

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Syndrome de Kleefstra

Hôpital Robert DEBRE

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

Filière de Santé AnDDI-Rares

Texte du PNDS

Septembre 2021

Coordonnateurs : Dr Laurence PERRIN-SABOURIN
Pr Alain VERLOES

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS	4
INFORMATIONS UTILES	6
1 INTRODUCTION	7
1.1. LE SYNDROME DE KLEEFSTRA	7
1.2. CARACTERISTIQUES PHYSIQUES	8
1.2.1. PARTICULARITES MORPHOLOGIQUES	8
1.2.2. MALFORMATIONS CARDIAQUES	8
1.2.3. MALFORMATIONS GENITO-URINAIRES ET DIGESTIVES	8
1.2.4. MALFORMATIONS CEREBRALES	9
1.3. DEFICIT COGNITIF ET TROUBLES DU COMPORTEMENT	9
1.4. PATHOLOGIES ASSOCIEES	10
1.4.1. EVOLUTION STATUROPONDERALE & OBESITE	10
1.4.2. ENDOCRINOLOGIE	10
1.4.3. COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES	10
1.4.3.1. CONVULSIONS/EPILEPSIE	10
1.4.3.2. REGRESSION PSYCHOMOTRICE	10
1.4.4. PATHOLOGIES GASTRO-INTESTINALES	11
1.4.5. COMPLICATIONS ORTHOPEDIQUES.....	11
1.4.6. ANOMALIES OPHTALMOLOGIQUES.....	11
1.4.7. ANOMALIES ORL	11
1.4.8. ANOMALIES PULMONAIRES.....	12
1.4.9. PATHOLOGIES IMMUNITAIRES	12
1.4.10. ANOMALIES BUCCODENTAIRES.....	12
1.4.11. DERMATOLOGIE	12
1.5. RELATIONS GENOTYPE-PHENOTYPE	12
1.6. HEREDITE ET GENETIQUE	13
2 OBJECTIFS DU PROTOCOLE NATIONAL DE DIAGNOSTIC ET DE SOINS	14
3 DIAGNOSTIC ET EVALUATION INITIALE	15
3.1. OBJECTIFS	15
3.2. PROFESSIONNELS IMPLIQUES	16
3.3. DIAGNOSTIC GENETIQUE	16
3.4. CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE	16
3.5. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	17
3.6. EVALUATION DE LA SEVERITE / DU PRONOSTIC / EXTENSION DE LA MALADIE / RECHERCHE DE COMORBIDITES 17	
3.6.1. BILAN INITIAL CHEZ UN NOUVEAU-NE	17
3.6.2. BILAN INITIAL CHEZ L'ENFANT PLUS AGE	18
3.6.3. BILAN INITIAL CHEZ L'ADULTE	18
3.7. RECHERCHE DE CONTRE-INDICATIONS AU TRAITEMENT.....	19
3.8. ANNONCE DU DIAGNOSTIC ET INFORMATION DU PATIENT	19
3.9. CONSEIL GENETIQUE	20

3.10.	DIAGNOSTIC PRENATAL	20
4	PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	21
4.1.	OBJECTIFS	21
4.2.	PROFESSIONNELS IMPLIQUES (ET MODALITES DE COORDINATION)	21
4.3.	PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE ET PHARMACOLOGIQUE.....	22
4.3.1.	NEUROLOGIE.....	22
4.3.2.	TROUBLES NEURODEVELOPPEMENTAUX	23
4.3.3.	TROUBLES DU SOMMEIL.....	25
4.3.4.	TROUBLES DU COMPORTEMENT.....	26
4.3.5.	CARDIOLOGIE.....	26
4.3.6.	UROLOGIE/NEPHROLOGIE	27
4.3.7.	CROISSANCE, ENDOCRINOLOGIE-METABOLISME.....	27
4.3.8.	ORTHOPEDIE – SCOLIOSE.....	28
4.3.9.	OPHTALMOLOGIE	28
4.3.10.	AUDITION ET ORL	28
4.3.11.	GASTROENTEROLOGIE	29
4.3.12.	MEDECINE BUCCO-DENTAIRE	29
4.3.13.	PNEUMOLOGIE.....	30
4.3.14.	RYTHME, CONTENU DES CONSULTATIONS ET EXAMENS COMPLEMENTAIRES.....	30
4.4.	EDUCATION THERAPEUTIQUE ET MODIFICATION DU MODE DE VIE	30
4.5.	RECOURS AUX ASSOCIATIONS DE PATIENTS	30
4.6.	GROSSESSE	31
5	SUIVI	31
5.1.	OBJECTIFS	31
5.2.	PROFESSIONNELS IMPLIQUES	31
5.3.	RYTHME ET CONTENU DES CONSULTATIONS	32
5.4.	EXAMENS COMPLEMENTAIRES (TABLEAU 1)	33
6	ANNEXE 1:	35
6.1.	LISTE DES PARTICIPANTS	35
6.2.	REDACTEURS	35
6.3.	GROUPE DE TRAVAIL MULTIDISCIPLINAIRE.....	35
6.4.	GROUPE DE RELECTURE	36
6.5.	DECLARATIONS D’INTERET.....	37
6.6.	STRATEGIE DE RECHERCHE DOCUMENTAIRE	37
6.7.	REFERENTIELS PREEXISTANTS	37
7	ANNEXE 2. COORDONNEES.....	38
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	42

Liste des abréviations

ACPA / CGH Array	Analyse chromosomique sur puce à ADN
ADI	Autism Diagnostic Interview
ADN	Acide Désoxyribonucléique
ADOS	Autism diagnostic Observation Schedule
AEEH	Allocation d'Education de l'Enfant Handicapé
AESH-i / AESH-m	Accompagnants des Élèves en Situation de Handicap (aide individuelle/ mutualisée)
Anti-H2	Antihistaminiques de type H2
AVS	Auxiliaire de Vie Scolaire
CAMSP	Centre d'Action Médico-Social Précoce
CESAP	Comité d'Études, d'Éducation et de Soins Auprès des Personnes Polyhandicapées
CIA	Communication inter-auriculaire
CIV	Communication inter-ventriculaire
CLAD	Centre de référence maladies rares labellisé pour les anomalies du développement
CMP / CMPP	Centre Médico-Psychologique / Centre Médico-Psycho-Pédagogique
CPDPN	Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal
CRA	Centre de Ressource Autisme
CRM	Centre de Référence Maladies Rares
DI	Déficience Intellectuelle
DPN	Diagnostic prénatal
ECG	Electrocardiogramme
EEG	Electroencéphalogramme
EHMT1	Euchromatin Histon Méthyl Transférase 1

PNDS Syndrome de Kleefstra

EMG	Electromyogramme
FISH	Hybridation <i>in situ</i> en fluorescence
GH	Growth Hormone, hormone de croissance
HAS	Haute Autorité de Santé
Hb	Hémoglobine
IME	Institut Médico-Educatif
IRM	Imagerie à résonance magnétique
ITEP	Institut Thérapeutique, Educatif et Pédagogique
Kb	Kilobase
Mb	Mégabase
MDPH	Maison Départementale des Personnes Handicapées
MLPA	<i>Multiplex Ligation dependent Probe Amplification</i>
NGS	<i>Séquençage nouvelle génération (Next Generation sequencing)</i>
ORL	<i>Oto-Rhino-Laryngologie</i>
PECS	une méthode de communication par échange d'images
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PPS	Projet Personnalisé de Scolarisation
QI, QIP, QIV	Quotient intellectuel, de performance, verbal
RGO	Reflux gastro-œsophagien
SESSAD	Service d'Éducation Spéciale et de Soins à Domicile
SK	Syndrome de Kleefstra
TDN	Troubles du neuro-développement
TSA	Troubles du spectre autistique
ULIS	Unités Localisées pour l'Inclusion Scolaire (école, collège et lycée)

Informations utiles

- Site Web de la filière de santé AnDDI-Rares : <http://www.anddi-rares.org>
- Site Web de la filière de santé DéfiScience : <http://www.defiscience.fr>
- Kleefstra syndrome France: <http://www.kleefstrasynndrome.fr>
- Association francophone du syndrome de Kleefstra (AFSK) : <http://www.kleefstra-asso-asfk.fr>
- Alliances maladies rares : <http://www.alliance-maladies-rares.org/>
- Fédération d'associations françaises de représentation et de défense des intérêts des personnes handicapées mentales et de leurs familles UNAPEI : <http://www.unapei.org/>

1 Introduction

1.1. Le syndrome de Kleefstra

Le syndrome de Kleefstra (SK) est un syndrome génétique rare. Il peut être causé par différents types d'altérations génétiques qui surviennent généralement *de novo* et qui impliquent le gène *EHMT1*, localisé au niveau de l'extrémité du chromosome 9 dans la bande 9q34 :

- Une mutation ponctuelle du gène qui en abolit sa fonction (50 % des patients) ;
- Une délétion hétérozygote emportant au moins partiellement le gène *EHMT1* (50 % des patients).

Sa prévalence est estimée à 1/120 000. Il touche aussi bien les filles que les garçons.

Le SK se caractérise par une dysmorphie faciale discrète mais parfois reconnaissable et une DI de sévérité variable. L'implication du gène *EHMT1* a été mise en évidence en 2005 à la suite de l'identification d'un patient porteur d'une translocation équilibrée interrompant ce gène.

La délétion 9q34 n'est pas la même chez tous les patients. Elle est de taille variable : de quelques centaines de milliers de paires de bases d'ADN (Kilobase ou kb) à plusieurs millions de bases (Mégabase ou Mb). Celles de moins de 5 à 10 Mb ne sont pas visibles sur un caryotype standard dont la résolution n'est pas suffisante. La technique de FISH permet le plus souvent de la mettre en évidence, mais cet examen cytogénétique ciblé doit être demandé sur la base d'une suspicion clinique. Le caryotype moléculaire par analyse chromosomique sur puce à ADN ou ACPA (parfois appelée CGH array) remplace dorénavant le caryotype standard dans l'évaluation d'un enfant atteint de déficience intellectuelle (DI) ou de malformations. L'ACPA permet de diagnostiquer la délétion même lorsque l'on ne la soupçonne pas cliniquement. La résolution de l'ACPA (30 kb) ne permet pas d'identifier les mutations ponctuelles du gène *EHMT1* dont la recherche se fait par un séquençage ciblé de ce gène si le diagnostic est soupçonné cliniquement ou dans le cadre de l'analyse d'un panel de gène de DI, voire de l'exome (l'ensemble des gènes) ou du génome par séquençage à haut débit (dit séquençage NGS) dont l'utilisation tend à se généraliser.

