi G et al. (2003) Thyroid hypoplasia of the left lobe in two girls affected by Williams Syndrome." *Clin Dysmorphol* 12(4): 267-8.
  - Stagi S, Bindi G et al. (2005) Thyroid function and morphology in patients affected by Williams Syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 63(4): 456-60.
  - Stagi S, Manoni C et al. (2008) Thyroid Hypoplasia as a Cause of Congenital Hypothyroidism in Williams Syndrome. *Horm Res* 70(5): 316-318.