

# **Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)**

## **Syndrome associé au gène SATB2 (SAS)**

Centre de Référence des Anomalies du développement et syndromes  
malformatifs de la région Sud-Est (CHU de Marseille)

&

Centre de Compétence des Anomalies du développement et syndromes  
malformatifs de la région Sud-Est (CH de Toulon)

Filière AnDDI-Rares

### **Texte du PNDS**

**Mai 2021**

Coordonnateurs : Pr Nicole PHILIP-SARLES

Dr Maude GRELET

# Sommaire

<b>Liste des abréviations .....</b>	<b>2</b>
<b>Synthèse à destination du médecin traitant .....</b>	<b>3</b>
<b>Texte du PNDS .....</b>	<b>5</b>
<b>1 Introduction.....</b>	<b>5</b>
<b>2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins .....</b>	<b>6</b>
<b>3 Diagnostic et évaluation initiale.....</b>	<b>7</b>
3.1 Objectifs	7
3.2 Professionnels impliqués dans le diagnostic et l'évaluation initiale (et modalités de coordination)	7
3.3 Circonstances de découverte / Suspicion du diagnostic	8
3.4 Diagnostics différentiels	9
3.5 Principales manifestations et complications : Evaluation initiale/ Extension de la maladie / Evaluation du pronostic	9
3.6 Annonce du diagnostic et information du patient	10
3.7 Conseil génétique	11
<b>4 Prise en charge thérapeutique.....</b>	<b>11</b>
4.1 Objectifs	11
4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	12
4.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre)	12
4.4 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie (au cas par cas)	14
4.5 Recours aux associations de patients	14
<b>5 Suivi.....</b>	<b>15</b>
5.1 Objectifs	15
5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	15
5.3 Rythme et contenu des consultations de suivi	15
<b>Annexe 1. Carte d'urgence .....</b>	<b>18</b>
<b>Annexe 2. Liste des participants.....</b>	<b>20</b>
<b>Annexe 3. Coordonnées du (des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) l'association(s) de patients .....</b>	<b>21</b>
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>26</b>

## 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
CNV	Copy Number variation (variation du nombre de copies)
CPAM	Caisse primaire d'assurance maladie
CPDPN	Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal
EEG	Electroencéphalogramme
FISH	Fluorescent in situ hybridisation (Hybridation in situ fluorescente)
GH	Growth hormone (hormone de croissance)
HAS	Haute autorité de santé
IRM	Imagerie par résonance magnétique
MDPH	Maison départementale des personnes handicapées
ODM	Ostéodensitométrie
ORL	Oto-rhino-laryngologie
PCR / qPCR	Polymerase chain reaction / PCR quantitative
PEC	Prise en charge
PECS	Picture exchange communication system
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
SAS	Syndrome associé à SATB2
SHD	Séquençage haut-débit
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 associé à SATB2 (SATB2-associated syndrome ; SAS; Glass syndrome, MIM# 612313) est une maladie génétique rare dont la prévalence est inconnue.

Il est dû à une altération du gène *SATB2* liée soit à un microremaniement de la région 2q33.1 soit à une variation intragénique pathogène. Le mode d'hérédité est autosomique dominant. Il s'agit dans la majorité des cas d'une délétion ou d'une variation *de novo*.

Les signes du syndrome SAS les plus fréquemment observés sont :

- Un trouble global du neurodéveloppement associant un retard des acquisitions psychomotrices, une atteinte sévère du langage, la majorité des individus atteints ne possédant pas plus de 10 mots et 40% d'entre eux n'ayant aucun langage, une déficience intellectuelle modérée à sévère
- Des anomalies neurologiques à type d'hypotonie, de troubles de l'équilibre et des convulsions
- Un profil comportemental particulier. Les individus sont décrits comme joviaux et amicaux mais peuvent présenter dans l'enfance une agitation, des crises de colère, une intolérance à la frustration et une tendance à l'auto/hétéro-agressivité.
- Des particularités morphologiques du visage et des extrémités
- Des anomalies dentaires constantes à type de retard d'éruption dentaire, malformations (taurodontisme) et malpositions, odontomes multiples (tumeurs bénignes de la dent)
- Des anomalies du palais : palais ogival, fente palatine, lutette bifide. Certains enfants ont un véritable syndrome de Pierre Robin (rétrognatisme, glossoptose, fente palatine postérieure).
- Une hypersialorrhée
- Des anomalies squelettiques avec une diminution de la densité osseuse chez le sujet jeune. L'atteinte osseuse s'aggrave avec l'âge avec apparition d'une ostéoporose pouvant se traduire par une scoliose, des déformations osseuses et des fractures.
- Des difficultés alimentaires, fréquentes chez le nourrisson pouvant persister au-delà de 2 ans
- Un strabisme, des anomalies de la réfraction
- Des anomalies cérébrales à l'IRM non-spécifiques (dilatation ventriculaire, retard de myélinisation, anomalies de la substance blanche, agénésie du corps calleux...)
- Une élévation des phosphatases alcalines.

Le plus souvent, le diagnostic est posé dans le cadre du bilan d'un trouble du neurodéveloppement par l'identification d'une délétion de la région 2q incluant le gène *SATB2* par analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA), ou d'une variation pathogène ponctuelle de ce même gène par séquençage d'un panel de gènes, d'exome ou de génome.

Le diagnostic de syndrome SAS est parfois évoqué cliniquement devant l'association de différents signes :

- Un retard des acquisitions psychomotrices ou une déficience intellectuelle avec atteinte sévère du langage qui est absent ou très limité
- Des particularités morphologiques discrètes mais reconnaissables,
- Des anomalies du palais et des dents et de l'éruption dentaire
- Une atteinte osseuse chez les patients adultes

En l'absence d'antécédent familial, ce diagnostic est rarement posé en prénatal, compte tenu de l'absence de signe d'appel spécifique. Il peut cependant être posé pendant la grossesse sur les résultats d'une ACPA (Analyse Chromosomique sur Puce à ADN) ou d'un criblage moléculaire d'un panel de gènes demandé en raison de troubles de la croissance ou de malformations fœtales.

En cas d'antécédent familial de SAS, un diagnostic prénatal ou pré-implantatoire 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 d'un Centre de référence ou de compétence des Anomalies du Développement ou d'un Centre de Référence ou de Compétence des Déficiences intellectuelles de cause rare et plusieurs médecins d'autres spécialités (neurologue, psychiatre, pédiatre, chirurgien plasticien et/ou maxillo-facial, chirurgien orthopédique, endocrinologue, chirurgien-dentiste et orthodontiste, ...) ainsi que des professionnels non-médicaux (orthophoniste, psychomotricien, orthoptiste, kinésithérapeute, psychologue, neuropsychologue, diététicien, assistant(e) social(e), ...).

Les enjeux principaux concernent la réalisation d'un bilan malformatif et sensoriel complet au diagnostic, la mise en place de séances de rééducations précoces, globales et modulées en fonction des compétences et des besoins (kinésithérapie, orthophonie, orthopsie, psychomotricité...), prise en charge de rééducation du retard des acquisitions, le suivi psychiatrique, le suivi d'autre(s) éventuelle(s) anomalie(s) malformative(s) associée(s) (notamment au niveau du palais), la surveillance de la densité osseuse et la prévention de l'ostéopénie, la surveillance dentaire.

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.

La prise en charge de la famille est importante et peut se faire avec l'aide notamment d'un(e) psychologue et d'un(e) assistant(e) sociale. Les coordonnées de l'association de patients sont remises au patient et sa famille.

### **Le rôle du médecin traitant inclut les points suivants :**

- 1) Assurer la confirmation diagnostique par un Centre de référence ou de compétence
- 2) Assurer 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 pluridisciplinaire experte
- 3) Assurer la surveillance des complications de la maladie en coordination avec les équipes référentes

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

- Site Orphanet : <http://www.orpha.net>
- Site de la filière de santé DéfiScience : <https://www.defiscience.fr/filiere/>
- Site de la filière de santé AnDDI-Rares : <http://anddi-rares.org/>
- Site de l'Association Française du SATB2: <https://www.associationfrancaisesatb2.org>

## Texte du PNDS

### 1 Introduction

Les premiers patients présentant une délétion hétérozygote en 2q32.2-q33.1 ont été décrits dans les années 1980. Les caractères communs de ces patients (déficience intellectuelle, signes morphologiques, fente palatine notamment) ont donné le nom au « syndrome Glass ».

C'est au début des années 2000 que l'analyse des points de cassure chez deux patients présentant une translocation impliquant la région 2q32.2-q33.1 a permis de mettre en évidence l'altération du gène *SATB2* comme responsable du phénotype des patients décrits.

En 2014, Docker et al propose la dénomination « Syndrome associé au gène *SATB2* » ou SAS.

Le syndrome associé à *SATB2* (SAS) est un trouble du neurodéveloppement lié à la présence d'une altération du gène *SATB2* due soit à :

- Une délétion de la région 2q32-33 (22%)
- Une translocation impliquant la région 2q3 (8%)
- Un remaniement intragénique (délétion ou duplication) (9%)
- Un variant de type perte de fonction ou faux-sens. (61%)

L'incidence du syndrome SAS n'est pas connue. À ce jour, environ 250 patients ont été décrits dans la littérature. Il touche aussi bien les filles que les garçons. Le SAS représenterait 0,24 à 0,3 % des causes de déficience intellectuelle.