Les nouveau-nés atteints du SK ont en général une taille, un poids et un périmètre crânien dans les limites de la normale. La grossesse est le plus souvent sans particularité mais on peut retrouver des

malformations cardiaques et/ou rénales. Le diagnostic à la naissance est difficile. Il devient plus évident avec l'âge. Le diagnostic clinique repose sur la reconnaissance d'un morphotype particulier associé à un décalage des acquisitions.

1.2. Caractéristiques physiques

1.2.1. Particularités morphologiques

Les particularités morphologiques caractéristiques évoluent avec l'âge. Il existe généralement une brachycéphalie, un front large, une forme inhabituelle des sourcils (droits avec synophris ou arqués), des fentes palpébrales orientées en haut et en dehors, une hypoplasie malaire, un hélix des pavillons d'oreilles épais, un nez court avec des narines antéversées, une lèvre inférieure éversée et/ou une lèvre supérieure avec un arc de Cupidon marqué, des petites dents écartées, une protrusion linguale et un prognathisme relatif.

Avec l'âge, ces signes tendent à devenir plus distinctifs avec une majoration de l'hypoplasie malaire et du prognathisme.

1.2.2. Malformations cardiaques

Une malformation cardiaque est observée chez 50% des patients SK, mais leur nature est très variable: CIA/CIV, tétralogie de Fallot, coarctation de l'aorte, bicuspidie aortique, sténose pulmonaire, hypoplasie du cœur gauche. Des fistules coronaro-camérales et une malformation de Shone ont été rapportées. Des troubles du rythme dont des flutters auriculaires ont également été décrits.

1.2.3. Malformations génito-urinaires et digestives

Les malformations urinaires et rénales sont décrites chez 10 à 30% des patients avec un SK. Peuvent être retrouvés un reflux vésico-urétéral, une hydronéphrose et des kystes rénaux. Elles peuvent se compliquer d'une insuffisance rénale chronique.

Des anomalies génitales ont été rapportées chez 30% des garçons: cryptorchidie, hypospadias et micropénis. Des cas d'atrésie anale, de sténose du pyllore et de hernies inguinale et ombilicale ont été décrits.

1.2.4. Malformations cérébrales

Une microcéphalie modérée est fréquemment décrite. L'IRM cérébrale est souvent normale mais peut occasionnellement identifier une dilatation ventriculaire, des anomalies de la substance blanche, une hypoplasie du corps calleux ou du cervelet, une dilatation des espaces de Virchow Robin, une hypoplasie des bulbes olfactifs et une atrophie corticale.

1.3. Déficit cognitif et troubles du comportement

La majorité des patients avec un SK présente un décalage des acquisitions psychomotrices et une DI. Le déficit cognitif est variable, le plus souvent modéré à sévère. Un fonctionnement cognitif moins altéré a été rapporté chez certains patients. Des manifestations du spectre autistique ont été décrites, mais leur incidence est mal connue.

La sévérité des troubles du développement intellectuel semble plus importante chez les patients présentant une délétion de grande taille (>1Mb).

L'hypotonie est fréquente dans l'enfance, associée à un retard moteur. L'apparition de la marche est généralement retardée et survient à un âge variable. Cependant, la majorité des individus atteignent la marche entre deux et trois ans. La plupart des enfants ont un retard sévère de l'acquisition du langage, en particulier sur le plan expressif pouvant aller jusqu'à une absence de langage oral alors que le versant réceptif pourrait être moins touché. Ceci rend l'utilisation des méthodes de communication augmentée utiles et à privilégier pour ces patients.

Plusieurs particularités comportementales ont été rapportées dans ce syndrome. Elles comprennent des stéréotypies, une auto-agressivité (morsures des mains, se taper la tête), une agitation psychomotrice, des troubles du sommeil, des troubles de la socialisation de nature autistique. Quelques publications font état d'adolescents ou d'adultes ayant présenté une apathie progressive allant jusqu'à l'apparition d'un état s'apparentant à une catatonie.

Les troubles du sommeil quand ils sont présents se caractérisent par des réveils nocturnes fréquents et/ou un réveil matinal précoce avec une vigilance diurne excessive.

1.4. Pathologies associées

1.4.1. Evolution staturopondérale & obésité

La majorité des enfants avec un SK naissent eutrophes. Les enfants peuvent présenter des difficultés d'alimentation dans l'enfance. La croissance staturale est généralement normale avec une taille adulte dans les normes mais un retard statural est parfois retrouvé.

Une obésité peut apparaître dans l'enfance. Comme toute obésité, elle peut s'accompagner d'un syndrome des apnées du sommeil, d'un diabète de type 2 et de dyslipidémie.

1.4.2. Endocrinologie

30% des garçons présentent un micropénis, une cryptorchidie et/ou un hypospadias. Un cas de puberté précoce a été rapporté. Un cas d'hypogonadisme hypogonadotrope partiel a été décrit, nécessitant un traitement par la testostérone. Une hypothyroïdie est également retrouvée dans la littérature sans plus de précision. Son incidence est inconnue.

1.4.3. Complications neurologiques

1.4.3.1. Convulsions/épilepsie

20 à 30% des patients avec un SK présentent une épilepsie. Le type de crise est varié (tonico-cloniques, absences, crises fébriles et épilepsie partielle complexe). Elles peuvent survenir à n'importe quel âge. Les patients SK peuvent présenter les effets secondaires classiques des antiépileptiques.

1.4.3.2. Régression psychomotrice

Une régression psychomotrice survenant après la puberté ou en tant que jeune adulte a été rapportée chez plusieurs patients : perte des acquisitions motrices, du langage et des aptitudes à communiquer. Certains patients ont développé une apathie progressive avec des postures en flexion des coudes, des mains et des pieds. Des troubles anxieux, des troubles psychotiques ou de l'humeur et/ou une catatonie sont également rapportés. Des troubles du sommeil peuvent accompagner ces symptômes. Ces troubles nécessitent des interventions spécialisées pluridisciplinaires. À l'IRM, des images à type d'anomalies de signal multifocales sont parfois décrites.

1.4.4. Pathologies gastro-intestinales

Les difficultés alimentaires peuvent être présentes dans l'enfance. Un reflux gastro-œsophagien est de plus très fréquemment observé. Une constipation chronique est souvent rapportée.

1.4.5. Complications orthopédiques

Des troubles de la statique rachidienne sont rapportés (cyphose, lordose). La scoliose est une complication fréquente. Elle n'est que rarement associée à une malformation des vertèbres. Elle peut être progressive et nécessiter un traitement orthopédique et/ou chirurgical. Sont également rapportés des pieds varus équinés et une hypermobilité articulaire.

1.4.6. Anomalies ophtalmologiques

Les anomalies de réfraction sont fréquentes et variées. Un cas d'hypoplasie bilatérale des nerfs optiques a été rapporté.

1.4.7. Anomalies ORL

Les otites moyennes sont fréquentes. Les patients peuvent présenter une surdité de conduction ou de perception (20 à 25% des cas).

Des malformations de l'oreille moyenne (épaississement du stapès) et/ou une otite séreuse peuvent expliquer une surdité de transmission. De même, des anomalies de l'oreille interne ont été décrites telles que des anomalies du modiolus, une absence de cellules du ganglion spiral en particulier au niveau du tour basal de la cochlée, avec déplacement de celles-ci dans le conduit auditif interne pouvant expliquer une surdité de perception.

Ces complications justifient un suivi ORL régulier et parfois la mise en place d'aérateurs transtympaniques, voire un appareillage audioprothétique.

D'autre part, l'existence d'une dilatation de l'aqueduc du vestibule et/ou d'anomalies vestibulaires doivent faire proposer une exploration vestibulaire.

1.4.8. Anomalies pulmonaires

Des infections respiratoires sévères ont été décrites chez plusieurs. Des trachéo/bronchomalacies et des laryngomalacies ont aussi été rapportées, probablement secondaires à l'existence d'une hypotonie. Des apnées centrales ont été observées chez plusieurs patients.

1.4.9. Pathologies immunitaires

Les patients avec SK sont fréquemment sujets aux otites et aux infections pulmonaires mais il n'y a pas eu d'étude sur le profil immunitaire de ces patients.

1.4.10. Anomalies buccodentaires

Des anomalies dentaires sont décrites :

- Dents néonatales ;
- Anomalies de forme/taille des dents temporaires (dents coniques) ;
- Persistance des dents temporaires ;
- Retard d'éruption des dents temporaires et permanentes ;
- Dents espacées et défauts de l'émail.

Des anomalies de la langue sont aussi rapportées (macroglossie, frein lingual court).

Le maintien des soins et de l'hygiène buccodentaire est rendu difficile par la DI et les troubles du comportement entraînant une accumulation de la plaque dentaire et en conséquence une susceptibilité accrue à la maladie carieuse et parodontale. L'inflammation gingivale est fréquente.

1.4.11. Dermatologie

Il n'y a pas de pathologie dermatologique spécifique rapportée dans ce syndrome. Des cas d'alopécie partielle sont retrouvés dans la littérature sans plus de précision.

1.5. Relations génotype-phénotype

Les patients porteurs d'un SK ont un phénotype variable. Le phénotype des patients présentant une mutation ponctuelle du gène *EHMT1* est comparable à celui des patients présentant une délétion de moins d'1 Mb. Les individus présentant une délétion plus grande semblent avoir un phénotype plus

sévère. Toutefois, il n'y a que peu d'études de corrélation phénotype/génotype dans ce syndrome. Les patients porteurs de grandes délétions (visibles sur un caryotype standard) peuvent avoir des manifestations atypiques, compte tenu de la délétion d'une copie de nombreux autres gènes en plus d'*EHMT1*.

1.6. Hérité et génétique

La majorité des signes du SK peut être attribuée à la perte de fonction de l'un des 2 allèles du gène *EHMT1* positionné non loin de l'extrémité du chromosome 9 dans la bande 9q34 :

- Par une mutation ponctuelle du gène qui en abolit sa fonction (50 % des patients) ;
- Par une délétion hétérozygote (50 %) emportant au moins partiellement le gène *EHMT1* :
 - Interstitielle (25% des délétions) ;
 - Terminale du bras long du chromosome 9 (50%) emportant au moins partiellement le gène *EHMT1* ;
 - Liée à un réarrangement chromosomique plus large et/ou plus complexe emportant cette région (25% des délétions).

Il existe une variabilité clinique importante. La délétion 9q34 n'est pas détectable sur un caryotype standard lorsqu'elle fait moins de 5 à 10 Mb. Elle est détectée par la technique de FISH, en utilisant une sonde spécifique, ou par examen chromosomique sur puce à ADN (ACPA). La FISH est un examen ciblé : elle est prescrite quand le diagnostic est suspecté sur des bases cliniques. Actuellement, le recours de plus en plus systématique au caryotype moléculaire ou ACPA (par technique de CGH array ou SNP-array) en première intention dans l'exploration d'une DI permet de poser le diagnostic de SK par délétion chromosomique même lorsque la clinique n'est pas évocatrice. Des cas plus modérés ou atypiques ont donc pu être diagnostiqués. Les patients avec SK liés à une mutation ponctuelle du gène *EHMT1* (50% des patients) ne sont pas diagnostiqués par l'ACPA.

