

**Protocole National de Diagnostic et de  
Soins  
PNDS 2019**

**Microdélétion 2q37**

**Centre de Référence « Anomalies du Développement et  
Syndromes Malformatifs »**

**Caen**

Interrégion Nord-Ouest

**Centre de Référence « Anomalies du Développement et  
Syndromes Malformatifs »**

**Reims**

Filière AnDDI-Rares

**filière de santé**  
  
**maladies rares**



**AnDDI-Rares**

# SOMMAIRE

<b>Liste des abréviations</b> .....	3
<b>Synthèse à destination du médecin traitant</b> .....	7
<b>1. Introduction</b> .....	10
<b>2. Objectif du Protocole National de diagnostic et de soins</b> .....	10
<b>3. Diagnostic et évaluation initiale</b> .....	11
3.1 Objectifs.....	11
3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination).....	11
3.3 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic .....	12
3.4 Confirmation du diagnostic/ diagnostics différentiels .....	13
3.5 Evaluation de la sévérité/ extension de la maladie/ recherche de comorbidités/ évaluation du pronostic.....	14
3.6 Annonce du diagnostic et information du patient .....	16
3.7 Conseil génétique .....	16
<b>4. Prise en charge</b> .....	16
4.1 Objectifs.....	16
4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination).....	17
4.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologie et autre).....	17
4.4 Recours aux associations de patients.....	18
<b>5. Suivi : consultations et examens paracliniques (Tableau de suivi en annexe 4)</b> .....	19
<b>Annexe 1. Morphologie du visage évocatrice de la microdélétion 2q37 et brachydactylie de type E (Leroy et <i>al.</i>, 2013)</b> .....	22
<b>Annexe 2. Représentation du chromosome 2 et de la bande 2q37</b> .....	23
<b>Annexe 3. Evaluation de la douleur</b> .....	24
<b>ANNEXE 4. Tableau résumé de suivi</b> .....	33
<b>ANNEXE 5. Bilan socio-administratif à l'attention des parents</b> .....	35
<b>ANNEXE 6. Liste des participants</b> .....	38
<b>ANNEXE 7. Coordonnées du (des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) l'association(s) de patients</b> .....	39
<b>Références bibliographiques</b> .....	43

## Liste des abréviations

<b>AAH</b>	Allocation aux Adultes Handicapés
<b>ACPA</b>	Analyse Chromosomique sur Puce à ADN
<b>ADAPT</b>	Association pour l'insertion sociale et professionnelle des personnes handicapées
<b>AEEH</b>	Allocation d'Education de l'Enfant Handicapé
<b>AESH</b>	Accompagnant des Elèves en Situation de Handicap
<b>AHO</b>	Albright Hereditary Osteodystrophy / Ostéodystrophie Héritaire d'Albright
<b>AJPP</b>	Allocation Journalière de Présence Parentale
<b>AnDDi-Rares</b>	Filière de Santé Anomalies du Développement et Déficience intellectuelle de Causes Rares
<b>APAC</b>	Association de Porteurs d'Anomalies Chromosomiques
<b>AVS</b>	Auxiliaire de Vie Scolaire
<b>BDMR</b>	Brachydactyly Mental Retardation / Retard Mental-Brachydactylie
<b>BMI/IMC</b>	Body Mass Index/ Indice de Masse Corporelle
<b>CAF</b>	Caisse d'Allocations Familiales
<b>CAMSP</b>	Centre d'Action Médico-Sociale Précoce
<b>CIA</b>	Communication Inter-Auriculaire
<b>CIV</b>	Communication Inter-Ventriculaire
<b>CLIS</b>	Classe pour L'Inclusion Scolaire
<b>CMI</b>	Carte Mobilité Inclusion
<b>CMPEA</b>	Centre Médico Psychologique pour Enfants et Adolescents
<b>CMPP</b>	Centre Médico-Psycho-Pédagogique
<b>CNRD</b>	Centre National de Ressources de lutte contre la Douleur
<b>CNSA</b>	Caisse Nationale de Solidarité pour l'Autonomie
<b>CNV</b>	Copy Number Variation / variation du nombre de copies
<b>CP</b>	Cours préparatoire
<b>CPDPN</b>	Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic PréNatal
<b>CR</b>	Complément de Ressources
<b>CRA</b>	Centre Ressources Autisme

<b>CRMR</b>	Centre de Référence Maladies Rares
<b>DéfiScience</b>	Filière de Maladies Rares du Développement Cérébral et de la Déficience Intellectuelle
<b>DESS</b>	Douleur Enfant San Salvador
<b>EA</b>	Entreprise Adaptée
<b>EDAAP</b>	Evaluation de l'expression de la Douleur chez l'Adolescent et l'Adulte Polyhandicapé
<b>EDD</b>	Evaluation de l'expression de la Douleur chez les personnes Dyscommunicantes
<b>EEG</b>	Electro-encéphalogramme
<b>EN</b>	Echelle Numérique
<b>ESAT</b>	Etablissement et Service d'Aide par le Travail
<b>ESDDA</b>	Echelle Simplifiée d'évaluation de la Douleur chez les personnes Dyscommunicantes avec troubles du spectre de l'Autisme
<b>EVA</b>	Echelle Visuelle Analogique
<b>EVENDOL</b>	EVAluation ENfant DOuLeur
<b>EVS</b>	Echelle Verbale Simple
<b>FAM</b>	Foyer d'Accueil Médicalisé
<b>FISH</b>	Fluorescent In Situ Hybridization/ Hybridation <i>In Situ</i> en Fluorescence
<b>FLACC</b>	Face Legs Activity Cry Consolability/Visage Jambes Activité Pleur Consolabilité
<b>FPS-R</b>	Faces Pain Scale – Revised
<b>GED-DI</b>	Grille d'Évaluation de la Douleur - Déficience Intellectuelle
<b>GH</b>	Growth Hormone/ Hormone de croissance
<b>GNAS</b>	<i>Guanine Nucleotide binding protein Alpha stimulating activity polypeptide 1</i>
<b>HDAC4</b>	<i>Histone Désacétylase 4</i>
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>IGF1</b>	<i>Insulin-like growth factor-1</i>
<b>IME</b>	Institut Médico-Educatif
<b>IMPro</b>	Institut Médico-Professionnel
<b>IRM</b>	Imagerie par Résonance Magnétique

<b>LED</b>	Lupus Erythémateux Disséminé
<b>MAS</b>	Maison d'Accueil Spécialisée
<b>Mb</b>	Mégabase
<b>MDPH</b>	Maison Départementale des Personnes Handicapées
<b>MEOPA</b>	Mélange Equimolaire d'Oxygène et de Protoxyde d'Azote
<b>MICI</b>	Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin
<b>MIM</b>	Mendelian Inheritance in Man
<b>MLPA</b>	Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification
<b>NCBI</b>	The National Center for Biotechnology Information
<b>NGS</b>	Next-Generation Sequencing / Séquençage Nouvelle Génération
<b>ORL</b>	Oto-Rhino-Laryngologie
<b>PAL</b>	Phosphatases alcalines
<b>PER2</b>	<i>Period Circadian Regulator 2</i>
<b>PC</b>	Périmètre Crânien
<b>PCH</b>	Prestation de Compensation du Handicap
<b>PPHP</b>	Pseudo-Pseudo-Hypoparathyroïdie
<b>PPP</b>	Pediatric Pain Profile/ Profil douleur pédiatrique
<b>PNDS</b>	Protocole National de Diagnostic et de Soins
<b>PTH</b>	Parathormone
<b>q-PCR</b>	Quantitative polymerase chain reaction
<b>RGO</b>	Reflux Gastro-Œsophagien
<b>RQTH</b>	Reconnaissance de la Qualité de Travailleur Handicapé
<b>RSDAE</b>	Restriction Substantielle et Durable pour l'Accès à l'Emploi
<b>SAMSAH</b>	Service d'Accompagnement Médico-Social pour Adultes Handicapés
<b>SAVS</b>	Service d'Accompagnement à la Vie Sociale
<b>SEGPA</b>	Section d'Enseignement Général et Professionnel Adapté
<b>SESSAD</b>	Service d'Education Spéciale et de Soins à Domicile
<b>TA</b>	Tension Artérielle
<b>TED</b>	Troubles Envahissants du Développement
<b>TSA</b>	Troubles du Spectre Autistique

**TSH** Thyroid Stimulating Hormone  
**ULIS** Unité Localisée pour L'Inclusion Scolaire

# Synthèse à destination du médecin traitant

## Caractéristiques de la maladie

Le syndrome microdélétionnel 2q37 est une maladie génétique rare liée à la perte d'un fragment chromosomique terminal du bras long du chromosome 2, de taille variable. L'expression clinique est hétérogène et se caractérise principalement par :

- Un retard de développement chez l'enfant (hypotonie, retard psychomoteur, retard de langage...)
- Une déficience intellectuelle variable, présente dans la majorité des cas, d'un degré léger à modéré
- Une morphologie du visage évocatrice
- Des anomalies des extrémités dans environ la moitié des cas
- Moins fréquemment, une obésité ou une petite taille

Des malformations multisystémiques sont rapportées dans environ 30 % des cas, notamment cérébrales, cardiaques (mineures), du système uro-génital et de l'appareil digestif. Des troubles de la réfraction sont également fréquents. Une épilepsie non spécifique peut être retrouvée.

Des troubles pédiatriques du comportement (hyperactivité, troubles du spectre autistique, entre autres...) et psychiatriques à l'âge adulte sont décrits, nécessitant une prise en charge spécialisée.

## Diagnostic

Le diagnostic est génétique, confirmé par la mise en évidence d'une microdélétion chromosomique de la région 2q37, de taille variable. Cette anomalie n'est généralement pas visible sur un caryotype standard, et son diagnostic nécessite des examens spécifiques : une Hybridation In Situ Fluorescente (FISH) de l'extrémité du chromosome 2, une Analyse Chromosomique sur Puce à ADN (ACPA) ou une analyse par Amplification Multiplex de sondes dépendant d'une Ligation (MLPA). L'annonce diagnostique doit faire partie du processus de prise en charge globale multidisciplinaire.

## Prise en charge et surveillance

A ce jour, aucun traitement curatif ne peut être proposé.

Les malformations organiques doivent être dépistées au moment du diagnostic et prises en charge par des équipes médicales averties. La primo-évaluation et la surveillance neuro-psychomotrice ainsi que le dépistage de signes épileptiques sont recommandés. Le patient doit être orienté vers un neuropédiatre ou un neurologue en cas de besoin. La surveillance de la courbe staturo-pondérale est conseillée avec la recherche de troubles thyroïdiens et de déficit en hormone de croissance. Un suivi orthopédique et ophtalmologique est nécessaire. Les troubles du sommeil doivent être recherchés et traités si besoin.

La prise en charge éducative des enfants doit se faire dans un cadre multidisciplinaire associant pédiatres (pédiatre généraliste, neuropédiatre), psychomotricien, masseur-kinésithérapeute, orthophoniste, diététicien et psychologue. Une évaluation neuropsychologique est indispensable pour pouvoir bien orienter la prise en charge personnalisée des troubles des

apprentissages, ainsi que des troubles comportementaux et psychiatriques qui sont fréquents. Le passage à l'âge adulte nécessite une attention particulière concernant l'insertion socio-professionnelle.

Une surveillance par le médecin généraliste permettra le dépistage de la survenue éventuelle de maladies auto-immunes (Lupus Erythémateux Disséminé (LED), Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI)) et d'orienter le patient vers une prise en charge spécialisée.

Un suivi adapté en lien avec le centre de Référence ou de Compétence Maladies Rares de la filière AnDDI-Rares ou DéfiScience est recommandé de la naissance jusqu'à 5 ans de façon rapprochée, annuel jusqu'à 15 ans puis tous les deux ans jusqu'à 25 ans et enfin tous les 3 ans à l'âge adulte en dehors de situations d'urgence.

## Rôles du médecin généraliste

### ➤ *Dépistage*

- Adresser le patient, enfant ou adulte, présentant des signes évocateurs d'un syndrome microdélétionnel 2q37 à un service pédiatrique ou un spécialiste de l'adulte (neurologue, psychiatre...) puis l'orienter vers un centre de Référence ou de Compétence Maladies Rares de la filière AnDDI-Rares ou DéfiScience, pour confirmer le diagnostic (<http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/maladies-rares/article/l-offre-de-soins>),

- S'assurer qu'une consultation de conseil génétique a bien été effectuée, expliquant les risques de récurrence éventuels pour les prochaines grossesses dans la famille.

### ➤ *Suivi et surveillance des enfants et adultes*

- Assurer la coordination des soins médicaux et paramédicaux de proximité, en relais du Centre de Référence ou de Compétence comme mentionné ci-dessus,

- Veiller à ce que le suivi du patient soit réalisé par une équipe référente et par des spécialistes adaptés à l'âge du patient, selon les recommandations du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS),

- Assurer la recherche et la surveillance éventuelle des complications de la maladie en coordination avec les équipes référentes,

- Prendre en charge les événements intercurrents (maladies infectieuses, modifications du comportement, adaptations médicamenteuses) et le suivi des recommandations de prévention de santé publique (vaccinations, dépistages...),

- Accompagner le patient et son entourage sur le plan psychologique et médico-social.