Le tableau clinique des patients porteurs d'un SAS associe :

- Un retard des acquisitions psychomotrices prédominant sur le langage
- Une atteinte sévère du langage, la majorité des individus atteints ne possédant pas plus de 10 mots et 40% d'entre eux n'ayant aucun langage
- Une déficience intellectuelle modérée à sévère
- Des anomalies neurologiques à type d'hypotonie, de troubles de l'équilibre et des convulsions
- Un profil comportemental particulier. Les individus sont décrits comme joviaux et amicaux mais peuvent présenter dans l'enfance une agitation, des crises de colère, une intolérance à la frustration et une tendance à l'auto/hétéro-aggressivité. Des troubles de l'attention avec hyperactivité peuvent être observés (TDAH). Ces troubles peuvent s'aggraver à l'âge adulte justifiant une prise en charge. Des troubles du sommeil sont décrits ainsi qu'une élévation du seuil de tolérance à la douleur, des troubles obsessionnels, et une anxiété
- Des particularités morphologiques du visage et des extrémités
- Des anomalies dentaires constantes à type de retard d'éruption dentaire, macrodontie avec diastasis des incisives supérieures médianes, malformations et malpositions, taurodontisme et odontomes multiples
- Des anomalies du palais : palais ogival, fente palatine, luvette bifide. Certains enfants ont un véritable syndrome de Robin
- Une hypersialorrhée
- Des anomalies squelettiques avec une diminution de la densité osseuse chez le sujet jeune. L'atteinte osseuse s'aggrave avec l'âge avec apparition d'une ostéoporose

pouvant se traduire par une scoliose, des déformations osseuses et des fractures, une élévation des phosphatases alcalines.

- Des difficultés alimentaires, fréquentes chez le nourrisson, peuvent persister au-delà de 2 ans
- Un strabisme, des anomalies de la réfraction
- Des anomalies IRM non-spécifiques (dilatation ventriculaire, retard de myélinisation)

Les corrélations phénotype-génotype : le tableau clinique est peu différent quelle que soit l'anomalie moléculaire en cause. On peut cependant noter de meilleures performances linguistiques chez les individus porteurs de délétion emportant l'intégralité du gène *SATB2* que chez les patients porteurs de variants intragéniques. De même les patients porteurs de mutations faux-sens ont souvent une atteinte plus sévère de langage.

On retrouve une variabilité d'expression clinique parmi les patients porteurs de mutations identiques.

Le tableau clinique peut être plus sévère avec notamment des malformations viscérales associées (cardiaques, génitales, cutanées) chez les individus porteurs de larges délétions de la région 2q impliquant plusieurs gènes.

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

Comme pour d'autres maladies rares, les articles concernant le SAS 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 SAS.

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 SAS. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

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

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet de la filière AnDDI-rares (<http://anddi-rares.org/>).

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.
- Mettre en place un accompagnement familial
- Demander l'exonération du ticket modérateur et informer sur les droits aux prestations et les aides apportées par la MDPH.

#### **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 Neuropédiatre ou un pédiatre d'un Centre de référence de la filière Anddi-Rares ou Defiscience, 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 généraliste
  - Neuropédiatre et neurologue d'adultes
  - Pédopsychiatre et psychiatre d'adultes
  - Chirurgien-Dentiste, orthodontiste
  - Médecin de rééducation
  - Rhumatologue
  - Orthopédiste
  - Ophtalmologiste d'enfants et d'adultes

- Plasticien, chirurgien ORL ou maxillo-facial spécialiste de la prise en charge des fentes
- Ophtalmologiste
- ORL d'enfants et d'adultes
- Gastro-entérologue pédiatre
- Endocrinologue
- Radiologue
- Biologiste
  
- Des professionnels non médicaux :
  - Orthophoniste
  - Infirmier
  - Neuropsychologue
  - Masseur-kinésithérapeute
  - Psychomotricien
  - Ergothérapeute
  - Orthoptiste
  - Psychologue
  - Diététicien
  - Educateur
  - Assistant social

### 3.3 Circonstances de découverte / Suspicion du diagnostic

Le SAS est généralement diagnostiqué sur une ACPA ou un criblage moléculaire d'un panel de gènes ou d'exome, à l'occasion d'un bilan réalisé en raison :

- D'un décalage des acquisitions psychomotrices et/ou d'une DI prédominant sur le langage
- De troubles du comportement

Le diagnostic de SAS est parfois évoqué cliniquement chez un individu présentant une déficience intellectuelle avec absence de langage ou langage très pauvre, un aspect particulier du visage et des anomalies du palais et des dents.

En présence d'un tableau clinique évocateur alors qu'aucun variant pathogène ou CNV impliquant la région 2q33.1 n'a été identifié, il est justifié de demander un caryotype standard à la recherche d'une translocation chromosomique équilibrée, et un complément d'analyse du gène (séquençage des régions mal couvertes/ analyse du génome)

En l'absence d'antécédent familial, ce syndrome est rarement diagnostiqué pendant la grossesse, 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) ou d'un criblage moléculaire d'un panel de gènes demandé en raison de troubles de la croissance ou de malformations fœtales.

### 3.4 Diagnostics différentiels

Les diagnostics différentiels incluent :

- De très nombreuses causes de retard des acquisitions et troubles du comportement (chromosomiques, géniques, tératogéniques).
- Le diagnostic de syndrome d'Angelman peut être évoqué au début devant l'atteinte du langage, les troubles de l'oralité. Cependant la présence d'anomalies dentaires, cranofaciales et squelettiques doit orienter le diagnostic vers un SAS.
- Le diagnostic de KBG peut être évoqué, mais la dysmorphie est différente et l'atteinte dentaire dans ce syndrome est marqué par une macrodontie des incisives.

### 3.5 Principales manifestations et complications : Evaluation initiale/ Extension de la maladie / Evaluation du pronostic

#### BILAN INITIAL AU DIAGNOSTIC

- Un examen clinique complet incluant :
  - La mesure des paramètres de croissance,
  - Un examen dysmorphologique avec examen du palais
  - Un dépistage de la scoliose
  - Une évaluation de l'état nutritionnel
  - Un examen neurologique
- Un examen ophtalmologique
- Un bilan ORL et audiolologique
- Une évaluation de l'état dentaire : Un bilan dentaire et orthodontique
- Un bilan orthophonique avec :
  - Evaluation de la déglutition en cas de fente
  - Recherche d'une hypersialorrhée
  - Bilan de langage et de communication chez l'enfant plus grand
- Une consultation auprès d'une équipe pluridisciplinaire spécialisée dans la prise en charge des fentes, le cas échéant, avec évaluation de la déglutition
- Un bilan orthopédique et rhumatologique

#### 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 évaluation pédopsychiatrique ou psychiatrique** en cas de troubles du comportement
- **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 neurovisuel par un orthoptiste spécialisé.**

Bilan paraclinique :

- **Bilan phosphocalcique complet**, avec dosage des phosphatases alcalines, 25-OH vitamine D et 1-25 dihydroxyvitamine D

- **Densitométrie osseuse** dès l'âge de 5 ans. **L'ostéodensitométrie peut être impossible du fait des troubles du comportement il est alors important de surveiller le bilan calcique et la vitamine D.**
- **Radiographies du squelette** en cas de déformation (scoliose, dysplasie de hanche)
- **IRM** cérébrale
- **Electroencéphalogramme avec sommeil (EEG)**, en cas de signe clinique évoquant une épilepsie. Il faut particulièrement rechercher des ruptures de contact prolongées, des modifications brutales du tonus qui sont des formes de crises parfois difficile à mettre en évidence.

### **PRISE EN CHARGE SOCIALE**

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

- Le protocole de soin
- 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 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 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

L'information sur l'existence d'associations de patients est donnée à la famille (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.

Cette consultation d'annonce permet aussi de faire un point sur la prise en charge : protocole de soin et démarches auprès de la MDPH

Chaque étape du développement ou chaque phase difficile nécessite un accompagnement. Il s'agit d'un processus continu. L'accompagnement des parents et des soignants de

proximité par l'équipe pluridisciplinaire est indispensable. L'association de patients peut jouer un rôle important dans cet accompagnement.

Un soutien psychologique pourra être proposé aux patients, aux parents et à la fratrie. Un courrier de synthèse reprenant les différents points abordés lors de la consultation est adressé aux correspondants qui prennent en charge l'enfant pour rapporter les différents points discutés avec les parents.

En cas de diagnostic pendant la grossesse, 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).

### 3.7 Conseil génétique

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

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

Lorsque l'anomalie génétique est survenue *de novo*, c'est-à-dire qu'elle n'est pas retrouvée chez les parents, le risque de récurrence est faible, 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). Il est estimé à 1 à 2%. Pour une nouvelle grossesse, un diagnostic prénatal pourra être proposé après avis d'un CPDPN.

L'anomalie peut être retrouvée chez un des deux parents sous forme de mosaïque faible (présence de la mutation dans un faible pourcentage de cellules). Dans ce cas, le risque de récurrence pour une prochaine grossesse est plus élevé.

Le diagnostic prénatal peut être réalisé sur cellules fœtales prélevées par biopsie de villosités choriales ou d'une amniocentèse en fonction du terme de la grossesse, par analyse FISH de la région 2 ou séquençage sanger de l'ADN extrait des cellules fœtales en fonction de l'altération du gène *SATB2* identifiée chez le cas index.

En cas de mosaïque somatique parentale, un diagnostic préimplantatoire peut être envisagé.