Dans les laboratoires de référence, le recours au séquençage de nouvelle génération (technique NGS) se généralise. Les mutations intragéniques du gène *EHMT1* sont couvertes par les panels de gènes de

DI et par le séquençage d'exome ou de génome (dont l'accès se démocratise grâce au Plan France Génomique 2025) ce qui permet le diagnostic de SK par mutation de *EHMT1* même lorsque la clinique n'est pas évocatrice ou atypique. Il faut toutefois noter que l'interprétation de ces analyses NGS nécessite souvent une approche en trio (le patient est analysé avec ses 2 parents) pour en faciliter l'interprétation, car elles permettent de filtrer les variants *de novo*. En cas de forte suspicion clinique sans base moléculaire ayant pu être identifiée, il est possible d'adresser les prélèvements à un laboratoire de référence afin d'étudier l'exon 1 du gène qui n'est pas toujours bien couvert par les approches par panel ou exome et de détecter, par MLPA, les délétions intragéniques non accessibles à l'ACPA.

Le SK est une maladie de transmission autosomique dominante, qui survient le plus souvent *de novo*.

Des récurrences peuvent être observées en cas de translocation équilibrée ou de mosaïcisme germinale ou somatique chez un des parents. Un individu porteur d'un syndrome de Kleefstra a un risque de 50% de transmettre le syndrome à sa descendance.

2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est de décrire la prise en charge diagnostique et thérapeutique et le parcours de soins d'un patient atteint d'un SK.

Ce travail répond notamment aux questions suivantes :

- Quels sont les signes permettant d'évoquer le diagnostic de SK ?
- Quels sont les diagnostics différentiels ?
- Comment confirmer le diagnostic ?
- Quelles sont les malformations associées et les complications du SK et comment les identifier ?
- Quelles sont les modalités de surveillance des complications ?
- Quelles sont les modalités d'information sur la pathologie et sa prise en charge ?

Le PNDS a pour but d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie afin d'améliorer la qualité de vie des patients et de leur entourage. 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.

Ce 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. Ce protocole décrit la prise en charge de référence d'un patient atteint de SK. Il sera mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

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

Un document complémentaire comportant en particulier les sources bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet du centre de référence.

3 Diagnostic et évaluation initiale

3.1. Objectifs

- Détecter la maladie ;
- Confirmer le diagnostic ;
- Préciser la sévérité des troubles et identifier les comorbidités ;
- Délivrer une information génétique et donner un conseil génétique ;
- Préciser la prise en charge thérapeutique ;
- Informer sur les aides et prestations apportées par la MDPH.

3.2. Professionnels impliqués

L'évaluation initiale est le plus souvent coordonnée par un généticien clinicien ou un neuropédiatre du Centre de référence *Anomalies du développement et syndromes malformatifs* de la filière Maladies Rares AnDDI-Rares ou du Centre de référence *Déficiences intellectuelles de causes rares* de la filière Maladies Rares DéfiScience, en relation avec le pédiatre ou le médecin traitant. Selon les complications associées, pourront intervenir d'autres spécialistes, détaillés dans le chapitre suivant. Des professionnels paramédicaux seront impliqués initialement et dans le suivi, en fonction des besoins, conduisant à une prise en charge modulée. Les professionnels habituellement sollicités sont les suivants : kinésithérapeute, psychomotricien, orthophoniste, ergothérapeute, psychologue, diététicien, orthoptiste et éducateur.

3.3. Diagnostic génétique

Le diagnostic de SK est basé sur la recherche de la délétion de la région q34 du chromosome 9 incluant le gène *EHMT1* (50% des cas) ou l'identification d'une mutation pathogène dans le gène *EHMT1* (50% des cas). La délétion peut être mise en évidence par des techniques cytogénétiques (examen avec une sonde spécifique par la technique de FISH ciblée sur un caryotype standard), ou par une analyse chromosomique moléculaire sur puce à ADN (ACPA).

La recherche de mutations ponctuelles dans le gène *EHMT1* est rarement effectuée par séquençage ciblé du gène (classiquement par méthode dite de Sanger) mais plus fréquemment par le séquençage d'un panel de gènes de DI incluant le gène *EHMT1*, de l'exome ou du génome. En cas de forte suspicion clinique sans base moléculaire ayant pu être identifiée, il est possible d'adresser les prélèvements à un laboratoire de référence afin d'étudier l'exon 1 du gène qui n'est pas toujours bien couvert par les approches par panel ou exome. Une éventuelle délétion intra-génique ayant échappée à l'ACPA pourra être également recherchée par une technique de MLPA spécifique.

3.4. Circonstances de découverte

Rarement, le diagnostic ciblé, fondé sur une conviction clinique, peut être fait par FISH (pour la délétion) ou par séquençage ciblé du gène *EHMT1* (seul ou dans un panel NGS de gènes de DI). La délétion 9q34

peut être identifiée de façon fortuite par ACPA, demandée devant un retard de développement ou une déficience intellectuelle sans orientation clinique précise. Le diagnostic fortuit d'une mutation ponctuelle du gène *EHMT1* est possible dans le cas d'un bilan comportant une analyse par NGS d'un panel de gènes de DI, de la réalisation d'un exome diagnostique ou d'un génome sur la plateforme France Médecine Génomique.

Le diagnostic de SK est évoqué sur un faisceau d'arguments qui varient avec l'âge :

- **In utero** : Il peut être fait lors du bilan étiologique d'une malformation cardiaque ou rénale, lorsque les investigations proposées par le Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN) incluent la réalisation d'une ACPA ou d'un exome prénatal.
- **A la naissance** : le diagnostic est généralement fait, dans le cadre de l'exploration par ACPA d'une hypotonie, d'un trouble de l'oralité ou de malformations.
- **Dans la petite enfance** : le diagnostic est le plus souvent fortuit, devant un retard de développement psychomoteur et/ou une dysmorphie.
- **Dans l'enfance et à l'âge adulte** : le diagnostic est réalisé dans le cadre de l'exploration de particularités faciales et/ou d'un trouble du neurodéveloppement.

3.5. Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel comprend principalement la trisomie 21, le syndrome de Smith-Magenis, le syndrome de Pitt Hopkins, le syndrome de Rett et les syndromes secondaires à des mutations dans les gènes *KMT2C* et *MBD5*.

3.6. Evaluation de la sévérité / du pronostic / extension de la maladie / recherche de comorbidités

3.6.1. Bilan initial chez un nouveau-né

- Examen clinique détaillé ;
- Echographie cardiaque / ECG et holter ECG ;
- Echographie abdomino-rénale ;

- Examen ORL avec audiométrie ;
- Examen ophtalmologique ;
- Cas particuliers :
 - Si point d'appel neurologique (hypotonie ou retard sévère, épilepsie) : IRM cérébrale ;
 - Si convulsions/épilepsie : EEG ;
 - Si infections sévères : bilan immunitaire.

3.6.2. Bilan initial chez l'enfant plus âgé

- Examen clinique / évaluation auxologique et reconstitution de la courbe de croissance ;
- Echographie cardiaque, ECG et holter ECG ;
- Echographie abdomino-rénale ;
- Examen ORL avec audiométrie :
 - En cas de retard de langage ;
 - ou systématiquement chez l'enfant de moins de 2 ans ;
- Bilan ophtalmologique (systématique avant l'entrée à l'école) ;
- Évaluation du développement psychomoteur et du fonctionnement intellectuel, à adapter à l'âge et aux symptômes observés (évaluation psychométrique avec des échelles adaptées au niveau de développement, au niveau de langage et à l'âge, bilan orthophonique, bilan psychomoteur et dépistage d'un trouble du spectre autistique, etc.) ;
- Évaluation du sommeil ;
- Cas particuliers :
 - Si déficit statural : bilan endocrinien ;
 - Si surpoids : évaluation diététique et/ou bilan lipidique et glycémique ;
 - Si point d'appel neurologique (retard sévère, épilepsie) : IRM cérébrale ;
 - Si convulsions/épilepsie : EEG ;
 - Si infections sévères : bilan immunitaire ;

3.6.3. Bilan initial chez l'adulte

- Examen clinique ;
- Bilan malformatif : échographie cardiaque, ECG et holter ECG, échographie abdomino-rénale ;

- Bilan ophtalmologique ;
- Examen ORL +/- audiométrie ;
- Cas particuliers :
 - Si surpoids : évaluation diététique et/ou bilan lipidique et glycémique ;
 - Si point d'appel neurologique (mouvements anormaux, régression psychomotrice): IRM cérébrale ;
 - Si convulsions/épilepsie : EEG ;
 - Si infections sévères : bilan immunitaire.

3.7. Recherche de contre-indications au traitement

Évaluation cardiologique si décision de traitement par neuroleptiques.

3.8. Annonce du diagnostic et information du patient

L'annonce du diagnostic doit être faite, dans un environnement préservé, en prenant suffisamment de temps, en présence des deux parents. Elle peut associer le prescripteur de l'examen génétique, éventuellement secondé par un médecin ayant une expertise du SK si le prescripteur ne l'est pas lui-même et, en fonction du contexte par un psychologue, un conseiller en génétique, un infirmier (etc.).

Elle comprend :

- L'explication du diagnostic et des différents résultats biologiques ou paracliniques ;
- L'information sur la maladie, son mode de transmission et les complications associées ;
- L'information sur la nécessité d'un suivi régulier, d'une prise en charge multidisciplinaire et leur planification ;
- L'explication concernant le ou les traitements envisagés, leurs modalités d'administration et leurs effets indésirables potentiels.

L'intervention d'un psychologue est utile, soit pendant la consultation d'annonce, soit immédiatement après et dans le cadre du suivi. Les aides apportées peuvent être individuelles, en couple ou familiales

en fonction de la situation. Une attention particulière doit être apportée au soutien psychologique de la fratrie.

Une consultation à distance avec le médecin en charge de l'annonce peut être proposée.

Les coordonnées des associations de patients sont remises à la famille (Association Kleefstra France, Association Française du syndrome de Kleefstra).

3.9. Conseil génétique

Le SK est une affection autosomique dominante. Une personne atteinte a théoriquement une probabilité de 50% de la transmettre à sa descendance. En raison de la DI que présente ces patients, le SK est le plus souvent sporadique.

Lorsqu'un patient est diagnostiqué, la recherche de l'anomalie génétique en cause est proposée systématiquement chez les parents, afin d'exclure chez l'un d'entre eux une mosaïque génétique détectable sur les lymphocytes circulants ou en cas de délétion 9q34, une translocation équilibrée ou une anomalie chromosomique cryptique.

