

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

**Texte du PNDS
Décembre 2019**

Coordonnateurs : Dr ROSSI Massimiliano
Pr PHILIP Nicole

Sommaire

Liste des abréviations.....	2
Synthèse à destination du médecin traitant	3
Texte du PNDS.....	5
1 Introduction	5
2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins	6
3 Diagnostic et évaluation initiale	7
3.1 Objectifs	7
3.2 Professionnels impliqués dans le diagnostic et l'évaluation initiale (et modalités de coordination)	7
3.3 Circonstances de découverte / Suspicion du diagnostic	8
3.4 Confirmation du diagnostic / Diagnostics différentiels	8
3.5 Evaluation de la sévérité / Extension de la maladie / Recherche de comorbidités / Evaluation du pronostic	9
3.6 Recherche de contre-indications aux traitements	11
3.7 Annonce du diagnostic et information du patient	11
3.8 Conseil génétique	12
4 Prise en charge thérapeutique.....	13
4.1 Objectifs	13
4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	13
4.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autres)	13
4.4 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie (au cas par cas)	16
4.5 Recours aux associations de patients	16
5 Suivi.....	16
5.1 Objectifs	16
5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	16
5.3 Rythme et contenu des consultations de suivi	16
Annexe 1. Liste des participants	21
Annexe 2. Coordonnées du (des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) l'association(s) de patients	22
Annexe 3. Échographie cardiovasculaire	26

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	Microduplication 7q11.23
EEG	Électroencéphalogramme
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

Synthèse à destination du médecin traitant

Caractéristiques de la maladie

Le syndrome de microduplication 7q11.23 (syndrome dup7q11.23) est une maladie génétique rare avec une prévalence estimée à environ 1/13,000-20,000 (omim.org).

Le syndrome est lié à la présence d'un remaniement chromosomique de type trisomie partielle d'un segment du chromosome 7 :

- au niveau de la région 7q11.23
- d'une taille généralement comprise entre 1.5 et 1.8Mb
- contenant 26 à 28 gènes.

Une personne porteuse de la duplication a un risque de 50 % de la transmettre, à chaque conception.

Le syndrome de microduplication 7q11.23 est principalement caractérisé par :

- Une morphologie faciale particulière conférant à tous les individus un air de ressemblance ;
- Des anomalies cardiovasculaires à type de dilatation de l'aorte ascendante chez environ la moitié des patients, qui peuvent être mises en évidence dès l'enfance ;
- Des troubles neurologiques (hypotonie, troubles de la marche, épilepsie) ;
- Un retard de langage et des troubles de l'expression orale ;
- Des troubles du comportement et des interactions sociales (troubles anxieux, phobie sociale, mutisme sélectif, TDAH, troubles du spectre autistique) ;
- Des capacités cognitives variables ;
- Des troubles digestifs se manifestant par un reflux, des difficultés alimentaires dans l'enfance et une constipation ;
- Des malformations congénitales chez environ un tiers des patients.

Le phénotype est caractérisé par une grande variabilité inter et intrafamiliale.

Diagnostic

Le syndrome dup7q11.23 est généralement découvert dans le cadre d'un bilan réalisé en raison :

- D'un décalage des acquisitions psychomotrices et notamment d'un retard de langage ;
- De difficultés des apprentissages ;
- De troubles du comportement comme des TSA.

Le diagnostic peut être évoqué cliniquement devant :

- Une dysmorphie faciale évocatrice ;
- La présence éventuelle d'une dilatation aortique.

L'anomalie chromosomique (microduplication hétérozygote d'une partie du bras long du chromosome 7, au niveau de la région 7q11.23) est mise en évidence sur une Analyse Chromosomique sur Puce à ADN (ACPA). Cette anomalie n'est pas visible sur un caryotype standard.

Dans environ un quart des cas, la duplication est héritée d'un parent.

En l'absence d'antécédent familial, ce diagnostic est rarement posé en prénatal, compte tenu de l'absence de signe d'appel spécifique.

PNDS « Syndrome de microduplication 7q11.23 »

En cas d'antécédent familial de dup7q11.23, un diagnostic prénatal peut être réalisé après l'avis d'un Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN).

Prise en charge

La prise en charge du patient (médicale, paramédicale et sociale) est globale et repose sur une coopération pluridisciplinaire, entre le généticien clinicien ou le pédiatre d'un Centre de référence ou de compétence des Anomalies du Développement.

Sur le plan somatique, les enjeux principaux sont la mise en place d'une surveillance cardiaque continue incluant la surveillance échographique du diamètre de l'aorte ainsi que la prise en charge thérapeutique éventuelle, la gestion active de la constipation, le suivi d'autre(s) éventuelle(s) anomalie(s) malformative(s) associée(s) (notamment au niveau rénal).

La prise en charge des troubles cognitifs et comportementaux implique les médecins (généticien, neuropédiatre, gastro-entérologue, ORL, psychiatre), les professionnels non-médicaux (orthophoniste spécialisé en communication alternative, psychomotricien, ergothérapeute, orthoptiste, kinésithérapeute, psychologue, neuropsychologue, ...), les centres de ressources autisme pour un bilan des TSA, les centres de référence des troubles d'apprentissage et du langage et les équipes éducatives. Elle doit tenir compte des particularités comportementales et des interactions sociales typiques du syndrome.

Une rééducation précoce est indispensable avec la mise en place d'un projet de vie coordonné (rééducatif, éducatif, social et professionnel). Le maintien d'un accompagnement à l'âge adulte est nécessaire.

