

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Délétion 10q26

Centre du CHU de REIMS

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

Filière AnDDI-Rares

**TEXTE DU PNDS
Novembre 2022**

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

Sommaire

1	Introduction.....	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	10
3.5	Évaluation de la sévérité / Extension de la maladie / Recherche de comorbidités / Évaluation du pronostic	10
3.6	Recherche de contre-indications au traitement	18
3.7	Annonce du diagnostic et information du patient	18
3.8	Conseil génétique	20
4	Prise en charge thérapeutique.....	20
4.1	Objectifs	20
4.2	Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	21
4.3	Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autres)	21
4.4	Recours aux associations de patients	24
5	Suivi et calendrier de prise en charge.....	24
5.1	Objectifs	24
5.2	Professionnels impliqués et modalités de coordination	24
5.3	Rythme et contenu des consultations	26
5.4	Calendrier de prise en charge	26
5.4.1	Évaluation initiale	26
5.4.2	Suivi dans l'enfance	26
5.4.3	Passage à l'âge adulte	26
5.4.4	Suivi à l'âge adulte	27
5.4.5	Examens complémentaires	27
5.4.6	Tableau récapitulatif de suivi	27
5.4.7	Calendrier	28
Annexe 1.	Iconographie	29
Annexe 2.	Liste des participants	38
Annexe 3.	Coordonnées du(des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) l'association(s) de patients	39
Annexe 4.	Conduite à tenir en vue du diagnostic biologique/génétique	42
Annexe 5.	Photographies et carte urgence	43
	Références bibliographiques	47

Liste des abréviations

ACPA	Analyse Chromosomique sur Puce à ADN
ADN	Acide Désoxyribonucléique
AESH	Accompagnement d'Elève en situation de handicap
AJPP	Allocation Journalière de Présence Parentale
AS	Assistante Sociale
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
CAMSP	Centre d'Action Médico-Sociale Précoce
CIA	Communication Inter-Atriale
CIV	Communication InterVentriculaire
CAA	Communication Alternative Améliorée ou Augmentée
CMPP	Centre Médico Psycho Pédagogique
CPDPN	Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal
CRA	Centre de ressource autisme
CRMR (-AD)	Centre de Référence Maladies rares (- Anomalies du Développement)
DI	Déficiência Intellectuelle
DSD/VSD	Développement Sexuel Different/ Variation of Sex Development
EEG	ÉlectroEncéphaloGramme
ERHR	Équipes Relais Handicap Rares
ETP	Éducation Thérapeutique du Patient
FAM	Foyer d'accueil Médicalisé
FISH	Fluorescence In Situ Hybridization : L'hybridation in situ en fluorescence
FO	Foyer occupationnel
HAS	Haute Autorité de Santé
IMC	Indice de Masse Corporelle
IME	Institut Médico-Éducatif
IMG	Interruption Médicale de Grossesse
IMPro	Institut Médico-Professionnel
Inv dup	Inverted Duplication
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
MAS	Maison d'Accueil Spécialisé
Mb	Mégabase
MDPH	Maison Départementale des Personnes Handicapées
MLPA	Multiplex Ligation dependent Probe Amplification

PAG	Petit Poids pour l'Âge Gestationnel
PC	Périmètre Crânien
PCR	Polymérase Chain Reaction : réaction de polymérisation en chaîne
qPCR	Quantitative Polymerase Chain Reaction : PCR quantitative / Quantitative Polimérase Chain Reaction
PEA	Potentiels Évoqués Auditifs
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
RCIU	Retard de Croissance Intra-Utérin
RGO	Reflux Gastroœsophagien
SAMSAH	Service d'Accompagnement Médico-Social pour Adultes Handicapés
SAVS	Service d'Accompagnement à la Vie Sociale
SESSAD	Service d'Éducation Spécialisée et de Soins à Domicile
TSA	Trouble du spectre autistique
ULIS	Unité Localisée pour l'Inclusion Scolaire
VD	Ventricule Droit

Synthèse à destination du médecin traitant

Le syndrome de la délétion 10q26 (**OMIM #609625**) est une maladie génétique rare, le plus souvent sporadique, dont l'incidence est inférieure à 1/10 000 patients, il y a moins de 200 patients rapportés dans la littérature. Le syndrome de la délétion 10q26 se manifeste par un ensemble de signes cliniques liés à la perte d'un fragment (=délétion) de taille variable de la partie terminale du bras long (dénommé q) de l'un des deux chromosomes 10.

Les personnes atteintes du syndrome de la délétion 10q26 possèdent alors un chromosome 10 intact et un chromosome 10 délété. Cette délétion correspond donc à une perte de matériel génétique nécessaire au développement normal et affecte de manière relativement prévisible le développement cognitif et physique des patients. La plupart des conséquences cliniques est probablement causée par l'absence d'une copie des gènes concernés par la région, à la place des deux copies habituelles (phénomène d'haploinsuffisance).

Le diagnostic du syndrome de la délétion 10q26 peut être évoqué sur un ensemble de signes cliniques, mais le plus souvent il est posé par les analyses génétiques réalisées à titre systématique devant un syndrome malformatif associé ou non à un retard de développement ou une déficience intellectuelle.

Le syndrome de la délétion 10q26 comporte néanmoins l'association de différents signes variables en fonction de la taille et de la position sur le génome du segment délété :

- **Retard de développement psychomoteur global ou déficience intellectuelle ;**
- **Retard de croissance pré et postnatale ;**
- **Microcéphalie, craniosténose ;**
- **Particularités craniofaciales :**
 - Face triangulaire, implantation basse des cheveux sur le front, oreilles bas implantées et mal ourlées, hypertélorisme, strabisme, épicanthus, fentes palpébrales étroites et obliques, nez proéminent, lèvre supérieure avec un vermillon fin ;
- **Malformations uro-génitales** (DSD, cryptorchidie, micropénis, scrotum hypoplasique, hypospadias) ;
- **Malformations des membres** (rétractions des coudes, clinodactylie) ;
- **Malformations cardiaques ;**
- **Troubles du comportement avec agitation et agressivité ;**
- **Troubles du sommeil ;**
- **Déficit auditif ;**
- **Myopie ;**
- **Épilepsie.**

Devant la présence de plusieurs de ces signes cliniques, le patient peut être orienté vers une consultation dédiée dans un centre de référence ou de compétence (cf ci-dessous).

Le diagnostic de certitude repose sur l'étude chromosomique (pré ou post-natale) classiquement par ACPA (Analyse Chromosomique sur Puce à ADN) ou FISH (Hybridation In Situ en sonde Fluorescente). Il est nécessaire de vérifier la structure de la délétion chromosomique, car les délétions sont de tailles variables et leur structure parfois complexe (inv dup). L'identification précise du remaniement chromosomique est nécessaire pour le conseil génétique.

Il s'agit d'une délétion héritée (M Irving *et coll* 2003) ou *de novo*, c'est-à-dire survenue de manière accidentelle. La taille est variable allant de quelques Mb jusqu'à 17,4 Mb (10q26.11). Une enquête familiale chez les deux parents est nécessaire afin d'identifier si l'un des parents est porteur d'un remaniement chromosomique équilibré (translocation), ou déséquilibré (délétion), dans le but d'assurer un meilleur conseil génétique.

La gravité et les complications sont variables selon les symptômes et comorbidités. Un décalage des acquisitions et des troubles du comportement sont présents à des degrés variables suivant les patients, mais tous nécessiteront une prise en charge spécifique tout au long de leur vie. La prise en charge médicale et éducative doit être réalisée dans un cadre multidisciplinaire et coordonné, en sollicitant différents spécialistes médicaux et paramédicaux selon les besoins de l'enfant (neuropédiatres, neurologues spécialisés en neurodéveloppement, cardiologues, pédopsychiatres puis psychiatres, gastro-entérologues, endocrinologues, orthopédistes, ORL psychologues, kinésithérapeutes, psychomotriciens, orthophonistes en communication alternative, ergothérapeutes, etc.).

Une accompagnement par le monde associatif doit être proposé (associations de patients).

Rôle du médecin traitant/généraliste :

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

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

- Site Orphanet (<http://www.orpha.net>)
- Site de l'association Valentin A.P.A.C (<http://www.valentin-apac.org/>)
- Site GeneReviews® (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1191/>)
- Site Unique (<https://www.rarechromo.org/disorder-guides> - [version anglaise \(livret\)](#) et [version française \(tryptique\)](#))
- Site de la filière AnDDI-Rares (<http://anddi-rares.org/>) ;
- Site de la filière DéfiScience (<http://www.defiscience.fr/>).

Texte du PNDS

1 Introduction

Le syndrome de la délétion 10q26 (délétion 10q26) est une maladie génétique rare, le plus souvent sporadique, dont l'incidence est inférieure à 1/10 000 naissances. Moins de 200 patients sont rapportés dans la littérature, le patient le plus âgé ayant 63 ans.

Ce syndrome concerne les filles et les garçons avec un plus grand nombre rapporté de filles (sexe ratio de 0,9 sur une population de 37 patients). La sévérité du syndrome de la délétion 10q26 varie selon les individus affectés.

Chacune de nos cellules comporte 23 paires de chromosomes, hérités de nos deux parents. La délétion 10q26 correspond à la perte d'un fragment, de taille variable, de l'extrémité du bras long (nommé q) de l'un des deux chromosomes 10. Les points de cassure au sein de la région q26 sur le génome diffèrent en fonction de la taille de la délétion mesurée de 6 Mb à 17 Mb. Les plus grandes délétions sont visibles sur le caryotype.

Il s'agit de délétions télomériques ou interstitielles, héritées ou *de novo*. Le segment 10q26 est le segment terminal, il comporte plus de 16 Mb avec des sous-régions (10q26.1, 10q26.2 et 10q26.3) et de nombreux gènes.

Le premier patient atteint d'une délétion de la région terminale du bras long (q) du chromosome 10 a été décrit en 1978 (Lewandowski et al.). Les signes cliniques associés à la perte de segments distaux du bras q du chromosome 10 ont ensuite été décrits.

Le syndrome de la délétion 10q26 comprend un ensemble hétérogène de signes associant, en fonction de la localisation chromosomique, une anomalie du développement, des particularités faciales, une microcéphalie, un retard de développement psychomoteur, une déficience intellectuelle, une surdité, un retard de croissance pré et/ou post-natal, des troubles du comportement, une anomalie cardiaque, une anomalie uro-génitale ou une variation du développement génital, etc.

La gravité et les complications sont variables selon les symptômes et comorbidités associés. Le décalage des acquisitions, les troubles du comportement et la déficience intellectuelle sont présents à des degrés variables suivant les patients, mais tous nécessiteront d'un soutien particulier adapté tout au long de leur vie. En général les enfants porteurs de délétions de plus grande taille et/ou de structure complexe (et donc d'un plus grand nombre de gènes délétés) sont les plus sévèrement affectés.

Il s'agit d'une délétion héritée ou *de novo*, c'est-à-dire survenue de manière accidentelle. Une enquête familiale chez les deux parents est nécessaire afin d'identifier si l'un des parents est potentiellement porteur d'un remaniement chromosomique, dans le but d'assurer le conseil génétique. En effet, les délétions héritées peuvent être des remaniements uniques (M Irving et coll 2003) ou dériver de remaniements équilibrés chez les parents (Chieri et al.1983, Shapiro et al 1985 der(10)t(8 ;10), Wegner et al.1981, Brusnicki et al. 1986 der(10)t(6 ;10)). Une personne porteuse d'une délétion 10q26 peut la transmettre à sa descendance avec une probabilité de 50 % avec une variabilité clinique entre le parent et l'enfant (M Irving et coll 2003).

2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif principal de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés, la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint de délétion 10q26. 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 pourra 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 possible, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint de délétion 10q26. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées. Le présent PNDS a été élaboré selon la « *Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares* » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr).

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site Internet du centre de référence (<https://www.chu-reims.fr/offre-de-soins/centres-experts/maladies-rares/centres-de-reference>), et de la filière AnDDI-Rares (<http://anddi-rares.org/>).

Ce travail s'appuie sur des publications internationales originales, des revues, des études cliniques et des recommandations déjà publiées. En l'absence de preuves dans la littérature (il existe en effet peu d'études avec un haut niveau de preuves) permettant d'aboutir à des conclusions scientifiquement fondées, nous avons, dans certains cas, proposé d'adopter des attitudes consensuelles reposant sur l'expérience des membres du réseau des centres de référence et de 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.

3 Diagnostic et évaluation initiale

3.1 Objectifs

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

3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

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

Diagnostic prénatal :

Les professionnels impliqués sont les obstétriciens, échographistes, pédiatres et généticiens, conseillers en génétique, ainsi que des psychologues associés au Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN). Ils sont sollicités, à la suite de la découverte d'un syndrome malformatif et/ou au diagnostic prénatal d'une délétion 10q26 chez l'enfant à naître, et donnent des informations sur la pathologie. Ils accompagnent la femme / le couple dans le parcours de soin en prénatal et postnatal. Ceci en fonction du choix de la femme / le couple de poursuivre ou non la grossesse en cours (ou dans de très rares cas, choix d'accoucher sous X ou placement en pouponnière / famille d'accueil), avec toutes les répercussions psychologiques qui en dériveront et ce, quelle que soit la décision de la femme / le couple.

Diagnostic postnatal :

Les professionnels impliqués sont les pédiatres, les généticiens, chirurgiens pédiatres, neuropédiatres, pédopsychiatres, cardiopédiatres, les cardiologues, les médecins de médecine physique et réadaptation fonctionnelle, les endocrinologues et les autres spécialistes d'organes en fonction de la symptomatologie ainsi que le médecin traitant.

3.3 Circonstances de découverte / Suspicion du diagnostic

Diagnostic prénatal :

Des signes d'appel échographique « non spécifiques » : petit poids pour l'âge gestationnel (PAG) ou retard de croissance intra-utérin (RCIU), oligo ou hydramnios, anomalies squelettiques, anomalies rénales, variations génitales et/ou discordance entre l'aspect génital échographique et la constitution chromosomique fœtale apparente, une malformation cardiaque ou cérébrale par exemple vont motiver la réalisation d'une analyse quantitative du génome permettant d'établir le diagnostic de délétion 10q26. Il n'existe pas de signes consensuels faisant évoquer spécifiquement une délétion 10q26 en anténatal. Ce diagnostic peut être fortuit à l'occasion d'une analyse de type ACPA (Analyse

Chromosomique par Puce à ADN) pour des signes d'appel à l'échographie ou un caryotype pour marqueurs sériques anormaux par exemple.

Devant la découverte pendant une grossesse d'une délétion 10q26, une enquête familiale doit être proposée aux parents du fœtus.

En l'état actuel des connaissances et de nos pratiques, le syndrome de délétion 10q26 étant une maladie incurable et dont le pronostic neurodéveloppemental est celui d'un handicap intellectuel dans 95 % des cas, après confirmation du diagnostic, si une demande d'interruption médicale de grossesse est sollicitée, elle sera alors considérée comme recevable par le CPDPN.

Diagnostic postnatal :

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

En période néonatale :

- Prématurité et détresse respiratoire ;
- Hypotonie ;
- RCIU/ PAG ;
- Particularités faciales caractéristiques (cf plus loin) ;
- Microcéphalie, craniosténose ;
- Variations génitales rentrant dans le cadre d'une éventuelle maladie du développement génital ;
- Malformations urinaires ;
- Malformations digestives basses ;
- Malformations cérébrales ;
- Malformations squelettiques ;
- Anomalies cardiaques ;
- Décès néonatal (non spécifique).

