

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Syndrome de Phelan McDermid

Argumentaire

Hôpital Robert DEBRE

Centre de Référence constitutif Déficiences Intellectuelles de causes rares

&

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

Filières de santé

DéfiScience

AnDDI-Rares

Argumentaire du PNDS

Aout 2021

Coordonnateurs : Pr Anne-Claude Tabet

Dr Anna Maruani

Cet argumentaire a été élaboré par le centre de référence AnDDI-Rares, DéfiScience, InovAnd.
Il a servi de base à l'élaboration du PNDS Syndrome de Phelan McDermid.
Le PNDS est téléchargeable sur le site de la HAS (<https://www.has-sante.fr/>).

Sommaire

Liste des abréviations	4
Préambule	6
Argumentaire	7
1 Recherche documentaire	7
1.1 Bases de données bibliographiques automatisées	7
1.2 Stratégie de recherche	7
1.3 Critère de sélection des articles	8
2 Recommandations de bonne pratique	8
3 Revues systématiques de la littérature	10
3.1 Articles de revue	10
3.2 Génétique du Syndrome de Phelan McDermid	13
3.3 PMS en rapport avec un anneau du chromosome 22	21
3.4 Atteintes neuropsychiatriques	23
3.5 Atteintes extra-neuropsychiatriques	28
3.6 Apports des associations de patients	32
Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles	33
Annexe 2. Liste des participants	34
Références bibliographiques	36

Liste des abréviations

ACPA	Analyse Chromosomique par Puce à ADN
ADI	Autism Diagnostic Interview
ADN	Acide désoxyribonucléique
ADOS	Autism Diagnostic Observation Schedule
AEEH	Allocation d'Education de l'Enfant Handicapé
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ARSA	Arylsulfatase A
AVS	Auxiliaire de Vie Scolaire
CAMSP	Centre d'action médicosocial Précoce
CARS	Childhood Autism Rating Scale
CLAD	Centre de Référence Maladies Rares Labellisé Pour les Anomalies du Développement
CMP	Centre Médico-Psychologique
CPDPN	Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal
CRA	Centre Ressource Autisme
CSHQ	Children's Sleep Habits Questionnaire
DBC	Developmental Behaviour Checklist
DI	Déficiência Intellectuelle
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux – version 5)
DPN	Diagnostic Prénatal
ECA-R	Echelle d'Evaluation du Comportement Autistique ou échelle de Bretonneau
ECG	Électrocardiogramme
EEG	Electroencéphalogramme
EFR	Explorations Fonctionnelles Respiratoires
EMA	Agence Européenne des Médicaments
FDA	Food and Drug Administration
FISH	Fluorescent in situ hybridisation
GH	Growth hormone, Hormone de croissance
HAS	Haute Autorité de Santé
IME	Institut Médico-Educatif
ITEP	Institut Thérapeutique, Éducatif et Pédagogique
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
KABC-II	Kaufman Assessment Battery for Children (évaluation clinique et neuropsychologique des fonctions cognitives des enfants de 3 à 12 ans)
LHRH	Luteinizing Hormone Releasing Hormone
LOF	Loss Of Function (perte de fonction)
MDPH	Maison Départementale des Personnes Handicapées
MSEL	Mullen Scales of Early Learning
NEMI-2	Nouvelle Echelle Métrique de l'Intelligence de Zazzo
NF2	Neurofibromatose de type 2
OGD	Oeso-gastroduodénale
ORL	Oto-Rhino-Laryngologiste
PDD-MRS	Pervasive Developmental Disorders in Mentally Retarded Persons Scale
PET	Tomographie par Emission de Positons
PMS	Syndrome Phelan-McDermid / <i>Phelan-McDermid syndrome</i>

PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PPI	Projet Personnalisé d'Intervention
PPS	Projet Personnalisé de Scolarisation
PSHQ	Parents' Sleep Habits Questionnaire
QI	Quotient Intellectuel
QIP	Quotient Intellectuel de Performance
QIV	Quotient Intellectuel Verbal
RGO	Reflux Gastro Œsophagien
SB5	Stanford-Binet Intelligence Scales, 5th edition
SESSAD	Service d'Education Spéciale et de Soins à Domicile
SHANK3	SH3 and multiple ankyrin repeat domains 3
SRS	Social Responsiveness Scale (échelle de réciprocité sociale)
TAC	Trouble d'Acquisition de la Coordination
TDAH	Trouble du Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité
TSA	Trouble du Spectre Autistique
TSH	Thyroid-Stimulating Hormone
ULIS	Unité localisée pour l'Inclusion Scolaire
VABS	Vineland Adaptive Behaviour Scale
WAIS-IV	Wechsler Adult Intelligence Scale 5 (échelle d'intelligence de Wechsler pour adultes)
WES	Séquençage complet de l'exome (<i>Whole Exome Sequencing</i>)
WISC-I	Wechsler Intelligence Scale for Children-1 (échelle d'intelligence de Wechsler pour enfants)
WPPSI-IV	Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence-5 ((échelle d'intelligence de Wechsler pour enfants)
ZO 1	Zonula occludens-1 ou Tight junction protein-1

Préambule

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

Argumentaire

1 Recherche documentaire

1.1 Bases de données bibliographiques automatisées

Recherche documentaire via PubMed, en utilisant successivement les mots clefs suivants (liste non exhaustive):

- Syndrome de Phelan-McDermid
- microdeletion 22qter
- microdeletion 22q13.3
- SHANK3
- Haploinsuffisance et SHANK3
- Mutation and SHANK3
- Ring 22
- r(22)
- NF2 and SHANK3
- NF2 and Phelan-McDermid
- NF2 and ring 22
- SHANK3 Phelan and neurophychological disorder
- SHANK3 Phelan and autism
- SHANK3 Phelan and mental retardation
- SHANK3 Phelan and langage
- SHANK3 Phelan and renal
- SHANK3 Phelan and hepatocyte
- SHANK3 Phelan and tooth

Les références retenues dans cette section sont pour la plupart accessibles en ligne via le site Pubmed.

Des recommandations internationales avec revue extensive de la littérature ont été publiées sur des sites anglophones et ces recommandations ont été souvent citées dans ce document et le texte principal du PNDS. Ces recommandations ont pu servir de base de références bibliographiques auxquelles ont été rajoutées des références plus récentes.

1.2 Stratégie de recherche

- Niveau 1
Selection des articles de revue sur le PMS
Selection des guides de bonne pratique
- Niveau 2
Recherche bibliographique ciblée sur les atteintes neurodéveloppementales
Recherche Bibiographique ciblée sur la génétique du syndrome
Rechercherche bibliographique ciblée sur les atteintes organiques

1.3 Critère de sélection des articles

- Articles de revue
- Séries de cas
- Cases reports
- Articles en anglais

2 Recommandations de bonne pratique

Plusieurs recommandations de bonne pratique ont été publiées.

Les mots clés renseignés nous y donnant accès sont : 22q13.3 ou Phelan et Guidelines.