Le rôle du médecin traitant consiste à assurer :

- La confirmation diagnostique par un Centre de référence ou de compétence Maladies Rares ;
- Le suivi médical et, si besoin, adresser le patient vers un Centre de référence ou de compétence ; veiller à ce que le suivi soit réalisé par une équipe habilitée ;
- La surveillance des complications de la maladie en coordination avec les équipes référentes.

Pour se procurer des informations complémentaires, il est possible de consulter :

- Sites Orphanet : <http://www.orpha.net>
- Site Genetics Home Reference : <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/7q1123-duplication-syndrome>
- Site de la filière de santé AnDDI-Rares : <http://anddi-rares.org/> et carte urgence disponible auprès des Centres de référence pour les anomalies du développement et les syndromes malformatifs (Filière AnDDI-Rares)

Associations de patients :

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

Texte du PNDS

1 Introduction

Le syndrome dup7q11.23 est une maladie rare avec une prévalence estimée à environ 1/13,000-20,000 (omim.org).

Le syndrome est lié à la présence d'un remaniement chromosomique de type trisomie partielle d'un segment du chromosome 7 :

- Au niveau de la région 7q11.23 ;
- D'une taille généralement comprise entre 1.5 et 1.8Mb ;
- Contenant 26 à 28 gènes.

Il s'agit donc d'une anomalie cytogénétique « en miroir » par rapport à la microdélétion 7q11.23 causant le syndrome de Williams et Beuren (SWB).

Le tableau clinique des patients porteurs d'une dup7q11.23 associe :

- Un aspect particulier du visage : un front haut et bombé, des sourcils horizontaux, une racine du nez large et saillante, une pointe du nez large avec une columelle proéminente, un philtrum court, une lèvre supérieure mince, des anomalies mineures des oreilles. Une macrocéphalie est présente chez environ la moitié des patients ;
- Des anomalies cardiovasculaires à type de dilatation de l'aorte ascendante chez la moitié des patients. Cette anomalie peut être progressive et justifie une surveillance à tous les âges ;
- Une hypotonie, un retard moteur et des troubles de la démarche et de l'équilibre ;
- Des convulsions dans environ 20 % des cas ;
- Des troubles de l'expression orale associant un retard de parole et de langage ;
- Un profil comportemental particulier retentissant sur les interactions sociales : troubles anxieux dans 50 % des cas, phobie sociale, mutisme sélectif ; 35 % des enfants ont un trouble de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) et environ 20 % des Troubles du Spectre Autistique (TSA) ;
- Des capacités cognitives très variables. Une déficience intellectuelle (DI) est présente chez environ 20 % des patients. Chez les patients sans DI, les troubles des interactions sociales, du comportement et des apprentissages peuvent être cause de handicap ;
- Des difficultés alimentaires fréquentes chez le nourrisson, mais pouvant persister chez l'enfant plus grand justifiant une alimentation entérale ;
- Deux tiers des enfants et un quart des adultes souffrent de constipation sévère, parfois compliquées d'encoprésie ;
- Un quart des enfants porteurs du syndrome dup7q11.23 présentent des otites séreuses chroniques ;
- Environ 30 % des patients ont des malformations congénitales (notamment des anomalies du tractus urinaire) ;
- La croissance est normale dans la majorité des cas, mais un déficit en hormone de croissance a été rapporté chez certains patients.

D'un point de vue phénotypique, certaines manifestations cliniques du syndrome dup7q11.23 ont été considérées, dans la littérature médicale, comme un « contre-type » du SWB :

- La vasculopathie : dilatation aortique dans le syndrome dup7q11.23 versus la présence de sténoses artérielles dans le SWB et notamment la sténose valvulaire supra-aortique,

- L'atteinte neurologique : langage particulièrement déficitaire dans le syndrome dup7q11.23 versus relativement préservé dans le SWB,
- Certaines particularités morphologiques faciales : philtrum court et lèvres fines dans le syndrome dup7q11.23 versus philtrum long et lèvres épaisses dans le SWB.

Néanmoins, d'autres manifestations cliniques (phobies, anxiété, troubles attentionnels) sont fréquentes dans les deux syndromes.

2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

Comme pour d'autres maladies rares, les articles concernant le syndrome dup7q11.23 publiés dans la littérature médicale ne sont pas basés sur un niveau élevé de preuves scientifiques, s'agissant essentiellement d'études descriptives de séries de cas ou de « case reports ». L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés, la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint du syndrome dup7q11.23.

Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de cette maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les prestations nécessaires à la prise en charge des patients.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie) ainsi qu'aux médecins spécialistes, notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une Affection de Longue Durée (ALD) hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint du syndrome de microduplication 7q11.23. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

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

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 AnDDI-Rares (<http://anddi-raises.org/espacepro/private/contenu-pro/recommandations/>).

Ce travail s'appuie sur de nombreuses publications internationales originales, des revues, des études cliniques et des recommandations déjà publiées. En l'absence de preuves dans la littérature (il existe en effet peu d'études avec un haut niveau de preuves) permettant d'aboutir à des conclusions scientifiquement fondées, nous avons, dans certains cas, proposé d'adopter des attitudes consensuelles reposant sur l'expérience des membres du réseau des Centres de

référence et de compétences mais également sur des avis d'experts (cf. annexe 2). De même, le suivi et le rythme de surveillance des patients ont été établis en fonction des avis d'experts.

