

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Délétion 1p36

**CHU de Reims
Centre de Référence Anomalies du Développement et
Syndromes Malformatifs de l'Interrégion Est**

Filière AnDDI-Rares

TEXTE DU PNDS

Juillet 2022

Coordonnateur : Pr Martine DOCO-FENZY et rédacteur associé
Dr Céline POIRSIER

Sommaire

Liste des abréviations	2
Synthèse à destination du médecin traitant	3
Texte du PNDS	5
1 Introduction.....	5
2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins	5
3 Diagnostic et évaluation initiale.....	6
3.1 Objectifs	6
3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	6
3.3 Circonstances de découverte / Suspicion du diagnostic	7
3.4 Confirmation du diagnostic / Diagnostic différentiel	8
3.5 Évaluation de la sévérité / Extension de la maladie / Recherche de comorbidités / Évaluation du pronostic	9
3.6 Recherche de contre-indications au traitement	13
3.7 Annonce du diagnostic et information du patient	14
3.8 Conseil génétique	15
4 Prise en charge thérapeutique.....	15
4.1 Objectifs	15
4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	16
4.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autres)	16
4.4 Recours aux associations de patients	19
5 Suivi & Calendrier de prise en charge.....	19
5.1 Objectifs	19
5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	19
5.3 Rythme et contenu des consultations	20
5.4 Calendrier de prise en charge	20
5.4.5 Examens complémentaires	21
5.4.6 Transition enfant-adulte	24
Annexe 1. Iconographie	25
Annexe 2. Liste des participants	30
Annexe 3. Coordonnées du(des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) l'association(s) de patients	31
Annexe 4. Conduite à tenir en vue du diagnostic biologique/génétique	35
Annexe 5. Carte d'urgence	36
Références bibliographiques	38

Liste des abréviations

ACPA	Analyse Chromosomique sur Puce à ADN
ACTH	Adrénocorticotrophine
ADN	Acide Désoxyribonucléique
AJPP	Allocation Journalière de Présence Parentale
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
CAMSP	Centre d'Action Médico-Sociale Précoce
CIA	Communication Inter-Atriale
CIV	Communication InterVentriculaire
CMPP	Centre Médico Psycho Pédagogique
CPDPN	Centre Pluridisciplinaire De Diagnostic Prénatal
CRMR (-AD)	Centre de Référence Maladies rares (- Anomalies du Développement)
DI	Déficience Intellectuelle
EEG	ÉlectroEncéphaloGramme
ERHR	Équipes Relais Handicap Rares
ETP	Éducation Thérapeutique du Patient
FISH	Fluorescence In Situ Hybridization : l'Hybridation In Situ en Fluorescence
HAS	Haute Autorité de Santé
IMC	Indice de Masse Corporelle
IME	Institut Médico-Éducatif
IMG	Interruption Médicale de Grossesse
Inv dup	Inverted Duplication
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
MDPH	Maison Départementale des Personnes Handicapées
MLPA	Multiplex Ligation dependent Probe Amplification
PAG	Petit Poids pour l'Âge gestationnel
PC	Périmètre Crânien
PCR	Polymérase Chain Reaction : réaction de polymérisation en chaîne
qPCR	Quantitative Polymerase Chain Reaction : PCR quantitative
PEA	Potentiels Évoqués Auditifs
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
RCIU	Retard de Croissance Intra-Utérin
RGO	Reflux GastroŒsophagien
SESSAD	Service d'Éducation Spécialisée et de Soins à Domicile

Synthèse à destination du médecin traitant

Le syndrome de la délétion 1p36 (OMIM #607872) est une maladie génétique rare, le plus souvent sporadique, dont l'incidence est inférieure à 1/10.000 patients. Il affecte plus souvent les filles que les garçons (3/2). En excluant les anomalies des chromosomes X et Y, il s'agit de la troisième anomalie chromosomique constitutionnelle la plus fréquente après la trisomie 21 et la délétion 22q11.

Le syndrome de la délétion 1p36 se manifeste par un ensemble de signes cliniques liés à la perte d'un fragment de taille variable (=délétion) du bras court (p) de l'un des deux chromosomes 1, (les personnes atteintes du syndrome de la délétion 1p36 possèdent alors un chromosome 1 intact et un chromosome 1 délété). Cette délétion correspond donc à une perte plus ou moins importante de matériel génétique nécessaire au développement normal et affecte de manière relativement prévisible le développement intellectuel et physique des patients. La plupart des conséquences cliniques sont causées par la présence d'une seule copie des gènes présents dans la région délétée, à la place des deux copies habituelles (haploinsuffisance).

Le diagnostic du syndrome de la délétion 1p36 peut être posé de manière fortuite dans le cadre d'un bilan systématique ou évoqué devant l'association de différents signes :

- Particularités faciales caractéristiques (sourcils horizontaux, énoptalmie, hypoplasie de l'étage moyen du visage, racine du nez large, oreilles dysplasiques et bas implantées) ;
- Hypotonie congénitale ;
- Retard de développement psycho-moteur ;
- Déficience intellectuelle ;
- Épilepsie ;
- Cardiopathies congénitales et cardiomyopathie ;
- Surdité ;
- Troubles visuels ;
- Retard de croissance pré et/ou post-natal ;
- Troubles du comportement ;
- Décès parfois précoce notamment en lien avec les malformations.

Devant la présence de plusieurs de ces signes cliniques, le patient peut être orienté vers une consultation dédiée dans un centre de référence ou de compétence. En cas d'urgence vitale, il sera orienté vers le service compétent.

Le diagnostic de certitude repose sur l'étude chromosomique (pré ou post-natal) classiquement par ACPA (Analyse Chromosomique sur Puce à ADN) ou FISH (Hybridation In Situ en sonde Fluorescente).

Il est nécessaire de vérifier la structure de la délétion chromosomique, car les délétions sont de tailles variables et leur structure parfois complexe (inv dup). L'identification du remaniement chromosomique est nécessaire pour le conseil génétique.

Il s'agit dans 90 à 95 % des cas, d'une délétion *de novo*, c'est-à-dire, survenue de manière accidentelle. Une enquête familiale avec une étude chromosomique par FISH chez les deux parents est cependant nécessaire, afin de rechercher l'existence de remaniements

chromosomiques chez l'un des deux parents, dans le but d'assurer un meilleur conseil génétique.

Une fois le diagnostic établi, une prise en charge globale du patient est nécessaire.

La gravité et les complications sont variables allant parfois jusqu'au décès précoce, selon les symptômes et comorbidités.

Un décalage des acquisitions et une déficience intellectuelle sont présents à des degrés variables selon les patients, mais tous nécessiteront une prise en charge personnalisée tout au long de leur vie.

La prise en charge médicale et éducative doit être réalisée et coordonnée dans un cadre multidisciplinaire, en sollicitant différents spécialistes médicaux et paramédicaux selon les besoins de l'enfant (neurologues spécialisés en neurodéveloppement et épilepsie, cardiologues, pédopsychiatres puis psychiatres, gastro-entérologues, endocrinologues, orthopédistes, ORL psychologues, kinésithérapeutes, psychomotriciens, orthophonistes en communication alternative, ergothérapeutes, orthoptistes, etc.).

Une orientation vers le monde associatif sera proposée (association de patients).

Rôle du médecin traitant / généraliste :

- Assurer la confirmation diagnostique en orientant le patient vers un centre de référence ou de compétence (filiales de santé AnDDI-Rares ou DéfiScience) ;
- Veiller à ce que le suivi soit réalisé par une équipe habilitée ;
- Assurer le suivi médical et la surveillance des complications de la maladie en coordination avec les équipes référentes.

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

- Le site Orphanet (<http://www.orpha.net>) ;
- Le site de l'association Valentin A.P.A.C. (<http://www.valentin-apac.org/>) ;
- GeneReviews® (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1191/>) ;
- Le site Unique (<https://www.rarechromo.org/disorder-guides>) ;
- Le site de la filière AnDDI-Rares (<http://anddi-rares.org/>) ;
- Le site de la filière DéfiScience (<http://www.defiscience.fr/>).

Texte du PNDS

1 Introduction

Le syndrome de la délétion 1p36 a été décrit dans les années 1990, mais le premier cas a été rapporté en 1981. Le syndrome de la délétion 1p36 (délétion 1p36) est une maladie génétique rare, le plus souvent sporadique, dont l'incidence est inférieure à 1/10.000 naissances. Une fréquence plus élevée est observée chez les filles (sex ratio 3 filles / 2 garçons). La sévérité du syndrome de la délétion 1p36 varie selon les individus affectés, sans tenir compte du sexe ni de l'ethnie. En excluant les anomalies des chromosomes X et Y, il s'agit de la troisième anomalie chromosomique constitutionnelle la plus fréquente après la trisomie 21 et la délétion 22q11.

Chacune de nos cellules comporte 23 paires de chromosomes, hérités de nos deux parents. La délétion 1p36 correspond à la perte d'un fragment, de taille variable, de l'extrémité du bras court (=p) de l'un des deux chromosomes 1. Les points de cassure diffèrent pour chaque individu, les fragments délétés étant de tailles variables (pouvant varier d'un facteur 10). La région 1p36 présente une taille de 27,6Mb et la plupart des patients présentent une délétion de la partie distale 1p36.3 dont la taille est de 9,1Mb. Cette région 1p36.3 comporte plus de 130 gènes.

Le syndrome de la délétion 1p36 est une anomalie du développement associant des caractéristiques faciales reconnaissables, une hypotonie congénitale, un retard de développement psycho-moteur, une déficience intellectuelle et de manière inconstante une épilepsie, une cardiopathie, une surdité, un retard de croissance pré et/ou post-natal et des troubles du comportement.

La gravité et les complications sont variables (allant jusqu'au décès précoce) selon les symptômes et comorbidités associées. Le décalage des acquisitions et la déficience intellectuelle sont présents à des degrés variables selon les patients, mais tous nécessiteront une prise en charge personnalisée tout au long de leur vie. En général, les enfants porteurs de délétions de plus grande taille (et donc concernant un plus grand nombre de gènes) sont plus sévèrement affectés, mais cela n'est pas systématique.

Dans 90 à 95 % des cas, la délétion survient *de novo*, c'est-à-dire de manière accidentelle. Une étude chromosomique familiale chez les deux parents, permet de vérifier l'absence de remaniement parental. Une personne porteuse d'une délétion 1p36 peut la transmettre à sa descendance avec une probabilité de 50 %. De plus, il existe de rares cas de mosaïcisme germlinal parental avec un parent porteur sain.

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 délétion 1p36. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge, et le suivi de la 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 le médecin spécialiste 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.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint de délétion 1p36. 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).

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 du centre de référence (<https://www.chu-reims.fr/offre-de-soins/centres-experts/maladies-rares/centres-de-reference>).

Ce travail s'appuie sur de nombreuses publications internationales originales, des revues, des études cliniques et des recommandations déjà publiées.

En l'absence de preuves dans la littérature (il existe en effet peu d'études avec un haut niveau de preuves) permettant d'aboutir à des conclusions scientifiquement fondées, nous avons, dans certains cas, proposé d'adopter des attitudes consensuelles reposant sur l'expérience des membres du réseau des centres de référence et de compétences, mais également sur des avis d'experts (cf. annexe 2).

De même, le suivi et le rythme de surveillance des patients ont été établis en fonction des avis d'experts.

3 Diagnostic et évaluation initiale

3.1 Objectifs

- Détecter la maladie ;
- Confirmer le diagnostic ;
- Assurer un bilan initial, identifier les comorbidités et en apprécier la sévérité ;
- Planifier la prise en charge et le suivi : médical, paramédical et social ;
- Délivrer une information génétique à la famille et au patient.

