

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Syndrome de microduplication 7q11.23

CHU de Lyon - Centre de Référence CLAD Sud-Est

« Anomalies du développement et syndromes malformatifs avec ou sans Déficience Intellectuelle de causes Rares »

CHU de Marseille - Centre de Référence CLAD Sud-Est

« Anomalies du développement et syndromes malformatifs avec ou sans Déficience Intellectuelle de causes Rares »

Filière AnDDI-Rares

Argumentaire

Décembre 2019

Coordonnateurs : Dr ROSSI Massimiliano
Pr PHILIP Nicole

Sommaire

Liste des abréviations	2
Préambule	3
Méthode de travail	4
Rédaction du PNDS	4
Argumentaire	5
1 Recherche documentaire	5
1.1 Stratégie de recherche	5
1.2 Critères de sélection des articles	5
Annexe 1. Liste des participants	15
Annexe 2. Coordonnées du (des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) l'association(s) de patients	16
Références bibliographiques	20

Liste des abréviations

ACPA	Analyse chromosomique sur puce à ADN
ADI-R	Autism diagnostic interview revised
ADN	Acide désoxyribonucléique
ADOS-2	Autism Diagnostic Observation Schedule, 2nd edition
ALD	Affection de longue durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
CLAD	Centres labellisés anomalies du développement et syndromes malformatifs
CPAM	Caisse primaire d'assurance maladie
CPDPN	Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal
dup7q11.23	Syndrome de microduplication 7q11.23
EEG	Electroencéphalogramme
FISH	Fluorescence in situ hybridization
GH	Growth hormone (hormone de croissance)
HAS	Haute autorité de santé
HIC	Hypertension intra-crânienne
IRM	Imagerie par résonance magnétique
MDPH	Maison départementale des personnes handicapées
MLPA	Multiplex ligation-dependent probe amplification
ORL	Oto-rhino-laryngologie
PCR / qPCR	Polymerase chain reaction / PCR quantitative
PEC	Prise en charge
PECS	Picture exchange communication system
PEG	Polyéthylène glycol
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
SWB	Syndrome de Williams et Beuren
TDAH	Trouble de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité
TSA	Trouble du spectre autistique

Préambule

Le PNDS sur le **syndrome de microduplication 7q11.23** a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr). Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

Méthode de travail

La méthode utilisée pour l'élaboration de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est celle des « Recommandations pour la pratique clinique »¹. Elle repose, d'une part, sur l'analyse et la synthèse critiques de la littérature médicale disponible, et, d'autre part, sur l'avis d'un groupe multidisciplinaire de professionnels concernés par le thème du PNDS.

Rédaction du PNDS

Un groupe de rédaction est constitué par les sites de Lyon et de Marseille du Centre de référence CLAD Sud-Est.

Après analyse et synthèse de la littérature médicale et scientifique pertinente, le groupe de rédaction rédige une première version du PNDS qui est soumise à un **groupe de lecture multidisciplinaire et multiprofessionnel**. Il est composé de professionnels de santé, ayant un mode d'exercice public ou privé, d'origine géographique ou d'écoles de pensée diverses, d'autres professionnels concernés et de représentants d'associations de patients et d'usagers. **Il est consulté par mail/visio/téléphone** et ou lors d'une réunion physique et donne un avis sur le fond et la forme du document, en particulier sur la lisibilité et l'applicabilité du PNDS.

Les commentaires du groupe de lecture sont ensuite analysés et discutés par le groupe de rédaction qui rédige la version finale du PNDS. Une réunion physique est organisée en cas de besoin.

¹ Cf. Les recommandations pour la pratique clinique - Base méthodologique pour leur réalisation en France. Anaes, 1999.

Argumentaire

1 Recherche documentaire

1.1 Stratégie de recherche

Tableau : Stratégie de recherche documentaire

Thème / mot(s) clé(s)	Période	Nombre total de références obtenues	Nombre d'articles analysés	Nombre d'articles retenus
7q11.23	1995-juillet 2018	73	50	48
7q11 duplication	1983-juillet 2018	73	57	

1.2 Critères de sélection des articles

* date de début et fin de la recherche, bases de données, mots clés renseignés

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Mervis et al., 2015	Revue exhaustive de la littérature	Genereviews	Révision globale de la littérature, (sans priorisation en fonction du niveau de preuve)			
Mohan et al., 2016	Case report 1 cas	Sans objet	Sans objet	1 garçon de 9 ans		IRM cérébrale : 'anomalies non spécifiques' Déficience intellectuelle, retard de langage, ADHD, déficit interactions sociales. Préservation habilités visuospatiales.