## 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](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 Anomalies du Développement, ou d'un Centre de Référence ou de compétence des Déficiences Intellectuelles de cause rare, en lien avec le médecin traitant et les médecins d'autres spécialités impliqués.**

Le suivi pluridisciplinaire des patients atteints du SAS inclue de nombreux professionnels médicaux et non médicaux (se référer au chapitre 3.2).

**En pédiatrie, 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.

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 (pharmacologique<sup>1</sup> et autre)

### TROUBLES DU NEURODEVELOPPEMENT

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

- **En cas d'hypotonie**, 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 rééduqué de manière précoce, après avoir recherché une éventuelle hypoacousie.  
La mise en place de **techniques de communication facilitée** (MAKATON, PECS, langue des signes...) peut être généralement bénéfique dans ce syndrome. 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. Améliorer l'accès à la communication permet fréquemment de réduire les troubles du comportement, qui peuvent traduire la frustration de ne pas être compris.

- **En cas de trouble neuro-visuel, une rééducation orthoptique** sera initiée.
- **Epilepsie** : une épilepsie peut s'associer au SAS dans 15% à 40% des cas. 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. Comme souvent dans les troubles du développement, les anomalies EEG sont fréquentes et ne sont pas toujours associées à une épilepsie active. Le diagnostic d'épilepsie repose sur la présence de crises cliniques. Dans tous les cas, la prise en charge thérapeutique doit tenir compte du fait que de nombreuses molécules anti-épileptiques peuvent aggraver les symptômes, en particulier dans les rare formes avec activation importante des anomalies au sommeil. L'épilepsie associée aux SAS étant mal décrite, sa prise en charge relève la plupart du temps d'un centre de référence ou de compétence épilepsies rares.
- Un contrôle de l'imagerie cérébrale et de l'EEG est à évaluer en fonction de la clinique.
- Le bilan neuropsychologique est à répéter en fonction de l'évolution clinique ou si celui-ci est utile pour évaluer une orientation scolaire ou professionnelle.

### **PRISE EN CHARGE DE L'ATTEINTE OSSEUSE**

Une prise en charge en orthopédie en cas d'atteinte squelettique (scoliose, cyphose, courbure tibiale) et de fracture ou de tassement vertébral est indiquée.

Cette prise en charge pourra dans la mesure du possible se compléter par une prise en charge en médecine physique et de réadaptation en cas de scoliose et cyphose et d'un avis en rhumatologie en cas d'ostéoporose/ostéopénie.

La recherche d'une diminution de la densité osseuse est à réaliser par une ODM à 5 ans avec un bilan phosphocalcique complet le dosage des phosphatases alcalines, de la vitamine D et de la PTH. Un apport suffisant en calcium et en vitamine D doit être vérifié et une supplémentation en vitamine D est souvent nécessaire. La mise en place d'un traitement médicamenteux, notamment par bisphosphonates est rarement nécessaire et à discuter au cas par cas (fractures répétées, ostéoporose). **Un bilan dentaire pour évaluer le besoin à court terme d'avulsions doit être fait avant la prise des bisphosphonates.** Une activité physique minimale est également à conseiller en évitant les sports violents **L'ostéodensitométrie peut être impossible du fait des troubles du comportement, il est alors important de surveiller le bilan calcique et la vitamine D.**

### **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 précoce est nécessaire. Son intervention porte sur deux axes : l'oralité surtout chez le nourrisson et la communication. En fonction du tableau clinique, différents professionnels peuvent être impliqués (psychomotricien, ergothérapeute, kinésithérapeute, orthoptiste, éducateur).
- **Traitement d'éventuels troubles alimentaires majeurs** (alimentation entérale par sonde nasogastrique, voire gastrostomie). Une prise en charge par les gastro-entérologues pédiatres peut être nécessaire. La surveillance de la croissance staturale pondérale est nécessaire.

- Prise en charge de l'hypersialorrhée en orthophonie voire en ORL. L'hypersialorrhée a tendance à s'améliorer avec le temps. L'injection de toxine botulinique est à discuter au cas par cas.
- Une prise en charge régulière par un chirurgien-dentiste est à prévoir pour la recherche d'anomalies du développement dentaire (odontomes, agénésie dentaire, taurodontisme, macrodontie, défaut de la rhizogénèse des molaires permanentes). L'examen radiologique et la consultation par un orthodontiste est à prévoir pour évaluer le retard d'éruption dentaire dans un contexte de dysmorphose faciale et orale. Le bruxisme est aussi à rechercher.
- Une prise en charge par un(e) psychologue, un pédopsychiatre chez l'enfant et un psychiatre à l'âge adulte est conseillée devant la présence de troubles du comportement (TDAH, TSA, hétéro, auto-agressivité).

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

La mise en place de programme d'Education Thérapeutique est envisageable afin de :

- Favoriser la participation active de la famille et si possible du patient en fonction de ses capacités cognitives, à l'organisation de la prise en charge pluridisciplinaire, à la prévention des complications et/ou comorbidités. notamment de certaines comorbidités comme la
- 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, l'association plus spécifiquement en lien avec le SAS est l'Association Française du SATB2 (6 rue du Bois de l'Île 73460 FRONTENEX)

<https://www.associationfrancaisesatb2.org>

## 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 SAS inclut 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 neuropédiatre du Centre de référence anomalies du développement (CLAD) ou du Centre de Référence Deficiences intellectuelles de cause rare, en relation avec le pédiatre ou le médecin traitant.

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 poursuite des rééducations.

PNDS Syndrome associé au gène SATB2 (SAS)

	Au diagnostic	Suivi <18 ans	Suivi ≥ 18 ans
<b>CONSULTATION DANS UN CENTRE DE REFERENCE OU DE COMPETENCE MALADIES RARES</b> (Anomalies du Développement, Déficience Intellectuelle...)	+	Suivi systématique annuel	Suivi systématique tous les 2-3 ans
<b>BILAN GENETIQUE</b>			
· Confirmation	+		
· Bilan cytogénétique chez les deux parents (en cas de délétion ou de translocation chromosomique)	+		
· Conseil génétique	+		+
<b>CONSULTATION PEDIATRIQUE</b>	+	Mensuel jusqu'à 9 mois puis tous les 3 mois jusqu'à 2 ans Suivi systématique comprenant la mesure des paramètres de croissance, une évaluation de l'état nutritionnel, un dépistage de la scoliose	
<b>BILAN CARDIOLOGIQUE</b>	+		
· En cas de cardiopathie congénitale		Suivi cardiologique spécialisé	Suivi cardiologique spécialisé
<b>CONSULTATION NEUROPEDIATRIQUE / NEUROLOGIQUE</b>	+	Suivi systématique annuel : - faire le point sur l'évolution des troubles du neurodéveloppement (éventuelle présence d'épilepsie, langage et communication, troubles du comportement) et sur la prise en charge les rééducations	Suivi en cas d'épilepsie
<b>CONSULTATION PSYCHIATRIQUE</b>	+	Si nécessaire	Si nécessaire
<b>CONSULTATION ORTHOPEDIE/RHUMATOLOGIE</b>	Si atteinte	Radiographies de squelette ODM à 5 ans + bilan phosphocalcique complet à répéter	Oui

PNDS Syndrome associé au gène SATB2 (SAS)

		Avis du médecin physique et de réadaptation si cyphose/scoliose	
<b>CONSULTATION DENTAIRE</b>	+	Consultation à l'éruption de la 1ère dent temporaire. Suivi clinique systématique tous les 6 mois Radiographie panoramique ou intrabuccale après 2 ans	Suivi systématique tous les ans
<b>CONSULTATION PLURIDISCIPLINAIRE DE SUIVI DES FENTES</b>	+	Suivi annuel	
<b>CONSULTATION OPHTALMOLOGIQUE</b>	+	Au besoin	Au besoin
<b>CONSULTATION ORL ET BILAN DE L'AUDITION</b>	+	Sur indication clinique	Au besoin
		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	
<b>CONSULTATION GASTROENTEROLOGIQUE</b>		Encas de troubles alimentaires	
▪ Suivi non médical :			
<b>NEUROPSYCHOLOGIQUE ET BILAN DE COGNITION SOCIALE</b>	+		En fonction de l'évolution clinique ou s'il est utile pour évaluer une orientation professionnelle
<b>ORTHOPHONIQUE</b>	+	En fonction de l'évolution	En fonction de l'évolution
<b>ORTHOPTIQUE BILAN NEUROVISUEL</b>	+	En fonction de l'évolution	En fonction de l'évolution
<b>AUTRES PRISES EN CHARGE DE REEDUCATION</b> : kinésithérapeute, psychomotricien, ergothérapeute, suivi psychologique (etc.)	+	En fonction de l'évolution	En fonction de l'évolution
▪ Autres examens :			
<b>IRM CEREBRALE</b>	+		
<b>EEG</b>		En cas de signe d'appel évoquant une épilepsie	En cas de signe d'appel évoquant une épilepsie
		En cas de signe d'appel évoquant une épilepsie	

## Annexe 1. Carte d'urgence



# CARTE D'URGENCE

En raison d'un syndrome associé à SATB2

Dans le cadre du plan national maladies rares, la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS), en partenariat avec les filières de santé maladies rares, a lancé l'édition de « cartes d'urgence ».

La **carte d'urgence** a comme objectif l'amélioration de la coordination des services de santé et l'optimisation de la prise en charge des patients atteints de maladies rares en cas d'urgence, en partenariat et soumise au secret médical, elle contient des informations sur le patient destinées aux professionnels de santé.