3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Le diagnostic de la maladie relève du médecin spécialiste (pédiatre, cardiologue, généticien). Le diagnostic et l'évaluation initiale reposent sur une coopération pluridisciplinaire entre les différents spécialistes et le médecin traitant.

Diagnostic prénatal

Les professionnels impliqués sont les obstétriciens, échographistes, pédiatres et généticiens, ainsi que des psychologues associés au Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN). Ils sont sollicités, suite au diagnostic prénatal d'une délétion 1p36 chez l'enfant à naître, et accompagnent le couple dans leur choix de poursuivre ou non la grossesse en cours (ou dans de très rares cas, choix d'accoucher sous X ou placement en pouponnière/famille d'accueil), avec toutes les répercussions psychologiques qui en seront la conséquence et ce, quelle que soit la décision du couple.

Diagnostic postnatal

Les professionnels impliqués sont les pédiatres, neuropédiatres, cardiopédiatres, les généticiens, les cardiologues et les autres spécialistes d'organes en fonction des anomalies repérées et le médecin traitant.

3.3 Circonstances de découverte / Suspicion du diagnostic**Diagnostic prénatal**

Des signes d'appel échographique « non spécifiques » : hyperclarté nucale, petit poids pour l'âge gestationnel (PAG) ou retard de croissance intra-utérin (RCIU), anomalies squelettiques, anomalies rénales, une malformation cardiaque et ou une malformation cérébrale, peuvent motiver la réalisation d'une analyse quantitative du génome permettant d'établir le diagnostic de délétion 1p36.

Il n'existe pas de signes consensuels faisant évoquer spécifiquement une délétion 1p36 en anténatal. Ce diagnostic peut être fortuit à l'occasion d'une analyse de type ACPA (analyse chromosomique par puce à ADN) ou toute autre analyse pangénomique pour des signes d'appel à l'échographie par exemple.

Devant la découverte anténatale d'une délétion 1p36, une analyse chromosomique doit être proposée aux parents du fœtus.

En l'état actuel des connaissances et de nos pratiques, le syndrome de délétion 1p36 étant une maladie incurable et dont le pronostic neurodéveloppemental est défavorable avec un handicap mental constant, le plus souvent sévère, après confirmation du diagnostic, si une demande d'interruption médicale de grossesse est sollicitée, elle sera alors considérée comme recevable par le CPDPN.

Diagnostic postnatal

Le diagnostic peut être évoqué devant l'association de différents signes.

En période néonatale :

- Particularités faciales caractéristiques distinctives : microcéphalie, sourcils horizontaux, énoptalmie, blépharophimosis, hypoplasie de l'étage moyen du visage (profil plat), racine du nez large, nez bulbeux, oreilles dysplasiques et bas implantées ;
- Fontanelle antérieure large ;
- Hypotonie congénitale ;
- Anomalies cardio-vasculaires, cardiopathies congénitales, cardiomyopathie dilatée, non compaction du ventricule gauche ;
- Atteinte auditive ou visuelle ;
- Malformations digestives, squelettiques et cérébrales ;
- Trouble de succion, RCIU / PAG.

En période postnatale et à tout âge :

- Particularités faciales caractéristiques : microcéphalie, brachycéphalie, front proéminent, sourcils horizontaux, énoptalmie, fentes palpébrales étroites ou blépharophimosis, hypoplasie de l'étage moyen du visage, racine du nez large et aplatie, philtrum long, nez bulbeux, oreilles dysplasiques et bas implantées, menton pointu, cheveux bas implantés. La fontanelle antérieure est large et de fermeture retardée ;
- Brachydactylie, camptodactylie et pieds courts, et clinodactylie sont fréquents ;
- Retard de développement psycho-moteur / déficience intellectuelle ;
- Anomalies cardio-vasculaires, cardiomyopathie dilatée, non compaction du ventricule gauche ;
- Épilepsie ;
- Malformations digestives, squelettiques, cérébrales ;
- Retard de croissance post-natal ;
- Surdité neurosensorielle ;
- Troubles du comportement ;
- Hypothyroïdie.

3.4 Confirmation du diagnostic / Diagnostic différentiel**Confirmation du diagnostic**

La délétion 1p36 correspond à la perte d'un fragment, de taille variable, de l'extrémité du bras court de l'un des deux chromosomes 1. La confirmation du diagnostic peut se faire par plusieurs techniques d'analyse quantitative du génome, historiquement : FISH, QPCR (PCR Quantitative), MLPA, ACPA et maintenant l'étude du génome.

Il existe plusieurs types de délétions identifiées : les délétions terminales (52-67 %), les délétions interstitielles ou proximales (10-29 %), les remaniements complexes (12 %) et les dérivés de chromosome 1 résultant d'une translocation déséquilibrée (7-16 %) (Battaglia *et al.* 1993, Rocha *et al.* 2016).

Il n'existe pas de délétion typique, les points de cassure ou bornes sur les chromosomes varient de 1p36.13 à 1p36.33, les tailles sont donc variables. Plusieurs études ont établi des régions critiques au sein de ces délétions (cf. annexes). L'haploinsuffisance de plusieurs gènes délétés tels que *SKI*, *GABRD*, *GNB1*, *PRKCZ*, *MMP23A*, *PRDM16* est rapportée comme associée à différents signes cliniques (cf. annexes) (Dalia F. *et al.* 2020;11:284–295).

La technique d'ACPA permet d'identifier la délétion, d'évaluer la taille du segment délété et de mettre en évidence les délétions interstitielles et remaniements complexes.

La technique de FISH (hybridation *in situ* en sonde fluorescente) permet de visualiser la délétion, de comprendre le mécanisme de la délétion et de proposer un conseil génétique en établissant un risque de récurrence.

Dans la majorité des cas, la délétion survient de manière accidentelle. Une enquête familiale doit tout de même être réalisée afin de confirmer le caractère *de novo* et d'éliminer l'existence de remaniements chromosomiques ou translocation parentale.

Diagnostic différentiel

Certains signes cliniques peuvent faire évoquer les syndromes suivants, même si l'examen morphologique permet habituellement de les différencier très facilement et la technique d'ACPA de poser le diagnostic très rapidement :

➤ Le syndrome de RETT :

Il se caractérise par un trouble global du développement affectant la fille avec un retard, voire une absence de langage, mais l'évolution de la maladie est différente et typique. Après un développement quasi normal, les patientes présentent une régression rapide, entre 1 et 3 ans, accompagnée de stéréotypies manuelles typiques, de troubles du spectre autistique, d'une apraxie, d'une ataxie, d'une microcéphalie progressive acquise et moins fréquemment d'épilepsie avec un EEG caractéristique. C'est une maladie dominante liée à l'X, en rapport avec une mutation du gène *MECP2* (Xq28).

➤ Le syndrome d'Angelman :

On retrouve dans le syndrome d'Angelman, un retard psychomoteur important, un retard de langage sévère et une déficience intellectuelle fréquemment associés à une microcéphalie et une épilepsie. Contrairement à la délétion 1p36, les patients présentent des troubles du comportement spécifiques, à type de rires immotivés, hyperexcitabilité et hyperactivité.

➤ Le syndrome de Prader-Willi :

Le syndrome de Prader-Willi est caractérisé par une hypotonie néonatale sévère associée à des troubles de l'alimentation. Les patients atteints développent par la suite une hyperphagie et progression vers une obésité morbide en l'absence de prise en charge adaptée. Ils présentent également un hypogonadisme, des troubles du comportement, un décalage des acquisitions de sévérité variable et des traits dysmorphiques.

Différents mécanismes génétiques peuvent être à l'origine du syndrome d'Angelman ou de Prader Willi, tels qu'une délétion de la région critique 15q11.2-q13, une disomie uniparentale paternelle, un défaut d'empreinte génomique parentale et une mutation des gènes *UBE3A*, ou *SNRPN* respectivement.

3.5 Évaluation de la sévérité / Extension de la maladie / Recherche de comorbidités / Évaluation du pronostic

La réalisation d'un examen clinique complet, pluridisciplinaire (associé si besoin à des examens paracliniques) est indispensable lors du diagnostic de délétion 1p36, afin d'identifier les signes cliniques présents et d'évaluer les complications et comorbidités associées.

Évaluation cardio-vasculaire :

- **Consultation auprès d'un cardiopédiatre : examen clinique et échocardiographie.**

Les sujets avec la microdélétion 1p36 sont atteints de malformation cardiaque dans 50 à 70 % des cas et 30 % ont une cardiomyopathie.

Les malformations les plus fréquentes sont les communications interventriculaires (CIV) (23 à 37 %), les communications inter-atriales (CIA) (16 à 28 %), les valvulopathies (20,5 %) type bicuspidie aortique, une coarctation de l'aorte (4 à 5,1 %), sténose ou dysplasie de la valve pulmonaire (4 à 6 %), insuffisance de la valve mitrale, anomalie d'Ebstein (2 à 6 %), une persistance du canal artériel (PDO ou PDA) (12,8 à 37 %) et une tétralogie de Fallot (7,7 %). (Battaglia 2008, Shimada 2015).

Parmi les cardiomyopathies, la non-compaction du ventricule gauche représente 85 % des cas, mais on observe aussi des cardiomyopathies dilatées.

Même en l'absence de symptôme, un bilan cardiaque doit être réalisé de façon systématique, car un traitement chirurgical ou médical peut parfois être nécessaire afin d'améliorer le pronostic fonctionnel et la tolérance clinique.

Évaluation Gastro-entérologique :

- **Trouble de l'alimentation / trouble de la succion** : l'hypotonie néonatale peut être responsable de troubles de la succion et de l'alimentation. La mise en place d'un support par alimentation entérale peut être nécessaire, accompagnée d'une prise en charge en psychomotricité et en orthophonie avec stimulation de l'oralité et rééducation de la sphère bucco-faciale et de la déglutition.
- **Anomalie du palais** : des fentes labiales et ou palatines ont été observées variablement entre 5 et 17 %. Le traitement est chirurgical. Un palais creux est observé plus fréquemment (30 %). La présence de fentes ou de palais creux contribue aux troubles de l'alimentation puis du langage.
- **RGO** : certains patients présentent également un RGO sévère pouvant nécessiter un traitement médicamenteux ou une cure chirurgicale (prévention également des pneumopathies d'inhalation). Selon la gravité des troubles et le retentissement staturo-pondéral, certains patients peuvent nécessiter une gastrostomie.
- **Constipation** : plusieurs patients ont une constipation parfois sévère, nécessitant des mesures diététiques (fibres, aliments complets, graines de lin, porridge, eau) et un traitement médical selon les besoins.

Évaluation de la croissance staturo-pondérale :

Mesure des paramètres de naissance (poids, taille et PC) et suivi régulier de la croissance sur les courbes de suivi staturo-pondéral standard : plus de la moitié des patients présentent un retard de croissance dans un contexte de RCIU ou PAG préexistant et de troubles de l'alimentation. Il convient de surveiller l'évolution de la croissance staturo-pondérale. Il n'existe pas de courbes de suivi spécifiques à la délétion 1p36. Un certain nombre de patients retrouvent une croissance dans les normes par la suite. Certains peuvent développer une hyperphagie (20 % série UNIQUE), un surpoids ou une obésité parfois précoce (avant l'âge de 3 ans) pouvant nécessiter une prise en charge diététique.