- **GeneReviews** : Phelan-McDermid Syndrome. Katy Phelan, PhD, FACMG, R Curtis Rogers, MD, FACMG, and Luigi Boccuto, MD.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1198/>
- “Unique” comprendre les maladies chromosomiques et génique rares
https://www.rarechromo.org/media/information/Chromosome_22/22q13_deletions_Phelan_McDermid_syndrome_FTNW.pdf
- PMSF, Phelan-McDermid syndrome fondation : https://www.pmsf.org/about_pms/clinical-care-infographic/pms-clinical-french/

Tableau 1. Recommandations de bonnes pratiques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Katy Phelan et al., 2005, review 2018 ; GeneReviews® ; USA (1)	Etablir des guides de prise en charge et de surveillance des patients	Guidelines dans le syndrome de Phelan-McDermid	Oui, Pr Delorme, Pr Bourgeron,	non		Caractéristiques cliniques, Tests diagnostiques, Prise en charge et conseil génétique
Rare Chromosome Disorder Support Group, Unique, UK	Etablir un document détaillant les symptômes et leur variabilité, la démarche diagnostique, le conseil génétique et la recherche sur le PMS	Basée sur le guide de bonne pratique allemand, le document a été revu par le Pr K. Phelan. Le document disponible sur le site a été remis à jour en 2015-2016 puis relu et corrigé par Prof. Conny van Ravenswaaij-Arts en 2019.	Oui, Pr Delorme, Pr Bourgeron,	oui		De part sa remise à jour régulière, ce guide est très complet.
PMS Clinical Care Guidelines, disponible sur le site PMSF* (2)	Identification des spécialités médicales pour diagnostiquer, évaluer et suivre un patient PMS	Guidelines établis à partir d'une revue de la littérature, Kolevson et al, 2014 (membre de PMSF)	non	non		Adapté d'une revue de la littérature par les membres scientifiques du PMSF

*PMSF : Association américaine : The Phelan-McDermid Syndrome Foundation

3 Revues systématiques de la littérature

3.1 Articles de revue

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Monteiro et Feng, 2017 <i>SHANK proteins: roles at the synapse and in autism spectrum disorder</i> . Nat Rev Neurosci. PMID: 28179641 Etats-Unis (3)	Présenter la structure et la fonction des protéines SHANK au sein du système nerveux central et les données sur leurs implications dans les troubles neurodéveloppementaux chez l'humain	Non		Articles précliniques fondamentaux, revue des modèles murins et articles de génétique clinique		Ce papier présente l'état de la science sur les gènes et protéines SHANK. En particulier il détaille leur structure, leur rôle dans le fonctionnement synaptique, leur distribution au sein du SNC et résume les anomalies neurobiologiques et comportementales observées dans les différents modèles murins publiés. L'implication de ces gènes dans les troubles neurodéveloppementaux est enfin discutée en détail.
Kolevzon et coll., 2014 <i>Phelan-McDermid syndrome: a review of the literature and practice parameters for</i>	Revue systématique des études cliniques afin de mieux caractériser le spectre phénotypique du syndrome de Phelan McDermid et proposition de surveillance.	Non		13 séries publiées regroupant 584 patients ont été incluses dans la revue	Description des éléments morphologiques et des atteintes spécifiques par appareil	La plupart des patients ont au moins un élément morphologique mineur mais aucun n'est spécifique. Les plus fréquents sont les mains larges et charnues, les cils longs, le menton pointu, le nez bulbeux, les ongles

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
<i>medical assessment and monitoring.</i> J.Neurodev. Disord. PMID: 25784960 Etats-Unis (4)						hypoplasiques et la dolichocéphalie. Parmi les signes neurologiques, le risque comitial semble plus élevé que dans la population générale. Les anomalies IRM concernent 73% des patients (43/59), en particulier anomalies du corps calleux, de la substance blanche, dilatation ventriculaire, kystes arachnoïdiens ou anomalie cerebelleuse. Une IRM cérébrale est donc indiquée dans le bilan initial d'un PMS. Des atteintes endocrines, rénales, cardiaques et gastrointestinales ont également été rapportées.
Kolevzon et coll., 2019 <i>Neuropsychiatric decompensation in adolescents and adults with Phelan-McDermid syndrome: a systematic review of the literature.</i> Mol Autism. PMID : 31879555 France (5)	Suivi longitudinal de patients Decrire les changements du phénotype neuropsychiatrique au cours de l'histoire de vie chez les patients avec syndrome de Phelan McDermid	Oui / MedlinePubMed, Google Scholar	Etudes (publiées jusqu'au 31 juillet 2019) décrivant la survenue tardive , à partir de l'adolescence , de perte d'acquisitions et décompensations neurologiques ou psychiatriques	Analyse de 56 cas recensés dans la littérature : - age moyen à 29.8 ans (12 à 70 ans) - 42 délétions 22qter (dont 15 anneaux) et 14 mutations ponctuelles de SHANK3	Evaluation de l'âge, du contexte de survenue ainsi que de la nature de la détérioration neuropsychiatrique.	Description de régréssions sévères, souvent brutales, avec détérioration neurologique et/ou cognitive, trouble bipolaire et psychotique ou encore catatonie, survenant au cours de l'adolescence et chez l'adulte. L'âge de début des décompensations neuropsychiatriques, bien que variable (9-51 ans), était le plus souvent entre

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						16 et 20 ans. Le plus souvent, il n'existe pas de facteur déclenchant la régression, dans certains cas, une atteinte organique ou infectieuse peut déclencher la perte de certains acquis. Chez certains patients la dégradation est progressive, chez l'un d'eux, il existait une leucodystrophie métachromatique par déficience en <i>ARSA</i>. Le gène correspondant est situé en 22q13.3 et une mutation ponctuelle <i>en trans</i> a été révélée par la délétion 22qter.
Phelan et Betancur, 2010 <i>Clinical utility gene card for: Deletion 22q13 syndrome</i> Eur J Hum Genet PMID: 21150887 Etats-Unis (6)	Resumer les points clefs du syndrome de Phelan-Mc Dermid utiles en génétique médicale pour le diagnostic et le conseil génétique	non	non	Avis d'expert et reprise des données de la littérature		Résumé de façon très brève et structurée les repères sur le syndrome de Phelan Mc Dermid utiles pour la génétique clinique

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

3.2 Génétique du Syndrome de Phelan McDermid

Tableau 3. PMS et génétique : Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
PMS et deletion 22q13.3						
Prasad et coll. , 2000 <i>Genetic evaluation of pervasive developmental disorders: the terminal 22q13 deletion syndrome may represent a recognizable phenotype.</i> Clin Genet. PMID: 10735630 Canada (7)	Description du phénotype associé à la microdéletion 22q13	Série de cas Niveau 4	3 enfants avec une DI syndromique	Caryotype et FISH		Description ancienne de 3 patients avec des délétions 22qter. Chez 2 d'entre eux la délétion est cryptique, uniquement visible en FISH, mais reste associée à un phénotype semblable aux délétions de plus grande taille visibles en caryotype.
Cusmano-Ozog et coll., 2007 <i>22q13.3 deletion syndrome: A recognizable malformation syndrome associated with marked speech and language delay.</i> Am J Med Genet PMID : 17926345 Etats-Unis (8)	Préciser les anomalies cytogénétiques et resumer les signes cliniques observés dans les microdeletions 22q13.3	Revue de la littérature et compilation des cas décrits Niveau 4	107 patients décrits dans la littérature avec anomalie cytogénétique comportant une délétion de la région 22q13.3	Aggrégation de séries de cas et de <i>case report</i> .	Evaluation des anomalies cytogénétiques et des caractéristiques phénotypiques	Les patients avec une délétion terminale du bras long du chromosome 22 présentent des traits phénotypiques communs avec au premier plan : un retard de développement (105/107), des troubles dans l'acquisition du langage oral (103/107), des comportements autistiques (47/107) une croissance normale ou accélérée (95/107) et des éléments dysmorphiques non spécifiques.

Tableau 3. PMS et génétique : Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Dhar et coll., 2010 <i>22q13.3 deletion syndrome: clinical and molecular analysis using array CGH.</i> Am J Med Genet A. PMID: 20186804 Etats-Unis (9)	Préciser les bornes et le contenu génique des délétions 22q13.3 associées au syndrome de Phelan McDermid	Série de cas Niveau 4	Série de 13 patients avec délétion 22q13.3	CGH array et/ou FISH	Evaluation du phénotype, de la taille et des limites de la délétion 22qter	Les 13 enfants avaient un PMS avec retard de développement et de langage (13/13), crises d'épilepsie (4/13), éléments autistiques (12/13) et dysmorphie (4/13). Les 13 délétions étaient terminales et 2 correspondaient à un anneau du 22. Elles variaient en taille de 95Kb à 8.45 Mb et comportaient toutes la deletion complète ou d'une partie de <i>SHANK3</i> . On ne retrouvait pas de corrélation génotype phénotype franche avec le contenu génique ou la taille de la délétion.
PMS et deletion 22q13.3 en mosaïque						
Phelan et coll., 2001 <i>Prenatal diagnosis of mosaicism for deletion 22q13.3.</i> Prenat Diagn. PMID : 11746171 Etats-Unis (10)	Décrire un cas de délétion 22q13.3 en mosaïque chez un fœtus	Case report Niveau 4	1 fœtus de 17 SA	Amniocentèse, caryotype et FISH sur liquide amniotique, biopsie de cordon et sang de cordon		La réalisation d'une amniocentèse, chez un fœtus de 17SA suite à des marqueurs sériques maternels élevés, a révélé une délétion terminale 22q13.3 en mosaïque visible au caryotype, confirmée en FISH et non présente chez les parents. Le taux de mosaïcisme était variable dans les trois tissus analysés.