#### La carte renseigne :

- les coordonnées des personnes de l'entourage à prévenir en cas d'urgence,
- les coordonnées du/des médecin(s),
- les coordonnées du centre qui suit le patient,
- les principales recommandations de prise en charge en situation d'urgence,
- les sites et liens d'information utiles.

La **carte d'urgence** a été élaborée par un groupe de travail composé de professionnels de centres de référence et de représentants d'associations de patients.

**Le patient doit garder la carte sur lui**, ce qui permettra aux personnes le recevant en cas d'accident d'avoir un minimum d'informations pour le prendre en charge dans les meilleures conditions.

En cas de modifications majeures des informations renseignées, pensez à demander une nouvelle carte auprès de votre centre et/ou de l'association correspondante ou à la filière AnDDI-Rares.

**La carte d'urgence doit être remplie avec le médecin qui assure la prise en charge et le suivi du patient.**

<p><b>Personnes à prévenir en priorité</b></p> <p>Mme/M. : ..... Tél. : .....</p> <p>Mme/M. : ..... Tél. : .....</p> <p>Médecin traitant : ..... Tél. : .....</p> <p>Spécialiste référent : ..... Tél. : .....</p>	  <p><b>CARTE D'URGENCE</b> <b>EMERGENCY CARD</b></p> <p>En raison d'un <b>syndrome associé à SATB2 / Délétion 2q32-q33</b></p> <p>Nom : ..... Date de naissance : .....</p> <p>Prénom : ..... /..... /.....</p> <p> Informations 1<sup>er</sup> urgences : cardiopathie, épilepsie, possibles difficultés d'intubation. Trouble sévère du langage: <input type="checkbox"/> non verbal <input type="checkbox"/> verbal</p>
--	--

**Veillez suivre les instructions au verso pour détacher et plastifier votre carte.**

**MODE D'EMPLOI POUR PLASTIFIER ET DÉTACHER VOTRE CARTE**

**Personnes à prévenir en priorité**  
 Mmo/Nt : ..... Tél : .....  
 Mmo/Nt : ..... Tél : .....  
 Médecin traitant : ..... Tél : .....  
 Spécialiste référent : ..... Tél : .....

**EMERGENCY CARD**  
 En raison d'un syndrome associé à SATB2 / Déletion 2q32-q33  
 Nom : **DUCHETIN** Date de naissance : **12.06.2008**  
 Prénom : **LAURENT**  
 Intoxications :  organes  cardiaques  organes auditifs  rhinobuccaux  
 Traumatisme :  membre supérieur  membre inférieur  visage

Positionnez votre photo et remplissez la carte avec le médecin qui assure le suivi et la prise en charge du patient.

**Personnes à prévenir en priorité**  
 Mmo/Nt : ..... Tél : .....  
 Mmo/Nt : ..... Tél : .....  
 Médecin traitant : ..... Tél : .....  
 Spécialiste référent : ..... Tél : .....

**maladies rares**  
**CARTE D'URGENCE**  
**EMERGENCY CARD**  
 En raison d'un syndrome associé à SATB2 / Déletion 2q32-q33  
 Nom : **DUCHETIN** Date de naissance : **12.06.2008**  
 Prénom : **LAURENT**  
 Intoxications :  organes  cardiaques  organes auditifs  rhinobuccaux  
 Traumatisme :  membre supérieur  membre inférieur  visage

Découlez le papier protecteur du film adhésif transparent.

**Personnes à prévenir en priorité**  
 Mmo/Nt : ..... Tél : .....  
 Mmo/Nt : ..... Tél : .....  
 Médecin traitant : ..... Tél : .....  
 Spécialiste référent : ..... Tél : .....

**maladies rares**  
**CARTE D'URGENCE**  
**EMERGENCY CARD**  
 En raison d'un syndrome associé à SATB2 / Déletion 2q32-q33  
 Nom : **DUCHETIN** Date de naissance : **12.06.2008**  
 Prénom : **LAURENT**  
 Intoxications :  organes  cardiaques  organes auditifs  rhinobuccaux  
 Traumatisme :  membre supérieur  membre inférieur  visage

Rabattez le film adhésif transparent, votre carte est définitivement protégée.  
 Enfin, détachez votre carte selon la pré-découpe.

<p><b>INFORMATIONS SPÉCIFIQUES AU PATIENT</b></p> <p>Déficience intellectuelle : ..... <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> OUI</p> <p>Troubles de la motricité : ..... <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> MODÉRÉS <input type="checkbox"/> SÉVÈRES</p> <p>Trouble du comportement : ..... <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> OUI</p> <p>Précisez : .....</p> <p>Anomalies craniofaciales : ... <input type="checkbox"/> Fentes palatines <input type="checkbox"/> Rétromandibulie  <input type="checkbox"/> Anomalies dentaires <input type="checkbox"/> Difficultés d'intubation</p> <p>Epilepsie : ..... <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> Contrôlée médicalement</p> <p>Malformation cardiaque : ..... <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> OUI</p> <p>Antécédents chirurgicaux : .....</p>	<p><b>MOYEN DE COMMUNICATION</b></p> <p>Compréhension : <input type="checkbox"/> Bonne <input type="checkbox"/> Moyenne <input type="checkbox"/> Faible</p> <p>Expression : <input type="checkbox"/> Bonne <input type="checkbox"/> Moyenne <input type="checkbox"/> Faible <input type="checkbox"/> Absente</p> <p>Moyen de communication : <input type="checkbox"/> Oral <input type="checkbox"/> Signé <input type="checkbox"/> Pictogrammes <input type="checkbox"/> Tablette</p> <p><b>ALLERGIES, TRAITEMENTS</b></p> <p>Allergies : <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> OUI, lesquelles : .....</p> <p>Traitements médicamenteux : .....</p> <p>Pour en savoir plus : <b>Numéro Orpha 576278</b> Mise à jour le ..... / ..... / .....</p>
--	---

## Annexe 2. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Pr Nicole PHILIP-SARLES, Centre de référence constitutif « anomalies du développement et syndromes malformatifs » de la région Sud-Est, Centre de Marseille et le Dr Maude GRELET, Centre de compétence « anomalies du développement et syndromes malformatifs » de la région Sud-Est (CH Toulon).

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

### Rédacteurs

- Pr Nicole PHILIP-SARLES, Génétique, APHM, Marseille
- Dr Tiffany Busa, Génétique, APHM, Marseille
- Dr Maude Grelet, Génétique, CH Toulon
- Pr Valérie Cormier-Daire, génétique APHP
- Pr Mathieu Milh, neuropédiatrie, APHM, Marseille
- Pr Corinne Tardieu, odontologiste, APHM, Marseille

### Groupe de travail multidisciplinaire

- Sylviane Peudener, neuropédiatrie CHU Brest
- Marie-Cecile Manière, odontologiste, CHU Strasbourg
- Joséphine Carou, médecine générale, Gouesnach
- Laurence Faivre, génétique, CHU Dijon
- Alain Verloes, génétique, APHP Robert Debré
- Sylvie Manouvrier, génétique, CHRU de Lille
- Sylvie Odent, génétique, CHU de Rennes
- Patrick Edery, génétique, CHU de Lyon
- Didier LACOMBE, génétique, CHU de Bordeaux
- Massimiliano ROSSI, génétique, CHU de Lyon
- Camille Gobin, Association Française du SATB2

### 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 du(des) centre(s) de référence.

## Annexe 3. Coordonnées du (des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) l'association(s) de patients

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

Site de la filière « anomalies du développement et syndromes malformatifs » :

<http://www.anddirares.org>

**Région Ile de France (Coordonnateur Pr VERLOES): GHU Paris-Nord - Hôpital Robert Debré, Département de Génétique, 37 bd SERURIER, 75019 PARIS - Tel 01 40 03 53 42**

► **CRMR constitutifs:**

- **APHP Necker**, Pr Jeanne AMIEL, Service de Génétique Médicale - GHU Paris-Centre - Hôpital Necker-Enfants Malades - 149 Rue de Sèvres 75743 PARIS CEDEX 16, Tel 01 44 49 51 53
- **Poissy**, Dr Rodolphe DARD, Hôpital Intercommunal de Poissy - St-Germain- 10 rue du Champ Gaillard 78303 POISSY CEDEX, Tel 01 39 27 47 00
- **APHP P. Salpêtrière - Armand Trousseau**, Dr Sandra WHALEN, Service de Génétique et d'Embryologie Médicale, GHU Paris-Sorbonne Université - Hôpital Pitié Salpêtrière - Armand-Trousseau - site AT 26 Avenue du Docteur Arnold Netter 75571 PARIS, Tel 01 44 73 67 27
- **APHP K. Bicêtre**, Pr Judith MELKI, GHU Paris-Sud - Hôpital de Bicêtre - 78 Rue du Général Leclerc 94270 Le Kremlin-Bicêtre, Tel 01 49 59 53 70

**Région Sud-Ouest Occitanie Réunion (Coordonnateur Pr LACOMBE): CHU de Bordeaux**, Service de Génétique Médicale, Groupe hospitalier Pellegrin, Place Amélie Raba-Léon, 33076 BORDEAUX Cedex – Tel 05 57 82 03 63

► **CRMR constitutifs:**

- **CHU Montpellier**, Pr David GENEVIEVE, Service de Génétique Médicale - Hôpital Arnaud de Villeneuve - 371 Avenue du Doyen Gaston Giraud 34295 MONTPELLIER CEDEX 6, Tel 04 67 33 65 64
- **CHU de la Réunion**, Dr Beatrice DORAY, Service de Génétique clinique, Hôpital Félix Guyon Bellepierre, Allée des Topazes, 97400, La Réunion, Tel 02 62 90 64 00