Le syndrome microdélétionnel 2q37 justifie la demande d'une inscription en affection longue durée (en fonction du tableau clinique du patient) et la constitution d'un dossier auprès de la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH).

## Informations complémentaires - contacts utiles

- *Centre de Référence Maladies Rares coordinateur du PNDS*

Centre de Référence Maladies Rares « Anomalies du développement et Syndromes Malformatifs » de Caen, Filière de santé AnDDI-Rares

Service de génétique clinique

Dr COLSON Cindy

Dr GRUCHY Nicolas

Dr GERARD Marion

CHU Caen, Hôpital Clémenceau,

Avenue Georges Clémenceau

14033 CAEN cedex 9

Téléphone : +33 (0)2 31 27 25 69 Fax : +33 (0)2 31 27 24 57

Courriel : [genetique-consult@chu-caen.fr](mailto:genetique-consult@chu-caen.fr)

[colson-c@chu-caen.fr](mailto:colson-c@chu-caen.fr); [gruchy-n@chu-caen.fr](mailto:gruchy-n@chu-caen.fr); [gerard-m@chu-caen.fr](mailto:gerard-m@chu-caen.fr);

# PNDS

## Microdélétion 2q37

### 1. Introduction

Le syndrome microdélétionnel 2q37, aussi appelé syndrome d'Ostéodystrophie Héritaire d'Albright-like (AHO-like) ou syndrome retard mental-brachydactylie (BDMR) (MIM 60043), est lié à la perte d'un fragment chromosomique terminal au niveau du bras long de l'un des deux chromosomes 2, de taille variable. Cette bande 2q37 peut être divisée en 3 sous-bandes : 2q37.1, 2q37.2 et 2q37.3. Ces microdélétions peuvent être pures ou associées à d'autres remaniements, notamment en cas de translocation parentale. Au moins 197 gènes sont localisés en 2q37 (230.7-243.2 Mb ; hg19 NCBI map viewer <http://ncbi.nlm.nih.gov/mapview/>). Parmi eux, 11 sont décrits comme jouant un rôle potentiel dans le phénotype de la microdélétion 2q37, sans connaître leur implication exacte (Felder *et al.*, 2009 ; Kitsiou-Tzeli *et al.*, 2007 ; Mazzone *et al.*, 2012 ; Williams *et al.*, 2010 ; Wassink *et al.*, 2005). Le plus connu est le gène *HDAC4* (MIM 605314) codant une histone désacétylase de classe II ubiquitaire entraînant une répression transcriptionnelle. En effet, *HDAC4* a un rôle critique dans l'ostéogénèse et la chondrogénèse ainsi que dans la survie neuronale, expliquant son implication dans l'association clinique brachymétopie et déficience intellectuelle (Williams *et al.*, 2010).

C'est une maladie rare dont l'incidence est estimée à moins de 1/10 000 selon Orphanet et plus de 115 cas ont été rapportés.

Une personne porteuse de la délétion peut la transmettre à sa descendance avec une probabilité de un sur deux. Cette délétion est accidentelle ou *de novo* chez 75% des personnes. Elle est donc retrouvée chez l'un des parents dans 25% des cas.

La microdélétion 2q37 est une anomalie du développement dont l'expression clinique est variable et qui se caractérise souvent au 1<sup>er</sup> plan par un retard de développement chez l'enfant et une déficience intellectuelle avec la possibilité de manifestations psychologiques ou psychiatriques chez l'adulte (Leroy *et al.*, 2013). Elle peut être associée à des anomalies physiques entraînant des atteintes fonctionnelles affectant la santé et la qualité de vie à tous les âges.

### 2. Objectif du Protocole National de diagnostic et de soins

L'objectif de ce PNDS a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de cette maladie rare sur l'ensemble du territoire.

Le PNDS est un outil auquel le médecin peut se référer pour la prise en charge de la maladie considérée, notamment au moment d'établir un diagnostic conjointement avec le médecin conseil et le patient.

L'élaboration de cette recommandation de bonne pratique est sous la responsabilité de la Haute Autorité de Santé (HAS), en lien avec la filière de santé Anomalies du développement avec ou sans déficience intellectuelle de causes rares (AnDDI-Rares) et avec l'ensemble des autres disciplines concernées (médecine générale, génétique, neurologie, diététique, orthophonie, psychologie...). Les associations de patients ont été associées à ce travail, afin de bien prendre en compte leur ressenti et les problèmes auxquels les patients sont confrontés.

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 de la filière (<http://anddi- rares.org/>).

Seuls les articles pertinents avec un niveau de preuve suffisant par thématique ont été pris en compte pour la rédaction du premier texte soumis à l'expertise du groupe multidisciplinaire.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités, 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. Ce protocole reflète cependant la structure essentielle de prise en charge d'une personne atteinte de la microdélétion 2q37 et sera mis à jour en fonction de la validation de données nouvelles.

### 3. Diagnostic et évaluation initiale

#### 3.1 Objectifs

- Détecter les premières manifestations de la maladie
- Eviter l'errance diagnostique et limiter la multiplicité des examens
- Poser un diagnostic certain
- Etablir un bilan des comorbidités
- Evaluer la sévérité de l'atteinte
- Mettre en place un plan thérapeutique personnalisé
- Délivrer au patient et à la famille les informations nécessaires à la compréhension de la maladie
- Offrir un conseil génétique éclairé (risque de récurrence, risque pour la descendance)
- Accompagner le patient et la famille sur le plan social et psychologique

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

Les professionnels impliqués dans la démarche diagnostique interviennent à différents niveaux, du médecin traitant aux spécialistes d'organe et toutes les professions paramédicales.

### ➤ *Période anténatale*

Les professionnels, tels que gynécologues-obstétriciens, sages-femmes, généticiens, conseillers en génétique, pédiatres, chirurgiens et spécialistes d'organe, psychologues etc... peuvent intervenir dans la prise en charge en période anténatale en relation avec les Centres Pluridisciplinaires de Diagnostic Prénatal (CPDPN).

### ➤ *Après la naissance*

De nombreuses spécialités médicales peuvent être impliquées dans le diagnostic et le suivi de l'enfant ou de l'adulte : médecin généraliste, pédiatre, généticien clinicien, cardiologue, ORL, néphrologue, endocrinologue, ophtalmologiste, rhumatologue, radiologue, psychiatre etc...

Le personnel non médical intervient également dans la prise en charge du patient : psychomotricien, masseur-kinésithérapeute, orthophoniste, audioprothésiste, ergothérapeute, orthoptiste, psychologue, neuropsychologue, assistant social, éducateur, enseignant etc...

Il est également nécessaire de veiller à l'insertion scolaire et socio-professionnelle, et aux aides sociales en transmettant toutes les données utiles à la Maison départementale des Personnes Handicapées (MDPH).

## 3.3 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic

Aux différents âges de la vie, le diagnostic peut être suspecté.

- Dans l'enfance, on peut évoquer le diagnostic en cas de :
  - retard de développement (hypotonie, retard moteur, retard de langage...)
  - déficit intellectuel
  - brachydactylie de type E (annexe 1)
  - troubles du comportement (hyperactivité, troubles du spectre autistique)
  - morphologie du visage évocatrice : front haut, sourcils épais, arqués, racine du nez plate, joues pleines, columelle proéminente, lèvre supérieure fine, cheveux clairsemés (annexe 1)
  - retard statural
  - obésité

De façon moins fréquente peuvent être retrouvés :

- une épilepsie,
  - des malformations cérébrales, cardiaques, du tractus génito-urinaire, de l'appareil digestif et des troubles de réfraction.
- Chez l'adolescent ou l'adulte, il peut être évoqué lors d'une consultation de génétique pour déficience intellectuelle. L'association d'une petite taille, d'une obésité, d'une brachydactylie de type E et d'une morphologie évocatrice du visage, notamment la forme du nez (annexe 1) font suspecter le diagnostic.

- La généralisation de l'ACPA peut permettre de poser le diagnostic lorsque cet examen est demandé pour un patient présentant une déficience intellectuelle et/ou des troubles du comportement isolés, 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. L'indication de l'ACPA en prénatal en cas de signes d'appel échographiques devrait augmenter cette circonstance de diagnostic. Si un couple fait une demande d'interruption médicale de grossesse suite à ce diagnostic en prénatal, la décision de son acceptation est discutée au Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal à qui est faite la demande.

### 3.4 Confirmation du diagnostic/ diagnostics différentiels

#### Confirmation du diagnostic

Les analyses chromosomiques permettront de confirmer le diagnostic suspecté cliniquement. Plusieurs analyses sont disponibles afin d'aboutir au diagnostic :

- Caryotype et FISH avec une sonde locus-spécifique 2q37. Cette dernière permet de mettre en évidence un défaut d'hybridation de la sonde au niveau de la partie terminale du bras long d'un chromosome 2. Ces techniques de cytogénétique conventionnelle et moléculaire permettent une analyse de la mécanique chromosomique : délétion pure ou associée à un autre remaniement chromosomique
- ACPA : cette technique d'analyse pangénomique permettra de mettre en évidence la délétion, de voir si elle est pure, et d'en déterminer les points de cassure
- PCR quantitative (q-PCR) : cette technique moléculaire ciblée permet d'identifier une éventuelle délétion, par l'utilisation d'amorces spécifiques de cette région.
- MLPA : technique moléculaire, permettant là aussi, en utilisant des sondes spécifiques, de détecter d'éventuels réarrangements (délétion/duplication)
- Par la suite, les analyses de séquençage haut débit (NGS) permettront une analyse des variations du nombre de copies (CNVs) et la mise en évidence d'une microdélétion 2q37

La région 2q37 comprend 3 sous-bandes : de la plus proximale à la plus distale : 2q37.1, 2q37.2 et 2q37.3. Il existe une grande hétérogénéité en terme de taille de délétion, de 2 à 9 Mb (annexe 2).

La corrélation génotype-phénotype est difficile à établir, les points de cassure n'étant pas récurrents.

Les anomalies du tractus urinaire et cérébrales semblent être observées préférentiellement chez les patients ayant une délétion proximale en 2q37.1.

Le surpoids ou l'obésité sont rapportés chez les patients présentant les délétions les plus larges (2q37.1) (Leroy *et al.*, 2013).

Les gènes *PER2* et *HDAC4* situés en 2q37.3 sont le plus souvent dans la région critique du syndrome de microdélétion 2q37. L'haploinsuffisance d'*HDAC4* est impliquée dans les

anomalies morphologiques (brachydactylie, particularités faciales), les troubles staturo-pondéraux et les troubles neuro-comportementaux.

Attention, la région 2q37.3 du bras long du chromosome 2 se termine par une région subtélomérique, polymorphe, la région 2qtel, dont les remaniements (délétion ou duplication) ne sont pas pathogènes.

## Diagnostics différentiels

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 2q37), alors que le tableau clinique est évocateur, une réévaluation clinique est nécessaire afin de poursuivre les investigations génétiques étiologiques. Le séquençage du gène *HDAC4* est indiqué en première intention en cas de tableau clinique similaire.

L'association brachydactylie et obésité peut également faire suggérer une anomalie du gène *GNAS*, à type d'ostéodystrophie héréditaire d'Albright (AHO) ou pseudo-hypoparathyroïdie, ou bien de pseudo-pseudo-hypoparathyroïdie (PPHP). Ces diagnostics différentiels sont éliminés par des concentrations normales de calcium, phosphore, et parathormone et par l'étude du locus *GNAS* :

- séquençage et MLPA
- étude de méthylation

L'association d'un retard de développement, d'une obésité, d'une hypotonie axiale peut faire évoquer un syndrome de Prader-Willi (anomalie de méthylation en 15q11 associée ou non à une microdélétion dans cette même région sur l'allèle paternel).

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

Lors de la découverte d'une microdélétion 2q37 chez un patient, il importe de faire une évaluation de la sévérité par le bilan des anomalies qui ont déjà été rapportées dans la littérature :

- **interrogatoire :**
  - évaluation du développement,
  - recherche de troubles du comportement alimentaire,
  - recherche de troubles digestifs (Reflux Gastro-Œsophagien (RGO), trouble du transit, recherche de signe évocateurs de Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI))
  - recherche de signes évocateurs de Maladies auto-immunes notamment LED à l'âge adulte
  - évaluation de l'intégration scolaire et de l'orientation professionnelle envisagée puis évaluation de l'intégration sociale et professionnelle à l'âge adulte

- **examen clinique :**

- examen général,
  - examen neurologique et en fonction de l'âge au diagnostic, évaluation : des apprentissages, neuropsychologique, comportementale, de la sociabilité et de l'état psychique,
  - croissance staturo-pondérale (petite taille, anomalie pondérale et ses comorbidités) et évaluation de l'état nutritionnel,
  - examen squelettique (statique rachidienne et du pied, hyperlaxité, recherche d'anomalies des extrémités : brachydactylie de type E, clinodactylie),
  - particularités faciales: implantation basse des cheveux, bosses frontales, sourcils fins et arqués, fentes palpébrales étroites, aspect en V de la pointe nasale, ailes du nez hypoplasiques, philtrum lisse, lèvre supérieure fine, menton large et carré mais aussi rétrognatisme avec fente vélopalatine ou séquence de Pierre-Robin, joues pleines, oreilles bas-implantées
- en cas de suspicion de troubles du spectre autistique, une évaluation dans un Centre d'Action Médico-Sociale Précoce (CAMSP) (0 à 6 ans), ou dans un Centre Medico Psychologique est indiquée ou en Centre Ressources Autisme (CRA) en cas de situation complexe.
- avis cardio-pédiatrique spécialisé : des Communication Inter-Auriculaire (CIA)/ Communication Inter-Ventriculaire (CIV) ont été décrites
- avis ophtalmologique : trouble de la réfraction, strabisme, microphthalmie
- avis ORL : déficit auditif, trachéolaryngomalacie, fente vélopalatine, otites à répétition, syndrome d'apnées/hypopnées du sommeil
- avis odontologique : malposition dentaire, anomalie du nombre de dents

**Examen complémentaires :** échographie rénale et des voies urinaires (recherche d'anomalies congénitales du développement rénal et des voies urinaires), radiographie des extrémités, du bassin et du rachis (recherche de brachymétacarpie/brachymétatarsie, anomalie des hanches, trouble de la statique rachidienne), IRM cérébrale (>50% d'anomalies non spécifiques), électroencéphalogramme (EEG) et polysomnographie en cas de signe d'appel

**Bilan biologique orienté et adapté selon le contexte :** calcium, phosphore, PTH, vitamine D 25-OH, albumine, CRP, PAL, TSH (IgF1, test stimulation GH à la recherche d'un déficit en hormone de croissance)

➤ *Estimation de la gravité*

L'objectif est d'évaluer les complications pour guider la prise en charge. Un examen clinique régulier avec interrogatoire avisé sur le modèle de l'évaluation initiale permettra la recherche de ces complications. A l'âge adulte, une évaluation neuropsychologique et/ou psychiatrique est indiquée.

