

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Syndrome MED13L

CHU Lille
CLAD de l'Interrégion Nord Ouest

Filière AnDDI-Rares

Filière DéfiScience

Argumentaire
Septembre 2022

Coordonnateurs

Dr Roseline Caumes
Dr Jamal Ghoumid

Sommaire

Liste des abréviations.....	3
Préambule.....	3
Méthode de travail.....	5
Rédaction du PNDS	5
Argumentaire.....	6
1 Recherche documentaire et critères de sélection des articles	6
1.1 Recherche documentaire	6
1.2 Critères de sélection des articles	6
Annexe 1. Liste des participants	10
Annexe 2. Coordonnées du(des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) l'association(s) de patients.....	11
Références bibliographiques	16

Liste des abréviations

AAH	Allocation Adulte Handicapé
ACPA	Analyse Chromosomique sur Puce à ADN
ADI	Autism Diagnostic Interview
ADN	Acide Désoxyribonucléique
ADOS	Autism Diagnostic Observation Schedule
AEEH	Allocation d'Education de l'Enfant Handicapé
AESH	Accompagnant d'Elève en Situation de Handicap
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AVS	Auxiliaire de Vie Scolaire
CAA	Communication Alternative et Améliorée
CAMSP	Centre d'Action Médico-Social Précoce
CCMR	Centres de Compétence Maladies Rares
CLAD	Centre de référence maladies rares Labellisé pour les Anomalies du Développement
CNV	Copy Number Variation _ Variation du nombre de copies
CRMR	Centres de Référence Maladies Rares
DI	Déficiência Intellectuelle
FAM	Foyer d'Accueil Médicalisé
FISH	Fluorescence In Situ Hybridization
HAS	Haute Autorité de Santé
IME	Institut Médico-Educatif
IMPro	Institut Médico-Professionnel
MDPH	Maison Départementale des Personnes Handicapées
MED13L	Mediator Complex Subunit 13-Like
MPR	Médecine Physique et de Réadaptation
ORL	Oto-Rhino-Laryngologue
PCO	Plateforme de Coordination et d'Orientation
PEC	Prise En Charge
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
QI	Quotient Intellectuel
SESSAD	Service D'éducation Spéciale et de Soins A Domicile
TND	Trouble du Neuro-Développement
TSA	Troubles du Spectre de L'autisme
WISC	Wechsler Intelligence Scale for Children

Préambule

Le PNDS MED13L a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr). Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

Méthode de travail

La méthode utilisée pour l'élaboration de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est celle des « Recommandations pour la pratique clinique »¹. Elle repose, d'une part, sur l'analyse et la synthèse critiques de la littérature médicale disponible, et, d'autre part, sur l'avis d'un groupe multidisciplinaire de professionnels concernés par le thème du PNDS.

Rédaction du PNDS

Un groupe de rédaction a été coordonné par le Dr CAUMES du Centre de référence Anomalies du développement et syndromes malformatifs du CHU de Lille.

Après analyse et synthèse de la littérature médicale et scientifique pertinente, le groupe de rédaction rédige une première version du PNDS qui est soumise à un groupe de lecture multidisciplinaire et multiprofessionnel. Il est composé de professionnels de santé, ayant un mode d'exercice public ou privé, d'origine géographique ou d'écoles de pensée diverses, d'autres professionnels concernés et de représentants d'associations de patients et d'usagers. Il est consulté par mail et donne un avis sur le fond et la forme du document, en particulier sur la lisibilité et l'applicabilité du PNDS. Les commentaires du groupe de lecture sont ensuite analysés et discutés par le groupe de rédaction qui rédige la version finale du PNDS. Une réunion physique est organisée en cas de besoin.

¹ Cf. Les recommandations pour la pratique clinique - Base méthodologique pour leur réalisation en France. Anaes, 1999.

Argumentaire

1 Recherche documentaire et critères de sélection des articles

1.1 Recherche documentaire

Sources consultées	Bases de données : PubMed, HGMD Progeessional 2020.3
Période de recherche	Début 2003 _ Premier patient décrit en 2003 Fin : mai 2022
Langues retenues	Anglais, Français
Mots clés utilisés	MED13L et les termes ciblant les anomalies par système & treatment & management & genotype phenotype correlation & outcom & review & brain & heart & cardiopathy & behaviour & hypotonia & ataxia & epidemiologie & cohort & genetic council & prenatal diagnosis
Nombre d'études recensées	82
Nombre d'études retenues	25

1.2 Critères de sélection des articles

Selon le type de la publication et le thème traité.

En l'absence de consensus déjà publié sur la prise en charge, nous avons repris les données cliniques des articles comprenant des patients avec variation pathogène du gène *MED13L* pour établir le phénotype et proposer une prise en charge adaptée, tel que recommandé par les différentes filières, notamment Defiscience, et AnDDi Rares.

Nous avons donc exclu les articles sans description clinique des patients, et/ou ne comprenant pas de variations pathogènes du gène *MED13L* (article avec des

patients porteurs de mutation du gène *MED13* ou duplication du gène entier *MED13L*).