Bilan malformatif :

Outre les malformations cérébrales, cardiaques, labio-palatines, d'autres atteintes peuvent être présentes ou se développer : anomalies génito-urinaires (lithiases), squelettiques (scoliose / cyphose) (16 à 30 % des cas), pieds-bots, clinodactylie, contractures des doigts nécessitant une rééducation physique, digestives, cutanées. Un examen clinique complet et répété doit être réalisé ainsi qu'une échographie abdomino-pelvienne, plus ou moins associée à des radiographies selon les signes cliniques présentés. Un bilan biologique standard avec étude de la fonction rénale doit être réalisé.

Évaluation sensorielle :

Environ 90 % des patients présentent des troubles auditifs à type de surdité **et ou** des anomalies ophtalmologiques.

- **Évaluation de l'audition** : une perte auditive, la plupart du temps secondaire, est retrouvée chez 47 % à 82 % des patients de légère à sévère (majoritairement neurosensorielle (8/14), plus rarement de conduction, secondaire aux otites séreuses ou aux bouchons de cérumen). Les atteintes neurosensorielles nécessitent un appareillage voire la pose d'implants cochléaires. Une surveillance est nécessaire, car la surdité peut être progressive.
- **Évaluation de la vision** :
 - Une atteinte de suivi du regard est souvent rapportée ;
 - Les atteintes de la vision sont fréquentes (50 à 80 %) concernant la structure et la fonction de l'œil ou la commande cérébrale. Un strabisme (33-35 %), des troubles de la réfraction (23-26 %), ou un nystagmus (20-26,5 %) sont les plus fréquents chez les patients porteurs de la délétion 1p36. Plus rarement un trouble oculomoteur (2 %), un colobome (2-2,9 %), une microphthalmie (2 %), une rétinite pigmentaire (2 %), une cataracte unilatérale (5,9 %), un albinisme (5,9 %), une photosensibilité sont observés (Shimada *et al.* 2015, Battaglia *et al.* 2008). Une surveillance et la prescription de lunettes correctrices si nécessaire doit être menée.

Les troubles de l'audition et de la vision peuvent être des facteurs aggravant le retard de développement, il est donc important de les dépister de manière précoce.

Évaluation endocrinienne :

À la naissance, un **examen des organes génitaux** externes doit être réalisé avec l'évaluation clinique d'un endocrinopédiatre si besoin. Des anomalies mineures et affectant le plus souvent les garçons sont décrites chez parfois 25 % des patients : une cryptorchidie (50 % des garçons) ou un hypogénitalisme avec des organes génitaux plus petits que la « normale » (38 % des garçons).

- **Bilan thyroïdien** : une hypothyroïdie est rapportée chez 10 % à 20 % des enfants atteints de délétion 1p36, de découverte à des âges variables, un bilan thyroïdien est donc recommandé, afin de dépister les dysthyroïdies et d'instaurer un traitement si nécessaire (Heilstedt *et al.* 2003, Gajicka *et al.* 2007).
- **Bilan somatotrope** : en cas de retard de croissance significatif, il peut être discuté de réaliser un test de stimulation de l'hormone de croissance et un dosage de Igf1 et IgfBp3 de base quand la taille est inférieure à moins deux dérivations standard.
- **Dépister une obésité précoce** : une obésité précoce dans un contexte d'hyperphagie peut se développer et entraîner une obésité morbide qui sera prise en charge par les endocrinopédiatres.
- **Dépister les signes précoces de la puberté avant l'âge de 9 ans** (pubarche, ménarche et accélération de la croissance staturale : une puberté précoce rapportée associée à la délétion 1p36).

Évaluation neurologique :

- **Examen clinique neurologique, évaluation du tonus** :
 Une hypotonie néonatale est très souvent présente et peut être associée à des troubles de la succion entraînant des troubles de l'alimentation. La mise en place d'un support nutritionnel peut s'avérer nécessaire, accompagnée d'une prise en charge en psychomotricité et orthophonie avec stimulation de l'oralité.
 Une plagiocéphalie peut également s'installer. Des séances de kinésithérapie peuvent être mises en place, précocement permettant d'améliorer le pronostic.

- **Réalisation d'un EEG :**

Environ 50 % des enfants porteurs d'une délétion 1p36 présentent une épilepsie durant l'enfance. L'âge moyen du début de l'épilepsie est de 3 mois. L'âge d'apparition est variable tout comme le type de crise. Les crises sont le plus souvent contrôlées par les traitements anti-épileptiques standards.

L'épilepsie peut commencer par des spasmes dans 25 % des cas avec un profil d'hypsarythmie correspondant à un syndrome de West. (Heilstedt HA *et al.* 2001, Bahi-Buisson N *et al.* 2008, Bhat MA. *et al.* 2018).

L'évolution se fait vers l'apparition de crises polymorphes, et/ou myocloniques, et /ou généralisées toniques voire des crises focales de nature variée. L'épilepsie évolue souvent vers des formes moins sévères.

- **IRM cérébrale :**

Plus de 75 % des patients présentent des anomalies cérébrales très diverses notamment : des anomalies du corps calleux (24 %), une atrophie cérébrale (55 %), corticale (20 %), une dilatation ventriculaire (37 %-45 %), un retard de myélinisation (8 à 21 %), des anomalies de la substance blanche (16 %), une polymicrogyrie (7 %), des hétérotopies nodulaires périventriculaires (10 %), des structures des commissures (16 %). (Shimada *et al.* 2015, Battaglia *et al.* 2008).

Il convient ainsi de réaliser une imagerie cérébrale (IRM) afin de rechercher une/des malformation(s), qui peuvent être des facteurs expliquant des troubles neuro-développementaux et de l'épilepsie.

Bilan de développement :

Le retard de développement et la déficience intellectuelle (DI) sont des signes constants de la délétion 1p36. Le retard moteur est constant. Le contrôle de la tête survient pendant la 2^{ème} et la 3^{ème} année, la position assise est acquise en moyenne vers 24 mois (9 mois à 5,5 ans), la marche est acquise en moyenne vers 3 ans et 10 mois (1 an et 5 mois à 8 ans), mais certains resteront non marchants.

L'hypotonie s'améliore lentement. Des troubles de la coordination des mouvements (motricité fine) peuvent être notés (atteinte de la manipulation des objets, des jeux, des outils de communication), ainsi que des difficultés de l'apprentissage du langage des signes.

La DI est le plus souvent sévère et globale (76 à 90 %), mais la DI associée au syndrome 1p36 peut être modérée (5,7 % à 16 %) ou légère (5,7 %) chez les patients (Battaglia *et al.* 2008, shimada *et al.* 2015). Les enfants présentent un retard global des acquisitions prédominant sur le langage. Le retard ou l'absence de langage est présent chez 98 % des patients. Ils comprennent plus qu'ils ne peuvent s'exprimer. L'interaction peut s'améliorer au fil des années, notamment grâce à la communication gestuelle (Langues des Signes Française, Langue des Signes partielle, méthode Makaton (geste et pictogrammes)).

Les troubles de l'audition doivent être dépistés dès la naissance pour favoriser l'émergence du langage.

Troubles du sommeil :

Certains patients ont des troubles du sommeil. Ils présentent des réveils nocturnes et déambulent pouvant nécessiter un traitement type mélatonine. Ces réveils nocturnes peuvent entraîner une sieste diurne. Ces réveils peuvent être associés à des crises d'épilepsie nocturnes ou à des apnées du sommeil.

Troubles du comportement :

Les troubles de la communication peuvent générer des troubles précoces du comportement à type d'auto et hétéro agressivité, de stéréotypies, qui demandent une gestion de la frustration et de la guidance parentale. Des troubles des interactions sociales sont notés chez 50 % des patients et peuvent nécessiter une prise en charge spécialisée en pédo-psychiatrie (psychomotricité groupe thérapeutique et thérapie comportementale) spécifique à chaque patient.

Complications rares :

- **Infections fréquentes / récurrentes** : chez quelques patients (suspicion d'un trouble immunitaire non spécifique à la délétion 1p36 et une fragilité globale), il est observé des pneumonies, des infections ORL, des gastro-entérites, voire des méningites (3/78 pour l'association Valentin APAC) et des infections urinaires. Ces infections doivent être recherchées et traitées au plus vite.
- **Complications rénales** : quelques patients ont un reflux urinaire et parfois des coliques néphrétiques en lien avec des lithiases calciques dont le diagnostic est difficile à poser devant la barrière du langage et le seuil de sensibilité à la douleur qui est élevé.
- **Décès précoces** : les décès précoces ne sont pas toujours expliqués, certains sont causés par les cardiopathies (8/51 patients renseignés (C. Jacquin, Thèse de Médecine, 2020) et 4/78 (Association Valentin APAC). Ils surviennent souvent avant l'âge de 7 ans.
- **Neuroblastomes** : les neuroblastomes en lien avec une délétion 1p36 constitutionnelle sont très rarement rapportés dans la littérature et souvent plutôt dans les cas où le remaniement chromosomique de structure est complexe. La région concernée : 1p36 (chr1:7 765 595–11 019 814) comporte 4 gènes candidats *ERFI1* (*MIG-6*) (1p36.23), *PIK3CD*, *RBP7* (*CRBP1V*) et *CASZ1*(1p36.22) (Caren H *et al.* 2007).
- **Remarque** : un seuil haut de la tolérance à la douleur est noté par de nombreuses familles, ce qui peut retarder le diagnostic d'une pathologie. Des grilles et/ou des outils d'aide à son évaluation sont disponibles pour les enfants ou personnes handicapées ayant des problèmes de communication notamment. Une synthèse est faite dans l'annexe du PNDS de la délétion 2q37 : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-08/pnds_crmr_caen_2019_2.pdf .

3.6 Recherche de contre-indications au traitement

Il n'existe pas de traitement spécifique pour la délétion 1p36, il s'agit de traitements symptomatiques. Certaines pathologies d'organe nécessitent une prise en charge chirurgicale pour laquelle il convient d'éliminer une contre-indication anesthésique ou opératoire. Il est également nécessaire d'éliminer les contre-indications individuelles de chaque traitement (antiépileptiques, traitements pour les troubles du sommeil et ou du comportement, cardiologiques, pour les troubles du sommeil, du comportement notamment) mis en place.

Par ailleurs, certains traitements accentuent des conséquences cliniques en lien avec la délétion 1p36. Ainsi les antipsychotiques prescrits pour les troubles du comportement peuvent majorer la constipation, ces traitements peuvent occasionner des occlusions intestinales. De même, ils peuvent majorer une hypotonie déjà présente, et favoriser des fausses routes.

La prévention imposera un suivi régulier par un médecin référent pour un traitement plus adapté et une information auprès de la famille et des structures accueillant le patient. Il faut éviter toute prescription inadaptée au vu de la délétion 1p36 et tout surdosage qui peuvent conduire au décès de jeunes adultes.

3.7 Annonce du diagnostic et information du patient

L'annonce du diagnostic doit faire l'objet d'une consultation dédiée. Dans le cas où le prescripteur n'est pas un généticien, il est fortement recommandé que l'annonce du diagnostic soit réalisée en binôme, par le prescripteur de l'analyse génétique et un médecin généticien.

Dans le cas contraire, il est recommandé de programmer rapidement une consultation de génétique avant de l'annoncer à la famille. La présence d'une psychologue est fortement recommandée. Le délai entre l'annonce et cette dernière ne devant pas dépasser 1 à 2 semaines pour limiter l'effet négatif d'une attente trop longue. En effet, dans l'intervalle, les parents angoissés se tournent vers les informations disponibles sur Internet, entre forums et articles ne correspondant pas à la situation.