**Inter-région Nord-Ouest (Coordonnateur Pr MANOUVRIER): CHRU de Lille** - Pôle de Biologie Pathologie Génétique, Hôpital J de Flandre, Clinique de Génétique Guy Fontaine, Rue Pierre Decoux, 59037 Lille Cedex France – Tel 03 20 44 49 11

► **CRMR constitutif:**

- **CHU Amiens**, Dr Gilles MORIN, CHU Amiens Picardie, Service de Génétique Clinique et Oncogénétique Site Sud - Avenue René Laënnec - Salouël - D408 80054 Amiens Cedex 1, Tel 03 22 08 75 80
- **CHU Caen**, Dr Marion GERARD, Service de Génétique Clinique, CHU de Caen - Hôpital Clémenceau, Avenue Georges Clémenceau 14000 CAEN, Tel 02 31 27 25 69
- **CHU Rouen**, Dr Alice GOLDENBERG, Service de Génétique clinique, GOLDENBERG, Unité de Génétique Clinique, CHU Rouen, Tel 02 32 88 87 47

**Région Ouest (Coordonnateur Pr ODENT): CHU de RENNES** - Service de Génétique Clinique -Hôpital Sud -16, boulevard de Bulgarie- BP 90347 -35203 Rennes Cedex 2 – Tel 02 99 26 67 44

► **CRMR constitutifs:**

- **CHU Nantes**, Dr Bertrand ISIDOR, Service de Génétique clinique, CHU de Nantes - Hôtel Dieu, 1 Place Alexis Ricordeau 44093 NANTES, Tel 02 40 08 32 45
- **CHRU Tours**, Pr Annick TOUTAIN, Service de génétique médicale, CHRU de Tours, Hôpital Bretonneau - 2 Boulevard Tonnelles 37044 TOURS CEDEX 9, Tel 02 47 47 47 99
- **CHU Angers**, Pr Dominique BONNEAU, Service de Génétique Clinique, CHU d'Angers, 4, Rue Larrey 49933 ANGERS, Tel 02 41 35 38 83

**Région Est (Coordonnateur Pr FAIVRE): CHU de Dijon**, Centre de Génétique -Hôpital d'enfants -14 Rue Paul Gaffarel 21000 DIJON CEDEX – Tel 03 80 29 53 13

► **CRMR constitutifs:**

- **CHU Nancy**, Dr Laëtizia LAMBERT, Service de Génétique Médicale, CHU Nancy - Hôpital d'Enfants, 10 Rue du Docteur Heydenreich CS 74213 54042 NANCY CEDEX, Tel 03 83 34 43 76
- **CHU Strasbourg**, Dr Elise SCHAEFFER, -Service de Génétique Médicale – CHU de Strasbourg Hôpital de Hautepierre, 1 Avenue Molière 67098 STRASBOURG CEDEX, Tel 03 88 12 81 20
- **CHU Reims**, Pr Martine DOCO-FENZY, Service de Génétique - CHRU Hôpital Maison Blanche - 45 Rue Cognacq-Jay 51092 REIMS CEDEX, Tel 03 26 78 90 03

**Région Sud-Est (Coordonnateur Pr EDERY): CHU de LYON-** Service de génétique - Groupement Hospitalier Est - Hôpital Femme Mère Enfant- 59 boulevard Pinel – 69 677 BRON - Tel 04 27 85 55 73

► **CRMR constitutifs:**

- **CHU Grenoble**, Dr Julien THEVENON, Service de Génétique Clinique, CHU Grenoble site Nord - Hôpital Couple-Enfant, Quai Yermolof - Cs 10217 38043 GRENOBLE CEDEX 10, Tel 04 76 76 72 85
- **CHU Clermont-Ferrand**, Dr Christine FRANCCANNET- Service de Génétique Médicale CHU de Clermont-Ferrand - Hôpital d'Estaing, 1 Place Lucie Aubrac 63003 Clermont-Ferrand CEDEX 2, Tel 04 73 75 06 53
- **CHU Marseille**, Dr Sabine SIGAUDY-Département de Génétique Médicale - CHU de Marseille - Hôpital de la Timone AP-HM, 264 Rue Saint-Pierre 13385 MARSEILLE CEDEX 06, Tel 04 91 38 67 49

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

**Région Ile de France :**

- **APHP R Poincaré:** Dr Dominique GERMAIN, Service de génétique médicale, GHU Paris- Université Paris Saclay – Hôpital Raymond Poincaré, 104 Boulevard Raymond Poincaré 92380 GARCHES, Tel 01 47 10 44 38
- **APHP J Verdier:** Dr Andrée DELAHAYE-DURIEZ, Service de pédiatrie, GHU Paris- Hôpitaux Universitaires Paris Seine-Saint-Denis - Hôpital Jean Verdier, Avenue du 14 juillet, 93140 BONDY, Tel 01 48 02 62 45
- **Pointe à Pitre:** Dr Marilyn LACKMY-PORT-LIS, Unité de génétique clinique, CHU de Pointe à Pitre, Morne Chauvel, 97110 POINTE À PITRE, Tel 05 90 89 14 81
- **Créteil:** Dr Benoit FUNALOT, Unité de génétique clinique, Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, 40 Avenue de Verdun, 94010 CRÉTEIL, Tel 01 45 17 55 77

**Région Sud-Ouest Occitanie Réunion**

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

- ▶ **CHU Toulouse:** Dr Nicolas CHASSAING, Service de génétique médicale, Pôle de biologie, CHU de Toulouse - Hôpital Purpan, Place du Docteur Baylac - TSA 40031, 31059 TOULOUSE CEDEX 9, Tel 05 61 77 90 55
- ▶ **CHU de la Martinique :** Dr Elisabeth Sarrazin, Unité de neuromyologie. Hôpital P. Zobda-Quitman, Route de Chateauboeuf. CS 90632. 97261 Fort de France Cedex, Tel : 05 96 75 84 00
- ▶ **CHU Nîmes:** Dr Philippe KHAU VAN KIEN, Unité de génétique médicale et cytogénétique, Pôle Biologie, CHU de Nîmes - Hôpital Caremeau, Place du Professeur Robert Debré, 30029 NÎMES CEDEX 9, Tel 04 66 68 41 60

### Inter-région Nord-Ouest

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

### Région Ouest

- ▶ **CHU Brest:** Dr Séverine AUDEBERT-BELLANGER, Département de pédiatrie, CHRU de Brest - Hôpital Morvan, 2 Avenue Foch, 29609 BREST CEDEX, Tel 02 98 22 34 77
- ▶ **CH Le Mans:** Dr Radka STOEVA, Service de génétique, Centre hospitalier du Mans, 194 Avenue Rubillard, 72037 LE MANS CEDEX, Tel 02 44 71 01 84
- ▶ **CH Vannes:** Dr Florence DEMURGER, Génétique Médicale – Consultation, CHBA Centre hospitalier Bretagne Atlantique - CH Chubert, 20 boulevard du Général Maurice Guillaudot - BP 70555, 56017 VANNES CEDEX, Tel 02 97 01 42 03

### Région Est

- ▶ **CHU Besançon:** Pr Lionel VAN MALDERGEM, Centre de génétique humaine, Pavillon Saint-Paul, CHRU de Besançon - Hôpital Saint-Jacques, 2 Place Saint-Jacques, 25030 BESANÇON CEDEX, Tel 03 81 21 81 87

### Région Sud-Est

- ▶ **CHU Saint-Etienne:** Dr Renaud TOURAINE, Service de génétique clinique, Pôle Couple Mère-Enfant, CHU de Saint-Etienne - Hôpital Nord, Avenue Albert Raimond, 42270 SAINT-PRIEST-EN-JAREZ, Tel 04 77 82 91 12
- ▶ **CH Toulon:** Dr Maude GRELET, Service de Génétique Médicale, CHI Toulon La Seyne-sur-Mer - Hôpital Font-Pré, 1208 Avenue Colonel Picot BP 1412, 83056 TOULON CEDEX, Tel 04 94 14 50 05

## ❖ Centres de références Déficiences Intellectuelles de causes rares ( Sites coordonnateurs et sites constitutifs)

Site de la filière DéfiScience : <http://www.defiscience.fr/>

**Centre de référence coordonnateur :** Génétique médicale, Dr D Héron GH Pitié Salpêtrière 47/83 boulevard de l'hôpital 75013 Paris

### Sites constitutifs:

- ▶ **APHP Necker,** Dr Marlène RIO, CHU DE PARIS – Hôpital Necker-Enfants Malades, Service de Génétique Médicale- Institut IMAGINE (1er étage), 149 Rue de Sèvres, 75743 PARIS, tél : 01 44 38 15 07
- ▶ **APHP Necker,** Pr Nadia BAHU BUISSON, CHU DE PARIS – Hôpital Necker-Enfants Malades, Service de neurologie pédiatrique, 149 Rue de Sèvres, 75743 PARIS, tél : 01 42 19 26 99 – 01 42 19 26 93
- ▶ **APHP Robert Debré,** Dr David Germanaud, Pôle de pédiatrie médicale, Service de neurologie pédiatrique-48 boulevard Sérurier 75019 Paris, tél: 01 40 03 53 91
- ▶ **APHP Trousseau,** Pr Thierry Billette De Villemeur, Chu Paris Est – Hôpital d'Enfants Armand Trousseau, Service de Neuropédiatrie, Bâtiment Brissaud, Porte 3, 26 Avenue du Docteur Arnold Netter, 75571 PARIS Cedex 12, tél : 01 44 73 61 41
- ▶ **CHU Rennes,** Dr Laurent Pasquier- Hôpital Sud-Service de génétique clinique 16 Boulevard de Bulgarie-BP 90347-35203 RENNES Cedex 2 tél : 02 99 26 67 44