Tableau 1. Revues systématiques de la littérature			
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Populations et techniques étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Adegbola A, et al. Redefining the MED13L syndrome. Eur J Hum Genet. oct 2015;23(10):1308 17.	Description clinique de patients présentant un syndrome MED13L	8 patients	8 patients décrits, incluant microdélétion et mutation ponctuelle
Aoi H, et al Comprehensive genetic analysis of 57 families with clinically suspected Cornelia de Lange syndrome. J Hum Genet. oct 2019;64(10):967 78.	Description clinique_Etude large de patient présentant une cohésinopathie	1 patient	Diagnostic différentiel
Asadollahi R, et al. Dosage changes of MED13L further delineate its role in congenital heart defects and intellectual disability. Eur J Hum Genet. oct 2013;21(10):1100 4.	Description clinique de patients présentant un syndrome MED13L	2 patients	Article princeps pour la description du syndrome MED13L
Asadollahi R, et al. Genotype-phenotype evaluation of MED13L defects in the light of a novel truncating and a recurrent missense mutation. Eur J Med Genet. sept 2017;60(9):451 64.	Description clinique de patients présentant un syndrome MED13L	2 patients	Reprise des patients décrits en 2017
Bowling KM, et al. Genomic diagnosis for children with intellectual disability and/or developmental delay. Genome Med. 30 mai 2017;9(1):43.	Description clinique_Etude large de patients présentant une DI	2 patients	Retrophénotyping, diagnostic sur de grande cohorte de patients porteurs de DI
Cafiero C, et al. Novel de novo heterozygous loss-of-function variants in MED13L and further delineation of the MED13L haploinsufficiency syndrome. Eur J Hum Genet. nov 2015;23(11):1499 504.	Description clinique de patients présentant un syndrome MED13L	3 patients	Description clinique de 3 patients
Caro-Llopis A, t al. De novo mutations in genes of mediator complex causing syndromic intellectual disability: mediatoropathy or transcriptomopathy? Pediatr Res. déc 2016;80(6):809 15.	Description clinique de patients présentant un syndrome MED13L	2 patients	Description clinique et notion de médioropathie
Codina-Solà M et al. Integrated analysis of whole-exome sequencing and transcriptome profiling in males with autism spectrum disorders. Mol Autism. 2015;6:21.	Description clinique_Cohorte TSA		Description clinique, retrophenotyping cohorte de TSA
Deciphering Developmental Disorders Study. Large-scale discovery of novel genetic causes of developmental disorders. Nature. 12 mars 2015;519(7542):223 8.	Cohorte déficience, étude de l'impact des analyses génétique		Prévalence des variants MED13L chez une population présentant un trouble du neurodéveloppement
Gordon CT, et al. MED13L loss-of-function variants in two patients with syndromic Pierre Robin sequence. Am J Med Genet A. janv 2018;176(1):181 6.	Description clinique de patients présentant un syndrome MED13L	2 patients	Description clinique et premiers cas décrit avec un syndrome de Pierre Robin

Tableau 1. Revues systématiques de la littérature			
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Populations et techniques étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Jiménez-Romero S, et al : Language and Cognitive Impairment Associated with a Novel p.Cys63Arg Change in the MED13L Transcriptional Regulator. Mol Syndromol. févr 2018;9(2):83 91.	Description clinique de patients présentant un syndrome MED13L	1 patient	Description clinique, phénotype des faux sens
Muncke N, et al. Missense mutations and gene interruption in PROSIT240, a novel TRAP240-like gene, in patients with congenital heart defect (transposition of the great arteries). Circulation. 9 déc 2003;108(23):2843 50.	Description clinique	1 patient	Premier patient décrit, article orienté cardiopathie
Popp B, et al. Exome Pool-Seq in neurodevelopmental disorders. Eur J Hum Genet. déc 2017;25(12):1364 76.	Description clinique_ Etude large de patients présentant une DI	1 patient	
Redin C, et al. Efficient strategy for the molecular diagnosis of intellectual disability using targeted high-throughput sequencing. J Med Genet. nov 2014;51(11):724 36.	Description clinique_ Etude large de patients présentant une DI	1 patient	Fréquence élevée MED13L dans le panel DI
Smol T, et al. MED13L-related intellectual disability: involvement of missense variants and delineation of the phenotype. Neurogenetics. mai 2018;19(2):93 103.	Description clinique de patients présentant un syndrome MED13L	36 patients	Article incluant le plus de patients, émettant l'hypothèse d'une différenced de sévérité entre variant faux sens et non sens, confirmant la déficience chez 100% des patients avec un retard de marche et de langage. La présence de cardiopathie est moins fréquente que dans les première descriptions, les anomalies orthopédiques semblent fréquentes.
Tørring PM, et al. Is MED13L-related intellectual disability a recognizable syndrome? Eur J Med Genet. févr 2019;62(2):129 36.	Description clinique de patients présentant un syndrome MED13L	8 patients	Description de 8 nouveaux patients et revue de la littérature confirmant les données précédemment décrite notamment en terme de trajectoire développementale et de faible fréquence des malformations cardiaques et abdominales
Utami KH, al. Impaired development of neural-crest cell-derived organs and intellectual disability caused by MED13L haploinsufficiency. Hum Mutat. nov 2014;35(11):1311 20.	Description clinique de patients présentant un syndrome MED13L	1 patient	Mode de transmission par translocation entrainant une haploinsuffisance de MED13L car situé sur le point de cassure.
van Haelst MM, et al. Further confirmation of the MED13L haploinsufficiency syndrome. Eur J Hum Genet. janv 2015;23(1):135 8.	Description clinique de patients présentant un syndrome MED13L	2 patients	
Yamamoto T, et al. MED13L haploinsufficiency syndrome: A de novo frameshift and recurrent intragenic deletions due to parental mosaicism. Am J Med Genet A. mai 2017;173(5):1264 9.	Description clinique de patients présentant un syndrome MED13L	1 patient	Description d'une mosaïque germinale dans le mode de transmission