Les patients porteurs d'un SK en mosaïque peuvent être asymptomatiques ou présenter un phénotype atténué. En présence d'une mosaïque avérée chez un parent, le risque de récurrence peut être élevé (au maximum 50%). Plusieurs cas ont déjà été rapportés dans la littérature pour ce syndrome.

Si l'anomalie génétique en cause n'est pas retrouvée chez les parents, le risque de récurrence pour une prochaine grossesse n'est pas nul (environ 1%) en rapport avec l'existence d'une éventuelle mosaïque germinale. On ne peut en effet jamais exclure une mosaïque confinée à la lignée germinale, indétectable sur un examen sanguin.

3.10. Diagnostic prénatal

Il n'existe pas de signes spécifiques du SK en période anténatale. Des anomalies cardiaques et/ou rénales et /ou cérébrales, ou un hydramnios peuvent conduire fortuitement au diagnostic sur des

examens génétiques non ciblés (caryotype classique, caryotype moléculaire par ACPA ou exome). Une augmentation de la clarté nucale est rarement retrouvée.

En cas de diagnostic de SK chez un enfant, un diagnostic prénatal peut être proposé aux parents lors des grossesses ultérieures. Celui-ci peut être réalisé sur villosités chorales entre 12 et 14 semaines d'aménorrhée ou par amniocentèse à partir de 16SA, selon le choix du couple et/ou les habitudes du centre.

4 Prise en charge thérapeutique

4.1. Objectifs

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

- Evaluer les difficultés cognitives et organiser la prise en charge éducative ;
- Dépister précocement et traiter les complications médicales.

Les traitements des complications ne diffèrent habituellement pas de ceux des enfants de la population générale confrontés à des problèmes médicaux similaires.

4.2. Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Professions impliquées	Rôle dans la prise en charge
Médecin généraliste et / ou pédiatre	Suivi général de proximité et coordination
Généticien clinicien	Suivi général et coordination Diagnostic et conseil génétique
Neuropédiatre / neurologue	Suivi développemental Suivi des complications neurologiques (épilepsie, troubles du comportement)
Gastro-entérologue pédiatre et adulte	Prise en charge et suivi des difficultés alimentaires et la constipation
Cardiologue pédiatre	Suivi et prise en charge d'une cardiopathie
Endocrinologue pédiatre et adulte	Suivi et prise en charge éventuelle des problèmes de croissance Prise en charge de l'obésité

Chirurgien	Traitement chirurgical en cas de malformations
Pédopsychiatre	Suivi et dépistage d'un TND, des troubles comportementaux et psychiatriques
Orthopédiste pédiatrique et adulte	Suivi et prise en charge orthopédique ou chirurgicale de la scoliose
ORL	Dépistage et suivi de la déficience auditive
Ophthalmologiste	Dépistage et suivi des troubles de la réfraction
Néphrologue / urologue	Prise en charge des malformations réno-urinaires ou reflux vesico-urétéraux
Chirurgien-dentiste / orthodontiste	Prise en charge bucco-dentaire, y compris les soins orthodontiques
Médecin de médecine physique et de rééducation	Prise en charge des problèmes orthopédiques et moteurs
Masseur-kinésithérapeute, audioprothésiste, orthoptiste, etc.	Prise en charge paramédicale de diverses complications
Psychomotricien, orthophoniste, éducateur spécialisé, etc.	Prise en charge paramédicale des troubles du neurodéveloppement
Structures spécialisées de rééducation	Prise en charge paramédicale des troubles du neurodéveloppement
Assistante sociale	Etablissement des dossiers MDPH / aide à l'orientation scolaire

4.3. Prise en charge thérapeutique et pharmacologique

4.3.1. Neurologie

4.3.1.1. Mesures de base

- Un examen neurologique annuel ;
- Des mesures de rééducation pour pallier à l'hypotonie : kinésithérapie, psychomotricité ;
- EEG si manifestations cliniques d'épilepsie ;
- Une imagerie cérébrale n'est réalisée qu'en cas de signe d'appel neurologique (épilepsie, microcéphalie, retard moteur sévère, etc.).

4.3.1.2. Prise en charge de l'épilepsie

Une évaluation et une prise en charge spécialisées par un neuropédiatre puis un neurologue doivent être proposées en cas de suspicion clinique de crise épileptique, afin de mettre en œuvre un traitement adapté à l'âge et au type de crise. Les approches thérapeutiques ne sont pas spécifiques au SK.

Un changement d'humeur ou une augmentation brutale des troubles du comportement sans étiologie apparente doit faire rechercher des crises convulsives. Les patients avec SK sont susceptibles de présenter des effets secondaires du traitement comme les autres patients. Certains des médicaments antiépileptiques peuvent également favoriser le surpoids.

4.3.2. Troubles neurodéveloppementaux

La détection et la prise en charge des particularités développementales doivent être très précoces et ciblées. Les familles doivent être orientées vers la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH) dès que la prescription d'une rééducation est envisagée afin de leur permettre d'obtenir une reconnaissance de handicap et l'ouverture des droits spécifiques liés à celui-ci. L'approche doit être globale et pluridisciplinaire : médicale, rééducative (psycho-éducative, orthophonie, psychomotricité, kinésithérapie, ergothérapie, etc.).

Vu la grande variabilité des trajectoires développementales des enfants atteints de syndrome de SK, une approche individualisée est nécessaire, avec un suivi régulier des étapes du développement psychomoteur et des compétences cognitives et adaptatives.

L'hypotonie des premiers mois justifie la mise en place de séances de psychomotricité ou kinésithérapie motrice.

En cas de retard de langage, un déficit auditif doit être recherché, en particulier si le langage n'est pas apparu à 18 mois. Une rééducation orthophonique sera nécessaire. Le recours aux méthodes de communication augmentée (PECS, Makaton, etc.) doit être mis en œuvre avec l'orthophoniste sans attendre en cas de déficit persistant du langage oral après 3 ans. La mise en place d'une rééducation active au niveau du langage oral et de la communication peut aider à limiter les troubles du comportement et faciliter les soins et l'insertion.

En cas de retard des acquisitions et le plus précocement possible, un enfant de moins de 6 ans peut être orienté vers un CAMSP. En l'absence de place au CAMSP, des séances de kinésithérapie motrice et de psychomotricité peuvent être proposées. Une allocation d'éducation pour enfant handicapé (AEEH) pourra être argumentée auprès de la MDPH pour financer la psychomotricité, non remboursée par la sécurité sociale. Un accompagnement pédopsychiatrique peut être proposé par exemple en CMP (Centre Médico-Psychologique) du secteur ou au sein d'équipes pluridisciplinaires. Une évaluation régulière des étapes du développement psychomoteur est réalisée. Une demande d'AESH (Accompagnants des Élèves en Situation de Handicap) exerçant des fonctions d'aide individuelle ou d'aide mutualisée (AESH-i ou AESH-m) peut être réalisée dès l'entrée en maternelle si la scolarisation de l'enfant le nécessite.

Vers 5 ans, avant l'entrée en école élémentaire, une évaluation psychométrique formelle est souhaitable pour évaluer les prérequis aux apprentissages scolaires, ajuster l'orientation et demander éventuellement une aide humaine (AESH). De même, une évaluation régulière du langage et une prise en charge orthophonique sont nécessaires. Au-delà de 6 ans, la coordination des rééducations peut se faire par l'intermédiaire d'un CMP et/ou d'un SESSAD. Ce dernier pourra aussi intervenir à domicile ou sur le lieu de scolarisation.

A noter que les supports numériques peuvent être utilisés pour renforcer les apprentissages et compenser certaines difficultés fonctionnelles à l'aide d'un ergothérapeute et / ou d'un orthophoniste formé.

Le choix du type de scolarité le plus adapté à l'enfant doit prendre en compte l'ensemble de ses difficultés mais aussi ses compétences cognitives et affectives, pour favoriser les apprentissages les plus adaptés à sa situation afin de garder sa coopération et sa motivation. Il faut savoir réévaluer une décision d'orientation si l'enfant est en difficulté :

- Si l'enfant a des difficultés d'apprentissage sans DI, une scolarisation en classe ordinaire doit être envisagée. Dans l'enseignement primaire ou secondaire l'enfant peut bénéficier de l'accompagnement d'une AESH, pour tout ou partie du temps de scolarité, selon les besoins de l'enfant et l'organisation locale.

- Pour les enfants plus en difficulté (DI légère – QI entre 70 et 50), l'enfant peut être orienté vers une unité localisée pour l'inclusion scolaire (ULIS). Divers niveaux d'ULIS ont été mis en place dans des établissements de l'Education Nationale : ULIS-Ecole, ULIS-Collège et ULIS-Lycée. Les ULIS permettent d'accueillir des petits groupes d'enfants ayant des besoins spécifiques et favoriser la mise en œuvre du projet personnel de scolarisation (PPS) de l'enfant. Des AESH collectives peuvent aider dans ces structures.
- Si la DI est modérée à sévère (QI inférieur à 55), la scolarisation en établissement ordinaire est souvent impossible du fait des difficultés trop importantes au niveau de la compréhension, de la communication et/ou des troubles du comportement. Une demande de scolarisation dans un établissement spécialisé type IME (Institut médico-éducatif) qui reçoit des enfants avec une DI et/ou des troubles du comportement peut alors être déposée auprès de la MDPH.

L'accompagnement doit être poursuivi jusqu'à l'insertion professionnelle et tout au long de la vie, quel que soit le type de scolarité. Le but est d'obtenir le maximum d'autonomie possible.

Une évaluation dans un Centre de Ressource Autisme (CRA) peut être indiquée si les troubles de la communication et de la socialisation sont présents. Le diagnostic de TSA repose sur un diagnostic clinique et sur des outils d'évaluation spécifiques, en particulier l'ADI et l'ADOS. Si un trouble du spectre autistique est objectivé, la prise en charge doit être adaptée.

4.3.3. Troubles du sommeil

Il n'y a actuellement pas de consensus sur le traitement des troubles du sommeil associés à ce syndrome.

4.3.3.1. Mesures de base

- Calendrier du sommeil avec recherche d'apnées du sommeil et ronflements. Une évaluation en centre du sommeil est recommandée ;
- Les apnées du sommeil doivent être traitées selon les pratiques standards. Une polysomnographie pourra être proposée pour les authentifier ;
- Règles hygiéno-diététiques : siestes courtes, horaires réguliers, éviter les écrans, alimentation équilibrée, éviter les excitants, etc. ;

- Eviter le co-sleeping (ou cododo) qui perturbe le sommeil parental.

