

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

CHU Lille
CLAD de l'Interrégion Nord Ouest

Filière AnDDI-Rares

Filière DéfiScience

Texte du PNDS

Septembre 2022

Coordonnateurs

Dr Roseline Caumes

Dr Jamal Ghoumid

Sommaire

Liste des abréviations.....	3
Synthèse à destination du médecin traitant.....	4
Texte du PNDS.....	6
1 Introduction	6
1.1 Le gène MED13L	6
2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins.....	7
3 Diagnostic et évaluation initiale	8
3.1 Objectifs.....	8
3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination).....	8
3.3 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic.....	8
3.4 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel.....	8
3.4.1 Confirmation du diagnostic.....	8
3.4.2 Diagnostics différentiels.....	9
3.5	
Evaluation de la sévérité /extension de la maladie / recherche de comorbidités / évaluation du pronostic	10
3.5.1 Atteinte neurologique.....	10
3.5.1.1 Retard de développement psychomoteur et déficience intellectuelle	10
3.5.1.2 Autres atteintes neurologiques	11
3.5.2 L'atteinte musculo-squelettique	11
3.5.3 Atteintes neurosensorielles	12
3.5.4 Autres atteintes.....	12
3.6 Annonce du diagnostic et information du patient	12
3.7 Conseil génétique.....	15
4 Prise en charge thérapeutique et suivi	15
4.1 Objectifs.....	15
4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination).....	16
4.3 Prise en charge (pharmacologique et autre).....	16
4.3.1 Prise en charge médicamenteuse	16
4.3.2 Prise en charge du retard de développement et de la déficience intellectuelle	16
4.3.3 Prise en charge rééducative :	16
4.3.4 Prise en charge neurosensorielle.....	17
4.3.5 Prise en charge sociale	17
4.4 Rythme et contenu des consultations	17
4.5 Proposition de suivi	18
4.6 Examens complémentaires	18
4.7 Recours aux associations de patients	19
Annexe 1. Liste des participants.....	20
Annexe 2. Coordonnées du(des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) l'association(s) de patients	21
Références bibliographiques	26

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
CRM	Centres de Référence Maladies Rares
DI	Déficience 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

Synthèse à destination du médecin traitant

Le syndrome MED13L (OMIM 616789) est une maladie neuro-développementale rare, liée à des variants pathogènes du gène *MED13L* ou consécutive à la délétion de ce gène localisé sur le chromosome 12 en 12q24.21. Il touche aussi bien les filles que les garçons. La pénétrance est complète et l'expressivité variable.

Ce syndrome est caractérisé en premier lieu par un retard de développement psychomoteur global qui évolue vers un trouble du développement intellectuel pouvant être léger mais plus souvent décrit de modéré à sévère avec la persistance dans l'enfance et l'âge adulte, d'un trouble important du langage oral (retard sévère du langage expressif pouvant être associé à des troubles articulatoires). La marche est instable dans l'enfance ; à l'âge adulte, il existe une fatigabilité décrite pour environ 70% des patients et un fond hypotonique pour 80% d'entre eux. Des troubles du spectre autistique sont décrits pour 40% des patients, les stéréotypies sont fréquentes. L'épilepsie est présente chez 24% mais rarement au premier plan.

En dehors de l'atteinte neurologique, il existe des infections ORL répétées dans la petite enfance pouvant entraîner des troubles de l'audition, ainsi que des anomalies ophtalmologiques (principalement hypermétropie et strabisme), des anomalies orthopédiques (anomalies des extrémités, pied plats, chevauchement des orteils, scoliose), une cardiopathie (environ 20% des patients : communication interauriculaire, foramen ovale perméable, coarctation de l'aorte), et chez les garçons une cryptorchidie. Il existe quelques particularités du visage, qui peuvent être repérées par un.e expert.e des syndromes génétiques rares.

Le diagnostic clinique est rarement évoqué à la première consultation. Le diagnostic est souvent porté suite aux analyses génétiques réalisées devant un retard de développement à la fois sur le plan moteur et du langage chez l'enfant, puis chez l'adolescent ou l'adulte devant une déficience intellectuelle avec des troubles du langage et une hypotonie globale.

Le diagnostic moléculaire est réalisé soit par la recherche d'une délétion 12q24.21 par ACPA (Analyse Chromosomique sur Puce à ADN) soit par la recherche d'une variation pathogène du gène *MED13L*, par des analyses de panel de gènes, ou par séquençage de l'exome ou du génome. Les variations du gène *MED13L* sont une des causes les plus fréquentes de déficience intellectuelle d'origine génétique.

A ce jour, il n'existe pas de traitement curatif spécifique pour le syndrome MED13L. La prise en charge est symptomatique, globale, médicale et paramédicale, multidisciplinaire, rééducative et adaptée au patient au fur et à mesure de son évolution. Elle inclut notamment la prévention des complications.

Le suivi médical des patients atteints du syndrome MED13L doit se faire au minimum annuellement et plus fréquemment selon l'âge et les complications associées, en collaboration avec un centre de référence ou de compétence maladie rare disposant de

l'ensemble des spécialistes impliqués dans la prise en charge multidisciplinaire du handicap.

La surveillance est axée sur le développement psychomoteur, la recherche des complications principalement orthopédiques (scoliose et anomalies des pieds), et des troubles sensoriels (vision, audition au premier plan).