L'annonce du diagnostic en prénatal comprend :

- L'explication des principales caractéristiques de la maladie, ses complications et son pronostic ;
- Les possibilités de prise en charge et du suivi ;
- La possibilité de prendre un avis complémentaire auprès de(s) médecin(s) spécialiste(s) qui serait(aient) amené(s) à prendre en charge le patient en postnatal ;
- Le mode de transmission et le conseil génétique ;
- L'information sur le devenir possible de la grossesse : accueil de l'enfant à naître (ou soins palliatifs si malformation, en particulier cardiaque, non curable, accouchement sous X avec abandon en vue d'une adoption (délai de rétraction) ou placement en famille d'accueil/pouponnière sans perte de ces droits parentaux, interruption médicale de grossesse après avis du CPDPN) ;
- L'information sur l'existence d'associations de patients est donnée à la famille en fonction de la situation et de leur demande (communication des coordonnées).

L'annonce du diagnostic en postnatal comprend :

- L'explication des principales caractéristiques de la maladie, ses complications et son pronostic ;
- La planification de la prise en charge et du suivi ;
- Le dépistage des complications éventuelles ;
- Le mode de transmission et le conseil génétique ;
- Une prise en charge sociale : protocole de soins dans le cadre d'une ALD et démarches auprès de la MDPH et de la CAF (si parent salarié pour l'AJPP) ;
- L'information sur l'existence d'associations de patients est donnée à la famille en fonction de la situation et de leur demande (communication des coordonnées).

L'organisation d'une consultation quelques semaines après le diagnostic peut s'avérer très utile pour reprendre avec la famille les informations de la première consultation, souvent difficiles à assimiler compte tenu du choc de l'annonce, ainsi que pour leur présenter l'équipe pluridisciplinaire de suivi, dont l'assistante sociale.

Chaque étape du développement ou chaque phase difficile, nécessite un accompagnement. Il s'agit d'un processus continu.

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

Un soutien psychologique pourra être proposé aux parents et à la fratrie.

Un courrier est adressé aux correspondants qui prennent en charge l'enfant pour rapporter les différents points discutés avec les parents.

Si l'annonce du diagnostic n'a pas été réalisée par un généticien, il est fortement recommandé de réaliser une consultation de génétique (cf. chapitre 3.8 conseil génétique).

Il est important d'expliquer la possibilité de réaliser un diagnostic prénatal lors d'une prochaine grossesse (remaniement parental, mosaïque germinale, etc.).

3.8 Conseil génétique

La consultation de conseil génétique est indispensable, elle doit être proposée à tous les parents et est urgente dans le cadre d'une grossesse en cours ou d'un projet de grossesse. Elle a pour but de dispenser des informations à propos :

- De la transmission et du risque de récurrence après réalisation de l'enquête familiale ;
- De la maladie, ses complications et son pronostic ;
- De la possibilité de diagnostic prénatal/préimplantatoire pour une autre grossesse ;
- De l'information à la parentèle.

Dans la majorité des cas, la délétion survient de manière accidentelle. Une enquête familiale doit tout de même être réalisée afin de confirmer le caractère *de novo* et vérifier l'absence de remaniements chromosomiques ou translocation parentale.

Si la délétion est apparue *de novo*, le risque de récurrence pour un couple ayant eu un enfant avec une délétion 1p36 est faible (estimé à <1 %), lié au risque de mosaïcisme germinale, c'est-à-dire au risque que d'autres cellules gamétiques soient porteuses de la délétion 1p36 dans les gonades. Si le couple le souhaite, un diagnostic prénatal pourra être proposé pour les futures grossesses. Le type de prélèvement (prélèvement de villosité choriale, ponction de liquide amniotique) sera expliqué au couple.

Si l'un des deux parents est porteur d'une translocation équilibrée impliquant la région 1p36, le risque de récurrence est plus élevé et un diagnostic prénatal/préimplantatoire peut être proposé. Le diagnostic préimplantatoire consiste à réaliser une grossesse par FIV/ICSI et à vérifier l'absence de déséquilibre chromosomique, pour les chromosomes impliqués dans la translocation, sur une ou deux cellules de l'embryon entre le 2^{ème} et le 5^{ème} jour de développement. Seuls les embryons équilibrés pour les régions analysées seront transférés. Il s'agit de vérifier l'absence de déséquilibre chromosomique, pour les chromosomes impliqués dans la translocation, sur quelques cellules de l'embryon.

4 Prise en charge thérapeutique

4.1 Objectifs

- Dépister et prendre en charge les complications médicales de la maladie rare ;
- Dépister et prendre en charge les comorbidités potentiellement associées ;

- Assurer et coordonner une prise en charge précoce et spécialisée, médicale et paramédicale ;
- Assurer une éducation thérapeutique (http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1241714/fr/education-therapeutique-du-patient-etp) ;
- Assurer une prise en charge globale du patient et de sa famille.

4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

La prise en charge globale du patient repose sur une coopération pluridisciplinaire, coordonnée par l'un des médecins du centre de référence ou de compétence. Cela concerne de nombreux professionnels en ville et à l'hôpital qui travaillent conjointement avec le médecin référent du patient.

Les professionnels impliqués sont :

- **Médicaux** : généticiens, pédiatres, neuropédiatres, cardiopédiatres, gastropédiatres, endocrinopédiatres, chirurgiens pédiatriques, médecins traitants, orthopédistes, ORL, ophtalmologistes, pédopsychiatres, chirurgiens dentistes, orthodontistes et autres spécialistes d'organes si besoin ;
- **Rééducateurs** fonctionnels, kinésithérapeutes, psychomotriciens, orthophonistes, orthoptistes, audioprothésiste, ergothérapeutes ;
- **Paramédicaux** : psychologues ;
- **Les travailleurs sociaux** ;
- **Les professionnels des centres médico-sociaux** : CAMSP, CMPP, SESSAD, IME, IMPro ;
- **Les professionnels de l'Éducation Nationale et des ULIS, y compris les AESH.**

4.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autres)

La prise en charge thérapeutique dépend des pathologies d'organes impliquées dans le phénotype et ne sera pas spécifique à la délétion 1p36. Elle doit être multidisciplinaire et inclure un suivi régulier. Un diagnostic précoce et un accès à des thérapies de réadaptation personnalisées ciblant le développement moteur, la cognition, la communication et l'aptitude sociale sont hautement recommandées.

Cardiologique/ Cardio-vasculaire :

La prise en charge cardiologique sera conditionnée par la nature de l'anomalie cardiaque identifiée et relève du cardiopédiatre et/ou du cardiologue.

➤ Cardiomyopathie :

Les cardiopathies congénitales peuvent nécessiter une prise en charge chirurgicale, réalisée dans des centres chirurgicaux spécialisés dans le traitement des cardiopathies congénitales. Les indications opératoires sont du domaine des services spécialisés en cardiologie pédiatrique ou adulte.

Pour plus de renseignements, il est possible de se référer aux PNDS sur certaines cardiopathies congénitales complexes : « *Prise en charge des patients ayant une tétralogie de Fallot, une atrésie pulmonaire à septum ouvert ou une agénésie des valves pulmonaires avec communication interventriculaire* ».

Neurologique :

➤ **Prise en charge de l'épilepsie :**

La prise en charge de l'épilepsie n'est pas standardisée dépendant du type de crise et de l'EEG. La plupart des crises sont contrôlées par des traitements anti-épileptiques standards. Les enfants présentant des spasmes infantiles avec hypsarythmie répondent au traitement classique qui sera prescrit par un neuropédiatre puis un neurologue. En cas de pharmacorésistance le traitement sera réévalué.

➤ **Prise en charge du retard de développement psychomoteur et de la déficience intellectuelle :**

Une prise en charge pluridisciplinaire précoce, type CAMSP est nécessaire, en associant notamment : psychomotricité, kinésithérapie, orthophonie spécialisée en communication alternative et ergothérapie.

La prise en charge n'est pas spécifique et doit s'appuyer sur les symptômes du patient (cf. [PNDS Trouble du développement intellectuel](#)).

Prise en charge précoce :

- Suivi CAMSP, programme d'éducation spécialisée (SESSAD ou autres) ;
- Kinésithérapie : dès la constatation d'une hypotonie, aide à l'acquisition de la tenue de tête, de la station assise, du passage assis-couché, du déplacement à 4 pattes, de la station debout puis de la marche. Renforcement musculaire en cas de scoliose/cyphose, de problèmes orthopédiques ;
- Psychomotricité amélioration de la motricité globale et fine ;
- Orthophonie : stimulation de l'oralité, praxies buccofaciales, succion et déglutition, aide à l'acquisition du langage ;
- Ergothérapie : ponctuelle ou en relais de la psychomotricité pour aide à l'autonomie quotidienne, adaptation du logement et de l'environnement pour la posture, le transfert, s'alimenter, boire, se déplacer, s'habiller (avec ou sans aide selon l'âge), les apprentissages sur outils adaptés et adaptation au niveau de la structure d'accueil du patient ;
- Suivi psychologique ou pédopsychiatrique selon les besoins de l'enfant. Le pédopsychiatre pourra coordonner les soins réalisés sur le CMP et/ou en libéral.

Gastro-entérologique :

- Un support alimentaire par sonde naso-gastrique peut être nécessaire chez le nourrisson ;
- Le traitement des troubles alimentaires et du RGO peuvent être nécessaires : mesures hygiéno-diététiques et lait anti-régurgitations ou épaississants, traitements anti-H2, inhibiteurs de la pompe à protons.
- Une prise en charge chirurgicale des troubles de l'alimentation peut également être envisagée (de type Nissen pour un RGO sévère ou gastrostomie).

Malformations :

- La prise en charge des différentes malformations (fentes labio-palatines ; anomalies génito-urinaires, squelettiques, digestives), nécessite l'intervention des services de chirurgie pédiatrique et des spécialistes d'organes suivant les anomalies présentées.
- Une prise en charge orthopédique a lieu si besoin, notamment des anomalies de la statique vertébrale (kinésithérapie, rééducation fonctionnelle, appareillages orthopédiques, chirurgie, etc.).

ORL :

- Appareillage auditif : aérateurs transtympaniques, implants cochléaires prescrit par les spécialistes en fonction des examens cliniques ;
- Traitement préventif des otites séreuses et contrôle ;
- Prise en charge orthophonique.

Ophthalmologique :

- La réfraction, sous un cycloplégique adaptée à l'enfant, doit être réalisée afin de corriger les troubles de la réfraction. Le port de verres correcteurs aux besoins photochromiques ou teintés si l'enfant est photosensible ;
- Le strabisme doit être pris en charge par un traitement préventif de l'amblyopie si nécessaire (occlusion sur peau, occlusion sur verres, surcorrection optique alternante), puis après 6 ans par un traitement chirurgical si l'angle du strabisme le nécessite ;
- La chirurgie de la cataracte unilatérale doit être réalisée si elle est obturante sans anomalie malformative oculaire majeure associée ;
- Si une malformation oculaire unilatérale est présente une amblyothérapie doit être réalisée en fonction de l'étendue de la malformation ;
- La dyspraxie visuo-spatiale sera prise en charge en ergothérapie.

Endocrinologique :

- Hypothyroïdie : elle relève d'une prise en charge standard ;
- Retard de croissance : surveillance de la croissance ;
- Puberté précoce : elle relève d'une prise en charge spécialisée ;
- Prise en charge diététique si surpoids ou obésité.

Soins dentaires :

- Hygiène dentaire habituelle avec brossage ;
- Suivi régulier et prise en charge habituelle, si besoin dans un réseau [Handi Dent](#) selon les troubles du comportement et le retard du langage ou son mode d'expression.