- ▶ **CHU de Brest**, Dr Sylviane PEUDENIER, Hôpital MORVAN, Département de pédiatrie et génétique médicale-2 Avenue FOCH, 29609 BREST Cedex, tél : 02 98 22 33 89
- ▶ **APH DE MARSEILLE**, Pr Mathieu MILH– Hôpital de la Timone enfants, service de neurologie pédiatrique, 265 Rue Saint-Pierre, 13005 MARSEILLE, tél : 04 91 38 55 80
- ▶ **HOSPICES CIVILS DE LYON**, Pr Vincent DES PORTES, Hôpital Femme Mère Enfant, Service de neuropédiatrie – 5e étage- 59 Boulevard Pinel, 69677 BRON Cedex, tél : 04 27 85 53 80
- ▶ **CHU Dijon**, Pr Christel THAUVIN-ROBINET, HÔPITAL D'ENFANTS CHU DIJON BOURGOGNE- Centre de génétique 14 Rue Paul Gaffarel, BP 77908, 21079 DIJON Cedex, tél : 03 80 29 53 13
- ▶ **CHU DE STRASBOURG**, Dr Salima EL CHEHADEH, Hôpital de Hautepierre, Service de Génétique Médicale, 1 Avenue Molière, 67200 STRASBOURG Cedex, tél : 03 88 12 81 20

### ❖ Centres de compétence Déficiences Intellectuelles de causes rares

- ▶ **CHU DE BORDEAUX**, Dr Cyril GOIZET, Service de Génétique Médicale  
Ecole de sages-femmes 3e étage, Groupe hospitalier Pellegrin, Place Amélie Raba-Léon-33076 BORDEAUX Cedex, tél : 05 56 79 59 52
- ▶ **CHU TOULOUSE**, Dr Caroline KARSENTY Hôpital des Enfants, Service de Neuropédiatrie, 330 Avenue de Grande-Bretagne-TSA 70034, 31059 TOULOUSE Cedex 9, tél : 05 34 55 87 05
- ▶ **CHU MONTPELLIER**, Dr Pierre MEYER, CHU MONTPELLIER -HÔPITAL GUI DE CHAULIAC  
Service de neuropédiatrie, 80 Avenue Augustin Fliche, 34295 MONTPELLIER, tél : 04 67 33 74 22
- ▶ **CHU de NICE**, Dr Fabienne GIULIANO, HÔPITAL DE L'ARCHET 2, Service de Génétique, 151 Route de Saint-Antoine-de-Ginestière, BP 3079, 06202 NICE Cedex 3 **tél : 04 92 03 62 43**
- ▶ **CHU DE BESANCON**, Pr Lionel VAN MALDERGEM, CHRU BESANÇON – Hôpital Saint Jacques Pavillon Saint-Paul, 2 Place Saint Jacques, 25030 BESANÇON, tél : 03 81 21 81 87
- ▶ **CHU NANCY**, Dr Bruno LEHEUP, Hôpital de Brabois, Service de pédiatrie médicale endocrinologie et diabétologie pédiatrique, Rue du Morvan, 54511 VANDOEUVRE-LÈS-NANCY Cedex, tél : 03 83 15 45 00
- ▶ **CHU REIMS**, Dr Nathalie BEDNAREK, Hôpital Maison Blanche, Pôle Femme-Parent-enfant, médecine néonatale et réanimation pédiatrique, 47 Rue Cognacq-Jay, 51092 REIMS Cedex, tél : 03 26 78 36 03
- ▶ **CHU LILLE**, Dr Audrey RIQUET, Hôpital Calmette, Bâtiment Paul Boulanger, 59037 LILLE Cedex, tél : 03 20 44 63 85
- ▶ **CHU AMIENS**, Pr Patrick BERQUIN, CHU AMIENS PICARDIE, Service de neuropédiatrie, 80054 AMIENS Cedex, tél : 03 22 08 76 70
- ▶ **CHU TOURS**, Pr Annick TOUTAIN, Hôpital Bretonneau, Service de Génétique, Bâtiment Olympe de Gouges, 2 Boulevard Tonnellé, 37044 TOURS Cedex 9, tél : 02 47 47 88 50
- ▶ **CHU DE NANTES**– Hôtel Dieu Dr Bertrand ISIDOR, Service de génétique médicale, 1 place Alexis Ricordeau 44093 NANTES Cedex 1, tél : 02 40 08 32 45
- ▶ **CHU POINTE À PITRE**, Dr Marilyn LACKMY-PORT-LIS, CHU DE POINTE À PITRE – Abymes Unité de génétique clinique, Route de Chauvel BP 465 97159 POINTE À PITRE tél : 05 90 89 10 10

### ❖ Centres de référence de la filière OSCAR (Sites coordonnateurs et sites constitutifs)

Site de la filière OSCAR : <https://www.filiere-oscar.fr/>

#### **Centres de référence coordonnateur Maladies Osseuses Constitutionnelles (MOC):**

- ▶ **APHP Necker**, Pr Valérie CORMIER-DAIRE, Service de Génétique clinique, 149 Rue de Sèvres, 75743 PARIS, tél : 01 42 19 27 13

#### **Centres de référence coordonnateur Maladies du Métabolisme du Calcium et du Phosphate (CaP):**

- ▶ **APHP Bicêtre**, Pr Agnès LINGLART, Service d'Endocrinologie et Diabète de l'Enfant, 78 rue du Général Leclerc, 94270 Le Kremlin Bicêtre, tél : 01 45 21 21 21

### Sites constitutifs MOC:

- ▶ **APHP Cochin**, Pr Christian ROUX, Service de Rhumatologie B - Centre d'Evaluation des Maladies Osseuses, 27 rue du Fbg Saint-Jacques, 75014 Paris, tél : 01 58 41 25 78 (CRMR MOC)
- ▶ **APHP Lariboisière**, Pr Martine COHEN-SOLAL, Service de rhumatologie, 2 rue Ambroise Paré, 75010 Paris, tél : 01 49 95 63 58 (CRMR MOC)
- ▶ **CHU de Lyon**, Pr Roland CHAPURLAT, Service de rhumatologie et pathologie osseuse, Hôpital Edouard Herriot 5 place Arsonval, 69003 Lyon, tél : 04 72 11 25 02 (CRMR Dysplasie fibreuse des os)
- ▶ **APHP Raymond-Poincaré**, Dr Karelle BENISTAN, Service Syndromes d'Ehlers-Danlos non-vasculaires, 104 boulevard Raymond Poincaré, 92380 Garches, tél : 01 47 10 44 28 (CRMR Syndromes d'Ehlers-Danlos non-vasculaires)
- ▶ **APHP Necker**, Dr Caroline MICHOT, Service de génétique moléculaire, 149 Rue de Sèvres, 75743 PARIS, tél : 01 87 89 20 99 (CRMR Syndromes d'Ehlers-Danlos non-vasculaires)

### Sites constitutifs CaP:

- ▶ **APHP Bretonneau**, Pr Catherine CHAUSSAIN, Service Odontologie, 23 rue Joseph de Maistre, 75018 Paris, tél : 01 53 11 14 19
- ▶ **APHP Cochin**, Pr Karine BRIOT, Service de Rhumatologie, 27 rue du Fbg Saint-Jacques, 75014 Paris, tél : 01 58 41 26 06
- ▶ **CHU de Rouen**, Dr Mireille CASTANET, Service Pédiatrie médicale, Hôpital Charles Nicolle, 1 rue de Germont, 76000 Rouen, tél : 02 32 88 82 17
- ▶ **CHU de Toulouse**, Pr Jean-Pierre SALLES, Service Pédiatrie - Endocrinologie, génétique et gynécologie médicale, Hôpital des enfants, 330 avenue de Grande Bretagne, 31300 Toulouse, tél : 05 34 55 85 46
- ▶ **APHP Georges-Pompidou**, Pr Pascal HOUILLIER, Service de physiologie, Hôpital européen Georges-Pompidou, 20 rue Leblanc, 75015 Paris, tél : 01 56 09 39 69
- ▶ **CHU de Lyon**, Pr Justine BACCHETTA, Service Néphrologie et Rhumatologie pédiatrique, Hôpital Femme Mère Enfant, 32 avenue Doyen Jean Lépine, 69500 Bron, tél : 04 72 68 13 49

**Centres de compétence** : <https://filiere-oscar.fr/index.php?id=122&L=884%27A%3D0>

### ❖ Réseau O-RARES (Maladies rares orales et dentaires - sites coordonnateurs et sites constitutifs)

**Site de la filière TETECOUCO** : <https://www.tete-cou.fr/>

### **Centre de référence coordonnateur O-RARES :**

- ▶ **CHU de Strasbourg**, Pr Marie-Cécile MANIERE, Pôle de Médecine et de Chirurgie bucco-dentaires, Hôpital Civil, 1 Place de l'Hôpital, B.P. 426, 67091 Strasbourg Cedex, tél : 03 88 11 69 10

### **Site constitutif (O-RARES):**

- ▶ **APHP Rothschild**, Pr Muriel DE LA DURE MOLLA, Service d'Odontologie, 5 Rue Santerre, 75012 Paris, tél : 01 40 19 39 14