Les rôles du médecin traitant sont :

- D'orienter l'enfant vers un centre de référence ou de compétence pour les « Anomalies du développement (CLAD) » ou les « Déficiences intellectuelles de causes rares », pour confirmer le diagnostic;
- Soutenir la famille pendant la démarche diagnostique et l'annonce;
- De veiller à ce que le suivi du patient soit effectué en coordination avec une équipe référente adaptée;
- D'assurer le suivi et la surveillance de la survenue de complications de la maladie en coordination avec les équipes référentes;
- De transmettre le suivi et l'évolution de l'enfant aux équipes référentes, de vérifier la compréhension des traitements et du suivi par les aidants (parents, tuteurs);
- Assurer le suivi habituel recommandé chez tous les patients (enfant ou adulte), notamment les vaccinations recommandées et obligatoires et les dépistages.

Informations utiles :

- Site d'Orphanet : <http://www.orpha.net>
- Site de la HAS : <https://www.has-sante.fr>
- Site de la filière de santé AnDDI-Rares : <http://anddi-rares.org/>
- Site de la filière de santé DéfiScience : <http://www.defiscience.org/>
- **Fondation maladies rares**
- **Associations de patients :**
 - Association européenne du syndrome MED13L : <http://www.med13lsyndrome.eu/>
 - Association américaine : <https://med13l.org/>
- **GENIDA** (<https://genida.unistra.fr/>) est un registre de données de patients avec Déficience intellectuelle : les patients diagnostiqués porteurs d'un syndrome MED13L et leur entourage proche sont invités à compléter un questionnaire pour permettre aux professionnels de mieux connaître les différents syndromes génétique avec DI et ainsi améliorer les prises en charge.

TEXTE DU PNDS

1 Introduction

Le syndrome MED13L (OMIM 616789) est une pathologie entraînant un trouble du neurodéveloppement liée une altération hétérozygote du gène *MED13L* localisé sur le chromosome 12 en 12q24.21. Il touche aussi bien les filles que les garçons.

Il s'agit d'une maladie génétique rare, à pénétrance complète avec une prévalence estimée 1.6 à 2/100,000 naissances. En 2022, une centaine de patients ont été décrits dans la littérature scientifique.

1.1 Le gène *MED13L*

Le gène *MED13L*, situé sur les bras longs des chromosomes 12 dans la bande cytogénétique 12q24.21, code pour le paralogue de la 13e sous unité protéique du complexe Mediator, une large structure protéique impliquée notamment dans la régulation de la transcription génique.

Sur le plan fonctionnel, le complexe Mediator interagit étroitement avec les cohésines, expliquant peut-être le chevauchement phénotypique décrit entre les *MEDs syndromes* et les cohésinopathies notamment le syndrome de Cornélia de Lange ou le syndrome de Kabuki.

Le gène *MED13L* est le paralogue du gène *MED13* localisé sur le chromosome 17 en 17q23.2 qui présente 51% d'identité de séquences protéiques. Les protéines issues de *MED13L* et *MED13* possèdent des propriétés communes dans leurs fonctions au sein du complexe Mediator dont elles sont mutuellement exclusives, ie si l'une est présente dans le complexe, la seconde ne peut s'y intégrer. Elles présentent également des associations tissulaires différentes. Ainsi, la protéine *MED13L* est fortement exprimée dans les tissus cardiaques et cérébraux.

L'haplo-insuffisance du paralogue *MED13* est rapportée en pathologie humaine chez des patients présentant une déficience intellectuelle légère à modérée (Snijders Blok 2018).

Le lien entre haplo-insuffisance de *MED13L* et pathologie humaine a, dans un premier temps, été suspecté à travers l'étude d'une cohorte de patients présentant une malformation cardiaque conotruncale avec ou sans déficience intellectuelle. Par la suite, l'identification de nombreux patients présentant une haplo-insuffisance de *MED13L* dans un contexte de déficience intellectuelle « syndromique » a permis d'affiner la description phénotypique du syndrome *MED13L*. On retrouve un variant *MED13L* pour environ 0.5 à 1% des patients présentant une DI dans les cohortes internationales.

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 syndrome MED13L. 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 du syndrome MED13L. 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) et par des professionnels issus des centres de références des Déficiences intellectuelles de causes rares (Filière de santé DéfiScience) et de la Fédération des Centres Labellisés Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs (Filière de santé AnDDI-Rares).

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.

Ce travail s'appuie sur des publications internationales originales. Il n'y a pas de recommandations internationales publiées. En l'absence d'études avec un haut niveau de preuve permettant d'aboutir à des conclusions scientifiquement fondées, nous avons, proposé d'adopter des attitudes consensuelles reposant sur l'expérience des membres du réseau des centres de référence et de compétence 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. Ce travail répond notamment aux questions suivantes :

- Quelles sont les malformations et complications à rechercher ?
- Comment assurer le suivi à court, moyen et long terme, la prévention et la surveillance des complications ?
- Comment informer le patient et sa famille sur la pathologie, la prise en charge possible et le conseil génétique.

3 Diagnostic et évaluation initiale

3.1 Objectifs

L'objectif de ce PNDS est aussi de diminuer le temps entre les premiers symptômes et la confirmation du diagnostic sur le plan moléculaire, permettant d'assurer un bilan initial exhaustif selon l'examen clinique et ce qui a été réalisé au préalable afin de dépister les complications et d'améliorer la prise en charge médicale et paramédicale. Cela permettra d'informer les familles et les professionnels sur la pathologie et de prodiguer un conseil génétique fiable.