* date de début et fin de la recherche, bases de données, mots clés renseignés

PNDS « Syndrome de microduplication 7q11.23 »

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Morris et al., 2015	Description d'une cohorte de 53 patients	Intermédiaire Niveau 2 : étude de cohorte.	Groupe 1 : 53 sujets dup 7q11 âgés de 1.25-21.25 ans Groupe 2 : 11 adutes, apparentés de patients du groupe 1	Parcours neurodéveloppemental Examen neuro DSM V IRM cérébrale (15 patients) TDM (1 patient)	-	27% formes familiales. Description de la dysmorphie. Age médian pour la marche : 1.33 ans, pour les premiers mots : 2 ans Epilepsie 18.9% 4/53 Hydrocéphalie 2 avec shunt ventriculo peritoneal, 1 shunt ventriculo-atrial 81.6 % imageries cérébrales anormales Ventriculomégalie, amincissement corp calleux, augmentation des espaces de Virchow Robin, immaturité substance blanche, kyste fosse postérieure, hypoplasie vermiennne Examen neuro anormal = 88.7% groupe 1 : Hypotonie 58.5% Troubles de la marche : 62.3%, 82.6% Speech Sound disorder (DSM5) QI moyen 80.54 Anxiété: 71.1% dont Angoisse separation 47,8% et anxiété sociale 2.2%. TOC : 5 patients 17% : sous anti dépresseurs (ISRS) 37% ADHD 13.2% sous antipsychotiques 13.2% agressivité 26.4% insensibilité à la douleur Sur le plan médical :

PNDS « Syndrome de microduplication 7q11.23 »

						Anomalies cardiovasculaires : canal artériel persistant : 15% ; dilatation aortique : 46% Constipation : 66% des patients (encopresie chez 20% des enfants constipés) ; 27.3% des adultes. Anomalies rénales : 18% (hydronéphrose, agénésie rénale unilatérale). Possibles anomalies des organes génitaux internes chez les filles : agénésie Mullerienne, utérus didelphe 12% des garçons opérés de cryptorchidie ; 8% opérés d'hernies inguinales déficit en GH : 9.4% ; 17% : petite taille (<5^e percentile) ; 11% : taille au 95^e percentile. 15% strabisme (eso- ou exotropie) 6% hypoacousie 7% difficultés alimentaires sévères notamment dans la petite enfance (gastrostomie) Possibles signes prénataux : ventriculomégalie ; anomalies rénales Proposition de protocole de surveillance : Conduite à tenir préconisée : PC régulier IRM au diagnostic Evaluation psy/pédopcy au diagnostic Evaluation fonctionnelle (kiné, psychomot) avec rééducation si nécessaire Bilan orthophonique au diagnostic et rééducation dès que possible Evaluation systématique du bilan neuropsychologique ADI-R, ADO-S
--	--	--	--	--	--	---

PNDS « Syndrome de microduplication 7q11.23 »

Mervis et al., 2015	Description des caractéristiques psychologiques dup 7q11.23	Description	Groupe 1 : 16 enfants de 18 à 45 mois Groupe 2 : 63 enfants de 4 à 17 ans Groupe 3 : 12 adultes Tous sont porteurs de la duplication 7q11.23		Groupe 1: Mullen Scales of early learning Groupe 2 : Differential Ability Scale, ADIS-P, Social communication questionnaire, ADI-R Groupe 3: WASI, ADIS-IV Pour tous : DSM5 Peabody Picture Vocabulary Expressive vocabulary test	Déficience intellectuelle: Grande variation allant de DI sévère à absence de DI. La plupart ont un QI dans les valeurs basses de la normale). Ils sont relativement meilleurs en raisonnement non verbal et mauvais en langage expressif. Comportement : 50% phobie sociale 29% mutisme sélectif 12.9% angoisse de séparation 6.5 % Anxiété généralisée 53.2% phobies autres 35.5% ADHD 24.2% trouble oppositionnel Langage : 82.3% DSM5 Speech sound disorder Mais seulement 40% chez ados: amélioration avec l'âge. 52% apraxie du langage 21% dysarthrie
Prontera et al., 2014		IRMf et VBM d'un patient de 17 ans avec TSA et dup 7q11.23				Amincissement cortical Dilatation ventriculaire La taille de l'amygdale est comparable aux contrôles Hypoactivation amygdale, du cortex cingulaire, cortex orbitofrontal dans les tâches de reconnaissance des émotions faciales.

PNDS « Syndrome de microduplication 7q11.23 »