3 Diagnostic et évaluation initiale

3.1 Objectifs

- Détecter la maladie
- Confirmer le diagnostic
- Assurer un bilan initial, identifier les comorbidités et en apprécier la sévérité
- Préciser la prise en charge thérapeutique : médicale, paramédicale et sociale
- Délivrer une information génétique à la famille et au patient.

3.2 Professionnels impliqués dans le diagnostic et l'évaluation initiale (et modalités de coordination)

Le diagnostic, l'évaluation initiale et la prise en charge globale du patient sont, le plus souvent, coordonnés par un généticien clinicien ou un pédiatre d'un Centre de référence anomalies du développement (CLAD), en relation avec le pédiatre ou le médecin traitant.

Ils reposent sur une coopération pluridisciplinaire avec l'intervention de plusieurs professionnels :

- Des médecins de plusieurs disciplines :
 - Pédiatre généraliste
 - Généticien clinicien
 - Médecin traitant
 - Neuropédiatre et neurologue d'adultes
 - Pédopsychiatre et psychiatre d'adultes
 - Médecin de rééducation
 - Cardiologue et cardiopédiatre
 - Ophtalmologiste d'enfants et d'adultes
 - ORL d'enfants et d'adultes
 - Radiologue
 - Biologiste
 - Dentiste.
- Au besoin :
 - En cas d'anomalie rénale : néphrologue et néphropédiatre ; urologue.
 - En cas de petite taille ou surpoids : endocrinologue d'enfants et d'adultes.
 - En cas d'anomalie de la statique vertébrale : chirurgien orthopédiste.
 - En cas de difficultés alimentaires importantes ou de constipation opiniâtre : gastroentérologue.
 - En cas d'hydrocéphalie : neurochirurgien.
 - En cas de suspicion de TSA, un Centre de Ressources Autisme pour un bilan des TSA.
- Des professionnels non médicaux :
 - Infirmier

- Neuropsychologue
- Masseur-kinésithérapeute
- Psychomotricien
- Orthophoniste spécialisé en communication alternative
- Ergothérapeute
- Orthoptiste
- Psychologue
- Orthodontiste
- Diététicien
- Educateur spécialisé
- Assistant social.

3.3 Circonstances de découverte / Suspicion du diagnostic

Le syndrome dup7q11.23 est généralement découvert dans le cadre d'un bilan réalisé en raison :

- d'un décalage des acquisitions psychomotrices et notamment d'un retard de langage ;
- de difficultés des apprentissages ;
- de troubles du comportement comme des TSA.

Dans ce contexte, le diagnostic peut être évoqué cliniquement devant :

- une dysmorphie faciale évocatrice ;
- la présence éventuelle d'une dilatation aortique.

Le diagnostic peut être révélé chez certains adultes au cours d'une enquête familiale ou après la naissance d'un enfant présentant une forme plus sévère.

En l'absence d'antécédent familial, ce syndrome est rarement diagnostiqué en anténatal, en raison de l'absence de signe d'appel spécifique.

Le diagnostic peut cependant être posé pendant la grossesse :

- sur les résultats d'une ACPA (Analyse Chromosomique sur Puce à ADN) demandée en raison de troubles de la croissance ou de malformation fœtales ;
- sur une recherche ciblée de dup7q11.23 en cas d'antécédent familial.

3.4 Confirmation du diagnostic / Diagnostics différentiels

Le diagnostic biologique est généralement posé par ACPA.

D'autres techniques pouvant mettre en évidence la microduplication de manière ciblée (notamment la PCR quantitative/qPCR, mais également l'hybridation *in situ* fluorescente/FISH ou l'amplification multiplex de sondes dépendant d'une ligation/MLPA) sont le plus souvent utilisées pour la confirmation diagnostique avec une deuxième technique ou dans le cadre d'un bilan familial, suite à un diagnostic posé par ACPA.

Les diagnostics différentiels incluent :

- de très nombreuses causes de retard des acquisitions et troubles du comportement (chromosomiques, géniques, tératogéniques). Mais l'association entre une dysmorphie

- faciale caractéristique, la présence d'une dilatation aortique et les troubles du neurodéveloppement peut faire évoquer plus spécifiquement le syndrome dup7q11.23 ;
- d'autres syndromes comportant une dilatation aortique comme, par exemple, le syndrome de Marfan ou syndromes apparentés. L'absence de morphotype marfanoïde, la présence d'un trouble du neurodéveloppement et la dysmorphie faciale permettent d'évoquer le syndrome dup7q11.23.

3.5 Evaluation de la sévérité / Extension de la maladie / Recherche de comorbidités / Evaluation du pronostic

Au diagnostic un bilan global doit être réalisé, incluant :

- Un examen clinique complet incluant la mesure des paramètres de croissance, l'évaluation de l'état nutritionnel, la recherche d'un éventuel fécalome ;
- Un interrogatoire précis à la recherche de troubles du transit ;
- Un examen dysmorphologique ;
- Un bilan cardiovasculaire est indiqué systématiquement. Pour les enfants, il est souhaitable que ce bilan soit réalisé par un cardiopédiatre spécialisé dans le suivi des cardiopathies congénitales. Ce bilan doit comporter une échocardiographie qui inclut une mesure du diamètre de la racine de l'aorte aux sinus de Valsalva et de l'aorte ascendante (calcul en Z-scores en fonction de la surface corporelle et de l'âge : selon Gauthier chez le moins de 18 ans, selon Campens ou Devereux chez l'adulte) ;
- Une évaluation neurologique et psychiatrique ;
- Une échographie rénale et des voies urinaires à la recherche de malformations ;
- Un examen ophtalmologique ;
- Un bilan ORL et audiolgique ;
- Une évaluation clinique des deux parents préliminaire à la réalisation du bilan cytogénétique familial systématique.