Tableau 1. Revues systématiques de la littérature			
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Populations et techniques étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Yi Z, et al. Report of a de novo c.2605C > T (p.Pro869Ser) change in the MED13L gene and review of the literature for MED13L-related intellectual disability. Ital J Pediatr. 9 juill 2020;46(1):95.	Description clinique de patients présentant un syndrome MED13L	1 patient	Description d'une mutation faux sens avec un phénotype plus sévère, retrouvée chez d'autres patients
Ziats MN, et al. Genotype-phenotype analysis of 523 patients by genetics evaluation and clinical exome sequencing. Pediatr Res. mars 2020;87(4):735 9.	Description clinique_ Etude large de patients présentant une DI	2 patients	
Carvalho LML, et al. Two novel pathogenic variants in MED13L: one familial and one isolated case. J Intellect Disabil Res. 2021 Dec;65(12):1049-1057.	Description clinique de patients présentant un syndrome MED13L	2 patients	
Bessenyei B et al MED13L-related intellectual disability due to paternal germinal mosaicism. Cold Spring Harb Mol Case Stud. 2022 Jan 10;8(1):a006124.	Description clinique de patients présentant un syndrome MED13L	2 patients	Nouveau cas de mutation germinale avec récurrence
https://www.hal.inserm.fr/inserm-02102567/document	Expertise INSERM sur la DI		Prise en charge de la DI, notamment en terme d'intervention précoce et de dépistage des comorbidités
Deciphering Developmental Disorders Study. Prevalence and architecture of de novo mutations in developmental disorders. Nature. 23 févr 2017;542(7642):433 8.			Prévalence des variants MED13L chez une population présentant une déficience intellectuelle

Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par les médecins du Centre de référence Anomalies du développement et syndromes malformatifs, sous la direction du Pr Florence Petit, CHU Lille

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Coordonnateur :

Dr Caumes Roseline, neuropédiatre, CHU Lille

Rédacteurs

- Dr Ghoumid Jamal, Généticien clinique, CHU Lille
- Dr Smol Thomas, Généticien moléculaire, CHU Lille
- D^r Caumes Roseline, neuropédiatre CHU Lille
- Dr Colson Cindy, Généticienne clinique, CHU Lille

Groupe de relecture : Coordonateur CRMR Anomalies du développement et syndrome malformatif

- Mme Bénédicte CAULIER, membre de l'association MED13L
- Pr Vincent DES PORTES, neuropédiatre, CRMR DI, Lyon
- P^r Laurence FAIVRE, Génétique Clinique CRMR AD, Dijon,
- Dr Hippolyte GRAVELINE, Médecine physique et réadaptation, CHU Lille
- Pr Delphine HERON, Génétique Clinique, CHU Pitié Salpêtrière, Paris
- Dr Damien HAYE, Génétique Clinique, CRMR AD Lyon
- Pr Didier LACOMBE, Génétique Médicale, INSERM U1211, Bordeaux
- Mme Isabelle LOMBARD, membre de l'association MED13L
- Mme Claire OUDIN, membre de l'association MED13L
- D^r Ariane PERRY, Pédiatre Libérale, Antony
- Dr Marjorie SALENGH, Généraliste, médecin de PMI

Déclarations d'intérêt

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

Réunions de synthèse des rédacteurs en vue de l'établissement du PNDS

23/05/2022

06/07/2021

25/05/2021

27/08/2020

Annexe 2. Coordonnées du(des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) l'association(s) de patients

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

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

Centres de références

– Région Ile de France :

- CRM coordonnateur : Pr Alain VERLOES, Département de Génétique, GHU Paris-Nord - Hôpital Robert Debré, 37 bd Sérurier, 75019 PARIS - Tel 01 40 03 53 42
- CRM constitutif : Pr Jeanne AMIEL, Service de Génétique Médicale, GHU Paris-Centre - Hôpital Necker-Enfants Malades, 149 Rue de Sèvres 75743 PARIS – Tel 01 44 49 51 53
- CRM constitutif : Dr Rodolphe DARD, Service de Génétique Médicale et Biologie de la Reproduction, Centre Hospitalier Intercommunal Poissy-Saint-Germain-en-Laye, 10 Rue du Champ Gaillard 78303 POISSY – Tel 01 39 27 47 00
- CRM constitutif : 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
- CRM constitutif : Pr Judith MELKI, Unité de Génétique Médicale, GHU Paris-Sud - Hôpital de Bicêtre, 78 Rue du Général Leclerc 97270 LE KREMLIN-BICETRE - Tel 01 49 59 53 70

– Région Sud-Ouest Occitanie Réunion :

- CRM coordonnateur : Pr Didier LACOMBE, Service de Génétique Médicale, CHU de Bordeaux - Groupe hospitalier Pellegrin, Place Amélie Raba-Léon, 33076 BORDEAUX Cedex – Tel 05 57 82 03 63
- CRM constitutif : Pr David GENEVIEVE, Département de Génétique Médicale, CHU Montpellier - Hôpital Arnaud de Villeneuve, 371 Avenue du Doyen Gaston Giraud 34295 MONTPELLIER Cedex 15 – Tel 04 67 33 65 64
- CRM constitutif : Pr Bérénice DORAY, Service de Génétique, CHU de la Réunion - Hôpital Félix Guyon Bellepierre, Allée Topazes 97405 SAINT-DENIS Cedex – Tel 02 62 90 64 00

– Inter région Nord-Ouest :