Mulle et al., 2013		1/ Comparaison des CNV d'une cohorte de 554 personnes schizophrènes issues d'une population juive ashkenaze et de 1014 contrôles. 2/ Puis méta-analyse 14387 schizophrènes et 28139 contrôles en corrigeant pour l'origine géographique.				1/ 2 personnes avec duplication 7q11.2 dans les populations de schizophrènes 2/ 11 patients SCZ sont porteurs de la duplication vs 1 contrôle (OR après ajustement : 10.8 (IC : 1.46-79.62). La duplication 7q11.23 semble associée à un risque augmenté de schizophrénie
Velleman et al., 2012		Revue systématique de la littérature+ étude de cohorte	30 patients + une revue de 50 patients rapportés auparavant			Importance de l'orthophonie : Travail muscles buco faciaux, développement communication non verbale Travail de la communication orale en fonction sévérité des troubles et de l'âge de développement. L'orthophoniste, le psychologue, l'équipe éducative et les familles doivent travailler ensemble.
Stewart et al., 2011		CGH array chez 235 individus avec SCZ et épilepsie, 80 bipolaires +épilepsie 191 contrôles	1 patient	CGH array		1 dup 7q11.23 dans le groupe « schizophrénie + épilepsie ».
Malenfant et al., 2012	Préciser le lien entre STX1A, CYLN2 et GTF2i et autisme	1/ 1142 ASD dont 664 formes multiplex qPCR, CGH et FISH 2/ Etude d'association STX1A, CYLN2 et GTF2i et ASD dans 2 familles multiplex				1/ 1/1142 avec une dup 7q11.23 : cette duplication n'est donc pas une cause habituelle d'ASD. 2/GTF2I pourrait être un gene candidat pour pour ASD
Sanders et al., 2011	Etude CNV liés à ASD	Recherche de CNV de novo chez des individus issus de 1174 familles simplex ASD .	4 patients trouvés dans une étude de 2 parents + enfant avec ASD +/- frère ou sœur sain. Au total 4457 sujets étudiés	CGH array	Présence de CNV de novo chez le sujet ASD	4 patients. Association significative entre ASD et duplication de novo 7q11.23
Torniero et al., 2008	Case report	Case report	1 enfant duplication 7q11.23 de 718Mb héritée de sa maman	IRM cérébrale		Trigonocephalie type 2 Anomalie gyration Atrophie corticale globale

PNDS « Syndrome de microduplication 7q11.23 »

						Vermis hypoplasique
Berg et al., 2007	Préciser les caractéristiques comportementales dup 7q11.23	Description de cohorte	7 patients avec dup 7q11.23	0	ADOS Bilan neuropsych	Dup 7q11.23 est une cause de retard de langage et de troubles du comportement. Les personnes porteuses de ce type de duplications devraient bénéficier d'une évaluation de l'autisme même si le tableau autistique est incomplet.
Depienne et al., 2007	Recherche dup 7q11.23 dans cohorte ASD	Etude de cohorte	206 patients ASD	Analyse génétique	Recherche dup 7q11.23 par MLPA	1 patient dup 7q11.23/206 ASD. Description clinique du patient : ASD+D Stereotypies, heteroagressivité Intolérance à la frustration. Absence de langage mais capacités en langage non verbal malgré un contact visuel rare et inapproprié. Perseverations. Questions stéréotypées IRM : kyste arachnoidien et dilatation modérée de la corne temporale. Traitement par fluoxetine et thioridazine.
Torniero et al., 2007	Description d'un cas	Case report	1 fillette de 13 ans avec de une duplication 7q11.23 de 1.438 Mb de novo			Dyplasie temporale gauche Petite ataxie à la marche Epilepsie partielle à point de départ temporal G QIV :51 QIP : 58.
Merla et al., 2010	Description de la littérature	Review				Neurologie Hypotonie et épilepsie (20% des dup) IRM généralement anormale mais pas d'anomalie spécifique Comportement et cognition Retard de langage avec préservation relative des capacités visuospatiales.
Beunders et al., 2010	Description d'un cas de triplication 7q11.23	Case report			CGHa MLPA FISH	Retard psychomoteur avec retard sévère de langage, troubles du comportement (anxiété, peu de contact)

PNDS « Syndrome de microduplication 7q11.23 »

						oculaire, troubles du sommeil, automutilations), autisme, La tableau de triplication 7q11.23 semble plus sévère que la duplication de la même région
Van der Aa et al., 2009	Description de 14 cas	Cases report	14 patients dup 7q11.23			Retard de langage constant. Intelligence normale à DI modérée. Autisme 6/14 Epilepsie 2/14 Hypotonie 8/14 IRM anomalies non spécifiques
Deshpande et al., 2018	Corrélation génotype-phénotype dans les microdélétions et microduplications « en miroir »	Etude comparative, grade C	Comparaison d'articles déjà publiés, (revue non systématique)	-	-	Le lien entre la microduplication et la microdélétion 7q11.23 peut être modélisé par une courbe en « U » avec la présence de troubles du comportement que les gènes de la région soient sur- ou sous-exprimés. Article non utile pour les recommandations.
Martin et al., 2018	Comparaison de souris Gtf2i+/- ; +/+, +dup	le protocole est adapté pour répondre au mieux à la question posée	Experimentation animale		Nombre de pression sur le levier lors des récompenses sociales	Les souris Gtf2i+/- ont une appétence sociale augmentée comparativement aux souris Gtf2i +/+. En revanche, les souris porteuses d'une duplication du gène Gtf2i n'ont pas de modification de leur comportement social comparativement aux souris contrôles. Article ne permettant pas de proposer des recommandations cliniques.
Gregory et al., 2018	Corrélation génotype-phénotype concernant l'atteinte vasculaire, entre le syndrome de Williams et le syndrome de microduplication 7q11.23	Caractérisation moléculaire de 25 patients Williams et 13 patients atteints de dup7q11.23 avec identification d'un polymorphisme du gène ELN associé à un risque augmenté de sténose aortique dans le syndrome de Williams et un polymorphisme associé à un	25 patients Williams et 13 patients atteints de dup7q11.23. Peu de données cliniques.		Corrélation entre polymorphismes d'ELN et l'atteinte vasculaire (sténose et dilatation aortique)	L'allèle G du SNP rs2528795 du gène ELN est associé à un risque augmenté de sténose aortique chez les patients Williams étudiés; l'allèle A avec la dilatation aortique dans la duplication 7q11.23 (l'allèle G serait par contre protecteur). Ces données nécessitent une confirmation sur une population plus élargie. Article ne permettant pas de proposer des recommandations cliniques.