En période postnatale et à tout âge :

- Particularités faciales caractéristiques (cf annexes) ;
- Particularités crâniofaciales ;
- Retard de développement psychomoteur/ Déficience intellectuelle ;
- Dysarthrie ;
- Anomalies cardiaques ;
- Malformations urinaires, génitales et digestives basses ;
- Malformations squelettiques ;
- Retard de croissance post-natal ;
- Surdité neurosensorielle ;
- Myopie, colobome, cataracte ;
- Troubles du comportement ;
-  pilepsie, ataxie, malformations cérébrales.

3.4 Confirmation du diagnostic / Diagnostic différentiel

Confirmation du diagnostic :

La délétion 10q26 correspond à la perte d'un fragment de taille variable, de l'extrémité du bras long (q) de l'un des deux chromosomes 10. La confirmation du diagnostic peut se faire par plusieurs techniques d'analyse quantitative du génome historiquement : FISH, MLPA, ACPA et maintenant l'étude du génome.

- L'ACPA permet d'évaluer la taille du segment délété et de mettre en évidence les délétions interstitielles et remaniements complexes.
- La technique de FISH (hybridation in situ en sonde fluorescente) permet de comprendre le mécanisme de la délétion et de proposer un conseil génétique avec le risque de récurrence.

Il existe plusieurs types de délétions identifiées : les délétions terminales, les délétions interstitielles, les remaniements complexes et les dérivés de translocations 10 résultant d'une translocation déséquilibrée avec des délétions 10q26 associées à des trisomies partielles d'autres chromosomes.

Il n'existe pas de délétion « typique », les points de cassure ou bornes des délétions sur les chromosomes 10 varient de 10q26.11 à 10q26.3(qter).

Plusieurs études ont établi des régions critiques (SRO) différentes au sein de ces délétions (cf. annexes). L'haploinsuffisance de plusieurs gènes délétés tels que dans les SRO I et II, (gènes : **MGMT**; **EBF3**; **GLRX3**; **TCERG1L**; **PPP2R2D**; **BNIP3** et **JAKMIP3**), est rapportée comme associée à différents signes cliniques (cf. annexes).

Une enquête familiale doit être réalisée afin de confirmer le caractère *de novo* ou hérité et de rechercher l'existence de remaniements chromosomiques ou translocation parentale.

Diagnostic différentiel :

Le diagnostic est difficile à poser sans l'aide des analyses génétiques et le phénotype parfois peu spécifique peut ressembler à d'autres remaniements chromosomiques associés à des signes cliniques non spécifiques.

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

La réalisation d'un examen clinique complet, pluridisciplinaire (associé si besoin à des examens paracliniques) est indispensable lors du diagnostic de délétion 10q26, afin d'identifier les signes cliniques présents et d'évaluer les complications et symptômes associées.

La rareté de la pathologie et sa diversité phénotypique rendent difficile l'établissement de recommandations spécifiques médico-chirurgicales.

À la naissance :

Il peut exister, dans un contexte de prématurité, une détresse respiratoire avec une hypotonie persistante avec par la suite des infections respiratoires récurrentes, voire une surdité. Les enfants présentent souvent une hypotonie axiale avec une hypertonie segmentaire. Les infections respiratoires rapportées sont secondaires à la prématurité, la réanimation, voire à une atrésie des choanes. Une détresse respiratoire avec une infection

des voies aériennes supérieures peut survenir quelques mois après la naissance et parfois entraîner le décès.

Consultation de pédiatrie :

Les signes fréquemment rencontrés sont : un retard de croissance, des signes crânio-faciaux évocateurs et des anomalies des organes génitaux et des anomalies cardiaques.

Evaluation morphologique

Les signes crânio-faciaux comprennent : une microcéphalie (67 %) avec plus rarement une craniosténose / trigonocéphalie, des signes caractéristiques du visage (cf annexes) un front court avec une implantation basse des cheveux (Widow peak), un nez large (89 %), avec parfois des narines antéversées, de grandes oreilles et/ou malformées repliées en cornet (83 %), un strabisme (67 %), des fentes palpébrales obliques en bas et en dehors (33 %), un hypertélorisme avec ou sans épicanthus (44 %), une lèvre supérieure fine, une fente labio-palatine, une micrognathie, un palais ogival (28 %), un cou court (39 %) et large (11 %).

La consultation permettra d'orienter les parents vers une évaluation approfondie en fonction des organes concernés.

Évaluation cardio-vasculaire :

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

Les sujets porteurs de microdélétion 10q26 présentent une malformation cardiaque dans 39 à 50 % des cas. Les malformations observées sont diverses : communication inter ventriculaire (CIV) avec ou sans hypertension pulmonaire, sténose pulmonaire, canal artériel persistant, communication inter auriculaire (CIA), tétralogie de Fallot, malformation conotruncale, double sortie du ventricule droit (VD) et hypoplasie du ventricule gauche (VG), double arche aortique, hypertrophie cardiaque.

Un bilan cardiaque avec une échographie cardiaque doit être réalisé de façon systématique, même en l'absence de symptôme, car un traitement chirurgical ou médical peut être nécessaire afin d'améliorer le pronostic fonctionnel.

Des troubles circulatoires / extrémités froides - syndrome de Raynaud sont évoqués par plusieurs familles.

Évaluation uro-génitale et anale :

Consultation auprès d'un pédiatre : examen clinique et biologique.

Le bilan sera complété avec une consultation auprès d'un chirurgien pédiatre et d'un endocrinopédiatre :

Les anomalies du tractus urinaire, de l'appareil génital et de la région anale, parfois sévères sont particulièrement rapportées comme associées à la délétion 10q26 (10q26.11q26.12). Classiquement ces anomalies au sens large peuvent toucher les voies urinaires (rein, uretère, vessie, urètre), la différenciation gonadique et les organes génitaux ainsi que la région anale.

Au plan génital les situations sont variées :

Dans un contexte chromosomique 46,XY connu, sont rapportés des anomalies du méat urétral avec hypospadias, des aspects de verge coudée du fait d'une hypoplasie du corps spongieux, micropénis (chez 67% des cas) et testicules non palpés dans les bourses (cryptorchidie) (83 à 100 % des cas rapportés).

Dans un contexte chromosomique 46,XX, ont été rapportées des hypoplasies vaginales et des hypoplasies des grandes et des petites lèvres.

En l'absence de diagnostic anténatal l'aspect des organes génitaux externes peut ne pas permettre une assignation avec certitude du sexe à l'état-civil en particulier quand sont associées des malformations digestives (antéposition, sténose ou imperforation anale, cloaque). Le bilan et l'assignation du sexe d'état-civil seront réalisés en conformité avec les dispositions modifiées par la loi de bioéthique (report éventuel au-delà de 5 jours dans un délai de 3 mois maximum de la déclaration du sexe d'état civil, sur avis d'un centre de référence spécialisé après information parentale et aide éventuelle d'associations spécialisées).

Les données endocrinologiques des tableaux rapportés dans la littérature sont très partielles. Dans la seule observation de discordance entre une constitution chromosomique 46,XY et des organes génitaux externes non masculinisés où le taux de testostérone néonatal est rapporté, celui-ci est rapporté comme normal n'évoquant pas un mécanisme de dysgénésie testiculaire. Cette observation rapporte également un taux discrètement diminué d'AMH avec présence d'un récessus utriculaire de grande taille décrit comme une structure vaginale ce qui peut être observé dans les malformations du sinus uro-génital.

Les éléments rapportés à la fois dans la constitution XX et XY sont évocateurs d'un défaut des ébauches génitales externes sans mécanisme dysgénétique gonadique comme l'évoque l'ectopie testiculaire très fréquente et l'hypoplasie des grandes lèvres.

Sur le plan urinaire :

Ce sont essentiellement des anomalies de développement du sinus uro-génital avec :

- En situation 46,XY, des valves de l'urètre postérieur avec répercussion vésicale sous la forme d'une mégavessie et sur le haut appareil urinaire avec hydronéphrose (une observation sur 18 cas explorés) ou hypoplasie rénale ;
- Dans un contexte 46,XX ont été rapportés des dysfonctions cervicales et pouvant être diagnostiquée durant la période prénatale.

Ont également été rapportés des anomalies de type rein en fer à cheval et des reins ectopiques, évocatrices d'anomalie d'organisation du métanéphros.

La prise en charge de ces tableaux est multidisciplinaire impliquant de façon précoce l'évaluation pédiatrique en particulier néphro-pédiatrique, chirurgicale, génétique chromosomique et endocrinologique en particulier dans le cadre de variations génitales ne permettant pas le diagnostic de sexe d'état-civil avec certitude

Un contrôle échographique du petit bassin sera prévu à 3 ans et à 5 ans.

Un des gènes candidats pour les anomalies génito-urinaires est *DOCK1* ([601403](#)) (Yatsenko et al. 2009). *DOCK1* Deducator Of Cytokinesis Protein 1, gène impliqué dans l'organisation du cytosquelette, requis pour la mobilité et la phagocytose des cellules apoptotiques. Ce gène produit une protéine avec une fonction de facteur d'échange de nucléotide guanine, qui active les Rac Rho small GTPases par échange de GDP en GTP. Une action de régulation de la dispersion des cellules épithéliales et endothéliales, avec migration en lien avec le collagène IV est évoquée. Cependant les éléments disponibles dans la littérature sont faibles et ne justifient de le retenir comme gène candidat.

Sur le plan chirurgical :

Les malformations urinaires et génitales qui sont rapportées dans près de 30% des cas sont de présentations très variables : parfois de diagnostic prénatal, elles permettent d'envisager l'avis chirurgical de façon précoce comme dans le cadre des pathologies malformatives du haut appareil urinaire de l'enfant (CAKUT).

Chez les enfants de constitution chromosomique 46,XY , Il a été décrit chez un petit nombre de cas avec une dilatation bilatérale des voies urinaires supérieures, des valves de l'urètre postérieur. Leur prise en charge dans ce cadre doit alors répondre au PNDS dédié (HAS, Prise en charge des patients atteints de valves de l'urètre postérieur (VUP), MARVU 2021).

Un avis chirurgical sera sollicité obligatoirement dans le cadre de la démarche d'assignation du sexe d'état-civil et dans tous les autres anomalies des organes génitaux externes, comme la cryptorchidie, de rares cas d'hyspospadias ou ectopie testiculaire.

D'après la littérature disponible le diagnostic de dysgénésie gonadique avec caryotype 46,XY semble rare dans ce tableau. Il n'y a donc pas d'indication à une gonadectomie prophylactique en l'absence de diagnostic formel de dysgénésie gonadique.

Évaluation endocrinienne :

À la naissance, un **examen des organes génitaux** externes doit être réalisé avec l'évaluation clinique d'un endocrino-pédiatre si besoin (**cf chapitre malformation uro-génitales**).

- **Bilan somatotrope** : éventuellement test de stimulation de l'hormone de croissance et dosage IGF1 et IGFBP3 de base.

- **Surveillance** : Examen des organes génitaux externes +/- évaluation si besoin, quelques patients ayant une cryptorchidie ou des organes génitaux plus petits que la « normale » pour l'âge.

- **Biologie** : sur le plan hormonal, il est dosé à l'âge de 24h de vie la GH sérique, la testostérone et l'AMH ainsi que les hormones thyroïdiennes. Le taux de testostérone et l'AMH seront redosés à l'âge de 1 mois, ils peuvent être normaux. La 17-hydroxyprogestérone plasmatique peut être initialement légèrement élevée, puis revenue à la normale au bout de 4 mois. Un bilan d'autres stéroïdes plasmatiques est réalisé par le profil des stéroïdes urinaires sur 24 h et les gonadotrophines. L'étude du récepteur aux androgènes a montré une liaison et une thermolabilité normales.

En cas d'hypoplasie de la verge **un traitement** à base de d'Enanthate de testostérone peut être mis en place.

Évaluation Gastro-entérologique :

Trouble de l'alimentation/ trouble de la succion : l'hypotonie néonatale peut être responsable de troubles de la succion et de l'alimentation.

La mise en place d'un support par alimentation entérale peut être nécessaire, accompagnée d'une prise en charge en psychomotricité et orthophonie avec stimulation de l'oralité et rééducation de la sphère bucco-faciale et de la déglutition.

Il existe parfois plus tard une constipation de degré variable.

Évaluation de la croissance staturo-pondérale :

Mesure des paramètres de naissance (poids, taille et PC) et suivi régulier de la croissance sur les courbes de suivis staturo-pondéraux standards : plus de la moitié des patients présente un retard de croissance dans un contexte de RCIU ou PAG préexistant et des troubles de l'alimentation. Il convient de surveiller l'évolution de la croissance staturo-pondérale. Il n'existe pas de courbes de suivi spécifiques à la délétion 10q26. Un certain nombre de patients retrouve une croissance dans les normes par la suite. Certains peuvent développer un surpoids ou une obésité en lien notamment avec les traitements (par exemple en lien avec les troubles du comportement) pouvant nécessiter une prise en charge diététique. Il n'existe pas à ce jour de recommandation concernant le traitement par la GH. Sa prescription sera discutée par l'endocrino-pédiatre.

Évaluation cutanée :

Il a été décrit dans quelques rares observations une atteinte des phanères : ainsi il a été rapporté une pousse lente des cheveux, avec des cheveux cassants. De même les ongles des mains et des pieds sont petits et poussent lentement avec ou sans dysplasie. Les dents peuvent être également de petite taille et de couleur jaunâtre. Il est nécessaire de surveiller les caries et les carences vitaminiques.

Bilan malformatif :

Près de la moitié des 200 cas rapportés présente des malformations variables pouvant nécessiter une prise en charge chirurgicale. Les malformations les plus fréquentes, sont les malformations urogénitales et les malformations cardiaques ou uro-génitales précédemment évoquées. Les autres malformations peuvent inclure notamment des malformations du crâne, une saillie de la suture métopique avec une craniosténose, une scaphocéphalie avec une fusion de la suture sagittale ou une plagiocéphalie, une fusion de la suture lambdoïde. Ces anomalies peuvent relever d'un traitement chirurgical à partir de quelques mois de vie. Ces anomalies de la boîte crânienne sont associées à des mutations de différents gènes candidats (SRO I et II), gènes (**MGMT; EBF3; GLRX3; TCERG1L; PPP2R2D; BNIP3 et JAKMIP3**) et **miRNA** (miR4297; miR378C).

Il existe souvent des anomalies au niveau des membres supérieurs et inférieurs : une clinodactylie du 5^{ème} doigt (44 %), des pieds-bots (22 %), des orteils en marteau (17 %), une limite à l'extension des coudes (22 %), une syndactylie des orteils 2-3 ou 4-5 (22 %), une hypoplasie unguéale (22 %), un pli palmaire transverse unique (39 %). Outre ces anomalies, d'autres malformations squelettiques (y compris la scoliose / cyphose) peuvent être présentes. Il est rapporté un thorax large (22 %) et des mamelons écartés (28 %) et plus rarement un pectus excavatum.