La carte urgence, disponible auprès des Centres de référence pour les anomalies du développement et les syndromes malformatifs (Filière AnDDI-Rares), sera alors remplie avec le généticien clinicien.

Plus en détail :

• **LE BILAN CARDIOVASCULAIRE**

La microduplication 7q11.23 peut être associée à **une dilatation de l'aorte ascendante**, qui doit donc être recherchée systématiquement à tout âge. Les dilatations aortiques rapportées à ce jour ne se sont pas compliquées de dissection, mais compte tenu de la rareté de la pathologie, la surveillance doit être similaire à celle proposée pour d'autres formes de dilatation aortique syndromique.

Le bilan cardiologique systématique est indiqué aussi pour **écarter l'éventuelle présence de cardiopathies congénitales**, qui ont été rapportées plus rarement dans le syndrome dup7q11.23.

Il semble donc raisonnable de réaliser une **échographie cardiaque transthoracique** lors de la découverte de la microduplication 7q11.23, **incluant une détermination du diamètre de l'aorte** (au niveau de la racine de l'aorte aux sinus de Valsalva et de l'aorte ascendante). Il est nécessaire que les mesures de l'aorte soient standardisées en appliquant les recommandations des sociétés savantes (détails en annexe 4) : les mesures aortiques doivent être exprimées **en diamètre absolu mais aussi en déviations standard** en fonction de la surface corporelle et de l'âge, en utilisant les nomogrammes disponibles (<https://www.marfan.fr/accueil/zscore/>), selon Gauthier chez le moins de 18 ans, selon Campens ou Devereux chez l'adulte.

Dans l'état actuel des connaissances, **il n'y a pas lieu de faire de scanner ni d'IRM aortique si l'échographie permet de bien mesurer l'aorte ascendante.**

- **L'EVALUATION NEUROLOGIQUE ET PSYCHIATRIQUE**

Le bilan neurologique et psychiatrique doit inclure :

- **Une consultation neuropédiatrique ou, à l'âge adulte, auprès d'un neurologue ;**
- Le dépistage à l'interrogatoire d'éventuels troubles du sommeil ;
- **Une IRM cérébrale en cas de signe d'appel** : macrocéphalie, épilepsie, régression motrice ou comportementale ;
- **Un électroencéphalogramme (EEG)**, en cas de signe clinique évoquant une épilepsie ;
- **Une évaluation pédopsychiatrique ou psychiatrique** pour évaluer, entre autres, la présence d'anxiété sociale, TDAH, d'un TSA ;
- **Un bilan neuropsychologique** : niveau cognitif global, évaluation de la mémoire, des fonctions exécutives, de l'attention, des fonctions visuo-spatiales et des praxies ;
- **Un bilan de cognition sociale** :
 - **Le syndrome dup7q11.23 peut être considéré comme un facteur de risque pour les TSA** dont la prévalence est estimée à environ 19 %. Les TSA dans cette population, comme dans la population générale, sont plus fréquents chez les garçons. Étant donné la présence d'un retard de langage important, la possibilité d'un mutisme sélectif et d'une anxiété parfois importante, **le diagnostic d'autisme peut être difficile à poser, ou au contraire, porté à l'excès ;**
 - Le diagnostic de TSA chez les sujets porteurs d'un syndrome dup7q11.23 doit donc comprendre les échelles d'évaluation ADOS-2, ADI-R ainsi qu'une observation clinique et doit prendre en compte les autres caractéristiques du syndrome et notamment la présence possible de mutisme sélectif et/ou d'anxiété sociale marquée.
- **Un bilan orthophonique systématique et précoce ;**
- **Un bilan neurovisuel par un orthoptiste spécialisé ;**
- **Un bilan en ergothérapie des activités de la vie quotidienne ;**
- **Un bilan dans un centre de référence des troubles d'apprentissage et du langage peut être utile.**

- **LE DEPISTAGE DES ANOMALIES GENITO-URINAIRES**

La réalisation d'une échographie abdomino-pelvienne, incluant une évaluation des reins et des voies urinaires, est indiquée afin d'évaluer l'éventuelle présence d'anomalie malformative.

En cas d'anomalie malformative rénale, il est recommandé de réaliser une évaluation de la fonction rénale (ionogramme incluant la détermination d'urée, créatinine ; bandelette urinaire) et de demander un avis néphrologique et/ou urologique en fonction du type de malformation.

Une cryptorchidie a été rapportée en association avec le syndrome dup7q11.23. Elle pourra être recherchée à l'examen clinique et, en cas de testicules non palpés, l'échographie pourra préciser leur localisation. En cas de cryptorchidie, un avis endocrinologique et un avis chirurgical seront indiqués, dans le cadre de la prise en charge classique.

L'échographie pelvienne pourra vérifier l'intégrité des organes génitaux internes féminins (la présence d'agénésie des structures Mülleriennes et d'utérus didelphe a été occasionnellement rapportée).

• PRISE EN CHARGE SOCIALE

Au moment du diagnostic, le médecin coordinateur de la prise en charge globale du patient rédige :

- Le protocole de soins ;
- Un dossier MDPH.

L'accompagnement d'un(e) assistant(e) social(e) est souhaitable pour aider les familles dans les démarches de prise en charge sociale.

Les coordonnées des Associations des familles seront aussi communiquées.