4.3.3.2. Traitement médicamenteux

Il n'y a pas de consensus concernant le traitement des troubles du sommeil dans ce syndrome. Le recours à un centre du sommeil peut être utile à la prise en charge si les troubles du sommeil sont invalidants.

4.3.4. Troubles du comportement

Il n'y a actuellement pas de consensus sur le traitement des troubles du comportement du SK. Le traitement doit être adapté à chaque patient. Une monothérapie doit être privilégiée.

4.3.5. Cardiologie

Après le bilan initial, la surveillance et la prise en charge cardio-pédiatrique sont adaptées si une malformation cardiaque congénitale est diagnostiquée. Le suivi des cardiopathies congénitales et leurs indications opératoires sont du domaine des services spécialisés. Le lecteur peut se référer aux PNDS correspondants pour certaines cardiopathies complexes.

Le traitement préventif de l'endocardite d'Osler est indiqué chez les patients ayant des anomalies à risque. Les recommandations ont été publiées par la Société Française de Cardiologie (<https://sfcadio.fr/recommandations/recommandations-1>).

Plusieurs patients semblent avoir présenté des troubles du rythme de type flutter auriculaire même si la fréquence des troubles du rythme dans ce syndrome reste à déterminer. Ils doivent être traités et suivis selon les standards habituels.

La réalisation d'un ECG et d'un holter ECG semble être justifiée au diagnostic (voir recommandations [Genereview®](#)) mais il n'y a pas de recommandations précises sur le rythme de surveillance.

En l'absence de malformation, la surveillance des troubles du rythme est à adapter à la symptomatologie et à l'examen clinique cardiologique (tachycardie ou trouble du rythme à l'examen, palpitations, signes d'insuffisance cardiaque).

Compte tenu du faible nombre de patients et de la rareté du syndrome, il semble actuellement raisonnable de faire pratiquer un ECG et un holter ECG au diagnostic puis, au cours des 6 premiers mois de vie, entre 3 ans et 5 ans puis en fonction de la symptomatologie (sensation de palpitations, tachycardie à l'examen clinique).

4.3.6. Urologie/néphrologie

Les interventions chirurgicales nécessaires au traitement ne sont pas spécifiques du syndrome. La présence d'une fièvre inexplicquée doit faire penser à une infection urinaire et faire pratiquer un examen des urines. La dysurie peut être masquée par l'absence de plaintes ou de réactions appropriées.

4.3.7. Croissance, endocrinologie-métabolisme

4.3.7.1. Mesures de base

- Monitoring régulier du poids, de la taille et du périmètre crânien avec réalisation d'une courbe de croissance en utilisant les courbes standards pour la population française. Un calcul de l'indice de masse corporelle est nécessaire à une bonne évaluation surtout en cas d'obésité ;
- Dépistage des complications du surpoids : apnées du sommeil, douleurs articulaires, diabète etc. ;
- Surveillance de la puberté.

4.3.7.2. Surveillance biologique

- Glycémie à jeun et Hb glycosylée en cas de surpoids ;
- Bilan lipidique et/ou thyroïdien si nécessaire.

4.3.7.3. Traitement

- Mise en place de règles hygiéno-diététiques et/ou d'un traitement adaptés selon les standards en vigueur ;
- Réévaluation des traitements favorisant le surpoids.

4.3.8. Orthopédie – scoliose

L'examen annuel devra s'attacher à rechercher une scoliose surtout à l'adolescence. Les radiographies sont prescrites en fonction de l'examen clinique. Les déformations plantaires et/ou les inégalités de longueur des membres pourront faire l'objet d'une prescription de semelles orthopédiques

En cas de courbure, un avis sera demandé à un orthopédiste pédiatrique.

4.3.9. Ophtalmologie

Les troubles ophtalmologiques habituels de l'enfant (hypermétropie, myopie, strabisme...) sont fréquents. Ils doivent être détectés précocement et systématiquement, avec un premier examen vers un an avec dilatation des yeux par un collyre cycloplégiant, et examen anatomique du segment antérieur et du fond d'oeil. Une évaluation ophtalmologique régulière est recommandée pendant la période sensible du développement visuel (première décennie de la vie) : 1ère semaine de vie, 12 mois, 3 ans, 6 ans, 10 ans ou plus souvent en cas de troubles visuels.

La prescription de verres correcteurs peut être nécessaire. Il faut toutefois tenir compte de la faible compliance de beaucoup d'enfants au port de lunettes de vue. Un strabisme sera traité selon les standards habituels.

4.3.10. Audition et ORL

Il est indispensable de dépister les problèmes auditifs précocement en raison de leurs impacts sur l'acquisition du langage et sur le comportement de l'enfant. L'examen ORL et l'audiométrie sont donc réalisés au moment du diagnostic et maintenus tout au long de la croissance. Ces recommandations ne sont pas spécifiques aux patients atteints du SK. La réalisation de ces examens peut toutefois être rendue difficile par les troubles du comportement.

La prise en charge d'une déficience auditive est assurée par les services d'ORL spécialisés et ne présente pas de spécificité liée au SK. Les infections ORL sont fréquentes et doivent être traitées. Il est parfois nécessaire de mettre en place une antibiothérapie prophylactique ou des aérateurs transtympaniques. Une évaluation orthophonique doit être réalisée suivie d'une prescription de rééducation du langage. En cas d'hypotonie bucco-faciale, une rééducation spécifique peut être proposée afin de diminuer le bavage et améliorer les capacités de mastication.

4.3.11. Gastroentérologie

4.3.11.1. Suivi de base

L'examen clinique recherchera des signes de reflux gastro-œsophagien (RGO) et de constipation. Une évaluation clinique de la coordination musculaire oro-faciale, de la déglutition et des apports doit être réalisée.

4.3.11.2. Traitement

- Mesures hygiéno-diététiques et/ou traitement symptomatique du RGO (anti-H2, inhibiteurs de pompe à protons) selon les pratiques standardisées ;
- Mise en place de rééducation par orthophonie bucco-faciale ;
- En cas de carence d'apport majeure, les critères d'instauration d'une nutrition entérale par sonde nasogastrique ou par gastrostomie sont standards ;
- Traitement de la constipation par des règles hygiéno-diététiques et, si nécessaire, par un traitement médicamenteux selon les pratiques standards.

4.3.12. Médecine bucco-dentaire

En raison du risque carieux important lié à des facteurs aggravants comme le reflux gastro-œsophagien, les prises alimentaires longues et les difficultés à assurer l'hygiène bucco-dentaire en cas de DI, il est important de mettre en place un programme de santé et d'hygiène bucco-dentaire et de suivi dès l'apparition des premières dents temporaires vers 6 mois. L'éducation aux gestes d'hygiène bucco-dentaire, au brossage effectué par un parent et ensuite supervisé est à mettre en place précocement. L'utilisation de dentifrice fluoré est à proposer. Des visites régulières chez le chirurgien-dentiste (au moins une fois par an, entre 2 à 4 fois par an ou plus selon les besoins) sont nécessaires. Elles pourront être espacées en fonction de l'évolution du risque carieux. Une prise en charge préventive est recommandée (fluoration, scellement des sillons). Les soins dentaires peuvent être effectués sous sédation consciente, voire sous anesthésie générale, en fonction des difficultés de coopération et des actes à réaliser.

Un suivi régulier de la mise en place des dents temporaires puis permanentes est nécessaire afin d'accompagner et intercepter les troubles de l'éruption dentaire.

Un bilan orthodontique précoce permet de prendre en charge les troubles de l'occlusion.

En cas de soins dentaires, il faut prévoir la prévention d'une endocardite infectieuse en cas de cardiopathie (cf section cardiologie).

4.3.13. Pneumologie

La répétition d'infections respiratoires sévères doit faire réaliser un bilan immunitaire. La prise en charge de ces pathologies n'est pas spécifique au SK.

4.3.14. Rythme, contenu des consultations et examens complémentaires

La prise en charge du SK est pluridisciplinaire. Elle doit être coordonnée par le pédiatre, le médecin traitant et/ou le généticien. Elle doit être adaptée aux problèmes associés : voir Tableau section 5.3.

4.4. Education thérapeutique et modification du mode de vie

L'éducation thérapeutique constitue une dimension de l'activité de soin. Son objectif est de veiller à la bonne compréhension et à l'implication du patient ayant un SK et de ses proches. L'éducation thérapeutique vise à « aider les patients et leur entourage à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique ».

4.5. Recours aux associations de patients

Les coordonnées des associations de patients et de parents doivent être systématiquement proposées. Le choix de s'en rapprocher doit en rester au patient et sa famille. Les associations peuvent participer activement à l'éducation thérapeutique en informant, orientant, aidant, soutenant le patient et ses proches. Les associations favorisent les échanges entre des familles touchées par une même maladie en leur donnant la possibilité de partager en groupe autour d'un même vécu quotidien, mais aussi avec des médecins et/ou des accompagnants professionnels, psychologues entre autres.

En France, deux associations sont dédiées au SK (coordonnées dans la section « Informations utiles »). Des associations similaires existent dans de nombreux pays, notamment anglo-saxons. Ceux-ci ont développé des sites internet et des blogs dédiés.

4.6. Grossesse

Aucune donnée n'a été publiée à notre connaissance sur la grossesse chez une femme porteuse d'un SK.

La majorité des SK surviennent à la suite d'un événement génétique de novo. Exceptionnellement, l'un des parents peut être porteur du syndrome (il sera probablement symptomatique). Le risque que ses enfants soient atteints est alors de 50%. Le parent peut également être porteur asymptomatique à l'état de mosaïque de l'anomalie identifiée chez son enfant. Le risque est alors difficile à déterminer ; il sera au maximum de 50%.

Il est donc indispensable d'exclure chez les parents, la délétion, un remaniement cryptique ou la mutation du gène *EHMT1*.

Les recommandations pour le diagnostic prénatal sont présentées dans la section « Diagnostic prénatal ».

5 Suivi

5.1. Objectifs

Le suivi a pour objectif de :

- Surveiller l'état nutritionnel chez le nourrisson ;
- Dépister les complications cardiaques, neurologiques, endocrinologiques, pneumologiques, sensorielles, bucco-dentaires et orthopédiques ;
- Mettre en place et adapter la prise en charge médicale en fonction des besoins du patient ;
- Aider à la prise en charge éducative et rééducative.

5.2. Professionnels impliqués

Le suivi est le plus souvent coordonné par le généticien clinicien, le pédiatre ou le neuropédiatre d'un CRMR de la filière AnDDI-Rares ou DéfiScience. L'enfant sera également suivi de façon régulière par un pédiatre ou le médecin traitant, informés des possibles complications intercurrentes. Le généticien clinicien ou le pédiatre/neuropédiatre du CRMR joue un rôle central dans la coordination du suivi. Il

doit travailler en étroite relation avec le pédiatre traitant (ou médecin traitant chez l'adulte). Selon l'évolution et les complications associées, pourront intervenir d'autres spécialistes : ils sont détaillés à la section 4.2.