Concernant ces malformations, un examen clinique complet et répété doit donc être réalisé, ainsi qu'une échographie abdominale et pelvienne voire un scanner abdomino-pelvien, plus ou moins associé à des radiographies du squelette selon les signes cliniques présentés. Un bilan biologique standard avec étude de la fonction rénale doit être réalisé (cf tableau de suivi).

Évaluation sensorielle :

Environ 20 % des patients présentent des troubles auditifs à type de surdité et/ou des anomalies ophtalmologiques.

Les troubles neurosensoriels peuvent être des facteurs aggravant le retard de développement, il est donc important de les dépister de manière précoce.

Évaluation de l'audition : une perte auditive congénitale bilatérale est retrouvée chez 17 % des patients (majoritairement neurosensorielle) et peut apparaître plus tard. Le diagnostic est posé le plus souvent durant la première année. Elle est aggravée par des otites moyennes chroniques. Le diagnostic se fait par l'étude des otoémissions acoustiques qui peuvent disparaître, niveaux de tonalité moyenne assistée (PTA) de 50 à 60 dB et niveaux sans aide de 75 dB à quelques mois de vie, souvent en lien avec des otites moyennes chroniques. Des prothèses auditives peuvent être proposées en fonction du contexte clinique.

Le scanner cérébral montrera éventuellement des malformations bilatérales de l'oreille moyenne de type Mondini impliquant la cochlée et le vestibule, avec une chambre vestibulaire élargie et une dilatation des canaux semi-circulaires.

La perte des gènes *HMX2* ([600647](#)) et *HMX3* ([613380](#)) semble impliquée dans le déficit auditif et les malformations de l'oreille interne.

Évaluation de la vision : un strabisme est très fréquemment retrouvé chez les patients avec une délétion 10q26 (55 à 100 %). Il est plus rarement rapporté une amblyopie, une myopie modérée à sévère (Turleau et al 1979, Petit et al. 1998), un colobome de l'iris ou du disque optique (Ramos et al 2016), une cataracte (Chang et al. 2013), une hypoplasie des nerfs optiques. Le strabisme pourra bénéficier d'une intervention chirurgicale vers 3-4 ans.

Évaluation neurologique :

Examen clinique neurologique, évaluation du tonus :

Une **hypotonie** néonatale est très souvent présente et peut être associée à des troubles de la succion.

Le retard de développement est pratiquement constant avec un retard de langage, un retard moteur global. Suite aux troubles de l'oralité, les troubles du langage s'installent avec une dysarthrie. À 3 ans, il existe un retard de langage et des troubles de la coordination, des troubles de l'équilibre et des tremblements des membres supérieurs, des troubles de la motricité fine. La marche non tenue est le plus souvent acquise entre 18 mois et 6 ans. La prise en charge sera adaptée en fonction des symptômes. Les enfants suivent souvent un parcours scolaire en maternelle avec l'étayage d'une AESH, puis sont orientés par la MDPH vers des établissements du médico-social (SESSAD, IME) médico-éducatif. La déficience intellectuelle (DI) est rapportée, parfois associée à des troubles du comportement compliquant la prise en charge.

Le développement d'une **épilepsie** est observé chez 31 % des patients durant l'enfance avec des formes variables et une pénétrance incomplète dans les familles. Elles peuvent se présenter comme : convulsions fébriles, absences, crises atoniques crises généralisées tonico-cloniques, spasmes infantiles. Les crises peuvent débuter en période néonatale. L'EEG permettra d'identifier les crises et leur type, le traitement dépendra du type de crise et de leur évolution. Il convient de réaliser une imagerie cérébrale (IRM) afin de rechercher une/des malformation(s) parfois associées, pouvant expliquer des troubles neuro-développementaux ou une épilepsie.

L'IRM cérébrale peut montrer en outre : une hypoplasie du vermis inférieur avec un élargissement de la grande citerne, une dilatation des ventricules.

Une **ataxie** est parfois observée avec des troubles de la coordination, des difficultés pour l'écriture, des troubles oculo-moteurs (poursuite saccadée), une apraxie verbale et une dysphasie développementale.

Bilan de développement global

Les personnes atteintes du syndrome de délétion 10q26 présentent un trouble du neurodéveloppement, avec souvent un retard dans le développement du langage et de la motricité (retard pour se tenir assis, ramper et marcher). Des troubles de l'acquisition de la coordination des mouvements (motricité fine) sont notés chez plusieurs enfants. De façon générale, la station assise est acquise entre 8 et 10 mois et la marche entre 18 mois et 6 ans.

Le degré de l'atteinte cognitive est variable. Certains patients ont un discours limité tout au long de la vie. Les personnes concernées peuvent avoir des troubles des fonctions exécutives tels que des troubles de l'attention, un mauvais contrôle des pulsions (impulsivité) ou présenter un fonctionnement autistique qui affecte la communication et l'interaction sociale.

Il est rapporté dans la majorité des cas de délétion 10q26 un retard global du développement, puis une déficience intellectuelle légère à sévère (95 %) avec des QI notés en moyenne à 44-41. La DI est le plus souvent moyenne à sévère et globale. L'interaction sociale peut s'améliorer au fil des années notamment grâce à des outils d'aide à la communication (Langue des Signes Française, Langue des Signes partielle, méthode Makaton (geste et pictogrammes)), PECS ou un autre type de communication alternative augmentée ou améliorée.

Une prise en charge pluridisciplinaire précoce, notamment par le biais du CAMSP est nécessaire, en associant notamment : psychomotricité, kinésithérapie, orthophonie spécialisée en communication alternative, ergothérapie, psychologue, éducatrice spécialisée (etc.).

Une prise en charge en IME pourra être proposée en cas de déficience intellectuelle, parfois associée à de troubles autistiques, éventuellement associée à une prise en charge sanitaire en HDJ pédopsychiatrique en cas de comorbidité tels que des troubles du comportement.

Les gènes candidats pour le développement cognitif sont *EBF3* (Lopes F et al. 2017), *INSYN2* et *NPS* (Cherik et al. 2021). *EBF3* est un gène codant pour une protéine de la famille EBF de DNA binding facteurs de transcription. Les protéines EBF sont impliquées dans la différenciation des cellules B, le développement osseux et la neurogénèse, et peuvent aussi jouer un rôle de suppresseur de tumeur. Les pathologies associées sont l'hypotonie, l'ataxie, le retard de développement et la vessie neurologique.

NPS est un gène codant pour le Neuropeptide S, prédit comme impliqué dans la régulation positive de la transmission synaptique GABAergique, et glutamatergique. Il est prédit pour agir en amont de l'apprentissage visuel. Il est Impliqué dans l'anxiété et les pathologies fonctionnelles du côlon. *INSYNP2* est un gène prédit comme impliqué dans le potentiel inhibiteur postsynaptique et actif sur la densité postsynaptique. Il code pour un composant de la machinerie protéique et des synapses inhibitrices. L'inhibition synaptique est nécessaire pour le fonctionnement du SNC avec la gestion des flux d'information à travers les réseaux neuronaux.

Troubles du sommeil

Certains patients ont des troubles du sommeil, ils s'endorment tard avec des difficultés au réveil et une fatigue qui s'installe. D'autres enfants ont besoin de seulement 6 heures de sommeil par nuit. Ces troubles peuvent nécessiter un traitement par Mélatonine ou anxiolytique, après un avis neuro ou pédopsychiatrique avec un suivi dans un centre spécialisé.

Troubles du comportement :

Les familles rapportent que leurs enfants sont trop affectueux avec un abord inapproprié pour la convivialité. Quelques articles suggèrent que les troubles du comportement peuvent s'aggraver dans les années pré-pubertaires. Les techniques de gestion comportementale sont utiles, mais pour certains enfants, les psychotropes se sont révélés être la seule prise en charge efficace, tel que la Rispéridone à faible dose. D'autres stratégies sont également rapportées dans le champ thérapeutique du spectre de l'autisme. Une guidance parentale peut aussi participer à l'amendement des troubles du comportement.

Les problèmes sensoriels affectent certains enfants. Ils peuvent faire preuve d'hypersensibilité tactile, ne pas aimer le toucher de certains objets ou textures, et/ou une hypersensibilité orale. Certains enfants ont une conscience corporelle accrue (vêtements, couvertures, sacs). Environ la moitié des personnes interrogées rapportent une ouïe sensible et une hypersensibilité au bruit. Les enfants ont souvent une tolérance accrue à la douleur, ne remarquant pas quand ils ont été blessés (Source Unique et Valentin-APAC). Les troubles du comportement peuvent être amplifiés quand le seuil de perception de la douleur est modifié ou par le bruit : « des bruits qui font mal ».

Des grilles d'évaluation sont disponibles pour les familles et les praticiens (Site Pédiadol, Evadol, EVS, San Salvador), Une synthèse est faite dans l'annexe du PNDS d'une autre anomalie chromosomique : la délétion 2q37 : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-08/pnds_crmr_caen_2019_2.pdf.

De plus, des troubles du comportement du spectre autistique ont été signalés à la fois dans la littérature médicale et auprès des associations (4/26 ou 14 % d'enfants de l'association internationale nommée « Unique ») tendance ou traits autistiques : ne pas reconnaître les signaux sociaux, pleurer rarement et présenter des stéréotypies (répéter des mouvements comme secouer la tête ou se tordre les doigts).

Il est rapporté dans plus de 50 % des cas des troubles du comportement de type hyperkinésie, trouble de l'attention, irritation, agitation avec jeu sexualisé, anxiété, agressivité de degré variable.

Des troubles du comportement précoces à type d'auto et hétéro agressivité, crises de colère et de rage, impulsivité, comportement défi, demandent une gestion de la frustration et/ou des thérapies adaptées (comportementales/cognitives, cognitivo-comportementales).

La prise en charge pédo-psychiatrique peut être complétée avec de l'ergothérapie et également de la thérapie comportementale.

La délétion 10q26 est rapportée comme facteur de susceptibilité pour la bipolarité. Avec la présence de tics, comportement sexuel inadéquat, trouble de l'orientation spatiale, fugues, comportement d'opposition, exploration des objets avec la bouche, ces troubles suggèrent un désordre bipolaire pédiatrique pré pubertaire qui s'aggrave en période pubertaire (un gène candidat est le gène *DPYSL4*). La protéine Dihydropyrimidinase Like 4 est

nécessaire pour la signalisation des sémaphorines de classe 3 et le remodelage du cytosquelette. Elle joue un rôle dans le guidage des axones, la croissance et la migration neuronale.

Les symptômes seront traités en fonction de leur nature : par exemple avec des antipsychotiques (Risperidone) et une prise en charge en HDJ en cas de troubles du comportement.

Complications rares :

Infections fréquentes / récurrentes : chez quelques patients, observation de pneumonies, infections ORL et urinaires. Les infections respiratoires à répétition sont parfois secondaires à la prématurité, la réanimation et l'hypotonie néonatale. Ces infections peuvent être aggravées par des malformations et doivent être recherchées et traitées au plus vite, car elles peuvent entraîner le décès notamment dans un contexte d'hypotonie.

Décès précoce : le décès en période néonatale à hauteur de 23 % est rapporté pour 10 patients par Wulfsberg en 1989, en lien pour certains patients à la prématurité et pour 3 patients à une malformation cardiaque.

3.6 Recherche de contre-indications au traitement

Il n'existe pas de traitement spécifique pour la délétion 10q26, il s'agit de traitements symptomatiques. Certaines pathologies d'organes nécessitant une prise en charge chirurgicale, il convient d'éliminer une contre-indication anesthésique ou opératoire. Il est également nécessaire d'éliminer les contre-indications individuelles de chaque traitement (antiépileptiques, antipsychotiques, traitement hormonal, cardiologiques) mis en place.

Ainsi certains traitements accentuent les symptômes de la délétion 10q26, comme les antipsychotiques prescrits pour les troubles du comportement et la constipation. Les troubles peuvent conduire à des occlusions intestinales, des fausses routes suite à l'aggravation de l'hypotonie. Une vigilance toute particulière doit être apportée aux effets secondaires par toutes les personnes en charge des sujets porteur de cette délétion.

La prévention imposera un suivi plus régulier, une adaptation des traitements et une information auprès de la famille et des structures accueillant le patient pour éviter toute prescription inadaptée au vu de la délétion 10q26.

3.7 Annonce du diagnostic et information du patient

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

Dans le cas contraire, il est recommandé de programmer rapidement une consultation de génétique avant de l'annoncer à la famille, le délai entre l'annonce et cette dernière ne devant pas dépasser 1 à 2 semaines pour limiter l'effet négatif d'une angoisse qui s'accroît avec le temps qui passe chez la famille : celle-ci débouche sur des recherches délétères sur Internet, entre forum, article mal traduit ou ne correspondant pas à la situation.

La présence d'une psychologue est fortement recommandée.

L'annonce du diagnostic prénatal comprend :

- L'explication des principales caractéristiques de la maladie, ses complications et son pronostic ;
- Les possibilités de prise en charge et de suivi ;
- La possibilité de prendre un avis complémentaire de(s) médecin(s) spécialiste(s) qui serait(aient) amené(s) à prendre en charge le patient en postnatal ;
- Le mode de transmission et le conseil génétique ;
- L'information sur le devenir possible de la grossesse : accueil de l'enfant à naître (ou soins palliatifs si malformation, en particulier cardiaque, non curable, accouchement sous X avec abandon en vue d'une adoption (délai de rétraction) ou placement en famille d'accueil/pouponnière sans perte de ses droits parentaux), ou sur l'éventuelle interruption médicale de grossesse après discussion avec la commission du CPDPN).
Dans ce dernier cas, leurs droits seront évoqués. D'autres associations de patients peuvent être communiquées aux parents pour les accompagner au mieux (cf. chapitre 4.5) <http://petiteemilie.org/>, <https://lenfantsansnom.fr/> ; <https://mieux-traverser-le-deuil.fr/> ; <https://www.vivre-son-deuil.com/> et proposer le guide « *repères pour vous parents en deuil d'un tout petit* » sur www.sparadrap.org).
- L'information sur l'existence d'associations de patients est donnée à la famille en fonction de la situation et de leur demande (communication des coordonnées).

L'annonce du diagnostic en postnatal comprend :

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

L'organisation d'une consultation quelques semaines après le diagnostic peut s'avérer très utile pour reprendre avec la famille les informations de la première consultation souvent difficiles à assimiler compte tenu du choc de l'annonce, ainsi que pour leur présenter l'équipe pluridisciplinaire de suivi, dont l'assistante sociale. Chaque étape du développement ou chaque phase difficile, nécessite un accompagnement. Il s'agit d'un processus continu.

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

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

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

Si l'annonce du diagnostic n'a pas été réalisée par un généticien, il est fortement recommandé de réaliser une consultation de génétique (cf chapitre 3.8 conseil génétique). Il est important d'expliquer la possibilité de réaliser un diagnostic prénatal lors d'une prochaine grossesse (remaniement parental, mosaïque germinale etc.) et /ou d'un DPI.

3.8 Conseil génétique

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

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

Une enquête familiale doit être réalisée afin de confirmer le caractère *de novo* ou hérité et de rechercher l'existence de remaniements chromosomiques ou translocation parentale.