- CRM coordonnateur : Pr Florence PETIT, Pôle de Biologie Pathologie Génétique, CHRU de Lille - Hôpital Jeanne de Flandre - Clinique de Génétique Guy Fontaine, Rue Pierre Decoux, 59037 Lille Cedex France – Tel 03 20 44 49 11
- CRM constitutif : Pr Gilles MORIN, Service de Génétique Clinique et Oncogénétique, CHU Amiens-Picardie - Site Sud, Avenue René Laënnec - Salouël - D408 80054 AMIENS – Tel 03 22 08 75 80
- CRM constitutif : Dr Marion GERARD/Dr Nicolas GRUCHY, Service de Génétique, CHU de Caen - Hôpital Clémenceau, Avenue Georges Clémenceau 14033 CAEN – Tel 02 31 27 25 69
- CRM constitutif : Dr Alice GOLDENBERG, Unité de Génétique Clinique, CHU de Rouen - Hôpital Charles Nicolle, 1 Rue de Germont 76031 ROUEN – Tel 02 32 88 87 47

– Région Ouest :

- CRM coordonnateur : Pr Sylvie ODENT, Service de Génétique Clinique – Pôle Femme-Enfant, CHU de RENNES - Hôpital Sud, 16, boulevard de Bulgarie- 35203 RENNES – Tel 02 99 26 67 44
- CRM constitutif : Dr Bertrand ISIDOR, Service de génétique médicale - Unité de Génétique Clinique, CHU de Nantes - Hôtel Dieu, 1 Place Alexis Ricordeau 44093 NANTES – Tel 02 40 08 32 45

- CRMR constitutif : Pr Annick TOUTAIN, Service de Génétique Clinique - Pôle Gynécologie obstétrique - Médecine fœtale - Reproduction et génétique, CHRU de Tours - Hôpital Bretonneau, 2 Boulevard Tonnelé 37044 TOURS – Tel 02 47 47 47 99
 - CRMR constitutif : Pr Dominique BONNEAU, Service de Génétique, CHU d'Angers, 4 Rue Larrey 49933 ANGERS – Tel 02 41 35 38 83
- **Région Est :**
- CRMR coordonnateur : Pr Laurence OLIVIER-FAIVRE, Centre de Génétique, CHU de Dijon - Hôpital d'enfants, 14 Rue Paul Gaffarel 21000 DIJON – Tel 03 80 29 53 13
 - CRMR constitutif : Dr Laëtitia LAMBERT, Service de Génétique Médicale, CHU Nancy - Hôpital d'Enfants, 10 Rue du Docteur Heydenreich CS 74213 54042 NANCY Cedex – Tel 03 83 34 43 76
 - CRMR constitutif : Dr Elise SCHAEFER, Service de Génétique Médicale, Institut de Génétique Médicale d'Alsace, 1 rue Eugène BOECKEL, 67000 STRASBOURG – Tel : 03 69 55 19 55
 - CRMR constitutif : Dr Céline POIRSIER, Service de Génétique, CHU Reims - Hôpital Maison Blanche, 45 Rue Cognacq-Jay 51092 REIMS – Tel 03 26 78 90 03
- **Région Sud-Est :**
- CRMR coordonnateur : Pr Patrick EDERY, Service de Génétique, CHU de LYON - Groupement Hospitalier Est (GHE) - Hôpital Femme Mère Enfant (HFME), 59 boulevard Pinel 69677 BRON - Tel 04 27 85 55 73
 - CRMR constitutif : Dr Julien THEVENON, Service de Génétique Clinique, CHU Grenoble site Nord - Hôpital Couple-Enfant, Quai Yermolof - Cs 10217 38043 GRENOBLE – Tel 04 76 76 72 85
 - CRMR constitutif : Dr Christine FRANCANET, Pôle de pédiatrie - Service de Génétique Médicale, CHU de Clermont-Ferrand - Hôpital d'Estaing, 1 Place Lucie Aubrac 63003 CLERMONT-FERRAND – Tel 04 73 75 06 53
 - CRMR constitutif : Dr Sabine SIGAUDY, Département de génétique médicale - Unité de Génétique Clinique, CHU de Marseille - Hôpital de la Timone AP-HM, 264 Rue Saint-Pierre 13385 MARSEILLE – Tel 04 91 38 67 49

Centres de compétences :

- **Région Ile de France :**
- CCMR : 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
 - CCMR : 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
 - CCMR : Dr Marilyn LACKMY-PORT-LIS, Unité de génétique clinique, CHU de Pointe à Pitre-Abyes, Route de Chauvel 97159 POINTE À PITRE - Tel 05 90 89 14 81
 - CCMR : 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**
- CCMR : 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
 - CCMR : Dr Olivier PATAT, Pôle de biologie, Service de génétique médicale, CHU de Toulouse - Hôpital Purpan, Place du Docteur Baylac 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
 - CCMR : Dr Philippe KHAU VAN KIEN, Pôle Biologie - Unité de génétique médicale et cytogénétique, CHU de Nîmes - Hôpital Caremeau, Place du Professeur Robert Debré 30029 NÎMES CEDEX 9 -Tel 04 66 68 41 60

– **Inter région Nord-Ouest**

- CCMR : Dr Valérie LAYET, Unité de génétique - Service de génétique médicale, GH du Havre - Hôpital Jacques Monod, 29 Avenue Pierre Mendès France 76083 LE HAVRE CEDEX - Tel 02 32 73 37 90

– **Région Ouest**

- CCMR : Dr Séverine AUDEBERT-BELLANGER, Département de pédiatrie, CHRU de Brest - Hôpital Morvan, 2 Avenue Foch 29609 BREST CEDEX - Tel 02 98 22 34 77
- CCMR : Dr Radka STOEVA, Pôle de biopathologie - Service de génétique, Centre hospitalier du Mans, 194 Avenue Rubillard 72037 LE MANS CEDEX - Tel : 02 44 71 01 84
- CCMR : Dr Florence DEMURGER, Génétique Médicale – Consultation, CHBA Centre hospitalier Bretagne Atlantique - CH Chubert, 20 boulevard du Général Maurice Guillaudot 56017 VANNES CEDEX - Tel 02 97 01 42 03