Les patients présentent habituellement un retard global des acquisitions et/ou des complications neurologiques pour lesquels une prise en charge rééducative doit être mise en place en partenariat avec les centres de soins adaptés (selon l'âge et l'offre locale : CAMSP, SESSAD, CMPP etc.). Le généticien clinicien à l'interface des nombreux spécialistes d'organes, restera disponible comme coordonnateur du projet de soins et interlocuteur privilégié du personnel de ces centres afin d'optimiser la prise en charge apportée à l'enfant.

5.3. Rythme et contenu des consultations

Période	0-2 ans	Enfance	Adolescence/puberté	Adulte
Examen systématique de proximité	Suivi tous les 2 mois jusqu'à 6 mois puis tous les 3 mois 1. Courbe de croissance 2. Développement psychomoteur 3. Calendrier vaccinal	Suivi habituel: 1. Calendrier vaccinal 2. Croissance 3. Développement psychomoteur 4. Surveillance du rachis	Suivi habituel : 1. Calendrier vaccinal 2. Croissance 3. Signes pubertaires 4. Surveillance du rachis	Suivi par le médecin traitant.
Examen ophtalmologique	Dans la 1 ^e semaine de vie (à la maternité) A 12 mois	A 3 ans A 6 ans A 10 ans (fin de la période sensible du développement visuel)	Si signe d'appel (baisse de vision, strabisme...)	Si signe d'appel (baisse de vision, strabisme...)
Examen cardiologique	1. Consultation initiale et suivi spécifique si nécessaire 2. ECG et Holter au diagnostic et à 6 mois	1. Consultation systématique avant mise sous traitement neuroleptique 2. Dépistage des troubles du rythme entre 3 et 5 ans 3. Suivi spécifique si nécessaire	1. Consultation systématique avant mise sous traitement neuroleptique 2. Dépistage des troubles du rythme 3. Suivi spécifique si nécessaire	1. Consultation systématique avant mise sous traitement neuroleptique 2. Dépistage des troubles du rythme 3. Suivi spécifique si nécessaire

Examen systématique en Centre de référence	Consultation tous les 6 mois (consultations de préférence groupées géographiquement) : 1. Généticien/pédiatre 2. Neuropédiatre 3. Psychologue 4. ORL 5. Chirurgien-dentiste (dès l'apparition des dents)	Consultation annuelle : 1. Généticien/pédiatre 2. Neuropédiatre 3. Chirurgien-dentiste 4. Psychologue (évaluation neuropsychologique vers 5 ans) 5. ORL entre 3 et 5 ans	Consultation annuelle : 1. Généticien/pédiatre 2. Neuropédiatre 3. Chirurgien-dentiste 4. Psychologue	Consultation tous les 2 à 5 ans ou plus si besoin : 1. Généticien : examen général, conseil génétique 2. Neurologue et/ou psychiatre 3. Chirurgien-dentiste 4. Gynécologue
Selon besoin	1. Gastro-entérologue et/ou diététicien 2. Orthopédiste	1. Gastro-entérologue 2. Endocrinologue 3. MPR 4. Orthopédiste 5. Pédopsychiatre	1. Gastro-entérologue 2. MPR 3. Endocrinologue 4. Orthopédiste 5. Pédopsychiatre 6. ORL	1. Orthopédiste 2. Endocrinologue 3. En cas de geste chirurgical : consultation d'anesthésie

5.4. Examens complémentaires (tableau 1)

Tableau 1 – Examens complémentaires nécessaires au suivi

	Systématique	Si nécessaire (liste non exhaustive)
Bilan gastroentérologique		pHmétrie œsophagienne Fibroscopie œso-gastro-duodénale
Bilan cardiologique	Echographie + ECG et holter ECG au diagnostic, à 6 mois et entre 3 ans et 5 ans	Holter ECG selon la symptomatologie (voir paragraphe en rapport)
Bilan morphologique complémentaire	Echographie abdomino-rénale	
Bilan endocrinien		Age osseux / bilan hormonal Dépistage des complications du surpoids : glycémie à jeun, hémoglobine glycosylée, bilan lipidique) Polysomnographie si apnées du sommeil Bilan thyroïdien si nécessaire

PNDS Syndrome de Kleefstra

Bilan ophtalmologique	Evaluation d'un strabisme, recherche d'une anomalie de la réfraction	Fond d'œil, autres
Bilan auditif	Audiométrie	Potentiels évoqués auditifs
Bilan des anomalies bucco-dentaires	Examen buccodentaire clinique et/ou radiographique + suivi	
Bilan orthopédique	Examen clinique du rachis	Radiographie de rachis entier (face et profil)
Bilan neuropsychologique	Evaluation neuropsychologique vers 5 ans	Evaluation avant un changement d'orientation scolaire

6 Annexe 1:

6.1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Pr Alain VERLOES, Coordonnateur du Centre de référence anomalie du développement, Région Île-de-France (Département de Génétique, CHU Robert Debré, 37, boulevard Sérurier, 75019 Paris – Tél. : 01 40 03 36 18).

6.2. Rédacteurs

- Dr Laurence PERRIN, pédiatre généticienne, Hôpital Robert Debré & CRMR « Anomalies du développement – Ile de France », Paris
- Pr Alain VERLOES, généticien Hôpital Robert DEBRE, Paris

6.3. Groupe de travail multidisciplinaire

- Dr MARTINERIE, endocrinologue pédiatre, Hôpital Robert Debré & CRMR «maladies endocriniennes rares de la croissance », Paris
- Dr BONNEFOY Ronan, cardiopédiatre, Hôpital Robert Debré, Paris
- Dr MARUANI Anna, pédopsychiatre, Service de psychiatrie, Centre d'excellence pour l'autisme et les trouble du neuro-développement, Hôpital Robert Debré, Paris
- Dr DUGELAY Emmanuelle, Gastropédiatre, Hôpital Robert Debré, Paris
- Dr BUI QUOC Emmanuel, ophtalmologie, APHP – Hôpital Robert Debré, Paris
- Dr SOUCHET Philippe, orthopédiste pédiatrique, Hôpital Robert Debré, Paris
- Pr TEISSIER Natacha, ORL pédiatrique, Hôpital Robert Debré, Paris
- Pr BLOCH-ZUPAN Agnès, chirurgien-dentiste, CRMR Maladies rares orales et dentaires O-Rares, Pôle de médecine et chirurgie bucco-dentaires, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg.
- Dr DRUNAT Séverine, Laboratoire de génétique moléculaire, Hôpital Robert Debré, Paris
- Dr PEUDENIER Sylviane, neuropédiatre, CRMR DI de Brest
- Dr ALEMBIK Yves, pédiatre
- Mme et M. MURCIER : Association francophone du syndrome de Kleefstra (AFSK)

- Mme DUCROS-GROSDÉMOUGE et Mme BOUNINNEAU : Association Kleefstra Syndrome France
- Mlle SERRANO, Conseillère en génétique, Hôpital Robert Debré, Paris

6.4. Groupe de relecture

- CRMR AD & SM d'Île-de-France
 - Pr Jeanne AMIEL, AP-HP HU NECKER-ENFANTS MALADES AP-HP
 - Dr Cyril MIGNOT, AP-HP HU PITIÉ-SALPÊTRIÈRE AP-HP
 - Pr Judith MELKI, AP-HP HU PARIS-SUD SITE KREMLIN-BICÊTRE AP-HP
 - Dr Nathaly QUINTERO, Hôpital National de St Maurice, Paris
 - Pr Frank FITOUSSI, AP-HP HU EST PARISIEN SITE TROUSSEAU AP-HP
 - Dr Sandra WHALEN, AP-HP HU EST PARISIEN SITE TROUSSEAU AP-HP
 - Dr Andrée DELAHAYE- DURIEZ, AP-HP HU PARIS SITE JEAN-VERDIER AP-HP
 - Dr Marilyn LACKMY-PORT-LIS, CHU DE POINTE- À-PITRE/ABYMES
- CRMR AD & SM de l'inter région Nord-Ouest
 - Pr Sylvie MANOUVRIER- HANU CHR LILLE
 - Dr Alice GOLDENBERG CHU ROUEN
 - Dr Gilles MORIN CHU AMIENS
 - Dr Marion GERARD CHU CÔTE DE NACRE - CAEN
- CRMR AD & SM de l'Est
 - Pr Laurence OLIVIER-FAIVRE, CHU DIJON
 - Pr Bruno LEHEUP, CHU DE NANCY
 - Pr M. DOCO-FENZY, CHU DE REIMS
 - Dr Élise SCHAEFER, HÔPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG
- CRMR AD & SM de l'Ouest
 - Pr Annick TOUTAIN, CHRU DE TOURS
 - Dr Bertrand ISIDOR, CHU DE NANTES
- CRMR AD & SM du Sud-Est
 - Pr Charles-Patrick EDERY, HOSPICES CIVILS DE LYON

- Dr Christine FRANCANNET, CHU DE CLERMONT- FERRAND
- CRMAR AD & SM du Sud-Ouest Occitanie Réunion
 - Pr Didier LACOMBE, CHU HÔPITAUX DE BORDEAUX
 - Pr David GENEVIEVE, CHU MONTPELLIER
 - Pr Bérénice DORAY CHU RÉUNION

6.5. Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration publique d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du (des) centre(s) de référence.

6.6. Stratégie de recherche documentaire

Recherche documentaire via PubMed en utilisant les termes suivants : syndrome de Kleefstra, et les termes ciblant les anomalies par système.

Période de recherche : depuis la description du syndrome (pas de limite) – mars 2021.

6.7. Référentiels préexistants

Ce PNDS s'appuie notamment sur les publications de consensus suivantes :

- Kleefstra Tjitske, Willy M. Nillesen, et Helger G. Yntema. 1993. « Kleefstra Syndrome ». In *GeneReviews*[®], édité par Margaret P. Adam, Holly H. Ardinger, Roberta A. Pagon, Stephanie E. Wallace, Lora JH Bean, Karen Stephens, et Anne Amemiya. Seattle (WA): University of Washington, Seattle.