Si la délétion est apparue *de novo*, (remaniement survenant lors de la production des spermatozoïdes ou des ovocytes des parents ou lors des premières divisions de l'embryon) le risque de récurrence pour un couple ayant eu un enfant avec une délétion 10q26 est faible (estimé à <1%), lié au risque de mosaïcisme germlinal. Si la femme / le couple le souhaite, un diagnostic prénatal pourra être proposé pour les futures grossesses.

Un patient porteur d'une délétion 10q26 pourra la transmettre à sa descendance avec une probabilité de 50 %, un diagnostic prénatal/préimplantatoire pourra être proposé en fonction du contexte familial.

Si l'un des deux parents est porteur d'une translocation équilibrée impliquant la région 10q26, le risque de récurrence est plus élevé et un diagnostic prénatal/préimplantatoire pourra être proposé. Comme il n'y a ni perte ni gain de matériel génétiquement important, le parent n'a habituellement aucune manifestation clinique ou liée au développement, bien que le couple puisse avoir des difficultés de fertilité.

Les translocations équilibrées impliquant deux ou plusieurs chromosomes ne sont pas rares: une personne sur 500 en porte une. Le diagnostic prénatal consiste à effectuer une étude des chromosomes pendant la grossesse sur une biopsie de trophoblaste ou une ponction de liquide amniotique, en fonction du terme de la grossesse. Le diagnostic préimplantatoire consiste à réaliser une grossesse par FIV/ICSI et à vérifier l'absence de déséquilibre chromosomique, pour les chromosomes impliqués dans la translocation, sur une ou deux cellules de l'embryon entre le 2^{ème} et le 5^{ème} jour de développement. Seuls les embryons équilibrés pour les régions analysées seront transférés.

4 Prise en charge thérapeutique

4.1 Objectifs

- Dépister et prendre en charge les complications médicales de la maladie rare ;
- Dépister et prendre en charge les comorbidités potentiellement associées ;
- Assurer et coordonner une prise en charge précoce et spécialisée, médicale et paramédicale ;
- Assurer une éducation thérapeutique ;
(http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1241714/fr/education-therapeutique-du-patient-etp);
- Assurer une prise en charge globale du patient et de sa famille.

4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

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

Les professionnels impliqués sont :

- **Médicaux** : généticiens, neuropédiatres, cardiopédiatres, chirurgiens pédiatre, otorhinolaryngologistes, ophtalmologistes, gastropédiatres, endocrinopédiatres, médecin traitant, orthopédistes, médecins rééducateurs fonctionnels, pédopsychiatres, chirurgiens-dentistes, orthodontistes et autres spécialistes d'organes si besoin ;
- **Paramédicaux** : rééducateurs, kinésithérapeutes, psychomotriciens, orthophonistes, audioprothésistes, orthoptistes, éducateurs spécialisés, ergothérapeutes ;
- **Les psychologues** ;
- **Les travailleurs sociaux** pour les enfants puis les adultes : éducateurs, assistants sociaux, CAMSP, SESSAD, IME, CMPP, IMPro, MAS, FAM, foyers occupationnels, AS, SAVS, SAMSAH etc. ;
- Les professionnels des **centres médico-sociaux** : CAMSP, SESSAD, IME, IMPro, CMPP ;
- Les professionnels de l'**Education Nationale** : enseignants en ULIS, y compris les AESH.

4.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autres)

La prise en charge thérapeutique dépend des pathologies d'organes impliquées dans le phénotype et ne sera pas spécifique à la délétion 10q26. Elle doit être multidisciplinaire et inclure un suivi régulier. Un diagnostic précoce et un accès à des thérapies de réadaptation personnalisées ciblant le développement moteur, la cognition, la communication et l'aptitude sociale sont hautement recommandées.

Pédiatrique :

Surveillance de la croissance, des infections respiratoires ou ORL. Orientation vers les spécialistes d'organes (chirurgien pédiatre, neurologie, cardiologie, endocrinologie, néphrologue) ;

Ophtalmologique :

Surveillance du strabisme, chirurgie corrective possible. Surveillance de la myopie et de l'amblyopie. Occlusion de l'œil sain sur peau ou pénalisation optique alternée. ;

ORL :

Appareillage auditif : aérateurs transtympaniques, implants cochléaires prescrits par les spécialistes en fonction des examens cliniques. Traitement préventif des otites séreuses et contrôles répétés. Prise en charge orthophonique.

Scanner du rocher, IRM centrée sur les conduits auditifs en fonction de l'évolution.

Neurologique et psychiatrique :

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

- Prise en charge précoce ; y compris pour les troubles du comportement ou les TSA avec différents praticiens et traitements (cf p17) ;
- Suivi CAMSP, programme d'éducation spécialisée (SESSAD ou autres) ;
- Kinésithérapie : dès la constatation d'une hypotonie, aide à l'acquisition de la tenue de tête, de la station assise, du passage assis-couché, du déplacement à 4 pattes, de station debout puis de la marche. Renforcement musculaire en cas de scoliose/cyphose, de problèmes orthopédiques ;
- Psychomotricité et orthophonie : stimulation de l'oralité, praxies bucco-faciales, succion et déglutition, amélioration de la motricité globale et fine, aide à l'acquisition du langage ;
L'association ISAAC www.isaac-fr.org est une ressource importante pour la CAA.
- Ergothérapie : ponctuelle ou en relais de la psychomotricité pour aide et autonomie quotidienne, adaptation du logement et de l'environnement pour la posture, le transfert, s'alimenter, boire, se déplacer, s'habiller (avec ou sans aide selon l'âge), les apprentissages sur outils adaptés et adaptation au niveau de la structure d'accueil du patient ;
- En cas de troubles de la coordination du geste, la saisie au clavier par l'ergothérapeute doit dans ce cas être introduite dès le plus jeune âge pour faciliter le travail scolaire et l'autonomie. Le relais vers une tablette par la suite pourra être fait ;
- Prise en charge de l'épilepsie en fonction du type de crise et leur fréquence. Orientation vers un neuro-pédiatre qui adaptera le traitement au fur et à mesure de la croissance de l'enfant sur la base de la clinique et des EEGs ;
- Suivi psychologique ou pédopsychiatrique selon les besoins de l'enfant. Cette proposition de suivi psychologique pourra être étendue aux parents et/ou la fratrie (guidance parentale, thérapie familiale, groupe de paroles fratrie, café-parents, café-aidants).
Toute autre forme d'intégration en collectivité est importante à favoriser (crèche, jardin d'éveil, école, centre de loisirs, vacances adaptées, etc.).
Sur l'anxiété, l'animal-thérapie est bénéfique (équithérapie, asinothérapie).
- IRM cérébrale : à la recherche de malformations : notamment hypoplasie cérébelleuse, agénésie du corps calleux.

Orthopédique :

Surveillance de l'hyperlaxité et de la colonne vertébrale : scoliose parfois précoce, hyperlordose surtout au moment de la puberté.

Gastro-entérologique :

Traitement des troubles alimentaires.

Un support alimentaire par sonde naso-gastrique peut être nécessaire chez le nourrisson.

Malformations :

La prise en charge des différentes malformations (anomalies uro-génitales, squelettiques, cardiaques) nécessite l'intervention des services de chirurgie pédiatrique, d'endocrinologie et des spécialistes d'organes suivant les anomalies présentées.

Prise en charge orthopédique si besoin notamment des anomalies de la statique vertébrale (kinésithérapie, rééducation fonctionnelle, appareillages orthopédiques, chirurgie, etc.).

Cardiologique/ Cardiovasculaire :

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

Les cardiopathies congénitales peuvent nécessiter une prise en charge chirurgicale, réalisée dans des centres chirurgicaux spécialisés. Les indications opératoires relèvent du domaine des services spécialisés.

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

Endocrinologique :

- Retard de croissance : surveillance de la croissance et le traitement sera déterminé par le médecin endocrino-pédiatre ;
- DSD : surveillance et adaptation des traitements hormonaux ;
- Puberté précoce : elle peut survenir parfois à 8 ans et relève d'une prise en charge spécialisée.

Dermatologique :

Traitement symptomatique de la dystrophie unguéale et des poussées d'eczéma.

Soins dentaires :

Hygiène dentaire habituelle avec brossage.

Suivi régulier et prise en charge habituelle, si besoin dans un réseau handi-dent selon les troubles du comportement et le retard du langage ou son mode d'expression.

Ici, on aura recours au réseau handident www.soss.fr/les-reseaux-en-france

Autres :

- Réévaluation à chaque consultation de spécialiste ou médecin traitant des besoins du patient ;
- Soutien familial et aide psychologique ;
- Information basique sur les droits (AJPP si les 2 parents travaillent, MDPH, réseaux de soins, etc.).

4.4 Recours aux associations de patients

Un contact avec les associations de patients doit être systématiquement proposé à la famille. Il n'existe pas d'association spécifique des patients porteurs de délétion 10q26 en France. Les coordonnées de l'association Valentin APAC : Valentin Association de Porteurs d'Anomalies Chromosomiques peut être fournie aux patients et parents.

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

5 Suivi et calendrier de prise en charge

5.1 Objectifs

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

5.2 Professionnels impliqués et modalités de coordination

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

Les professionnels impliqués sont :

- **Médicaux** : généticiens, conseillers en génétique, neuropédiatres, cardiopédiatres, chirurgiens pédiatre, otorhinolaryngologistes, ophtalmologistes gastropédiatres, endocrinopédiatres, médecin traitant, orthopédistes, pédopsychiatres, rééducateurs fonctionnels, chirurgiens-dentistes, orthodontistes et autres spécialistes d'organes si besoin ;
- **Paramédicaux** : rééducateurs, kinésithérapeutes, psychomotriciens, psychologues, orthophonistes, audioprothésistes, orthoptistes, ergothérapeutes, éducateurs spécialisés ;
- **Les Psychologues** ;
- **Les travailleurs sociaux** pour les enfants puis les adultes : CAMSP, SESSAD, IME, CMPP, IMPro, MAS, FAM, foyers occupationnels, AS, SAVS, SAMSAH etc. ;
- **Les professionnels des centres médico-sociaux** : CAMSP, SESSAD, IME, IMPro, CMPP ;
- **Les professionnels de l'Education Nationale** : ULIS, y compris les AESH.

Aider le passage de l'enfance à l'âge adulte : à la fin de l'adolescence, une transition avec les services d'adultes doit être mise en place afin d'éviter l'interruption du suivi.

Ceci est d'autant plus important que la majorité des patients relèveront selon le degré du handicap et leur évolution, d'une structure (FAM ou MAS). C'est important afin d'éviter une régression des acquis.

D'une part, les structures de prise en charge ne connaissent naturellement pas le syndrome de la délétion 10q26 comme d'autres maladies rares ou anomalies chromosomiques rares, mais surtout elles ne coordonnent pas ou peu le suivi médical et les soins en lien avec les CCMR/CRMR-Anomalies du Développement. Ceci peut devenir préoccupant, en particulier pour des situations à risque : cardiaque, troubles du comportement, contre-indication médicamenteuse.

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

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

Pour tout patient, il faut trouver un mode de communication fluide entre les parents et le centre d'hébergement afin d'éviter tout rapport de forces entre l'équipe de la structure et les parents, même si ces derniers ont la tutelle ou curatelle. En l'absence de dialogue, il est possible de recourir à un intermédiaire : un médiateur, les ERHR, une assistante sociale par exemple. Il en va de l'intérêt du patient pour éviter la perte des acquis si difficilement obtenus.

À l'opposé, pour les patients dont le suivi est assuré, les acquis se maintiennent.

Ressources diverses d'aide à la famille :

- Un médiateur ;
- Les ERHR : www.gnchr.fr/ ;
- Les communautés 360 : www.cnsa.fr/grands-chantiers/communautes-360 ;
- Les 19 plateformes d'expertises maladies rares et les 4 en milieu ultramarins : www.remarares.re/wp-content/uploads/2022/01/Annuaire-PEMR-PCOM-.pdf ;
- Les 2 réseaux d'aide :
 - PRIOR région Pays de la Loire : prior-maladiesrares.fr ;
 - Maladies Rares en Occitanie : www.maladies-rares-occitanie.fr ;
- Les pôles de compétences et de prestations externalisées (PCPE) : https://handicap.gouv.fr/IMG/pdf/livret_pcpe-2.pdf ;
- Les cahiers d'Orphanet – Vivre avec une maladie rare en France – Aides et prestations pour les personnes atteintes de maladies rares et leurs proches- décembre 2021 – mise à jour annuelle ;
https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Vivre_avec_une_maladie_rare_en_France.pdf
- Les plateformes d'expertises maladies rares ;
- Une assistante sociale.

Le suivi peut être réalisé en hospitalisations de jour, pluridisciplinaire, coordonné par un pédiatre référent, tous les 6 mois.

5.3 Rythme et contenu des consultations

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

Le rythme peut s'espacer ensuite tous les ans.

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

5.4 Calendrier de prise en charge

5.4.1 Évaluation initiale

- Bilan morphologique stature, crâniofacial et malformatif;
- Bilan général : fonctions uro-génitales, rénales, cardiaque, cérébrales, squelettique, auditives et digestives ;
- Bilan du développement (croissance et psycho-moteur) ;
- Bilan biologique : analyse génétique (ACPA, FISH), bilan urinaire, bilan hormonal ;
- Eventuellement orientation vers le centre de ressource autisme (CRA) pour un bilan en fonction des symptômes.

5.4.2 Suivi dans l'enfance

- **Suivi pédiatrique recommandé tous les mois jusqu'à 6 mois puis à 9, 12, 18 et 24 mois**
 - Croissance ;
 - Tension artérielle systématique en cas de cardiopathie et de malformation rénale ;
 - Examen dentaire après 3 ans.
- **Tous les ans : consultation dans un CRMR et/ou en consultation pluridisciplinaire :**
 - Evaluation des malformations uro-génitales : bandelette réactive et évaluation du rapport albumine/créatinine sur la 1ère urine du matin ;
 - Évaluation orthopédique et bilan de l'hypotonie ;
 - Évaluation avec un neuropédiatre pour un bilan psychomoteur, et pour les autres symptômes (épilepsie, ataxie, TSA) ;
 - Examen de l'audition et ophtalmologique ;
 - Bilan cardiaque en fonction du contexte ;
 - Évaluation psychologique et comportementale ;
 - Mise en place des aides sociales si nécessaire ;
 - Proposition ETP.

5.4.3 Passage à l'âge adulte

- Consultation au sein du CRMR et organisation de la transition de soins enfants-adultes ;
- Orientation médico-éducative, professionnelle ;
- Orientation pour le suivi cardiologique si cardiomyopathie ;
- Orientation pour le suivi en neurologie si épilepsie ou ataxie ;
- Orientation pour le suivi psychologique ;
- Suivi en pédopsychiatrie pour les troubles du comportement.

5.4.4 Suivi à l'âge adulte

- **Tous les ans ou tous les 2 à 3 ans en fonction de l'évolution :**
 - Poids / taille / IMC ;
 - TA, bandelette réactive et évaluation du rapport albumine/créatinine sur la 1^{ère} urine du matin ;
 - Examen ophtalmologique ;
 - Suivi cardiologique si besoin ;
 - Suivi neurologique en cas d'épilepsie et d'ataxie ;
 - Bilans sensoriels ;
 - Bilan squelettique (extension des coudes) ;
 - Examen dentaire.
- **Tous les 3 ans : consultation dans un CRMR :**
 - Évaluation cardiaque, rénale et du squelette en fonction des signes trouvés ;
 - Évaluation psychologique et comportementale ;
 - Évaluation avec le neurologue ;
 - Évaluation de la perte auditive et des troubles de la vision ;
 - Mise en place des aides sociales si nécessaire.