3.6 Recherche de contre-indications aux traitements

- En cas de traitement par bêtabloquants pour une dilatation aortique ou de traitement par méthylphénidate pour un TDAH, il faudra rechercher la présence de contre-indications classiques de ces médicaments mentionnées dans les Résumés des caractéristiques des produits (RCP) ;
- Certains antiépileptiques tels que le levetiracetam sont à éviter en raison du risque d'apparition ou de majoration de troubles du comportement.

3.7 Annonce du diagnostic et information du patient

L'annonce du diagnostic doit faire l'objet d'une consultation dédiée.

Dans le cas où le prescripteur est d'une autre spécialité, il est fortement recommandé que l'annonce du diagnostic soit réalisée en binôme, par le prescripteur de l'analyse génétique et un médecin généticien.

Dans le cas contraire, il est recommandé de programmer rapidement une consultation de génétique (cf. chapitre 3.8 conseil génétique).

L'intervention d'un psychologue pendant la consultation ou dans les suites immédiates est fortement recommandée.

L'annonce du diagnostic prénatal comprend :

- L'explication des principales caractéristiques de la maladie ;
- Les possibilités de prise en charge et de suivi ;
- La possibilité de prendre un avis complémentaire de médecins spécialistes qui seraient amenés à prendre en charge le patient en postnatal ;
- Le mode de transmission et le conseil génétique ;
- L'information sur la possibilité d'une éventuelle interruption médicale de grossesse, après discussion avec la commission du Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal – CPDPN ;

- L'information sur l'existence d'associations de patients est donnée à la famille en fonction de la situation et de leur demande (communication des coordonnées).

L'annonce du diagnostic en postnatal comprend :

- L'explication des principales caractéristiques de la maladie ;
- Le mode de transmission et le conseil génétique ;
- La planification de la prise en charge et de suivi ;
- Le dépistage des complications éventuelles ;
- Faire un point sur le plan social : protocole de soins pour la PEC et démarches auprès de la MDPH ;
- L'information sur l'existence d'associations de patients est donnée à la famille en fonction de la situation et de leur demande (communication des coordonnées).

L'organisation d'une consultation quelques semaines après le diagnostic peut s'avérer très utile pour reprendre avec la famille les informations de la première consultation, souvent difficiles à assimiler compte tenu du choc de l'annonce, ainsi que pour leur présenter l'équipe pluridisciplinaire de suivi, dont l'assistante sociale.

Chaque étape du développement ou chaque phase difficile nécessite un accompagnement. Il s'agit d'un processus continu. L'accompagnement des parents et des soignants de proximités par l'équipe pluridisciplinaire est indispensable. Les associations de patients peuvent jouer un rôle important dans cet accompagnement.

Un soutien psychologique pourra être proposé aux patients, aux parents et à la fratrie.

Un courrier est adressé aux correspondants qui prennent en charge l'enfant pour rapporter les différents points discutés avec les parents.

3.8 Conseil génétique

La consultation de génétique est indispensable, mais pas obligatoirement au moment de l'annonce du diagnostic.

Elle est à proposer rapidement pour les parents de l'enfant atteint si une autre grossesse est en cours.

Dans le cas où l'un des deux parents est lui-même porteur de la microduplication 7q11.23 (ce qui représente environ 20 % des cas), le risque de transmission est de 50 % à chaque grossesse.

Une demande de diagnostic prénatal dans un contexte familial avec un parent atteint nécessite une consultation de génétique. Les possibilités de diagnostic prénatal et de diagnostic génétique préimplantatoire doivent être évoquées.

Lorsque la duplication est survenue *de novo*, c'est-à-dire qu'elle n'est pas retrouvée chez les parents, le risque de récurrence est faible (environ 1 %), mais supérieur à celui de la population générale en raison du risque de mosaïque germinale (présence de plusieurs gamètes mutés chez l'un des parents). Pour une nouvelle grossesse, un diagnostic prénatal pourra être proposé.

Le diagnostic prénatal peut être réalisé par analyse qPCR/FISH de la région 7q11.23 sur cellules fœtales (réalisée à partir d'une biopsie de villosités chorionales ou d'une amniocentèse).

4 Prise en charge thérapeutique

4.1 Objectifs

- Dépister et prendre en charge les complications médicales de la maladie rare
- Dépister et prendre en charge les comorbidités potentiellement associées
- Assurer et coordonner une prise en charge précoce et spécialisée, médicale et paramédicale
- Assurer une éducation thérapeutique
(http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1241714/fr/education-therapeutique-du-patient-etp)
- Assurer un accompagnement global du patient et de sa famille.

4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

La coordination globale du suivi est généralement assurée, pendant l'enfance et à l'âge adulte, par **l'équipe pluridisciplinaire d'un Centre de référence ou de compétence Maladies Rares Anomalies du Développement, en lien avec le médecin traitant et les médecins d'autres spécialités impliqués.**

Le suivi pluridisciplinaire des patients atteints du syndrome dup7q11.23 incluent de nombreux professionnels médicaux et non médicaux (se référer au chapitre 3.2).

En pédiatrie, le généticien, le neuropédiatre ou le pédopsychiatre ont un rôle clé dans la coordination des différentes prises en charge de rééducation des troubles du neurodéveloppement et des éventuels traitements médicamenteux.

À l'âge adulte, le généticien du Centre de référence Anomalies du développement joue un rôle clé dans la coordination avec les différents spécialistes, en assurant le suivi.

L'accompagnement d'un(e) assistant(e) social(e) est souhaitable pour aider les familles à bénéficier d'une **prise en charge sociale** adaptée.