Tableau 3. PMS et génétique : Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
PMS et mutation de SHANK3						
Durand et coll., 2007 <i>Mutations in the gene encoding the synaptic scaffolding protein SHANK3 are associated with autism spectrum disorders.</i> Nat Genet. PMID: 17173049 France (11)	Valider l'implication de SHANK3 dans les troubles du neurodéveloppement chez l'humain	Analyse génétique comparative dans un <i>design</i> cas – témoin et série de cas Niveau 4	222 familles avec au moins un enfant présentant un TSA et échantillon de 270 témoins sains	Recherche de CNV et de variations de séquence de SHANK3 par séquençage	Anomalie ponctuelle ou du nombre de copie SHANK3	Identification de 3 familles avec des anomalies univoques de SHANK3 ou de la région 22q13.3 (3/222) : Une deletion de novo emportant la moitié de SHANK3, ACR et RABL2B dans la première famille ; deux frères atteints avec une mutation de novo <i>frameshift</i> de SHANK3 dans la deuxième famille et un dérivé de translocation chez deux enfants hérité d'un père porteur d'une t(14,22) équilibrée dans la troisième famille. Dans ce dernier cas, un des enfants avait une monosomie 22qter et présentait un TSA déficitaire avec retard sévère de langage tandis que son frère, porteur d'une trisomie 22qter avait un tableau de syndrome d'Asperger avec développement précoce du langage. Cette étude suggère que l'altération de SHANK3, gène sensible au dosage, est le gène candidat principal responsable des troubles neurodéveloppementaux et phasiques retrouvés dans la délétion 22q13.3 et le PMS

Tableau 3. PMS et génétique : Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Leblond et coll., 2014 <i>Meta-analysis of SHANK Mutations in Autism Spectrum Disorders: a gradient of severity in cognitive impairments.</i> PLoS Genet. PMID: 25188300 (12)	Evaluer la prévalence et l'impact des altérations des gènes de la famille <i>SHANK</i> dans les troubles du spectre autistique	Méta-analyse comparant dans des cohortes de patients TSA ou témoins la prévalence des mutations ponctuelles ou des CNV dans les gènes <i>SHANK 1-3</i> . Approche Cas-Témoins Niveau 3	Cette étude regroupe des patients et contrôles nouvellement séquencés dans ce travail avec ceux issus de 14 études déjà publiées. Au total, les auteurs ont inclus 5657 patients et 19163 contrôles pour la recherche de CNV. En fonction du gène, les données de séquencage de 760 à 2147 patients et 492 à 1090 contrôles ont été analysées à la recherche de mutations ponctuelles.	Séquencage des exons et recherche de CNV impliquant <i>SHANK 1</i> à <i>3</i>	Prévalence des anomalies moléculaires ou structurales touchants les gènes <i>SHANK</i> dans les différents groupes témoins et contrôle.	Les anomalies génétiques des gènes <i>SHANK</i> étaient, au total, retrouvé chez environ 1% des patients avec TSA avec un gradient de sévérité de <i>SHANK1</i> à <i>SHANK3</i>. Parmi les patients avec autisme, une délétion de <i>SHANK3</i> a été observée chez 0.18% des cas (10/5657) versus 0.01% des contrôles (2/19163) (OR ajusté= 4.05 P=0.02*), une mutation tronquante de <i>SHANK3</i> concernait 0.51% des patients (11/2147) et absentes chez les 1031 contrôles testés (OR ajusté=2.85, P=0.29). Les mutations de novo surviennent le plus souvent de novo. La variabilité phénotypique concerne autant les patients porteurs de mutations que de délétions. Il existe un gradient de sévérité phénotypique croissant lorsque les gènes <i>SHANK1</i> à <i>3</i> sont impliqués : les altérations de <i>SHANK1</i> et <i>SHANK2</i> sont moins fréquentes et semblent associées à une moindre altération des fonctions sociales et cognitives.

Tableau 3. PMS et génétique : Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
De Rubeis et coll., 2018 <i>Delineation of the genetic and clinical spectrum of Phelan-McDermid syndrome caused by SHANK3 point mutations.</i> Mol Autism. PMID: 29719671 France (13)	Décrire le phénotype clinique associé aux mutations ponctuelles de <i>SHANK3</i> et caractériser les différentes anomalies moléculaires identifiées	Série de cas et Revue de la littérature Niveau 4	77 patients avec une mutation ponctuelle pathogène ou probablement pathogène dans <i>SHANK3</i> : 17 nouveaux patients et 60 patients déjà décrits dans la littérature ou référencés dans ClinVar	séquencage	Evaluation des anomalies moléculaires et des caractéristiques phénotypiques	Les variations pathogènes sont distribuées sur toute la séquence codante et comprennent des mutations <i>frameshift</i> (14/17), non sens (2/17) et faux sens (1/17). Les mutations de <i>SHANK3</i> ont un phénotype semblable aux patients porteurs de délétion. Les auteurs notent cependant que les troubles du langage et les anomalies de motricité globale semblent moins sévères chez les patients porteurs de mutations ponctuelles.
Variabilité phénotypique et corrélations génotype-phénotype						
Tabet et coll. , 2017 <i>A framework to identify contributing genes in patients with Phelan-McDermid syndrome.</i> NPJ Genomic Med. PMID: 29263841 France (14)	Evaluer la fréquence des différents signes associés aux délétions 22q13.3 et préciser les corrélations génotypes-phénotypes.	Série de cas et étude analytique transversale Niveau 4	85 patients avec un réarrangement chromosomique déséquilibré impliquant <i>SHANK3</i> : - 78 délétions (45.8 kb -9.1 Mb) - 7 duplications (96 kb-5.8 Mb)	Analyses statistiques poussées des informations cliniques et génétiques.	Les critères principaux analysés étaient la présence d'atteinte neurocognitive ou d'organe spécifique ; la taille, le mécanisme et le contenu génique de la délétion 22q13 et la présence d'autres CNV associés.	Sur les 64 délétions pour lesquelles l'information était disponible, 51 (79.6%) étaient de novo, 12 héritée d'un parent porteur d'une translocation à l'état équilibrée (18.7%) et une héritée de la mère. Il y avait par ailleurs 4 anneaux du 22 et 2 délétions terminales en mosaïque dans la cohorte. Sur les 7 duplications, 5 étaient de novo, 1 héritée et 1 inconnue. 23 patients avaient des anomalies cérébrales (en particulier un corps calleux anormalement fin voire absent chez 10 patients) parmi les 35 ayant

Tableau 3. PMS et génétique : Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						eu une IRM (65. 7%). Une corrélation taille des délétions et contenu génique et phénotype montre que les patients porteurs de délétions de petite taille sont plus susceptibles d'avoir un TSA tandis que ceux avec une délétion de plus grande taille avaient une probabilité supérieure de ne pas acquérir la marche. Cette étude suggère également que des CNV additionnels pourraient moduler le phénotype et participer à la variabilité phénotypique. Enfin de façon intéressante, cette étude rapporte pour la première fois une mère asymptomatique porteuse d'une délétion partielle de SHANK3. 5 de ses filles ayant héritées de la délétion 22q13.3 sont atteintes de PMS. Ceci souligne également la variabilité intrafamiliale.
Sarasua et coll., 2014 <i>22q13.2q13.32 genomic regions associated with</i>	Identifier des régions génomiques à l'extrémité du bras long du chromosome 22 dont la perte, en plus de celle de SHANK3,	Série de cas et étude analytique transversale Niveau 4	70 patients avec des délétions de taille variable de la région 22q13 (0.2 à 9.2Mb). Seules les délétions terminales et isolées	Recueil des informations médicales et mesure des bornes génomiques de	Dans la mesure où seules les délétions terminales sont incluses dans ce travail, ces dernières forment un ensemble d'intervalles génomiques emboîtés dont	Les auteurs relient chez des patients avec une perte de SHANK3, la délétion de régions spécifiques plus proximales sur le chromosome 22q et