Autres :

- Réévaluation des besoins du patient à chaque consultation de spécialiste ou médecin traitant ;
- Soutien familial et aide psychologique ;
- Information sur les droits (AJPP si les 2 parents travaillent, MDPH, réseaux de soins, etc.). En fonction des besoins, diriger les familles vers une assistant.e sociale.

4.4 Recours aux associations de patients

Un contact avec les associations de patients doit être systématiquement proposé à la famille. Il n'existe pas d'association spécifique des patients porteurs de délétion 1p36 en France. Les coordonnées de l'association Valentin APAC, française : Valentin Association de Porteurs d'Anomalies Chromosomiques peuvent être fournies aux patients et à leurs parents.

Valentin Association de Porteurs d'Anomalies Chromosomiques
52 La Butte Églantine
95610 ÉRAGNY
France
01 30 37 90 97
<http://www.valentin-apac.org/>

5 Suivi & Calendrier de prise en charge

5.1 Objectifs

- Coordonner la prise en charge multidisciplinaire médicale et non médicale ;
- Surveiller l'apparition de complications ;
- Inciter à la prévention et la prise en charge des comorbidités ;
- Informer les patients sur l'évolution des connaissances ;
- Informer le médecin traitant ;
- Aider le passage de l'enfance à l'âge adulte.

5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

La prise en charge globale du patient repose sur une coopération pluridisciplinaire, coordonnée par l'un des médecins du centre de référence ou de compétence. Cela concerne de nombreux professionnels en ville et à l'hôpital qui travaillent conjointement avec le médecin référent du patient.

Les professionnels impliqués sont :

- Médicaux : généticiens, pédiatres, neuropédiatres, cardiopédiatres, gastropédiatres, endocrinopédiatres, chirurgiens pédiatriques, médecin traitant, orthopédistes, pédopsychiatres, ORL, OPH, chirurgien dentiste, autres spécialistes d'organes si besoin ;
- Rééducateurs : kinésithérapeutes, psychomotriciens, orthophonistes, ergothérapeutes, orthoptistes, audioprothésistes ;
- Paramédicaux : psychologues ;
- Les travailleurs sociaux ;
- Les professionnels des établissements médico-sociaux pour les enfants puis les adultes : CAMSP, SESSAD, IME, CMPP, IMPro, MAS, FAM, foyers occupationnels, etc. ;
- Les professionnels de l'Éducation Nationale, des ULIS y compris les AESH.

Le suivi peut être réalisé par exemple en hospitalisations de jour, pluridisciplinaires, coordonnées par un pédiatre référent, tous les 6 mois en fonction des besoins du patient.

5.3 Rythme et contenu des consultations

Le rythme des consultations est au nombre de 2 par an en pluridisciplinaire dans les premières années et en fonction des symptômes.

Le rythme peut s'espacer ensuite tous les ans.

Les consultations avec le médecin traitant peuvent avoir lieu entre les consultations pluridisciplinaires afin de faire le lien avec le neuropédiatre et le CRMR-AD ou DI par exemple.

5.4 Calendrier de prise en charge

5.4.1 Évaluation initiale

- Bilan morphologique (dysmorphie faciale) ;
- Bilan général : fonctions : rénales, cardiaque, squelettique, auditives et digestives ;
- Bilan du développement (croissance et psycho-moteur) ;
- Bilan biologique : analyse génétique (ACPA), bilan urinaire, hormones thyroïdiennes.

5.4.2 Suivi dans l'enfance

- **Tous les 6 mois suivi pédiatrique recommandé tous les mois jusqu'à 6 mois puis 9, 12, 18 et 24 mois**
 - Croissance ;
 - TA ;
 - Examen dentaire annuel.
- **Tous les ans : consultation dans un CRMR ou suivi pluridisciplinaire**
 - Évaluation avec un neuropédiatre pour bilan psychomoteur ;
 - Évaluation orthopédique et rééducative ;
 - Bandelette réactive et évaluation du rapport albumine/créatinine sur la 1^{ère} urine du matin évaluation néphrologique ;
 - Évaluation gastro-entérologique (troubles de la croissance et nécessité parfois d'une gastrostomie) ;
 - Évaluation cardiologique ;

- Examen ophtalmologique et ORL ; en général plutôt 18 mois ;
- Évaluation psychométrique à vérifier (cf. suivi CAMSP ou autre structure qui le font plutôt) ;
- Vérifier la prise en charge psychologique si elle est indiquée ;
- Mise en place des aides sociales si nécessaire ;
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-09/pnds_-_trps_-_fin_-_septembre_2021.pdf ;
- Vérifier la mise en place, car normalement les enfants sont suivis par un CAMSP ou autre.

5.4.3 Passage à l'âge adulte

- Consultation au sein du CRM tous les 3 ans ;
- Orientation médico-éducative, professionnelle ;
- Proposition ETP : transition enfant-adulte si disponible ;
- Mise en place des aides sociales si nécessaire ;
- Évaluation psychologique et comportementale ;
- Évaluation avec le neurologue ;
- Suivi cardiologique systématique au minimum annuel.

5.4.4 Suivi à l'âge adulte

- **Tous les ans ou tous les 2 à 3 ans en fonction de l'évolution**

- Poids / IMC ;
- TA ;
- Examen ophtalmologique ;
- Suivi cardiologique à définir en fonction de l'histoire clinique, ECG et échographie annuelle, voire plus fréquemment si symptomatique puis IRM en fonction des résultats de l'échographie ;
- Bilan squelettique : vérification par l'examen clinique à compléter par une imagerie si suspicion de malformation ou déformation (scoliose) ;
- Examen dentaire à tout âge.

5.4.5 Examens complémentaires

Le rythme de suivi dépendra des symptômes observés : cardiaques, neurologiques (notamment à la pré-adolescence).

- Échographie cardiaque ;
- EEG en cas d'épilepsie ;
- IRM cérébrale en cas d'épilepsie ;
- Dosage des Hormones thyroïdiennes tous les 2 ans ;
- Bilan biologique de la fonction rénale ; et échographie si lithiase ;
- PEA=> l'audiométrie peut suffire en fonction du niveau d'atteinte.

- **Tableau(x) récapitulatif(s) de suivi :**
 - Bilan morphologique (dysmorphie faciale) ;
 - Bilan du retard de développement (acquisition et croissance) : annuel ;
 - Surveillance du développement d'une obésité : courbe de suivi ;
 - Prise en charge des malformations cardiaque, rénales et du squelette en fonction des signes trouvés ;
 - Troubles ophtalmiques en fonction des signes trouvés ;
 - Bilan et prise en charge des crises d'épilepsie et des troubles du comportement en fonction de la fréquence ;
 - Bilan de l'hypotonie annuel ;
 - Surveillance si cardiomyopathie.

	Au diagnostic	Suivi <18 ans	Suivi ≥ 18 ans
CONSULTATION DANS UN CENTRE DE RÉFÉRENCE OU DE COMPÉTENCE MALADIES RARES Anomalies du Développement, Déficience Intellectuelle	+	+ Bilan général <u>idem suivi pédiatrique</u> Tous les ans : Bilan des malformations Bilan des fonctions : rénales, cardiaque, squelettique, auditives et digestives Bilan du développement (croissance et psychomoteur). Bilan urinaire (bandelette réactive et évaluation du rapport albumine/créatinine sur la 1 ^{ère} urine du matin)	+ Bilan général (poids / taille IMC) Tous les 2 ou 3 ans : Bilan général des malformations Bilan des fonctions : rénales, cardiaque, squelettique, auditives et digestives Dosage des hormones thyroïdiennes
BILAN GÉNÉTIQUE • Confirmation	+	Conseil génétique des apparentés en fonction du remaniement observé	Conseil génétique des apparentés
• Conseil génétique	+		+
CONSULTATION CARDIOLOGIQUE	+	Annuelle voire semestrielle ou plus fréquente si symptomatique	Annuelle voire semestrielle ou plus fréquente si symptomatique
CONSULTATION OPHTALMOLOGIQUE	+	Tous les ans Mesure de la pression intra-oculaire	Tous les ans Mesure de la pression intra-oculaire
▪ Suivi non médical :	Structures de la petite enfance, CAMSP, etc ...le suivi n'est pas annuel, il dépend de l'évolution et il est continu au moins sur les 6 premières années avant une orientation IME		
CONSULTATION NEUROLOGIE et NEUROPSYCHOLOGIQUE (hypotonie, épilepsie, troubles du comportement)	+	Tous les ans en fonction des symptômes Évaluation psychologique et comportementale	Tous les 3 ans Évaluation psychologique et comportementale
SUIVI DENTAIRE		Tous les ans	Tous les ans
AUTRES PRISES EN CHARGE DE RÉÉDUCATION : kinésithérapeute, psychomotricien, ergothérapeute, suivi psychologique (etc.)	+	+	+

5.4.6 Transition enfant-adulte

À la fin de l'adolescence, une transition avec les services d'adultes doit être mise en place afin d'éviter l'interruption du suivi et éviter une régression des acquis.

Ceci est d'autant plus important que la majorité des patients relèveront selon le degré du handicap et leur évolution, d'une structure de type FAM ou MAS.

D'une part, les structures ne connaissent pas bien le syndrome de la délétion 1p36 comme d'autres maladies rares ou anomalies chromosomiques rares, mais surtout elles ne coordonnent pas ou peu le suivi et les soins en lien avec les FECLAD/CRMR-AD. Il faut rester vigilant et conserver des consultations médicales classiques en particulier pour des symptômes à risque : cardiaque, épilepsie, comportement, et rester attentifs aux contre-indications médicamenteuses.

D'autre part, car le suivi de base commun à de nombreuses pathologies n'est pas ou peu assuré (manque de personnel, de moyens financiers). Il faut assurer un suivi régulier personnalisé après un bilan préalable pour la prise en charge en : kinésithérapie, psychomotricité, ergothérapie, orthophonie, psychothérapie-psychiatrie.

Quand le patient est adulte et habite avec ses parents, ce suivi est également utile pour détecter toute évolution négative et mettre en place une rééducation nécessaire.

Pour tout patient, il faut assurer la communication entre les parents et le centre d'hébergement. En l'absence de dialogue, il est possible de recourir à un intermédiaire :

- Un médiateur ;
- Les ERHR : www.gnchr.fr/ ;
- Les communautés 360 : www.cnsa.fr/grands-chantiers/communautes-360 ;
- Les 19 plateformes d'expertises maladies rares et les 4 en milieu ultramarins : www.remarares.re/wp-content/uploads/2022/01/Annuaire-PEMR-PCOM-.pdf ;
- Les 2 réseaux d'aide :
 - PRIOR région Pays de la Loire : prior-maladiesrares.fr ;
 - Maladies Rares en Occitanie : www.maladies-rares-occitanie.fr ;
- Les pôles de compétence et de prestations externalisées (PCPE) : https://handicap.gouv.fr/IMG/pdf/livret_pcpe-2.pdf ;
- Une assistante sociale par exemple ;

ce afin d'éviter une régression des acquis.

Annexe 1. Iconographie

Signes cliniques

Dysmorphie faciale :



Six subjects with 1p36 deletions. A, A boy of age 6 years 4 mo, subject 59; B, A girl of age 4 years 6 mo, subject 52; C, A boy of age 3 years 5 mo, subject 55a; D, a girl of age 10 years 11 mo, subject 55b; E, a girl of age 8 years 8 mo, subject 51; F, A girl of age 3 years 3 mo, subject 47. Note the flat nasal bridge and nose, asymmetric ears, and pointed chin Heilstedt HA, Ballif BC, Howard LA, Lewis RA, Stal S, Kashork CD, Bacino CA, Shapira SK, Shaffer LG. Physical map of 1p36, placement of breakpoints in monosomy 1p36, and clinical characterization of the syndrome. *Am J Hum Genet.* 2003 May;72(5):1200-12.

