

**Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)**  
**Syndrome de Mowat-Wilson**

Texte du PNDS

**Centre de Référence « Anomalies du développement et  
syndromes malformatifs » d'Ile de France  
Filière AnDDI-Rares**

**Coordonnateur : Dr Yline CAPRI**

**Septembre 2021**

# Sommaire

<b>Liste des abréviations.....</b>	<b>4</b>
<b>Synthèse à destination du médecin traitant.....</b>	<b>5</b>
<b>Texte du PNDS.....</b>	<b>7</b>
<b>1 Introduction.....</b>	<b>7</b>
<b>2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins.....</b>	<b>7</b>
<b>3 Diagnostic et évaluation initiale.....</b>	<b>8</b>
3.1 Objectifs	8
3.2 Professionnels impliqués dans le diagnostic et le suivi	8
3.3 Présentation clinique	8
3.3.1 Dysmorphie faciale	8
3.3.2 Malformations congénitales et atteintes par systèmes	9
3.3.3 Troubles du neurodéveloppement	11
3.3.4 Autres anomalies	12
3.4 Circonstances de découverte / Suspicion du diagnostic	12
3.5 Confirmation du diagnostic / Diagnostic différentiel	12
3.6 Evaluation initiale / Recherche de comorbidités / Evaluation du pronostic	13
3.7 Recherche de contre-indications au traitement	15
3.8 Annonce du diagnostic et information du patient	15
3.9 Conseil génétique	15
<b>4 Prise en charge thérapeutique et suivi.....</b>	<b>16</b>
4.1 Objectifs	16
4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	16
4.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre)	17
4.3.1 Prise en charge des malformations cardiaques et suivi cardiologique	18
4.3.2 Prise en charge et suivi des anomalies digestives	18
4.3.3 Prise en charge et suivi des troubles du neurodéveloppement et des symptômes neurologiques	19
4.3.4 Prise en charge et suivi des anomalies génito-urinaires	21
4.3.5 Prise en charge et suivi des troubles de la croissance et de la puberté	21
4.3.6 Prise en charge et suivi des troubles sensoriels	21
4.3.7 Prise en charge et suivi orthopédique/ostéo-articulaire	21
4.3.8 Prise en charge et suivi stomatologique	22
4.3.9 Autre	22
4.4 Rythme et contenu des consultations	22
4.5 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie (au cas par cas)	23
4.6 Recours aux associations de patients	24
<b>Annexe 1. Liste des participants.....</b>	<b>25</b>
<b>Annexe 2. Coordonnées des centres de référence, de compétence.....</b>	<b>27</b>
CRMR Anomalies du développement et syndromes malformatifs – Ile de France	27
CRMR Anomalies du développement et syndromes malformatif – Région Sud-Ouest Occitanie Réunion	28
CRMR Anomalies du développement et syndromes malformatif – Inter-région Nord-Ouest	29
CRMR Anomalies du développement et syndromes malformatif – Région Ouest	29
CRMR Anomalies du développement et syndromes malformatif – Région Est	30
CRMR Anomalies du développement et syndromes malformatif – Région Sud-Est	30

<b>Annexe 3. Courbes de croissance du Syndrome Mowat-Wilson pour les filles.....</b>	<b>32</b>
<b>Annexe 4. Courbes de croissance du Syndrome Mowat-Wilson pour les garçons.....</b>	<b>35</b>
<b>Annexe 5. Résumé du rythme et contenu des consultations de suivi.....</b>	<b>38</b>
<b>Références bibliographiques (cf Argumentaire).....</b>	<b>40</b>

## Liste des abréviations

ACPA	Analyse chromosomique sur puce à ADN
ADN	Acide désoxyribonucléique
AEEH	Allocation d'éducation de l'enfant handicapé
AESH	Accompagnant des élèves en situation de handicap (anciennement AVS auxiliaire de de vie scolaire)
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
CAA	Communication alternative augmenté
CAMSP	Centre d'action médico-social précoce
CIA	Communication inter-auriculaire
CIV	Communication inter-ventriculaire
CMP	Centre médico-psychologique
CMPP	Centre médico-psycho-pédagogique
DI	Déficiência intellectuelle
IME	Institut médico-éducatif
FISH	Hybridation par fluorescence in situ
MDPH	Maison départementale des personnes handicapées
MEOPA	Mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote
MLPA	Multiplex ligation-dependant amplification
ORL	Oto-rhino-laryngologiste
PEA	Potentiels évoqués auditifs
PECS	Picture exchange communication system
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
RGO	Reflux gastro-oesophagien
SESSAD	Service d'éducation spéciale et de soins à domicile
SMW	Syndrome de Mowat et Wilson
ULIS	Unité localisée pour l'inclusion scolaire
<i>ZEB2</i>	Zink finger E box-binding homeobox 2 (anciennement <i>ZFHX1B</i> )
<i>ZFHX1B</i>	Précédant sigle désignant le gène <i>ZEB2</i>

## Synthèse à destination du médecin traitant

### 1. Introduction

Le syndrome de Mowat et Wilson (SMW) est une maladie génétique rare de survenue majoritairement accidentelle, par mutation ou délétion *de novo* (non transmise par les parents) du gène *ZEB2*. L'incidence de la maladie est estimée à environ 1 pour 50 000–100 000 naissances, avec un ratio équivalent homme/femme.

### 2. Caractéristiques du syndrome et confirmation diagnostique

Les patients peuvent présenter une combinaison de symptômes comprenant :

- Des particularités morphologiques faciales caractérisées par un hypertélorisme, des sourcils larges, une columelle basse, une bouche ouverte, un menton proéminent, un lobe des oreilles projeté en avant ;
- Un trouble du neurodéveloppement constant avec déficience intellectuelle de degré variable (de modéré à sévère) avec une atteinte du langage souvent plus marquée ;
- Une épilepsie ;
- Une atteinte digestive de type maladie de Hirschsprung ou une constipation chronique ;
- Une malformation cardiaque (CIV, CIA, anomalie des artères et/ou des valves pulmonaires) ;
- Une anomalie du corps calleux (agénésie/hypoplasie ou dysmorphie) ;
- Une anomalie génito-urinaire (en particulier un hypospadias chez les hommes) ;
- Une atteinte ophtalmologique ;
- Un retard de croissance ;
- Une microcéphalie plus souvent post-natale.

Les présentations cliniques les plus fréquentes sont soit celle d'un tableau (poly)malformatif (maladie de Hirschsprung, cardiopathie, agénésie du corps calleux, dysmorphie faciale) suivi d'un trouble du neurodéveloppement, soit d'un trouble du neuro-développement associé à une dysmorphie sans malformation.

Le diagnostic est confirmé ou posé par la mise en évidence d'une mutation ou d'un remaniement du gène *ZEB2* ou de la région 2q22.3. Cette anomalie survient le plus souvent de façon accidentelle (*de novo*).

### 3. Prise en charge globale et rôle du médecin traitant

La prise en charge des patients atteints de syndrome de Mowat et Wilson est très souvent multidisciplinaire et repose sur la coopération de plusieurs acteurs :

- Le pédiatre ou médecin généraliste, en lien avec des médecins spécialistes, en fonction des besoins du patient (généticien, neuropédiatre/neurologue, cardiologue/chirurgien cardiaque, gastro-entérologue/chirurgien viscéral, ophtalmologue, néphrologue, endocrinologue...)
- Des professionnels paramédicaux assurant la prise en charge rééducative (kinésithérapeute, psychomotricien, orthophoniste, ergothérapeute, psychologue...). La coordination du suivi et de cette prise en charge revient souvent au pédiatre, généticien ou médecin généraliste en fonction du degré d'atteinte du patient et de son âge.

Les patients atteints de SMW sont souvent pris en charge dans des structures de type CAMSP, SESSAD, IME où une coordination et une adaptation de la rééducation peut se faire.

Ce PNDS a pour objectif de permettre à l'ensemble des professionnels impliqués dans cette prise en charge et dans le suivi d'un patient atteint de SMW de mieux connaître les besoins spécifiques éventuels par rapport à la pathologie.

#### ► Rythme du suivi :

En fonction des atteintes présentées par le patient, le rythme du suivi dans chaque spécialité pourra être variable et sera à l'appréciation du médecin spécialiste.

La prise en charge globale du patient permettant de coordonner les soins devra comporter une consultation en lien avec un centre de référence ou de compétence à un rythme biannuel dans les 2 à 3 premières années de vie, annuel dans l'enfance et tous les 3 à 5 ans à l'âge adulte.

▸ Rôle du médecin généraliste

- Orienter le patient et sa famille vers un centre de référence ou de compétence pour poser ou confirmer le diagnostic ;
- Assurer le suivi médical habituel selon les recommandations (suivi de la croissance staturo-pondérale et du PC, surveillance du développement psychomoteur, application du programme vaccinal...) ;
- Dépister les complications liées à la pathologie (recherche de phénomènes épileptiques, de troubles du sommeil, de trouble du comportement, d'infection à répétition, de troubles digestifs...) ;
- Mettre en place les premiers éléments de rééducation (kinésithérapie/psychomotricité, orthophonie...) et/ou adresser le patient vers une structure de prise en charge de proximité (CAMSP, CMP, CMPP...) ;
- Coordonner la prise en charge conjointement avec le centre de référence ou de compétence.

4. Informations et "contacts utiles"

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

- Site Orphanet : <http://www.orpha.net>
- GeneReviews : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1412/>
- Site de la filière AnDDI-Rares : <http://anddi-rares.org/>
- Site de la filière de santé DéfiScience : <https://defiscience.fr/filiere/>
- Association américaine : <https://mowat-wilson.org>
- Page internet : <https://www.lereveextraordinairedelouise.com>
- Groupe Facebook : <https://www.facebook.com/mowatwilsonfrance/>

# Texte du PNDS

## 1 Introduction

Le syndrome de Mowat-Wilson (SMW) est caractérisé par :

- Des particularités morphologiques faciales (hypertélorisme, sourcils larges, columelle basse, bouche ouverte, menton proéminent, des lobules des oreilles projetés en avant) ;
- Des malformations cardiaques (CIV, CIA, anomalie des artères et/ou des valves pulmonaires) ;
- Une atteinte digestive de type maladie de Hirschsprung ou constipation chronique ;
- Des anomalies génito-urinaires (en particulier un hypospadias chez les hommes) ;
- Une agénésie ou hypoplasie du corps calleux ;
- Des anomalies ophtalmologiques (colobome, cataracte, troubles de réfraction) ;
- Un retard de croissance staturo-pondéral et une microcéphalie postnataux fréquents ;
- Plus rarement, une asplénie, une craniosténose.

Une déficience intellectuelle, modérée à sévère, affecte la grande majorité des patients et une épilepsie est également très fréquente. Un retard de langage et de parole est présent et est davantage marqué sur le versant expressif (absent ou mots isolés) que sur versant réceptif.

L'incidence de la maladie est estimée à environ 1 pour 50 000–100 000 naissances, avec un ratio équivalent homme/femme. Cette maladie a été identifiée dans divers groupes populationnels, avec des caractéristiques similaires, quelle que soit l'origine ethnique.

Le SMW est une maladie génétique autosomique dominante liée à une anomalie du gène *ZEB2* par mutation ponctuelle dans 84% des cas, délétion intra-génique dans 15% des cas ou divers réarrangements chromosomiques dans 1% des cas.

La majorité des patients atteints de SMW sont des cas sporadiques où l'anomalie du gène *ZEB2* est survenue *de novo*. Le risque de récurrence pour un couple ayant eu un enfant atteint est faible sauf en cas de mosaïcisme germinale ou de remaniement chromosomique équilibré chez l'un des parents, qui aurait favorisé la délétion ou le réarrangement du gène *ZEB2* ou de la région chromosomique 2q22.3 où le gène est situé.

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

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 de SMW. 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 spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie), en concertation avec les 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 hors liste et pour la rédaction du certificat médical à joindre au dossier MDPH (maison départementale des personnes handicapés).

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 la prise en charge de référence d'un patient atteint de SMW. 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>).

## 3 Diagnostic et évaluation initiale

### 3.1 Objectifs

- Evoquer le diagnostic de SMW ;
- Confirmer le diagnostic ;
- Assurer un bilan initial, identifier les comorbidités et apprécier la sévérité ;
- Délivrer une information précise sur la pathologie et donner un conseil génétique ;
- Préciser la prise en charge thérapeutique : médicale, paramédicale, éducative et sociale ;
- Informer la famille sur la nécessité d'une prise en charge multidisciplinaire et d'un suivi régulier, et organiser ce suivi.

### 3.2 Professionnels impliqués dans le diagnostic et le suivi

L'évaluation initiale est le plus souvent coordonnée par un généticien clinicien ou un pédiatre d'un Centre de référence de la filière AnDDI-Rares ou DéfiScience en relation avec le pédiatre ou le médecin traitant. Selon les complications associées, pourront intervenir d'autres spécialistes : neuropédiatre/neurologue, cardiologue, gastroentérologue, chirurgien viscéral, urologue, ophtalmologue, ORL, endocrinologue, pédopsychiatre/psychiatre, orthopédiste, médecin de rééducation fonctionnelle, dentiste/orthodontiste etc...

La majorité des patients atteints de SMW présentent un retard global des acquisitions et une déficience intellectuelle. Différents professionnels paramédicaux devront être sollicités pour la rééducation du patient afin d'optimiser ses apprentissages : kinésithérapeute, psychomotricien, orthophoniste, psychologue, éducateur spécialisé, ergothérapeute, orthoptiste, infirmière, assistant social etc...

La prise en charge repose le plus souvent sur une coopération pluridisciplinaire et pluriprofessionnelle dont la coordination revient au pédiatre, au généticien ou au médecin généraliste, selon l'âge du patient et le type d'atteinte qu'il présente.

### 3.3 Présentation clinique

Il n'existe pas de critères diagnostiques cliniques formels ou de score clinique publié pour le SMW. Le diagnostic est généralement suspecté devant la dysmorphie faciale caractéristique associée à des malformations et/ou à un retard des acquisitions.

#### 3.3.1 Dysmorphie faciale

Près de 90% des patients atteints de SMW présentent une dysmorphie faciale évocatrice qui est plus ou moins marquée en fonction des individus. Celle-ci évolue avec l'âge des patients et le diagnostic peut devenir plus évident chez les patients plus âgés.