4.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologiqueⁱ et autres)

• ANOMALIES CARDIOVASCULAIRES

- **Si, à la première échographie, le diamètre aortique est normal**, on peut proposer la répétition d'une échographie cardiaque avec mesure du diamètre aortique :
 - Tous les 3 ans chez les enfants ;
 - Tous les 5 ans chez les adultes.

- **Si, à la première échographie, le diamètre aortique est anormal¹**, il est recommandé :
 - Un suivi cardiologique spécialisé, en particulier, pour discuter la mise en route d'un **traitement par bêtabloquants** ;
 - La réalisation d'une échographie cardiaque annuelle ;
 - La prise en charge des dilatations aortiques chez les patients ayant une microduplication 7q11.23 doit suivre les recommandations de la société européenne de cardiologie en ce qui concerne le seuil d'intervention chirurgicale prophylactique.
- **En cas de cardiopathie congénitale**, il faudra prévoir un suivi cardiologique spécialisé adapté.

- **TROUBLES DU NEURODEVELOPPEMENT**

L'approche doit être globale et pluridisciplinaire : médicale, rééducative, éducative et sociale.

- **En cas d'hypotonie et de dysmétrie (11 % des enfants)**, des mesures de rééducation à type de kinésithérapie et de psychomotricité doivent être proposées ;
- **En cas de troubles praxiques**, une prise en charge en ergothérapie peut être un complément utile à la rééducation par le psychomotricien ;
- **Le retard de langage** doit être évalué et rééduqué de manière précoce, après avoir recherché une éventuelle hypoacousie.
Le bilan et la prise en charge dès le diagnostic par un orthophoniste est indiqué afin de rééduquer les praxies et les muscles bucco-faciaux, de développer la communication non verbale, de travailler la communication orale en fonction de la sévérité des troubles et de l'âge de développement.
La mise en place de **techniques de communication facilitée** (MAKATON, PECS, langue des signes, Isaac-Francophone Association Internationale pour la Communication Améliorée et Alternative (CAA) <https://www.isaac-fr.org/>) peut être bénéfique dans ce syndrome lorsque les troubles du langage sont majeurs. Elles seront mises en place avec l'aide de l'orthophoniste et sont à utiliser sur le lieu de vie, sur le lieu d'apprentissage/travail et en famille ;
- **En cas de trouble neuro-visuel, une rééducation orthoptique** sera initiée ;
- **Trouble de déficit de l'attention / hyperactivité (TDAH)** : en cas de trouble attentionnel retentissant sur les apprentissages, si le bilan neuropsychologique confirme le trouble attentionnel, l'introduction de psychostimulants type méthylphénidate doit être discutée ;
- **Schizophrénie et trouble psychotiques** : l'évolution du syndrome à l'âge adulte est mal connue. L'émergence de symptômes psychotiques est possible et doit être prise en charge précocement par l'utilisation de petites posologies de neuroleptiques avec une

¹ La valeur normale du diamètre aortique est de l'ordre de 35 mm, mais il dépend du poids, de la taille et de l'âge. Il est parfois difficile d'affirmer la dilatation aortique dans les cas limites. (<https://www.marfan.fr/signes/maladie/coeur/> ; http://www.marfan.fr/wp-content/uploads/2014/12/AMC_99_05_540_reco_marfan_archives.pdf)

réévaluation régulière de la tolérance et de l'efficacité. Dans tous les cas, une monothérapie doit être privilégiée ;

- **Troubles du spectre autistique (TSA)** : il existe une augmentation du risque de TSA dans le syndrome, qui est plus important chez le garçon. Ce risque est probablement modéré, mais, étant donné la présence d'un retard de langage important, la possibilité d'un mutisme sélectif et une anxiété parfois importante, le diagnostic d'autisme peut être difficile à poser, ou au contraire, porté à l'excès. Il ne peut reposer uniquement sur l'utilisation d'échelles diagnostiques de type ADI et ADOS ; l'examen et l'observation clinique sont incontournables pour poser un diagnostic de TSA dans ce syndrome. Un recours au CRA (centre de ressources autisme) peut être utile ;
- **Épilepsie** : une épilepsie peut s'associer au syndrome dup7q11.23. Dans ce cas, il n'y a pas de recommandation thérapeutique spécifique liée à la présence du syndrome et l'épilepsie devra être prise en charge en fonction de l'âge de la personne et du type clinique de crise. Certains antiépileptiques tels que le levetiracetam sont à éviter en raison du risque d'apparition ou de majoration de troubles du comportement ;
- **Hydrocéphalie** : la prévalence des macrocéphalies dans le syndrome est de 50 %. Et la prévalence d'hydrocéphalies nécessitant une dérivation est de 5.6 %. L'hydrocéphalie doit donc être dépistée régulièrement par la mesure du périmètre crânien durant les deux premières années de vie et par l'interrogatoire (céphalées, baisse de l'acuité visuelle, vomissements). En cas de doute une imagerie cérébrale et un fond d'œil devront être proposés. Si besoin un avis neurochirurgical devra être demandé.