PNDS « Syndrome de microduplication 7q11.23 »

		risque augmenté de dilatation aortique dans la duplication 7q11.23.				
Klein-Tasman and Mervis, 2018	Etude systématique d'une population de patients atteints de duplication 7q11.23 afin d'évaluer la présence de Trouble du Spectre Autistique (TSA)	L'effectif reste petit. Intermédiaire Niveau 2 : étude de cohorte.	63 enfants de 4 à 17 ans (26 filles et 37 garçons) porteurs d'une dup 7q11.23	Plusieurs échelles d'évaluation neuropsychologique (DAS-II PPVT-4 EVT-2 ADI-R ADOS-2, ADIS-P	ADOS-2, ADI-R, évaluation clinique.	19% des patients présentent un TSA. Plus en détails, l'utilisation des seules échelles retrouvent 39.6% d'enfant classés « TSA ». Lorsque l'on ajoute le point de vue du clinicien ce taux chute à 19%. Le diagnostic de TSA chez les sujets porteurs d'une dup 7q11.23 doit donc comprendre une observation clinique et doit prendre en compte les autres caractéristiques du syndrome et notamment la possible présence de mutisme sélectif et/ou d'anxiété sociale marquée Le TSA dans cette population, comme dans la population générale, est plus fréquent chez les garçons. Au total : Le dup7q11 peut être considéré un facteur de risque pour les TSA. Pas de recommandations pour le suivi organique
Castiglia et al., 2017	Description des caractéristiques neuroradiologiques et neuropsychologiques de personnes porteuses de la duplication 7q11.23		12 patients : - 10 duplication classique - 2 duplication plus large			Tous avaient un retard sévère de langage expressif et réceptif. Tous sauf un avaient un retard psychomoteur. Trois avaient un EEG anormal sans épilepsie clinique. Une hypotrophie cérébrale discrète et variable peut être observée notamment au niveau du corps calleux, du cervelet et des lobes temporal et pariétal
Earhart et al. 2016	Case report : un homme et ses quatre enfants	Case report	5 personnes			Dans cette famille les 5 patients dup 7q11.23 ont un TSA. Cognition normale basse en dehors retard de langage. 2

PNDS « Syndrome de microduplication 7q11.23 »

						hyperactifs avec tb attention. 1 TOC, anxiété, angoisse de séparation, retrait social. Nécessité cs psy au moment du diagnostic Echographie cardiaque chez 4 enfants mais pas chez le parent atteint. Aorte de taille normale chez 2 patients Dilatation modérée de l'aorte chez 2 enfants de 3 ans et 17 mois Pas de dissection aortique
Patil et al., 2015	Case report		2 cas 1 fillette et son père			Brachycéphalie Dilatation des ventricules latéraux et des espaces périventriculaires Hypoplasie du corps calleux Agénésie du vermis inférieur
Dixit et al., 2013			7 enfants et un parent porteurs de la duplication			Tous ont un retard de langage et tous ont des traits autistiques. 1 a une hydrocéphalie à pression normale et 1 a une dilatation des espaces de Virchow Robin Sur le plan du comportement les troubles suivants sont rapportés : ADHI, agressivité, trichophagie, PICA et anxiété
Somerville et al., 2005	Case report		1 garçon de 8 ans et 10 mois			Hypotonie Retard de langage prédominant sur le versant expressif ADHD Retard psychomoteur Apraxie de la parole Discrète dysmétrie
Zarate et al, 2014	Description des malformations cardiaques et		n=5 patients			Dilatation aortique. Agénésie rénale et gonadique unilatérale