5.4.5 Examens complémentaires

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

- Échographie cardiaque ;
- Échographie rénale ;
- Scanner du petit bassin ;
- IRM cérébrale en cas de suspicion de malformation ;
- EEG en cas d'épilepsie ;
- Bilan biologique de la fonction rénale et des hormones ;
- Dosage des Hormones thyroïdiennes tous les 2 ans ;
- Bilan biologique de la fonction rénale et échographie selon symptômes associés ;
- PEA : l'audiométrie peut suffire en fonction du niveau d'atteinte.

5.4.6 Tableau récapitulatif de suivi

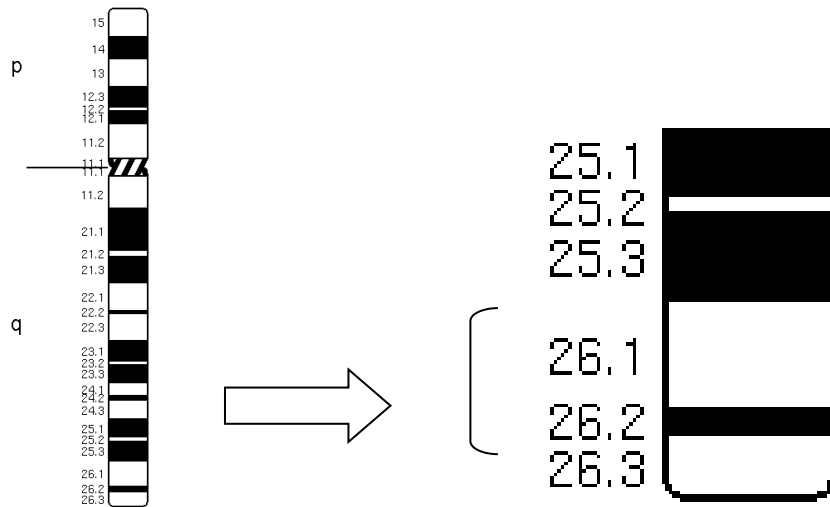
- Bilan morphologique et malformatif ;
- Bilan du retard de développement (acquisition) : consultation annuelle ;
- Surveillance du développement : courbe de suivi de croissance ;
- Prise en charge des malformations cardiaques, uro-génitales et du squelette en fonction des signes trouvés ;
- Troubles ophtalmiques en fonction des signes trouvés ;
- Bilan de l'hypotonie annuel ;
- Surveillance si cardiopathie ;
- Bilan et prise en charge neurologique et neuropédiatrique selon symptômes épilepsie, troubles du comportement.

5.4.7 Calendrier

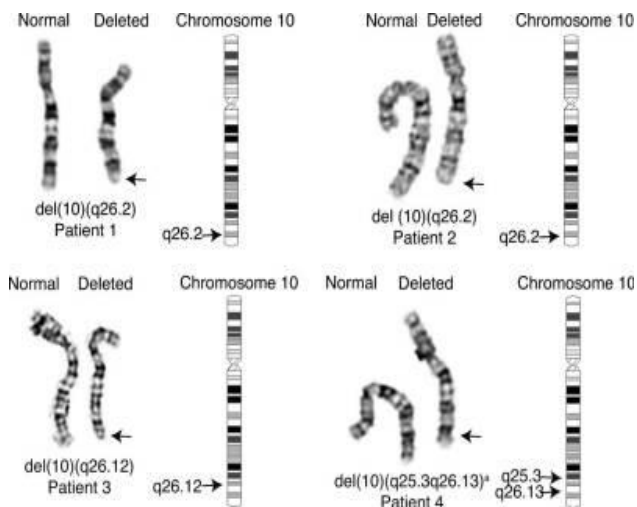
<u>Suivi médical :</u>	Au diagnostic	Suivi <18 ans	Suivi ≥ 18 ans
CONSULTATION DANS UN CENTRE DE REFERENCE OU DE COMPETENCE MALADIES RARES (Anomalies du Développement, Déficience Intellectuelle...)	+	+	+
Bilan général des malformations ; Bilan des fonctions : - rénales, cardiaque, squelettique, ophtalmologique, auditives et digestives et du développement (croissance et psycho-moteur) ; Bilan urinaire : - bandelette réactive et évaluation du rapport albumine/créatinine sur la 1ère urine du matin ; Dosage des hormones thyroïdiennes.		Tous les ans	Tous les 3 ans
BILAN GENETIQUE Confirmation	+	Conseil génétique des apparentés en fonction du remaniement observé	Conseil génétique des apparentés
Conseil génétique	+		+
CONSULTATION CARDIOLOGIQUE UROLOGIE	+	Si cardiopathie tous les ans Si anomalie uro-génitale tous les ans	Si nécessaire
CONSULTATION NEUROLOGIE	+	Tous les 6 mois puis plus espacées en fonction des symptômes	Si nécessaire
<u>Suivi non médical :</u> structure de la petite enfance, CAMSP (etc.). Le suivi n'est pas annuel et dépend de l'évolution. Il est continu au moins sur les 6 premières années avant une orientation de type IME par exemple ou autre.			
NEUROPSYCHOLOGIQUE Troubles du comportement	+	Tous les 6 mois	Tous les 3 ans ou plus rapproché en fonction des symptômes
AUTRES PRISES EN CHARGE DE REEDUCATION : kinésithérapeute, psychomotricien, ergothérapeute, suivi psychologique (etc.)	+	Toutes les semaines	+ Poursuivre les prises en charge en institut spécialisé
<u>Autres examens :</u>			
Scanner petit bassin	+	-	-
Scanner rénal	+	En fonction des signes	En fonction des signes
IRM cérébrale	Si épilepsie	Selon l'évolution	

Annexe 1. Iconographie

Chromosome 10

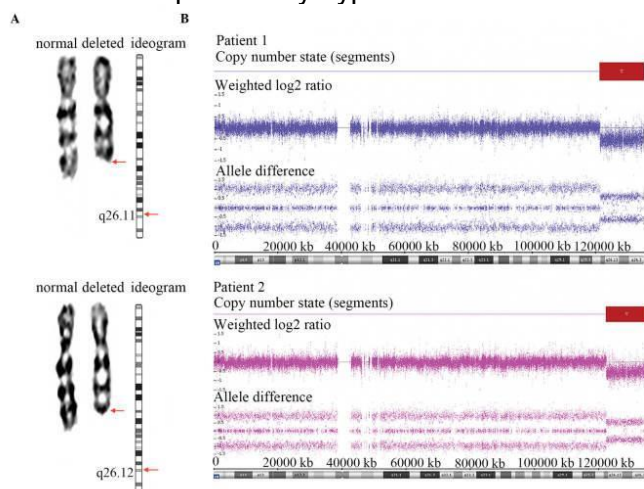


Délétions du chromosome 10 vues sur le caryotype



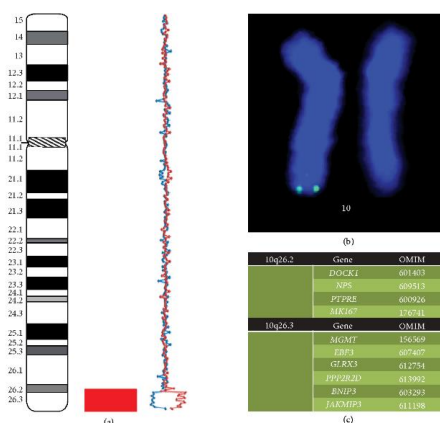
Délétions du chromosome 10 vues sur la technique d'ACPA, et contrôle en FISH.

- Etude par le caryotype et l'ACPA



S LIN et al 2016. Figure 1. Results of karyotyping and SNP array analysis in Patient 1 and Patient 2. (A) Karyograms and ideograms of chromosome 10 in Patient 1 and Patient 2. Arrows indicate the locations of breakpoints. The karyotypes of both patients were 46, XX, del(10)(q26). (B) The SNP array defined a deleted genomic region from 10q26 to 10qter in the two examined patients.

Etude par l'ACPA et contrôle par la technique de FISH



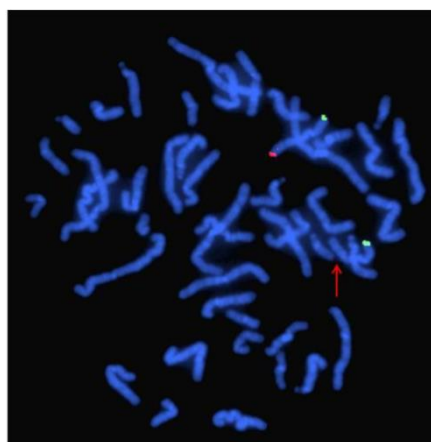
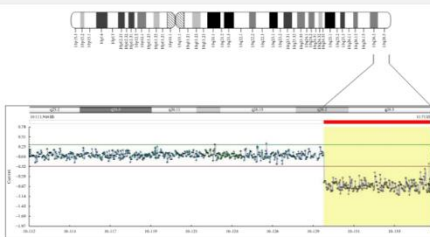
I Y Iourov et al.2014. Figure 1: Molecular cytogenetic (array CGH) findings in the index case: (a) array CGH demonstrating arr 10q26.2q26.3(128,190,760–133,998,503) × 1 (two alternative arrays Cy3/Cy5 (red line) and Cy5/Cy3 (blue line) are plotted on the graph); (b) FISH confirmation of subtelomeric 10q deletion; (c) OMIM genes (<http://www.omim.org>) located at the deleted chromosome 10 region.

Case Report

Mild Phenotype in a Patient with a *De Novo* 6.3 Mb Distal Deletion at 10q26.2q26.3

Figure 3

(a) Array-CGH analysis result demonstrating the 6.3 Mb distal deletion of chromosome 10 (q-arm) at chromosomal band 10q26.2 extending to band 10q26.3. (b) FISH analysis of the index patient's metaphases showing two signals of the 10p region and only one signal of the 10q region.



Tanteles et al. 2015. Figure 3: (a) Array-CGH analysis result demonstrating the 6.3 Mb distal deletion of chromosome 10 (q-arm) at chromosomal band 10q26.2 extending to band 10q26.3. (b) FISH analysis of the index patient's metaphases showing two signals of the 10p region and only one signal of the 10q region..