7 Annexe 2. Coordonnées

- Centres de Référence Maladies Rares anomalies du développement et syndromes malformatifs :
 - **Région Ile de France (Coordonnateur Pr 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:**
 - **APHP Necker**, Pr Jeanne AMIEL, Service de Génétique Médicale - GHU Paris-Centre - Hôpital Necker-Enfants Malades - 149 Rue de Sèvres 75743 PARIS CEDEX 16, Tel 01 44 49 51 53
 - **Poissy**, Dr Rodolphe DARD, Hôpital Intercommunal de Poissy - St-Germain- 10 rue du Champ Gaillard 78303 POISSY CEDEX, Tel 01 39 27 47 00
 - **APHP P. Salpêtrière - Armand Trousseau**, Dr Sandra WHALEN, Service de Génétique et d'Embryologie Médicale, GHU Paris-Sorbonne Université - Hôpital Pitié Salpêtrière - Armand-Trousseau - site AT 26 Avenue du Docteur Arnold Netter 75571 PARIS, Tel 01 44 73 67 27
 - **APHP K. Bicêtre**, Pr Judith MELKI, GHU Paris-Sud - Hôpital de Bicêtre - 78 Rue du Général Leclerc 94270 Le Kremlin-Bicêtre, Tel 01 49 59 53 70
 - **Région Sud-Ouest Occitanie Réunion (Coordonnateur Pr LACOMBE):**
 - ▶ **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
 - **Inter-région Nord-Ouest (Coordonnateur Pr MANOUVRIER):**
 - ▶ **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 constitutif:**
 - **CHU Amiens**, Dr Gilles MORIN, CHU Amiens Picardie, Service de Génétique Clinique et Oncogénétique Site Sud - Avenue René Laënnec - Salouël - D408 80054 Amiens Cedex 1, Tel 03 22 08 75 80
 - **CHU Caen**, Dr Marion GERARD/ Dr 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, GOLDENBERG, Unité de Génétique Clinique, CHU Rouen, Tel 02 32 88 87 47
- **Région Ouest (Coordonnateur Pr 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
- **Région Est (Coordonnateur Pr 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 Laëtizia LAMBERT, Service de Génétique Médicale, CHU Nancy - Hôpital d'Enfants, 10 Rue du Docteur Heydenreich CS 74213 54042 NANCY CEDEX, Tel 03 83 34 43 76
 - **CHU Strasbourg**, Dr Elise SCHAEFFER, -Service de Génétique Médicale – CHU de Strasbourg Hôpital de Hautepierre, 1 Avenue Molière 67098 STRASBOURG CEDEX, Tel 03 88 12 81 20

- **CHU Reims**, Pr Martine DOCO-FENZY, Service de Génétique - CHRU Hôpital Maison Blanche - 45 Rue Cognacq-Jay 51092 REIMS CEDEX, Tel 03 26 78 90 03

- **Région Sud-Est (Coordonnateur Pr EDERY):**
 - ▶ **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 FRANCCANNET- Service de Génétique Médicale CHU de Clermont-Ferrand - Hôpital d'Estaing, 1 Place Lucie Aubrac 63003 Clermont-Ferrand CEDEX 2, Tel 04 73 75 06 53
 - **CHU Marseille**, Dr Sabine SIGAUDY-Département de Génétique Médicale - CHU de Marseille - Hôpital de la Timone AP-HM, 264 Rue Saint-Pierre 13385 MARSEILLE CEDEX 06, Tel 04 91 38 67 49

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

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

- **CHU Toulouse:** Dr Olivier PATAT, Service de génétique médicale, Pôle de biologie, CHU de Toulouse - Hôpital Purpan, Place du Docteur Baylac - TSA 40031, 31059 TOULOUSE CEDEX 9, Tel 05 61 77 90 55
 - **CHU de la Martinique :** Dr Elisabeth SARRAZIN, Unité de neuromyologie. Hôpital P. Zobda-Quitman, Route de Chateauboeuf. CS 90632. 97261 Fort de France Cedex, Tel : 05 96 75 84 00
 - **CHU Nîmes:** Dr Philippe KHAU VAN KIEN, Unité de génétique médicale et cytogénétique, Pôle Biologie, CHU de Nîmes - Hôpital Caremeau, Place du Professeur Robert Debré, 30029 NÎMES CEDEX 9, Tel 04 66 68 41 60
- **Inter-région Nord-Ouest**
- **CH Le Havre:** Dr Valérie LAYET, Unité de génétique, Service de génétique médicale, GH du Havre - Hôpital Jacques Monod, 29 Avenue Pierre Mendès France - BP 24, 76083 LE HAVRE CEDEX, Tel 02 32 73 37 90
- **Région Ouest**
- **CHU Brest:** Dr Séverine AUDEBERT-BELLANGER, Département de pédiatrie, CHRU de Brest - Hôpital Morvan, 2 Avenue Foch, 29609 BREST CEDEX, Tel 02 98 22 34 77
 - **CH Le Mans:** Dr Radka STOEVA, Service de génétique, Centre hospitalier du Mans, 194 Avenue Rubillard, 72037 LE MANS CEDEX, Tel 02 44 71 01 84
 - **CH Vannes:** Dr Florence DEMURGER, Génétique Médicale – Consultation, CHBA Centre hospitalier Bretagne Atlantique - CH Chubert, 20 boulevard du Général Maurice Guillaudot - BP 70555, 56017 VANNES CEDEX, Tel 02 97 01 42 03
- **Région Est**
- **CHU Besançon:** 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
- **Région Sud-Est**
- **CHU Saint-Etienne:** Dr Renaud TOURAINE, Service de génétique clinique, Pôle Couple Mère-Enfant, CHU de Saint-Etienne - Hôpital Nord, Avenue Albert Raimond, 42270 SAINT-PRIEST-EN-JAREZ, Tel 04 77 82 91 12
 - **CH Toulon:** Dr Maude GRELET, Service de Génétique Médicale, CHI Toulon La Seyne-sur-Mer - Hôpital Font-Pré, 1208 Avenue Colonel Picot BP 1412, 83056 TOULON CEDEX, Tel 04 94 14 50 05

Références bibliographiques

ARTICLES GENERAUX :

- Ciaccio C, Scuvera G, Tucci A, Gentilin B, Baccarin M, Marchisio P, Avignone S, Milani D. New Insights into Kleefstra Syndrome: Report of Two Novel Cases with Previously Unreported Features and Literature Review. *Cytogenet Genome Res.* 2018;156(3):127-133.
- Iwakoshi M, Okamoto N, Harada N, Nakamura T, Yamamori S, Fujita H, Niikawa N, Matsumoto N. 9q34.3 deletion syndrome in three unrelated children. *Am J Med Genet A.* 2004 Apr 30;126A(3):278-83. Review.
- Kleefstra T, Smidt M, Banning MJ, Oudakker AR, Van Esch H, de Brouwer AP, Nillesen W, Sistermans EA, Hamel BC, de Bruijn D, Fryns JP, Yntema HG, Brunner HG, de Vries BB, van Bokhoven H. Disruption of the gene Euchromatin Histone Methyl Transferase1 (EHMTase1) is associated with the 9q34 subtelomeric deletion syndrome. *J Med Genet.* 2005 Apr;42(4):299-306.
- Kleefstra T, van Zelst-Stams WA, Nillesen WM, Cormier-Daire V, Houge G, Foulds N, van Dooren M, Willemsen MH, Pfundt R, Turner A, Wilson M, McGaughran J, Rauch A, Zenker M, Adam MP, Innes M, Davies C, López AG, Casalone R, Weber A, Brueton LA, Navarro AD, Bralo MP, Venselaar H, Stegmann SP, Yntema HG, van Bokhoven H, Brunner HG. Further clinical and molecular delineation of the 9q subtelomeric deletion syndrome supports a major contribution of EHMT1 haploinsufficiency to the core phenotype. *J Med Genet.* 2009 Sep;46(9):598-606.
- Kleefstra T, Brunner HG, Amiel J, Oudakker AR, Nillesen WM, Magee A, Geneviève D, Cormier-Daire V, van Esch H, Fryns JP, Hamel BC, Sistermans EA, de Vries BB, van Bokhoven H. Loss-of-function mutations in euchromatin histone methyl transferase 1 (EHMT1) cause the 9q34 subtelomeric deletion syndrome. *Am J Hum Genet.* 2006 Aug;79(2):370-7. Central PMCID
- Kleefstra Tjitske, Willy M. Nillesen, et Helger G. Yntema. 1993. « Kleefstra Syndrome ». In *GeneReviews®*, édité par Margaret P. Adam, Holly H. Ardinger, Roberta A. Pagon, Stephanie E. Wallace, Lora JH Bean, Karen Stephens, et Anne Amemiya. Seattle (WA): University of Washington, Seattle 2015/2019.
- Neas KR, Smith JM, Chia N, Huseyin S, St Heaps L, Peters G, Sholler G, Tzioumi D, Sillence DO, owat D. Three patients with terminal deletions within the subtelomeric region of chromosome 9q. *Am J Med Genet A.* 2005 Feb 1;132A(4):425-30. Review.
- Tug E, Cavdarli B, Karaoguz MY, Percin FE. A patient with 9q subtelomeric deletion syndrome with additional findings. *Genet Couns.* 2012;23(4):465-71.
- Willemsen, M. H., A. T. Vulto-van Silfhout, W. M. Nillesen, W. M. Wissink-Lindhout, H. van Bokhoven, N. Philip, E. M. Berry-Kravis, et al. 2012. « Update on Kleefstra Syndrome ». *Molecular Syndromology* 2 (3-5): 202-12.
- Stewart DR, Kleefstra T. The chromosome 9q subtelomere deletion syndrome. *Am J Med Genet C Semin*

Med Genet. 2007 Nov 15;145C(4):383-92. Review.

ARTICLES SPECIFIQUES CLASSES PAR SPECIALITE :

NEUROLOGIE

- Benevento M, Oomen CA, Horner AE, Amiri H, Jacobs T, Pauwels C, Frega M, Kleefstra T, Kopanitsa MV, Grant SG, Bussey TJ, SaSKida LM, Van der Zee CE, van Bokhoven H, Glennon JC, Kasri NN. Haploinsufficiency of EHMT1 improves pattern separation and increases hippocampal cell proliferation. *Sci Rep*. 2017 Jan 10;7:40284
- Hadzsiev K, Komlosi K, Czako M, Duga B, Szalai R, Szabo A, Postyeni E, Szabo T, Kosztolanyi G, Melegh B. Kleefstra syndrome in Hungarian patients: additional symptoms besides the classic phenotype. *Mol Cytogenet*. 2016 Feb 25;9:22.
- Martens MB, Frega M, Classen J, Epping L, Bijvank E, Benevento M, van Bokhoven H, Tiesinga P, Schubert D, Nadif Kasri N. Euchromatin histone methyltransferase 1 regulates cortical neuronal network development. *Sci Rep*. 2016 Oct 21;6:35756.
- Segar DJ, Chodakiewitz YG, Torabi R, Cosgrove GR. Deep brain stimulation for the obsessive-compulsive and Tourette-like symptoms of Kleefstra syndrome. *Neurosurg Focus*. 2015 Jun;38(6):E12.
- He X, Caluseriu O, Srivastava R, Denny AM, Bolduc FV. Reversible white matter lesions associated with mutant EHMT1 and Kleefstra syndrome. *Neurol Genet*. 2016 Mar 22;2(2):e58.
- Varga E, Nemes C, Tancos Z, Bock I, Berzsenyi S, Lévy G, Román V, Kobolák J, Dinnyés A. Establishment of EHMT1

mutant induced pluripotent stem cell (iPSC) line from a 11-year-old Kleefstra syndrome (SK) patient with autism and normal intellectual performance. *Stem Cell Res*. 2016 Nov;17(3):531-533

ORL

- Okayasu T, Quesnel AM, Reinshagen KL, Nadol JB Jr., Otopathology in Kleefstra Syndrome: A Case Report. *Laryngoscope*. 2020 Aug;130(8):2028-2033.
- Yamaguchi Y, D'Mello A, Willer BL, Argote-Romero G, Tobias JD. Anesthetic Management of an Infant With Kleefstra Syndrome During Direct Laryngoscopy and Rigid Bronchoscopy: A Case Report. *A A Pract*. 2020 May;14(7)

ORTHOPEDIE

- Perna A, Bocchi MB, Proietti L. Posterior thoracolumbar fusion in a patient with Kleefstra Syndrome related scoliosis: The first case reported. *J Clin Orthop Trauma*. 2020 Sep-Oct;11(5):956-960.