### 3.6 Annonce du diagnostic et information du patient

La consultation d'annonce, dédiée et suffisamment longue, peut être multidisciplinaire comprenant *a minima* le médecin prescripteur et un généticien. Ils peuvent être accompagnés d'un psychologue. La présence des deux parents est optimale en cas de diagnostic chez l'enfant.

Elle doit expliquer :

- le diagnostic de la microdélétion 2q37, avec ses bornes, et le retentissement attendu
- la nécessité d'une prise en charge médicale et paramédicale adaptée
- le dépistage des complications éventuelles
- l'information sur l'existence des associations de patients

### 3.7 Conseil génétique

La consultation de génétique est indispensable en cas de diagnostic de délétion 2q37. En théorie, un individu atteint aura 50% de risque de transmettre la délétion 2q37 à chacun de ses enfants.

Si une grossesse est en cours, le conseil génétique est urgent. Il convient de vérifier sur les prélèvements sanguins parentaux l'absence de remaniement chromosomique impliquant la région 2q37.

Si les résultats sont en faveur d'une survenue *de novo*, le risque de récurrence est très faible évalué à 1%, lié au risque de mosaïcisme germlinal (présence de plusieurs gamètes remaniés chez l'un des parents).

Un diagnostic prénatal sur cellules fœtales (réalisé à partir d'une biopsie de villosités choriales ou d'une amniocentèse en fonction du terme de la grossesse) pourra être proposé.

## 4. Prise en charge

### 4.1 Objectifs

- suivi et traitement des malformations organiques (cardiaque et rénale)
- suivi et traitement des troubles digestifs
- suivi sensoriel (ORL et ophtalmologique) et réponses thérapeutiques
- suivi orthopédique/rhumatologique et prise en charge adaptée de la douleur si besoin
- suivi endocrinien (hypothyroïdie, croissance staturo-pondérale avec surveillance pondérale et recherche de déficit en hormone de croissance, anomalie pubertaire) et adaptation thérapeutique
- suivi nutritionnel si besoin
- suivi neuropsychologique et/ou psychiatrique et adaptation thérapeutique
- recherche d'épilepsie et traitement si besoin
- recherche de troubles du sommeil
- 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 du patient repose sur une coopération pluridisciplinaire, coordonnée par l'un des médecins du centre de Référence ou de Compétence. Elle concerne de nombreux professionnels en ville et à l'hôpital qui travaillent conjointement avec le médecin traitant ou le pédiatre.

#### 4.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologie et autre)

A ce jour, aucun traitement curatif ne peut être proposé.

**Cardiologie** : des cardiopathies congénitales ne sont pas exceptionnelles et justifient généralement une surveillance simple. Rarement, elles peuvent nécessiter de traitements chirurgicaux ou percutanés.

**Gastro-entérologie** : le traitement du reflux gastro-œsophagien et des troubles du transit (diarrhée, constipation) chez l'enfant et l'adulte est symptomatique. Il faut toujours éliminer une cause organique en amont (malrotation intestinale, intolérance alimentaire, MICI).

**Rénal et des voies urinaires** : à adapter selon le type de malformation (pas de spécificité de prise en charge liée à la maladie)

**Endocrinologie** : en cas d'hypothyroïdie, de retard de croissance ou d'anomalie de puberté : prise en charge pédiatrique classique.

**Nutrition** : une alimentation équilibrée et riche en fibres, une activité physique adaptée associée à une prise en charge psychologique permettent de lutter contre les troubles pondéraux. Le déficit pondéral ou l'obésité sont pris en charge de façon classique. Une aide par un médecin nutritionniste ou une diététicienne peut être conseillée. Une chirurgie bariatrique peut être envisagée en cas d'obésité morbide si les critères sont remplis et en l'absence de contre-indications.

**Ophtalmologie** : troubles de la réfraction : verres correcteurs ; strabisme : Cache d'un œil, +/- chirurgie ; mesure du globe oculaire (recherche de microphthalmie)

**ORL** : otite séreuse : drains trans-tympaniques ; fente orale : chirurgie ; surdité : appareillage ; syndrome d'apnées/hypopnées du sommeil : appareillage.

**Odontologie** : conseils de bonne hygiène dentaire, suivi régulier et prise en charge habituelle. En cas d'anomalie de nombre de dents et de malocclusion, un avis spécialisé est recommandé. L'examen dentaire, difficile à réaliser chez ces patients déficients et anxieux, peut être réalisé sous MEOPA en l'absence de contre-indication, dans des structures adaptées aux personnes porteuses de handicap.

**Retard de développement et difficultés d'apprentissage** : prise en charge précoce, programmes d'éducation spécialisée et les principes de la tâche orientée privilégiés (tâche signifiante, s'appuyant sur un engagement actif et volontaire de l'enfant, dans un environnement

favorable, avec des leviers motivationnels identifiés, et une progression/répétition des situations motrices proposées), comportant orthophonie, kinésithérapie, psychomotricité, ergothérapie, intégration « sensorielle » spécifique. La maîtrise des compétences de base (hygiène, habillage) et l'apprentissage d'outils d'expression adaptés favorisent le bien-être ultérieur de l'adulte et doivent être encouragés.

**Epilepsie :** prise en charge classique, adaptée à l'âge après avis neurologique.

**Troubles du comportement :** des évaluations neuropsychologiques +/- psychiatriques permettent une prise en charge individuelle. Une thérapie comportementale et des médicaments psychotropes sont souvent nécessaires pour les troubles du comportement, surtout en cas de déficit de l'attention ou de troubles anxieux. Les techniques de relaxation peuvent aider au bien-être du patient.

**Orthopédique :** la statique du rachis et des pieds ainsi que l'hyperlaxité doivent être évaluées de façon régulière avec un bilan du retentissement fonctionnel et des éventuelles répercussions posturales. Certains troubles de la statique du pied nécessitent des orthèses. Il n'y a pas de spécificité de prise en charge liée à la maladie. Une kinésithérapie à dominante proprioceptive et des vêtements compressifs peuvent s'avérer nécessaires en cas d'hyperlaxité pathologique invalidante. Les professionnels doivent être vigilants à détecter une éventuelle douleur en utilisant une échelle adaptée à l'âge et à l'état cognitif du patient. Ces échelles sont présentées en annexe 3. Il est également possible de se référer au site pédiadol pour la pédiatrie ([www.pediadol.org](http://www.pediadol.org)) ou à celui du CNRD (Centre National de Ressources de lutte contre la Douleur – [www.cnrdr.fr](http://www.cnrdr.fr)). En cas de doute, une évaluation par des professionnels d'une structure spécialisée dans la prise en charge de la douleur peut être utile. La liste des consultations douleur chronique et des centres d'évaluation et de traitement de la douleur est disponible sur le site du ministère de la santé (<https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/douleur/les-structures-specialisees-douleur-chronique/article/les-structures-specialisees-douleur-chronique-sdc>).

#### 4.4 Recours aux associations de patients

Il n'existe pas d'association de malades spécifique pour le syndrome microdélétionnel 2q37 en France et dans les pays francophones à ce jour. Les familles peuvent se rapprocher d'associations plus généralistes comme :

- VALENTIN A.P.A.C. (Association de Porteurs d'Anomalies Chromosomiques) - <http://www.valentin-apac.org/>.
- Alliance Maladies Rares - [www.alliance-maladies-rares.org](http://www.alliance-maladies-rares.org).
- Des sites gratuits à visée informative sont également à disposition comme le site en français orphanet (<http://www.orpha.net>) ou le site en anglais GeneReviews (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1158/>).

## 5. Suivi : consultations et examens paracliniques (Tableau de suivi en annexe 4)

### ➤ Suivi enfant

#### De 0 à 15 ans

- suivi clinique mensuel jusqu'à 9 mois puis tous les 3 mois jusqu'à 2 ans puis annuel jusqu'à 15 ans. Surveillance des paramètres de croissance : mesure à chaque consultation des poids, taille, PC. En cas de trouble de croissance ou anomalie pubertaire : avis endocrinopédiatrique.
- développement psychomoteur

De 0 à l'âge pré scolaire (2-6 ans) : Evaluer le retard psychomoteur. En fonction des difficultés identifiées, instaurer une prise en charge en kinésithérapie notamment en cas d'hypotonie ou de retard des acquisitions et prévoir une prise en charge éducative : psychomotricité et orthophonie le plus souvent. S'aider de structures type CAMSP qui permettent 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 auxiliaire de vie scolaire et aides paramédicales (orthophonie, psychomotricité, ergothérapie...) et éducatives. Scolarisation en Unité Localisée pour L'Inclusion Scolaire (ULIS), en classe de Sections d'Enseignement Général et Professionnel Adapté (SEGPA) ou en Institut Médico-Educatif (IME) selon le niveau de l'enfant. Les aides éducatives peuvent être regroupées au sein de certaines structures : Centre Médico Psychologique pour Enfants et Adolescents (CMPEA), Centres Médico-Psycho-Pédagogiques (CMPP), Services d'Education Spéciale et de Soins à Domicile (SESSAD). L'orientation est notifiée par la MDPH en concertation avec les parents, équipes scolaires et éducatives.

- comportement : à évaluer précocement et régulièrement ainsi que les difficultés familiales à gérer ces troubles ; prise en charge psychologique et avis psychiatrique pour éventuelle aide médicamenteuse.
- digestif : recherche de reflux gastro-œsophagien, troubles du transit (traiter une constipation si présente, pour le confort et en prévention de la diverticulose ; recherche d'intolérance alimentaire notamment de maladie cœliaque, en cas de signes d'appel ; recherche de signes évocateurs de maladie inflammatoire chronique intestinale et la traiter)
- dépistage cyphose/lordose/scoliose et hyperlaxité par un examen clinique annuel ; radiographies du rachis, du bassin et avis orthopédique si anomalies
- échographie rénale et des voies urinaires au moment du diagnostic quel que soit l'âge, suivi par spécialiste si besoin.
- bilan cardiaque complet au diagnostic quel que soit l'âge, puis surveillance par examen cardiaque au rythme approprié à la cardiopathie si elle est avérée, à assurer par un cardiologue.

- bilan ophtalmologique entre 6 et 12 mois puis 24-32 mois puis entre 6 et 10 ans si examen ophtalmologique initial normal.
- bilan ORL : à la naissance/au diagnostic à la recherche d'une fente vélopalatine, vérifier l'audition à 18 mois, dépistage d'otite séreuse, dépistage du syndrome d'apnées/hypopnées du sommeil en cas de signes évocateurs.
- surveillance dentaire : conseils de bonne hygiène dentaire, suivi régulier et prise en charge habituelle. En cas d'anomalie de nombre de dents et de malocclusion, un avis spécialisé est recommandé. L'examen dentaire, difficile à pratiquer chez ces patients déficients et anxieux, peut être réalisé dans des structures adaptées aux personnes porteuses de handicap type Handident avec anesthésie (sous MEOPA en l'absence de contre-indication) si besoin.
- une alimentation équilibrée et riche en fibres associée à une activité physique régulière adaptée sont recommandées et aident à lutter contre les troubles du comportement et l'excès de poids. Une aide par un médecin nutritionniste ou une diététicienne peut être conseillée.
- les vaccins doivent être à jour.
- supplémentation en vitamine D suivant les recommandations actuelles
- bilan biologique au moment du diagnostic : calcium, phosphore, PTH, vitamine D 1,25-OH et 25-OH, PAL, albumine, ionogramme sanguin et créatinine et sur signe d'appel : IgF1, test stimulation GH à la recherche d'un déficit en hormone de croissance. Si anomalie, un avis endocrinologique est recommandé.
- bilan thyroïdien : vérifier que le dépistage systématique néonatal de l'hypothyroïdie a été fait. Refaire un dosage de TSH en cas de signes d'appel.