– **Région Est**

- CCMR : Dr Juliette PIARD, Pôle Biologie et Anatomie Pathologique - Centre de génétique humaine, CHRU de Besançon - Hôpital Saint-Jacques, 2 Place Saint-Jacques 25030 BESANÇON CEDEX - Tel 03 81 21 81 87

– **Région Sud-Est**

- CCMR : Dr Renaud TOURAINE, Pôle Couple Mère-Enfant - Service de génétique clinique, CHU de Saint-Etienne - Hôpital Nord, Avenue Albert Raimond 42270 SAINT-PRIEST-EN-JAREZ - Tel 04 77 82 91 12
- CCMR : Dr Maude GRELET, Service de Génétique Médicale, CHI Toulon - Hôpital Sainte Musse, Avenue Henri Sainte Claire Deville 83056 TOULON - Tel 04 94 14 50 05

• **Centres de références et de compétences Déficiences Intellectuelles de Causes Rares**

Site de la filière de santé « Défiscience » : <http://defiscience.org/>

Centre de référence :

- CRMR : Pr Vincent DES PORTES, CHU de Lyon HCL - Hôpital Femme Mère Enfant, Service de neuropédiatrie, 59 Boulevard Pinel 69677 BRON CEDEX – Tel 04 27 85 54 58
- CRMR : Dr Stéphanie VALENCE, APHP - Hôpital Armand-Trousseau, Service de Neuropédiatrie - Unité de neuropédiatrie et pathologie du développement de l'enfant, 26 avenue du Docteur Arnold Netter Bâtiment Brissaud, porte 3 75571 PARIS CEDEX 12 – Tel 01 44 73 61 41
- CRMR : Pr Mathieu MILH, APHM - CHU TIMONE, Service de neurologie pédiatrique / Aix-Marseille Université GMGF UMR 910, 265 Rue Saint Pierre 13005 Marseille – Tel 04 91 38 55 80
- CRMR : Pr Christel THAUVIN-ROBINET, CHU Dijon Bourgogne, Centre de génétique Hôpital d'enfants 14 rue Paul Gaffarel 21079 DIJON Cedex – Tel 03 80 29 53 13
- CRMR : Dr Sylviane PEUDENIER, CHRU de Brest - Hôpital Morvan, Département de pédiatrie et génétique médicale, 2 avenue Foch 29609 Brest – Tel 02 98 22 33 89
- CRMR : Dr Salima EL CHEHADEH, CHRU de STRASBOURG - Hôpital de Hautepierre, Service de génétique médicale, 1 Avenue Molière 67200 STRASBOURG Cedex – Tel
- CRMR : Dr Nadia BAHY BUISSON, APHP - Hôpital Necker-Enfants Malades, Service de neurologie pédiatrique, 149 rue de Sèvres 75743 PARIS – Tel 01 42 19 26 99
- CRMR : Dr Marlène RIO, APHP - Hôpital Necker-Enfants Malades, Service de Génétique Médicale - Institut Imagine 1er étage, 149 rue de Sèvres 75743 PARIS – Tel 01 44 49 51 58
- CRMR : Dr Laurent PASQUIER, Hôpital Sud - CHU Rennes, Service de Génétique Médicale, 16 boulevard de Bulgarie 35203 RENNES cedex 2 – Tel
- CRMR : Dr Delphine HERON, APHP - Hôpital Pitié-Salpêtrière, Consultation de Génétique, 47-83 boulevard de l'Hôpital 75013 PARIS – Tel 01 42 16 13 47
- CRMR : Dr David GERMANAUD, APHP - Hôpital Robert Debré Service de Neurologie, 48 boulevard Sérurier 75019 Paris – Tel 01 40 03 53 91

Centres de compétences :

- CCMR : Pr Patrick BERQUIN, CHU AMIENS-PICARDIE – SITE SUD 80054 AMIENS Cedex 1- Tel 03 22 08 76 75
- CCMR : Dr Elise BOUCHER, CHRU de Besançon - Hôpital Saint-Jacques Pavillon Saint-Paul, 2 Place Saint-Jacques 25030 BESANÇON CEDEX – Tel 03 81 21 81 87
- CCMR : Pr Annick TOUTAIN, CHRU de Tours – Hôpital Bretonneau, Service de Génétique, Bâtiment Olympe de Gouges, 2 Boulevard Tonnellé 37044 TOURS CEDEX 9 – Tel 02 47 47 88 50
- CCMR : Dr Pierre MEYER, CHU MONTPELLIER - HOPITAL GUI DE CHAULIAC, Pédiatrie spécialisée - Consultation de neuropédiatrie, 80 Avenue AUGUSTIN FLICHE 34295 – MONTPELLIER – Tel 04 67 33 74 22
- CCMR : Dr Nathalie BEDNAREK, CHU de Reims - American Memorial Hospital, Pole Femme parents enfant - médecine néo natale et réanimation pédiatrique, 47 Rue Cognacq Jay 51092 Reims – Tel 03 26 78 36 03
- CCMR : Dr Marilyn LACKMY-PORT-LIS, CHU de Pointe à Pitre – Abymes, Unité de génétique clinique, Route de Chauvel - BP 465 97159 POINTE À PITRE – Tel 05 90 89 10 10
- CCMR : Dr Khaoula ZAAFRANE-KHACHNAOUI, CHU de Nice - Hôpital de l'Archet 2, Service de Génétique, 151 route de Saint-Antoine-de-Ginestière 06202 NICE CEDEX 3 – Tel 04 92 03 62 43
- CCMR : Dr Cyril GOIZET, CHU de Bordeaux - Groupe hospitalier Pellegrin, Service de Génétique Médicale, Ecole de sages-femmes, Place Amélie Raba-Léon 33076 BORDEAUX Cedex – Tel 05 56 79 59 52
- CCMR : Dr Caroline KARSENTY, CHU de Toulouse - Hôpital des Enfants, Unité de Neuropédiatrie, 330 Avenue de Grande-Bretagne 31059 TOULOUSE Cedex 9 – Tel 05 34 55 87 05
- CCMR : Dr Laetitia LAMBERT, CHU de Nancy - Hôpital de Brabois enfants, Service de pédiatrie médicale - Unité d'endocrinologie et diabétologie pédiatrique, Rue du Morvan 54511 VANDOEUVRE-LÈS-NANCY CEDEX – Tel 03 83 15 45 00
- CCMR : Dr Bertrand ISIDOR, CHU Nantes - Hôtel Dieu Service de génétique médicale, 1 place Alexis Ricordeau 44093 NANTES cedex 1 – Tel 02 40 08 32 45
- CCMR : Dr Anya ROTHENBUHLER, APHP Kremlin Bicêtre, Service d'Endocrinologie Pédiatrique, 78 rue du général Leclerc 94270 Le Kremlin Bicêtre – Tel 01 45 21 78 53