Synthèse des cas rapportés

S Lin et al. 2016

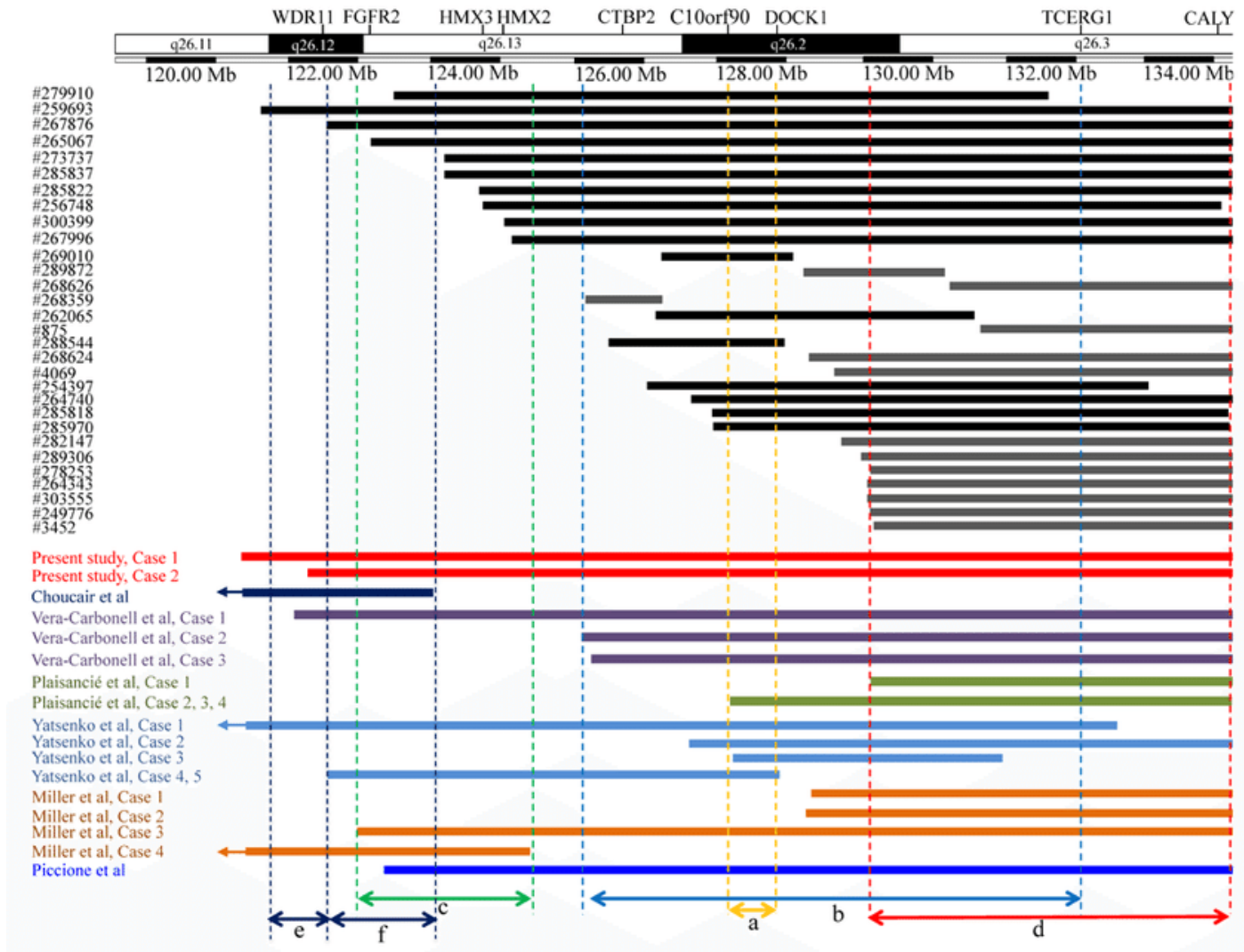
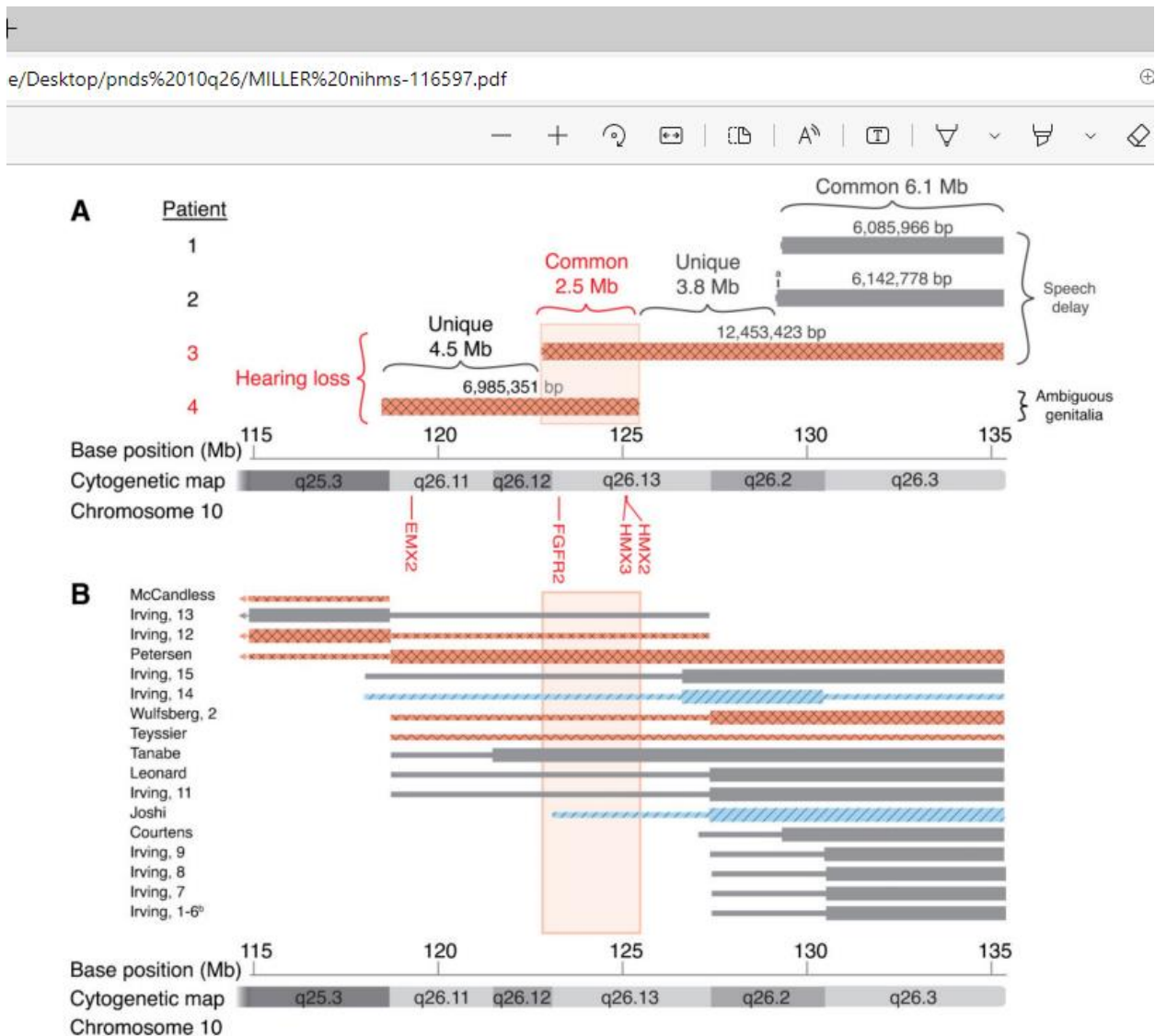
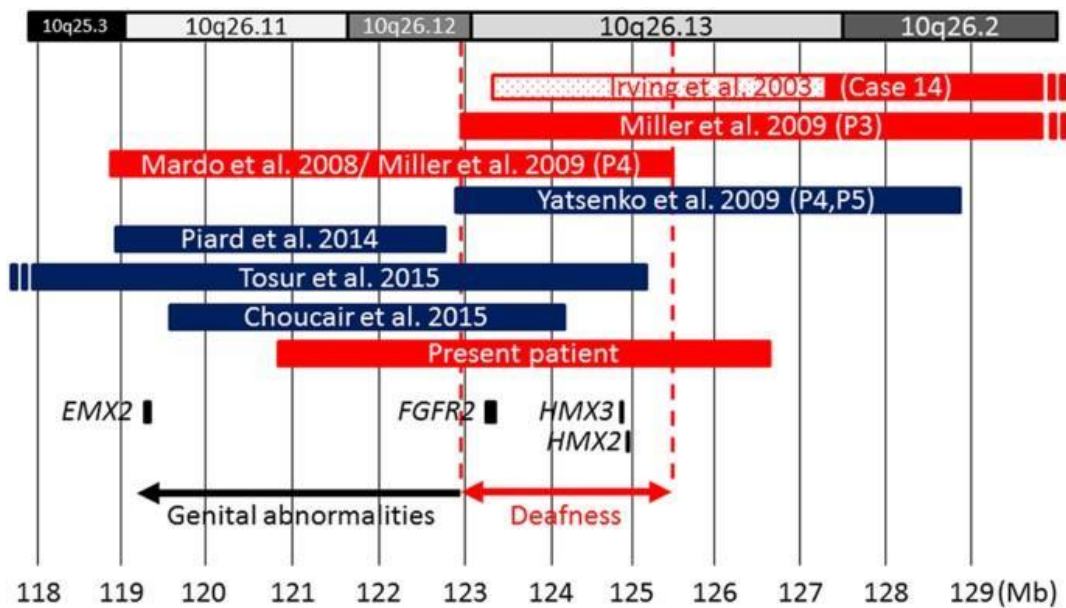


Figure 2. An overlapping map of 10q26 deletions in CMA-assessed patients described in the present study, prior studies and the DECIPHER database. (A) A schematic presentation of the 10q26 region with gene positions as specified by the University of California Santa Cruz Genome Browser. Double-headed arrows between dotted lines indicate different CRs; a=the CR proposed by Yatsenko et al (7) for common clinical features of 10q26 deletion syndrome; b=the CR proposed by Vera-Carbonell et al (10) for renal/urinary anomalies; c=the CR proposed by Miller et al (12) for inner ear malformation, vestibular dysfunction and hearing loss; d=the deleted region suggested by the current study as a region that may contribute to common clinical features of 10q26 deletion syndrome; e=the CR proposed by Choucair et al (13) for genital anomalies; and f=the CR proposed by Choucair et al (13) for common clinical features. (B) An overview of patients from the DECIPHER database with distal 10q26 deletions. Both black and gray vertical bars represent deleted regions; the black bars overlap with the CR proposed by Yatsenko et al (7), but the gray bars do not. Of 13 patients represented by gray vertical bars, 12 patients overlap with the deletion with a breakpoint at approximately 130.0 Mb instead of the CR proposed by Yatsenko et al (7). The majority of these 12 patients presented with common features of 10q26 deletion syndrome. (C) An overview of CMA-assessed patients with 10q26 deletions described in various reports. Only four cases, including cases 1, 2 and 4 described by Miller et al (12) and case 1 described by Plaisancié et al (14), exhibited common clinical features of 10q26 deletion syndrome and harbored the smallest terminal deletion with a breakpoint at approximately 130.0 Mb. CMA, chromosomal microarray analysis; CR, critical region; FGFR2, fibroblast growth factor receptor 2; CTBP2, C-terminal binding protein 2; DOCK1, dedicator of cytokinesis 1; TCERG1, transcription elongation regulator 1; CALY, calcyon neuron specific vesicular protein



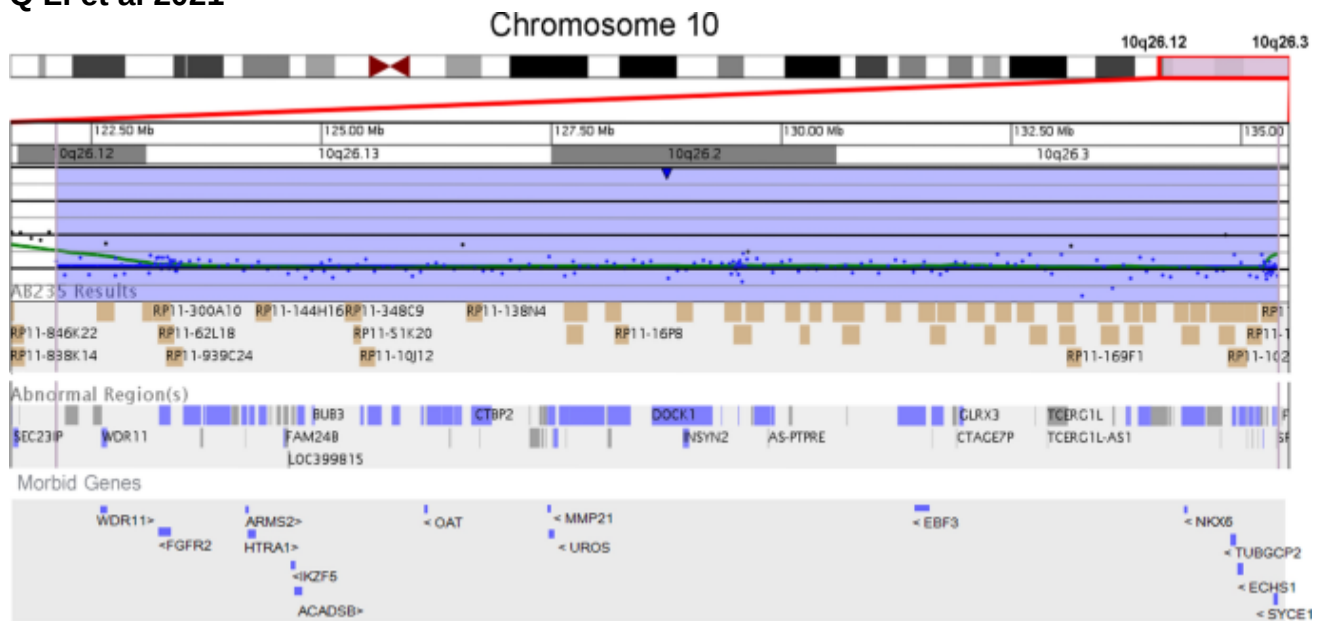
Miller et al. 2009 FIG. 3. Overview of 10q deletion patients and hearing loss. Deletions of 10q for each patient are plotted. Thick bars indicate the minimum deletion. Thin bars indicate the maximum deletion. Diagonal lines (in two of the cases) indicate conductive hearing loss; diamond patterns (in six of the cases) indicate sensorineural hearing loss; and solid gray (in the remaining cases) indicates no hearing loss. A: Positions of the four deletions presented in this paper. B: Patients from the literature that have a pure 10q deletion and report on status of hearing loss. The row labels refer to the first author of the relevant publication and the patient number therein. ^aThe deletion in Patient 2 is 57 kb larger than in Patient 1. ^bIrving, Patients 1-6 are familial patients and thus depicted together [Teyssier et al., 1992; Petersen et al., 1998; Leonard et al., 1999; Tanabe et al., 1999]. [Color figure can be viewed in the online issue, which is available at www.interscience.wiley.com.]

PNDS Délétion 10q26



Sangu N et al 2016, Figure 2. The genome map around the 10q26.1 region. Deletion regions of the present patient and previously reported patients are depicted by bars. Deletions in patients with and without inner ear abnormalities are shown in red and blue, respectively. Dots at the end of the bars indicate more expansion of the deletions. A reticulated region indicates an ambiguous region due to the results obtained by conventional karyotyping. The genes discussed in the text are indicated by black rectangles. Proposed critical regions are designated by arrows.

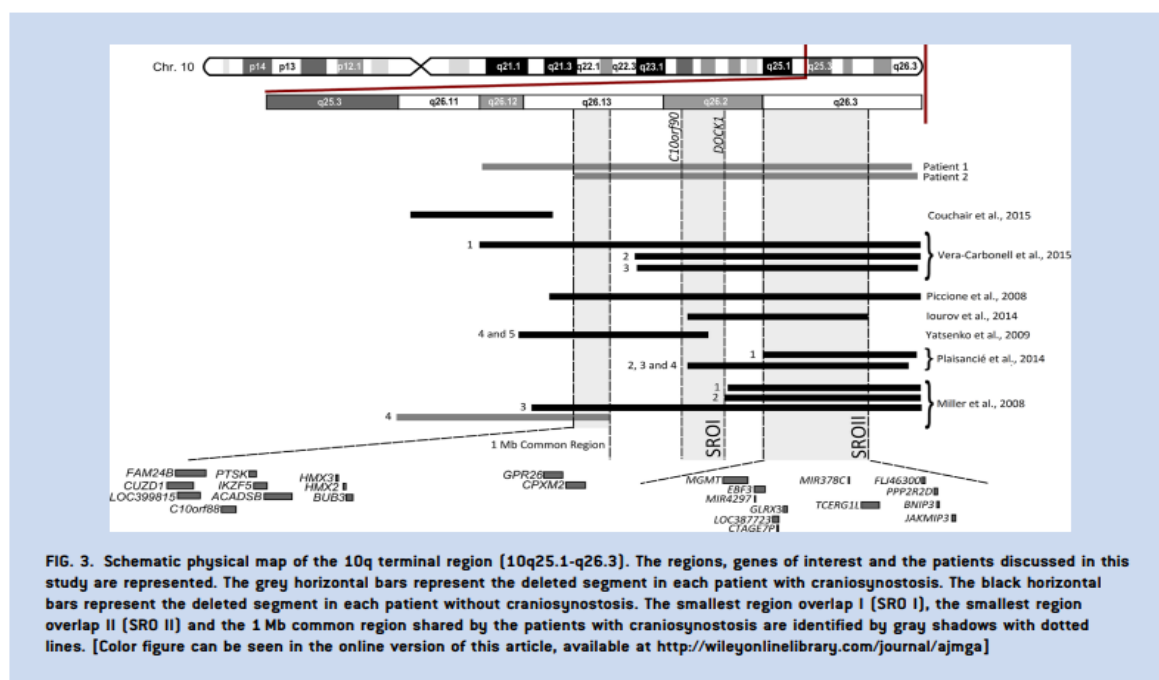
Q Li et al 2021



Chematic overview of the chromosome 10q26.12-q26.3 region according to UCSC genome browser

Table 2 Genes in the region of 10q26.12qter and the associated diseases

Genes	Location	OMIM	Description	DDG2P	%HI	pLI	Diseases
SYCE1	10:135367404–135382876	611486	Synaptonemal complex central element protein 1	NA	74.27	0.00	Premature ovarian failure, Spermatogenic failure
ECHS1	10:135175984–135187193	617817	Enoyl-CoA hydratase, short chain 1	Confirmed: Biallelic	61.36	0.00	Pachygyria, microcephaly, developmental delay, and dysmorphic facies, with or without seizures
TUBGCP2	10:135093135–135125841	618737	Tubulin gamma complex associated protein 2	Probable: Biallelic	45.69	0.00	NA
NKX6-2	10:134598297–134599556	605955	NK6 homeobox 2	Probable: Biallelic	53.68	0.03	Spastic ataxia 8, autosomal recessive, with hypomyelinating leukodystrophy
EBF3	10:131633547–131762105	607407	EBF transcription factor 3	Confirmed: Monoallelic	3.89	1.00	Hypotonia, ataxia, and delayed development syndrome
UROS	10:127477146–127511817	606938	Uroporphyrinogen III synthase	Confirmed: Biallelic	69.16	0.03	Porphyria, congenital erythropoietic
MMP21	10:127455022–127464390	608416	Matrix metalloproteinase 21	Confirmed: Biallelic	82.02	0.00	Visceral heterotaxy, 7, autosomal
OAT	10:126085872–126107545	613349	Ornithine aminotransferase	NA	31.64	0.00	Gyrate atrophy of choroid and retina with or without ornithinemia
ACADSB	10:124768495–124817827	600301	Acyl-CoA dehydrogenase short/branched chain	NA	65.42	0.00	NA
IKZF5	10:122990805–123008825	619130	IKAROS family zinc finger 5	NA	23.98	0.78	Thrombocytopenia
HTRA1	10:124221041–124274424	602194	HtrA serine peptidase 1	NA	19.96	0.00	Macular degeneration, age-related, neovascular type; Cerebral arteriopathy, with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, type 2
ARMS2	10:124214169–124216868	613778	Age-related maculopathy susceptibility 2	NA	97.47	0.00	Macular degeneration, age-related, 8
FGFR2	10:123237848–123357972	176943	Fibroblast growth factor receptor 2	Confirmed: Monoallelic	0.50	1.00	Antley-Bixler syndrome without genital anomalies or disordered steroidogenesis; Apert syndrome; Beare-Stevenson cutis gyrata syndrome; Bent bone dysplasia syndrome; Craniofacial-skeletal-dermatologic dysplasia; Scaphocephaly, maxillary retrusion, and mental retardation
WDR11	10:122610687–122669036	606417	WD repeat domain 11	Confirmed: Monoallelic	39.49	0.00	Hypogonadotropic hypogonadism with or without anosmia, cardiac anomaly and growth retardation