#### ➤ Suivi adolescent/adulte

La mise en place de consultations de suivi permettra de répondre aux questions évolutives et personnalisées du jeune patient, puis de l'adulte.

Le passage de l'adolescence à l'âge adulte est une période de transition délicate, pouvant s'avérer complexe, tant sur le plan médical que paramédical, mais aussi sur le plan éducatif et socio-professionnel.

### **Suivi des adolescents, de 15 ans à 18 ans**

Suivi annuel jusqu'à 15 ans et puis tous les deux ans de 15 à 18 ans

- paramètres statur pondéraux (BMI) et PC
- comportement : à évaluer régulièrement ainsi que les difficultés familiales à gérer ces troubles ; prise en charge psychologique et avis psychiatrique pour éventuelle aide médicamenteuse, soutien psychologique à proposer
- surveillance orthopédique (statique rachidienne, malposition des pieds)
- surveillance dentaire : conseils de bonne hygiène dentaire, suivi régulier et prise en charge habituelle. En cas d'anomalie de nombre de dents et de malocclusion, un avis spécialisé est recommandé. L'examen dentaire, difficile à pratiquer chez ces patients déficients et anxieux, peut être réalisé dans des structures adaptées aux personnes

porteuses de handicap type Handident avec anesthésie (sous MEOPA en l'absence de contre-indication) si besoin.

- surveillance ORL : dépistage de déficit auditif et d'otites séreuses
- une activité physique régulière adaptée est recommandée
- conseils diététiques adaptés si besoin
- bilan thyroïdien en fonction des signes cliniques
- les vaccins doivent être à jour
- surveillance pubertaire ; après la puberté, aborder la contraception et le conseil génétique pour la descendance
- vitamine D (recommandée à l'adolescence)

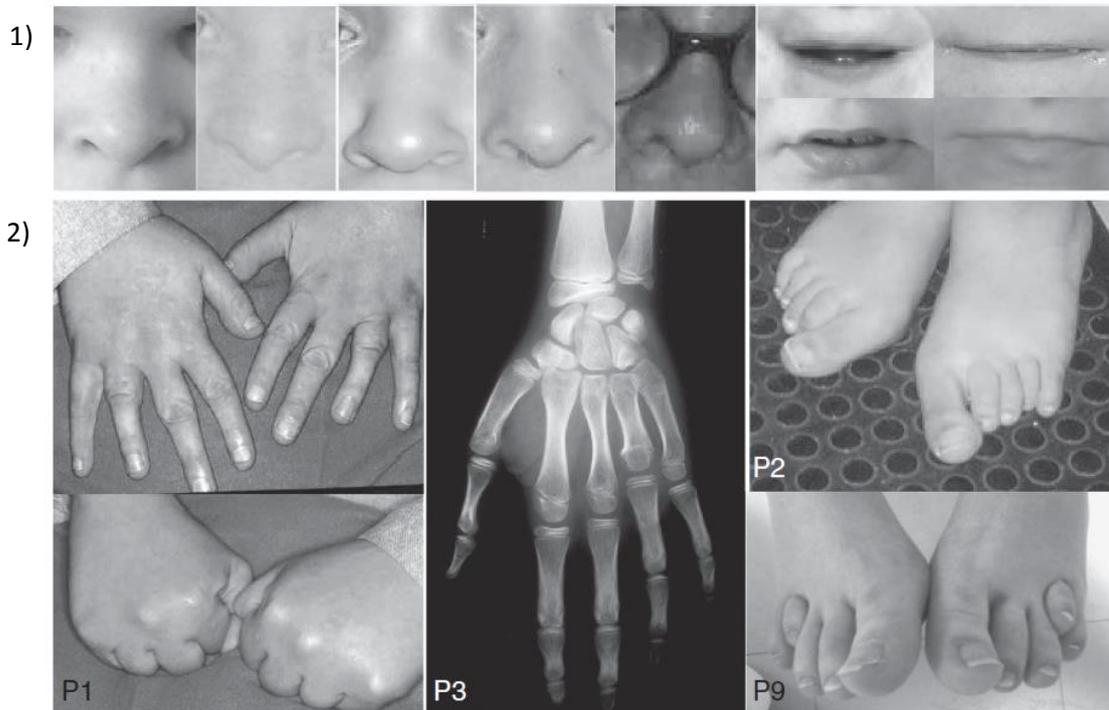
### **Suivi à l'âge adulte**

Surveillance identique à celle indiquée chez les adolescents, mais avec un rythme ajusté tous les 2 ans jusqu'à 25 ans puis tous les 3 ans.

Une évaluation avec l'aide d'une assistante sociale de l'insertion socio-professionnelle est recommandée (annexe 5)

- bilan de compétences pour l'accès à l'emploi
- orientation vers la recherche d'emploi adapté, dossier MDPH, mission locale, ADAPT, cap emploi
- consultation d'une assistante sociale pour les démarches de reconnaissance du handicap
- évaluation psychologique, du fait du risque de troubles psychiatriques tardifs
- dépistage des maladies auto-immunes, LED, MICI, à l'interrogatoire
- évaluation de l'épuisement des aidants familiaux, soutien social et psychologique à mettre en place si besoin

## Annexe 1. Morphologie du visage évocatrice de la microdélétion 2q37 et brachydactylie de type E (Leroy et al., 2013)



1) La forme du nez est spécifique avec une pointe nasale en V et des ailes du nez hypoplasiques associée à un philtrum lisse et une lèvre supérieure fine.

2) Photographies et radiographies des mains et des pieds des patients (P1, P3, P2 et P9), montrant une brachydactylie de type E affectant le quatrième rayon (P1, P2 et P3) et les deuxième, troisième, quatrième et cinquième rayons (P9).

La brachydactylie de type E est caractérisée par le raccourcissement de tous les métacarpiens, souvent plus marquée dans les rayons 4 et 5, et possiblement associée à des anomalies de la taille des phalanges. Les métatarsiens peuvent être également courts, de façon inconstante.



## Annexe 3. Evaluation de la douleur

Une évaluation de la douleur permet :

- D'objectiver un phénomène subjectif pour lequel il n'existe pas de marqueurs spécifiques,
- D'établir l'existence ou non d'une douleur, d'en apprécier l'intensité, la localisation et le type,
- D'évaluer l'efficacité d'un traitement antalgique et de l'adapter au besoin.

Evaluer la douleur fait partie intégrante de l'évaluation clinique d'un patient. Tout soignant (médecin et paramédicaux, mais aussi le personnel éducatif dans les structures d'accueil des personnes en situation de handicap) peut évaluer la douleur.

Il n'existe pas d'échelles spécifiques pour les patients porteurs d'une microdélétion 2q37. La douleur doit être évaluée par une échelle validée, adaptée à l'âge et aux capacités cognitives du patient, ainsi qu'au contexte. L'auto-évaluation (évaluation par le patient lui-même) est privilégiée lorsqu'elle est possible. L'hétéro-évaluation (évaluation par un ou plusieurs observateurs) est réalisée si le patient est dans l'incapacité de s'évaluer (jeune enfant < 4 ans, patient polyhandicapé ou non communicant).

L'échelle utilisée lors de la première cotation est l'échelle de référence pour les évaluations suivantes, sauf si ce moyen ne paraît pas adapté.

### 1. Echelles d'auto-évaluation :

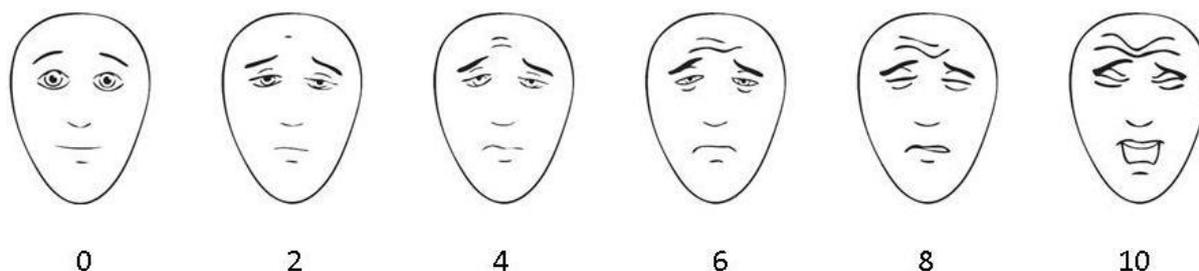
C'est l'âge du patient et son développement cognitif qui guident le choix, mais aussi ses préférences. Il faut employer un outil qu'il comprend. Entre 4 et 6 ans (parfois également chez l'enfant plus grand ou l'adulte atteint de déficience intellectuelle), on utilise conjointement 2 outils d'auto-évaluation pour tester les capacités d'évaluation.

- **A partir de 4 ans**, on peut utiliser :

- Echelle des 6 visages : FPS-R (Faces Pain Scale - Revised). Cette échelle peut également être utilisée par certains patients dyscommunicants (enfants, adolescents ou adultes) ou en cas de troubles du spectre autistique. Le seuil thérapeutique est de 4/10.

Consigne donnée : « Ces visages montrent combien on peut avoir mal. Ce visage (montrer celui de gauche) montre quelqu'un qui n'a pas mal du tout. Ces visages (les montrer un à un de gauche à droite) montrent quelqu'un qui a de plus en plus mal, jusqu'à celui-ci (montrer celui de droite), qui montre quelqu'un qui a très très mal. Montre-moi le visage qui montre combien tu as mal en ce moment. »

Les scores sont de gauche à droite : 0, 2, 4, 6, 8, 10. 0 correspond donc à « pas mal du tout » et 10 correspond à « très très mal ». Exprimez clairement les limites extrêmes : « pas mal du tout » et « très très mal ». N'utilisez pas les mots « triste » ou « heureux ». Précisez bien qu'il s'agit de la sensation intérieure, pas de l'aspect affiché de leur visage.

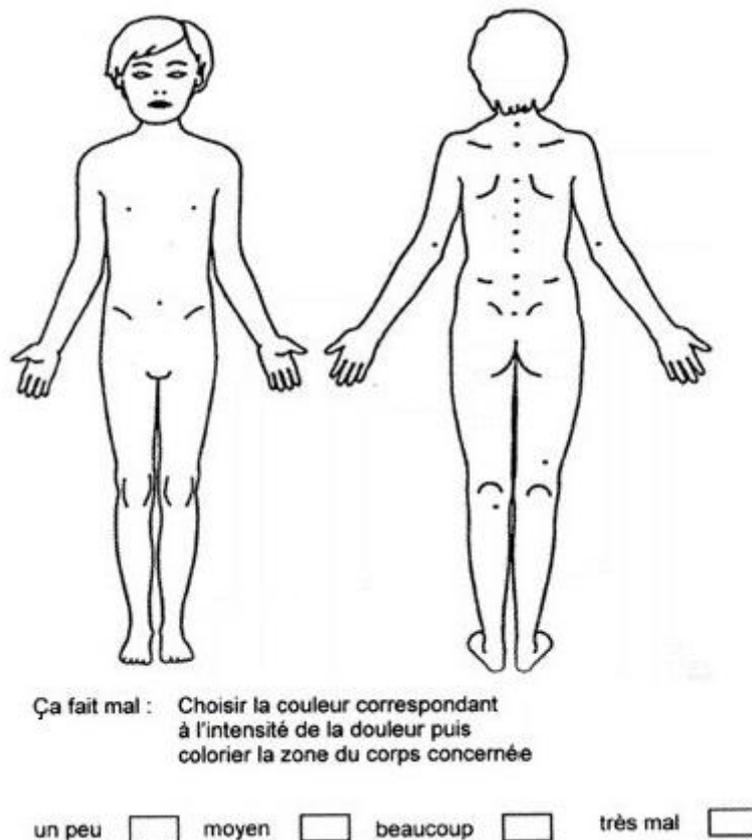


©2001, [International Association for the Study of Pain](#)

Sources: Hicks CL, von Baeyer CL, Spafford P, van Korlaar I, Goodenough B. The Faces Pain Scale – Revised : Toward a common metric in pediatric pain measurement. Pain 2001; 93: 173-83.

Bieri D, Reeve R, Champion GD, Addicoat L, Ziegler J. The Faces Pain Scale for the self-assessment of the severity of pain experienced by children: Development, initial validation and preliminary investigation for ratio scale properties. Pain 1990 ; 41 : 139-50.

- Echelle Verbale Simple (EVS) : un peu, moyen, beaucoup, très mal (peu précis, mais permet souvent une évaluation par le patient lui-même)
- Schéma du bonhomme : L'enfant colorie les zones qui lui font mal. Si le patient en est capable, il pourra choisir d'abord une couleur différente pour 4 niveaux de douleur (un peu, moyen, beaucoup, très mal). Il est préférable d'encadrer le patient quand il dessine pour qu'il ne colorie que les zones douloureuses. Ce dessin permet parfois de révéler des localisations qui étaient passées inaperçues.



- L'échelle des jetons (poker ships) est utilisable à partir de 4 ans, mais peu utilisée en France.