<https://doi.org/10.1086/375179>

Cartes génétiques

Chromosome 1, région 1p36
(flèche)

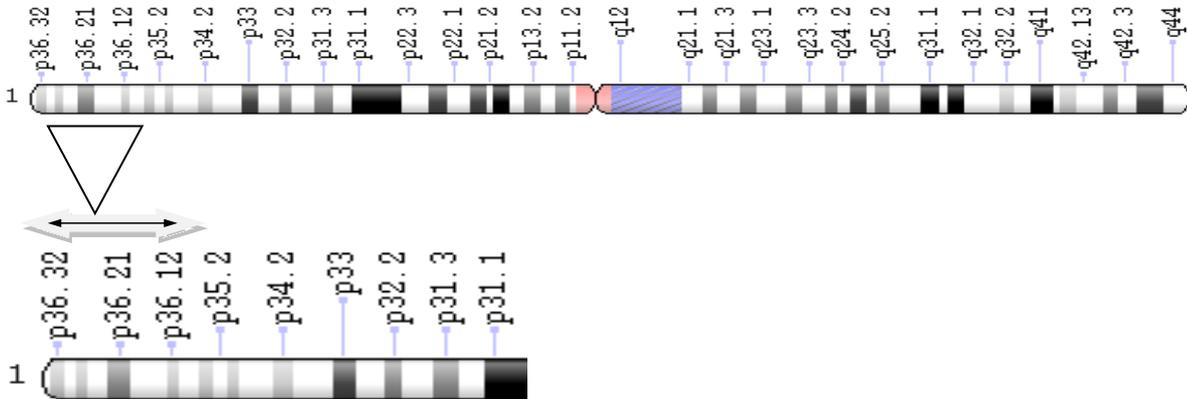
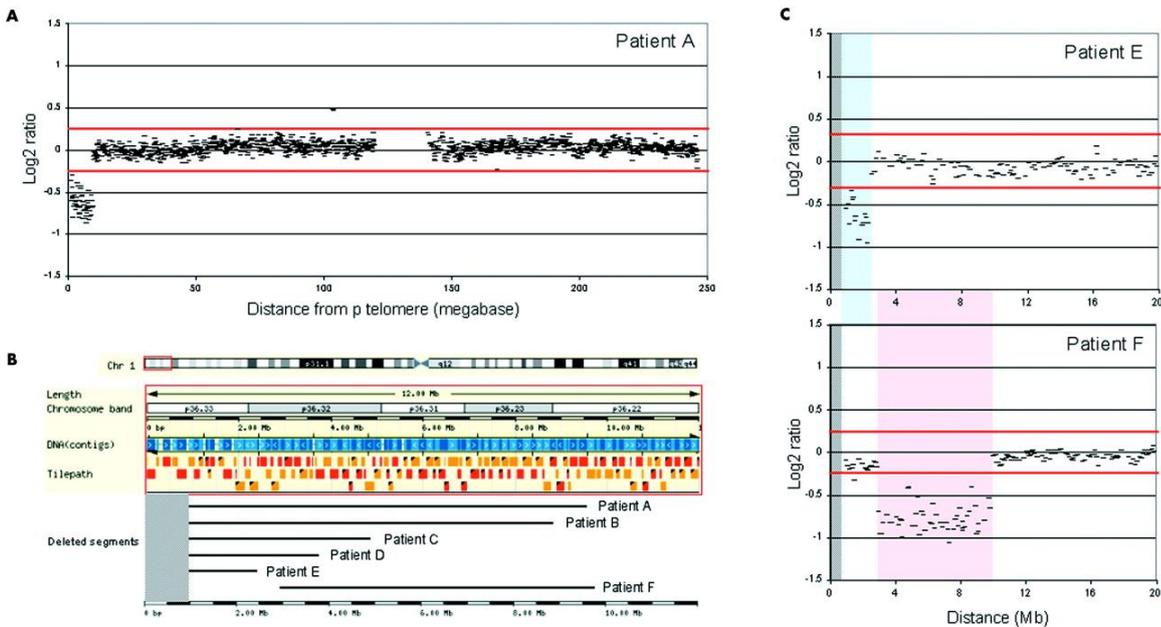


Schéma de la Délétion 1p36 en ACPA : R. Redon et col.

R Redon et al. J Med Genet 2005;42:166-171

Tiling path resolution mapping of chromosome 1p deletions in patients with monosomy 1p36 syndrome.

Délétion terminale (A) ou interstitielle (B) : ensemble de points sous le seuil de -0,5 représentant les segments délétés d'un des 2 chromosomes 1. Délétion terminale (patient E) et interstitielle (patient F).



<http://dx.doi.org/10.1136/jmg.2004.023861>

Jordan VK, Zaveri HP, Scott DA. 1p36 deletion syndrome: an update. *Appl Clin Genet.* 2015 Aug 27;8:189-200.

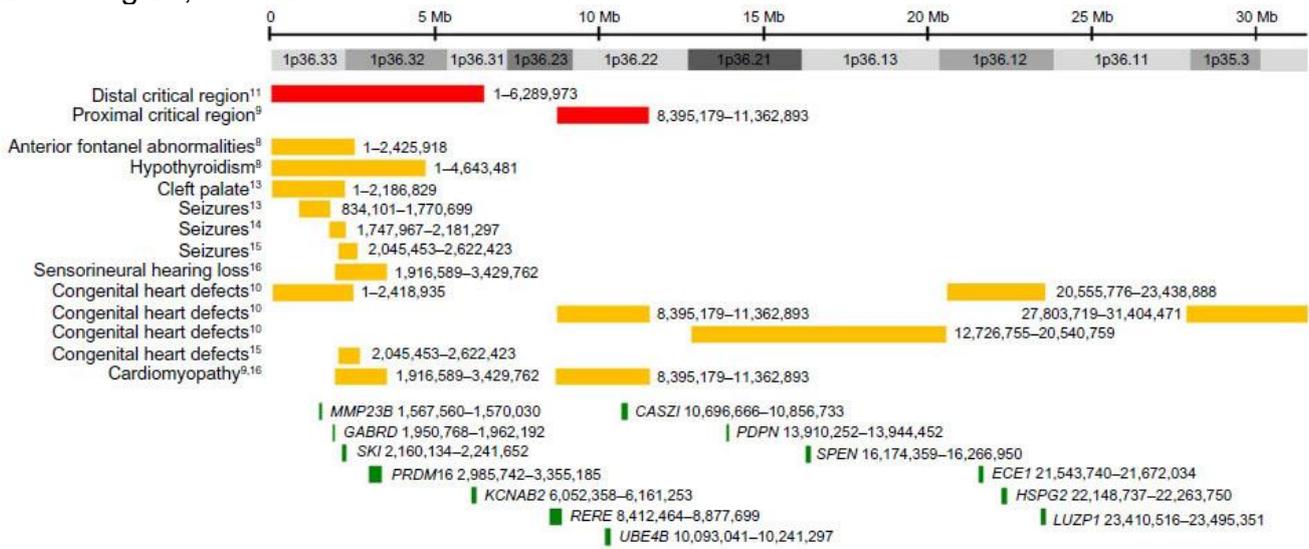


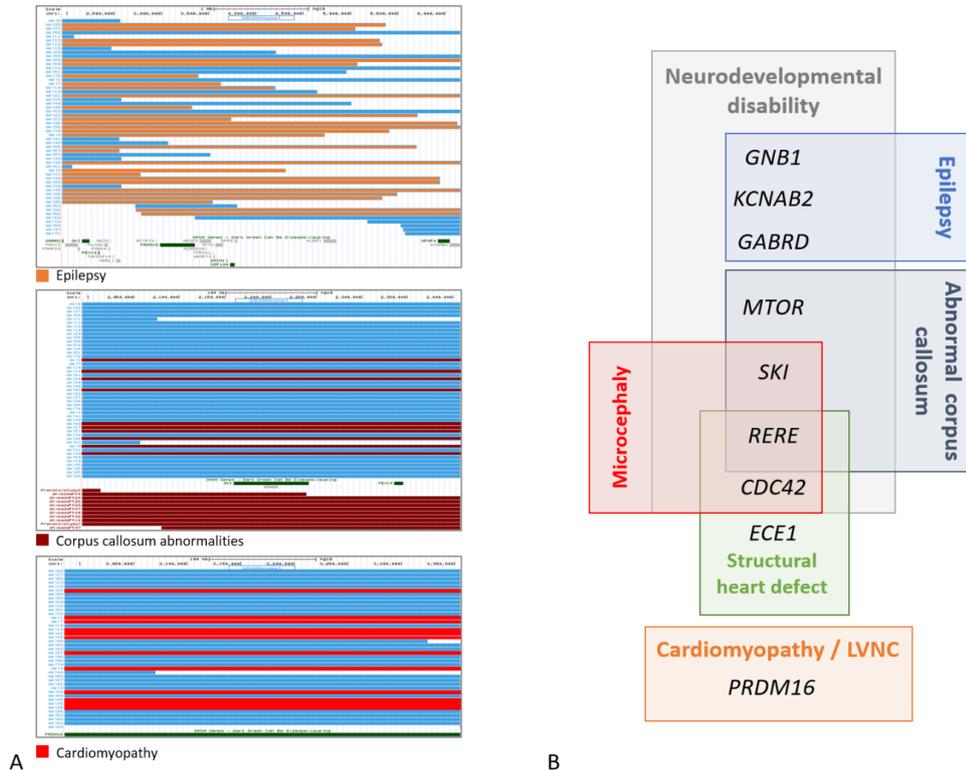
Figure 3 Critical regions and selected genes on chromosome 1p36. **Notes:** Chromosome 1p36 spans approximately 30 Mb. Red bars represent the approximate locations of the distal and proximal critical regions. Orange bars represent the approximate locations of critical regions defined for various 1p36-related phenotypes. Green bars represent the approximate locations of selected genes whose haploinsufficiency is likely to contribute to phenotypes associated with 1p36 deletions. Coordinates are based on human genome build GRCh37/hg19.