Ces caractéristiques comprennent :



- Un hypertélorisme ;
- Une énoptalmie ;
- Des sourcils larges, horizontaux avec un évasement médian ;
- Une columelle basse ;
- Un philtrum court ;
- Une attitude bouche ouverte ;
- Un menton proéminent ou pointu ;
- Des lobules des oreilles charnus et projetés en avant ;
- Un visage allongé ;
- De façon plus rare ont été rapportées des craniosténoses, une fente palatine ;

### 3.3.2 Malformations congénitales et atteintes par systèmes

#### • Cardio-vasculaire

Des malformations cardiaques sont présentes chez environ 60% des patients. Un même patient peut présenter une association de plusieurs de ces anomalies. Les plus fréquentes sont : une persistance du canal artériel ou un canal artériel malformatif, une communication inter-ventriculaire (CIV), une communication inter-auriculaire (CIA) ou une sténose valvulaire pulmonaire. Les autres malformations observées sont, par ordre décroissant, une coarctation de l'aorte, une bicuspidie aortique, une tétralogie de Fallot, une sténose de la valve aortique, une artère pulmonaire gauche aberrante (ou sling de l'artère pulmonaire) associée ou non à une atrésie trachéale, une sténose artérielle pulmonaire, un prolapsus de la valve mitrale, une atrésie pulmonaire à septum ouvert, une veine cave supérieure gauche ou une interruption de l'arche aortique. Selon quelques auteurs, le diagnostic d'artère pulmonaire gauche aberrante syndromique doit faire évoquer un SMW.

#### • Digestive

Le SMW est une forme de maladie de Hirschsprung syndromique. Cette anomalie du développement du système nerveux entérique est retrouvée chez plus de 40% des patients atteints de SMW. Elle correspond à une absence de cellules ganglionnaires nerveuses dans le plexus du tube digestif par défaut de migration des cellules dérivées des crêtes neurales durant la formation embryonnaire. Cette anomalie a pour conséquence fonctionnelle l'absence de mouvement péristaltique au niveau du segment aganglionnaire. Les symptômes secondaires à cette anomalie, qui sont ceux d'une occlusion intestinale, ne se manifestent qu'après la naissance avec une impossibilité ou un retard d'émission du méconium, une distension abdominale, des vomissements et/ou une constipation chronique. L'exploration de ce tableau digestif, souvent aigu, par un lavement opaque aux hydrosolubles peut montrer une disparité de calibre du tube digestif avec une distention en amont du segment aganglionnaire. Différentes formes sont décrites en fonction de l'étendue du segment aganglionnaire (forme courte : limitée au recto-sigmoïde, forme longue : étendue jusqu'au colon sigmoïde, forme colique totale ou pancolique : étendue sur l'ensemble du gros intestin).

La confirmation du diagnostic de maladie de Hirschsprung se fait par l'étude histologique d'une biopsie rectale prélevée à la pince de Noblett qui montre l'absence des cellules ganglionnaires nerveuses sur le fragment prélevé.

Une constipation chronique est également décrite chez environ 30% des patients atteints de SMW sans maladie de Hirschsprung identifiée. Il est difficile de savoir si cette constipation est la conséquence d'une maladie de Hirschsprung très peu étendue ou si elle est d'une autre origine car la constipation est un symptôme assez courant, particulièrement chez les patients présentant une hypotonie et une déficience intellectuelle. Ce symptôme devient plus fréquent avec l'âge, probablement en raison d'une combinaison de facteurs.

Des vomissements répétés sont également décrits chez 20% des patients atteints de SMW sans maladie de Hirschsprung.

La sténose pylorique est une autre malformation digestive observée dans 5% des patients atteints de SMW.

- **Système nerveux central**

Les malformations cérébrales sont observées chez environ 50% des patients ayant bénéficié d'une imagerie, la plus fréquente touche le corps calleux qui peut présenter une hypoplasie ou une agénésie partielle ou complète. D'autres anomalies ont été rapportées : des dilatations ventriculaires, des anomalies des hippocampes, des malformations corticales (polymicrogyrie, hétérotopies périventriculaires, dysplasie corticale focale), une atteinte de la substance blanche (de volume insuffisant ou présentant une anomalie de signal localisée) ou une atteinte de la fosse postérieure (hypoplasie ou agénésie vermiennne, anomalie de volume cérébelleux).

- **Génital et réno-urinaire**

Les anomalies génitales les plus fréquentes sont observées chez les patients de sexe masculin, environ 60% présentent un hypospadias et 40% une cryptorchidie. D'autres malformations ont été décrites de type scrotum bifide, micropénis ou hydrocèle. Chez les patients de sexe féminin la présence d'une cloison vaginale a été rapportée.

Des anomalies rénales sont présentes chez 25% des patients et comprennent des reflux vésico-urétéraux, une hydronéphrose et plus rarement une duplicité rénale ou pyélique, un rein pelvien et une dysplasie multikystique rénale.

- **Croissance et puberté**

La croissance intra-utérine et les mensurations de naissance sont en général dans les limites de la normale.

C'est en post-natal que s'installe un retard de croissance homogène : les patients ont un habitus mince voire maigre avec un poids inférieur au 3<sup>ème</sup> percentile pour l'âge et le sexe dans 30% des cas. La taille adulte moyenne est de 165 cm pour les hommes et 150 cm pour les femmes. Une microcéphalie apparaît chez plus de 70% des patients dans les 5 premières années de vie, elle peut être présente dès la naissance chez quelques patients. Des courbes de croissances spécifiques du syndrome ont été établies (Annexe 3 et 4)

La puberté se développe normalement, peu de cas de retards pubertaires ont été décrits.

- **Ophtalmologie**

Les anomalies les plus fréquentes sont le strabisme (environ 50% des cas), l'astigmatisme et la myopie.

Chez 10% des patients, des anomalies structurelles sont présentes à type de microphthalmie, de colobome irien, rétinien ou chorioretinien, d'anomalie d'Axenfeld, de cataracte ou d'aplasie rétinienne.

Un nystagmus transitoire peut être observé chez les nourrissons.

Un ptôsis a également été rapporté.

- **Ostéo-articulaire**

De nombreuses particularités ostéo-articulaires ont été rapportées dans le SMW, les plus fréquentes sont la présence de doigts longs, fins et effilés. A l'adolescence et à l'âge adulte, les articulations interphalangiennes peuvent s'élargir.

Les autres manifestations squelettiques, observées chez plus de 50% des patients, sont une déformation du thorax (pectus carinatum ou excavatum), une scoliose, des pouces adductus, une déviation ulnaire de la main, une camptodactylie ou une contracture des articulations, un genu valgum, des pieds plats, un hallux valgus, des syndactylies et un retard de maturation osseuse.

Certains patients auraient présenté des fractures récurrentes dans un contexte probable de déminéralisation liée au manque d'activité physique.

- **ORL**

Des otites moyennes récurrentes, pouvant parfois entraîner une surdité de transmission, ont été décrites chez environ 30% des patients.

Une surdité de perception n'a été que rarement rapportée.

- **Anomalies dentaires**

Quelques particularités dentaires sont décrites à type de dents espacées, de malpositions ou d'encombrements dentaires, de retard d'éruption ou d'anomalie de la forme des dents.

Il peut aussi exister une hypertrophie gingivale ou un bruxisme.

### 3.3.3 Troubles du neurodéveloppement

La quasi-totalité des patients atteints de SMW présente des troubles du neurodéveloppement.

- **Acquisitions neuro-motrices**

Une hypotonie est observée chez une majorité d'enfants dans la 1<sup>ère</sup> année de vie.

Les acquisitions motrices sont généralement retardées. L'âge moyen d'acquisition de la marche se situe entre 3 et 4 ans, souvent avec un élargissement du polygone de sustentation. Mais certains patients ne parviennent pas à acquérir la marche.

La motricité fine est également impactée. La plupart des patients ont besoin d'une aide extérieure pour réaliser les actes de la vie quotidienne.

L'hypotonie des 1<sup>ères</sup> années peut parfois évoluer vers une spasticité chez l'enfant plus grand ou à l'âge adulte et cette spasticité peut être responsable de contractures articulaires pouvant gêner la mobilité des patients.

L'acquisition de la propreté est difficilement obtenue ou ne l'est que partiellement. Une attention particulière doit être donnée au traitement de la constipation qui peut contribuer à l'absence d'acquisition de la continence urinaire.

Le langage oral est fortement réduit chez une grande majorité de patients. Plus de 60% des patients n'acquièrent pas de langage orale et lorsqu'elle est possible la production orale se limite généralement à quelques mots, apparaissant vers l'âge de 4 ans, ou à des phrases courtes. Le langage réceptif est souvent moins déficitaire que le langage expressif.

Tous les patients atteints de SMW présentent une déficience intellectuelle (DI) de degré modéré à sévère. Les patients porteurs d'une mutation faux-sens du gène *ZEB2* peuvent présenter une DI moins sévère que ceux porteurs d'une délétion, d'une mutation non-sens ou d'une mutation avec décalage du cadre de lecture (frameshift).

- **Epilepsie**

La survenue de convulsions est l'un des problèmes neurologiques les plus courants dans le cadre de ce syndrome, observée pour environ 80% des patients.

L'âge moyen à l'apparition de la 1<sup>ère</sup> crise est de 3 ans, avec une grande variabilité interindividuelle : entre la période néonatale et l'âge de la puberté.

De nombreux types de crise ont été décrits, les plus fréquentes sont de type focal ou de type absence atypique. La crise inaugurale survient souvent en contexte fébrile et est de type focal.

Un quart des patients présente une épilepsie résistante au traitement anti-épileptique médicamenteux, surtout au cours de la période pédiatrique.

- **Troubles du comportement**

De nombreux patients sont décrits comme ayant un comportement jovial et présentant des rires fréquents. Cependant, comparés à des patients atteints de DI modérée à sévère

d'autres causes, les patients atteints de SMW ont été décrits comme ayant plus de problèmes comportementaux ou émotionnels comprenant des modifications brusques de l'humeur, des troubles des interactions ou des troubles anxieux. On décrit également, chez plus de 50% des patients, des comportements répétitifs et des stéréotypies orales (portent à la bouche des objets ou des parties du corps pour les mâcher ou les mordre, un mâchonnement ou un bruxisme).

Les patients présentent une faible réaction aux stimuli douloureux.

La moitié des patients présente des troubles du sommeil incluant des réveils nocturnes ou des réveils matinaux précoces.

### 3.3.4 Autres anomalies

Une asplénie a également été observée chez plusieurs patients.

Une immunodéficience a été observée chez quelques patients atteints de SMW.

## 3.4 Circonstances de découverte / Suspicion du diagnostic

Il n'y a pas de signe spécifique en anténatal permettant d'évoquer le SMW au cours de la grossesse mais il peut éventuellement être diagnostiqué sur une analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA) devant la découverte d'un remaniement chromosomique localisé en 2p22.3 contenant le gène *ZEB2* au cours de l'exploration anténatale d'une anomalie échographique (anomalie du corps calleux, malformation cardiaque ou rénale, retard de croissance intra-utérin, etc...). Cependant l'anomalie génétique étant plus fréquemment une mutation ponctuelle du gène *ZEB2*, le diagnostic est plus souvent postnatal à moins que l'exploration anténatale se poursuive par un séquençage ciblé d'un panel de gènes spécifiques d'un point d'appel échographique (par exemple devant une agénésie du corps calleux) ou par un exome devant un tableau polymalformatif (pratique encore peu fréquente lors de la rédaction de ce PNDS). Le suivi échographique anténatal peut également être sans particularité.

En postnatal, le SMW peut être évoqué dans 2 circonstances principales :

- Soit précocement devant un tableau malformatif : certaines malformations pouvant être diagnostiquées en période anténatale (agénésie du corps calleux, malformation cardiaque ou rénale, etc...), d'autres ne sont découvertes qu'après la naissance (maladie de Hirschsprung) ;
- Soit devant une hypotonie, un retard des acquisitions ou une déficience intellectuelle parfois associés à une épilepsie

Dans ces 2 circonstances, la présence des caractéristiques morphologiques évocatrices du syndrome peut orienter d'emblée vers la pathologie.

## 3.5 Confirmation du diagnostic / Diagnostic différentiel

Lorsque le diagnostic est suspecté, il peut être confirmé sur le plan moléculaire après identification de l'une des anomalies suivantes :

- Mise en évidence d'une variation pathogène hétérozygote du gène *ZEB2* par séquençage ciblé, étude d'un panel de gènes le contenant, exome ou génome. Les mutations ponctuelles sont majoritaires (84%).
- Mise en évidence d'une délétion hétérozygote au locus 2q22.3 impliquant le gène *ZEB2* par ACPA, FISH ou MLPA. Ce mécanisme est présent chez 15% des patients.
- Plus rarement par mise en évidence d'un remaniement chromosomique plus complexe impliquant le locus 2q22.3 et perturbant l'expression du gène *ZEB2*.

Plusieurs autres syndromes génétiques associant une dysmorphie faciale (souvent distincte), des malformations congénitales et/ou une déficience intellectuelle peuvent représenter un diagnostic différentiel du SMW :

- Le syndrome CHARGE, lié à des mutations du gène *CHD7*, qui associe des malformations cardiaques, génito-urinaires, ophtalmologiques et une DI mais dont la dysmorphie est différente ;
- Le syndrome de Smith-Lemli-Opitz, lié à des mutations du gène *DHCR7*, qui associe divers malformations (dont un hypospadias chez l'homme), une DI et un retard de croissance avec microcéphalie ;
- Le syndrome de Goldberg-Sprintzen, lié à des mutations du gène *KIF1BP*, qui associe une maladie de Hirschsprung, une DI et une microcéphalie
- Le syndrome de Rubinstein-Taybi, lié à des mutations des gènes *CREBBP* ou *EP300*, qui associe une DI, un retard de croissance et quelques éléments dysmorphiques similaires au SMW (columelle basse) ;
- Le syndrome de Pitt-Hopkins, lié à des mutations du gène *TCF4*, qui associe un retard des acquisitions avec DI, une épilepsie, une constipation et parfois une microcéphalie ou une anomalie du corps calleux ;
- Le syndrome d'Angelman, lié à une délétion, une anomalie de méthylation 15q11.2 ou une mutation du gène *UBE3A* maternel, qui associe un retard des acquisitions avec DI, une épilepsie et une microcéphalie mais qui est peu malformatif et n'est pas associé à une dysmorphie particulière.

### **3.6 Evaluation initiale / Recherche de comorbidités / Evaluation du pronostic**

Lors de la découverte ou la confirmation du diagnostic de SMW, un bilan initial doit être réalisé afin de rechercher les atteintes spécifiques du syndrome ou les complications qui n'auraient pas encore été découvertes ou explorées. Ce bilan dépend de l'âge du patient au moment du diagnostic, des examens qu'il aura déjà eu auparavant et permettra d'adapter sa prise en charge et son suivi médical.