3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Dans l'enfance, le pédiatre ou le généticien, impliqué dans la prise en charge des troubles du neurodéveloppement va souvent être en première ligne.

L'évaluation initiale et la prise en charge globale du patient reposent sur une coopération multidisciplinaire coordonnée par le généticien clinicien, le neuropédiatre, le médecin généraliste et/ou le médecin de médecine physique et réadaptation selon l'âge et les symptômes au premier plan.

Selon les manifestations présentes, des spécialistes de plusieurs disciplines pourront intervenir : chirurgien orthopédiste, cardiologue, oto-rhino-laryngologiste, ophtalmologiste, radiologue, dentiste, etc.

La prise en charge fait aussi intervenir selon les symptômes des intervenants paramédicaux, kinésithérapeute, psychologue, psychomotricien.ne, orthophoniste, ergothérapeute, et du secteur médico-social et éducatif (assistant.e social.e, éducateur spécialisé).

3.3 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic

Rarement le diagnostic est évoqué cliniquement du fait de l'absence de signes spécifiques. Il est souvent porté suite aux analyses génétiques réalisées chez un enfant présentant un retard de développement à la fois sur le plan du langage et sur le plan moteur, avec une hypotonie, un retard postural et une marche autonome tardive (en moyenne 30 mois).

Chez le grand enfant, l'adolescent ou l'adulte, il est établi chez des patients présentant une déficience intellectuelle, à l'occasion d'une consultation de génétique souvent proposée par biais du médecin traitant, neurologue ou psychiatre suivant le patient.

3.4 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel

3.4.1 Confirmation du diagnostic

Le diagnostic est confirmé par l'identification d'un remaniement cytogénétique impliquant le gène *MED13L* ou d'un variant pathogène dans le gène *MED13L* le plus souvent par séquençage haut-débit (panel de gènes impliqués dans les déficiences intellectuelles et/ou dans les troubles du neuro-développement, analyse de l'exome, analyse du génome) confronté aux données cliniques (« rétrophénotypage »).

Le gène MED13L était inclus dans les premiers panels de gènes de Déficience intellectuelle (anciennement « DI44 » accessible sur l'ensemble du territoire français). Actuellement de nombreux centres proposent une analyse par exome en trio en première ligne, et depuis l'avènement du plan France Médecine Génomique, une étude du génome en trio.

Sur le plan moléculaire, plusieurs mécanismes ont déjà été décrits :

- Microdélétion ou microduplication emportant *MED13L*, par une ACPA qui permet d'identifier des délétions ou duplications intragéniques impliquant un minimum de 3 exons pour les plus résolutive. L'application d'algorithmes bio-informatiques permettant la détection des délétions/duplications exoniques sur les données de séquençage haut débit (panel, exome ou génome) doit être réalisée en parallèle de la recherche de variations pathogènes ponctuelles. En effet, plusieurs publications décrivent des délétions d'un ou de 2 exons de *MED13L*.
- Variation ponctuelle du gène *MED13L*, actuellement le plus souvent par séquençage à haut débit. A ce jour, des variations hétérozygotes pathogènes ont été rapportées sur l'ensemble de la région codante. Très peu de variations pathogènes sont considérées comme récurrentes en dehors de la variation non-sens p.(Trp1359*) rapportée dans 7 publications et de la variation faux-sens p.(Gly1899Arg) rapportée dans 4 publications. Des *hot-spots* semblent être associés aux variations pathogènes faux-sens autour des exons 15-17 et 25-31. Le séquençage du gène par technologie Sanger est très rarement proposé en stratégie de routine.
- Exceptionnellement des remaniements structuraux chromosomiques équilibrés ont également été rapportés comme causaux dans de rares cas de syndrome MED13L : translocation t(12;19)(q24.1;q12) présentant un point de cassure dans l'intron 4 de *MED13L* et t(12;17)(q24.1;q21) avec un point de cassure dans l'intron 1 de *MED13L*. Dans le 1^{er} cas, l'analyse par ACPA n'était pas contributive devant le caractère équilibré du remaniement. La possibilité de remaniement cytogénétique équilibrée doit faire discuter la réalisation d'une exploration cytogénétique conventionnelle par caryotype standard. Une analyse complémentaire cytogénétique par technique FISH ciblée peut également être proposée. A noter que les explorations pangénomiques par analyse de génome incluant des algorithmes de détections des points de cassures devraient permettre de détecter ces remaniements souvent introniques.

De rares cas (moins de 5) de duplication du gène MED13L en entier ont été rapportés, que nous n'évoquerons pas dans ce travail, car le phénotype semble différent, avec une atteinte cognitive peu marquée voire absente.

3.4.2 Diagnostics différentiels

Tout variant initialement non concluant de ce gène devra être réévalué en fonction des connaissances et des données de la littérature.

Plusieurs diagnostics différentiels de déficience intellectuelle syndromique, peuvent être évoqués cliniquement. En effet, des particularités communes du visage peuvent être retrouvées dans certains syndromes microdélétionnels tels que :

- La microdélétion 22q11.2 (nez bubeux, microrétrognathisme avec cardiopathie) ;
- La microdeletion 1p36 (fentes palpébrales orientées en haut et en dehors, des sourcils horizontaux et une macroglossie) ;
- Le syndrome de Kleefstra lié à la délétion du gène *EHMT1* ou à un variant pathogène du gène (langue protruse, orientation des fentes palpébrales en haut et en dehors) ;
- La trisomie 21 en mosaïque pourrait également être évoquée ;
- Le syndrome Kabuki (fentes palpébrales larges) notamment les patients porteurs de variants faux-sens de l'exon 15.