• AUTRES PRISES EN CHARGE :

- **Une prise en charge de rééducation** est à prévoir, en fonction des difficultés du patient. Le plus souvent, une prise en charge orthophonique est nécessaire, mais, en fonction du tableau clinique, différents professionnels peuvent être impliqués (psychomotricien, ergothérapeute, kinésithérapeute, orthoptiste, éducateur spécialisé). Un bilan dans un centre de référence des troubles d'apprentissage et du langage peut être indiqué ;
- **Traitement d'éventuels troubles alimentaires majeurs** (alimentation entérale par sonde nasogastrique, voire gastrostomie) ;
- Il est important de diagnostiquer et de traiter précocement une **constipation** avant l'installation d'une encoprésie. Le traitement par polyéthylène glycol (PEG) (Forlax®) peut être utilisé à forte dose, sur plusieurs mois et doit être associé aux mesures hygiéno-diététiques (hydratation, alimentation équilibrée, activité, massage spécifique). L'objectif est d'obtenir des selles molles, régulières et non douloureuses. De fortes doses de PEG ou des lavements doivent être utilisés en cas de fécalome. Le traitement de l'encoprésie repose sur la restauration d'une défécation quotidienne, en position adaptée. Un traitement par suppositoire (Eductyl®) régulier aide à redonner un rythme et suscite la sensation de besoin disparu ;
- **En cas de petite taille**, un bilan endocrinologique est indiqué afin d'écarter un déficit en hormone de croissance ;

- La prise en charge des complications et comorbidités à type de **strabisme, otites séreuses, déficit en hormone de croissance**, est à réaliser selon les modalités habituelles.

4.4 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie (au cas par cas)

La participation à des programmes d'Éducation Thérapeutique (ETP) développés pour les patients avec des troubles du neurodéveloppement est envisageable afin de :

- Favoriser la participation active du patient et de sa famille à l'organisation de la prise en charge pluridisciplinaire, notamment de certaines comorbidités comme la constipation et l'atteinte neuropsychiatrique ;
- Assurer la transition à l'âge adulte.

4.5 Recours aux associations de patients

Il est souhaitable de proposer à la famille un contact avec les associations de patients. Elles sont des partenaires incontournables des Centres de référence ou de compétence et jouent un rôle essentiel dans l'accompagnement des familles par les informations, les aides et le soutien qu'elles apportent. Les associations favorisent aussi les échanges entre les familles, elles peuvent donner des conseils pratiques pour aider les personnes dans leur vie quotidienne. La décision de rentrer en relation avec une association reste le choix de la famille ou du patient.

En France, les associations plus spécifiquement en lien avec le dup7q11.23 sont les suivantes :

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

5 Suivi

5.1 Objectifs

- Coordonner la prise en charge multidisciplinaire médicale et non médicale
- Surveiller l'apparition de complications
- Inciter à la prévention et la prise en charge des comorbidités
- Informer les patients sur l'évolution des connaissances
- Informer le médecin traitant
- Aider le passage de l'enfance à l'âge adulte : à la fin de l'adolescence, une transition avec les services d'adultes doit être mise en place afin d'éviter l'interruption du suivi.

5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Le suivi pluridisciplinaire des patients atteints du syndrome dup7q11.23 incluent de nombreux professionnels médicaux et non médicaux (se référer au chapitre 3.2).

5.3 Rythme et contenu des consultations de suivi

Le suivi est le plus souvent coordonné par le généticien clinicien ou un pédiatre du Centre de référence anomalies du développement (CLAD) en relation avec le pédiatre ou le médecin traitant.

PNDS « Syndrome de microduplication 7q11.23 »

La fréquence du suivi est variable en fonction de la sévérité du phénotype et de l'évolution du patient.

Au passage à l'âge adulte, il est souhaitable de réaliser une consultation de génétique ainsi qu'une consultation de transition pour assurer notamment la continuité des suivis cardiologique, psychiatrique, neurologique et la prise en charge des rééducations.

PNDS « Syndrome de microduplication 7q11.23 »

	AU DIAGNOSTIC	SUIVI <18 ANS	SUIVI ≥ 18 ANS
CONSULTATION DANS UN CENTRE DE REFERENCE OU DE COMPETENCE MALADIES RARES (Anomalies du Développement, Déficience Intellectuelle...)	+	Suivi systématique annuel	Suivi systématique tous les 2-3 ans
BILAN GENETIQUE			
▪ Confirmation cytogénétique	+		
▪ Bilan cytogénétique chez les deux parents (en cas de duplication héritée, poursuite ultérieure du bilan familial)	+		
▪ Conseil génétique	+		+
CONSULTATION PEDIATRIQUE	+	Mensuel jusqu'à 9 mois puis tous les 3 mois jusqu'à 2 ans Suivi systématique : - traitement agressif de la constipation - évaluation de l'état nutritionnel - évaluer un éventuel reflux gastro-œsophagien - surveillance de la croissance staturale avec mesure du périmètre crânien	
BILAN CARDIOLOGIQUE	+		
▪ En l'absence d'anomalie		Suivi tous les 3 ans : - répétition d'une échographie cardiaque avec mesure du diamètre aortique	Suivi tous les 5ans : - répétition d'une échographie cardiaque avec mesure du diamètre aortique
▪ En cas de dilatation aortique		Suivi cardiologique spécialisé Réalisation d'une échographie cardiaque tous les ans	Suivi cardiologique spécialisé Réalisation d'une échographie cardiaque tous les ans
▪ En cas de cardiopathie congénitale		Suivi cardiologique spécialisé	Suivi cardiologique spécialisé

PNDS « Syndrome de microduplication 7q11.23 »