PNDS Syndrome de Mowat-Wilson

<b>Organe/système</b>	<b>But de l'évaluation</b>	<b>Détails de l'évaluation</b>
<b>Développement statur pondéral</b>	Recherche d'un retard / ralentissement de la croissance	Mesure de la taille, du poids, du périmètre crânien Tracer les courbes de croissance Recherche de carence d'apport vitaminique
<b>Cardiovasculaire</b>	Recherche d'une malformation cardiaque	Auscultation lors de l'examen clinique Consultation de cardiologie, ECG, échographie cardiaque
<b>Digestive</b>	Recherche d'une constipation	Interrogatoire Consultation de gastroentérologie si nécessaire
	Evaluation des troubles de l'oralité	Interrogatoire Evaluation par une orthophoniste/psychologue spécialisée si nécessaire
<b>Neurologique</b>	Recherche de crises convulsives	Interrogatoire IRM cérébrale si microcéphalie, mouvements anormaux, épilepsie, marche acquise après 2 ans (recherche d'anomalie corticale) EEG s'il y a une suspicion d'épilepsie Prise en charge par un neurologue ou un neuropédiatre
	Evaluation du développement neurologique	Evaluation motrice, adaptative, cognitive, et du langage Evaluation en psychomotricité, orthophonie, ergothérapie Evaluation neuropsychologique pour orientation de la prise en charge et adaptation scolaire
	Recherche de troubles du sommeil	Consultation en centre spécialisé du sommeil et polysomnographie si nécessaire
<b>Psychiatrique</b>	Recherche de troubles du comportement	Interrogatoire Evaluation par une psychologue clinicienne ou un pédopsychiatre si nécessaire
<b>Génital Rénal Urinaire</b>	Evaluation de l'hypospadias et/ou d'une cryptorchidie	Examen clinique Echographie testiculaire si nécessaire Consultation de chirurgie viscérale/urologie si nécessaire
	Recherche d'une anomalie rénale	Echographie abdomino-rénale
<b>Ophtalmologique</b>	Recherche d'un strabisme, d'un trouble visuel voire d'une malformation oculaire	Examen clinique Consultation d'ophtalmologie
<b>Ostéo-articulaire</b>	Recherche d'anomalie articulaire ou de scoliose	Examen clinique Radiographie de rachis si nécessaire Consultation orthopédique si nécessaire
<b>ORL</b>	Recherche d'une hypoacousie	Audiogramme Consultation ORL
<b>Cavité buccale</b>	Recherche d'anomalies dentaires, de mal-implantation, de caries	Examen clinique Consultation dentaire Consultation orthodontique si nécessaire
<b>Immunologique</b>	Rechercher la notion d'infections récurrentes	Interrogatoire Bilan immunitaire et consultation d'immunologie si nécessaire
	Recherche d'une asplénie	Echographie abdomino-rénale



### 3.7 Recherche de contre-indications au traitement

Il n'existe aucun traitement spécifique à l'heure actuelle.

La prise en charge doit être symptomatique, et s'adapter aux besoins de chaque patient.

### 3.8 Annonce du diagnostic et information du patient

L'annonce du diagnostic doit être faite au cours d'une consultation dédiée, dans un environnement adapté, de préférence en présence des deux parents ou des tuteurs. Elle peut associer le prescripteur de l'analyse moléculaire qui a permis de poser ou de confirmer le diagnostic, un expert du SMW, si le prescripteur ne l'est pas lui-même et, en fonction du contexte, une autre personne de l'équipe (psychologue, conseiller en génétique, infirmière, etc.).

Elle comprend une information générale :

- Sur la maladie, ses principaux symptômes et les complications associées ;
- Sur les possibilités de prise en charge multidisciplinaire et la nécessité d'un suivi régulier ;
- Sur les différents résultats d'examens génétiques, biologiques et/ou paracliniques ;
- Sur le mode de transmission et le conseil génétique qui devront être abordés bien que cela puisse être fait de façon plus détaillée dans un second temps.

L'intervention d'une psychologue est recommandée, soit pendant la consultation d'annonce, soit immédiatement après et dans le cadre du suivi.

Une consultation à distance avec le médecin ou un suivi psychologique peuvent être proposés.

Les coordonnées d'associations de patients peuvent être remises à la famille.

Si le patient ne bénéficiait pas déjà d'une prise en charge à 100% et d'une reconnaissance de son handicap auprès de la maison départementale de la personne handicapée (MDPH), ces démarches devront être faites pour que les frais occasionnés par le suivi médical, les examens complémentaires et la rééducation soient remboursés par la caisse d'assurance maladie et que le patient et sa famille puissent bénéficier de prestations complémentaires.

### 3.9 Conseil génétique

Le SMW est une pathologie autosomique dominante secondaire à une mutation portant sur le gène *ZEB2*, à une délétion hétérozygote ou à un réarrangement chromosomique affectant ce gène et/ou la région chromosomique 2q22.3 qui le porte.

Les mutations du gène *ZEB2* surviennent généralement de façon accidentelle (mutation *de novo*) mais il est recommandé de compléter l'étude de ségrégation de la mutation en la recherchant chez les parents de l'individu atteint. Cette recherche permettra de confirmer l'absence de la mutation sur le prélèvement sanguin des parents et de rares cas de mosaïcisme somatique pourraient être dépistés.

Même en l'absence de la mutation du gène *ZEB2* chez les parents d'un individu atteint, un mosaïcisme germlinal reste possible et est estimé à 1 à 2 %, entraînant un faible risque de récurrence de la pathologie au cours d'une nouvelle grossesse.

Les délétions ou réarrangements chromosomiques affectant le gène *ZEB2* surviennent aussi généralement de façon accidentelle mais il existe un risque que l'un des parents soit porteur d'un réarrangement chromosomique équilibré ayant favorisé la délétion. Une étude adéquate du prélèvement des parents doit être effectuée par un caryotype et une analyse par FISH pour identifier un possible réarrangement chromosomique équilibré qui impliquerait la région 2q22.3. Si un tel remaniement équilibré était identifié chez l'un des parents, une enquête familiale élargie devra être proposée pour le dépistage des autres sujets majeurs à risque de porter ce réarrangement équilibré.

Le conseil génétique doit être évoqué dès la consultation de rendu de résultat de génétique moléculaire en abordant la possibilité de recourir à un diagnostic prénatal en raison du risque non nul de récurrence de la pathologie au cours des grossesses ultérieures du couple ou de chacun des parents de l'enfant atteint s'ils sont séparés.

Si le résultat est rendu par un professionnel non généticien, une consultation de conseil génétique pourra être proposée pour reprendre les explications relatives au mode de transmission de la pathologie et aux possibles recours à un diagnostic prénatal pour tous nouveaux projets de grossesse.

Le risque de récurrence est au minimum de 1% en cas de mutation/délétion *de novo* en raison du risque de mosaïque germinale, mais il peut être plus élevé en cas de mosaïque somatique ou de remaniement chromosomique équilibré chez l'un des parents.

Lorsque l'anomalie génétique a été identifiée, si le couple le souhaite, un diagnostic prénatal peut être organisé à partir de 11SA par biopsie de trophoblaste ou à partir de 16SA par ponction de liquide amniotique.

La procédure de diagnostic préimplantatoire n'étant justifiée que pour des situations où le risque de récurrence est élevé, cette option de prise en charge ne pourra être envisagée que si l'un des parents était porteur d'une mosaïque somatique ou d'un remaniement chromosomique équilibré.

Pour le patient atteint, il existe un risque théorique de transmission de la pathologie à sa descendance de 50% mais aucun patient porteur d'un SMW ayant eu un enfant n'a été décrit dans la littérature, en lien avec un faible niveau d'autonomie rendant difficile un projet parental.

## 4 Prise en charge thérapeutique et suivi

### 4.1 Objectifs

En l'absence de traitement curatif spécifique du SMW, les objectifs thérapeutiques sont les suivants :

- Prise en charge et suivi des malformations ou des complications cardio-vasculaires, digestives, génito-urinaires, dentaires, ostéo-articulaires (déjà connues ou objectivées lors du bilan initial de la pathologie) ;
- Dépistage et prise en charge des déficits sensoriels (visuel et auditif) ;
- Dépistage et prise en charge des complications neurologiques ;
- Suivi du développement neuro-moteur et psychologique, mise en place précoce et adaptation des mesures de rééducation (kinésithérapie, psychomotricité, orthophonie, ergothérapie, psychologue) ;
- Suivi nutritionnel et de la croissance staturo-pondérale ;
- Assurer une coordination du suivi médical et de la prise en charge paramédicale ;
- Informer la famille de l'évolution des connaissances.

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

Professionnel impliqué	Rôle dans la prise en charge
<b>Médecin généraliste et / ou pédiatre</b>	Suivi général et coordination des soins Suivi de la croissance staturo-pondérale, du périmètre crânien Suivi du développement psychomoteur et de la scolarité Application du programme vaccinal Dépistage des anomalies pouvant apparaître lors du suivi et demande d'exploration ou de consultation spécialisée



<b>Professionnel impliqué</b>	<b>Rôle dans la prise en charge</b>
<b>Génécien clinicien Conseiller en génétique</b>	Coordination du suivi du patient Diagnostic, conseil génétique Organisation du diagnostic prénatal Dépistage des apparentés à risque si nécessaire
<b>Neuropédiatre / neurologue</b>	Suivi du développement neuromoteur Mise en place et coordination de la rééducation Suivi de la scolarité Dépistage et prise en charge de l'épilepsie Suivi des complications neurologiques
<b>Cardiologue</b>	Prise en charge et suivi des malformations cardiovasculaires
<b>Chirurgien cardiaque</b>	Prise en charge des malformations cardiaques si nécessaire
<b>Gastro-entérologue</b>	Prise en charge et suivi des troubles du transit et des troubles alimentaires
<b>Chirurgien viscéral</b>	Prise en charge de la maladie de Hirschsprung Prise en charge de la cryptorchidie et de l'hypospadias Suivi post-chirurgical et dépistage des complications
<b>Néphrologue, Urologue</b>	Prise en charge et suivi des anomalies urinaires
<b>Ophthalmologue</b>	Prise en charge et suivi des anomalies ophtalmologiques
<b>Oto-rhino-laryngologue (ORL)</b>	Prise en charge et suivi des anomalies ORL, des otites moyennes chroniques Dépistage d'une déficience auditive éventuelle
<b>Stomatologue, Dentiste, Orthodontiste</b>	Prise en charge et suivi des anomalies dentaires Dépistage systématique et prise en charge des caries
<b>Orthopédiste Médecin de rééducation fonctionnelle</b>	Prise en charge et suivi des anomalies ostéo-articulaires Lutte contre les déformations
<b>Endocrinologue pédiatre</b>	Exploration, prise en charge et suivi de la pathologie de la croissance staturo-pondérale et pubertaire si nécessaire
<b>Kinésithérapeute Psychomotricien Ergothérapeute</b>	Prise en charge paramédicale et prévention de diverses complications orthopédiques Rééducation des troubles posturo-moteurs Adaptation de l'environnement où est pris en charge le patient
<b>Orthophoniste</b>	Prise en charge paramédicale des troubles de l'oralité Prise en charge des troubles du langage Mise en place de moyens de communication non verbaux
<b>Pédopsychiatre/Psychologue</b>	Evaluation et prise en charge des troubles comportementaux
<b>Immunologiste</b>	Evaluation et prise en charge de l'immunodéficiences et de l'asplénie si nécessaire
<b>Assistante sociale</b>	Aide de la famille pour la constitution des dossiers permettant l'obtention des prestations sociales liées au handicap du patient (AEEH) et à la reconnaissance du statut d'aidant si nécessaire

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

Il n'existe aucun traitement médicamenteux spécifique dans le SMW à l'heure actuelle. La prise en charge est symptomatique et les thérapeutiques éventuellement nécessaires sont utilisées dans le cadre de l'indication et les conditions d'utilisation déjà prévues dans l'AMM.

Les protocoles chirurgicaux des malformations observées dans le SMW et le traitement des complications de la maladie ne diffèrent habituellement pas de ceux des enfants de la population générale.

En fonction de l'état général du patient, les interventions chirurgicales envisagées devront faire l'objet d'une discussion éthique pour évaluer le(s) bénéfice(s) attendu(s) de l'intervention en fonction du (des) risque(s) encouru(s) par le patient. Une préparation très attentive de la période post-opératoire devra être anticipée si le patient présente une atteinte multiviscérale ou un polyhandicap.

#### **4.3.1 Prise en charge des malformations cardiaques et suivi cardiologique**

Si une malformation cardiaque congénitale est présente, la prise en charge (chirurgicale ou médicamenteuse) ne diffère pas des protocoles habituellement appliqués pour la même indication dans la population générale.

Le suivi chirurgical et cardiologique se fait à un rythme décidé par les praticiens spécialisés.

Si le patient ne présentait pas de malformation cardiaque lors du bilan diagnostique, aucun suivi systématique ne sera nécessaire en l'absence d'apparition de symptômes.

#### **4.3.2 Prise en charge et suivi des anomalies digestives**

- Maladie de Hirschsprung

Lorsqu'elle est suspectée, après la réalisation du bilan et la confirmation de la maladie de Hirschsprung, une prise en charge chirurgicale est nécessaire, comprenant notamment la résection du segment digestif aganglionnaire. La proportion de forme longue, étendue au delà de l'angle colique gauche, est plus importante que chez les enfants présentant une maladie de Hirschsprung non syndromique. La procédure chirurgicale utilisée dans le SMW est la même que pour une maladie de Hirschsprung non syndromique, d'autant que le diagnostic de SMW n'est pas toujours établi ou confirmé en période néonatale, lorsque la maladie de Hirschsprung est découverte.

Les suites post-opératoires précoces peuvent être marquées par des complications plus fréquentes sans qu'il soit possible de dire si elles sont liées au fait que les formes soient plus étendues ou que les patients soient porteurs du SMW. Un certain nombre de patients peut nécessiter une stomie de dérivation qui sera le plus souvent transitoire, cette stomie peut cependant être définitive chez certains patients en raison d'une dysfonction intestinale persistante. En revanche, à distance, et pour les patients non dérivés, les résultats fonctionnels se rapprochent de ceux des patients porteurs d'une maladie de Hirschsprung non syndromique. Dans tous les cas, ces patients nécessitent un suivi prolongé dans un centre spécialisé.

- Constipation chronique

La prise en charge de la constipation repose sur des mesures hygiéno-diététiques et le recours aux traitements médicaux habituels (laxatif, suppositoire ou lavement). Le plus souvent, une maladie de Hirschsprung aura été écartée chez ces enfants constipés avec un lavement opaque et/ou une biopsie rectale.

- Trouble de l'oralité

En cas de troubles de l'oralité, le recours à une nutrition entérale par sonde naso-gastrique peut s'avérer nécessaire de façon transitoire.