Certains auteurs décrivent un spectre phénotypique syndromique MED (*MEDs syndromes*) puisque d'autres gènes codant pour des protéines impliquées dans le Complexe Mediator (notamment *MED12*, *MED13*, *CDK8*) ont été associés à une déficience intellectuelle avec cependant des caractéristiques morphotypiques et des malformations somatiques non similaires.

3.5 Evaluation de la sévérité /extension de la maladie / recherche de comorbidités / évaluation du pronostic

Le syndrome MED13L affecte la santé et la qualité de vie à tous les âges de la vie du patient du fait de ses manifestations et comorbidités. Lorsque le diagnostic est confirmé sur le plan moléculaire, il est important de faire une évaluation initiale dans tous les domaines qui peuvent être affectés.

La littérature scientifique (environ 100 patients décrits) est axée pour le moment sur la description clinique avec des cases report ou des séries de patients porteurs de variations pathogène du gène *MED13L*.

Nous avons également utilisé les données de la base GenIDA, qui permet d'obtenir des informations cliniques recueillies par les familles, plus descriptives de leurs difficultés dans la vie quotidienne.

Il n'y a pas de corrélation génotype/phénotype décrite, cependant les mutations faux sens, semblent entraîner des symptômes plus marqués que les variants perte de fonction (par mutation ponctuelle ou délétion d'une partie ou de tout le gène).

3.5.1 Atteinte neurologique

3.5.1.1 Retard de développement psychomoteur et déficience intellectuelle

Le retard de développement psychomoteur est le point d'appel principal, présent chez tous les patients présentant un syndrome MED13L.

Il existe un retard moteur, avec une station assise vers 1 an et une marche après 2 ans (moyenne 30 mois). Seuls quelques patients n'ont pas acquis la marche.

Il persiste, dans l'enfance et à l'âge adulte, une hypotonie d'allure musculaire (80%) avec une fatigabilité (70%) pouvant entraîner une diminution du périmètre de marche parfois associée à une démarche ataxique.

Le langage oral expressif est pauvre voire absent chez un tiers des patients. Il est le plus souvent constitué de phrases courtes, d'association de mots, parfois avec des défauts d'intelligibilité et de prononciation. Les premiers mots apparaissent vers l'âge de 3 ans. La compréhension du langage oral semble moins altérée, notamment pour les situations du quotidien. Les patients sont souvent décrits par leur famille comme ayant une meilleure compréhension qu'expression, avec un caractère plutôt souriant.

Il existe aussi une hypotonie faciale pouvant se manifester par un bavage parfois persistant avec le temps et nécessitant une rééducation orthophonique spécifique.

L'autonomie pour les gestes de la vie quotidienne est la plupart du temps altérée avec la nécessité d'une guidance pour les actes courants (habillage, toilette, continence, alimentation).

La déficience intellectuelle est constante, le plus souvent modérée à sévère, cependant peu d'évaluations psychométriques sont rapportées dans la littérature scientifique. Du fait des troubles du langage oral, de la sévérité du trouble du développement intellectuel et de la fatigabilité, des tests adaptés semblent nécessaires pour évaluer aux mieux leur compétence.

3.5.1.2 Autres atteintes neurologiques

Des troubles du spectre autistique sont décrits chez environ 40% des patients. Les stéréotypies semblent au premier plan de la symptomatologie.

Des troubles attentionnels sont fréquemment rapportés chez les patients, ainsi que des difficultés comportementales notamment une intolérance à la frustration.

Les troubles du sommeil doivent être recherchés, car fréquemment décrits par les familles, et pouvant bénéficier d'un traitement.

L'épilepsie est présente chez environ 24% des patients, pharmaco-sensible et semble être plus fréquente chez les patients porteurs de variation faux-sens. La sémiologie des crises et les thérapeutiques utilisées sont très peu décrites.

Pour les individus porteurs de mutations impliquant les acides aminés Pro866 ou Pro869, il a été observé l'apparition d'une épilepsie vers l'âge de 10 ans, évoluant parfois vers une encéphalopathie épileptique pharmacorésistante pouvant se compliquer de trouble digestif évoluant vers une dénutrition avec nécessité d'une nutrition entérale. A ce jour moins de 5 patients avec ces mutations et cette évolution ont été rapportés.

Les imageries cérébrales, quand elles sont réalisées, peuvent être normales (40%) ou avec des anomalies non spécifiques, non orientant pour le diagnostic, notamment une myélinisation retardée, des anomalies de la substance blanche périventriculaire, une ventriculomégalie, ou des anomalies du corps calleux (agénésie partielle, hypoplasie).

3.5.2 L'atteinte musculo-squelettique

Les anomalies les plus fréquentes, en dehors de l'hypotonie globale évoquée précédemment, sont une scoliose apparaissant vers l'adolescence, rarement sévère, chez environ 30 % des patients. Sa prise en charge dépend de la sévérité de celle-ci et de l'âge du patient, et doit être guidée par un médecin spécialisé en médecine physique et de réadaptation ou un chirurgien orthopédique.

Des anomalies des extrémités (metatarsus varus, pieds talus, chevauchement orteils et doigts, clinodactylie) sont souvent mises en évidence en période néonatale chez environ

la moitié des patients. Par la suite, ces malformations peuvent entraver l'autonomie fonctionnelle, du fait de difficulté de chaussage ou de motricité fine.