• Centre de Référence et de compétences maladies rares à expression psychiatrique

Site de la filière de santé « Défiscience » : <http://defiscience.org/>

Centre de référence :

- Centre de référence Coordonnateur des maladies rares à expression psychiatrique : Pr David Cohen Médecin coordonnateur du Centre de référence de Déficiences intellectuelles de causes rares - Adresse : AP-HP, Hôpital Pitié Salpêtrière - Département de génétique et cytogénétique - 47-83, boulevard de l'Hôpital 75651 Paris cedex 13
- Centres de référence constitutifs des maladies rares à expression psychiatrique :
 - Centre de Référence Constitutif CH Le Vinatier, Bron Dr Caroline Demily
 - Centre de Référence Constitutif CH Sainte Anne, Paris Pr Marie-Odile Krebs

Centres de compétences :

Centre Compétence CHRU Lille	Pr Renaud JARDRI
Centre Compétence CHU Nantes	Pr Olivier Bonnot
Centre Compétence CHU Nice	Pr Florence Askenazy
Centre Compétence CHU Toulouse	Pr Jean-Philippe Raynaud
Centre Compétence APHM Marseille	Pr Christophe Lançon
Centre Compétence APHP Necker Paris	Pr Arnold Munnich
Centre Compétence CHU Rennes	Pr Sylvie Tordjman
Centre Compétence CHU Poitiers	Pr Jaafari Nematollah
Centre Compétence CH Le Vinatier, Bron	Pr Nicolas Franck

Centre Compétence CHS CHI Clermont de l'Oise
Centre Compétence CH La Chartreuse, Dijon
Centre Compétence CHU Clermont Ferrand
Centre Compétence CHU Montpellier
Centre Compétence CHU Rouen
Centre Compétence Fondation Ophtalmologique Rothschild, Paris
Centre Compétence CHU Strasbourg

Dr Marie-Cécile Bralet
Dr Martin Juliette
Pr Pierre-Michel Llorca
Pr Amaria Baghdali
Pr Priscille Gerardin
Dr Paola Atzori
Pr Carmen M. Schröder

- **Association de patients**

- Association européenne du syndrome MED13L : <http://www.med13lsyndrome.eu/>
- Association américaine : <https://med13l.org/>