Certains patients peuvent également présenter des difficultés alimentaires chroniques nécessitant de recourir à la pose d'un dispositif de nutrition entérale par gastrostomie. L'indication de la pose de ce dispositif doit être discutée avec les acteurs de la prise en charge du patient (gastroentérologue, cardiologue, neuropédiatre, etc...). Elle n'est pas spécifique au SMW et dépend de l'importance des difficultés alimentaires, de la dépendance

du patient à l'apport calorique par la sonde naso-gastrique et au risque de fausse route lors de l'alimentation orale.

Une rééducation orthophonique spécialisée doit être mise en place en cas de trouble de la coordination succion-déglutition et/ou troubles de l'oralité.

- Reflux gastro-oesophagien (RGO)

La prise en charge du RGO n'est pas spécifique au SMW et repose sur les mesures hygiéno-diététiques (épaississement de l'alimentation, bon positionnement pendant les repas et en post-prandial) et les traitements médicamenteux symptomatiques habituels (anti-H2, inhibiteurs de la pompe à proton).

Si le patient présente un reflux gastro-oesophagien et des troubles de l'oralité, la réalisation d'une fundoplicature de Nissen dans le même temps opératoire que la pose de gastrostomie peut être discutée.

### **4.3.3 Prise en charge et suivi des troubles du neurodéveloppement et des symptômes neurologiques**

Les troubles du neuro-développements sont souvent au 1<sup>er</sup> plan des difficultés à moyen et long terme présentées par les patients atteints de SMW. Ils comprennent une hypotonie des 1<sup>ers</sup> mois de vie, un retard posturo-moteur, un retard de langage, un trouble du développement intellectuel aboutissant à une déficience intellectuelle de degré variable, mais souvent modérée à sévère.

Le repérage précoce de ces troubles et leur prise en charge n'est pas spécifique au SMW et doivent faire l'objet d'un suivi selon les recommandations de l'HAS disponibles sur le site : [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3161334/fr/troubles-du-neurodeveloppement-reperage-et-orientation-des-enfants-a-risque](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3161334/fr/troubles-du-neurodeveloppement-reperage-et-orientation-des-enfants-a-risque)

- Retard de développement psycho-moteur

L'hypotonie des 1<sup>ers</sup> mois et le retard posturo-moteur doivent faire l'objet d'un bilan et d'une prise en charge précoce en kinésithérapie et/ou psychomotricité.

Une orientation vers une structure de prise en charge globale de type CAMSP doit être proposée pour que le suivi et la rééducation puissent être coordonnés et adaptés aux besoins de l'enfant.

Une allocation d'éducation pour enfant handicapé (AEEH) doit être demandée auprès de la MDPH pour permettre la prise en charge des séances de psychomotricité qui ne sont pas remboursées par la caisse d'assurance maladie, particulièrement si la prise en charge en CAMSP n'est pas immédiate et que les séances de rééducation se font en libéral.

- Retard de langage

L'atteinte du langage orale est quasi-constante dans le SMW et doit faire l'objet d'une rééducation orthophonique précoce après la réalisation d'un bilan ORL pour s'assurer de l'absence de facteur aggravant. Le recours à des moyens de communication alternative et augmentée doit être envisagé (CAA, PECS, Makaton, etc...).

- Scolarité

Le degré de retard psycho-moteur ou de déficience intellectuelle étant variable, la scolarisation de chaque patient est à adapter à ses capacités. Selon les potentiels de l'enfant, une inclusion en milieu ordinaire peut être envisagée. Pour ce faire, l'attribution d'une aide humaine de type accompagnant des élèves en situation de handicap (AESH) est souvent indispensable et doit être anticipée auprès de la MDPH.

Vers l'âge de 5 ans, afin d'aider à orienter la prise en charge tant sur le plan de la rééducation que sur le plan scolaire, une évaluation neuropsychologique peut être organisée. L'objectif étant d'évaluer l'ensemble des capacités cognitives.

Il peut être recommandé :

- Une poursuite de la scolarité en milieu ordinaire avec ajustement du temps de présence de l'AESH ;
- Une orientation vers une unité localisée pour l'inclusion scolaire (ULIS) ;
- Une orientation vers un institut médico-éducatif (IME) ;

Concernant le suivi et la prise en charge, il existe différentes structures de proximité en fonction des âges. En CAMSP, la prise en charge s'arrêtant à l'âge de 6 ans, un relais devra être pris par un SESSAD, un CMP, un CMPP ou une structure équivalente.

S'il est orienté vers un IME, la prise en charge rééducative y sera normalement dispensée.

Pour les patients ayant la possibilité de poursuivre une scolarité, une réévaluation régulière des besoins de rééducation et d'aménagements pédagogiques devra être faite pour lui permettre de progresser malgré ses difficultés. Une réorientation scolaire pourra être nécessaire si l'enfant se trouvait en trop grande difficulté.

Pour une majorité des enfants atteints de SMW, le niveau de DI est trop important pour permettre une scolarisation, une orientation en IME est souvent plus adaptée.

- **Epilepsie**

La survenue d'une épilepsie est fréquente dans le SMW et doit être explorée en milieu spécialisé (neuropédiatrie ou neurologie). Le traitement et le suivi doivent être mis en œuvre selon les recommandations de ces spécialistes en fonction du type de crise observé et des résultats des explorations complémentaires réalisées lors du bilan initial. Il n'existe pas de spécificité du traitement médicamenteux lorsqu'une épilepsie survient dans le cadre d'un SMW. De rares cas de traitement par l'implantation d'un stimulateur du nerf vague ont montré une utilité chez les patients traités.

Le développement d'une épilepsie ne semble pas en lien direct avec les malformations cérébrales pouvant être présentes.

En cas d'aggravation d'une épilepsie initialement stable sous traitement, il faut rechercher un facteur déclanchant : une douleur (constipation, douleur orthopédique, douleur dentaire), une infection (urinaire, otite...), un trouble du sommeil, etc... particulièrement si le patient est peu communicant ou s'il existe une mauvaise observance du traitement.

En cas de régression des aptitudes motrices, des facultés cognitives ou l'apparition de troubles du comportement chez un patient non connu pour être épileptique, la présence de phénomènes épileptiques doit être recherchée.

L'arrêt du traitement anti-épileptique à l'âge adulte peut être envisagé car des cas ont été rapportés sans reprise des crises.

- **Spasticité et raideur articulaire**

La spasticité et la raideur articulaire surviennent fréquemment chez les patients présentant une hypotonie et une mobilité réduite. Elles peuvent entraîner des douleurs, des difficultés à positionner le patient et une perte des acquisitions motrices. Une prise en charge préventive et une lutte contre ces complications doivent être mises en place (kinésithérapie, attelle). Le recours à des traitements myorelaxants ou à l'injection localisée de toxine botulique peut être nécessaire. Une consultation auprès d'un médecin de médecine physique et réadaptation ou d'un orthopédiste est à prévoir.

- **Troubles du comportement**

La présence ou l'apparition de troubles du comportement doit être évaluée à chaque visite afin d'en rechercher l'origine et tenter de les réduire.

- **Troubles du sommeil**

En cas de troubles du sommeil (retard à l'endormissement, réveils nocturnes) une consultation spécialisée dans un centre du sommeil peut être envisagée. La mise en place

de rituels d'endormissement et de traitements symptomatiques habituels peut s'avérer efficace.

#### **4.3.4 Prise en charge et suivi des anomalies génito-urinaires**

- Hypospadias et cryptorchidie

Le traitement et le suivi chirurgical ou médical de l'hypospadias et de la cryptorchidie ne diffèrent pas dans le SMW par rapport à ceux appliqués dans la population générale. Une consultation et un suivi en chirurgie viscérale/urologique et en endocrinologie devront être organisés.

- Reflux vésico-urétéral et hydronéphrose

Le traitement et le suivi chirurgical ou médical de ces symptômes ne diffèrent pas dans le SMW par rapport à ceux appliqués dans la population générale. Une consultation et un suivi en néphrologie et en chirurgie viscérale/urologique devront être organisés.

#### **4.3.5 Prise en charge et suivi des troubles de la croissance et de la puberté**

La croissance staturo-pondérale doit être suivie régulièrement, les poids, la taille et le périmètre crânien doivent être reportés sur les courbes de croissance du carnet de santé ou sur les courbes de croissance spécifiques pour le SMW (Annexe 3 et 4).

En cas de cassure de la courbe de croissance staturo-pondérale, un bilan peut être envisagé pour en rechercher la cause et la traiter.

#### **4.3.6 Prise en charge et suivi des troubles sensoriels**

- Suivi ophtalmologique

Le strabisme, les troubles de réfractations et des malformations oculaires (microphthalmie, colobome, cataracte, etc...) sont à rechercher lors d'exams ophtalmologiques systématiques et leur correction n'est pas spécifique au SMW.

- Suivi ORL

L'hypoacousie et les otites moyennes chroniques sont à rechercher lors de consultations ORL systématiques et leur traitement n'est pas spécifique au SMW.

#### **4.3.7 Prise en charge et suivi orthopédique/ostéo-articulaire**

- Pied bot congénital, contractures articulaires, genu valgum

La correction des malformations articulaires chez les patients atteints de SMW doit être faite par un orthopédiste habitué à la prise en charge des enfants qui présenteront un retard de marche.

- Scoliose

La statique rachidienne doit être examinée à chaque visite médicale. Le traitement ne diffère pas de celui de la population générale en tenant compte de la réduction de mobilité du patient.

- Risque de fractures

L'apport calcique dans l'alimentation du patient doit être régulier et suffisant. Une supplémentation en vitamine D peut être nécessaire en cas de carence et une activité physique régulière doit être pratiquée pour assurer une densité osseuse suffisante.

### 4.3.8 Prise en charge et suivi stomatologique

Comme pour tous les enfants, un brossage des dents est à réaliser dès l'éruption des 1<sup>ères</sup> dents.

Un suivi bucco-dentaire doit être mis en place de façon systématique à la recherche d'anomalies dentaires (encombrement dentaire, mauvaise implantation dentaire) et de l'apparition de caries.

La prise en charge peut être réalisée de façon standard mais, selon le degré de coopération et d'anxiété du patient, certains soins devront être réalisés sous sédation consciente de type MEOPA (mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote) dans un cabinet dentaire habilité ou en centre hospitalier.

### 4.3.9 Autre

- Asplénie et déficit immunitaire

Le programme vaccinal doit être appliqué selon le même calendrier que pour les autres enfants et comporter une protection vaccinale contre le pneumocoque en cas d'asplénie.

En cas d'infections récurrentes et de déficit immunitaire dépisté lors du bilan initial, une antibiophylaxie peut être envisagée.

- Risque anesthésique

Il n'existe pas de risque anesthésique mais des difficultés d'intubation et des difficultés au sevrage du support ventilatoire ont été rapportés.

## 4.4 Rythme et contenu des consultations

Professionnels	0-2 ans	Durant l'enfance	A l'âge adulte
<b>Pédiatre puis Médecin généraliste</b>	Examen clinique systématique (mensuel jusqu'à 6 mois puis à 9, 12, 18 et 24 mois) - courbes de croissance - surveillance du transit, de l'alimentation, du sommeil - programme vaccinal - évaluation du développement posturo-moteur	Examen clinique systématique annuel - courbes de croissance - dépistage de scoliose - surveillance du transit, de l'alimentation, du sommeil - programme vaccinal - évaluation du développement psycho-moteur	Examen clinique complet annuel - surveillance du transit, de l'alimentation, du sommeil
<b>Génétiicien</b>	Coordination du suivi multidisciplinaire annuel puis tous les 2 à 3 ans - examen clinique complet - recherche des complications spécifiques liées à la pathologie - prescription des examens complémentaires pour compléter le bilan initial si nécessaire - identification des référents - information de la famille de l'éventuelle évolution des connaissances - conseil génétique aux parents		Aide à la coordination du suivi - examen clinique complet - identification des référents - information de la famille de l'éventuelle évolution des connaissances - conseil génétique
<b>Neuropédiatre Neurologue</b>	Rythme des consultations en fonction des symptômes - suivi du développement psycho-moteur - prescription et adaptation de la rééducation - recherche et traitement	Rythme des consultations en fonction des symptômes - suivi du neurodéveloppement, de la scolarité - adaptation de la rééducation - aide à l'aménagement de la scolarité - recherche et traitement de	Rythme des consultations en fonction des symptômes - dépistage des complications neurologiques (spasticité, enraidissement...)



	de l'épilepsie	l'épilepsie	- recherche et traitement de'une l'épilepsie
<b>Cardiologue Chirurgien cardiaque</b>	Si cardiopathie - suivi au rythme décidé par le cardiologue - chirurgie et suivi post-chirurgical Si pas de symptôme - consultation et échographie cardiaque au moment du diagnostic		Si cardiopathie ou antécédent de chirurgie cardiaque, suivi au rythme décidé par le cardiologue Si pas de cardiopathie lors du bilan initial, pas de suivi systématique
<b>Gastro-entérologue Chirurgien digestif</b>	Si maladie de Hirschsprung, sténose du pylore ou autre symptôme digestif - chirurgie et suivi selon les recommandations du chirurgien et gastro-entérologue	Suivi post chirurgical si nécessaire  En l'absence d'antécédent de chirurgie digestive, consultation si besoin en fonction des symptômes	Si besoin
<b>Ophthalmologue</b>	Examen systématique - en période néonatale - à 9 mois	Examen systématique - à 2 ans 1/2 - à 6 ans	Si besoin
<b>ORL</b>	Examen systématique au diagnostic puis si besoin - dépistage et traitement des otites - audiogramme ou PEA		Si besoin
<b>Dentiste</b>	Surveillance de l'éruption dentaire	Examen systématique annuel	Examen systématique
<b>Néphrologue Orthopédiste Endocrinologue Immunologue Autres</b>	Si besoin	Si besoin	Si besoin

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

L'éducation thérapeutique s'adresse aux parents d'un enfant mais aussi au patient lui-même lorsqu'il devient adulte ou lorsqu'un certain degré d'autonomie est acquis.

L'éducation thérapeutique débute au moment de l'annonce du diagnostic. Les parents de la personne atteinte doivent intégrer les informations données concernant le diagnostic, les conséquences médicales possibles chez la personne atteinte, la planification de la prise en charge et les répercussions sur le conseil génétique pour chaque personne de la famille.

Une attention particulière sera apportée à l'importance d'un suivi par une équipe multidisciplinaire et pluriprofessionnelle adaptée, notamment en fonction de l'âge du patient.