CONSULTATION NEUROPEDIATRIQUE / NEUROLOGIQUE	+	Suivi systématique annuel : - dépister et faire le point sur l'évolution des troubles du neurodéveloppement (éventuelle présence d'épilepsie, de troubles du comportement, d'hydrocéphalie, de signe d'hypertension intracrânienne/HIC) et sur la prise en charge des rééducations - contrôle de l'imagerie cérébrale et de l'EEG en fonction de la clinique	Suivi en cas d'épilepsie ou d'antécédent d'hydrocéphalie
CONSULTATION PSYCHIATRIQUE	+	Suivi systématique tous les 2 ans ou plus fréquemment en fonction de l'évolution	À adapter en fonction de l'évolution clinique du patient
CONSULTATION OPHTALMOLOGIQUE	+	Au besoin	Au besoin
CONSULTATION ORL ET BILAN DE L'AUDITION	+	Sur indication clinique Systématique à 18 mois pour le dépistage d'otites séreuses ; puis à 3 ans et 1 fois à titre systématique entre 5 et 10 ans	Au besoin
CONSULTATION GASTROENTEROLOGIQUE		En cas de constipation opiniâtre ou de difficultés alimentaires	En cas de constipation opiniâtre
CONSULTATION ENDOCRINOLOGIQUE		En cas de petite taille inexpliquée (évaluer un éventuel déficit en GH)	En cas de besoin
CONSULTATION NEPHROLOGIQUE	+	Selon les besoins : - en cas d'anomalie rénale, répétition de l'échographie dans le cadre d'un suivi néphrologique spécialisé	Selon les besoins : - en cas d'anomalie rénale, répétition de l'échographie dans le cadre d'un suivi néphrologique spécialisé

PNDS « Syndrome de microduplication 7q11.23 »

■ Suivi non médical :			
NEUROPSYCHOLOGIQUE ET BILAN DE COGNITION SOCIALE	+	En fonction de l'évolution clinique ou s'il est utile pour évaluer une orientation scolaire	En fonction de l'évolution clinique ou s'il est utile pour évaluer une orientation professionnelle
BILAN ORTHOPHONIQUE	+	En fonction de l'évolution	En fonction de l'évolution
BILAN EN ERGOTHERAPIE	+	En fonction de l'évolution	En fonction de l'évolution
BILAN ORTHOPTIQUE BILAN NEUROVISUEL	+	En fonction de l'évolution	En fonction de l'évolution
AUTRES PRISES EN CHARGE DES RÉÉDUCTIONS : kinésithérapeute, psychomotricien, suivi psychologique (etc.)	+	En fonction de l'évolution	En fonction de l'évolution
■ Autres examens :			
IRM CÉRÉBRALE	+	En cas de signe d'appel (par ex. croissance anormale du périmètre crânien pendant les deux premières années de vie ; épilepsie ; régression motrice ou comportementale)	En cas de signe d'appel
EEG	+	En cas de signe d'appel évoquant une épilepsie	En cas de signe d'appel évoquant une épilepsie
ÉCHOGRAPHIE RÉNALE	+	Sur indication clinique	Sur indication clinique
	Systematique		

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, Cardiologie, 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, Cardiologie, 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.

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

PNDS « Syndrome de microduplication 7q11.23 »

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/>

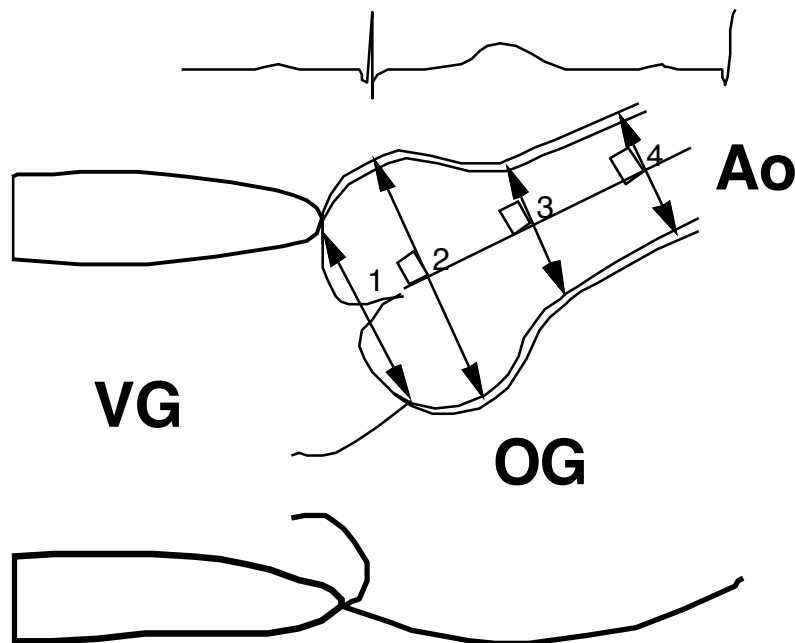
4. Association de patients :

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

Annexe 3. Échographie cardiovasculaire

Échographie cardiaque transthoracique :

- Il est important que les mesures soient standardisées en appliquant les recommandations des sociétés savantes (Sociétés française et européenne de cardiologie) ;
- Les mesures aortiques doivent être exprimées en diamètre absolue mais aussi en déviations standard par rapport à la moyenne en utilisant les nomogrammes disponibles : <https://www.marfan.fr/accueil/zscore/>



Modele des mesures standardisées sur une vue échographique parasternale grand axe en télédiastrale

Diamètre 1 : anneau aortique.

Diamètre 2 : sinus de Valsalva.

Diamètre 3 : jonction sino-tubulaire.

Diamètre 4 : aorte ascendante au-dessus des sinus de Valsalva.

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

PNDS « Syndrome de microduplication 7q11.23 »

- 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, Wolyniec 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, Donti 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 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.