

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

Hôpital Robert DEBRE

Centre de Référence constitutif Déficiences Intellectuelles de causes rares

&

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

Filières de santé

DéfiScience

AnDDI-Rares

Synthèse à destination du médecin traitant

Mars 2021

Coordonnateurs : Pr Anne-Claude Tabet

Dr Anna Maruani

I. Introduction

Le syndrome de Phelan-McDermid (PMS) est une maladie génétique rare d'expression neuro-développementale en rapport avec une anomalie génétique de la région 22q13.3 intéressant le gène *SHANK3*. La fréquence dans la population générale est encore imprécise. Selon une méta-analyse récente, la fréquence des délétions 22qter serait de 0,18% et celle des mutations *SHANK3* de 0,51% dans les cohortes de patients présentant un trouble du spectre de l'autisme (1).

II. Caractéristique du syndrome et diagnostic

Le phénotype est très hétérogène. Bien que les troubles du langage et le retard psychomoteur semblent constants, les autres symptômes sont variables et peu spécifiques rendant le diagnostic clinique difficile. Le syndrome touche autant les filles que les garçons. La période prénatale est peu étudiée et serait sans particularité en dehors, dans certains cas, d'un retard de croissance intra utérin. La période néonatale est marquée par une hypotonie généralisée et un retard de développement (2). S'y associe constamment un trouble du développement intellectuel de sévérité variable, des troubles du langage allant du décalage des acquisitions à l'absence totale de langage oral et des troubles du spectre autistique (TSA) présents dans au minimum 50 % des cas (3). Il n'existe pas de particularité morphologique spécifique.

Les signes et symptômes inconstants mais fréquemment associés sont :

- Troubles moteurs
- Épilepsie
- Troubles digestifs en particulier : RGO et troubles du transit
- Atteintes ophtalmologiques
- Cardiopathies
- Atteintes rénales
- Atteinte cérébrale morphologique (identifiable à l'IRM cérébrale).

Le PMS est le plus souvent en rapport avec une microdélétion de la partie distale du bras long du chromosome 22 (ou 22qter), intéressant le gène *SHANK3*. Le syndrome peut également être lié à une mutation ponctuelle du gène. Les nouvelles technologies de séquençage pourraient rendre ce type de diagnostic plus efficient, les diagnostics liés à des mutations du gène *SHANK3* pourraient donc être plus fréquents dans les années à venir. Les microduplications 22qter pourraient s'apparenter au PMS mais ceci est encore controversé. Enfin, quelques cas de PMS sont liés à des réarrangements plus complexes de la région 22qter, les anneaux du chromosome 22 entrent dans cette catégorie.

Ce syndrome est le plus souvent sporadique, lié à une anomalie génétique survenue *de novo*.

Le diagnostic qui reste difficile à évoquer sur des arguments cliniques repose sur l'identification d'une variation génétique affectant la région 22qter ou le gène *SHANK3*. Les analyses de génétique sont dans un premier temps des analyses pangénomique type Analyse Chromosomique par Puce à ADN (ACPA). Si l'ACPA est normale, des analyses de séquençage peuvent être demandées : séquençage d'un panel de gènes impliqués dans les pathologies neurodéveloppementales, ou séquençage d'exome complet. Plus rarement, le séquençage

spécifique du gène *SHANK3* pourra être demandé directement devant un phénotype très évocateur.

Dans tous les cas, les analyses de génétique doivent être prescrites par des médecins spécialistes capables de rendre et expliquer les résultats obtenus. En effet, les analyses de génétique sont uniquement rendues au médecin prescripteur. Les médecins spécialistes peuvent le plus souvent être : un généticien clinicien, un neuropédiatre ou un pédopsychiatre. L'annonce du diagnostic doit être suivie d'une consultation de conseil génétique avec un généticien clinicien.

III. **Prise en charge**

La prise en charge du patient doit être pluridisciplinaire, coordonnée par le médecin spécialiste référent : psychiatre, neuro(pédiatre) ou généticien clinicien. Les autres spécialistes médicaux interviendront selon un parcours défini : bilan initial, puis consultations systématiques de suivi. Les interventions sont également adaptées à chaque patient. En particulier, les interventions neuropsychologiques doivent être précoces, intensives et personnalisées associant des rééducations orthophoniques, psychomotrices, psychoéducatives et comportementales adaptées au profil fonctionnel et aux besoins spécifiques de chaque patient.

IV. **Rôle du médecin traitant / généraliste**

Le rôle du médecin traitant est fondamental dans le parcours de soin et d'accompagnement du patient, il devra :

- Assurer et mettre en place un suivi médical de proximité selon les besoins identifiés en collaboration avec le spécialiste référent ou les autres spécialistes sollicités
- Assurer la surveillance des complications de la maladie en coordination avec les équipes référentes
- Adresser le patient à un spécialiste parmi ceux référencés par le centre de référence ou de compétence, en cas d'identification d'un signe d'appel
- Faciliter le déroulement et l'observance des interventions rééducatives, de remédiation ou de guidance et les adapter à l'évolution des troubles et des besoins du patient et de sa famille en collaboration avec l'équipe du centre référent.

V. **Informations et contacts utiles**

Pour se procurer des informations complémentaires il est possible de consulter les sites internet suivants:

- **Site en français**
 - Orphanet: <http://www.orpha.net>
 - Site de la filière de santé DéfiScience : <https://www.defiscience.fr/filiere/>
 - Site de la filière de santé AnDDI-Rares : <http://anddi-rares.org/>
- **Sites anglophones :**
 - GeneReviews: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1198/>

PNDS Syndrome de Phelan-McDermid
Synthèse à destination du médecin traitant

- “Unique” comprendre les maladies chromosomiques et génique rares
<https://www.rarechromo.org/media/information/Chromosome%2022q13%20deletions%20Phelan%20McDermid%20syndrome%20FTNW.pdf>
- PMSF, Phelan-McDermid syndrome fondation :
https://www.pmsf.org/about_pms/clinical-care-infographic/pms-clinical-french/
- Des fiches thérapeutiques rédigées en français sont également disponibles sur le site et peuvent apporter quelques éléments :
https://www.pmsf.org/about_pms/pharma-mgt-rec-french/

Des associations de patients spécifiques du PMS permettent également de mettre en relation des parents d'enfants atteints et regroupent différentes informations utiles au suivi et à la prise en charge des patients :

- **Association française du syndrome Phelan-McDermid :**
 - Site : <https://22q13.fr> ; <https://asso22q13.fr/la-deletion-22q13syndrome-phelan-mcdermid/>
 - Contacts :
 - Mail : del22q13@gmail.com ou contact@22q13.fr
 - Facebook : <https://frfr.facebook.com/AssociationfrancaisedusyndromePhelanMcDermid/>
- **L'association “Tehani et les enfants Phelan-McDermid” :**

L'association gère deux groupes d'échange FamillePMS, sur whatsapp et sur Signal.
Elle tient une permanence pour recevoir les parents d'enfants PMS sur l'hôpital de la Timone, à Marseille.

 - Site : <http://www.vie-de-tehani.org/>
 - Contacts :
 - mail : tehanipms@gmail.com
 - Tél. : 06 25 73 91 10
 - Facebook : <https://www.facebook.com/AssoTehaniPMS/>
- **Association Valentin–Apac (Association de Porteurs d'Anomalies Chromosomiques):**
 - Site : <https://www.valentin-apac.org/>
 - Contact : contact@valentin-apac.org