Les objectifs de l'éducation thérapeutique sont d'aider la famille à :

- Comprendre la maladie ;
- Comprendre les traitements, leurs effets indésirables éventuels et les précautions à prendre ;
- Savoir agir et réagir au quotidien face à des situations particulières, notamment la gestion des crises d'épilepsie, des situations d'inconfort ou face à une constipation chronique.
- Eviter certaines complications ;
- Maîtriser les gestes techniques (alimentation et éducation nutritionnelle, gestion des crises d'épilepsie, hygiène dentaire et autres) liés à la prise en charge de la maladie.

Ces actions d'éducation thérapeutique requièrent le concours de différents professionnels de santé, qui peuvent intervenir au moyen d'actes individuels auprès du patient/de sa famille ou par une éducation de groupe.

## 4.6 Recours aux associations de patients

Un contact avec les associations de patients doit être systématiquement proposé à la famille. La décision d'entrer en relation avec une association reste le choix de la famille ou du patient.

Les associations sont des partenaires incontournables des centres de référence ou de compétence. Elles 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, peuvent donner des conseils pratiques pour aider les personnes dans leur vie quotidienne. Les associations travaillent en collaboration avec les centres de référence et de compétence, tout particulièrement dans le cadre des filières de santé AnDDI-Rares et DéfiScience (voir la liste des associations qui peuvent être impliquées dans l'aide aux familles et dans les coopérations avec les professionnels et les centres de prise en charge).

Lors de la rédaction de ce PNDS, il n'existe pas d'association française du SMW mais un groupe Facebook (<https://www.facebook.com/mowatwilsonfrance/>), créé en 2014 et regroupant quelques familles, permet aux parents d'enfant atteint de SMW d'échanger leur vécu de la maladie. Ce groupe est rattaché à l'association américaine du syndrome de Mowat-Wilson (<https://mowat-wilson.org>)



## Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Dr Yline CAPRI, Centre de Référence « Anomalie du développement et syndromes malformatifs » d'Ile de France (coordonnées du CR/CC), sous la direction du Pr Alain VERLOES, coordonnateur du Centre de Référence.

Ce travail a été soutenu par Anne HUGON, Cheffe de projets ERN ITHACA et CRMR AnDDI-Rares Ile de France, Département de Génétique Hôpital Robert Debré, Paris.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

### Rédacteurs

- D<sup>r</sup> Yline CAPRI, pédiatre généticienne, Département de Génétique Hôpital Robert Debré et CRMR Anomalies de développement-Ile de France, Paris.
- P<sup>r</sup> Alain VERLOES, généticien, Département de Génétique Hôpital Robert Debré et CRMR Anomalies de développement-Ile de France, Paris.

### Groupe de travail multidisciplinaire

- D<sup>r</sup> Irina GUIRGEA, généticienne moléculaire, Hôpital Armand Trousseau, Paris,
- P<sup>r</sup> Arnaud BONNARD, chirurgien viscérale pédiatrique, Hôpital Robert Debré, Paris,
- D<sup>r</sup> Cherine BENZOUID, Cardiopédiatrie, Hôpital Robert Debré, Paris
- D<sup>r</sup> Laetitia LAMBERT, généticienne, Service de génétique médicale et CRMR Anomalies de développement-Est, Nancy
- Dr Alexandra AFENJAR, généticienne neuropédiatre, Hôpital Trousseau et CRMR Déficiences intellectuelles de causes rares, Paris
- Dr Camille DESPRAIRIES, neuropédiatre, Département de génétique, Hôpital Robert Debré, Paris
- Mme Faustine AGEORGES, neuropsychologue, Hôpital Robert Debré, Paris

### Bibliographie

- Dr Diana BOLCA, Département de Génétique Hôpital Robert Debré

### Groupe de relecture

- Pr Laurence OLIVIER-FAIVRE, généticienne, Hôpital d'Enfants et CRMR Anomalies du développement-Est, Dijon.
- Dr Marie VINCENT, généticienne, CHU de Nantes et CRMR Anomalies du développement-Ouest, Nantes.
- Pr Didier LACOMBE, généticien, CHU de Bordeaux, INSERM U1211 et CRMR Anomalies du développement-Sud-Ouest-Occitanie-Réunion, Bordeaux.
- Pr Patrick EDERY, généticien, Hôpital Femme-Mère-Enfant et CRMR Anomalies du développement-Sud-Est, Bron.
- Dr Annick TOUTAIN, généticienne, Hôpital Bretonneau et CRMR Anomalies du développement-Ouest, Tours.
- Dr Sandra WHALEN, généticienne, Hôpital Armand Trousseau et CRMR Anomalie du développement-IdF, Paris.
- Dr Sabine SIGAUDY, généticienne, Hôpital La Timone et CRMR Anomalies du développement-Sud Est, Marseille.
- Dr Juliette PIARD, généticienne, CHU de Besançon et CRMR Anomalies du développement-Est, Besançon.
- Dr Elise SCHAEFER, généticienne, Institut de Génétique médicale d'Alsace et CRMR Anomalies du développement-Est, Strasbourg.
- Dr Jamal GHOU MID, généticien, Hôpital Jeanne de Flandre et CRMR Anomalie du développement-Inter région Nord Ouest, Lille.

- Pr Sylvie ODENT, généticienne, Hôpital Sud et CRMR Anomalies du développement-Ouest, Rennes.
- Dr Christine FRANCANNET, généticienne, Hôpital Estain et CRMR Anomalies du développement-Sud-Est, Clermont Ferrand.
- Dr Marjolaine WILLEMS, généticienne, Hôpital Armand de Villeneuve et CRMR Anomalie de développement-Sud Ouest-Occitanie-Réunion, Montpellier.
- Dr Alice GOLDENBERG, généticienne, Unité de génétique Médicale et CRMR Anomalie du développement-Inter région-Nord Ouest, Rouen.
- Pr Dominique BONNEAU, CHU Angers et CRMR Anomalies du développement-Ouest, Angers.
- Dr Marion GERARD, généticienne, CHU de Caen et CRMR Anomalies du développement-Inter région-Nord Ouest, Caen.
- Pr Julien THEVENON, généticien, Hôpital Couple enfant et CRMR Anomalies du développement-Sud Est, Grenoble.
- Pr Jeanne AMIEL, généticienne, Hôpital Necker-Enfants malades et CRMR anomalies du développement-IdF, Paris.
- Pr Brigitte GILBERT, généticienne, CHU Poitier et CRMR Anomalies du développement-Sud Ouest-Occitanie-Réunion, Poitier.

### **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 2. Coordonnées des centres de référence, de compétence**

**Centre de référence et de compétence pour les anomalies du développement et les syndromes malformatifs–Filière de santé AnDDI-Rares**

**CRMR Anomalies du développement et syndromes malformatifs – Ile de France** (Coordonnateur Pr Alain VERLOES)

### **CRMR coordonnateur**

- APHP Robert Debré, Pr Alain VERLOES, Département de Génétique, GHU Paris-Nord - Hôpital Robert Debré, 37 bd SERURIER, 75019 PARIS - Tel 01 40 03 53 42

### **CRMR constitutifs – secteur génétique médicale**

- 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 – A. 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

### **CRMR constitutifs – secteur anomalies des membres (CEREFAM)**

- Hôpitaux de Saint-Maurice, Dr Nathaly QUINTERO-PRIGENT, Service Rééducation Orthopédique de l'Enfant, Pôle Soins de Suite et Réadaptation Enfants Hôpitaux de Saint-Maurice, 14 Rue du Val d'Osne 94415 SAINT-MAURICE, Tel 01 43 96 63 50
- APHP Trousseau, Pr Franck FITOUSSI, Service de Génétique et d'Embryologie Médicale, CHU Paris Est - Hôpital d'Enfants Armand-Trousseau, 26 Avenue du Docteur Arnold Netter 75571 PARIS, Tel 01 44 73 67 27

### **CCMR– secteur génétique médicale**

- APHP R Poincaré: Pr 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: Pr 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: Pr Benoit FUNALOT, Unité de génétique clinique, Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, 40 Avenue de Verdun, 94010 CRÉTEIL, Tel 01 45 17 55 77

### **CCMR secteur anomalies des membres (CEREFAM)**

- APHP Necker : Pr Stéphanie PANNIER, Service d'Orthopédie Pédiatrique, CHU Paris - Hôpital Necker-Enfants Malades, 149 Rue de Sèvres 75743 PARIS, Tel 01 44 49 51 53
- APHP Robert Debré : Pr Brice ILHARREBORDE, Service de Chirurgie infantile à orientation orthopédique, Hôpital Robert Debré 37 Boulevard Sérurier 75019 PARIS, Tel 01 86 46 82 16

- Institut Robert Merle d'Aubigne : Dr Florence GUILLOU, Service d'Hôpital de Jour, Institut Robert Merle d'Aubigne, 2 Rue Emilion Michaud et Lucien Rabeux 94460 VALENTON, Tel 01 45 10 80 80
- CHU d'Amiens : Dr Céline KLEIN, Service d'Orthopédie Pédiatrique, CHU Amiens-Picardie - Site Sud Avenue René Laënnec - Salouël - D408 80054 AMIENS, Tel 03 22 08 75 80
- CHU de Brest : Dr Laetitia HOUX, Service de Médecine Physique et Réadaptation, CHRU Brest Site Hôpital Morvan 5 Avenue Maréchal Foch 29200 BREST, Tel 02 98 22 34 77
- CHU de Marseille : Dr Franck LAUNAY, Chirurgie Orthopédique et Pédiatrique, Hôpital de la Timone - Hôpital Nord Chemin des Bourrely 13015 MARSEILLE, Tel 04 91 96 86 33
- CHU de Lyon : Dr Marie-Doriane MORARD, Service de Médecine Physique et Réadaptation Pédiatriques, Hôpital Femme Mère Enfant 59 Boulevard Pinel 69677 BRON, Tel 04 72 12 95 04
- CHU de Nancy : Dr Pierre JOURNEAU, Service d'Orthopédie, CHRU Nancy - Hôpitaux de Brabois Rue Du Morvan 54500 VANDOEUVRE LES NANCY, Tel 03 83 85 85 85
- CHU de Saint-Etienne : Pr Vincent GAUTHERON, Service de Médecine Physique et Réadaptation Pôle Couple Mère-Enfant CHU de Saint-Etienne - Hôpital Nord, Avenue Albert Raimond 42270 SAINT-PRIEZ-EN-JAREZ, Tel 04 77 82 87 29
- CHU de Tours : Dr Benoit DE COURTIVRON, Service d'Orthopédie et de Traumatologie, CHU de Tours, 49 Boulevard Beranger 37000 TOURS, Tel 02 47 47 38 22
- CHU de Toulouse : Pr Jérôme SALES DE GAUZY, Pédiatrie - Chirurgie Orthopédique, Traumatologie et Plastique, CHU de Toulouse - Hôpital des Enfants 330 Avenue de Grande Bretagne 31059 TOULOUSE, Tel 05 34 55 85 26
- CHU de Lille : Dr Alice TAQUET, Service de Médecine Physique et Réadaptation, CHRU de Lille - Hôpital Jeanne de Flandre, 2 Avenue Oscar Lambret 59000 LILLE, Tel 03 20 44 59 62

## **CRMR Anomalies du développement et syndromes malformatif – Région Sud-Ouest Occitanie Réunion** (Coordonnateur Pr Didier LACOMBE):

### **CRMR coordonnateur:**

- CHU de Bordeaux, Pr Didier 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

### **CCMR**

- 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 NIMES CEDEX 9, Tel 04 66 68 41 60

## **CRMR Anomalies du développement et syndromes malformatif – Inter-région Nord-Ouest** (Coordonnateur Pr Florence PETIT)

### **CRMR coordonnateur**

- CHRU de Lille, Pr Florence PETIT, 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 constitutifs**

- 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, Pr Nicolas GRUCHY, 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, Unité de Génétique Clinique, CHU Rouen, Tel 02 32 88 87 47
- CCMR
- 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

## **CRMR Anomalies du développement et syndromes malformatif – Région Ouest** (Coordonnateur Pr Sylvie ODENT):

### **CRMR coordonnateur**

- CHU de Rennes, Pr Sylvie ODENT, 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

### **CCMR**

- 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

## **CRMR Anomalies du développement et syndromes malformatif – Région Est** (Coordonnateur Pr Laurence FAIVRE):

### **CRMR coordonnateur**

- CHU de Dijon, Pr Laurence FAIVRE, Centre de Génétique - Hôpital d'enfants, 14 Rue Paul Gaffarel 21000 DIJON CEDEX, Tel 03 80 29 53 13

### **CRMR constitutifs**

- CHU Nancy, Dr Laëtitia 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

### **CCMR**

- CHU Besançon: Dr Juliette PIARD, 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

## **CRMR Anomalies du développement et syndromes malformatif – Région Sud-Est** (Coordonnateur Pr Patrick EDERY):

### **CRMR coordonnateur**

- CHU de LYON, Pr Patrick EDERY, 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 FRANCANNET, 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

### **CCMR**

- 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



### **Autres centres de référence compétents**

- **Centres de référence pour la déficience intellectuelle filière DéfiScience :**  
<https://www.defiscience.fr/filiere/cartographie/>
- **Centres de référence pour les troubles du langage et de l'apprentissage (CRTLA)**