Tableau 3. PMS et génétique : Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<i>severity of speech delay, developmental delay, and physical features in Phelan-McDermid syndrome.</i> Genet Med PMID : 24136618 Etats-Unis (15)	est associée à des caractéristiques phénotypiques particulières		du chromosome 22 étaient incluses dans cette étude.	la deletion 22qter	seule la borne proximale varie. Pour différentes caractéristiques phénotypiques et pour différents locus le long du bras long du chromosome 22, les auteurs cherchent si la position de la borne proximale en amont ou en aval du locus testé prédit significativement le phénotype d'intérêt.	différentes caractéristiques phénotypiques. Par exemple la délétion spécifiquement de l'intervalle 43.17–46.73 Mb est associée significativement au retard d'acquisition du langage. D'autres régions sont identifiées dont la délétion est coréllée à des signes comme l'hypotonie néonatale, les anomalies de la croissance staturopondérale, les anomalies des extrémités, etc.
PMS, suivi longitudinal et corrélation genotype-phénotype						
Sarasua et coll. , 2014 Clinical and genomic evaluation of 201 patients with Phelan-McDermid syndrome. Hum Genet. PMID : 24481935 Etats-Unis (16)	Suivi longitudinal de 201 patients porteurs d'un PMS : décrire les signes cliniques et leur évolution avec l'âge à l'aide d'outils standardisés.	Série de cas Niveau 4	Inclusion de 201 patients avec un diagnostic biologique de délétion 22q13.3. 55/201 ont été vus plus d'une fois.		Caractéristiques morphologique, organiques, neurocomportementales et génétiques	La description des patients est précise et les principaux signes du PMS rapportés associés à un pourcentage (retard ou absence de langage (100%), hypotonie (75%), troubles de la thermorégulation (68%), seuil de la douleur élevé (77%), tendance à la constipation (41%) , reflux gastro-oesophagien (30-50%)). Les éléments dysmorphiques principaux sont des longs cils (93%) et des ongles d'orteils dysplasiques (73%). Etude intéressante car suivi de patients selon différents groupes d'âge et suivi de 55 patients sur plusieurs années.

Tableau 3. PMS et génétique : Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						On observe que la propreté et l'acquisition de la marche augmente avec l'âge alors que certains troubles du comportement pourraient être moins présents. Sur les patients de plus de 6 ans, 20 % (15/73) avaient une histoire de puberté précoce. Concernant l'épilepsie, présente chez 27% des patients, la prévalence augmente avec l'âge (de 11% avant 5 ans à 60% après 18 ans). L'épilepsie serait trois fois plus fréquente lorsque la délétion de novo était survenue sur l'allèle maternel. A noter toutefois que 73% des délétions survenaient sur le chromosome paternel. Une corrélation avec la taille des délétions a également été suggérée montrant que le retard de langage et de développement étaient d'autant plus sévère que la taille de la délétion était grande. De même une macrocéphalie était plus fréquente chez les patients porteurs de délétion de grande taille.

3.3 PMS en rapport avec un anneau du chromosome 22

Tableau 4. PMS et anneau du chromosome 22 : Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Implication du chromosome 22 en anneau dans le PMS						
Jeffries et coll., 2005 <i>Molecular and phenotypic characterization of ring chromosome 22.</i> Am J Med Genet PMID: 16059935 Royaume-Uni. (17)	Description du phénotype associé aux anneaux du chromosome 22 et caractérisation sur le plan cytogénétique.	Série de cas Niveau 4	35 patients avec anneau du 22. La délétion du bras long variait de < 67kb à 10.2 Mb	Estimation par analyse de microsatellites de la taille des régions délétées dans le bras long du chromosome 22 et évaluation du point de cassure correspondant.		Tous les anneaux du 22 menaient à une délétion de <i>SHANK3</i> à l'exception d'un seul n'altérant pas ce gène et retrouvé chez un patient phénotypiquement normal. Les auteurs ne trouvaient pas de corrélation nette entre des groupes de caractéristiques phénotypiques (en faveur de sous groupes de patients distincts) ou de corrélation entre les variables phénotypiques et la taille de la délétion 22qter associée à l'anneau.
Kurtas et coll., 2018 <i>Chromothripsis and ring chromosome 22: a paradigm of genomic complexity in the Phelan-McDermid syndrome (22q13 deletion syndrome)</i> J Med Genet PMID: 29378768 Italie (18)	Présenter un patient avec PMS en lien avec un anneau du 22	Case Report Niveau 4	Patiente de 3 ans avec PMS en lien avec un anneau du 22.	ACPA et Séquencage génome entier		La puce à ADN et le séquençage du génome entier chez une patiente avec syndrome de Phelan McDermid et un anneau du 22 au caryotype, a mis en évidence une anomalie chromosomique complexe avec plusieurs points de cassure, délétions et duplications multiples le long du 22 compatibles avec un mécanisme de chromotrypsis/chromoanasythesis.
Bonaglia et coll., 2011 <i>Molecular mechanisms generating and stabilizing terminal 22q13 deletions in 44 subjects with Phelan/McDermid syndrome</i> Plos Genet.	Etudier les mécanismes moléculaires responsables des délétions terminales à travers l'exemple	Etude descriptive transversale et série de cas Niveau 4	44 patients de 0 à 47 ans avec des délétions de la région 22q13 (40 nouveaux et 4	Caryotype haute résolution, ACPA (244k) et clonage des points de cassure		Parmi les patients, 14% (6/44) avaient un anneau du 22 dont 1 s'intégrant dans un remaniement plus complexe du 22. Pour le reste, 11% (5/44) avaient une délétion 22q13.3 interstielle, 7% (3/44) un dérivé de translocation et le reste (72%) une délétion terminale. Les caractéristiques cliniques

Tableau 4. PMS et anneau du chromosome 22 : Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
PMID:21779178 (19) Italie	de la deletion 22q13		déjà publiés)			associées aux anneaux du 22 étaient comparables à celles des patients porteurs de délétion de taille équivalente. Les auteurs rapportent les mécanismes de stabilisation des délétions terminales menant soit à la présence d'un anneau du chromosome 22 soit à des anomalies plus complexes du 22.
Anneau du chromosome 22 et NF2						
Denayer et coll., 2009 <i>Pathogenesis of vestibular schwannoma in ring chromosome 22</i> BMC Med Genet PMID :19772601 Belgique (20)	Décrire la nature et la physiopathologie des tumeurs associées aux anneaux du 22 [r(22)]	Case report Niveau 4	Patiente unique de 33 ans avec TSA, DI, taches café au lait et schwannome vestibulaire unilatéral	Analyses moléculaires et cytogénétiques dans la tumeur et en constitutionnel		Présence d'un anneau du 22 associé à une délétion 22qter responsable du phénotype neurodéveloppemental. La perte de l'anneau du 22 dans la tumeur associé dans ce tissu, en outre, à une seconde mutation ponctuelle de NF2 (22q12.2) était responsable du développement du schwannome vestibulaire. L'instabilité mitotique des anneaux du 22 facilite, après perte de l'anneau et second hit tumoral, la survenue de tumeurs du spectre de la NF2.
Ziats et coll., 2020. <i>Neurofibromatosis type 2 in Phelan-McDermid syndrome: Institutional experience and review of the literature.</i> Eur J Med Genet. PMID: 32822873 Etats-Unis (21)	Evaluer la fréquence et préciser le phénotype de la NF2 chez les patients avec anneau du 22 [r(22)]	Série de cas Niveau 4	44 patients PMS en lien avec un anneau du 22 et cohorte de 340 patients avec délétion 22qter en puce		Recherche de critères de NF2 et appréciation du phénotype clinique	7 patients sur 44 (16%) avaient un diagnostic de NF2. La taille des anneaux n'était pas différente entre les patients avec ou sans diagnostic de NF2. L'hypotonie, le retard moteur et les troubles de l'audition étaient plus fréquents dans le sous groupe avec NF2. Sur la cohorte de 340 patients avec PMS par délétion 22qter, seuls 129 (41%) avaient un résultat de caryotype. Lorsque ce dernier était disponible, il retrouvait un anneau dans 33% des cas (42/129). L'association fréquente de la NF2 aux r(22) souligne l'importance de réaliser un caryotype chez les PMS avec

Tableau 4. PMS et anneau du chromosome 22 : Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						délétion 22qter diagnostiquée en ACPA afin de préciser le mécanisme chromosomique sous jacent.