Table 1 Summary of genes that may contribute to 1p36 deletion phenotypes

Gene (OMIM#)	Phenotypes possibly associated with haploinsufficiency	Similar phenotypes seen in animal models	References
<i>MMP23B</i> (OMIM# 603321) <i>GABRD</i> (OMIM# 137163)	Large, late-closing anterior fontanel Neurodevelopmental abnormalities, neuropsychiatric problems, seizures	Not reported Mice: depression-like and anxiety-like behaviors during the postpartum period	Gajekca et al ¹⁰ Mihalek et al. ²¹ Maguire and Mody, ²³ Dibbens et al. ²³ Lenzen et al ²⁴
<i>SKI</i> (OMIM# 64780)	Developmental delay, intellectual disability, seizures, orofacial clefting, congenital heart defects	Mice: neural tube defects, abnormal forebrain morphology, midline facial clefting, reduced skeletal muscle mass Zebrafish: craniofacial cartilage deficits, severe cardiac anomalies	Colmenares et al. ²⁷ Doyle et al. ²⁸ Carmignac et al ²⁹
<i>PRDM16</i> (OMIM# 605557)	Left ventricular noncompaction, dilated cardiomyopathy	Mice: ventricular hypoplasia, abnormal ventricular morphology, cleft palate Zebrafish: bradycardia, reduced cardiac output, decreased cardiomyocyte number, partial uncoupling of cardiomyocytes, reduced impulse propagation velocity	Arndt et al. ³³ Bjork et al ³⁵
<i>KCNAB2</i> (OMIM# 601142)	Developmental delay, intellectual disability, seizures	Mice: impaired associative learning and memory, sporadic seizures, cold swim-induced tremors	Perkowski and Murphy, ³⁷ McCormack et al ³⁸
<i>RERE</i> (OMIM# 605226)	Short stature, developmental delay, intellectual disability, brain anomalies, vision problems, hearing loss, renal anomalies, congenital heart defects, cardiomyopathy	Mice: postnatal growth retardation, reduced brain size and weight, decreased numbers of NeuN-positive hippocampal neurons, cerebellar foliation defects, delayed Purkinje cell maturation and migration, microphthalmia, hearing loss, renal agenesis, congenital heart defects, cardiac fibrosis Zebrafish: microphthalmia, inconsistent startle response, decreased microphonic potentials	Kim et al. ^{40,41} Plaster et al. ⁴⁰ Schilling et al ⁴³
<i>UBE4B</i> (OMIM# 613565)	Cardiomyopathy and neurodevelopmental phenotypes	Mice: reduced cardiac trabeculation, undeveloped and compact myocardial layer, high levels of cardiac-restricted apoptosis, defective assembly of myosin in cardiomyocytes, axonal dystrophy in the nucleus gracilis, degeneration of Purkinje cells, hindlimb gait abnormalities, impaired rotarod performance	Kaneko-Oshikawa et al ⁴⁵
<i>CASZ1</i> (OMIM# 609895)	Congenital heart defects and cardiomyopathy	Mice: abnormally shaped cardiac ventricular apices, ventricular septal defects, hypoplastic myocardium, abnormalities in ventricular cell alignment and fiber orientation	Liu et al ⁴⁷
<i>PDPN</i> (OMIM# 608863)	Congenital heart defects, cardiomyopathy	Mice: congenital heart defects; hypoplasia of the sinoatrial node, primary atrial septum, and dorsal atrial wall; thin, perforated cardinal and pulmonary veins	Mahtab et al ⁴⁹
<i>SPEN</i> (OMIM# 613484)	Congenital heart defects, cardiomyopathy, short stature, neurodevelopmental phenotypes	Mice: defective formation of the cardiac septum and muscle, postnatal growth retardation, reduced brain weight, hypoplastic cerebral cortex and hippocampus, enlarged lateral ventricles of the brain	Kuroda et al. ⁵² Yabe et al ⁵³
<i>ECE1</i> (OMIM# 600423) <i>HSPG2</i> (OMIM# 142461)	Congenital heart defects Cleft palate, congenital heart defects	Mice: congenital heart defects Mice: cleft palate, congenital heart defects	Hofstra et al. ⁵⁵ Yanagisawa et al ⁵⁶ Abdel-Aziz and Azab, ⁴⁰ Costell et al. ^{61,62} Hsu et al ⁶³
<i>LUZP1</i> (OMIM# 601422)	Congenital heart defects, cleft palate, brain anomalies	Mice: congenital heart defects, cleft palate, brain anomalies	

Clémence JACQUIN

Le syndrome de délétion 1p36 : caractérisation cytogénétique et phénotypique d'une nouvelle cohorte de 86 patients / 2020REIMM085, <https://www.sudoc.fr/250301881>



Thèse de Clémence Jacquin: Figure: Deletions diagnosed using the UCSC Genome Browser (build GRCh37/hg19) and major candidate genes that may explain the 1p36 deletion syndrome's phenotype. A. Zoom on the *GABRD*, and *KCNAB2* genes (upper panel), *SKI* (middle panel) and *PRDM16* (lower panel). Blue bars represent group A deletions, red bars deletions of patients with cardiomyopathy, brown bars deletions of patients with corpus callosum abnormalities, and orange bars deletions of patients with epilepsy. B. Major candidate genes that may explain the 1p36 deletion syndrome's phenotype.

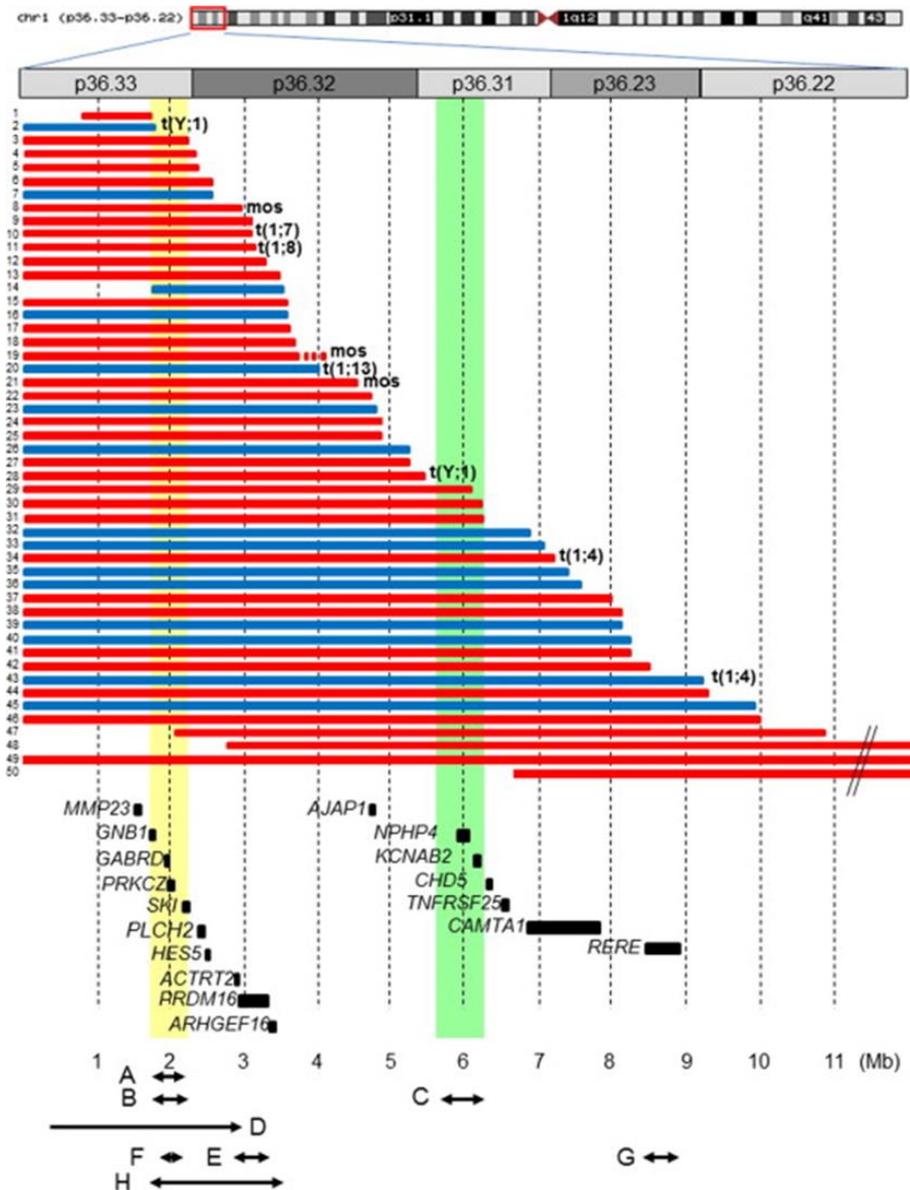


Fig. 2. Result of chromosomal microarray testing depicted in a genome map of the 1p36 region. The scheme of chromosome 1 (top) is downloaded from the UCSC genome browser. Red and blue bars indicate the deletion regions identified in female and male patients, respectively. Black bars indicate the locations of the genes, discussed in the text. The numbers depicted on the left side of each bar indicate patients' numbering. "t" and "mos" indicate unbalanced translocations and mosaicism, respectively. Yellow and green translucent vertical lines emphasize the proposed responsible regions for ID. Proposed responsible regions for each phenotype; A, distinctive craniofacial findings; B, ID; C, modifier effect for ID; D, LVNC and Ebstein anomaly; E, DORV; F, cardiac anomalies; G, cryptorchidisms

Shimada S, Shimojima K, Okamoto N, Sangu N, Hirasawa K, Matsuo M, Ikeuchi M, Shimakawa S, Shimizu K, Mizuno S, Kubota M, Adachi M, Saito Y, Tomiwa K, Haginoya K, Numabe H, Kako Y, Hayashi A, Sakamoto H, Hiraki Y, Minami K, Takemoto K, Watanabe K, Miura K, Chiyonobu T, Kumada T, Imai K, Maegaki Y, Nagata S, Kosaki K, Izumi T, Nagai T, Yamamoto T. Microarray analysis of 50 patients reveals the critical chromosomal regions responsible for 1p36 deletion syndrome-related complications. *Brain Dev.* 2015 May;37(5):515-26.
 À partir de l'adresse <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25172301/>>

Annexe 2. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Pr Martine DOCO-FENZY, Centre de référence du CHU de REIMS - Centre de référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs de l'Interrégion Est.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs & Groupe de travail multidisciplinaire

- Pr Martine DOCO-FENZY, génétique, REIMS ;
- Dr Céline Poirsier, génétique, REIMS
- Dr Clémence Jacquin, Génétique, REIMS ;
- P^r Nathalie Bednarek, neuropédiatrie, REIMS ;
- Dr Ahmad Akhavi, cardio pédiatre, REIMS ;
- Mme Isabelle MARCHETTI-WATERNAUX, présidente de l'association Valentin-APAC ;
- Dr Pierre François Souchon, endocrino pédiatre, REIMS ;
- Pr Nadia Bahi-Buisson neurologue, Necker, PARIS ;
- Dr Anne Sophie David, médecin traitant, NANTES.

Groupe de relecture

- Dr Elise SCHAEFFER, Généticienne, STRASBOURG ;
- Pr Florence PETIT, Généticienne, LILLE ;
- Pr Anne-catherine ROLLAND, pédopsychiatre, REIMS ;
- Pr Annick TOUTAIN, Généticienne, TOURS ;
- Pr Laurence FAIVRE, Généticienne, DIJON ;
- Dr Claire BENETEAU, Pédiatre Généticienne, NANTES ;
- Dr Guylène LE MEUR, MCU-PH en Ophtalmologie, NANTES.

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 de la filière AnDDI-Rares.

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

- Site de la filière « anomalies du développement et syndromes malformatifs » : <http://www.anddirares.org>
- **Centres de référence pour les anomalies du développement et les 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-BICETRE, 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**, Pr 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 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 Decoulx, 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 Tonnelie 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 Laëticia 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**, Dr Céline POIRSIER, 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 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

• **Centres de compétences pour les anomalies du développement et les syndromes malformatifs**

– **Région Ile de France :**

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

– **Région Sud-Ouest Occitanie Réunion**

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

• **Centres de référence pour la délétion 1p36 :**

• **Association de patients**

- « Valentin APAC » : <http://www.valentin-apac.org/>
- « Unique » : <https://rarechromo.org/>
- « 1p36 deletion » : <http://www.1p36dsa.org/>

Annexe 4. Conduite à tenir en vue du diagnostic biologique/génétique

Devant une suspicion diagnostique :

- Orientation en consultation vers un centre de référence FECLAD, une consultation de génétique et une consultation en neuropédiatrie ou neurologie ;
- Demande de la technique d'ACPA/ CGH-array ou FISH ciblée pour le syndrome de la délétion 1p36 (prise de sang) ;
- Si confirmation orientation vers une consultation adaptée pour organiser la prise en charge (CAMSP, IME, etc.) ;
- La famille doit être ensuite revue en génétique pour le conseil génétique et éventuellement de diagnostic prénatal en cas de grossesse.