Références bibliographiques

1. Adegbola A, Musante L, Callewaert B, Maciel P, Hu H, Isidor B, et al. Redefining the MED13L syndrome. *Eur J Hum Genet.* oct 2015;23(10):1308-17.
2. Aoi H, Mizuguchi T, Ceroni JR, Kim VEH, Furquim I, Honjo RS, et al. Comprehensive genetic analysis of 57 families with clinically suspected Cornelia de Lange syndrome. *J Hum Genet.* oct 2019;64(10):967-78.
3. Asadollahi R, Oneda B, Joset P, Azzarello-Burri S, Bartholdi D, Steindl K, et al. The clinical significance of small copy number variants in neurodevelopmental disorders. *J Med Genet.* oct 2014;51(10):677-88.
4. Asadollahi R, Oneda B, Sheth F, Azzarello-Burri S, Baldinger R, Joset P, et al. Dosage changes of MED13L further delineate its role in congenital heart defects and intellectual disability. *Eur J Hum Genet.* oct 2013;21(10):1100-4.
5. Asadollahi R, Zweier M, Gogoll L, Schiffmann R, Sticht H, Steindl K, et al. Genotype-phenotype evaluation of MED13L defects in the light of a novel truncating and a recurrent missense mutation. *Eur J Med Genet.* sept 2017;60(9):451-64.
6. Aspromonte MC, Bellini M, Gasparini A, Carraro M, Bettella E, Polli R, et al. Characterization of intellectual disability and autism comorbidity through gene panel sequencing. *Hum Mutat.* sept 2019;40(9):1346-63.
7. Bowling KM, Thompson ML, Amaral MD, Finnila CR, Hiatt SM, Engel KL, et al. Genomic diagnosis for children with intellectual disability and/or developmental delay. *Genome Med.* 30 mai 2017;9(1):43.
8. Bruel A-L, Nambot S, Quéré V, Vitobello A, Thevenon J, Assoum M, et al. Increased diagnostic and new genes identification outcome using research reanalysis of singleton exome sequencing. *Eur J Hum Genet.* oct 2019;27(10):1519-31.
9. Cafiero C, Marangi G, Orteschi D, Ali M, Asaro A, Ponzi E, et al. Novel de novo heterozygous loss-of-function variants in MED13L and further delineation of the MED13L haploinsufficiency syndrome. *Eur J Hum Genet.* nov 2015;23(11):1499-504.
10. Caro-Llopis A, Rosello M, Orellana C, Oltra S, Monfort S, Mayo S, et al. De novo mutations in genes of mediator complex causing syndromic intellectual disability: mediatoropathy or transcriptomopathy? *Pediatr Res.* déc 2016;80(6):809-15.
11. Carraro M, Monzon AM, Chiricosta L, Reggiani F, Aspromonte MC, Bellini M, et al. Assessment of patient clinical descriptions and pathogenic variants from gene panel sequences in the CAGI-5 intellectual disability challenge. *Hum Mutat.* sept 2019;40(9):1330-45.
12. Codina-Solà M, Rodríguez-Santiago B, Homs A, Santoyo J, Rigau M, Aznar-Laín G, et al. Integrated analysis of whole-exome sequencing and transcriptome profiling in males with autism spectrum disorders. *Mol Autism.* 2015;6:21.
13. Deciphering Developmental Disorders Study. Large-scale discovery of novel genetic causes of developmental disorders. *Nature.* 12 mars 2015;519(7542):223-8.
14. Deciphering Developmental Disorders Study. Prevalence and architecture of de novo mutations in developmental disorders. *Nature.* 23 févr 2017;542(7642):433-8.
15. Du Y, Li Z, Liu Z, Zhang N, Wang R, Li F, et al. Nonrandom occurrence of multiple de novo coding variants in a proband indicates the existence of an oligogenic model in autism. *Genet Med.* janv 2020;22(1):170-80.
16. Ewans LJ, Schofield D, Shrestha R, Zhu Y, Gayevskiy V, Ying K, et al. Whole-exome sequencing reanalysis at 12 months boosts diagnosis and is cost-effective when applied early

- in Mendelian disorders. *Genet Med.* déc 2018;20(12):1564-74.
17. Gao C, Wang X, Mei S, Li D, Duan J, Zhang P, et al. Diagnostic Yields of Trio-WES Accompanied by CNVseq for Rare Neurodevelopmental Disorders. *Front Genet.* 2019;10:485.
18. Gieldon L, Mackenroth L, Kahlert A-K, Lemke JR, Porrmann J, Schallner J, et al. Diagnostic value of partial exome sequencing in developmental disorders. *PLoS One.* 2018;13(8):e0201041.
19. Gilissen C, Hehir-Kwa JY, Thung DT, van de Vorst M, van Bon BWM, Willemsen MH, et al. Genome sequencing identifies major causes of severe intellectual disability. *Nature.* 17 juill 2014;511(7509):344-7.
20. Gordon CT, Chopra M, Oufadem M, Alibeu O, Bras M, Boddaert N, et al. MED13L loss-of-function variants in two patients with syndromic Pierre Robin sequence. *Am J Med Genet A.* janv 2018;176(1):181-6.
21. Guo H, Duyzend MH, Coe BP, Baker C, Hoekzema K, Gerds J, et al. Genome sequencing identifies multiple deleterious variants in autism patients with more severe phenotypes. *Genet Med.* juill 2019;21(7):1611-20.
22. Guo H, Wang T, Wu H, Long M, Coe BP, Li H, et al. Inherited and multiple de novo mutations in autism/developmental delay risk genes suggest a multifactorial model. *Mol Autism.* 2018;9:64.
23. Hamdan FF, Myers CT, Cossette P, Lemay P, Spiegelman D, Laporte AD, et al. High Rate of Recurrent De Novo Mutations in Developmental and Epileptic Encephalopathies. *Am J Hum Genet.* 2 nov 2017;101(5):664-85.
24. Hamdan FF, Srouf M, Capo-Chichi J-M, Daoud H, Nassif C, Patry L, et al. De novo mutations in moderate or severe intellectual disability. *PLoS Genet.* oct 2014;10(10):e1004772.
25. Iglesias A, Anyane-Yeboah K, Wynn J, Wilson A, Truitt Cho M, Guzman E, et al. The usefulness of whole-exome sequencing in routine clinical practice. *Genet Med.* déc 2014;16(12):922-31.
26. Iossifov I, O’Roak BJ, Sanders SJ, Ronemus M, Krumm N, Levy D, et al. The contribution of de novo coding mutations to autism spectrum disorder. *Nature.* 13 nov 2014;515(7526):216-21.
27. Iossifov I, Ronemus M, Levy D, Wang Z, Hakker I, Rosenbaum J, et al. De novo gene disruptions in children on the autistic spectrum. *Neuron.* 26 avr 2012;74(2):285-99.
28. Ji W, Ferdman D, Copel J, Scheinost D, Shabanova V, Brueckner M, et al. De novo damaging variants associated with congenital heart diseases contribute to the connectome. *Sci Rep.* 27 avr 2020;10(1):7046.
29. Jiménez-Romero S, Carrasco-Salas P, Benítez-Burraco A. Language and Cognitive Impairment Associated with a Novel p.Cys63Arg Change in the MED13L Transcriptional Regulator. *Mol Syndromol.* févr 2018;9(2):83-91.
30. Kim SH, Kim B, Lee JS, Kim HD, Choi JR, Lee S-T, et al. Proband-Only Clinical Exome Sequencing for Neurodevelopmental Disabilities. *Pediatr Neurol.* oct 2019;99:47-54.
31. Kosmicki JA, Samocha KE, Howrigan DP, Sanders SJ, Slowikowski K, Lek M, et al. Refining the role of de novo protein-truncating variants in neurodevelopmental disorders by using population reference samples. *Nat Genet.* avr 2017;49(4):504-10.
32. Martínez F, Caro-Llopis A, Roselló M, Oltra S, Mayo S, Monfort S, et al. High diagnostic yield of syndromic intellectual disability by targeted next-generation sequencing. *J Med Genet.* févr 2017;54(2):87-92.
33. Mullegama SV, Jensik P, Li C, Dorrani N, UCLA Clinical Genomics Center, Kantarci S, et al. Coupling clinical exome sequencing with functional characterization studies to diagnose a patient with familial Mediterranean fever and MED13L haploinsufficiency syndromes. *Clin Case Rep.* juin 2017;5(6):833-40.
- 34.