- **A partir de 6 ans (niveau CP) : Echelle Visuelle Analogique (EVA).**

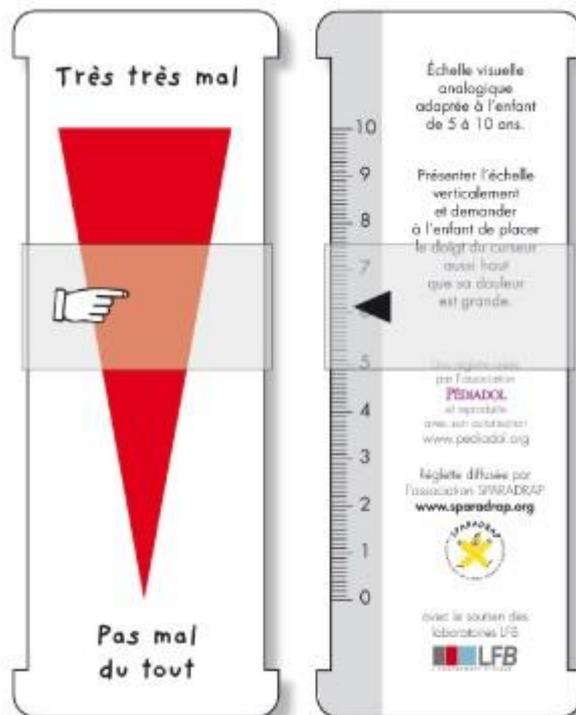
Elle est proposée verticalement. Il faut définir les extrémités basses (pas de douleur ou pas mal du tout) et hautes (douleur très forte ou très très mal) pour que l'enfant comprenne comment situer sa douleur sur l'échelle.

Il n'existe pas de consensus sur la manière d'expliquer l'EVA à l'enfant. Il faut s'adapter à chaque enfant sans faire référence au passé, ni à l'imagination. L'une des manières de présenter cette échelle peut être : « Place le doigt aussi haut que ta douleur est grande »

Avant de mesurer l'intensité de la douleur, on vérifie que l'enfant a bien compris le principe. Certains ont tendance à placer leur douleur aux extrémités (0 ou 10) de l'EVA. Dans ce cas, il est utile d'employer d'autres échelles d'évaluation, en particulier une échelle de visages. Si les résultats semblent toujours en contradiction avec le comportement, on emploiera une échelle d'hétéro-évaluation.

Il peut être préférable chez les adolescents d'utiliser une EVA horizontale comme pour les adultes ou une échelle numérique simple.

Le seuil de traitement est de 3/10.



© Association SPARADRAP

#### - A partir de 10 ans (niveau collège) : Echelle Numérique (EN)

« Donne un chiffre à ta douleur entre 0 et 10. » Il est nécessaire de définir la signification des extrémités : « 0 : tu n'as pas mal - 10 : c'est une douleur très très forte ».

Cette échelle nécessite de se représenter mentalement les quantités et de pouvoir les comparer entre elles. C'est donc une opération mentale complexe (il ne suffit pas de savoir compter). Le seuil de traitement est de 3/10.

## 2. Echelles d'hétéro-évaluation

Différentes échelles existent en fonction du contexte : douleur aiguë (post-opératoire, affection médicale, douleur provoquée par un soin...) ou prolongée, douleur en réanimation (personne intubée

et sédaté), douleur chez la personne en situation de handicap, douleur chez le nouveau-né, douleur en pré-hospitalier ou aux urgences...

Toutes ces situations ne seront pas évoquées dans ce texte. Les autres échelles sont consultables sur le site de Pédiadol ([www.pediadol.org](http://www.pediadol.org)) ou du Centre National Ressources de lutte contre la Douleur (CNRD - [www.cnrdr.fr](http://www.cnrdr.fr)).

L'hétéro-évaluation nécessite de se référer au comportement habituel d'un enfant du même âge ou au comportement habituel de la personne évaluée (en particulier chez les personnes en situation de handicap).

Toute modification du comportement habituel doit en effet évoquer la possibilité d'une douleur et doit faire réaliser une évaluation. Ces modifications peuvent prendre différents aspects chez le patient polyhandicapé ou ayant des troubles du spectre autistique. Outre les signes habituels de douleur (pleur, faciès douloureux, gémissement, réaction de défense d'une zone douloureuse), on peut observer :

- Une atonie ou une régression psychomotrice (diminution de l'intérêt pour l'environnement, des capacités d'interaction)
- Une auto ou hétéro-agressivité
- Un rire paradoxal
- Une augmentation des mouvements anormaux ou de la spasticité

Quelques échelles d'hétéro-évaluation, les plus adaptées aux patients concernés par ce PNDS sont présentées ci-dessous.

- **EVENDOL** (EVALuation ENfant DOuLeur) : validée initialement chez l'enfant de la naissance à 7 ans pour les douleurs aiguës et prolongées aux urgences, elle a depuis été validée pour les services de pédiatries (affection médicale), en post-opératoire et en pré-hospitalier.

Nom		Signe absent	Signe faible ou passager	Signe moyen ou environ la moitié du temps	Signe fort ou quasi permanent	Antalgique		Evaluations suivantes					
						Evaluation à l'arrivée		Evaluations après antalgique <sup>3</sup>					
						au repos <sup>1</sup> ou calme (R)	à l'examen <sup>2</sup> ou la mobilisation (M)	R	M	R	M	R	M
Expression vocale ou verbale													
pleure et/ou crie et/ou gémit et/ou dit qu'il a mal		0	1	2	3								
Mimique													
a le front plissé et/ou les sourcils froncés et/ou la bouche crispée		0	1	2	3								
Mouvements													
s'agite et/ou se raidit et/ou se crispe		0	1	2	3								
Positions													
a une attitude inhabituelle et/ou antalgique et/ou se protège et/ou reste immobile		0	1	2	3								
Relation avec l'environnement													
peut être consolé et/ou s'intéresse aux jeux et/ou communique avec l'entourage		normale 0	diminuée 1	très diminuée 2	absente 3								
Remarques		Score total / 15											
		Date et heure											
		Initiales évaluateur											

<sup>1</sup>Au repos ou calme (R) : observer l'enfant avant tout soin ou examen, dans les meilleures conditions possibles de confort et de confiance, par exemple à distance, avec ses parents, quand il joue...  
<sup>2</sup>A l'examen ou la mobilisation (M) : il s'agit de l'examen clinique ou de la mobilisation ou palpation de la zone douloureuse par l'infirmière ou le médecin.  
<sup>3</sup>Réévaluer régulièrement en particulier après antalgique, au moment du pic d'action : après 30 à 45 minutes si oral ou rectal, 5 à 10 minutes si IV. Préciser la situation, au repos (R) ou à la mobilisation (M).  
 Echelle validée pour mesurer la douleur (aiguë ou prolongée avec atonie), de 0 à 7 ans, en pédiatrie, aux urgences, au SAMU, en salle de réveil, en post-opératoire - Référence bibliographique : Archives de Pédiatrie 2006, 13, 922, P129-130. Archives de Pédiatrie 2012, 19, 922, P42-44. Journées Paris Pédiatrie 2009 : 265-276. Paris 2012, 153 : 1573-1582. Contact : alisabeth.loumier-charriere@tbc.aplp.fr - © 2011 - Groupe EVENDOL

- **FLACC** (Face Legs Activity Cry Consolability - utilisable de l'âge de 2 mois à 7 ans) et **FLACC modifiée** (utilisable de la naissance à 18 ans en situation de handicap) : échelle validée en post-opératoire et pour évaluer la douleur liée aux soins.

Elle ne nécessite pas de connaître le comportement habituel de l'enfant. Elle est donc particulièrement utile dans les services de soins, en particulier de chirurgie pédiatrique. Elle ne prend cependant pas en compte les signes d'atonie psychomotrice en cas de douleur prolongée. Le seuil thérapeutique est de 3/10.

### ÉCHELLE FLACC : Face Legs Activity Cry Consolability

Élaborée pour mesurer la douleur de la personne handicapée de 0 à 18 ans – *[Items modifiés écrits en italique entre crochets]*

Chaque item est coté de 0 à 2

Score de 0 à 10

		Date					
		Heure					
<b>VISAGE</b>	0 Pas d'expression particulière ou sourire 1 Grimace ou froncement occasionnel des sourcils, retrait, désintéressé <i>[semble triste ou inquiet]</i> 2 Froncements fréquents à permanents des sourcils, mâchoires serrées, tremblement du menton <i>[visage affligé : expression d'effroi ou de panique]</i>						
<b>JAMBES</b>	0 Position habituelle ou détendue 1 Gêné, agité, tendu <i>[trémulations occasionnelles]</i> 2 Coups de pieds ou jambes recroquevillées <i>[augmentation marquée de la spasticité, trémulations ou sursauts permanents]</i>						
<b>ACTIVITÉ</b>	0 Allongé calmement, en position habituelle, bouge facilement 1 Se tortille, se balance d'avant en arrière, est tendu <i>[moyennement agité (ex. : bouge sa tête d'avant en arrière, agressif) : respiration superficielle, saccadée, soupirs intermittents]</i> 2 Arc-bouté, figé, ou sursaute <i>[agitation sévère, se cogne la tête, tremblement (non rigide) : retient sa respiration, halète ou respire profondément : respiration saccadée importante]</i>						
<b>CRIS</b>	0 Pas de cris (éveillé ou endormi) 1 Gémissements ou pleurs, plainte occasionnelle <i>[explosion verbale ou grognement occasionnel]</i> 2 Pleurs ou cris constants, hurlements ou sanglots, plaintes fréquentes <i>[explosion verbale répétée ou grognement constant]</i>						
<b>CONSOLABILITÉ</b>	0 Content, détendu 1 Rassuré occasionnellement par le toucher, l'étreinte ou la parole. Peut être distrait 2 Difficile à consoler ou à réconforter <i>[repousse le soignant, s'oppose aux soins ou aux gestes de confort]</i>						
<b>SCORE TOTAL</b>							
<b>OBSERVATIONS</b>							

© 2006, Université de Michigan, Système de santé. Droits réservés.

Traduction par l'équipe de l'Unité d'évaluation et de traitement de la douleur, Centre hospitalier universitaire Robert Debré, Paris, France.

Contre-traduction par le Dr Marie-Claude Grégoire, IWK Health Center, Dalhousie University, Halifax, Canada et par le Dr Peter Jones, Centre hospitalier universitaire Robert Debré, Paris, France.

### Instructions

**Patients éveillés** : Observer pendant au moins 2 à 5 minutes. Observer les jambes et le corps découverts. Repositionner le patient ou observer sa motricité, évaluer la rigidité et le tonus. Consoler le patient si nécessaire.

**Patients endormis** : Observer pendant au moins 5 minutes ou plus. Observer les jambes et le corps découverts. Si possible repositionner le patient. Toucher le corps et évaluer sa rigidité et son tonus.

### Visage

**Cotez 0** si le patient a un visage détendu, un contact visuel et s'il manifeste de l'intérêt pour son environnement.

**Cotez 1** si le patient a une expression du visage anxieuse, les sourcils froncés, les yeux mi-clos, les pommettes surélevées, la bouche pincée.

**Cotez 2** si le patient a des plis marqués sur le front (le front très crispé) et les yeux fermés, les mâchoires serrées ou la bouche ouverte et des sillons naso-labiaux accentués.

### Jambes

**Cotez 0** si le patient a une motricité et un tonus habituels au niveau des membres (jambes et bras).

**Cotez 1** si le patient a un tonus augmenté, une rigidité, une tension, des mouvements de flexion-extension intermittents des membres.

**Cotez 2** si le patient a une hypertonicité, les jambes raides, des mouvements de flexion-extension des membres exagérés, des trémulations.

### Activité

**Cotez 0** si le patient se mobilise facilement et librement, s'il a une activité motrice habituelle.

**Cotez 1** si le patient change fréquemment de position ou au contraire hésite à bouger, si le torse est raide, si une partie du corps est tendue.

**Cotez 2** si le patient est figé ou au contraire se balance, bouge sa tête de part et d'autre, frotte une partie de son corps.

### Cris

**Cotez 0** si le patient n'émet aucun cri ou gémissement, qu'il soit éveillé ou endormi.

**Cotez 1** si le patient gémit, crie, pleure ou soupire de temps en temps.

**Cotez 2** si le patient gémit, crie ou pleure fréquemment ou continuellement.

### Consolabilité

**Cotez 0** si le patient est calme et n'a pas besoin d'être consolé.

**Cotez 1** si le patient est réconforté par le toucher ou la parole en 30 à 60 secondes.

**Cotez 2** si le patient a besoin d'être réconforté en permanence ou ne peut être consolé.

À chaque fois qu'il est possible, l'évaluation comportementale de la douleur doit être associée à une autoévaluation. Quand celle-ci est impossible, l'interprétation des manifestations comportementales de la douleur et la prise de décision thérapeutique nécessitent une analyse attentive du contexte dans lequel les manifestations de douleur ont été observées.

Chaque item est coté de 0 à 2, ce qui donne un score total entre 0 et 10 :

0 = détendu et confortable

1-3 = léger inconfort

4-6 = douleur modérée

7-10 = douleur sévère ou inconfort majeur

© 2006, Université de Michigan, Système de santé. Droits réservés.

Traduction par l'équipe de l'Unité d'évaluation et de traitement de la douleur, Centre hospitalier universitaire Robert Debré, Paris, France.

Contre-translation par le Dr Marie-Claude Grégoire, IWK Health Center, Dalhousie University, Halifax, Canada et par le Dr Peter Jones, Centre hospitalier universitaire Robert Debré, Paris, France.