PNDS « Syndrome de microduplication 7q11.23 »

	rénales					1 mère et son fils opérés de l'aorte ascendante pour anévrisme mais dans un contexte de sténose aortique sous valvulaire. Diamètre maximal à 50mm tubulaire au moment de la chirurgie. 1 enfant de 2 ans avec dilatation modérée de l'aorte ascendante prédominant au niveau tubulaire (Z score à 4.02) 1 patient avec aorte normale 1 patient pour lequel le statut aortique est inconnu Pas de dissection aortique
Parrott et al, 2015	Description aortopathie dans 7q11.23duplication	Cohorte	8 patients dont un adulte			Aorte modérément dilatée principalement au niveau tubulaire de l'aorte ascendante chez tous les sujets Z score max à 5.1 Pas de dissection aortique Recommandation sur une surveillance cardiovasculaire
Hammond et al, 2014	Modélisation des anomalies faciales et comparaison avec le syndrome de Willimas					Article ne permettant de pas de proposer des recommandations cliniques
Morris et al Am J Med Genet Part A 167A:2916–2935.	cohorte Description histoire naturelle	Cohorte	n=64 26 echo			Dilatation aortique 12/26 (46.2%) chirurgie aortique prophylactique à 62 ans pour une aorte à 53mm. Z score maximal à 5.5 Pas de dissection aortique

Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été co-coordonné par le Dr Massimiliano ROSSI, Centre de référence « Anomalies du développement et syndromes malformatifs » de la région Sud-Est (Centre de Lyon, CRMR coordonnateur) et le Pr Nicole PHILIP-SARLES, Centre de référence « Anomalies du développement et syndromes malformatifs » de la région Sud-Est (Centre de Marseille, CRMR constitutif).

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

- Dr Massimiliano ROSSI, Génétique, HFME, Lyon-Bron
- Pr Nicole PHILIP-SARLES, Génétique, APHM, Marseille
- Dr Alice POISSON, Neurologie – neurogénétique, Génospy – Le Vinatier, Lyon-Bron
- Dr Olivier MILLERON, Cardiologue, AP-HP, Paris
- Dr Tiffany BUSA, Génétique, APHM, Marseille.

Groupe de travail multidisciplinaire

- Dr Marianne TILL, Génétique, CHU de Lyon, Lyon-Bron
- Dr Isabelle DENEUX, Pédiatrie, Fondation Hôpital Saint-Joseph, Marseille
- Pr Alain VERLOES, Génétique, APHP, Paris
- Pr Didier LACOMBE, Génétique, CHU de Bordeaux, Bordeaux
- Pr Sylvie MANOUVRIER, Génétique, CHU de Lille, Lille
- Pr Sylvie ODENT, Génétique, CHU de Rennes, Rennes
- Pr Laurence FAIVRE, Génétique, CHU de Dijon, Dijon
- Pr Patrick EDERY, Génétique, CHU de Lyon, Lyon-Bron
- Pr David GENEVIEVE, Génétique, CHU de Montpellier, Montpellier
- Pr Vincent DES PORTES, Neuropédiatrie, CHU de Lyon, Lyon-Bron
- Dr Laurence BAL, Cardiologue, APHM Marseille
- Dr Michel TILL, Médecine générale, Lyon
- Mme Jennifer BELLALOU, Association « Seconde Vie »
- Mme Isabelle MARCHETTI-WATERNAUX, Association « Valentin APAC ».

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet de la filière AnDDI-Rares.

Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire

- **Mails : échanges réguliers depuis le mois de mai 2017**
- **6 réunions téléphoniques entre les différents rédacteurs :**
 - 9/05/2017, 17/07/2017, 14/09/2017, 08/11/2018, 08/04/2019, 27/09/2019, 12/12/2019
- **1 réunion physique :**
 - 19/07/2018

Annexe 2. Coordonnées du (des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) l'association(s) de patients

Ayant participé à l'élaboration du PNDS :

1. Centres coordonnateurs du PNDS

- **CHU de Lyon**

- Centre de référence Anomalies du développement et syndromes malformatifs – Région Sud-Est (Filière AnDDI-Rares)

Responsable : Pr EDERY

GH Est-Hôpital Femme Mère Enfant

Service de génétique

59 Boulevard Pinel

69677 BRON

Téléphone : 04 27 85 55 73

@ : charles-patrick.edery@chu-lyon.fr

- **CHU de Marseille**

- Centre de référence Anomalies du développement et syndromes malformatifs – Région Sud-Est – site constitutif (Filière AnDDI-Rares)

RESPONSABLE : Pr Nicole PHILIP

Hôpital de la Timone

Unité de génétique clinique prénatale

Département de génétique médicale

264 rue Saint-Pierre

13385 MARSEILLE

Téléphone : 04 91 38 66 36

@ : nicole.philip@ap-hm.fr

2. Centres maladies rares

- **Bordeaux**

- Centre de référence Anomalies du développement et syndromes malformatifs - Région Sud-Ouest Occitanie Réunion (Filière AnDDI-Rares)

Responsable : Pr Didier LACOMBE

CHU de Bordeaux, Groupe hospitalier Pellegrin

Pôle Pédiatrie

Service de Génétique Médicale

PNDS « Syndrome de microduplication 7q11.23 »

Place Amélie Raba-Léon
33076 BORDEAUX Cedex
Tel : 05 57 82 03 63
@ : didier.lacombe@chu-bordeaux.fr