3.4 Atteintes neuropsychiatriques

Tableau 5s. PMS et atteinte neuropsychiatrique : Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Trouble du spectre autistique						
Oberman et coll., 2015 <i>Autism spectrum disorder in Phelan-McDermid syndrome: initial characterization and genotype-phenotype correlations</i> . Orphanet J Rare Dis. PMID : 26306707 Etats-Unis (22)	Caractériser précisément les différents éléments du spectre autistique chez les patients PMS et chercher des corrélations génotypes-phénotypes.	Série de cas Niveau 4	40 patients avec syndrome de Phelan Mc Dermid agés de 3 à 18 ans : - 31 délétions terminales - 3 anneaux r(22) - 1 mutation ponctuelle - 3 réarrangements chromosomiques plus complexes	Réalisations de tests psychométriques (ADI-R, Vineland II)		75% des patients n'avaient pas acquis le langage oral. 90% présentaient une déficience dans les compétences sociales et particulièrement dans la communication non verbale mais seulement 55% remplissaient les critères d'intérêts et de comportements restreints et stéréotypés. Au total un nombre de critères du <i>DSM-5</i> suffisant pour poser le diagnostic de TSA était retrouvé chez 53% des enfants (21/40). Cette étude suggère par ailleurs un lien entre sévérité dans les différents domaines neurocomportementaux et taille de la délétion.
Mieses et coll., 2016 <i>Brief Report: Sensory Reactivity in Children with Phelan-McDermid</i>	Chercher et caractériser les anomalies	Etude comparative transversale	24 patients PMS et 61 patients avec un TSA	Questionnaire spécifique (Short Sensory Profile)		Les anomalies dans réactivité sensorielle au sens large sont, de façon cumulée, aussi fréquentes chez les

Tableau 5s. PMS et atteinte neuropsychiatrique : Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<i>Syndrome.</i> J Autism Dev Disord. PMID : 26914612 Etats-Unis (23)	sensorielles au cours du syndrome de Phelan McDermid	Niveau 4	idiopathique			patients PMS comparés aux patients avec un TSA dit idiopathique. Dans le détail, elles sont néanmoins qualitativement différentes
Troubles psychiatriques, evolution – régression – éléments thérapeutiques						
Denayer et coll., 2012 <i>Neuropsychopathology in 7 Patients with the 22q13 Deletion Syndrome: Presence of Bipolar Disorder and Progressive Loss of Skills.</i> Mol Syndromol. PMID:22855650 Belgique (24)	Evaluer les comorbidités psychiatriques et l'évolution du tableau neurologique au cours de l'histoire de vie chez les patients avec deletion 22q13	Série de cas Niveau 4	7 patients âgés de 5 à 51 ans avec PMS par délétion 22q13 (ensemble des patients del 22qter sur les 4000 ACPA pour DI faite à l'hôpital de Louvain)	Evaluation du fonctionnement et des troubles psychiatriques et au cours d'un entretien non structuré et par réalisation de questionnaires adaptés (VABS, PDD-MRS, DBC)		Haute prévalence des pathologies psychiatriques autre que l'autisme dans le PMS en particulier le trouble bipolaire (4 sur les 4 adultes et les 7 patients) et le TDAH (1/7). Cette étude rapporte par ailleurs une détérioration progressive, globale et précoce des acquisitions tant motrices que cognitives chez l'ensemble des 7 patients bien que plus subtile chez les deux enfants prépubères. Des épisodes de régression brutale étaient par ailleurs décrits après des événements aigus (sepsis, crise épileptique, syndrome malin des neuroleptiques)
Reiersen et coll. , 2017 <i>Characterizing Regression in Phelan McDermid Syndrome (22q13 Deletion Syndrome).</i> J Psychiatr Res. PMID : 28346892 Etat-Unis (25)	Décrire la fréquence et les caractéristiques de la régression développementale chez les patients avec une délétion 22q13	Série de cas Niveau 4	50 patients, avec syndrome de Phelan Mc Dermid et un age moyen de 13 ans (18% ≥ 18 ans), recrutés dans un centre tertiaire et via les associations de patients.	Recueil de l'histoire médicale et tests psychométriques (SB5, MSEL, ADI-R) .	La présence et les caractéristiques de la régression étaient évaluées à travers les questions spécifiques de l'ADI-R	Une histoire de régression tout âge confondu était rapportée chez 43% des patients. L'âge médian de survenue était d'environ 4 ans et demi soit plus tard que dans les autres TND comme le syndrome de Rett ou le TSA tout venant. Ces regressions touchaient particulièrement les compétences motrices et les aptitudes à l'autonomie dans la vie quotidienne (self-help skills)

Tableau 5s. PMS et atteinte neuropsychiatrique : Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Kohlenberg et coll., 2020. Psychiatric illness and regression in individuals with Phelan-McDermid syndrome. J Neurodev Disord. PMID: 32050889 Etats-Unis (26)	Décrire l'évolution à l'adolescence et l'âge adulte des signes neuropsychiatriques chez les patients PMS.	Série de cas avec analyse rétrospective de l'histoire clinique Niveau 4	38 patients, originaires de 8 pays et recruté via la PMSF, ayant développé tardivement des troubles psychiatriques avec ou sans regression.	Entretiens semi-structurés		Caractérisation d'un sous-groupe de patient PMS développant des troubles neuropsychiatriques sévères et particulièrement invalidants. La symptomatologie et l'évolution des événements aigus ressemblait le plus souvent à un trouble bipolaire (≥ 1 épisode maniaque chez 76% des patients). Les épisodes thymiques, fréquents et récurrents, avaient volontiers des caractéristiques psychotiques (50% des patients) et le diagnostic de trouble schizoaffectif a été porté chez un malade. La prévalence des symptômes anxieux et du syndrome catatonique (20/38 soit 53%) est également particulièrement importante chez ces patients. Ces manifestations cliniques apparaissent le plus souvent chez l'adolescent ou l'adulte jeune. Un événement déclenchant est volontiers retrouvé (infection, événement de vie stressant...). A ces épisodes aigus, se superposait chez 66% des patients une régression avec une perte progressive des acquisitions débutant dans les trois ans après le début des épisodes psychiatriques.
Messias et coll., 2013 <i>Adult-onset psychosis and clinical genetics: a case of Phelan-McDermid syndrome.</i> J Neuropsychiatry Clin	Décrire un cas de délétion 22q13.33 associée à une regression et un trouble	Case report Niveau 4	1 patiente de 38 ans			Cet article rapporte le diagnostic tardif de PMS par ACPA chez une patiente de 38 ans suivie pour une DI modérée (IQ :51) et un trouble schizophrénique. Les auteurs décrivent une détérioration

Tableau 5s. PMS et atteinte neuropsychiatrique : Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Neurosci. PMID: 24247879 Etats-Unis (27)	psychotique à l'âge adulte					neurocognitive globale et sévère dans les suites de la première hospitalisation en psychiatrie à 32 ans.
Serret et coll., 2015 <i>Lithium as a rescue therapy for regression and catatonia features in two SHANK3 patients with autism spectrum disorder: case reports.</i> BMC Psychiatry. PMID:25947967 France (28)	Décrire la réponse particulière au traitement médicamenteux du syndrome catatonique chez les patients avec PMS	Série de 2 cas Niveau 4	2 patients avec syndrome de Phelan McDermid par mutation stop de SHANK3 et présentant un syndrome catatonique après un événement stressant à l'adolescence.	Traitement pharmacologique par Lithium		Après échec de nombreuses lignes thérapeutiques, l'introduction de lithium a permis chez les deux patients une régression du syndrome catatonique et un retour à l'état antérieur.