L'ensemble des anomalies neurologiques et orthopédiques peuvent nécessiter un suivi en médecine physique et réadaptation afin de guider la rééducation et de mettre en place les appareillages nécessaires.

3.5.3 Atteintes neurosensorielles

Des infections des voies aériennes supérieures ont été décrites, surtout dans les premières années de vie, notamment des otites, parfois compliquées de perte d'audition modérée, avec la nécessité de pose d'aérateurs transtympaniques.

Des troubles visuels notamment de réfraction sont rapportés, principalement une hypermétropie chez plus de 60% des patients, lorsque c'est décrit, avec la nécessité de correction optique. Il n'y a pas de dystrophie rétinienne décrite.

3.5.4 Autres atteintes

- **Atteinte cardio-vasculaire :**

Les premiers patients présentant une mutation dans le gène MED13L étaient décrits dans des cohortes de patients porteurs de cardiopathies. La prévalence des cardiopathies est finalement estimée entre 10 et 20 % avec le plus souvent une évolution spontanément favorable. Il s'agit le plus souvent d'un foramen ovale perméable ou une communication intraauriculaire ou ventriculaire.

Une échographie cardiaque au moment du diagnostic est indiquée, pour ne pas méconnaître une malformation et engager un suivi si nécessaire.

- **Atteinte abdominale et digestive**

Des anomalies malformatives ont parfois été décrites sur le plan rénal, abdominal ou urogénital (cryptorchidie, hernie inguinale), dont la prévalence reste à déterminer. Elles semblent peu fréquentes.

La croissance staturopondérale est normale pour la majorité des patients, malgré des difficultés alimentaires initiales (décrites chez moins de 20% des individus). Les familles rapportent une constipation, et parfois des problèmes d'énurésie.

- **Atteinte cutanée et dentaire**

Certaines familles, par l'intermédiaire de GENIDA, nous ont rapporté un prurit, sans cause identifiée, pouvant être invalidant.

Il existe des anomalies dentaires, non spécifiques, notamment des agénésies ou une mauvaise implantation, pouvant nécessiter une prise en charge adaptée.

3.6 Annonce du diagnostic et information du patient

L'annonce du diagnostic doit faire l'objet d'une consultation dédiée, adaptée à l'enfant et sa famille, par le médecin ayant prescrit le test génétique et connaissant la maladie, avec un soutien psychologique accessible.

Plusieurs consultations rapprochées peuvent être nécessaires afin d'aborder l'ensemble des informations à délivrer.

Elle inclut :

- L'explication du diagnostic, l'histoire naturelle du syndrome MED13L, notamment sa trajectoire neurodéveloppementale, et la nécessité d'un suivi régulier et d'une prise en charge pluridisciplinaire adaptée ;
- La planification de la prise en charge et la prescription d'examens complémentaires si nécessaire permettant de faire le point sur les différentes atteintes liées à la pathologie ;
- La transmission de l'information sur l'existence d'une association de personnes malades en donnant les coordonnées ;
- Un accompagnement psychologique doit être proposé aux parents et/ou à la fratrie, lors de l'annonce diagnostique et au cours de l'évolution de la maladie.

Elle permettra aussi d'adapter la prise en charge et de compléter l'interrogatoire en reprenant :

- Les antécédents familiaux pour le conseil génétique, notamment s'il s'agit d'une translocation ;
- Les antécédents personnels :
 - o Les données anténatales (biométrie, mouvement actif fœtaux, examens réalisés) ;
 - o Les données néonatales biométrie, APGAR, anomalies dépistées en néonatal (pied bots, souffle cardiaque, hypotonie) ;
- Le développement psychomoteur :
 - o Motricité globale (tenue de tête, tenue assise, marche autonome, course, pédalage, périmètre de marche et autonomie motrice), fatigabilité ;
 - o Langage (premiers mots, langage verbal fonctionnel, langage non verbal mis en place) ;
 - o La motricité fine (dessin, utilisation des objets de la vie quotidienne) ;
 - o L'autonomie globale (continence sphinctérienne, autonomie pour les gestes de la vie quotidienne, orientation temporo-spatiale) ;
- L'évaluation du sommeil, de l'alimentation et du transit, ainsi que les traitements en cours ;
- Dépistage des anomalies sensorielles, notamment vision, audition ;
- Dépistage des atteintes orthopédiques, notamment les difficultés de chaussage et de marche ;
- Recherche des malformations déjà réalisées : échographie cardiaque, échographie abdominale ou rénale, radiographies de rachis et/ou des membres inférieurs ;
- Les évaluations fonctionnelles de l'enfant ayant déjà pu être réalisées selon le parcours de l'enfant (exemple selon les équipes et le patient : WISC, ADOS, ADI-R, Vineland, bilan orthophonique, psychomoteur, ergothérapeutique).

L'examen clinique comportera la recherche de comorbidités et/ou complications avec :

- Les paramètres de croissance ;

- Un examen neurologique pour évaluer le degré d'hypotonie, la présence d'un syndrome pyramidal ou d'une ataxie, appréciation de la marche ;
- Un examen orthopédique pour recherche une scoliose ou des anomalies des pieds ;
- La recherche de troubles visuels, strabisme, otite séreuse ;
- Un examen abdominal incluant les organes génitaux externes à la recherche d'une cryptorchidie, ou d'une hernie inguinale.