### - GED-DI (Grille d'Évaluation de la Douleur - Déficience Intellectuelle).

Utilisable de 3 ans à l'âge adulte pour la douleur des patients ne pouvant s'évaluer ou communiquer verbalement, en relation avec un handicap cognitif, en particulier dans le cadre du polyhandicap. Elle ne nécessite pas de connaître le comportement habituel du patient, et est validé en post-opératoire. Elle est cependant un peu longue à remplir (30 items) et est peu utilisée en France. Le seuil thérapeutique est à 6/90 (ou 6/81 en post-opératoire où 3 items d'évaluation sont retirés). Les détails de cette échelle sont consultables sur le site [pediadol.org](http://www.pediadol.org).

### - DESS (Douleur Enfant San Salvador)

Elle permet l'évaluation de la douleur des patients polyhandicapés. La cotation est effectuée de façon rétrospective sur 8 heures. La grille est cotée à un dossier de base décrivant le comportement habituel du patient. Ces informations sont obtenues auprès de la personne s'occupant habituellement de l'enfant. À partir de 6/40, la douleur est certaine. Cette grille est particulièrement intéressante pour les structures accueillant des patients polyhandicapés sur le long terme (centre de rééducation, IME, MAS...), qui connaissent bien les comportements habituels des personnes évaluées. Les détails de la grille sont consultables sur le site [pediadol.org](http://www.pediadol.org).

### - PPP (Pediatric Pain Profile) :

Utilisable de 1 à 18 ans pour toute douleur de la personne avec handicap neurologique sévère ou polyhandicap. L'échelle est destinée en priorité aux personnes délivrant habituellement les soins, en particulier les parents. Un score de base, lorsque l'enfant va bien, est un préalable requis. Le seuil de prescription est de 14/60. Le dossier complet (recueil de base et échelle) est consultable sur le site [pediadol.org](http://www.pediadol.org).

- **EDAAP** (Evaluation de l'expression de la Douleur chez l'Adolescent et l'Adulte Polyhandicapé) : L'évaluation mesure l'écart entre l'expression habituelle de la personne (état basal) et l'expression perturbée dans l'hypothèse d'une douleur. L'existence d'une douleur sera affirmée pour tout score supérieur ou égal 7 et confirmée par un retour progressif de l'expression habituelle du patient après prise en charge ou mise en place d'un traitement efficace. Elle est particulièrement adaptée dans les établissements d'accueil au long cours de patients adultes polyhandicapés (MAS en particulier). La grille est consultable sur le site du CNRD.

([https://www.cnrdr.fr/documents/documentation/fichiers/2018/12/A1544025616SD\\_grille%20edaap.pdf](https://www.cnrdr.fr/documents/documentation/fichiers/2018/12/A1544025616SD_grille%20edaap.pdf)).

Une version modifiée de cette échelle existe (**EDD** : Evaluation de l'expression de la Douleur chez les personnes Dyscommunicantes) et est consultable sur le site de l'Association Nationale pour la Promotion des Soins Somatiques en Santé Mentale (<https://www.anp3sm.com/actus/rndsm>).

- **ESDDA** : Echelle Simplifiée d'évaluation de la Douleur chez les personnes Dyscommunicantes avec troubles du spectre de l'Autisme.

Cette échelle spécifique a été développée récemment pour les personnes atteintes de troubles du spectre de l'autisme et ne pouvant pas s'auto-évaluer. Une douleur est suspectée à partir d'un seuil de 2/6.



Mode d'emploi: Répondre à chaque item par OUI ou NON, un TOTAL > 2 OUI fait suspecter une douleur.

# ESDDA

Echelle Simplifiée d'évaluation de la Douleur chez les personnes Dyscommunicantes avec troubles du spectre de l'Autisme

## IDENTIFICATION DE LA PERSONNE EVALUEE

Nom :
Prénom :
Date de naissance :

Date de l'évaluation	...../...../.....		...../...../.....		...../...../.....		...../...../.....		...../...../.....		...../...../.....		...../...../.....	
	.....h.....		.....h.....		.....h.....		.....h.....		.....h.....		.....h.....		.....h.....	
	OUI	NON												
<b>1. Comportement</b> <i>modifié par rapport à l'habitude?</i>														
<b>2. Mimiques et expressions du visage</b> <i>modifié par rapport à l'habitude?</i>														
<b>3. Plaintes (cris, gémissements...)</b> <i>modifié par rapport à l'habitude?</i>														
<b>4. Sommeil</b> <i>modifié par rapport à l'habitude?</i>														
<b>5. Opposition lors de soins</b>														
<b>6. Zone douloureuse identifiée à l'examen</b>														
<b>TOTAL DE OUI</b>	/6		/6		/6		/6		/6		/6		/6	
<b>Complétée par</b>														

Centre régional douleur et soins somatiques en santé mentale et autisme - Document réalisé par le Dr Isabelle MYTYCH et le Dr Julie RENAUD-MIERZEJEWSKI - version du 31/01/2017

### 3. En résumé, selon l'âge et le contexte, on peut utiliser :

Avant 18 ans	Douleur aiguë	Douleur prolongée
<b>Hétéro-évaluation</b>		
<b>0-7 ans</b>	FLACC EVENDOL	EVENDOL
<b>Urgences/SAMU/post-opératoire/affection médicale 0-7 ans</b>	EVENDOL	
<b>Poly-handicap (0-18 ans)</b>	FLACC modifiée (post-opératoire/soins) GED-DI DESS EDAAP (adolescents) ESDDA (troubles du spectre de l'autisme) PPP	
<b>Réanimation (0-18 ans)</b>	COMFORT B	
<b>Auto-évaluation</b>		
<b>A partir de 4 ans</b>	Echelle des 6 visages EVS Schéma du bonhomme	
<b>A partir de 6 ans</b>	EVA	
<b>A partir de 8-10 ans</b>	EN	

<b>Adultes communicants +/- déficience intellectuelle +/- troubles du spectre autistique</b>	<b>Adultes avec troubles de la communication +/- déficience intellectuelle +/- troubles du spectre autistique +/- polyhandicap</b>
Auto-évaluation : <ul style="list-style-type: none"> <li>• EN</li> <li>• EVS</li> <li>• Echelle des 6 visages</li> <li>• Schéma de la douleur</li> </ul>	Essayer une auto-évaluation (cf ci-avant) Hétéro-évaluation si échec : <ul style="list-style-type: none"> <li>• EDAAP</li> <li>• EDD</li> <li>• GED-DI</li> <li>• ESDDA</li> <li>• FLACC modifiée</li> </ul>

Adapté de « La Douleur en Question » (SFETD/CNRD). Ed 2018 (chapitre 17 : douleur et santé mentale, pages 95 à 97)

[https://www.cnrdr.fr/documents/documentation/fichiers/2018/09/A1537973301SD\\_17-Chapitre%2017%20-%20Douleurs%20et%20sante%20mentale.pdf](https://www.cnrdr.fr/documents/documentation/fichiers/2018/09/A1537973301SD_17-Chapitre%2017%20-%20Douleurs%20et%20sante%20mentale.pdf)

### 4. Références bibliographiques :

- Prise en charge de la douleur aiguë et chronique chez l'enfant : Recommandations AFSSAPS 2009
- Référentiel de pratiques professionnelles : Prise en charge de la douleur postopératoire ; HAS juin 2005

- Evaluation et stratégies de prise en charge de la douleur aiguë en ambulatoire chez l'enfant de 1 mois à 15 ans ; ANAES 2000
- Site Pédiadol : [www.pediadol.org](http://www.pediadol.org)
- Site du CNRD : [www.cnr.fr](http://www.cnr.fr)

## ANNEXE 4. Tableau résumé de suivi

### Rythme et contenu des consultations

	0 à 5 ans	5 ans à puberté	Puberté transition	Adulte
Rythme	Tous les mois/1an Tous les 3mois/2 ans Tous les 6mois/5 ans	Tous les ans	Tous les ans jusqu'à 15 ans puis tous les 2 ans jusqu'à 18 ans	Tous les 2 ans jusqu'à 25 ans puis tous les 3 ans
Poids/taille/IMC	•	•	•	•
Périmètre crânien	•	•	•	
Mesure TA			•	•
Examen rachis	•	•	•	•
Périmètre de marche		•	•	•
Evaluation de la raideur	•	•	•	•
Examen laxité	•	•	•	•
Examen neurologique	•	•	•	•
Evaluation du développement psychomoteur/ déficit cognitif	Selon l'âge	•	•	
Examen dentaire		•	•	•
Evaluation de la douleur	•	•	•	•
Evaluation du sommeil	•	•	•	•
Evaluation de l'asthénie			•	•
Echelle de qualité de vie			•	•
Consultation ORL et audiogramme si signes cliniques évocateurs	•	•	•	•
Consultation orthopédique	Si signes cliniques évocateurs	Si signes cliniques évocateurs	Systematique au début de la puberté	•

Examens complémentaires

	0 à 5 ans	5 ans à puberté	Puberté transition	Adulte
Calcémie, phosphatémie, PTH, PAL	Au diagnostic			
TSH	Si signes cliniques évocateurs	•	•	•
Echographie rénale	Au diagnostic			
Dosage GH		Si trouble de croissance		
Echographie cardiaque	1 fois			
Ophtalmologie	•	•	•	•
Radiographie brachydactylie	Au diagnostic		•	
EEG	Si signes cliniques évocateurs			
Polysomnographie	Si signes cliniques évocateurs			

## ANNEXE 5. Bilan socio-administratif à l'attention des parents

### Aide financière – MDPH – CAF

Toute constitution de dossier pour demande d'aide financière doit être anticipée en raison du temps nécessaire pour regrouper l'ensemble des éléments.

Les demandes sont à renouveler 6 mois avant, ou en cas d'aggravation ou de changement de situation de rééducation. En cas de refus, un recours gracieux ou contentieux, ou bien une conciliation est possible.

- **Avant 20 ans** : les parents sont chargés de demander l'Allocation d'Education de l'Enfant Handicapé (AEEH), la Prestation de Compensation du Handicap (PCH) auprès de la MDPH, ou l'Allocation Journalière de Présence Parentale (AJPP) auprès de la Caisse d'Allocations Familiales (CAF).
- Il existe trois types de cartes mobilité inclusion (CMI) attribuées par la MDPH ; priorité et stationnement à partir de 50% du taux du handicap et celle d'invalidité à partir de 80%.
- Pour information, l'AJPP est cumulable avec l'AEEH de base, mais pas avec le complément d'AEEH
- La famille doit choisir entre l'AEEH et la PCH ; et quel que soit ce choix, elle peut demander l'aide à l'aménagement du logement, du véhicule, et le surcoût lié au transport. On peut y ajouter les demandes d'orientation scolaire et de structure médicosociale. L'aide d'une assistante sociale est fondamentale pour faire reconnaître ses droits.
- **A partir de 18 ans**, il est nécessaire de questionner avec la famille, la nécessité de mettre en place ou non, une mesure de protection des majeurs vulnérables (curatelle, tutelle ou habilitation familiale). Ces mesures peuvent être exercées par la famille ou par un professionnel tiers (mandataire judiciaire à la protection des majeurs). Ces démarches se font auprès du juge des tutelles au tribunal de grande instance.
- **A partir de 20 ans**, on anticipera 9 à 12 mois avant le passage à l'âge adulte qui est fixé à 20 ans pour la MDPH. Les parents ou le tuteur ou le curateur sont chargés de demander l'Allocation adulte handicapé (AAH), PCH et CMI. Il existe des services soutenant l'accès à l'autonomie : service d'accompagnement médico-social pour adultes handicapés (SAMSAH) ou service d'accompagnement à la vie sociale (SAVS). La MDPH évaluera l'orientation professionnelle vers le milieu ordinaire ou adapté : établissement et service d'aide par le travail (ESAT). En cas d'incapacité au travail, la personne sera orientée vers un foyer de vie ou un foyer occupationnel, ou un foyer d'accueil médicalisé (FAM), ou en maison d'accueil spécialisée (MAS).

Le certificat médical rédigé par le médecin traitant ou le médecin référent accompagne les dossiers de demande. Une assistante sociale est indispensable pour aider dans les demandes ainsi que les équipes « relais handicap ». La Caisse Nationale de Solidarité pour l'Autonomie (CNSA) a édité un livret à l'attention des MDPH sur « les anomalies chromosomiques : document d'appui pour la détermination du taux d'incapacité pour les personnes présentant une anomalie chromosomique ».

## Scolarité et travail

- **Avant 18/20 ans** : que ce soit en milieu ordinaire (avec AVS/AESH – ULIS (Pro), SEGPA) ou spécialisé (IME-IMPro), l'ensemble des démarches est réalisé par les parents. Pour s'assurer de la bonne orientation il est utile de s'appuyer :
  - **sur des bilans** (type centre de référence des troubles d'apprentissage et du langage, orthophoniste/ergothérapeute, neuropsychologue, ORL/ophtalmologue/orthoptiste)
  - **sur les rééducations faites ou à faire**, et prendre le temps que celles-ci aient le temps de produire leurs effets bénéfiques chez la personne porteuse de handicap
- **Après 18/20 ans** : que ce soit un travail en milieu ordinaire avec l'aide de Cap emploi ou du dispositif Emploi accompagné ou en milieu adapté (Etablissement et Structures d'Aides par le travail (ESAT), Entreprises Adaptées (EA), couplé au foyer de vie), il est recommandé de :
  - visiter ces structures,
  - faire les demandes d'orientation à la MDPH + RQTH 6 à 12 mois à l'avance.