PMS et Leucodystrophie métachromatique

Ahn et coll., 2020 <i>Diagnosis of metachromatic leukodystrophy in a patient with regression and Phelan-McDermid syndrome.</i> Brain Dev. PMID : 32113700 Corée du Sud (29)	Rapporte un cas de Leucodystrophie métachromatique chez un patient avec syndrome de Phelan McDermid	Case report Niveau 4		Description clinique, examen cytogénétique et analyse moléculaires du gène ARSA		Description d'une régression sévère à partir de 24 mois chez un nourrisson porteur d'une délétion <i>de novo</i> 22q13.3 de 1.8Mb emportant SHANK3 et ARSA. L'enfant avait par ailleurs hérité sur le chromosome 22 non délété (à l'état hémizygote) d'une mutation faux sens pathogène d'ARSA responsable d'une leucodystrophie métachromatique.
Mingbunjerdasuk et coll., 2020 <i>Co-occurrence of Metachromatic Leukodystrophy in Phelan-McDermid</i>	Rapporte un cas de Leucodystrophie métachromatique chez un patient	Case report Niveau 4		Description clinique, examen cytogénétique et analyse moléculaires du		Description d'une leucodystrophie métachromatique découverte devant une régression sévère à l'âge de 6 ans chez une petite fille avec PMS. Cet article propose une analyse

Tableau 5s. PMS et atteinte neuropsychiatrique : Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<i>Syndrome.</i> J Child Neurol. PMID: 32991243 Etats-Unis (30)	avec syndrome de Phelan McDermid			gène ARSA		systématique des sulfatides urinaires au moment du diagnostic de PMS pour dépister une éventuelle leucodystrophie métachromatique associée a- ou pré-symptomatique étant donnée la prévalence des hétérozygotes pour les mutations LOF de ARSA en population générale (1:100 environ).
PMS et épilepsie						
Holder et Quach, 2016 <i>The spectrum of epilepsy and electroencephalographic abnormalities due to SHANK3 loss-of-function mutations.</i> Epilepsia. PMID : 27554343 Etats-Unis (31)	Préciser la semiologie des crises et les patterns EEG associés au syndrome de Phelan McDermid	Etude descriptive longitudinale Niveau 4	24 patients avec syndrome de Phelan McDermid par délétion 22qter ou mutation ponctuelle LOF de SHANK3. Ces patients correspondent à l'ensemble des malades suivis pour PMS dans un centre tertiaire.	- Recueil des données cliniques et génétiques via les dossiers médicaux. - Relecture de l'IRM cérébrale si faite (21/24) - EEG video chez tous les patients		L'épilepsie est fréquente dans les délétions ou les mutations ponctuelles de SHANK3 (32% des patients). 46% (11/24) des patients rapportent au moins une crise et 20% (5/24) ont dû être pris en charge pour un état de mal épileptique. Le type de crise est très variable (en inter comme en intra-individuel) et non spécifique les plus fréquentes seraient les crises à début généralisé à type d'absences. Les anomalies IRM et EEG sont communes mais non spécifiques et non nécessairement associées cliniquement à une épilepsie. 2 patients avaient une épilepsie pharmacorésistante pour laquelle une stimulation du nerf vague a été proposée avec une efficacité limitée.
Khan et coll., 2018 <i>Prospective longitudinal overnight video-EEG evaluation in Phelan-McDermid Syndrome.</i>	Evaluer la nature, la fréquence et la signification pronostique des anomalies EEG	Etude descriptive transversale Niveau 4	16 patients avec del 22qter ou mutation SHANK3 tirés d'une étude	- Recueil de l'histoire médicale - Examen clinique neuropsychiatrique spécialisé		Tous les patients avaient bénéficié d'un EEG de routine et de sommeil (Age moyen de 11 ans). Ces examens étaient normaux chez un patient (1/16). Des décharges épileptiformes étaient

Tableau 5s. PMS et atteinte neuropsychiatrique : Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Epilepsy Behav PMID : 29402632 Etats-Unis (32)	au cours du syndrome de Phelan McDermid		d'histoire naturelle chez des enfants avec trouble neurodéveloppemental	- Examens génétiques (microarray, FISH) - EEG de veille et EEG vidéo nocturne prolongé		identifiées chez 37% des patients sur l'EEG de routine (6/16) et 75% au cours de l'EEG de nuit (12/16). Sur le sous groupe de 7 patients avec une épilepsie cliniquement définie (44%), ces pourcentages étaient respectivement de 57% (4/7) et de 100% (7/7). Au total, l'EEG de sommeil est plus sensible que l'EEG de routine pour mettre en évidence les anomalies épileptiformes fréquentes chez ces patients. De façon plus nuancée, les examens électroencéphalographiques n'ont pas permis, dans cette cohorte, de révéler des crises épileptiques subcliniques ou cliniques. Les anomalies identifiées étaient stables chez les patients réévalués à un an.

3.5 Atteintes extra-neuropsychiatriques

Tableau 6. PMS et atteintes extra-neuropsychiatriques : Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
PMS et trouble du sommeil						
Bro et coll., 2017 <i>Sleep Disturbances in Individuals With Phelan-McDermid Syndrome: Correlation With</i>	Documenter les troubles du sommeil et leur prise en charge au cours du	Etude descriptive transversale Niveau 4	Sur les 1035 patients contactés, 193 ont renvoyé le questionnaire et	Evaluation des paramètres démographiques et des caractéristiques du sommeil des		Des perturbations du sommeil sont rapportées par les aidants chez 90% des individus avec PMS. En particulier les difficultés d'endormissement et les réveils durant la nuit ou trop précoces

Tableau 6. PMS et atteintes extra-neuropsychiatriques : Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<i>Caregivers' Sleep Quality and Daytime Functioning.</i> Sleep PMID : 28364490 Etats-Unis (33)	syndrome de Phelan McDermid		ont donc été inclus dans l'étude avec leurs aidants respectifs.	enfants (questionnaire CSHQ : hétéroévaluation par les proches) et de leurs aidants (questionnaire PSHQ : autoévaluation).		semblent fréquent. 22% des patients ont bénéficié d'une évaluation spécialisée pour ces troubles. Un tiers des enfants sont dit ronfler bruyamment. Sur les patients explorés plus finement, 60% avaient un SAOS, 9.5% un syndrome des jambes sans repos et 6% des mouvements périodiques nocturnes. Au total les troubles du sommeil sont plus fréquents que dans une population d'enfants sains mais semblent comparables aux autres troubles neurodéveloppementaux.
PMS et croissance						
Rollins et coll., 2011 <i>Growth in Phelan-McDermid syndrome.</i> Am J Med Genet. PMID : 21834045 Etats-Unis (34)	Réévaluer la prévalence des troubles de la croissance dans le syndrome de Phelan McDermid	Etude descriptive transversale Niveau 4	55 patients (26 hommes et 29 femmes) avec des délétions 22q13 terminales isolées. L'âge des patients allait de 10 mois à 40 ans (mediane : 5.2 ans)	Recueil des paramètres biométriques		Poids, taille et PC étaient centrés autour de la médiane de la population générale dans la cohorte de patients PMS. La variance de ces paramètres était néanmoins plus importante chez les patients et, par exemple, on retrouvait significativement plus de 10% des patients au delà des 5 ^{èmes} et 95 ^{ème} percentiles. Ainsi un taux équivalent de 11% des patients avaient une taille >95pc et < 5pc. Respectivement 21% et 11% des patients avaient une macrocéphalie (PC> 97 pc) et une microcéphalie (PC< 3pc)