A l'issue de la consultation, on pourra proposer selon les examens déjà réalisés précédemment et l'examen clinique :

- De manière systématique :
 - o Une consultation en ophtalmologie avec notamment une évaluation de l'acuité visuelle et la recherche d'un strabisme ;
 - o Une consultation ORL avec audiométrie ;
 - o Une échographie cardiaque pouvant mettre en évidence une cardiopathie sans retentissement sur l'hémodynamique.
- Si point d'appel :
 - o Une imagerie cérébrale pourra être réalisée devant la présence d'anomalie neurologique à l'examen clinique ou une marche après 36 mois ;
 - o Une consultation en médecine physique et réadaptation, selon le schème de marche et la présence d'anomalie à l'examen du rachis et des extrémités ;
 - o En cas d'infections urinaires répétées ou d'anomalie des organes génitaux externes, une échographie rénale pourra être demandée ;
 - o A l'adolescence, une radiographie du rachis à la recherche d'une scoliose nécessitant une prise en charge spécifique.

Une évaluation cognitive et/ou pédopsychiatrique, avec des échelles adaptées, comme recommandées par la filière DéfiScience, notamment avec des épreuves non verbales afin d'orienter au mieux la scolarité dans l'enfance et la prise en charge à l'âge adulte et les rééducations à mettre en place.

Sur le plan de la prise en charge globale en fonction de l'âge, on proposera ou évoquera :

- Une orientation dans un centre de prise en charge type CAMSP pour les enfants de moins de 4 à 6 ans selon les régions, ou SESSAD/IME par la suite;
- Une prise en charge à 100% est à réaliser et une demande d'AEEH à la MDPH afin d'aider les familles.

Sur le plan scolaire, chaque élève en situation de handicap bénéficiera d'un GEVA-Sco (guide d'évaluation des besoins de compensation en matière de scolarisation) établi par l'équipe éducative, les parents, et un référent de soin si disponible, afin

d'établir un Projet Personnalisé de Scolarisation (PPS), incluant notamment la mission de l'AESH. L'enseignant référent handicap jouera également un rôle de conseil auprès des parents et de l'institution et de coordination entre les différents partenaires.

3.7 Conseil génétique

La consultation de génétique est indispensable en cas de diagnostic de syndrome MED13L, quel que soit le mécanisme génétique de la maladie (délétion ou variation *de novo* du gène).

Le conseil génétique est surtout destiné aux parents. En effet, lorsque la pathologie est liée à une variation ou une délétion *de novo* du gène, le conseil génétique pour le reste de la famille, incluant les enfants non atteints du couple, est rassurant.

Pour les parents du cas index, lorsque le variant est *de novo*, le risque d'avoir un autre enfant atteint est faible, estimé entre 1 et 5 %, lié au risque de mosaïque germinale déjà décrite à plusieurs reprises.

En cas de nouvelle grossesse, après accord du CPDPN local il est possible de proposer un diagnostic prénatal à la recherche de la variation de *MED13L* identifiée chez le cas index, sur l'ADN fœtal après biopsie de trophoblaste ou amniocentèse selon le terme. Si le variant familial est identifié, une demande d'interruption de grossesse pour raison médicale peut être formulée par le couple.

Si la délétion de *MED13L* résulte d'un déséquilibre chromosomique plus complexe comme une translocation, les risques de récurrence pour les apparentés peut-être alors différent, associé au risque de déséquilibre chromosomique. La situation doit être évaluée au cas par cas.

Pour un individu atteint, le risque de transmission à la descendance de la pathologie est de 50%, pour chaque grossesse, mais cette situation est peu probable du fait du trouble du développement intellectuel.

4 Prise en charge thérapeutique et suivi

4.1 Objectifs

Accompagnement de la trajectoire développementale de l'enfant par le :

- Dépistage et la prise en charge rééducative du retard de langage, des troubles de la marche, et de la déficience intellectuelle;
- Suivi psychologique et pédopsychiatrique de l'enfant (anxiété, TSA) et de sa famille;
- Suivi et traitement des troubles du sommeil;
- Dépistage et traitement des pathologies associées notamment ophtalmologique ou ORL;
- Recherche et suivi des anomalies malformatives dépistées;
- Prise en charge sociale.

4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Selon les manifestations présentes, des spécialistes de plusieurs disciplines pourront intervenir : neuropédiatre, pédopsychiatre, neurologue, psychiatre, gastro-entérologue, chirurgien orthopédiste, cardiologue, oto-rhino-laryngologiste, ophtalmologiste, radiologue.

La prise en charge fait aussi intervenir selon les symptômes des intervenants paramédicaux, notamment kinésithérapeute, psychologue, psychomotricien, orthophoniste, ergothérapeute, dentiste, assistant.e social.e, éducateur spécialisé.

4.3 Prise en charge (pharmacologique et autre)

4.3.1 Prise en charge médicamenteuse

Il n'y a pas de thérapeutique spécifique à cette pathologie. Des traitements symptomatiques pourront être proposés, mais aucun n'a fait l'objet d'une évaluation dans le cadre de ce syndrome.

Pour l'épilepsie, aucune thérapeutique efficace ou aggravante n'a été rapportée dans les différentes publications scientifiques.

Un traitement par Mélatonine pourra être proposé selon les troubles du sommeil et les répercussions, décrits par l'entourage.

4.3.2 Prise en charge du retard de développement et de la déficience intellectuelle

Dès l'apparition d'un développement inhabituel avec hypotonie, retard postural puis du langage, une intervention précoce pluridisciplinaire doit être mise en œuvre (kinésithérapie, psychomotricité, ergothérapie, orthophonie), en partenariat avec les parents.