Si la personne porteuse de handicap ne peut pas accéder à un emploi à temps plein, du fait de son handicap, l'AAH est à demander ; selon la situation :

- soit au titre de l'article 821-1 si taux de 80 %,
- soit article 821-2 si taux entre 50-80 % avec Restriction Substantielle et Durable pour l'Accès à l'Emploi (RSDAE).

## Lieu de vie

- **Avant 20 ans** : dans la majorité des cas, il se fera au domicile des parents.

Il est rare, sauf troubles du comportement sévères, d'avoir recours à des structures d'accueil temporaire ou des hospitalisations de plusieurs semaines.

Elle peut avoir lieu en éducation spécialisée quand l'adolescent est en internat, car la distance domicile-établissement est trop importante

- **Après 20 ans** : L'adulte sera au domicile par choix ou en attente d'une place en structure (dossier MDPH en attente d'acceptation, liste d'attente).

Selon chaque contexte, il est nécessaire de demander les aides adaptées répondant aux besoins de la personne porteuse de handicap et de l'aidant familial au travers de la PCH.

En dehors des orientations « classiques » (foyer de vie, FAM, MAS), d'autres types d'hébergements émergent : maison partagée, appartement thérapeutique.

Il est donc conseillé de demander son orientation dès 19 ans et de visiter les structures d'accueil à disposition (temporaires, internat, foyer de vie, répit).

En cas de situation de rupture de parcours (par exemple personne à domicile faute de prise en charge), la famille peut solliciter le dispositif d'orientation permanent de la MDPH (rapport Piveteau).

## **A titre d'information :**

### **La responsabilité de la personne handicapée :**

- **Avant 18 ans**, elle relève des parents. Selon les conséquences du handicap, il est nécessaire de souscrire une assurance responsabilité civile adaptée.
- **Après 18 ans**, la personne handicapée est considérée comme responsable de ses actes. Or, pour la protéger des abus, pouvoir faire les dossiers administratifs, gérer ses biens, pouvoir assurer son suivi médical en structure, etc... et faire annuler en justice certains actes, il est nécessaire de le **mettre sous tutelle ou curatelle renforcée ou curatelle simple** avec des amendements spécifiques selon chaque cas.  
En attendant, **une sauvegarde de justice** peut être demandée.

D'autres mesures existent :

- **l'habilitation familiale ;**
- **le mandat de protection future pour l'aidant familial ou curateur / tuteur** qui serait un parent proche (parent, fratrie).

## **ANNEXE 6. Liste des participants**

Ce travail a été coordonné par le Dr Cindy COLSON, Centre de Référence Anomalies du Développement et syndromes malformatifs, CHU de Caen.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

### **Rédacteurs**

- Dr Cindy COLSON, généticienne, CHU de Caen
- Dr Nicolas GRUCHY, généticien, CHU de Caen
- Dr Marion GERARD, généticienne, coordinatrice Centre de Référence Anomalies du Développement et syndromes malformatifs, CHU de Caen
- Dr Varoona BIZAOUI, chef de clinique assistante, CHU de Caen

### **Groupe de travail multidisciplinaire (par ordre alphabétique)**

- Mme Claire BRACQUEMART, interne en génétique, CHU de Caen
- Dr Corinne BRONFEN, chirurgie pédiatrique, CHU de Caen
- Dr Alexandra DESDOITS, rhumatologue pédiatrique et algologue, CHU de Caen
- Pr Martine DOCO-FENZY, généticienne, CHRU de Reims
- Mme Elisabeth GUYARD, psychologue, CHU de Caen
- Mme Estelle LEFRANC, diététicienne, Caen
- Mme Marion LEMOINE, orthophoniste libérale
- Dr Antoine LERAT-GERSANT, médecin généraliste, Caen
- Mme Isabelle MARCHETTI-WATERNAUX, présidente de l'association Valentin APAC (Association de Porteurs d'Anomalies Chromosomiques), Val d'Oise
- Mr Thierry MARCHETTI-WATERNAUX, association Valentin APAC
- Mme Nawel MOUSSAOUI, psychologue, CHU de Caen
- Dr Florence PETIT, généticienne, CHU Lille
- Mme Kara RANGUIN, attachée de recherche clinique, CHU de Caen
- Dr Nicolas RICHARD, biologiste, CHU de Caen
- Dr Véronique SAVEY, médecin généraliste spécialisée en nutrition, CHU de Caen
- Dr Baptiste SAVEY, cardiopédiatre, CHU de Caen

### **Groupe de relecture**

- Mme Nicole DELPERIE, Déléguée Régionale Normandie, ALLIANCE MALADIES RARES
- Dr Hélène DESROSIERES, neuropédiatre, CHU Caen
- Gaël EVANNO, kinésithérapeute libéral
- Pr Marie-Laure KOTTLER, Centre de Référence des maladies du métabolisme du calcium et du phosphate
- Dr Arnaud MOLIN, biologiste, CHU de Caen
- Dr Edgar MOUSSAOUI, pédopsychiatre, CRA Normandie COM
- Mme Hélène LEFEBVRE, assistance sociale, CHU de Caen.
- Mme Christine THIBERGE, puéricultrice à l'Unité Mobile douleurs et Soins Palliatifs du CHU de Caen et fait partie du Réseau Régional Douleur Basse-Normandie

## Déclarations d'intérêt

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

## ANNEXE 7. Coordonnées du (des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) l'association(s) de patients

La liste des centres de référence maladies rares est consultable sur le site internet des filières dont ils dépendent.

- Filière AnDDI-Rares : liste des Centres de Référence et de Compétences des Anomalies de Développement (<http://anddi-rares.org/annuaire/centres-de-referance-et-de-competences.html>)
- Filière DéfiScience : liste des Centres de Référence et de Compétences des Déficiences intellectuelles de causes rares (<http://www.defiscience.fr/filiere/organisation/>)

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

#### **Région Ile de France**

##### **Pr VERLOES**

Département de Génétique, CHU Robert DEBRE,  
37 bd SERURIER, 75019 PARIS  
Tel : 01 40 03 53 42

#### **Région Sud-Ouest Occitanie Réunion**

##### **Pr LACOMBE**

CHU de BORDEAUX, Service de Génétique Médicale, Groupe hospitalier Pellegrin,  
Place Amélie Raba-Léon, 33076 BORDEAUX Cedex  
Tel : 05 57 82 03 63 / 05 56 79 59 52

#### **Inter région Nord-Ouest**

##### **Pr MANOUVRIER**

Hôpital J de Flandre,  
Rue Pierre Decoux, 59037 Lille Cedex France  
Tel : 03 20 44 49 11

##### **Dr GERARD**

CHU de CAEN, Service de Génétique Médicale  
Avenue Georges Clemenceau – CS 14033 Caen cedex 9  
Courriel : [gerard-m@chu-caen.fr](mailto:gerard-m@chu-caen.fr)

##### **Dr GOLDENBERG**

CHU de ROUEN, Service de Génétique Médicale,  
37 Boulevard Gambetta – 76000 Rouen  
Tel : 02.32.88.89.90

**Dr MORIN**

CHU AMIENS-PICARDIE

CHU Amiens Picardie - Site Sud - D408 - 80054 Amiens Cedex 1

Tel : 03.22.08.75.80

**Région Ouest**

**Pr ODENT:**

CHU de RENNES -Hôpital Sud

16, boulevard de Bulgarie- BP 90347 35203 Rennes Cedex 2

Tel : 02 99 26 67 44

**Région Est**

**Pr OLIVIER-FAIVRE**

Centre de Génétique -Hôpital d'enfants

10 Boulevard Mal de Lattre de Tassigny -BP 77908 -21079 DIJON CEDEX

Tel : 03 80 29 53 13

**Pr Martine DOCO-FENZY**

CHRU de REIMS - Hôpital Maison Blanche- Service de Génétique

45 Rue Cognacq-Jay 51092 REIMS CEDEX

Tel : 03 26 78 90 03

**Région Sud-Est**

**Pr EDERY**

CHU de LYON - Groupement Hospitalier Est (GHE) - Hôpital Femme Mère Enfant (HFME)

59 boulevard Pinel – 69 677 BRON

Tel : 04 27 85 55 73

➤ **Centres de compétence pour les anomalies du développement et les syndromes malformatifs**

**Région Ile de France**

APHP Trousseau : Service de génétique et d'embryologie médicales, CHU Hôpital d'Enfants Armand-Trousseau, 26 Avenue du Docteur Arnold Netter, 75571 PARIS CEDEX 12,

Tel : 01 44 73 67 27

APHP R Poincaré : service de génétique médicale, 104 Boulevard Raymond Poincaré, 92380 Garches,

Tel : 01 47 10 44 38

APHP J Verdier : Service de pédiatrie, CHU Paris Seine-Saint-Denis - Hôpital Jean Verdier, Avenue du 14 juillet, 93140 BONDY,

Tel : 01 48 02 62 45

Pointe à Pitre : Unité de génétique clinique, CHU de Pointe à Pitre, Morne Chauvel, 97110 POINTE À PITRE,

Tel : 05 90 89 14 95

Créteil : Unité de génétique clinique, Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, 40 Avenue de Verdun, 94010 CRÉTEIL CEDEX,  
Tel : 01 45 17 55 77 ou 01 57 02 22 10

#### **Région Sud-Ouest Occitanie Réunion**

Poitiers : Service de génétique médicale, CHU de Poitiers, 2 Rue de la Milétrie - CS 90577, 86000 POITIERS  
Tel : 05 49 44 39 22

Toulouse : Service de génétique médicale, Pôle de biologie, CHU de Toulouse - Hôpital Purpan, Place du Docteur Baylac - TSA 40031, 31059 TOULOUSE CEDEX 9  
Tel : 05 61 77 90 55

Martinique : Unité de neuromyologie - Niveau -1, CHU de Martinique - Hôpital P. Zobda-Quitman, Route de Chateauboeuf - Quartier La Meynard - CS 90632, 97261 FORT DE FRANCE Cedex  
Tel : 96 (0)596 55 20 00

Nîmes : Unité de génétique médicale et cytogénétique, Pôle Biologie, CHU de Nîmes - Hôpital Caremeau, Place du Professeur Robert Debré, 30029 NÎMES CEDEX 9  
Tel : 04 66 68 41 60

#### **Inter région Nord-Ouest**

Villeneuve-d'Ascq : SSR pédiatrique Marc Sautelet, 10 rue du petit boulevard, 59650 Villeneuve-d'Ascq, Tel 03 28 80 07 70

Le Havre : Unité de génétique, Service de génétique médicale, GH du Havre - Hôpital Jacques Monod, 29 Avenue Pierre Mendès France BP 24, 76083 LE HAVRE CEDEX,  
Tel : 02 32 73 37 90

#### **Région Ouest**

Brest : Département de pédiatrie, CHRU de Brest - Hôpital Morvan, 2 Avenue Foch, 29609 BREST CEDEX  
Tel : 02 98 22 33 89

Le Mans : Service de génétique, Centre hospitalier, 194 Avenue Rubillard, 72037 LE MANS CEDEX  
Tel : 33 (0)2 43 43 27 39

Vannes : Génétique Médicale – Consultation, CHBA Centre hospitalier Bretagne Atlantique - CH Chubert, 20 boulevard du Général Maurice Guillaudot - BP 70555, 56017 VANNES CEDEX, Tel : 02 97 01 42 03

#### **Région Est**

Besançon : Centre de génétique humaine, Pavillon Saint-Paul, CHRU de Besançon - Hôpital Saint-Jacques, 2 Place Saint-Jacques, 25030 BESANÇON CEDEX :  
Tel : 03 81 21 81 87

➤ **DéfiScience - Filière nationale de santé maladies rares du développement cérébral et déficience intellectuelle**

**Pr Vincent Des Portes**

Tel : 04 27 85 54 58 Contact : ghe.defiscience@chu-lyon.fr

Site : <http://www.defiscience.fr/filiere/>

➤ **Associations de patients**

Il n'existe pas d'association de malades spécifique pour le syndrome microdélétionnel 2q37 en France et dans les pays francophones à ce jour. Les familles peuvent se rapprocher d'associations plus généralistes comme :

- VALENTIN A.P.A.C. (Association de Porteurs d'Anomalies Chromosomiques) - <http://www.valentin-apac.org/>.
- Alliance Maladies Rares - [www.alliance-maladies-rares.org](http://www.alliance-maladies-rares.org).
- Des sites gratuits à visée informatives sont également à disposition comme le site en français orphanet (<http://www.orpha.net>) ou le site en anglais genereview (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1158/>).

➤ **Informations générales**

- <http://www.orpha.net>
- <http://www.dyscerne.org/dysc/Guidelines>, Réseau Européen de Centres d'expertise en Dysmorphologie

## Références bibliographiques

Arefzadeh A, Khalighinejad P, Ataenia B, Parvar P. Brachydactyly mental retardation syndrome with growth hormone deficiency. *Endocrinology, Diabetes & Metabolism Case Reports*. 2018. 18-0068.

Balikova I, Robert Vermeesch J, Fryns J-P, Van Esch H. Bronchiectasis and immune deficiency in an adult patient with deletion 2q37 due to an unbalanced translocation t(2;10). *European Journal of Medical Genetics*. 2009. 52(4):260–261.