- **Dijon**

- Centre de référence Anomalies du développement et syndromes malformatifs – Région Est (Filière AnDDI-Rares)
RESPONSABLE : Pr Laurence FAIVRE
Hôpital d'Enfants
Service de Génétique
14 Rue Paul Gaffarel
21076 Dijon
Téléphone : 03 80 29 53 13
@: laurence.faivre@chu-dijon.fr

- **Lille**

- Centre de référence Anomalies du développement et syndromes malformatifs – Inter-région Nord-Ouest (Filière AnDDI-Rares)
Responsable : Pr Sylvie MANOUVRIER
Hôpital Jeanne de Flandre
Clinique de Génétique médicale Guy Fontaine
Boulevard du Pr Jules Leclercq
59037 Lille
Téléphone : 03 20 44 49 11
@: sylvie.manouvrier@chru-lille.fr

- **Lyon - Bron**

- Centre de Référence Déficience Intellectuelles de causes rares (Filière DéfiScience)
Responsable : Pr Vincent DESPORTES
CHU de LYON
GH Est-Hôpital Femme Mère Enfant
Service de neuropédiatrie
59 Boulevard Pinel
69677 BRON
Tél : 04 27 85 53 80
@: vincent.desportes@chu-lyon.fr
- CRMR Maladies Rares à Expression Psychiatrique - site constitutif (Filière DéfiScience)
Responsable : Dr Caroline DEMILY
CH Le Vinatier
Centre de référence GénoPsy
95 bd Pinel

PNDS « Syndrome de microduplication 7q11.23 »

69678 BRON Cedex

Tel : 04 37 91 51 63

@ : Caroline.DEMILY@ch-le-vinatier.fr

- **Marseille**

- Centre de référence du syndrome de Marfan et maladies apparentées - site constitutif (Filière FAVA-Multi)

Responsable : Dr Laurence BAL

CHU de Marseille - Hôpital de la Timone

Centre Aorte Timone

Service de chirurgie vasculaire

264 rue Saint-Pierre

13385 MARSEILLE CEDEX 5

Téléphone : 04 91 38 81 20

- **Montpellier**

- Centre de référence Anomalies du développement et syndromes malformatifs - Région Sud-Ouest Occitanie Réunion – site constitutif (Filière AnDDI-Rares)

Responsable : Pr David GENEVIEVE

CHU de Montpellier, Hôpital Arnaud de Villeneuve

Département Génétique Médicale, Maladies rares et médecine personnalisée

Equipe Maladies Génétiques de l'Enfant et de l'Adulte

371 avenue du Doyen Gaston Giraud

34295 MONTPELLIER CEDEX 5

Tel : 04 67 33 65 64

@ : didier.lacombe@chu-bordeaux.fr

- **Paris**

- Centre de référence Anomalies du développement et syndromes malformatifs - Région Ile de France (Filière AnDDI-Rares)

Responsable : Pr VERLOES

CHU Paris

Hôpital Robert Debré

Département de Génétique

37 bd Sérurier

75019 PARIS

Tel 01 40 03 53 06

@ : alain.verloes@aphp.fr

- Centre National de Référence pour le syndrome de Marfan et apparentés (Filière FAVA-Multi)

Responsable : Pr Guillaume JONDEAU

CHU Paris Nord-Val de Seine

Hôpital Xavier Bichat-Claude Bernard
Service de cardiologie
46 rue Henri Huchard
75018 PARIS
Tel : 01.40.25.68.16
@ : guillaume.jondeau@aphp.fr

- **Rennes**

- Centre de référence Anomalies du développement et syndromes malformatifs – Région Ouest (Filière AnDDI-Rares)
RESPONSABLE : Pr Sylvie ODENT
Hôpital Sud
Service de génétique clinique
16, boulevard de Bulgarie
BP 90347
35203 Rennes
Téléphone : 02 99 26 67 44
@: sylvie.odent@chu-rennes.fr

3. Filières de santé maladies rares

- **Filière AnDDI-Rares**
- Centres de référence « Anomalies du développement et syndromes malformatifs ».
- Site de la filière « Anomalies du Développement avec ou sans Déficience Intellectuelle de causes Rares » : <http://www.anddirares.org>
- **Filière DéfiScience**
- Centres de référence « Déficiences intellectuelles de causes rares », « Malformations et maladies congénitales du cervelet et du tronc cérébral », « Maladies rares à expression psychiatrique et schizophrénie à début précoce », « Épilepsies Rares » et « Syndrome Prader-Willi ».
- Site de la filière « Maladies Rares du Développement Cérébral et Déficience intellectuelle » : <https://www.defiscience.fr/filiere/>
- **Filière FAVA-MULTI**
- Centres de référence Marfan, AVANCE, MVR et Rendu-Osler.
- Site de la filière « Maladies Vasculaires Rares avec atteinte Multisystémique » : <https://www.favamulti.fr/>

4. Association de patients :

- Valentin APAC : <https://www.valentin-apac.org/>
- Seconde Vie : <https://www.facebook.com/Seconde-vie-292375974301362/>

Références bibliographiques

Berg JS, Brunetti-Pierri N, Peters SU, Kang SH, Fong CT, Salamone J, Freedenberg D, Hannig VL, Prock LA, Miller DT, Raffalli P, Harris DJ, Erickson RP, Cunniff C, Clark GD, Blazo MA, Peiffer DA, Gunderson KL, Sahoo T, Patel A, Lupski JR, Beaudet AL, Cheung SW. Speech delay and autism spectrum behaviors are frequently associated with duplication of the 7q11.23 Williams-Beuren syndrome region. *Genet Med*. 2007 Jul;9(7):427-41.