- Muncke N, Jung C, Rüdiger H, Ulmer H, Roeth R, Hubert A, et al. Missense mutations and gene interruption in PROSIT240, a novel TRAP240-like gene, in patients with congenital heart defect (transposition of the great arteries). *Circulation*. 9 déc 2003;108(23):2843-50.
35. Najmabadi H, Hu H, Garshasbi M, Zemojtel T, Abedini SS, Chen W, et al. Deep sequencing reveals 50 novel genes for recessive cognitive disorders. *Nature*. 21 sept 2011;478(7367):57-63.
36. Popp B, Ekici AB, Thiel CT, Hoyer J, Wiesener A, Kraus C, et al. Exome Pool-Seq in neurodevelopmental disorders. *Eur J Hum Genet*. déc 2017;25(12):1364-76.
37. Posey JE, Harel T, Liu P, Rosenfeld JA, James RA, Coban Akdemir ZH, et al. Resolution of Disease Phenotypes Resulting from Multilocus Genomic Variation. *N Engl J Med*. 5 janv 2017;376(1):21-31.
38. Redin C, Gérard B, Lauer J, Herenger Y, Muller J, Quartier A, et al. Efficient strategy for the molecular diagnosis of intellectual disability using targeted high-throughput sequencing. *J Med Genet*. nov 2014;51(11):724-36.
39. Retterer K, Juusola J, Cho MT, Vitazka P, Millan F, Gibellini F, et al. Clinical application of whole-exome sequencing across clinical indications. *Genet Med*. juill 2016;18(7):696-704.
40. Sabo A, Murdock D, Dugan S, Meng Q, Gingras M-C, Hu J, et al. Community-based recruitment and exome sequencing indicates high diagnostic yield in adults with intellectual disability. *Mol Genet Genomic Med*. oct 2020;8(10):e1439.
41. Satterstrom FK, Kosmicki JA, Wang J, Breen MS, De Rubeis S, An J-Y, et al. Large-Scale Exome Sequencing Study Implicates Both Developmental and Functional Changes in the Neurobiology of Autism. *Cell*. 6 févr 2020;180(3):568-584.e23.
42. Smol T, Petit F, Piton A, Keren B, Sanlaville D, Afenjar A, et al. MED13L-related intellectual disability: involvement of missense variants and delineation of the phenotype. *Neurogenetics*. mai 2018;19(2):93-103.
43. Takata A, Miyake N, Tsurusaki Y, Fukai R, Miyatake S, Koshimizu E, et al. Integrative Analyses of De Novo Mutations Provide Deeper Biological Insights into Autism Spectrum Disorder. *Cell Rep*. 16 janv 2018;22(3):734-47.
44. Tørring PM, Larsen MJ, Brasch-Andersen C, Krogh LN, Kibæk M, Laulund L, et al. Is MED13L-related intellectual disability a recognizable syndrome? *Eur J Med Genet*. févr 2019;62(2):129-36.
45. Utami KH, Winata CL, Hillmer AM, Aksoy I, Long HT, Liany H, et al. Impaired development of neural-crest cell-derived organs and intellectual disability caused by MED13L haploinsufficiency. *Hum Mutat*. nov 2014;35(11):1311-20.
46. van Haelst MM, Monroe GR, Duran K, van Binsbergen E, Breur JM, Giltay JC, et al. Further confirmation of the MED13L haploinsufficiency syndrome. *Eur J Hum Genet*. janv 2015;23(1):135-8.
47. Yamamoto T, Imaizumi T, Yamamoto-Shimajima K, Lu Y, Yanagishita T, Shimada S, et al. Genomic backgrounds of Japanese patients with undiagnosed neurodevelopmental disorders. *Brain Dev*. oct 2019;41(9):776-82.
48. Yamamoto T, Shimajima K, Ondo Y, Shimakawa S, Okamoto N. MED13L haploinsufficiency syndrome: A de novo frameshift and recurrent intragenic deletions due to parental mosaicism. *Am J Med Genet A*. mai 2017;173(5):1264-9.
49. Yi Z, Zhang Y, Song Z, Pan H, Yang C, Li F, et al. Report of a de novo c.2605C > T (p.Pro869Ser) change in the MED13L gene and review of the literature for MED13L-related intellectual disability. *Ital J Pediatr*. 9 juill 2020;46(1):95.
50. Ziats MN, Ahmad A, Bernat JA, Fisher R, Glassford M, Hannibal MC, et al. Genotype-phenotype analysis of 523 patients by genetics evaluation and clinical exome sequencing. *Pediatr Res*. mars 2020;87(4):735-9.