Cannon DS, Miller JS, Robison RJ, Villalobos ME, Wahmhoff NK, Allen-Brady K, et al. Genome-wide linkage analyses of two repetitive behavior phenotypes in Utah pedigrees with autism spectrum disorders. *Molecular Autism*. 2010; 1(1):3

Cervino ACL, Tsinoremas NF, Hoffman RW. A Genome-Wide Study of Lupus: Preliminary Analysis and Data Release. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2007. 1110(1):131–139

Chaabouni M, Le Merrer M, Raoul O, Prieur M, de Blois MC, and Philippe A, et al. Molecular cytogenetic analysis of five 2q37 deletions: refining the brachydactyly candidate region. *European Journal of Medical Genetics*. 2006. 49(3):255–63.

Chen C-P, Lin C-J, Chang T-Y, Chern S-R, Wu P-S, Chen Y-T, et al. Prenatal diagnosis of ring chromosome 2 with lissencephaly and 2p25.3 and 2q37.3 microdeletions detected using array comparative genomic hybridization. *Gene*. 2013. 519(1):164–8.

Cho E-K, Kim J, Yang A, Cho SY, Jin D-K. 2q37 Deletion syndrome confirmed by high-resolution cytogenetic analysis. *Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism*. 2017. 22(2):129.

Cropp CD, Simpson CL, Wahlfors T, Ha N, George A, Jones MS, et al. Genome-wide linkage scan for prostate cancer susceptibility in Finland: Evidence for a novel locus on 2q37.3 and confirmation of signal on 17q21-q22. *International Journal of Cancer*. 2011. 129(10):2400–7.

Davids MS, Crawford E, Weremowicz S, Morton CC, Copeland NG, Gilbert DJ, et al. STK25 Is a Candidate Gene for Pseudopseudohypoparathyroidism. *Genomics*. 2001. 77(1–2):2–4.

Del Rey J, Santos M, González-Meneses A, Milà M, Fuster C. Heterogeneity of a Constitutional Complex Chromosomal Rearrangement in 2q. *Cytogenetic and Genome Research*. 2016. 148(2):156–164

Devillard F, Guinchat V, Moreno-De-Luca D, Tabet A-C, Gruchy N, Guillem P, et al. Paracentric inversion of chromosome 2 associated with cryptic duplication of 2q14 and deletion of 2q37 in a patient with autism. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2010. 152A(9):2346–54.

Drake KM, Ruteshouser EC, Natrajan R, Harbor P, Wegert J, Gessler M, et al. Loss of Heterozygosity at 2q37 in Sporadic Wilms' Tumor: Putative Role for miR-562. *Clinical Cancer Research*. 2009.15(19):5985–92.

Elli FM, deSanctis L, Maffini MA, Bordogna P, Tessaris D, Pirelli A, et al. Association of GNAS imprinting defects and deletions of chromosome 2 in two patients: clues explaining phenotypic heterogeneity in pseudohypoparathyroidism type 1B/iPPSD3.2019.11(1):3.

Estrada K, Krawczak M, Schreiber S, van Duijn K, Stolk L, van Meurs JBJ, et al. A genome-wide association study of northwestern Europeans involves the C-type natriuretic peptide signaling pathway in the etiology of human height variation. *Human Molecular Genetics*. 2009. 18(18):3516–24

Falk RE, Casas KA. Chromosome 2q37 deletion: Clinical and molecular aspects. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*. 2007.145C(4):357–71

Felder B, Radlwimmer B, Benner A, Mincheva A, Tödt G, Beyer KS, et al. FARP2, HDLBP and PASK are downregulated in a patient with autism and 2q37.3 deletion syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2009. 149A(5):952–9

Fernández-Rebollo E, Pérez O, Martínez-Bouzas C, Cotarelo-Pérez MC, Garin I, Ruibal JL, et al. Two cases of deletion 2q37 associated with segregation of an unbalanced translocation 2; 21: choanal atresia leading to misdiagnosis of CHARGE syndrome. *European Journal of Endocrinology*. 2009.160(4):711–7.

Galasso C, Lo-Castro A, Lalli C, Nardone AM, Gullotta F, Curatolo P. Deletion 2q37: An Identifiable Clinical Syndrome With Mental Retardation and Autism. *Journal of Child Neurology*. 2008. 23(7):802–806.

Guo Y, Shen H, Liu Y, Wang W, Xiong D, Xiao P, et al. Assessment of Genetic Linkage and Parent-of-Origin Effects on Obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006. 91(10):4001–5.

Hacıhamdioğlu B, Arslan M, Sarı E, Kurtçu K, Yesilkaya E. Brachydactyly mental retardation syndrome in differential diagnosis of pseudopseudo hypoparathyroidism. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2013 26(7).

Hussein IR, Bader RS, Chaudhary AG, Bassiouni R, Alquaiti M, Ashgan F, et al. Identification of De Novo and Rare Inherited Copy Number Variants in Children with Syndromic Congenital Heart Defects. *Pediatric Cardiology*. 2018. 39(5):924–40.

Imitola J, Khurana DS, Teplyuk NM, Zucker M, Jethva R, Legido A, et al. A novel 2q37 microdeletion containing human neural progenitors genes including *STK25* results in severe developmental delay, epilepsy, and microcephaly. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2015. 167(11):2808–2816

Jean-Marçais N, Decamp M, Gérard M, Ribault V, Andrieux J, Kottler M-L, et al. The first familial case of inherited 2q37.3 interstitial deletion with isolated skeletal abnormalities including brachydactyly type E and short stature. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2015. 167(1):185–189.

Kim M-S, Akhtar MW, Adachi M, Mahgoub M, Bassel-Duby R, Kavalali ET, et al. An Essential Role for Histone Deacetylase 4 in Synaptic Plasticity and Memory Formation. *Journal of Neuroscience*. 2012. 32(32):10879–86.

Kingwatanakul P, et al. Primary hyperoxaluria type 1 and brachydactyly mental retardation syndrome caused by a novel mutation in *AGXT* and a terminal deletion of chromosome 2. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2012. 158A (9):2124–30.

Kitsiou-Tzeli S, Sismani C, Ioannides M, Bashiardes S, Ketoni A, Touliatou V, et al. Array-CGH analysis and clinical description of 2q37.3 de novo subtelomeric deletion. *European Journal of Medical Genetics*. 2007. 50(1):73–8

Kostić VS, Lukić-Ječmenica M, Novaković I, Dobričić V, Brajković L, Krajinović M, et al. Exclusion of linkage to chromosomes 14q, 2q37 and 8p21.1-q11.23 in a Serbian family with idiopathic basal ganglia calcification. *Journal of Neurology*. 2011. 258(9):1637–1642.

Leach NT, Sun Y, Michaud S, Zheng Y, Ligon KL, Ligon AH, et al. Disruption of Diacylglycerol Kinase Delta (DGKD) Associated with Seizures in Humans and Mice. *The American Journal of Human Genetics*. 2007. 80(4):792–9.

Leroy C, Landais E, Briault S, David A, Tassy O, Gruchy N, et al. The 2q37-deletion syndrome: an update of the clinical spectrum including overweight, brachydactyly and behavioural features in 14 new patients. *European Journal of Human Genetics*. 2013. 21(6):602–612.

Leyva-Vega M, Gerfen J, Thiel BD, Jurkiewicz D, Rand EB, Pawlowska J, et al. Genomic alterations in biliary atresia suggest region of potential disease susceptibility in 2q37.3. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2010. 152A (4):886–95

Magnusson V, Lindqvist A-KB, Castillejo-López C, Kristjánsdóttir H, Steinsson K, Gröndal G, et al. Fine Mapping of the SLEB2 Locus Involved in Susceptibility to Systemic Lupus Erythematosus. *Genomics*. 2000. 70(3):307–314.

Mahendhar R, Zarghamravanbakhsh P, Pavlovic MN, Butuc R, Sachmechi I. Brachydactyly Mental Retardation Syndrome Diagnosed in Adulthood. *Cureus*. 2018.10(8):e3169.

Masumoto K, Suita S, Taguchi T. Oesophageal atresia with a terminal deletion of chromosome 2q37.1: Clinical Dysmorphology. 2006. 15(4):213–216

Mazzone L, Vassena L, Ruta L, Mugno D, Galesi O, Fichera M. Brief Report: Peculiar Evolution of Autistic Behaviors in Two Unrelated Children with Brachydactyly-Mental Retardation Syndrome. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2012. 42(10):2202–7.

Moncla A, Missirian C, Cacciagli P, Balzamo E, Legeai-Mallet L, Jouve J-L, et al. A cluster of translocation breakpoints in 2q37 is associated with overexpression of NPPC in patients with a similar overgrowth phenotype. *Human Mutation*. 2007. 28(12):1183–1188

Morris B, Etoubleau C, Bourthoumieu S, Reynaud-Perrine S, Laroche C, Lebbar A, et al. Dose dependent expression of *HDAC4* causes variable expressivity in a novel inherited case of brachydactyly mental retardation syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2012. 158A (8):2015–20

Ouyang S, Gao L, Zhang L, Zheng Y, Cao W, Feng G, et al. A new locus in chromosome 2q37-

pter is associated with posterior polar cataract. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2012. 250(6):907–13.

Pacault M, Nizon M, Pichon O, Vincent M, Le Caignec C, Isidor B. A de novo 2q37.2 deletion encompassing AGAP1 and SH3BP4 in a patient with autism and intellectual disability. *European Journal of Medical Genetics*. 2018.

Phelan MC, Rogers RC, Clarkson KB, Bowyer FP, Levine MA, Estabrooks LL, et al. Albright hereditary osteodystrophy and del(2)(q37.3) in four unrelated individuals. *American Journal of Medical Genetics*. 1995. 58(1):1–7

Power MM, James RS, Barber JC, Fisher AM, Wood PJ, Leatherdale BA, et al. RDCI, the vasoactive intestinal peptide receptor: a candidate gene for the features of Albright hereditary osteodystrophy associated with deletion of 2q37. *Journal of Medical Genetics*. 1997. 34(4):287–90.

Puiu I, Stoica A, Sosoi S, Puiu A, Ioana M, Burada F. Terminal Deletion 2q37.3 in a Patient with Klippel-Trenaunay-Weber Syndrome. *Fetal and Pediatric Pathology*. 2013. 32(5):351–356.

Rasmussen SK, Urhammer SA, Berglund L, Jensen JN, Hansen L, Echwald SM, et al. Variants Within the Calpain-10 Gene on Chromosome 2q37 (NIDDM1) and Relationships to Type 2 Diabetes, Insulin Resistance, and Impaired Acute Insulin Secretion Among Scandinavian Caucasians. *Diabetes*. 2002.51(12):3561–7.

Shrimpton A, Braddock B, Thomson L, Stein C, Hoo J. Molecular delineation of deletions on 2q37.3 in three cases with an Albright hereditary osteodystrophy-like phenotype: Molecular delineation of deletions on 2q37.3. *Clinical Genetics*. 2004. 66(6):537–44.

Smith M, Escamilla JR, Filipek P, Bocian ME, Modahl C, Flodman P, et al. Molecular genetic delineation of 2q37.3 deletion in autism and osteodystrophy: report of a case and of new markers for deletion screening by PCR. *Cytogenetic and Genome Research*. 2001. 94(1–2):15–22.

Spielmann M, Marx S, Barbi G, Flöttmann R, Kehrer-Sawatzki H, König R, et al. Femoral facial syndrome associated with a de novo complex chromosome 2q37 rearrangement. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2016. 170(5):1202–1207.

Tammachote R, Kingsuwannapong N, Tongkobpetch S, Srichomthong C, Yeetong P, Kingwatanakul P, et al. Primary hyperoxaluria type 1 and brachydactyly mental retardation syndrome caused by a novel mutation in *AGXT* and a terminal deletion of chromosome 2. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2012.158A (9):2124–30.

Trazzi S, Fuchs C, Viggiano R, De Franceschi M, Valli E, Jedynak P, et al. HDAC4: a key factor underlying brain developmental alterations in *CDKL5* disorder. *Human Molecular Genetics*. 2016. 25(18):3887–3907.

Villavicencio-Lorini P, Klopocki E, Trimborn M, Koll R, Mundlos S, Horn D. Phenotypic variant of Brachydactyly-mental retardation syndrome in a family with an inherited interstitial 2q37.3 microdeletion including HDAC4. *European Journal of Human Genetics*. 2013. 21(7):743–8.

Wang AH, Bertos NR, Vezmar M, Pelletier N, Crosato M, Heng HH, et al. HDAC4, a Human Histone Deacetylase Related to Yeast HDA1, Is a Transcriptional Corepressor. *Molecular and Cellular Biology*. 1999. 19(11):7816–27

Wheeler PG, Huang D, Dai Z. Haploinsufficiency of HDAC4 does not cause intellectual disability in all affected individuals. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2014. 164(7):1826–1829.

Williams SR, Aldred MA, Der Kaloustian VM, Halal F, Gowans G, McLeod DR, et al. Haploinsufficiency of HDAC4 Causes Brachydactyly Mental Retardation Syndrome, with Brachydactyly Type E, Developmental Delays, and Behavioral Problems. *The American Journal of Human Genetics*. 2010. 87(2):219–28.