Beunders G, van de Kamp JM, Veenhoven RH, van Hagen JM, Nieuwint AW, Sistermans EA. A triplication of the Williams-Beuren syndrome region in a patient with mental retardation, a severe expressive language delay, behavioural problems and dysmorphisms. *J Med Genet*. 2010 Apr;47(4):271-5.

Castiglia L, Husain RA, Marquardt I, Fink C, Liehr T, Serino D, Elia M, Coci EG. 7q11.23 microduplication syndrome: neurophysiological and neuroradiological insights into a rare chromosomal disorder. *J Intellect Disabil Res*. 2018 May;62(5):359-370.

Depienne C, Heron D, Betancur C, Benyahia B, Trouillard O, Bouteiller D, Verloes A, LeGuern E, Leboyer M, Brice A. Autism, language delay and mental retardation in a patient with 7q11 duplication. *J Med Genet*. 2007 Jul;44(7):452-8.

Deshpande A, Weiss LA. Recurrent reciprocal copy number variants: Roles and rules in neurodevelopmental disorders. *Dev Neurobiol*. 2018 May;78(5):519-530.

Dixit A, McKee S, Mansour S, Mehta SG, Tanteles GA, Anastasiadou V, Patsalis PC, Martin K, McCullough S, Suri M, Sarkar A. 7q11.23 Microduplication: a recognizable phenotype. *Clin Genet*. 2013 Feb;83(2):155-61

Earhart BA, Williams ME, Zamora I, Randolph LM, Votava-Smith JK, Marcy SN. Phenotype of 7q11.23 duplication: A family clinical series. *Am J Med Genet A*. 2017 Jan;173(1):114-119.

Gregory MD, Kolachana B, Yao Y, Nash T, Dickinson D, Eisenberg DP, Mervis CB, Berman KF. A method for determining haploid

and triploid genotypes and their association with vascular phenotypes in Williams syndrome and 7q11.23 duplication syndrome. *BMC Med Genet*. 2018 Apr 4;19(1):53.

Hammond P, McKee S, Suttie M, Allanson J, Cobben JM, Maas SM, Quarrell O, Smith AC, Lewis S, Tassabehji M, Sisodiya S, Mattina T, Hennekam R. Opposite effects on facial morphology due to gene dosage sensitivity. *Hum Genet*. 2014 Sep;133(9):1117-25.

Klein-Tasman BP, Mervis CB. Autism Spectrum Symptomatology Among Children with Duplication 7q11.23 Syndrome. *J Autism Dev Disord*. 2018 Jun;48(6):1982-1994.

Malenfant P, Liu X, Hudson ML, Qiao Y, Hrynychak M, Riendeau N, Hildebrand MJ, Cohen IL, Chudley AE, Forster-Gibson C, Mickelson EC, Rajcan-Separovic E, Lewis ME, Holden JJ. Association of GTF2i in the Williams-Beuren syndrome critical region with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2012 Jul;42(7):1459-69.

Martin LA, Iceberg E, Allaf G. Consistent hypersocial behavior in mice carrying a deletion of Gtf2i but no evidence of hyposocial behavior with Gtf2i duplication: Implications for Williams-Beuren syndrome and autism spectrum disorder. *Brain Behav*. 2017 Dec 19;8(1):e00895.

Merla G, Brunetti-Pierri N, Micale L, Fusco C. Copy number variants at Williams-Beuren syndrome 7q11.23 region. *Hum Genet*. 2010 Jul;128(1):3-26.

Mervis CB, Klein-Tasman BP, Huffman MJ, Velleman SL, Pitts CH, Henderson DR, Woodruff-Borden J, Morris CA, Osborne LR. Children with 7q11.23 duplication syndrome: psychological characteristics. *Am J Med Genet A*. 2015 Jul;167(7):1436-50.

Mervis CB, Morris CA, Klein-Tasman BP, et al. 7q11.23 Duplication Syndrome. 2015 Nov 25. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019. Available

PNDS « Syndrome de microduplication 7q11.23 »

from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK327268/>

Mohan S, Nampoothiri S, Yesodharan D, Venkatesan V, Koshy T, Paul SF, Perumal V. Reciprocal Microduplication of the Williams-Beuren Syndrome Chromosome Region in a 9-Year-Old Omani Boy. *Lab Med*. 2016 May;47(2):171-5.