Le suivi médical doit être coordonné par le médecin traitant ou le pédiatre et peut nécessiter l'aide d'une PCO pour accélérer l'accès à des bilans et prises en charge, y compris en libéral ou l'accueil dans un CAMSP pour les situations plus complexes.

Des avis spécialisés (neuropédiatre, médecin MPR, pédopsychiatre) pourront être nécessaires en cas de complications (épilepsie, atteinte orthopédique, troubles du comportement).

Une inclusion scolaire avec une aide humaine (AESH) doit être anticipée. Après la maternelle, selon la sévérité de la déficience intellectuelle et la trajectoire développementale, une scolarisation adaptée sera très souvent nécessaire, soit dans un institut médico-éducatif dans l'enfance puis IMPro. Les modalités d'hébergement et d'activité en journée dépendront du degré d'autonomie acquis, foyer d'hébergement, centre d'accueil de jour, foyer de vie, FAM, MAS, selon l'évolution du patient.

4.3.3 Prise en charge rééducative :

Devant les troubles sévères du langage oral, décrits chez la plupart des patients présentant un syndrome MED13L, la mise en place d'outils de communication alternative et améliorée (CAA) semble une bonne alternative et doit être évaluée par les équipes rééducatives, en partenariat avec les parents et l'école.

Il persiste une hypotonie, souvent décrite par les familles et nécessitant aussi une prise en charge adaptée en kinésithérapie puis si nécessaire par de la psychomotricité ou de l'ergothérapie.

À la vue des difficultés verbales connues et de la sévérité de la déficience intellectuelle chez certains patients, des tests adaptés aux difficultés et compétences de l'enfant doivent être proposés afin de mieux accompagner et connaître les compétences des patients, notamment des tests impliquant peu de productions verbales, ou avec utilisation de tablettes selon leurs difficultés en motricité fine et de leur fatigabilité.

4.3.4 Prise en charge neurosensorielle

Du fait des atteintes fréquentes, même si peu sévères, de l'audition dans un contexte d'infections des voies aériennes supérieures répétées, nous pouvons proposer un bilan auditif au diagnostic, pouvant être répétés selon la mise en place du langage.

Un suivi par un ophtalmologiste est nécessaire du fait des anomalies de réfraction retrouvées chez les patients, nécessitant une correction optique.

4.3.5 Prise en charge sociale

Le syndrome MED13L peut bénéficier d'une prise en charge à 100% dans le cadre de l'ALD.

Dans la majorité des cas, il va nécessiter un dossier à la maison départementale des personnes handicapées (MDPH), pour permettre une scolarisation adaptée (scolarité ordinaire avec une AESH, ULIS ou IME, selon l'âge), et un soutien financier par une AEEH pour les enfants et une AAH pour les adultes.

4.4 Rythme et contenu des consultations

La prise en charge globale du patient doit comporter un suivi en lien avec un centre de référence (CRM) ou de compétence (CCMR) disposant de l'ensemble des spécialités nécessaires à une prise en charge multidisciplinaire :

- Biannuel dans les trois premières années de vie, souvent en lien avec un CAMSP ;
- Annuel pendant l'enfance et jusqu'à l'âge adulte ;
- Puis espacé à une consultation tous les 3 à 5 ans, à l'âge adulte, en fonction des besoins.

Les adultes devront bénéficier d'un suivi médicosocial adapté à la diversité des situations. Les prises en charge rééducatives sont à adapter au patient et à ses progrès.

4.5 Proposition de suivi

Pédiatre ou MG	Suivi pédiatrique recommandé	Coordination du suivi multidisciplinaire
		Examen clinique avec croissance staturopondérale et périmètre crânien, dépistage de la scoliose à l'adolescence
		Evaluation socio-familiale et scolaire
		Vaccinations
Neuropédiatre ou Généticien spécialisé dans les troubles du neurodéveloppement	Annuel	Evaluation du développement psychomoteur
		Dépistage comorbidité : TSA, épilepsie
		Coordination du suivi Adaptation scolaire
		Dépistage et prise en charge des troubles du sommeil
Généticien	Au diagnostic puis si nécessaire	Conseil génétique
Pédopsychiatre/Psychiatre	Sur avis	Dépistage et prise en charge des troubles du neurodéveloppement (TSA) ou psychiatriques (anxiété)
Neurologue	Si troubles neurologiques	Prise en charge de l'épilepsie
ORL	Annuel les 3 premières années puis selon recommandations si une pathologie est présente	Dépistage et prise en charge de la surdité
Ophthalmologue	Au diagnostic, puis à 3 et 6 ans	Dépistage et prise en charge des troubles de la réfraction et du strabisme
Cardiologue ou Cardiopédiatre	Au diagnostic, puis selon l'évaluation initiale	Dépistage et prise en charge de malformation
Dentiste	Aux premières dents et tous les 3 ans	Recherche d'anomalies dentaires, et prise en charge spécifique
Orthopédiste	Au diagnostic si présence d'anomalies des extrémités ou d'une scoliose	Prise en charge des metatarsus talus ou varus
		Prise en charge de la scoliose
Médecin de médecine physique et réadaptation	Annuel	Coordination de la rééducation
		Appareillage si nécessaire pour la scoliose ou anomalies des extrémités

4.6 Examens complémentaires

Aucun examen complémentaire de suivi ne semble systématique.