Tableau 6. PMS et atteintes extra-neuropsychiatriques : Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
PMS et atteinte dentaire						
Ivanoff et Ivanoff, 2014 <i>Deletion syndrome 22q13: what the dentist should know to manage children with Phelan-McDermid syndrome effectively.</i> J Tenn Dent Assoc. Spring-Summer PMID:25241497 Etats-Unis (35)	Fournir aux spécialistes en médecine dentaire les clefs afin de prendre en charge les enfants PMS	Résumée de la littérature				Cet article résume les caractéristiques de syndrome de Phelan Mc Dermid et donne quelques conseils de prise en charge pour les soins dentaires
PMS et atteinte hépatique						
Bartsch et coll., 2010 <i>Fulminant hepatic failure requiring liver transplantation in 22q13.3 deletion syndrome</i> Am J Med Genet PMID : 27554343 Allemagne (36)	Description d'un cas d'hépatite fulminante chez une patiente de 3 ans avec délétion 22q13.3	Case Report Niveau 4	Patient de 4 ans avec syndrome de Phelan McDermid par délétion 22qter de 5.6 Mb	Recueil des informations cliniques et ACPA		La patiente décrite présentait une délétion terminale du chromosome 22q de 5.7 Mb emportant 55 gènes et responsable d'un syndrome de Phelan McDermid. Elle a développé, à l'âge de 4 ans, une hépatite fulminante une semaine après une infection respiratoire banale pour laquelle elle a dû être transplantée. Le bilan étiologique était normal et un mécanisme auto-immun, possiblement provoqué par une infection virale, était le plus probable. Il s'agit du second <i>case report</i> d'insuffisance hépatique aigue révélant une hépatite

Tableau 6. PMS et atteintes extra-neuropsychiatriques : Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						autoimmune chez un patient avec une délétion 22q13.3
Boccuto et coll., 2018 <i>Variability in Phelan-McDermid syndrome: The impact of the PNPLA3 p.I148M polymorphism</i> Clin genet. PMID: 30308089 Italie (37)	Description d'une atteinte hépatique modérée chez 2 patients avec del 22qter et un polymorphisme PNPLA3	<i>Case Report</i> Niveau 4 Très faible niveau de preuve Peu robuste	2 patients avec syndrome de Phelan McDermid et porteur du polymorphisme p.I148M	Recueil des informations cliniques		Description de 2 patients PMS avec le polymorphisme pI148M dans <i>PNPLA3</i> . Ce dernier, avec une fréquence d'environ 20% dans la population, est associé de manière robuste dans les GWAS à la stéato-hépatite non alcoolique et la progression de la fibrose dans les hépatopathies chroniques. Les auteurs suggèrent l'implication de ce polymorphisme dans la petite atteinte hépatique des patients.

3.6 Apports des associations de patients

Tableau 4. Groupe de travail incluant les familles						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Goodspeed et al. Orphanet Journal of Rare Diseases, 2020 (38)	Recueillir les questions essentielles des familles de patients atteints pour améliorer la prise en charge et le suivi	Le « Phelan-McPosium », consortium américain réunissant professionnels médicaux, paramédicaux et familles. Consortium intégré dans l'association PMSF*	183 familles, 35 chercheurs et cliniciens		Selon les auteurs et leur expertise dans la connaissance du syndrome	Résultats variants selon *age des patients, * temps séparant l'annonce diagnsotique. Questions différentes selon les groupes.

*PMSF : Association américaine : The Phelan-McDermid Syndrome Foundation

Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles

Stratégie de recherche documentaire

Une recherche documentaire peut être faite via PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) en utilisant les termes suivants : "Phelan, Phelan-McDermid, 22q13.3, 22qter, SHANK3, ring 22 et les termes ciblant les anomalies par système.

Période de recherche : depuis la description du syndrome (pas de limite) – novembre 2020

Critères de sélection des articles

Selon le type de la publication et le thème traité.

Annexe 2. Liste des participants

Ont participé à l'élaboration du PNDS et de son argumentaire :

Rédacteurs

Ce travail a été coordonné et rédigé par :

- Pr Anne-Claude TABET, Responsable UF de Cytogénétique, Département de génétique, Hôpital Robert Debré, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris
- Dr Anna MARUANI, Service de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, Hôpital Robert Debré, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris

Centres de référence impliqués :

- Anomalies du Développement cérébral avec ou sans Déficience Intellectuelle de causes Rares, **Filière DéfiScience**
- Centre de référence des anomalies du développement et syndromes malformatifs d'Ile-de-France, **Filière AnDDI-Rares**

Groupe de travail multidisciplinaire ayant participé à l'élaboration de l'argumentaire du PNDS :

- Dr Arnaud MAILLARD, DES de génétique, Paris
- Pr Richard DELORME, Centre d'excellence de l'autisme et des troubles du neurodéveloppement, Service de Psychiatrie de l'enfant, Hôpital Robert Debré, Paris
- Pr Thomas BOURGERON, Unité Génétique Humaine et Fonctions Cognitives, département de Neurosciences, Institut Pasteur, Paris.
- Mme Helena BENESTI, Attachée de Recherche Clinique
- Dr David GERMANAUD, Service de Neurologie Pédiatrique, Hôpital Robert Debré, Paris. Coordinateur du CRMR DICR, Hôpital Robert Debré
- Pr Alain VERLOES, Unité de Génétique Clinique Département de Génétique, Hôpital Robert Debré, Paris
- Dr Laurence PERRIN, Unité de Génétique Clinique, Département de génétique, Hôpital Robert Debré, Paris
- Pr Jérôme VIALA, Service de Gastro entérologie, Hôpital Robert Debré, Paris
- Pr Natacha TEISSIER, Service ORL pédiatrique, Hôpital Robert Debré, Paris
- Pr Juliane LEGER, Service d'endocrinologie pédiatrique, Hôpital Robert DEBRE & CRMR « maladies endocriniennes rares de la croissance et du développement », Paris
- Pr Emmanuel BUI QUOC, Service d'Ophtalmologie, Hôpital Robert Debré, Paris
- Dr Constance BEYLER, Service de Cardiologie pédiatrique, Hôpital Robert Debré, Paris
- Dr Theresa KWON, service de Néphrologie, Hôpital Robert Debré, Paris
- Mme Valerie CHAPUT psychologue Centre d'excellence de l'autisme et des troubles du neurodéveloppement, Service de Psychiatrie de l'enfant, Hôpital Robert Debré, Paris
- Mme Angeline CHARMET, psychologue Centre d'excellence de l'autisme et des troubles du neurodéveloppement, Service de Psychiatrie de l'enfant, Hôpital Robert Debré, Paris

CRMR DéfiScience Intellectuelle de causes rares & Anomalies du développement et syndromes malformatifs

Septembre 2021

- Mme Marie Alix NOËL, Centre d'excellence de l'autisme et des troubles du neurodéveloppement, Service de Psychiatrie de l'enfant, Hôpital Robert Debré, Paris
- Dr Fabien ROCHE, Médecin généraliste et membre de l'association PMSF
- Mme Frédérique MEUNIER, Représentante et responsable de l'Association de parents, PMSF
- Mme Nadège BURNS, responsable de l'Association Téhani et les enfants Phelan-McDermid

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.