Annexe 5. Carte d'urgence



CARTE D'URGENCE

En raison d'un **syndrome de délétion 1p36**

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

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

La carte renseigne :

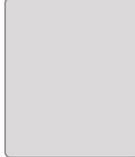
- les coordonnées des personnes de l'entourage à prévenir en cas d'urgence,
- les coordonnées du/des médecin(s),
- les coordonnées du centre qui suit le patient,
- les principales recommandations de prise en charge en situation d'urgence,
- les sites et liens d'information utiles.

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

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

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

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

<p>Personnes à prévenir en priorité</p> <p>Mme/M. : Tél. :</p> <p>Mme/M. : Tél. :</p> <p>Médecin traitant : Tél. :</p> <p>Centre de suivi : Tél. :</p> <p>Spécialiste référent : Tél. :</p>		 maladies rares CARTE D'URGENCE EMERGENCY CARD	
  			
<p>En raison d'un syndrome de délétion 1p36</p> <p>Nom : Date de naissance :</p> <p>Prénom :</p>		 <p>Informations 1^{er} urgences : Epilepsie, cardiopathie, RGO. Atteintes immunitaires / rénales / auditives / oculaires.</p>	

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

MODE D'EMPLOI POUR PLASTIFIER ET DÉTACHER VOTRE CARTE

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

Décollez le papier protecteur du film adhésif transparent.

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

INFORMATIONS SPÉCIFIQUES AU PATIENT	MOYEN DE COMMUNICATION
Epilepsie : <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	Compréhension : <input type="checkbox"/> Bonne <input type="checkbox"/> Moyenne <input type="checkbox"/> Faible
Hypotonie : <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	Expression : <input type="checkbox"/> Bonne <input type="checkbox"/> Moyenne <input type="checkbox"/> Faible <input type="checkbox"/> Absente
RGD : <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> Français <input type="checkbox"/> Langue des signes <input type="checkbox"/> Autre
Constipation : <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	Troubles sensoriels : <input type="checkbox"/> Visuels <input type="checkbox"/> Auditifs
Hypothyroïdie : <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	Précisez :
Cardiopathie : <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	INFORMATIONS DIVERSES
Atteintes : <input type="checkbox"/> Immunitaires <input type="checkbox"/> Rénales	Allergies : <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> OUI, lesquelles :
Si oui, de quel type ? :	Traitements médicamenteux :
<input type="checkbox"/> Autres :	Pour en savoir plus : Numéro Orpha 1606 Mise à jour le / /

Références bibliographiques

Revue générale

Jacquín C., Thèse de Médecine, 2020
Le syndrome de délétion 1p36 : caractérisation cytogénétique et phénotypique d'une nouvelle cohorte de 86 patients / 2020REIMM085, <https://www.sudoc.fr/250301881>

Battaglia A. 1p36 Deletion Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, *et al.*, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cited 2018 Jul 9]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1191/>

Dalia F. Hussena Alaa K. Kamela Mona K. Mekkawya Engy A. Ashaatb Mona O. El Rubyb
Mol Syndromol 2020;11:284–295
Phenotypic and Molecular Cytogenetic Analysis of a Case of Monosomy 1p36 Syndrome due to Unbalanced Translocation Deleted genes in our patient Previously described phenotype due to haploinsufficiency

Gajecka M, Mackay KL, Shaffer LG. Monosomy 1p36 deletion syndrome. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2007 Nov 15;145C(4):346–56

Jordan VK, Zaveri HP, Scott DA. 1p36 deletion syndrome: an update. Appl Clin Genet. 2015;8:189–200.

Rocha CF, Vasques RB, Santos SR, Paiva CLA. Mini-Review: Monosomy 1p36 syndrome: reviewing the correlation between deletion sizes and phenotypes. Genet Mol Res GMR. 2016 Feb 22;15(1).

Rudnik-Schöneborn S, Zerres K, Häusler M, Lott A, Krings T, Schüler HM. A new case of proximal monosomy 1p36, extending the phenotype. Am J Med Genet A. 2008 Aug 1;146A(15):2018–22.

Shapira SK, McCaskill C, Northrup H, Spikes AS, Elder FF, Sutton VR, *et al.* Chromosome 1p36 deletions: the clinical phenotype and molecular characterization of a common newly delineated syndrome. Am J Hum Genet. 1997 Sep;61(3):642–50.

Shimada S, Shimojima K, Okamoto N, Sangu N, Hirasawa K, Matsuo M, *et al.* Microarray analysis

of 50 patients reveals the critical chromosomal regions responsible for 1p36 deletion syndrome-related complications. Brain Dev. 2015 May;37(5):515–26

Cartographie

Cunha P da S, Pena HB, D'Angelo CS, Koiffmann CP, Rosenfeld JA, Shaffer LG, *et al.* Accurate, fast and cost-effective diagnostic test for monosomy 1p36 using real-time quantitative PCR. Dis Markers. 2014;2014:836082.

Heilstedt HA, Ballif BC, Howard LA, Lewis RA, Stal S, Kashork CD, *et al.* Physical map of 1p36, placement of breakpoints in monosomy 1p36, and clinical characterization of the syndrome. Am J Hum Genet. 2003 May;72(5):1200–12.

Kang S-HL, Scheffer A, Ou Z, Li J, Scaglia F, Belmont J, *et al.* Identification of proximal 1p36 deletions using array-CGH: a possible new syndrome. Clin Genet. 2007 Oct;72(4):329–38.

Redon R, Rio M, Gregory SG, Cooper RA, Fiegler H, Sanlaville D, *et al.* Tiling path resolution mapping of constitutional 1p36 deletions by array-CGH: contiguous gene deletion or “deletion with positional effect” syndrome? J Med Genet. 2005 Feb;42(2):166–71.

Obésité

D'Angelo CS, Kohl I, Varela MC, de Castro CI, Kim CA, Bertola DR, Lourenço CM, Koiffmann CP. Extending the phenotype of monosomy 1p36 syndrome and mapping of a critical region for obesity and hyperphagia. Am J Med Genet A. 2010 Jan;152A(1):102–10.

Zagalo A, Dias P, Pereira C, Sampaio Mde L. Morbid obesity in a child with monosomy 1p36 syndrome. BMJ Case Rep. 2012 Mar 20;2012

Epilepsie

Bahi-Buisson N, Gutierrez-Delgado E, Soufflet C, Rio M, Daire VC, Lacombe D, Héron D, Verloes A, Zuberi S, Burglen L, Afenjar A, Moutard ML, Edery P, Novelli A, Bernardini L, Dulac O, Nabbout R, Plouin P, Battaglia A. Spectrum of epilepsy in terminal 1p36 deletion syndrome. Epilepsia. 2008 Mar;49(3):509–15.

Bhat MA, Guru SA, Mir R, Waza AA, Zuberi M, Sumi MP, *et al.* Association of GABAA Receptor Gene with Epilepsy Syndromes. *J Mol Neurosci* MN. 2018 Jun;65(2):141–53.

Heilstedt HA, Burgess DL, Anderson AE, Chedrawi A, Tharp B, Lee O, *et al.* Loss of the potassium channel beta-subunit gene, KCNAB2, is associated with epilepsy in patients with 1p36 deletion syndrome. *Epilepsia*. 2001 Sep;42(9):1103–11.

Cardiovasculaire

Arndt A-K, Schafer S, Drenckhahn J-D, Sabeh MK, Plovie ER, Caliebe A, *et al.* Fine mapping of the 1p36 deletion syndrome identifies mutation of PRDM16 as a cause of cardiomyopathy. *Am J Hum Genet*. 2013 Jul 11;93(1):67–77.

Doyle AJ, Doyle JJ, Bessling SL, Maragh S, Lindsay ME, Schepers D, *et al.* Mutations in the TGF- β repressor SKI cause Shprintzen-Goldberg syndrome with aortic aneurysm. *Nat Genet*. 2012 Nov;44(11):1249–54.

Hofstra RM, Valdenaire O, Arch E, Osinga J, Kroes H, Löffler BM, *et al.* A loss-of-function mutation in the endothelin-converting enzyme 1 (ECE-1) associated with Hirschsprung disease, cardiac defects, and autonomic dysfunction. *Am J Hum Genet*. 1999 Jan;64(1):304–8

Gènes

Baranek C, Dittrich M, Parthasarathy S, Bonnon CG, Britanova O, Lanshakov D, *et al.* Protooncogene Ski cooperates with the chromatin-remodeling factor Satb2 in specifying callosal neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 Feb 28;109(9):3546–51.

Fregeau B, Kim BJ, Hernández-García A, Jordan VK, Cho MT, Schnur RE, *et al.* De Novo Mutations of RERE Cause a Genetic Syndrome with Features that Overlap Those Associated with Proximal 1p36 Deletions. *Am J Hum Genet*. 2016 May 5;98(5):963–70.

Greally MT. Shprintzen-Goldberg Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, *et al.*, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cited 2020 Mar 15]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1277/>

Kim BJ, Zaveri HP, Shchelochkov OA, Yu Z, Hernández-García A, Seymour ML, *et al.* An Allelic Series of Mice Reveals a Role for RERE in the Development of Multiple Organs Affected in Chromosome 1p36 Deletions. *PLoS ONE* [Internet]. 2013 Feb 25 [cited 2020 Jul 20];8(2). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3581587/>

Petrovski S, Küry S, Myers CT, Anyane-Yeboah K, Cogné B, Bialer M, *et al.* Germline De Novo Mutations in GNB1 Cause Severe Neurodevelopmental Disability, Hypotonia, and Seizures. *Am J Hum Genet*. 2016 05;98(5):1001–10.

Robinson PN, Neumann LM, Demuth S, Enders H, Jung U, König R, *et al.* Shprintzen-Goldberg syndrome: Fourteen new patients and a clinical analysis. *Am J Med Genet A*. 2005;135A(3):251–62.

Saal HM, Bulas DI, Allen JF, Vezina LG, Walton D, Rosenbaum KN. Patient with craniosynostosis and marfanoid phenotype (Shprintzen-Goldberg syndrome) and cloverleaf skull. *Am J Med Genet*. 1995 Jul 17;57(4):573–8.

Windpassinger C, Kroisel PM, Wagner K, Petek E. The human γ -aminobutyric acid A receptor delta (GABRD) gene: molecular characterisation and tissue-specific expression. *Gene*. 2002 Jun 12;292(1):25–31.

Neuroblastome

Carén H, Fransson S, Ejeskär K, Kogner P, Martinsson T. Genetic and epigenetic changes in the common 1p36 deletion in neuroblastoma tumours. *Br J Cancer*. 2007;97(10):1416-1424. doi:10.1038/sj.bjc.6604032

Diagnostic anténatal

Guterman S, Beneteau C, Redon S, Dupont C, Missirian C, Jaeger P, *et al.* Prenatal findings in 1p36 deletion syndrome: New cases and a literature review. *Prenat Diagn*. 2019;39(10):871–82.

Poirsier C, Besseau-Ayasse J, Schluth-Bolard C, Toutain J, Missirian C, Le Caignec C, *et al.* A French multicenter study of over 700 patients with 22q11 deletions diagnosed using FISH or aCGH. *Eur J Hum Genet EJHG*. 2016;24(6):844–51.

Bibliographie complète disponible dans l'argumentaire