**Centres de compétence** : <https://www.tete-cou.fr/offre-de-soins/reseau-o-rares>

### ❖ Association de patients :

Association Française du SATB2, 6 rue du Bois de l'Ile 73460 FRONTENEX  
<https://www.associationfrancaisesatb2.org>

## Références bibliographiques

- 1: Zarate YA, Fish JL. SATB2-associated syndrome: Mechanisms, phenotype, and practical recommendations. *Am J Med Genet A*. 2017 Feb;173(2):327-337. doi: 10.1002/ajmg.a.38022. Epub 2016 Oct 24. PMID: 27774744; PMCID: PMC5297989.
- 2: Zarate YA, Kaylor J, Fish J. *SATB2-Associated Syndrome*. 2017 Oct 12. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, Amemiya A, editors. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021. PMID: 29023086.
- 3: Scott J, Adams C, Beetstra S, Zarate YA. SATB2-associated syndrome (SAS) and associated dental findings. *Spec Care Dentist*. 2019 Mar;39(2):220-224. doi: 10.1111/scd.12340. Epub 2019 Jan 16. PMID: 30648748.
- 4: Lewis H, Samanta D, Örsell JL, Bosanko KA, Rowell A, Jones M, Dale RC, Taravath S, Hahn CD, Krishnakumar D, Chagnon S, Keller S, Hagebeuk E, Pathak S, Bebin EM, Arndt DH, Alexander JJ, Mainali G, Coppola G, Maclean J, Sparagana S, McNamara N, Smith DM, Raggio V, Cruz M, Fernández-Jaén A, Kava MP, Emrick L, Fish JL, Vanderver A, Helman G, Pierson TM, Zarate YA. Epilepsy and Electroencephalographic Abnormalities in SATB2-Associated Syndrome. *Pediatr Neurol*. 2020 Nov;112:94-100. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2020.04.006. Epub 2020 Apr 13. PMID: 32446642.
- 5: Zarate YA, Steinraths M, Matthews A, Smith WE, Sun A, Wilson LC, Brain C, Allgove J, Jacobs B, Fish JL, Powell CM, Wasserman WW, van Karnebeek CD, Wakeling EL, Ma NS. Bone health and SATB2-associated syndrome. *Clin Genet*. 2018 Mar;93(3):588-594. doi: 10.1111/cge.13121. Epub 2017 Dec 27. PMID: 28787087.
- 6: Yamada M, Uehara T, Suzuki H, Takenouchi T, Yoshihashi H, Suzumura H, Mizuno S, Kosaki K. SATB2-associated syndrome in patients from Japan: Linguistic profiles. *Am J Med Genet A*. 2019 Jun;179(6):896-899. doi: 10.1002/ajmg.a.61114. Epub 2019 Mar 7. PMID: 30848049.
- 7: Kikuri T, Mishima H, Imura H, Suzuki S, Matsuzawa Y, Nakamura T, Fukumoto S, Yoshimura Y, Watanabe S, Kinoshita A, Yamada T, Shindoh M, Sugita Y, Maeda H, Yawaka Y, Mikoya T, Natsume N, Yoshiura KI. Patients with SATB2-associated syndrome exhibiting multiple odontomas. *Am J Med Genet A*. 2018 Dec;176(12):2614-2622. doi: 10.1002/ajmg.a.40670. Epub 2018 Dec 21. PMID: 30575289.
- 8: Qian Y, Liu J, Yang Y, Chen M, Jin C, Chen P, Lei Y, Pan H, Dong M. Paternal Low-Level Mosaicism-Caused *SATB2*-Associated Syndrome. *Front Genet*. 2019 Jul 2;10:630. doi: 10.3389/fgene.2019.00630. PMID: 31333717; PMCID: PMC6614923.

9: Lv HY, Zheng RJ, Wang QL, Ren PS, Jin LH, Gu XL, Li LX. SATB2-Associated Syndrome: a Case Report of a De Novo Nonsense Mutation in SATB2 from China and

Review of Literature. Clin Lab. 2018 Apr 1;64(4):627-637. doi: 10.7754/Clin.Lab.2017.171116. PMID: 29739092.

10: Zarate YA, Bosanko KA, Caffrey AR, Bernstein JA, Martin DM, Williams MS, Berry-Kravis EM, Mark PR, Manning MA, Bhambhani V, Vargas M, Seeley AH, Estrada-

Veras JI, van Dooren MF, Schwab M, Vanderver A, Melis D, Alsadah A, Sadler L,

Van Esch H, Callewaert B, Oostra A, Maclean J, Dentici ML, Orlando V, Lipson M,

Sparagana SP, Maarup TJ, Alsters SI, Brautbar A, Kovitch E, Naidu S, Lees M, Smith DM, Turner L, Raggio V, Spangenberg L, Garcia-Miñaur S, Roeder ER,

Littlejohn RO, Grange D, Pfothenauer J, Jones MC, Balasubramanian M, Martinez-Monseny A, Blok LS, Gavrilova R, Fish JL. Mutation update for the SATB2 gene.

Hum Mutat. 2019 Aug;40(8):1013-1029. doi: 10.1002/humu.23771. Epub 2019 Jun 18.

PMID: 31021519.

11: Cotton AP, Gokarakonda S, Caffrey AR, Zarate YA, Kumar N. Behavioral phenotype and sleep problems in SATB2-associated syndrome. Dev Med Child Neurol.

2020 Jul;62(7):827-832. doi: 10.1111/dmcn.14330. Epub 2019 Aug 16. PMID: 31420882.

12: Thomason A, Pankey E, Nutt B, Caffrey AR, Zarate YA. Speech, language, and

feeding phenotypes of SATB2-associated syndrome. Clin Genet. 2019

Dec;96(6):485-492. doi: 10.1111/cge.13619. Epub 2019 Aug 12. PMID: 31392730.

13: Lee JS, Yoo Y, Lim BC, Kim KJ, Choi M, Chae JH. SATB2-associated syndrome presenting with Rett-like phenotypes. Clin Genet. 2016 Jun;89(6):728-32. doi:

10.1111/cge.12698. Epub 2016 Jan 19. PMID: 26596517.

14: Grelet M, Mortreux J, Alazard E, Sigaudy S, Philip N, Missirian C.

SATB2-associated syndrome: first report of a gonadal and somatic mosaicism for an intragenic copy number variation. Clin Dysmorphol. 2019 Oct;28(4):205-210.

doi: 10.1097/MCD.000000000000293. PMID: 31425298.

15: Scott J, Adams C, Simmons K, Feather A, Jones J, Hartzell L, Wesley L, Johnson A, Fish J, Bosanko K, Beetstra S, Zarate YA. Dental radiographic findings in 18 individuals with SATB2-associated syndrome. Clin Oral Investig.

2018 Nov;22(8):2947-2951. doi: 10.1007/s00784-018-2702-9. Epub 2018 Oct 12.

PMID: 30315422.

16: Zarate YA, Perry H, Ben-Omran T, Sellars EA, Stein Q, Almureikhi M, Simmons

K, Klein O, Fish J, Feingold M, Douglas J, Kruer MC, Si Y, Mao R, McKnight D, Gibellini F, Retterer K, Slavotinek A.

Further supporting evidence for the SATB2-associated syndrome found through whole exome sequencing. Am J Med Genet

A. 2015 May;167A(5):1026-32. doi: 10.1002/ajmg.a.36849. PMID: 25885067.

17: Kumar N, Zarate YA. Managing Sleep and Behavioral Problems in a Preschooler

with SATB2-Associated Syndrome. Case Rep Genet. 2020 Jul 12;2020:8868458. doi: 10.1155/2020/8868458. PMID: 32765914; PMCID: PMC7374225.

18: Zarate YA, Kalsner L, Basinger A, Jones JR, Li C, Szybowska M, Xu ZL, Vergano S, Caffrey AR, Gonzalez CV, Dubbs H, Zackai E, Millan F, Telegrafi A, Baskin B, Person R, Fish JL, Everman DB. Genotype and phenotype in 12 additional individuals with SATB2-associated syndrome. Clin Genet. 2017 Oct;92(4):423-429. doi: 10.1111/cge.12982. Epub 2017 Mar 7. PMID: 28139846.

19: Zarate YA, Smith-Hicks CL, Greene C, Abbott MA, Siu VM, Calhoun ARUL, Pandya A, Li C, Sellars EA, Kaylor J, Bosanko K, Kalsner L, Basinger A, Slavotinek AM, Perry H, Saenz M, Szybowska M, Wilson LC, Kumar A, Brain C, Balasubramanian M, Dubbs H, Ortiz-Gonzalez XR, Zackai E, Stein Q, Powell CM, Schrier Vergano S, Britt A, Sun A, Smith W, Bebin EM, Picker J, Kirby A, Pinz H, Bombei H, Mahida S, Cohen JS, Fatemi A, Vernon HJ, McClellan R, Fleming LR, Knyszek B, Steinrath M, Velasco Gonzalez C, Beck AE, Golden-Grant KL, Egense A, Parikh A, Raimondi C, Angle B, Allen W, Schott S, Algrabli A, Robin NH, Ray JW, Everman DB, Gambello MJ, Chung WK. Natural history and genotype-phenotype correlations in 72 individuals with SATB2-associated syndrome. Am J Med Genet A. 2018 Apr;176(4):925-935. doi: 10.1002/ajmg.a.38630. Epub 2018 Feb 13. PMID: 29436146.