### Filière de santé Maladies rares

#### **Filière AnDDI-Rares**

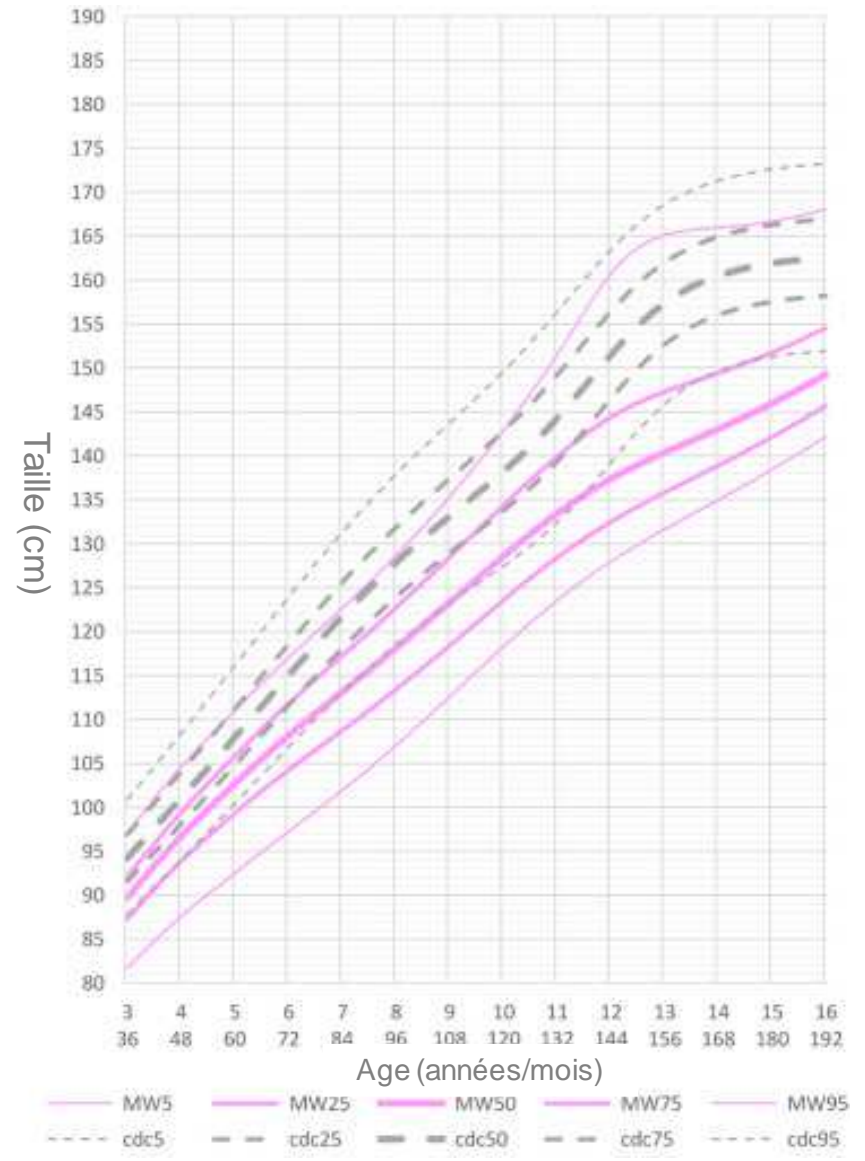
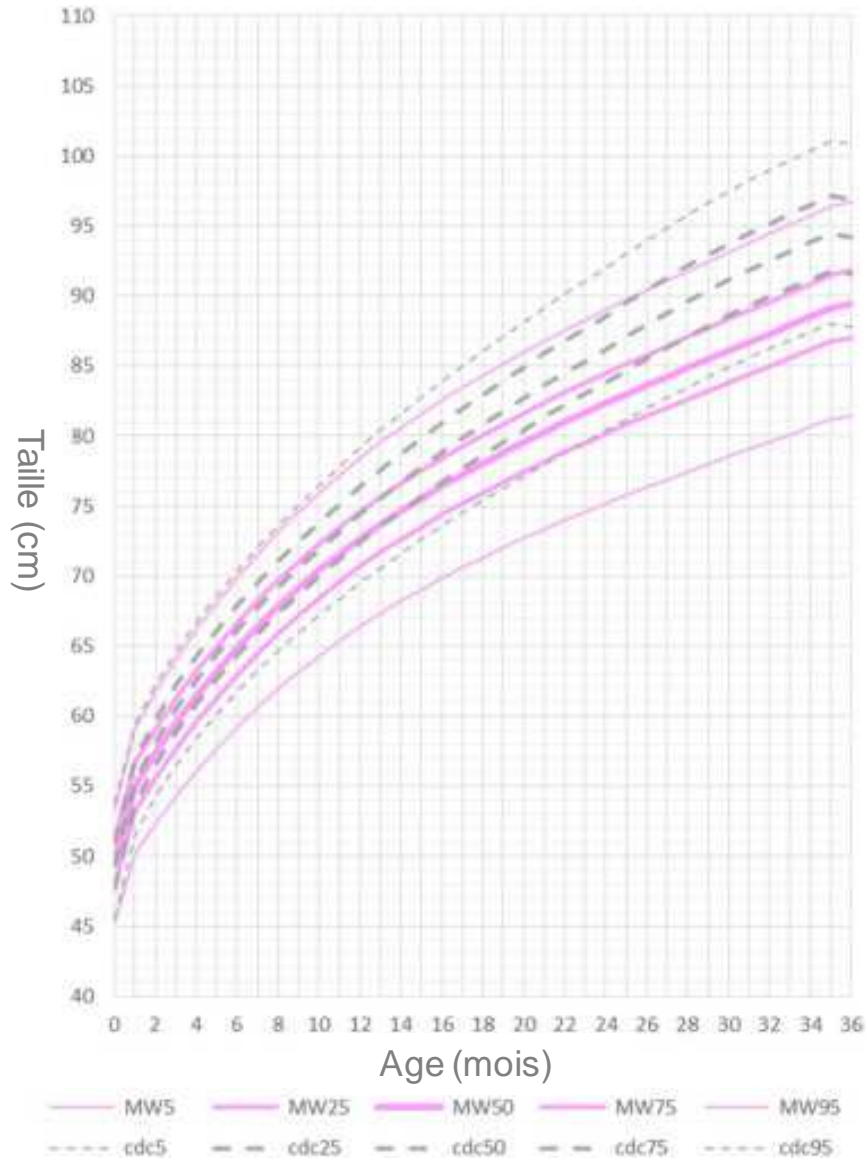
Site de la filière de santé «anomalies du développement et syndromes malformatifs» :  
<http://anddi-rares.org/annuaire/centres-de-reference-et-de-competences.html>

#### **Filière DéfiScience**

Site de la filière de santé «maladies rares du développement cérébral et déficience intellectuelle»:  
<https://www.defiscience.fr/filiere/>

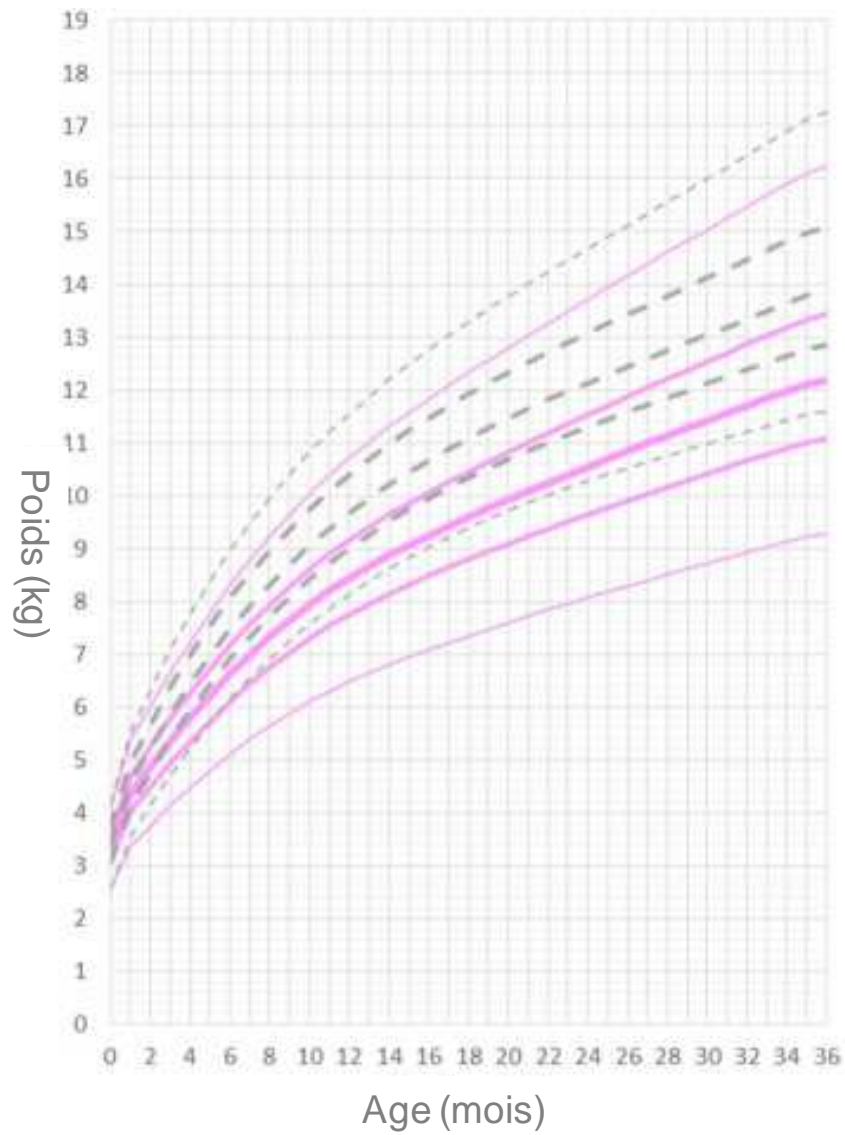
### Annexe 3. Courbes de croissance du Syndrome Mowat-Wilson pour les filles

Ivanovski, I., Djuric, O., Broccoli, S. et al. Mowat-Wilson syndrome: growth charts. *Orphanet J Rare Dis* 15, 151 (2020).

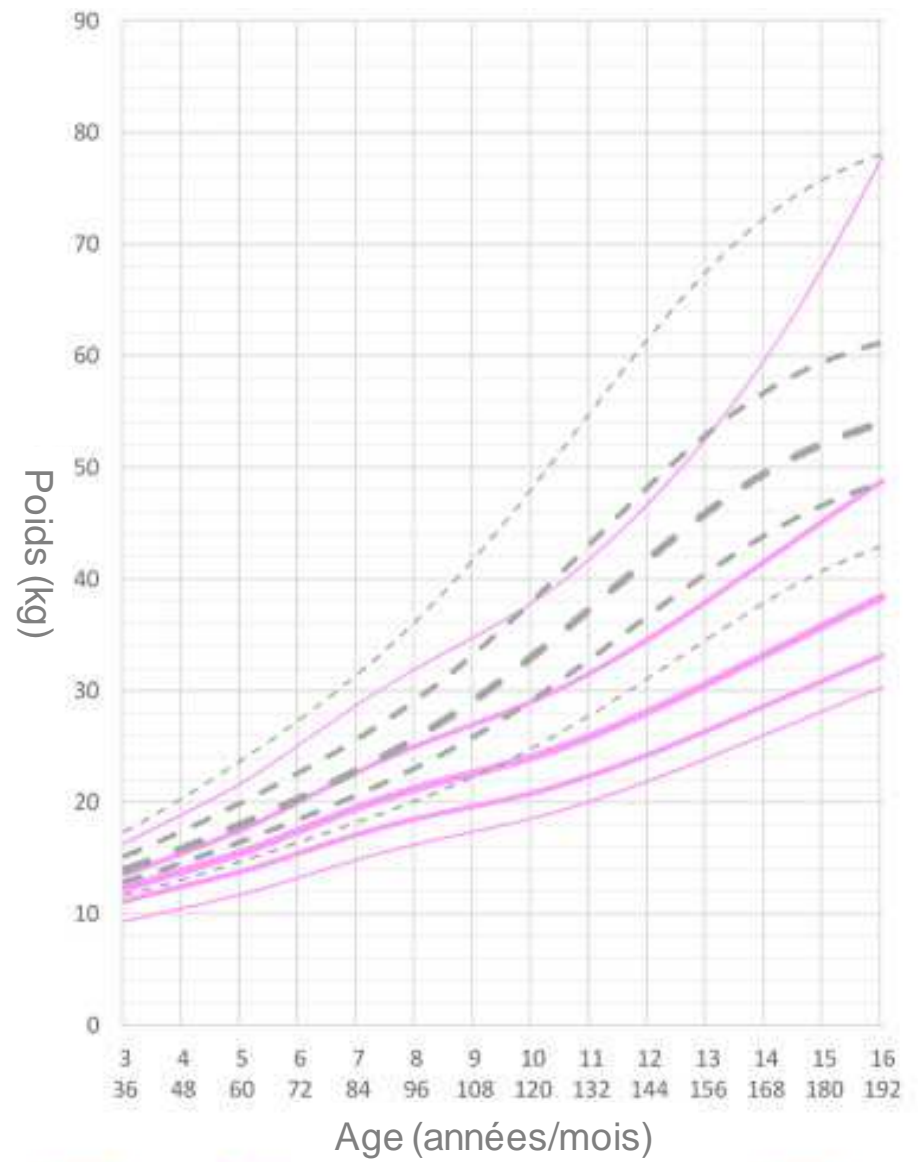




PNDS Syndrome de Mowat-Wilson

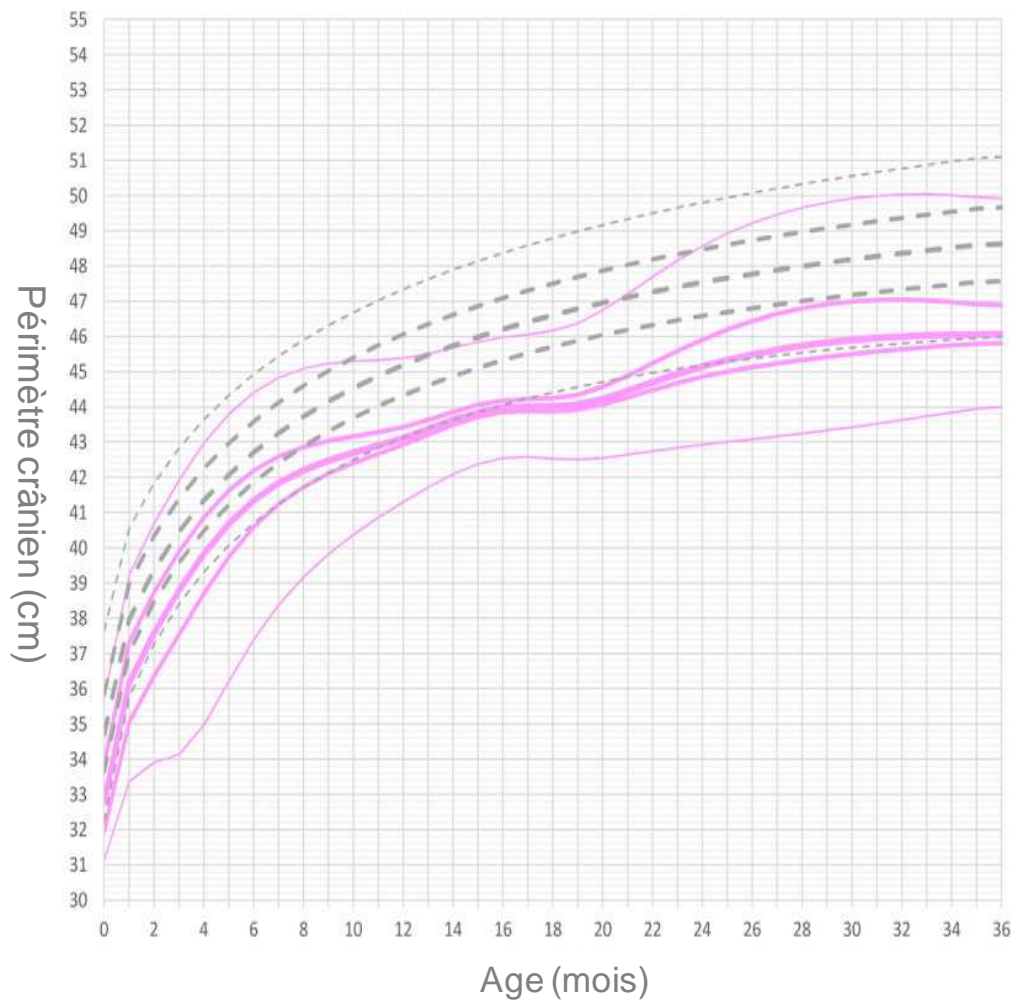


— MW5 — MW25 — MW50 — MW75 — MW95  
 - - - cdc5 - - - cdc25 - - - cdc50 - - - cdc75 - - - cdc95