Référence résumé poster : E-P11.001.C, ESHG 2021

H.THORN⁽¹⁾; S.ODENT⁽²⁾⁽³⁾; M.FRADIN⁽²⁾; J.LEVY⁽⁴⁾⁽⁵⁾; A-C.TABET⁽⁴⁾⁽⁶⁾; J.THENEVON⁽⁷⁾⁽⁸⁾; C. LE CAIGNEC⁽⁹⁾; E. SCHAEFER⁽¹⁰⁾; T.FREBOURG⁽¹¹⁾; C.SCHLUTH-BOLARD⁽¹²⁾⁽¹³⁾; M.PLUTINO⁽¹⁴⁾; S.EL CHEHADEH⁽¹⁰⁾; A.PHILIPPE⁽¹⁰⁾; S.SCHNEIDER⁽¹⁵⁾; N.CALMELS⁽¹⁵⁾; A.SCHALK⁽¹⁵⁾; A.GOLDENBERG⁽¹¹⁾; A-M.GUEROT⁽¹¹⁾; N.LE MEUR⁽¹⁶⁾; K. CASSINARI⁽¹⁶⁾; L.RUAUD⁽⁴⁾⁽⁵⁾; M.RACHID⁽¹⁷⁾; L.JANUEL⁽¹⁸⁾; M-N.BONNET-DUPEYRON⁽¹²⁾⁽¹⁹⁾; M. CARNEIRO⁽²⁰⁾; J.PLAISANCIE⁽²¹⁾; E.BIETH⁽²¹⁾; V.IVASHCHENKO⁽²¹⁾; C.COUTTON⁽²²⁾⁽²³⁾; R.HARBUZ⁽²²⁾; K.DIETERICH^(24,25); G.NADEAU⁽²⁶⁾; C.POIRSIER⁽¹⁾; M.SPODENKIEWICZ⁽¹⁾; E.LANDAIS⁽²⁷⁾; M.DOCO-FENZY⁽¹⁾⁽²⁷⁾⁽²⁸⁾

(1) Département de Génétique, CHU de Reims, Reims, France

(2) Service de Génétique, CHU de Rennes, Rennes, France

(3) UMR 6290 Université de Rennes

(4) Département de Génétique, APHP Nord, Hôpital Robert Debré, 75019 Paris, France

(5) Université de Paris, UMR 1141 NEURODIDEROT, INSERM, 75019 Paris, France

(6) Département de neurosciences, Unité GHFC, Institut Pasteur, Paris

(7) Department of Genetics and Reproduction, Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble, Grenoble, France

(8) CNRS UMR 5309, INSERM, U1209, Institute of Advanced Biosciences, Université Grenoble-Alpes CHU Grenoble, Grenoble, France

(9) Laboratoire de Cytogénétique, CHU de Toulouse, Toulouse, France

(10) Service de Génétique Médicale, Institut de génétique médicale d'Alsace (IGMA), Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France

(11) Service de Génétique Médicale, CHU de ROUEN, Rouen, France

(12) Service de Génétique, Centre de Biologie et de Pathologie Est, Hospices Civils de Lyon, Bron, France

(13) Institut Neuromyogène, Equipe Métabolisme énergétique et développement neuronal, CNRS UMR 5310, INSERM U1217, Université Lyon 1, Lyon, France

(14) Service de Génétique Médicale, Hôpital de l'Archet II, CHU Nice, Nice, France

(15) Laboratoires de Diagnostic Génétique, Unité de Cytogénétique Chromosomique et Moléculaire, Institut de génétique médicale d'Alsace (IGMA), Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France

(16) Laboratoire de Cytogénétique, Service de Génétique Médicale, CHU de Rouen, Rouen, France

(17) Laboratoire de Cytogénétique, Département de Génétique, APHP Nord, Hôpital Robert Debré, 75019 Paris, France

(18) Service de Génétique, Centre de Biologie et de Pathologie Est, Hospices Civils de Lyon, Bron, France

(19) Service de Cytogénétique, Centre Hospitalier de Valence, Valence, France

(20) Service de Neuropédiatrie, Hôpital Femme Mère Enfant, Hospices Civils de Lyon, Bron, France

(21) Département de Génétique Médicale, CHU de Toulouse, Toulouse, France

(22) CHU Grenoble Alpes, UM de Génétique Chromosomique, Grenoble, France

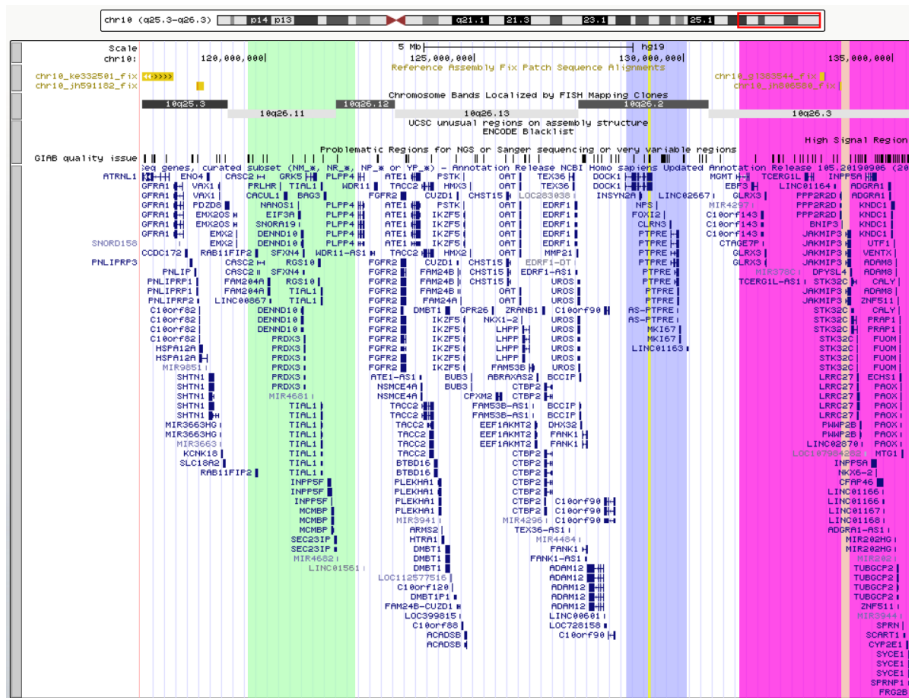
(23) Biosciences, Team Genetics Epigenetics and Therapies of Infertility, Grenoble, France (24) CHU Grenoble Alpes, UM de Génétique Clinique

(25) INSERM U1216 Grenoble Institut des Neurosciences, Cellular Myology and Pathology, Grenoble, France

(26) Laboratoire de Génétique Chromosomique, Centre Hospitalier Métropole Savoie, Chambéry, France

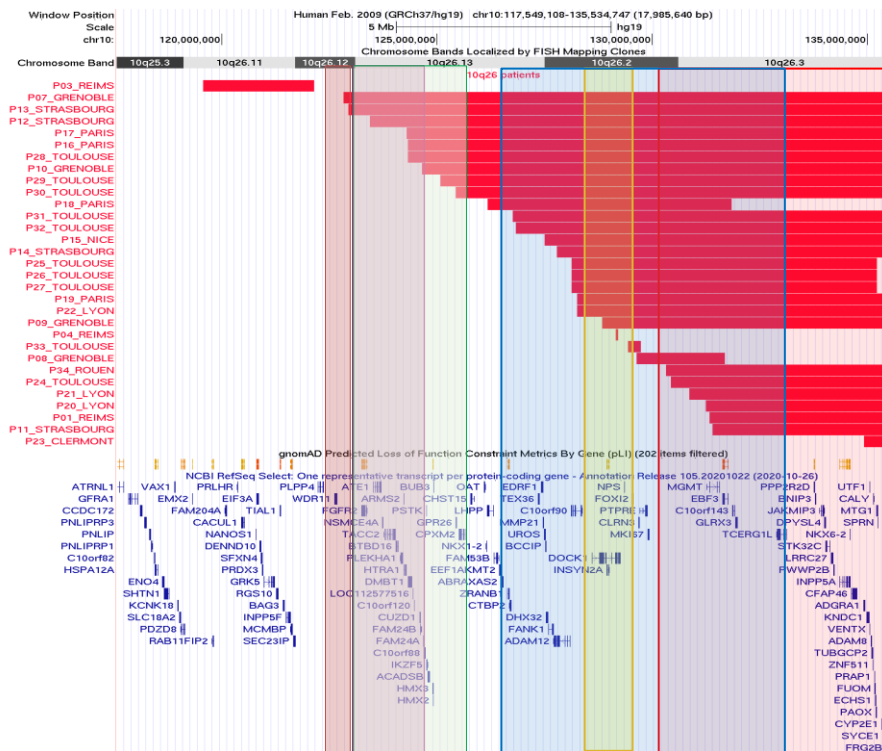
(27) Laboratoire de Cytogénétique et Génétique Moléculaire, CHU REIMS, Reims, France (28) EA381 SFR CAP Santé Reims

Growth parameter and Facial Dysmorphism						Literature
	(>8MB) (10q26.1- 10q26.3)	10q26.2- 10q26.3	10q26.1	10q26.2	10q26.3	
Short stature	10/15	0	1	2/3	2/4	12/20
Severe short stature	6/15	0	0	0	1/4	
Facial dysmorphism	15/15	4/5	1	2/2	5/5	19/20
Facial asymetry	0	0	0	2/2	1/5	8/16
Craniosynostosis	2/10	0	0	0	1/5	1/4
Microcephaly	5/10	1/5	1	2/2	1/5	6/18
Triangular shape face	6/9	2/5	1	2/2	3/5	7/14
Tall forehead	4/9	3/5	1	2/2	1/5	11/15
Ear anomalies	9/12	1/5	1	2/2	2/5	8/21
Large and prominent nose	5/12	1/5	0	1/2	3/5	17/21
Thin upper lips	5/12	2/5	0	2/2	2/5	13/19
Hypertelorism	5/12	2/5	0	1/2	3/5	4/22
Strabismus	10/16	4/5	1	1	2/6	13/16
Other	Hyperopia	0	2	0		
	Astigmatism	0	2			4
	Myopia		2			4
	Amblyopia	1				
	Alternating esotropia	1				
	Retrognathia	3			1	4/7
	Synophris	1			1	2
Ogival palate	1		Heterochromia		High palate	Ogival palate



Genes of interest according to literature

- FGFR2, NSMCE4A (Growth delay), ATE1 (Cardiac anomalies), TACC2, BTBD16*
- WDR11*
- DOCK1, C10orf90, NPS, INSNY2*
- DOCK1, EBF3, CTBP2, DAT, NKX1-2, LHPP*
- EBF3*
- FGFR2, HMX2, HMX3*



Annexe 2. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Pr Martine Doco-Fenzy et le Dr Céline Poirsier, Centre de référence/compétence de du CHU de Reims.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

- Pr Martine DOCO-FENZY, Génétique, CHU de Reims, responsable CRMR AnDDI-Rares ;
- Dr Céline POIRSIER, Génétique, CHU de Reims, CRMR AnDDI-Rares ;
- Mr Hugo THORN, Interne en Génétique, CHU de Reims ;
- P^r Nathalie BEDNARECK, Neuro-Pédiatrie, CHU de Reims, CRMR AnDDI-Rares ;
- Pr Marie-Laurence POLI-MEROL, Chirurgie Pédiatrique, CHU de Reims, CRMR AnDDI-Rares
- Dr Pierre-François SOUCHON, Endocrino-Pédiatre, CHU Reims
- Pr Bruno LEHEUP Endocrinologie Pédiatrique, CHRU de Nancy, Professeur émérite de l'Université de Lorraine rattaché au centre de référence CLAD Est du CHRU de Nancy.

Groupe de travail multidisciplinaire

- Dr Anne Sophie LECOMPTE, Médecin Généraliste, CHU de Nantes ;
- Pr David GENEVIEVE, Généticien, CRMR AnDDI-Rares, CHU de Montpellier ;
- Pr Anne-catherine ROLLAND, Pédiopsychiatre, CHU de Reims ;
- Dr Sabine SIGAUDY, Généticienne, CRMR AnDDI-Rares, La Timone, Marseille ;
- Dr Elise SCHAEFER, Généticienne, CRMR AnDDI-Rares, CHU de Strasbourg ;
- Pr Laurence FAIVRE, Généticienne, CRMR AnDDI-Rares, CHU de Dijon ;
- Dr Klaus DIETERICH, Généticien, CRMR arthrogrypose, CHU de Grenoble ;
- Dr Ahmad AKHAVI, Cardio-pédiatre, CHU de Reims ;
- Mme MARCHETTI, Association Valentin-APAC ;
- Dr Laetitia LAMBERT, Neuropédiatre, Généticienne, CHRU de Nancy ;
- Dr Sylvie JAILLARD, Cytogénéticienne, CHRU de Rennes.

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS sur le syndrome de la délétion 10q26 ont rempli une déclaration d'intérêt disponible sur le site internet du centre de la filière AnDDI-Rares (<http://www.anddi-rares.org/>).

Annexe 3. 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](http://anddi-
rares.org/annuaire/centres-de-reference-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 Decoulx, 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 Aline VINCENT-DEVULDER, 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
- 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-Abymes, 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

● **Association de patients**

VALENTIN A.P.A.C.

Association de Porteurs d'Anomalies Chromosomiques

52, la Butte Églantine - 95610 ÉRAGNY SUR OISE

Tél. : 01 30 37 90 97 - contact@valentin-apac.org

Site : valentin-apac.org

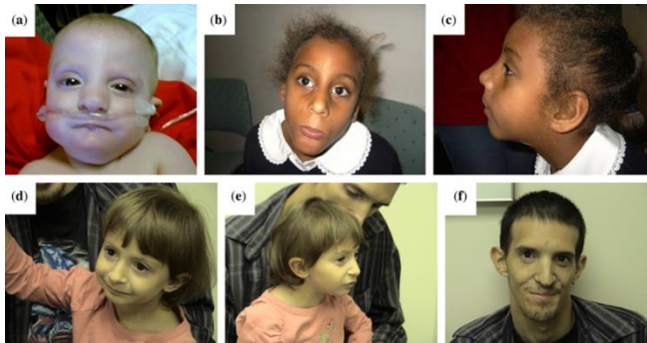
Annexe 4. Conduite à tenir en vue du diagnostic biologique/génétique

- **Suspicion diagnostique :**

- Orientation en consultation vers un centre de référence labélisé « anomalies du développement et syndromes malformatifs », une consultation de génétique et une consultation en neuropédiatrie ;
- Demande de la technique d'ACPA/ CGH-array ou FISH ciblée pour le syndrome de la délétion 10q26 ;
- Si confirmation orientation vers une consultation adaptée pour organiser la prise en charge (CAMSP, IME, etc.) ;
- La famille doit être ensuite revue en génétique pour le conseil génétique et éventuellement de diagnostic prénatal en cas de grossesse.