20: Yu N, Shin S, Lee KA. First Korean case of SATB2-associated 2q32-q33

microdeletion syndrome. Ann Lab Med. 2015 Mar;35(2):275-8. doi: 10.3343/alm.2015.35.2.275. Epub 2015 Feb 12. PMID: 25729738; PMCID: PMC4330186.

21: Whitton L, Apostolova G, Rieder D, Dechant G, Rea S, Donohoe G, Morris DW. Genes regulated by SATB2 during neurodevelopment contribute to schizophrenia and educational attainment. PLoS Genet. 2018 Jul 24;14(7):e1007515. doi: 10.1371/journal.pgen.1007515. PMID: 30040823; PMCID: PMC6097700.

22: Liedén A, Kvarnung M, Nilsson D, Sahlin E, Lundberg ES. Intragenic duplication--a novel causative mechanism for SATB2-associated syndrome. Am J Med Genet A. 2014 Dec;164A(12):3083-7. doi: 10.1002/ajmg.a.36769. Epub 2014 Sep 23. PMID: 25251319.

23: Bengani H, Handley M, Alvi M, Ibitoye R, Lees M, Lynch SA, Lam W, Fannemel M, Nordgren A, Malmgren H, Kvarnung M, Mehta S, McKee S, Whiteford M, Stewart F, Connell F, Clayton-Smith J, Mansour S, Mohammed S, Fryer A, Morton J; UK10K Consortium, Grozeva D, Asam T, Moore D, Sifrim A, McRae J, Hurles ME, Firth HV, Raymond FL, Kini U, Nellåker C, Ddd Study, FitzPatrick DR. Clinical and molecular consequences of disease-associated de novo mutations in SATB2. Genet Med. 2017 Aug;19(8):900-908. doi: 10.1038/gim.2016.211. Epub 2017 Feb 2. PMID: 28151491; PMCID: PMC5548934.

24: Zarate YA, Örsell JL, Bosanko K, Srikanth S, Cascio L, Pauly R, Boccuto L. Individuals with SATB2-associated syndrome with and without autism have a

recognizable metabolic profile and distinctive cellular energy metabolism alterations. *Metab Brain Dis*. 2021 Mar 4. doi: 10.1007/s11011-021-00706-7. Epub ahead of print. PMID: 33661512.

25: Rosenfeld JA, Ballif BC, Lucas A, Spence EJ, Powell C, Aylsworth AS, Torchia BA, Shaffer LG. Small deletions of SATB2 cause some of the clinical features of the 2q33.1 microdeletion syndrome. *PLoS One*. 2009 Aug 10;4(8):e6568. doi: 10.1371/journal.pone.0006568. PMID: 19668335; PMCID: PMC2719055.

26: Döcker D, Schubach M, Menzel M, Munz M, Spaich C, Biskup S, Bartholdi D. Further delineation of the SATB2 phenotype. *Eur J Hum Genet*. 2014 Aug;22(8):1034-9. doi: 10.1038/ejhg.2013.280. Epub 2013 Dec 4. PMID: 24301056; PMCID: PMC4350596.

27: Jin C, Lei Y, Liu J, Shan Q, Qian B, Zheng F, Chen P, Bai J. [Phenotypic and genetic analysis of a sibpair with partial deletion of SATB2 gene caused by 2q33.1 microdeletion]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. 2019 Jun 10;36(6):628-631. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2019.06.025. PMID: 31055823.

28: Leoyklang P, Suphapeetiporn K, Siriwan P, Desudchit T, Chaowanapanja P, Gahl WA, Shotelersuk V. Heterozygous nonsense mutation SATB2 associated with cleft palate, osteoporosis, and cognitive defects. *Hum Mutat*. 2007 Jul;28(7):732-8. doi: 10.1002/humu.20515. PMID: 17377962.

29: Kaiser AS, Maas B, Wolff A, Sutter C, Janssen JW, Hinderhofer K, Moog U.

Characterization of the first intragenic SATB2 duplication in a girl with intellectual disability, nearly absent speech and suspected hypodontia. *Eur J Hum Genet*. 2015 May;23(5):704-7. doi: 10.1038/ejhg.2014.163. Epub 2014 Aug 13. PMID: 25118029; PMCID: PMC4402638.

30: Gurrarakonda VB, Syed AH, Murthy J, Lakkakula BV. SATB2 gene variants in non-syndromic cleft lip with or without cleft palate in Indian population. *J Oral Biol Craniofac Res*. 2015 Sep-Dec;5(3):161-4. doi: 10.1016/j.jobcr.2015.06.014. Epub 2015 Jul 29. PMID: 26605140; PMCID: PMC4623215.

31: Zarate YA, Bosanko KA, Thomas MA, Miller DT, Cusmano-Ozog K, Martinez-Monseny A, Curry CJ, Graham JM Jr, Velsher L, Bekheirnia MR, Seidel V, Dedousis D, Mitchell AL, DiMarino AM, Riess A, Balasubramanian M, Fish JL, Caffrey AR, Fleischer N, Pierson TM, Lacro RV. Growth, development, and phenotypic spectrum of individuals with deletions of 2q33.1 involving SATB2. *Clin Genet*. 2021 Apr;99(4):547-557. doi: 10.1111/cge.13912. Epub 2021 Jan 13. PMID: 33381861.

32: Van Buggenhout G, Van Ravenswaaij-Arts C, Mc Maas N, Thoelen R, Vogels A, Smeets D, Salden I, Matthijs G, Fryns JP, Vermeesch JR. The del(2)(q32.2q33) deletion syndrome defined by clinical and molecular characterization of four patients. *Eur J Med Genet*. 2005 Jul-Sep;48(3):276-89. doi: 10.1016/j.ejmg.2005.05.005. PMID: 16179223.

33: Lin M, Yao R, Lu J, Chen W, Xu Y, Li G, Yu T, Qing Y, Jin X, Wang J.

[Analysis of SATB2 gene mutation in a child with Glass syndrome]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. 2019 Jul 10;36(7):712-715. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2019.07.014. PMID: 31302918.

34: FitzPatrick DR, Carr IM, McLaren L, Leek JP, Wightman P, Williamson K, Gautier P, McGill N, Hayward C, Firth H, Markham AF, Fantes JA, Bonthron DT. Identification of SATB2 as the cleft palate gene on 2q32-q33. *Hum Mol Genet*. 2003 Oct 1;12(19):2491-501. doi: 10.1093/hmg/ddg248. Epub 2003 Jul 29. PMID: 12915443.

35: Mc Cormack A, Taylor J, Gregersen N, George AM, Love DR. Delineation of 2q32q35 deletion phenotypes: two apparent "proximal" and "distal" syndromes. *Case Rep Genet*. 2013;2013:823451. doi: 10.1155/2013/823451. Epub 2013 Jun 9. PMID: 23840981; PMCID: PMC3690635.

36: Balasubramanian M, Smith K, Basel-Vanagaite L, Feingold MF, Brock P, Gowans GC, Vasudevan PC, Cresswell L, Taylor EJ, Harris CJ, Friedman N, Moran R, Feret H, Zackai EH, Theisen A, Rosenfeld JA, Parker MJ. Case series: 2q33.1 microdeletion syndrome--further delineation of the phenotype. *J Med Genet*. 2011 May;48(5):290-8. doi: 10.1136/jmg.2010.084491. Epub 2011 Feb 22. PMID: 21343628.

37: Tegay DH, Chan KK, Leung L, Wang C, Burkett S, Stone G, Stanyon R, Toriello HV, Hatchwell E. Toriello-Carey syndrome in a patient with a de novo balanced translocation [46,XY,t(2;14)(q33;q22)] interrupting SATB2. *Clin Genet*. 2009

Mar;75(3):259-64. doi: 10.1111/j.1399-0004.2008.01145.x. PMID: 19170718.

38: Conte F, Oti M, Dixon J, Carels CE, Rubini M, Zhou H. Systematic analysis of copy number variants of a large cohort of orofacial cleft patients identifies candidate genes for orofacial clefts. *Hum Genet*. 2016 Jan;135(1):41-59. doi: 10.1007/s00439-015-1606-x. Epub 2015 Nov 11. PMID: 26561393; PMCID: PMC4698300.

39: Abe-Hatano C, Iida A, Kosugi S, Momozawa Y, Terao C, Ishikawa K, Okubo M, Hachiya Y, Nishida H, Nakamura K, Miyata R, Murakami C, Takahashi K, Hoshino K, Sakamoto H, Ohta S, Kubota M, Takeshita E, Ishiyama A, Nakagawa E, Sasaki M, Kato M, Matsumoto N, Kamatani Y, Kubo M, Takahashi Y, Natsume J, Inoue K, Goto YI. Whole genome sequencing of 45 Japanese patients with intellectual disability. *Am J Med Genet A*. 2021 May;185(5):1468-1480. doi: 10.1002/ajmg.a.62138. Epub 2021 Feb 24. PMID: 33624935.

40: Urquhart J, Black GC, Clayton-Smith J. 4.5 Mb microdeletion in chromosome band 2q33.1 associated with learning disability and cleft palate. *Eur J Med Genet*. 2009 Nov-Dec;52(6):454-7. doi: 10.1016/j.ejmg.2009.06.003. Epub 2009 Jul 1. PMID: 19576302.

41: Gregoric Kumperscak H, Krgovic D, Vokac NK. Specific behavioural phenotype and secondary cognitive decline as a result of an 8.6 Mb deletion of 2q32.2q33.1. *J Int Med Res*. 2016 Apr;44(2):395-402. doi: 10.1177/0300060515595651. Epub 2016 Jan 25. PMID: 26811410; PMCID: PMC5580054.