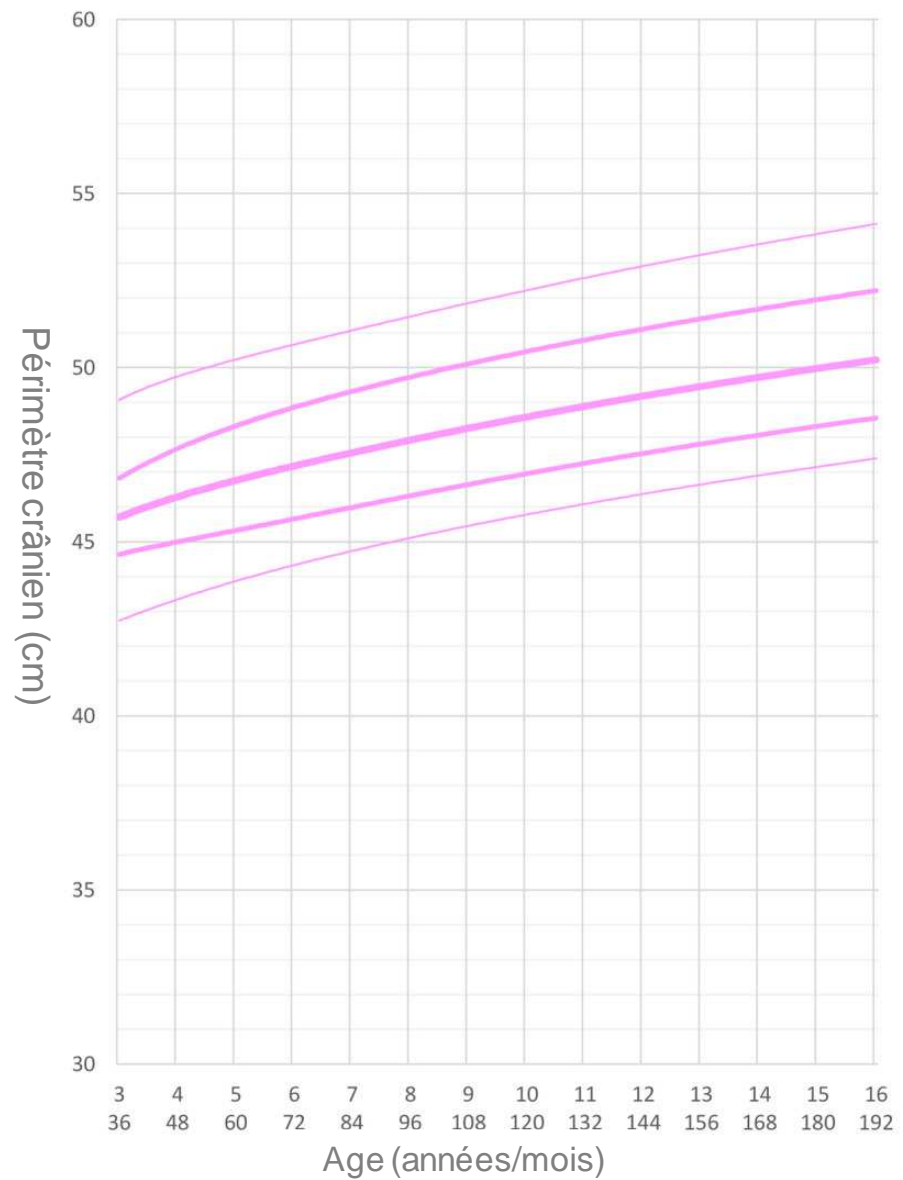


— MW5 — MW25 — MW50 — MW75 — MW95  
 - - - cdc5 - - - cdc25 - - - cdc50 - - - cdc75 - - - cdc95

PNDS Syndrome de Mowat-Wilson



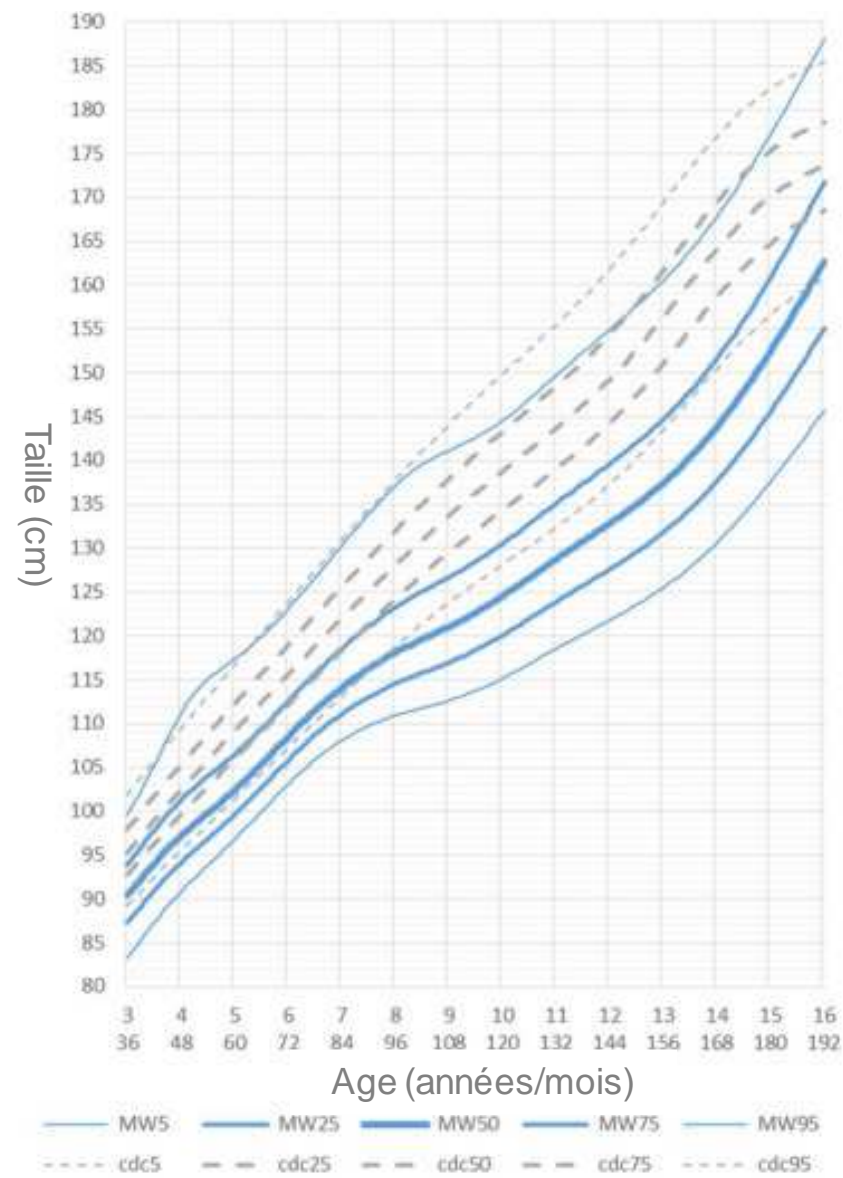
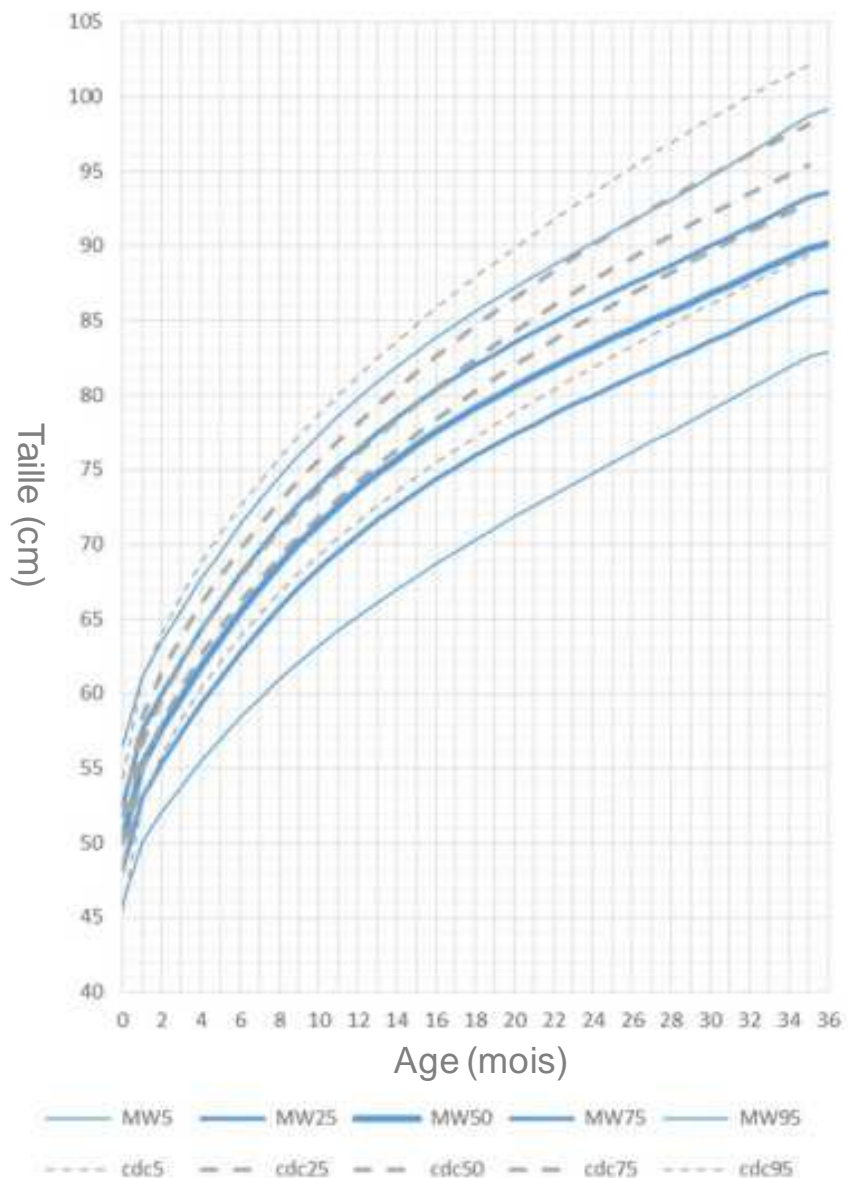
— MW5    — MW25    — MW50    — MW75    — MW95  
 - - - cdc5    - - - cdc25    - - - cdc50    - - - cdc75    - - - cdc95