Ils doivent être guidés au cas par cas selon l'examen clinique et les symptômes relevés par la famille.

Cependant il nous semble nécessaire de rappeler le risque de scoliose à l'adolescence pouvant nécessiter au minimum une radiographie de rachis.

4.7 Recours aux associations de patients

L'Association MED13L SYNDROME a vu le jour en mars 2018 à l'initiative de trois familles de Paris et Nantes. Elle permet un échange sur les difficultés rencontrées et sur les progrès dans la recherche sur le syndrome MED13L.

Les informations sont disponibles sur le site dédié : <http://www.med13lsyndrome.eu/>

Le recours aux associations de patients est systématiquement proposé, le choix de les contacter revenant toujours aux familles. Les associations peuvent participer activement à l'éducation thérapeutique en informant, orientant, aidant, soutenant le patient et ses proches. Les associations favorisent les échanges entre des familles touchées par une même maladie en leur donnant la possibilité de partager en groupe autour d'un même vécu quotidien, mais aussi avec des médecins et/ou des accompagnants professionnels (psychologues entre autres).

L'Association s'insère dans un écosystème de soutien qui permet une information plus globale sur les maladies génétiques rares :

- Alliance Maladies Rares : <https://alliance-maladies-rares.org/>
- UNAPEI : <https://www.unapei.org/>
- Intelli'cure : <https://intelli-cure.org/>
- GenIDA : <https://genida.unistra.fr/>
- DéfiScience : <http://www.defiscience.fr/>
- AnDDI-Rares : <http://www.anddi-rares.org/>
- Maladies Rares Info Services : <https://www.maladiesraresinfo.org/>

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

- Mme Bénédicte CAULIER, membre de l'association MED13L
- Pr Vincent DES PORTES, neuropédiatre, CRM R DI, Lyon
- P^r Laurence FAIVRE, Génétique Clinique CRM R 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, CRM R 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-referance-et-de-competences.html>

Centres de références

- **Région Ile de France :**

- CRMR coordonnateur : Pr Alain VERLOES, Département de Génétique, GHU Paris-Nord - Hôpital Robert Debré, 37 bd Sérurier, 75019 PARIS - Tel 01 40 03 53 42
- CRMR 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
- CRMR 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
- CRMR 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
- CRMR 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 :**

- CRMR 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
- CRMR 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
- CRMR 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 :**

- CRMR 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
- CRMR 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
- CRMR 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
- CRMR 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 :**

- CRMR 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
- CRMR 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

PNDS "Syndrome MED13L"

- CRMR constitutif : Pr Annick TOUTAIN, Service de Génétique Clinique - Pôle Gynécologie obstétrique - Médecine fœtale - Reproduction et génétique, CHRU de Tours - Hôpital Bretonneau, 2 Boulevard Tonnellé 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 FRANCCANNET, 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-Abyemes, 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 Haute-pierre, 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, AHP - 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 Tonnelé 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, AHP 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 Raynaud	Pr Jean-Philippe
Centre Compétence APHM Marseille	Pr Christophe Lançon

CRMR Anomalies du développement et syndromes malformatifs – Filière Nationale AnDDI-Rares
Centre de Compétences Déficiences Intellectuelles de causes rares- Filière Nationale DéfiScience
Septembre 2022

PNDS "Syndrome MED13L"

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	Dr Marie-Cécile Bralet
Centre Compétence CH La Chartreuse, Dijon	Dr Martin Juliette
Centre Compétence CHU Clermont Ferrand	Pr Pierre-Michel Llorca
Centre Compétence CHU Montpellier	Pr Amaria Baghdali
Centre Compétence CHU Rouen	Pr Priscille Gerardin
Centre Compétence Fondation Ophtalmologique Rothschild, Paris	Dr Paola Atzori
Centre Compétence CHU Strasbourg	Pr Carmen M. Schröder

- **Association de patients**

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

Références bibliographiques

- Adegbola A, et al. Redefining the MED13L syndrome. *Eur J Hum Genet.* oct 2015;23(10):1308 17.
- 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.
- 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.
- 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.
- Bowling KM, et al. Genomic diagnosis for children with intellectual disability and/or developmental delay. *Genome Med.* 30 mai 2017;9(1):43.
- 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.
- Caro-Llopis A, 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.
- 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.
- Deciphering Developmental Disorders Study. Large-scale discovery of novel genetic causes of developmental disorders. *Nature.* 12 mars 2015;519(7542):223 8.
- 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.
- 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.
- 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.
- Popp B, et al. Exome Pool-Seq in neurodevelopmental disorders. *Eur J Hum Genet.* déc 2017;25(12):1364 76.
- 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.
- Smol T, et al. MED13L-related intellectual disability: involvement of missense variants and delineation of the phenotype. *Neurogenetics.* mai 2018;19(2):93 103.
- Tørring PM, et al. Is MED13L-related intellectual disability a recognizable syndrome? *Eur J Med Genet.* févr 2019;62(2):129 36.
- Utami KH, 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.

van Haelst MM, et al. Further confirmation of the MED13L haploinsufficiency syndrome. *Eur J Hum Genet.* janv 2015;23(1):135 8.

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.

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.

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.

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.

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.

<https://www.hal.inserm.fr/inserm-02102567/document>

Deciphering Developmental Disorders Study. Prevalence and architecture of de novo mutations in developmental disorders. *Nature.* 23 févr 2017;542(7642):433 8.