Références bibliographiques

- Phelan K, Rogers RC, Boccuto L. Phelan-McDermid Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, et al., éditeurs. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cité 28 oct 2020]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1198/>
- Medical Issues & Clinical Care [Internet]. Phelan-McDermid Syndrome Foundation. [cité 30 août 2021]. Disponible sur: <https://pmsf.org/medical-issues-clinical-care/>
- Monteiro P, Feng G. SHANK proteins: roles at the synapse and in autism spectrum disorder. *Nat Rev Neurosci*. 2017;18(3):147- 57.
- Kolevzon A, Angarita B, Bush L, Wang AT, Frank Y, Yang A, et al. Phelan-McDermid syndrome: a review of the literature and practice parameters for medical assessment and monitoring. *J Neurodev Disord*. 2014;6(1):39.
- Kolevzon A, Delaby E, Berry-Kravis E, Buxbaum JD, Betancur C. Neuropsychiatric decompensation in adolescents and adults with Phelan-McDermid syndrome: a systematic review of the literature. *Mol Autism*. 2019;10:50.
- Phelan K, Betancur C. Clinical utility gene card for: Deletion 22q13 syndrome. *Eur J Hum Genet* [Internet]. avr 2011 [cité 16 nov 2020];19(4). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3060317/>
- Prasad C, Prasad AN, Chodirker BN, Lee C, Dawson AK, Jocelyn LJ, et al. Genetic evaluation of pervasive developmental disorders: the terminal 22q13 deletion syndrome may represent a recognizable phenotype. *Clin Genet*. févr 2000;57(2):103- 9.
- Cusmano-Ozog K, Manning MA, Hoyne HE. 22q13.3 deletion syndrome: A recognizable malformation syndrome associated with marked speech and language delay. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2007;145C(4):393- 8.
- Dhar SU, del Gaudio D, German JR, Peters SU, Ou Z, Bader PI, et al. 22q13.3 deletion syndrome: clinical and molecular analysis using array CGH. *Am J Med Genet A*. mars 2010;152A(3):573- 81.
- Phelan MC, Brown EF, Rogers RC. Prenatal diagnosis of mosaicism for deletion 22q13.3. *Prenat Diagn*. 2001;21(12):1100- 1100.
- Durand CM, Betancur C, Boeckers TM, Bockmann J, Chaste P, Fauchereau F, et al. Mutations in the gene encoding the synaptic scaffolding protein SHANK3 are associated with autism spectrum disorders. *Nat Genet*. janv 2007;39(1):25- 7.
- Leblond CS, Nava C, Polge A, Gauthier J, Huguet G, Lumbroso S, et al. Meta-analysis of SHANK Mutations in Autism Spectrum Disorders: a gradient of severity in cognitive impairments. *PLoS Genet*. sept 2014;10(9):e1004580.
- De Rubeis S, Siper PM, Durkin A, Weissman J, Muratet F, Halpern D, et al. Delineation of the genetic and clinical spectrum of Phelan-McDermid syndrome caused by SHANK3 point mutations. *Mol Autism*. 2018;9:31.
- Tabet A-C, Rolland T, Ducloy M, Lévy J, Buratti J, Mathieu A, et al. A framework to identify contributing genes in patients with Phelan-McDermid syndrome. *NPJ Genomic Med*. 2017;2:32.
- Sarasua SM, Dwivedi A, Boccuto L, Chen C-F, Sharp JL, Rollins JD, et al. 22q13.2q13.32 genomic regions associated with severity of speech delay, developmental delay, and physical features in Phelan-McDermid syndrome. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. avr 2014;16(4):318- 28.
- Sarasua SM, Boccuto L, Sharp JL, Dwivedi A, Chen C-F, Rollins JD, et al. Clinical and genomic evaluation of 201 patients with Phelan-McDermid syndrome. *Hum Genet*. juill 2014;133(7):847- 59.
- Jeffries AR, Curran S, Elmslie F, Sharma A, Wenger S, Hummel M, et al. Molecular and phenotypic characterization of ring

- chromosome 22. *Am J Med Genet A*. 30 août 2005;137(2):139- 47.
18. Kurtas N, Arrigoni F, Errichiello E, Zucca C, Maghini C, D'Angelo MG, et al. Chromothripsis and ring chromosome 22: a paradigm of genomic complexity in the Phelan-McDermid syndrome (22q13 deletion syndrome). *J Med Genet*. avr 2018;55(4):269- 77.
19. Bonaglia MC, Giorda R, Beri S, De Agostini C, Novara F, Fichera M, et al. Molecular mechanisms generating and stabilizing terminal 22q13 deletions in 44 subjects with Phelan/McDermid syndrome. *PLoS Genet*. juill 2011;7(7):e1002173.
20. Denayer E, Brems H, de Cock P, Evans GD, Van Calenbergh F, Bowers N, et al. Pathogenesis of vestibular schwannoma in ring chromosome 22. *BMC Med Genet*. 22 sept 2009;10:97.
21. Ziats CA, Jain L, McLarney B, Vandenboom E, DuPont BR, Rogers C, et al. Neurofibromatosis type 2 in Phelan-McDermid syndrome: Institutional experience and review of the literature. *Eur J Med Genet*. nov 2020;63(11):104042.
22. Oberman LM, Boccuto L, Cascio L, Sarasua S, Kaufmann WE. Autism spectrum disorder in Phelan-McDermid syndrome: initial characterization and genotype-phenotype correlations. *Orphanet J Rare Dis*. 27 août 2015;10:105.
23. Mieses AM, Tavassoli T, Li E, Soorya L, Lurie S, Wang AT, et al. Brief Report: Sensory Reactivity in Children with Phelan-McDermid Syndrome. *J Autism Dev Disord*. 2016;46(7):2508- 13.
24. Denayer A, Van Esch H, de Ravel T, Frijns J-P, Van Buggenhout G, Vogels A, et al. Neuropsychopathology in 7 Patients with the 22q13 Deletion Syndrome: Presence of Bipolar Disorder and Progressive Loss of Skills. *Mol Syndromol*. juin 2012;3(1):14- 20.
25. Reiersen G, Bernstein J, Froehlich-Santino W, Urban A, Purmann C, Berquist S, et al. Characterizing Regression in Phelan McDermid Syndrome (22q13 Deletion Syndrome). *J Psychiatr Res*. août 2017;91:139- 44.
26. Kohlenberg TM, Trelles MP, McLarney B, Betancur C, Thurm A, Kolevzon A. Psychiatric illness and regression in individuals with Phelan-McDermid syndrome. *J Neurodev Disord*. 12 févr 2020;12(1):7.
27. Messias E, Kaley SN, McKelvey KD. Adult-onset psychosis and clinical genetics: a case of Phelan-McDermid syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2013;25(4):E27.
28. Serret S, Thümmeler S, Dor E, Vesperini S, Santos A, Askenazy F. Lithium as a rescue therapy for regression and catatonia features in two SHANK3 patients with autism spectrum disorder: case reports. *BMC Psychiatry*. 7 mai 2015;15:107.
29. Ahn H, Seo GH, Keum C, Heo SH, Kim T, Choi J, et al. Diagnosis of metachromatic leukodystrophy in a patient with regression and Phelan-McDermid syndrome. *Brain Dev*. mai 2020;42(5):414- 7.
30. Mingbunjerdasuk D, Wong M, Bozarth X, Sun A. Co-occurrence of Metachromatic Leukodystrophy in Phelan-McDermid Syndrome. *J Child Neurol*. 29 sept 2020;883073820960308.
31. Holder JL, Quach MM. The spectrum of epilepsy and electroencephalographic abnormalities due to SHANK3 loss-of-function mutations. *Epilepsia*. oct 2016;57(10):1651- 9.
32. Khan OI, Zhou X, Leon J, Kessler R, Gaughan T, D'Souza P, et al. Prospective longitudinal overnight video-EEG evaluation in Phelan-McDermid Syndrome. *Epilepsy Behav EB*. 2018;80:312- 20.
33. Bro D, O'Hara R, Primeau M, Hanson-Kahn A, Hallmayer J, Bernstein JA. Sleep Disturbances in Individuals With Phelan-McDermid Syndrome: Correlation With Caregivers' Sleep Quality and Daytime Functioning. *Sleep [Internet]*. 1 févr 2017 [cité 28 oct 2020];40(2). Disponible sur: <https://academic.oup.com/sleep/article/40/2/zsw062/2662320>
34. Rollins JD, Sarasua SM, Phelan K, DuPont BR, Rogers RC, Collins JS. Growth in Phelan-McDermid syndrome. *Am J Med Genet A*. sept 2011;155(9):2324- 6.

35. Ivanoff C, Ivanoff AE. Deletion syndrome 22q13: what the dentist should know to manage children with Phelan-McDermid syndrome effectively. J Tenn Dent Assoc. Spring-Summer 2014;94(1):15- 8; quiz 19- 20.
36. Bartsch O, Schneider E, Damatova N, Weis R, Tufano M, Iorio R, et al. Fulminant hepatic failure requiring liver transplantation in 22q13.3 deletion syndrome. Am J Med Genet A. 2010;152A(8):2099- 102.
37. Boccuto L, Abenavoli L, Cascio L, Srikanth S, DuPont B, Mitz AR, et al. Variability in Phelan-McDermid syndrome: The impact of the *PNPLA3* p.I148M polymorphism. Clin Genet. déc 2018;94(6):590- 1.
38. Goodspeed K, Bliss G, Linnehan D. Bringing everyone to the table – findings from the 2018 Phelan-McDermid Syndrome Foundation International Conference. Orphanet J Rare Dis [Internet]. 16 juin 2020 [cité 23 nov 2020];15. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7298935/>