Annexe 5. Photographies et carte urgence

- Photographies



Yatsenko SA et al., Clin Genet. 2009



Li Q, Sun C, Guo J, Zhai W, Zhang L. Terminal 10q26.12 deletion is associated with neonatal asymmetric crying facies syndrome: a case report and literature review. Mol Cytogenet. 2021 Jul 13;14(1):36. doi: 10.1186/s13039-021-00554-1.

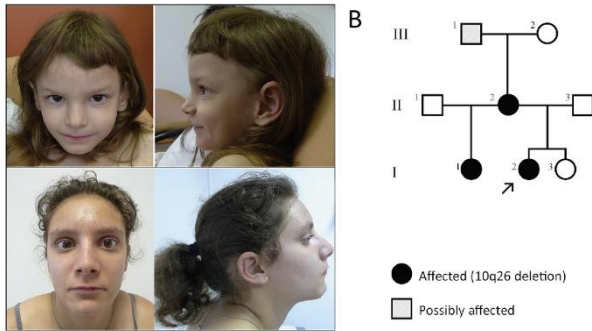


Faria C et al 2015



Sarri C et al., Am. J. Med. Genet. 2011

PNDS Délétion 10q26



Plaisancié et al 2014 : Exemple de famille avec une délétion 10q26

• Carte urgence



CARTE D'URGENCE

En raison d'une **délétion 10q26**

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

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

La carte renseigne :

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

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

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

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

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

Personnes à prévenir en priorité

Mme/M. : Tél. :

Mme/M. : Tél. :

Médecin traitant : Tél. :

Centre de suivi : Tél. :

Spécialiste référent : Tél. :



orphanet



En raison d'une **délétion 10q26**

Nom : Date de naissance :

Prénom : / /

! Informations 1^{er} urgences : Épilepsie, asthme, RGO, troubles du comportement, scoliose. Atteintes cardiaques, rénales, syndrome de Raynaud.

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

MODE D'EMPLOI POUR PLASTIFIER ET DÉTACHER VOTRE CARTE



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



Découpez le papier protecteur du film adhésif transparent.



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

INFORMATIONS SPÉCIFIQUES AU PATIENT		MOYEN DE COMMUNICATION	
Gastrostomie :	☐ OUI ☐ NON	Compréhension : ☐ Bonne ☐ Moyenne ☐ Faible	
RGD :	☐ OUI ☐ NON	Expression : ☐ Bonne ☐ Moyenne ☐ Faible ☐ Absente	
Constipation :	☐ OUI ☐ NON	☐ Troubles de l'articulation ☐ Français ☐ Langue des signes ☐ Autre	
Hypotonie :	☐ OUI ☐ NON	Troubles sensoriels : ☐ Visuels ☐ Auditifs	
Asthme :	☐ OUI ☐ NON		
Epilepsie :	☐ OUI ☐ NON		
Syndrome de Raynaud :	☐ OUI ☐ NON		
Atteintes d'organes : ☐ Cardiaques ☐ Rénales ☐ OGE		Informations 119 agresseur : Galopik, adresse, 1022 troubles du comportement, troubles	
Atteintes orthopédiques : ☐ Scoliose ☐ Hyperlaxité ☐ Hernie		Atteintes cardiaques, rénales, syndrome de Raynaud.	
Troubles du comportement : ☐ Du spectre autistique			
☐ Autres :			
		INFORMATIONS DIVERSES	
		Seuil élevé de la douleur : ☐ NON ☐ OUI	
		Allergies : ☐ NON ☐ OUI, lesquelles :	
		Traitements médicamenteux :	
		Pour en savoir plus : Numéro Orpha 96148 Mise à jour le / /	

Références bibliographiques

Revue générale et Syndrome de la del10q26

Courstens, W., Wuyts, W., Rooms, L., Pera, S. B., Wauters, J. A subterminal deletion of the long arm of chromosome 10: a clinical report and review. *Am. J. Med. Genet.* 140A: 402-409, 2006.

Irving, M., Hanson, H., Turnpenny, P., Brewer, C., Ogilvie, C. M., Davies, A., Berg, J. Deletion of the distal long arm of chromosome 10q; is there a characteristic phenotype? A report of 15 de novo and familial cases. *Am. J. Med. Genet.* 123A: 153-163, 2003.

Lewandowski, R. C., Jr., Kukulich, M. K., Sears, J. W., Mankinen, C. B. Partial deletion 10q. *Hum. Genet.* 42: 339-343, 1978.

Lin S, Zhou Y, Fang Q, Wu J, Zhang Z, Ji Y, Luo Y. Chromosome 10q26 deletion syndrome: Two new cases and a review of the literature. *Mol Med Rep.* 2016 Dec;14(6):5134-5140. doi: 10.3892/mmr.2016.5864. Epub 2016 Oct 19. PMID: 27779662; PMCID: PMC5355737.

Mehta, L., Duckett, D. P., Young, I. D. Behaviour disorder in monosomy 10qter. *J. Med. Genet.* 24: 185-186, 1987.

Piccione M, Antona V, Piro E, Cavani S, Malacarne M, Pierluigi M, Corsello G. 10qter deletion: a new case. *Am J Med Genet A.* 2008 Sep 15;146A(18):2435-8. doi: 10.1002/ajmg.a.32467. PMID: 18698621.

Shapiro, S. D., Hansen, K. L., Pasztor, L. M., DiLiberti, J. H., Jorgenson, R. J., Young, R. S., Moore, C. M. Deletions of the long arm of chromosome 10. *Am. J. Med. Genet.* 20: 181-196, 1985.

Tanabe, S., Akiba, T., Katoh, M., Satoh, T. Terminal deletion of chromosome 10q: clinical features and literature review. *Pediatr. Int.* 41: 565-567, 1999.

Wulfsberg, E. A., Weaver, R. P., Cunniff, C. M., Jones, M. C., Jones, K. L. Chromosome 10qter deletion syndrome: a review and report of three new cases. *Am. J. Med. Genet.* 32: 364-367, 1989.

Syndrome de la del10q26 : symptômes

Chang YT, Chou IC, Wang CH, Chin ZN, Kuo HT, Lin CC, Tsai CH, Tsai FJ. Chromosome 10q deletion del (10)(q26.1q26.3) is associated with cataract. *Pediatr Neonatol.* 2013 Apr;54(2):132-6.

Laudier B, Laudier B, Epiais T, Pâris A, Menuet A, Briault S, Ozsancak C, Perche O. Molecular and clinical analyses with neuropsychological assessment of a case of del(10)(q26.2qter) without intellectual disability: Genomic and transcriptomic combined approach and review of the literature. *Am J Med Genet A.* 2016 Jul;170(7):1806-12. doi: 10.1002/ajmg.a.37677. Epub 2016 Apr 26. PMID: 27113058.

Li Q, Sun C, Guo J, Zhai W, Zhang L. Terminal 10q26.12 deletion is associated with neonatal asymmetric crying facies syndrome: a case report and literature review. *Mol Cytogenet.* 2021 Jul 13;14(1):36. doi: 10.1186/s13039-021-00554-1. PMID: 34256807; PMCID: PMC8278754.

Plaisancié J, Bouneau L, Cances C, Garnier C, Benesteau J, Leonard S, Bourrouillou G, Calvas P, Vigouroux A, Julia S, Bieth E. Distal 10q monosomy: new evidence for a neurobehavioral condition? *Eur J Med Genet.* 2014 Jan;57(1):47-53. doi: 10.1016/j.ejmg.2013.11.002. Epub 2013 Nov 23. PMID: 24275544.

Schrander-Stumpel, C., Fryns, J. P., Hamers, G. The partial monosomy 10q syndrome: report on two patients and review of the developmental data. *J. Ment. Defic. Res.* 35: 259-267, 1991.

Faria AC, Rabbi-Bortolini E, Rebouças MRGO, de S Thiago Pereira ALA, Frasson MGT, Atique R, Lourenço NCV, Rosenberg C, Kobayashi GS, Passos-Bueno MR, Errera FIV. Craniosynostosis in 10q26 deletion patients: A consequence of brain underdevelopment or altered suture biology? *Am J Med Genet A.* 2016 Feb;170A(2):403-409. doi: 10.1002/ajmg.a.37448. Epub 2015 Nov 14. PMID: 26566760.

Lacaria M, Srour M, Michaud JL, Doja A, Miller E, Schwartzentruber J, Goldsmith C, Majewski J; FORGE Canada Consortium, Boycott KM. Expansion of the clinical phenotype of the distal 10q26.3 deletion syndrome to include ataxia and hyperemia of the hands and feet. *Am J Med Genet A.* 2017 Jun;173(6):1611-1619. doi: 10.1002/ajmg.a.38231. Epub 2017 Apr 21. PMID: 28432728.

Tanteles GA, Nikolaou E, Christou Y, Alexandrou A, Evangelidou P, Christophidou-Anastasiadou V, Sismani C, Papacostas SS. Mild Phenotype in a Patient with a De Novo 6.3 Mb Distal Deletion at 10q26.2q26.3. *Case Rep Genet.* 2015;2015:242891. doi: 10.1155/2015/242891. Epub 2015 Jul 29. PMID: 26294985; PMCID: PMC4532806.

Regions critiques et symptômes spécifiques

Choucrair N, Abou Ghoch J, Fawaz A, Mégarbané A, Chouery E. 10q26.1 Microdeletion: Redefining the critical regions for microcephaly and genital anomalies. *Am J Med Genet A.* 2015 Nov;167A(11):2707-13. doi: 10.1002/ajmg.a.37211. Epub 2015 Jun 26. PMID: 26114870.

Lukusa T, Fryns JP. Pure distal monosomy 10q26 in a patient displaying clinical features of Prader-Willi syndrome during infancy and distinct behavioural phenotype in adolescence. *Genet Couns.* 2000;11(2):119-26. PMID: 10893663.

Vera-Carbonell A, López-González V, Bafalliu JA, Ballesta-Martínez MJ, Fernández A, Guillén-Navarro E, López-Expósito I. Clinical comparison of 10q26 overlapping deletions: delineating the critical region for urogenital anomalies. *Am J Med Genet A*. 2015 Apr;167A(4):786-90. doi: 10.1002/ajmg.a.36949. Epub 2015 Feb 5. PMID: 25655674.

Cartographie et gene candidats

Cherik F, Lepage M, Remerand G, Francannet C, Delabaere A, Salaun G, Pebrel-Richard C, Gouas L, Vago P, Tchirkov A, Goumy C. Further refining the critical region of 10q26 microdeletion syndrome: A possible involvement of INSYN2 and NPS in the cognitive phenotype. *Eur J Med Genet*. 2021 Sep;64(9):104287. doi: 10.1016/j.ejmg.2021.104287. Epub 2021 Jul 9. PMID: 34252586.

Iourov IY, Vorsanova SG, Kurinnaia OS, Yurov YB. An interstitial deletion at 10q26.2q26.3. *Case Rep Genet*. 2014;2014:505832. doi: 10.1155/2014/505832.

Lopes F, Soares G, Gonçalves-Rocha M, Pinto-Basto J, Maciel P. Whole Gene Deletion of EBF3 Supporting Haploinsufficiency of This Gene as a Mechanism of Neurodevelopmental Disease. *Front Genet*. 2017 Oct 9;8:143. doi:

Miller, N. D., Nance, M. A., Wohler, E. S., Hoover-Fong, J. E., Lisi, E., Thomas, G. H., Pevsner, J. Molecular (SNP) analyses of overlapping hemizygous deletions of 10q25.3 to 10qter in four patients: evidence for HMX2 and HMX3 as candidate genes in hearing and vestibular function. *Am. J. Med. Genet*. 149A: 669-680, 2009.

Nishi E, Uehara T, Yanagi K, Hasegawa Y, Ueda K, Kaname T, Yamamoto T, Kosaki K, Okamoto N. Clinical spectrum of individuals with de novo EBF3 variants or deletions. *Am J Med Genet A*. 2021 Oct;185(10):2913-2921. doi: 10.1002/ajmg.a.62369. Epub 2021 May 29. PMID: 34050706.

Sangu N, Noriko & Okamoto, Nobuhiko & Yamamoto, Keiko & Ondo, Yumiko & Nishikawa, Masanori & Yamamoto, Toshiyuki. (2016). A de novo microdeletion in a patient with inner ear abnormalities suggests that the 10q26.13 region contains the responsible gene. *Human Genome Variation*. 3. 16008. 10.1038/hgv.2016.8.

Yatsenko, S. A., Kruer, M. C., Bader, P. I., Corzo, D., Schuette, J., Keegan, C. E., Nowakowska, B., Peacock, S., Cai, W. W., Peiffer, D. A., Gunderson, K. L., Ou, Z., Chinault, A. C., Cheung, S. W. Identification of critical regions for clinical features of distal 10q deletion syndrome. *Clin. Genet*. 76: 54-62, 2009.

Diagnostic antenatal

Yang JF, Roohipourmoallai R, Straughn PE, Sherwood MB, Agarwal-Sinha S, Zori RT, Iyer SSR. Bilateral anterior segment dysgenesis and persistent fetal vasculature associated with terminal 10q26 deletion. *J AAPOS*. 2021 Oct;25(5):309-311. doi:

10.1016/j.jaapos.2021.05.014. Epub 2021 Sep 25. PMID: 34582953.

Développement génital

Faure Conter C, Brindusa Gorduz D, Mure P.Y, Pracros J.P, Mouriquand P, Bouvattier C, Siffroi J.P, Ploton I, Gay C.L, Cools M, Dijoud F. Atypie du développement génital et risque tumoral : synthèse de la réunion scientifique du 25 mai 2018 organisée par le « Centre de référence des maladies rares du développement génital du fœtus à l'adulte », *Bull Cancer* 2019; 106: 461–467

OMIM:<https://www.omim.org/entry/609625?search=del%2010q26&highlight=10q26%20del>

Unique:<https://studylibfr.com/doc/2476822/d%C3%A9l%C3%A9tions-10q25-et-10q26---unique-the-rare-chromosome>

<https://medlineplus.gov/genetics/condition/10q26-deletion-syndrome/>

Faure Conter C, Atypie du développement génital et risque tumoral : synthèse de la réunion scientifique du 25 mai 2018 organisée par le « Centre de référence des maladies rares du développement génital du fœtus à l'adulte » *Bull Cancer* 2019; 106: 461–467. www.em-consulte.com/revue/bulcan. www.sciencedirect.com

La bibliographie plus étoffée est disponible dans l'argumentaire.