CARDIOLOGIE / PNEUMOLOGIE

- Campbell CL, Collins RT 2nd, Zarate YA. Severe neonatal presentation of Kleefstra syndrome in a patient with hypoplastic left heart syndrome and 9q34.3 microdeletion. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2014 Dec;100(12):985-90.
- Kohli U. Shone's complex in a patient with chromosome 9q34.3 deletion (Kleefstra syndrome). *Cardiol Young*. 2018 Dec 26:1-3.
- Okur V, Nees S, Chung WK, Krishnan U. Pulmonary hypertension in patients with 9q34.3 microdeletion-associated

Kleefstra syndrome. *Am J Med Genet A*. 2018 Aug;176(8):1773-1777.

- Schimmenti LA, Berry SA, Tuchman M, Hirsch B. Infant with multiple congenital anomalies and deletion 9(q34.3). *Am J Med Genet*. 1994 Jun 1;51(2):140-2.
- Vargiami E, Ververi A, Al-Mutawa H, Gioula G, Gerou S, Rouvalis F, Kambouris M, Zafeiriou DI. Multiple Coronary Artery Microfistulas in a Girl with Kleefstra Syndrome. *Case Rep Genet*. 2016;2016:3056053.

ENDOCRINOLOGIE / NUTRITION

- Cormier-Daire V, Molinari F, Rio M, Raoul O, de Blois MC, Romana S, Vekemans M, Munnich A, Colleaux L. Cryptic terminal deletion of chromosome 9q34: a novel cause of syndromic obesity in childhood? *J Med Genet*. 2003 Apr;40(4):300-3
- Torga AP, Hodax J, Mori M, Schwab J, Quintos JB. Hypogonadotropic Hypogonadism and Kleefstra Syndrome due to a Pathogenic Variant in the EHMT1 Gene: An Underrecognized Association. *Case Rep Endocrinol*. 2018 Oct 2;2018:4283267.

CONSEIL GENETIQUE ET GENETIQUE

- Atik T, Karaca E, Ozkinay E, Cogulu O. TWINS WITH KLEEFSTRA SYNDROME DUE TO CHROMOSOME 9q34.3 MICRODELETION. *Genet Couns*. 2015;26(4):431-5.
- Balemans MC, Ansar M, Oudakker AR, van Caam AP, Bakker B, Vitters EL, van der Kraan PM, de Bruijn DR, Janssen SM, Kuipers AJ, Huibers MM,

Maliepaard EM, Walboomers XF, Benevento M, Nadif Kasri N, Kleefstra T, Zhou H, Van der Zee CE, van Bokhoven H. Reduced Euchromatin histone methyltransferase 1 causes developmental delay, hypotonia, and cranial abnormalities associated with increased bone gene expression in Kleefstra syndrome mice. *Dev Biol*. 2014 Feb 15;386(2):395-407.

- Blackburn PR, Williams M, Cousin MA, Boczek NJ, Beek GJ, Lomberg GA, Urrutia RA, Babovic-VuSKanovic D, Klee EW. A novel de novo frameshift deletion in EHMT1 in a patient with Kleefstra Syndrome results in decreased H3K9 dimethylation. *Mol Genet Genomic Med*. 2017 Jan 26;5(2):141-146.
- Chen CP, Lin SP, Li HB, Chen YN, Wang W. Pregnancy with de novo 9q34.3 microdeletion and Kleefstra syndrome in the fetus may be associated with an abnormal maternal serum screening result. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2015 Aug;54(4):450-1.
- de Boer A, Vermeulen K, Egger JIM, Janzing JGE, de Leeuw N, Veenstra-Knol HE, den Hollander NS, van Bokhoven H, Staal W, Kleefstra T. EHMT1 mosaicism in apparently unaffected parents is associated with autism spectrum disorder and neurocognitive dysfunction. *Mol Autism*. 2018 Jan 25;9:5.
- Guterman S, Hervé B, Rivière J, Fauvert D, Clement P, Vialard F. First prenatal diagnosis of a 'pure' 9q34.3 deletion (Kleefstra syndrome): A case report and literature review. *J Obstet Gynaecol Res*. 2018 Mar;44(3):570-575.

- Huang, Lv-Yin, Yu Yang, Ping He, et Dong-Zhi Li. 2017. « Increased First-Trimester Nuchal Translucency Associated with a Dicentric Chromosome and 9q34.3 Microdeletion Syndrome ». *Journal of Obstetrics and Gynaecology: The Journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology* 37 (3): 327-29.
- Nillesen WM, Yntema HG, Moscarda M, Verbeek NE, Wilson LC, Cowan F, Schepens M, Raas-Rothschild A, Gafni-Weinstein O, Zollino M, Vijzelaar R, Neri G, Nelen M, Bokhoven Hv, Giltay J, Kleefstra T. Characterization of a novel transcript of the EHMT1 gene reveals important diagnostic implications for Kleefstra syndrome. *Hum Mutat.* 2011 Jul;32(7):853-9.
- Rump A, Hildebrand L, Tzschach A, Ullmann R, Schrock E, Mitter D. A mosaic maternal splice donor mutation in the EHMT1 gene leads to aberrant transcripts and to Kleefstra syndrome in the offspring. *Eur J Hum Genet.* 2013 Aug;21(8):887-90.
- Schwaibold EM, Smogavec M, Hobbiebrunken E, Winter L, Zoll B, Burfeind P, Brockmann K, Pauli S. Intragenic duplication of EHMT1 gene results in Kleefstra syndrome. *Mol Cytogenet.* 2014 Oct 23;7(1):74.
- Willemsen MH, Beunders G, Callaghan M, de Leeuw N, Nillesen WM, Yntema HG, van Hagen JM, Nieuwint AW, Morrison N, Keijzers-Vloet ST, Hoischen A, Brunner HG, Tolmie J, Kleefstra T. Familial Kleefstra syndrome due to maternal somatic mosaicism for interstitial 9q34.3 microdeletions. *Clin Genet.* 2011 Jul;80(1):31-8.
- Yatsenko SA, Brundage EK, Roney EK, Cheung SW, Chinault AC, Lupski JR. Molecular mechanisms for subtelomeric rearrangements associated with the 9q34.3 microdeletion syndrome. *Hum Mol Genet.* 2009 Jun 1;18(11):1924-36.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

- Kleefstra Tjitske, Jamie M. Kramer, Kornelia Neveling, Marjolein H. Willemsen, Tom S. Koemans, Lisenka E. L. M. Vissers, Willemijn Wissink-Lindhout, et al. 2012. « Disruption of an EHMT1-Associated Chromatin-Modification Module Causes Intellectual Disability ». *American Journal of Human Genetics* 91 (1): 73-82.
<https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2012.05.003>.

DEFICIT COGNITIF/ TROUBLES DU COMPORTEMENT / TROUBLES DU SOMMEIL

- Bock I, Németh K, Pentelényi K, Balicza P, Balázs A, Molnár MJ, Román V, Nagy J, Lévy G, Kobolák J, Dinnyés A. Targeted next generation sequencing of a panel of autism-related genes identifies an EHMT1 mutation in a Kleefstra syndrome patient with autism and normal intellectual performance. *Gene.* 2016 Dec 31;595(2):131-141.
- Haseley A, Wallis K, DeBrosse S. Kleefstra syndrome: Impact on parents. *Disabil Health J.* 2020 Nov 5:101018
- Mitra AK, Dodge J, Van Ness J, Sokeye I, Van Ness B. A de novo splice site mutation in EHMT1 resulting in Kleefstra syndrome with pharmacogenomics screening and behavior therapy for regressive

- behaviors. *Mol Genet Genomic Med.* 2016 Dec 26;5(2):130-140.
- Samango-Sprouse C, Lawson P, Sprouse C, Stapleton E, Sadeghin T, Gropman A. Expanding the phenotypic profile of Kleefstra syndrome: A female with low-average intelligence and childhood apraxia of speech. *Am J Med Genet A.* 2016 May;170A(5):1312-6.
 - Schmidt S, Nag HE, Hunn BS, Houge G, Hoxmark LB. A structured assessment of motor function and behavior in patients with Kleefstra syndrome. *Eur J Med Genet.* 2016 Apr;59(4):240-8.
 - Verhoeven WMA, Kleefstra T, Egger JIM. Behavioral phenotype in the 9q subtelomeric deletion syndrome: a report about two adult patients. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2010 Mar 5;153B(2):536-541.
 - Verhoeven WM, Egger JI, Vermeulen K, van de Warrenburg BP, Kleefstra T. Kleefstra syndrome in three adult patients: further delineation of the behavioural and neurological phenotype shows aspects of a neurodegenerative course. *Am J Med Genet A.* 2011 Oct;155A(10):2409-15
 - Vermeulen K, de Boer A, Janzing JGE, Koolen DA, Ockeloen CW, Willemsen MH, Verhoef FM, van Deurzen PAM, van Dongen L, van Bokhoven H, Egger JIM, Staal WG, Kleefstra T. Adaptive and maladaptive functioning in Kleefstra syndrome compared to other rare genetic disorders with intellectual disabilities. *Am J Med Genet A.* 2017 Jul;173(7):1821-1830.
 - Vermeulen K, Staal WG, Janzing JG, van Bokhoven H, Egger JIM, Kleefstra T. Sleep Disturbance as a Precursor of Severe Regression in Kleefstra Syndrome Suggests a Need for Firm and Rapid pharmacological Treatment. *Clin Neuropharmacol.* 2017 Jul/Aug;40(4):185-188.