— MW5    — MW25    — MW50    — MW75    — MW95

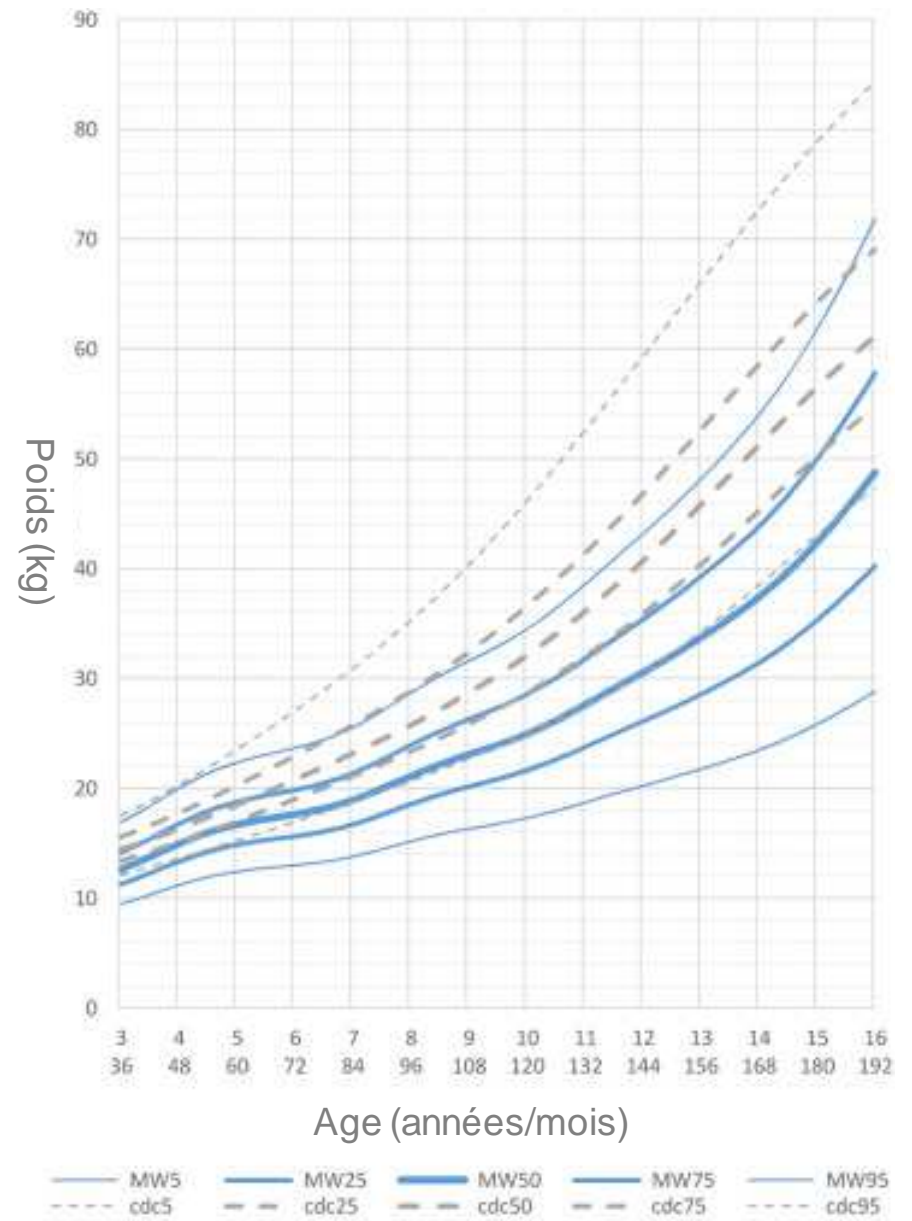
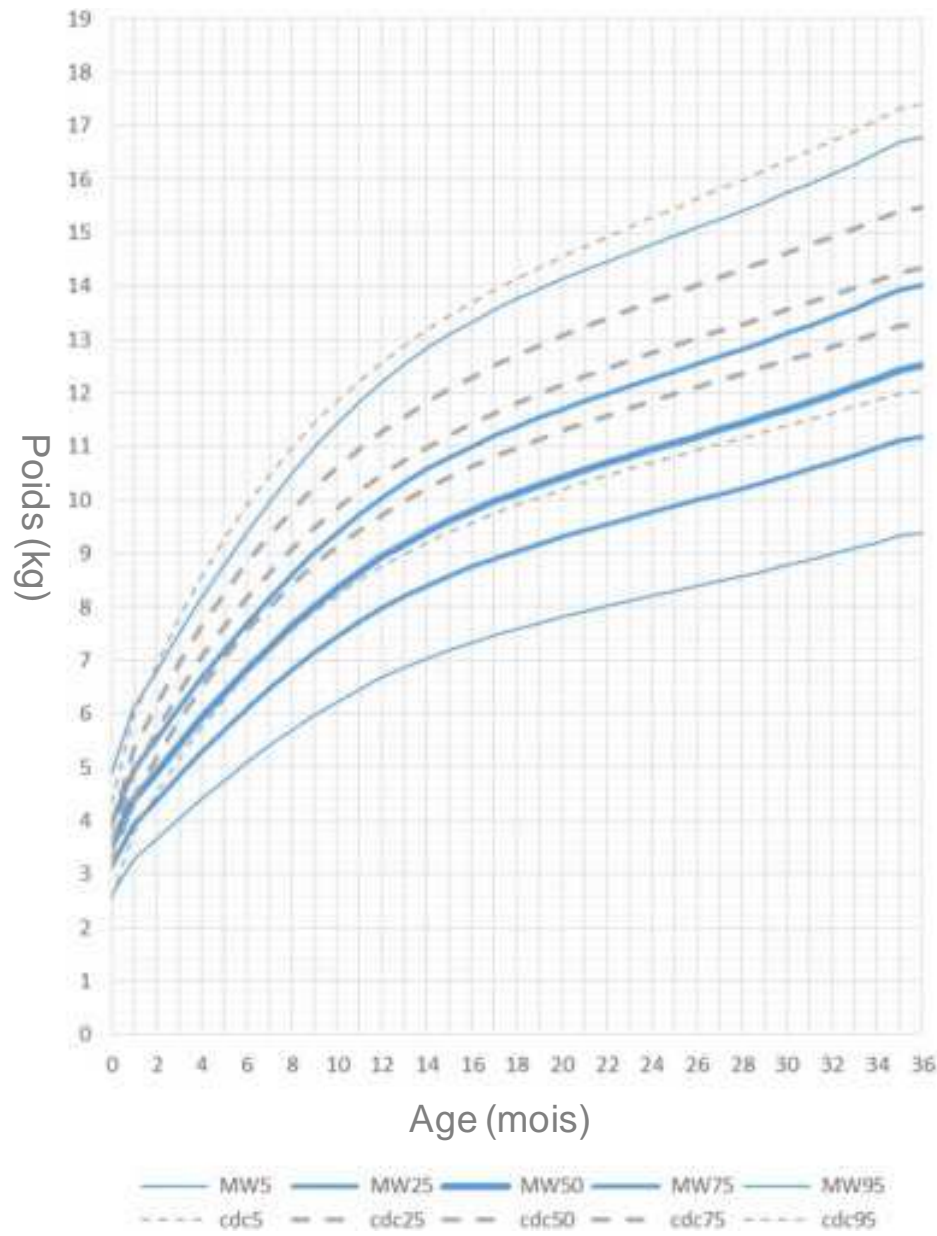
## Annexe 4. Courbes de croissance du Syndrome Mowat-Wilson pour les garçons

Ivanovski, I., Djuric, O., Broccoli, S. et al. Mowat-Wilson syndrome: growth charts. *Orphanet J Rare Dis* 15, 151 (2020).

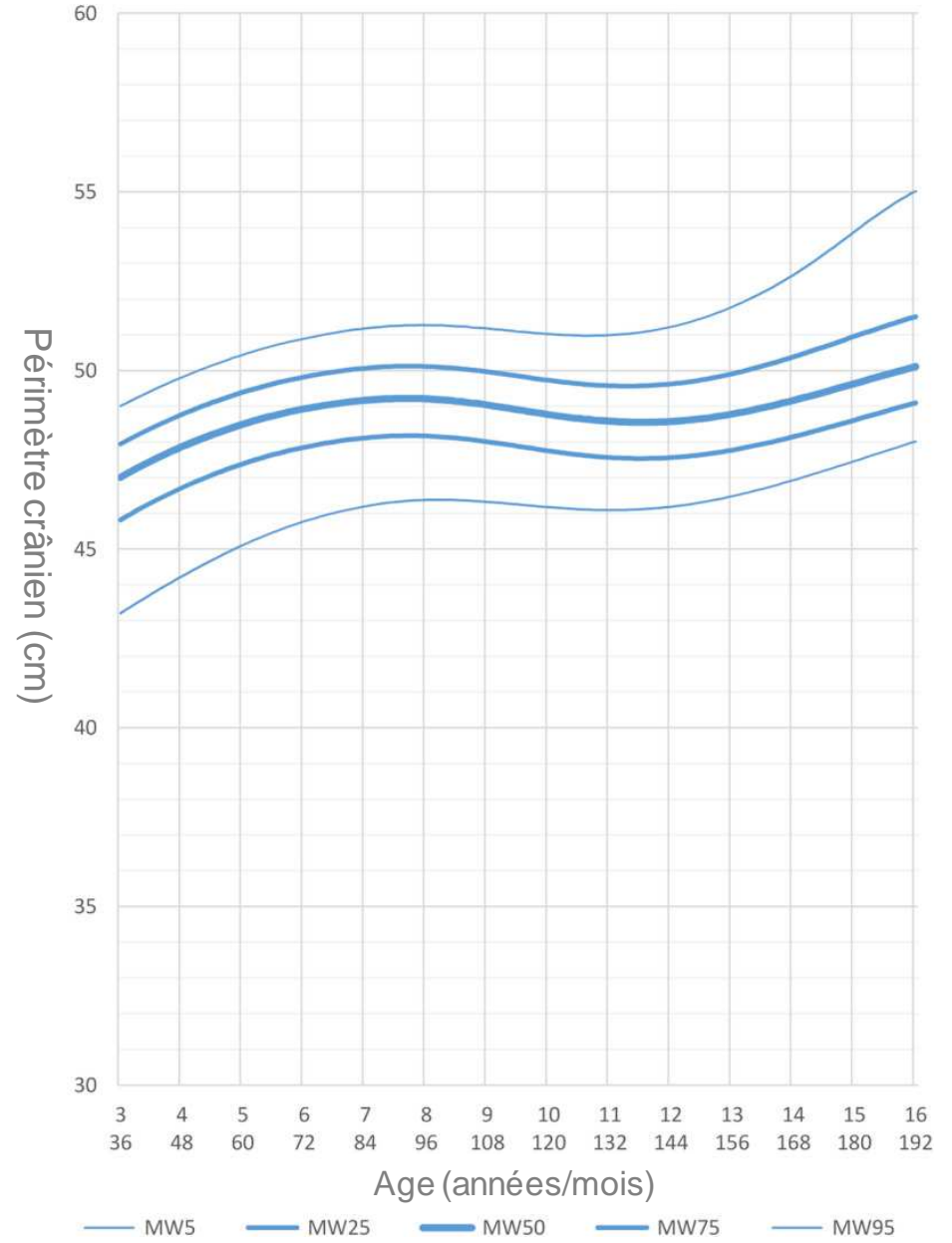
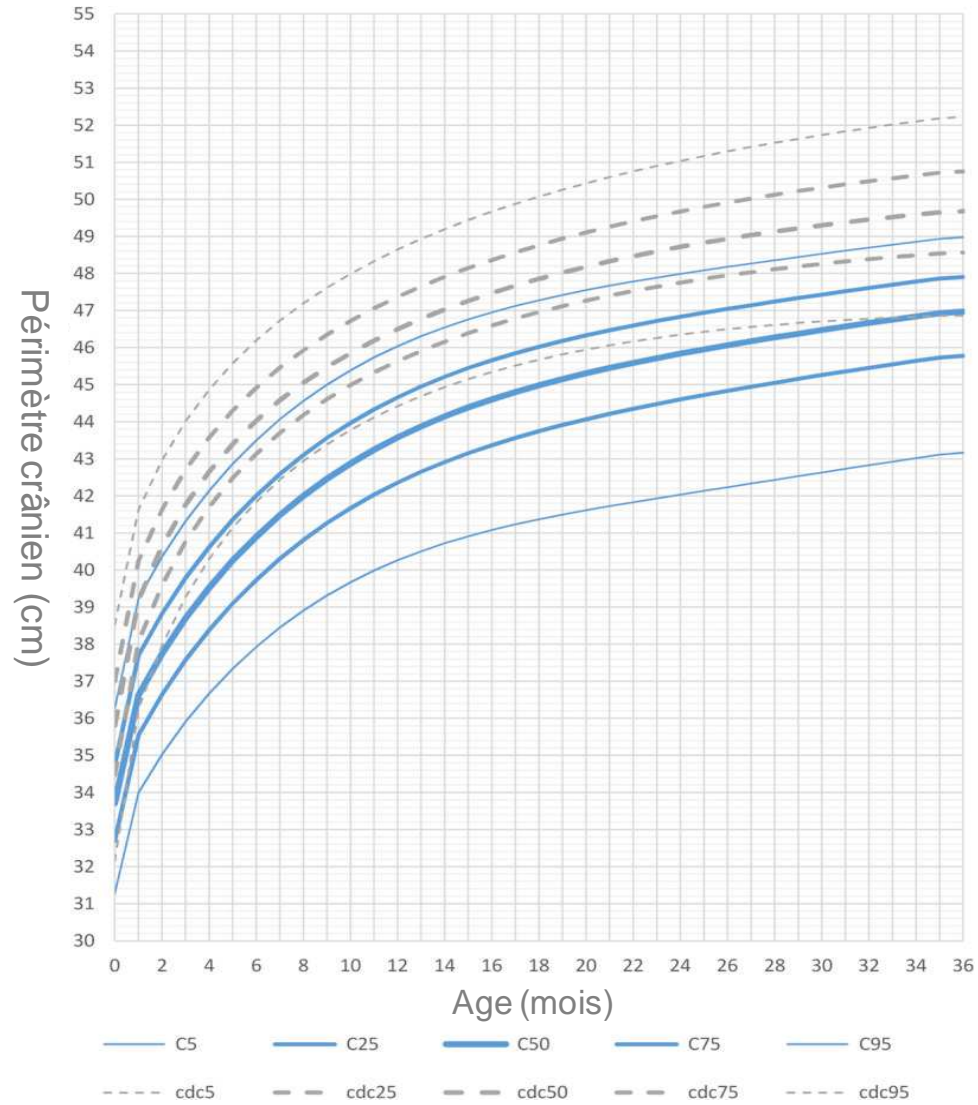




PNDS Syndrome de Mowat-Wilson



PNDS Syndrome de Mowat-Wilson



## Annexe 5. Résumé du rythme et contenu des consultations de suivi

Professionnels	0-2 ans	Durant l'enfance	A l'âge adulte
<b>Pédiatre puis Médecin généraliste</b>	Examen clinique systématique (mensuel jusqu'à 6 mois puis à 9, 12, 18 et 24 mois) - courbes de croissance - surveillance du transit, de l'alimentation, du sommeil - programme vaccinal - évaluation du développement posturo-moteur	Examen clinique systématique annuel - courbes de croissance - dépistage de scoliose - surveillance du transit, de l'alimentation, du sommeil - programme vaccinal - évaluation du développement psycho-moteur	Examen clinique complet annuel - surveillance du transit, de l'alimentation, du sommeil
<b>Généticien</b>	Coordination du suivi multidisciplinaire annuel puis tous les 2 à 3 ans - examen clinique complet - recherche des complications spécifiques liées à la pathologie - prescription des examens complémentaires pour compléter le bilan initial si nécessaire - identification des référents - information de la famille de l'éventuelle évolution des connaissances - conseil génétique aux parents		Aide à la coordination du suivi - examen clinique complet - identification des référents - information de la famille de l'éventuelle évolution des connaissances - conseil génétique
<b>Neuropédiatre Neurologue</b>	Rythme des consultations en fonction des symptômes - suivi du développement psycho-moteur - prescription et adaptation de la rééducation - recherche et traitement de l'épilepsie	Rythme des consultations en fonction des symptômes - suivi du neurodéveloppement, de la scolarité - adaptation de la rééducation - aide à l'aménagement de la scolarité - recherche et traitement de l'épilepsie	Rythme des consultations en fonction des symptômes - dépistage des complications neurologiques (spasticité, enraidissement...) - recherche et traitement de l'épilepsie
<b>Cardiologue Chirurgien cardiaque</b>	Si cardiopathie - suivi au rythme décidé par le cardiologue - chirurgie et suivi post-chirurgical Si pas de symptôme - consultation et échographie cardiaque au moment du diagnostic		Si cardiopathie ou antécédant de chirurgie cardiaque, suivi au rythme décidé par le cardiologue Si pas de cardiopathie lors du bilan initial, pas de suivi systématique
<b>Gastro-entérologue Chirurgien digestif</b>	Si maladie de Hirschsprung, sténose du pylore ou autre symptôme digestif - chirurgie et suivi selon les recommandations du chirurgien et gastro-entérologue	Suivi post chirurgical si nécessaire  En l'absence d'antécédant de chirurgie digestive, consultation si besoin en fonction des symptômes	Si besoin

PNDS Syndrome de Mowat-Wilson

<b>Ophthalmologue</b>	Examens systématiques - en période néonatale - à 9 mois	Examen systématique - à 2 ans 1/2 - à 6 ans	Si besoin
<b>ORL</b>	Examen systématique au diagnostic puis si besoin - dépistage et traitement des otites - audiogramme ou PEA		Si besoin
<b>Dentiste</b>	Surveillance de l'éruption dentaire	Examen systématique	Examen systématique
<b>Néphrologue Orthopédiste Endocrinologue Immunologue Autres</b>	Si besoin	Si besoin	Si besoin

## Références bibliographiques (cf Argumentaire)

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