Morris CA, Mervis CB, Paciorkowski AP, Abdul-Rahman O, Dugan SL, Rope AF, Bader P, Hendon LG, Velleman SL, Klein-Tasman BP, Osborne LR. 7q11.23 Duplication syndrome: Physical characteristics and natural history. *Am J Med Genet A*. 2015 Dec;167A(12):2916-35.

Mulle JG, Pulver AE, McGrath JA, Wolynec PS, Dodd AF, Cutler DJ, Sebat J, Malhotra D, Nestadt G, Conrad DF, Hurles M, Barnes CP, Ikeda M, Iwata N, Levinson DF, Gejman PV, Sanders AR, Duan J, Mitchell AA, Peter I, Sklar P, O'Dushlaine CT, Grozeva D, O'Donovan MC, Owen MJ, Hultman CM, Kähler AK, Sullivan PF; Molecular Genetics of Schizophrenia Consortium, Kirov G, Warren ST. Reciprocal duplication of the Williams-Beuren syndrome deletion on chromosome 7q11.23 is associated with schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2014 Mar 1;75(5):371-7.

Parrott A, James J, Goldenberg P, Hinton RB, Miller E, Shikany A, Aylsworth AS, Kaiser-Rogers K, Ferns SJ, Lalani SR, Ware SM. Aortopathy in the 7q11.23 microduplication syndrome. *Am J Med Genet A*. 2015 Feb;167A(2):363-70.

Patil SJ, Salian S, Bhat V, Girisha KM, Shrivastava Y, Vs K, Sapare A. Familial 7q11.23 duplication with variable phenotype. *Am J Med Genet A*. 2015 Nov;167A(11):2727-30.

Prontera P, Serino D, Caldini B, Scarponi L, Merla G, Testa G, Muti M, Napolioni V, Mazzotta G, Piccirilli M, Danti E. Brief report: functional MRI of a patient with 7q11.23 duplication syndrome and autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*. 2014 Oct;44(10):2608-13.

Sanders SJ, Ercan-Sencicek AG, Hus V, Luo R, Murtha MT, Moreno-De-Luca D, Chu SH,

Moreau MP, Gupta AR, Thomson SA, Mason CE, et al.. Multiple recurrent de novo CNVs, including duplications of the 7q11.23 Williams syndrome region, are strongly associated with autism. *Neuron*. 2011 Jun 9;70(5):863-85.

Somerville MJ, Mervis CB, Young EJ, Seo EJ, del Campo M, Bamforth S, Peregrine E, Loo W, Lilley M, Pérez-Jurado LA, Morris CA, Scherer SW, Osborne LR. Severe expressive-language delay related to duplication of the Williams-Beuren locus. *N Engl J Med*. 2005 Oct 20;353(16):1694-701.

Stewart LR, Hall AL, Kang SH, Shaw CA, Beaudet AL. High frequency of known copy number abnormalities and maternal duplication 15q11-q13 in patients with combined schizophrenia and epilepsy. *BMC Med Genet*. 2011 Nov 25;12:154.

Torniero C, Dalla Bernardina B, Novara F, Cerini R, Bonaglia C, Pramparo T, Ciccone R, Guerrini R, Zuffardi O. Dysmorphic features, simplified gyral pattern and 7q11.23 duplication reciprocal to the Williams-Beuren deletion. *Eur J Hum Genet*. 2008 Aug;16(8):880-7.

Torniero C, dalla Bernardina B, Novara F, Vetro A, Ricca I, Darra F, Pramparo T, Guerrini R, Zuffardi O. Cortical dysplasia of the left temporal lobe might explain severe expressive-language delay in patients with duplication of the Williams-Beuren locus. *Eur J Hum Genet*. 2007 Jan;15(1):62-7.

Van der Aa N, Rooms L, Vandeweyer G, van den Ende J, Reyniers E, Fichera M, Romano C, Delle Chiaie B, Mortier G, Menten B, Destrée A, Maystadt I, Männik K, Kurg A, Reimand T, McMullan D, Oley C, Brueton L, Bongers EM, van Bon BW, Pfund R, Jacquemont S, Ferrarini A, Martinet D, Schrandt-Stumpel C, Stegmann AP, Frints SG, de Vries BB, Ceulemans B, Kooy RF. Fourteen new cases contribute to the characterization of the 7q11.23 microduplication syndrome. *Eur J Med Genet*. 2009 Mar-Jun;52(2-3):94-100.

Zarate YA, Lepard T, Sellars E, Kaylor JA, Alfaro MP, Sailey C, Schaefer GB, Collins RT 2nd. Cardiovascular and genitourinary anomalies in patients with duplications within the Williams syndrome critical region: phenotypic expansion

PNDS « Syndrome de microduplication 7q11.23 »

and review of the literature. Am J Med Genet A. 2014 Aug;164A(8):1998-2002.

Mbizvo GK, Dixon P, Hutton JL, Marson AG. The adverse effects profile of levetiracetam in epilepsy: a more detailed look. Int J Neurosci. 2014 Sep;124(9):627-34. doi: 10.3109/00207454.2013.866951. Epub 2013 Dec 18.