



Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Syndrome de Wiedemann-Steiner (WSS)

Centre de Référence Maladies Rares « Anomalies du développement et syndromes malformatifs avec ou sans Déficience Intellectuelle de causes Rares »

Site constitutif Strasbourg & Amiens

Filières AnDDI-Rares & DéfiScience

Texte du PNDS

Novembre 2022

Coordonnateurs : Dr Elise SCHAEFER et Dr Gilles MORIN

Sommaire

Liste des abréviations	4
Synthèse à destination du médecin traitant	7
1 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins	10
2 Diagnostic du WSS	11
2.1 Introduction	11
2.2 Circonstances de découverte	12
2.2.1 Dans la période anténatale	12
2.2.2 Dans la période périnatale	13
2.2.3 Dans l'enfance et l'adolescence	13
2.2.4 A l'âge adulte	13
2.3 Confirmation diagnostique	14
2.3.1 Moyens diagnostiques	14
2.3.2 Interprétation des résultats	14
2.4 Annonce diagnostique	15
2.5 Diagnostics différentiels	16
3 Signes cliniques et prise en charge	16
3.1 Signes morphologiques (cf annexe 5)	16
3.1.1 Morphologie faciale	16
3.1.2 Anomalie des extrémités	16
3.1.3 Hypertrichose	16
3.2 Signes neurologiques	17
3.2.1 Neurodéveloppement	17
3.2.1.1 Hypotonie et retard moteur	17
3.2.1.2 Langage et communication	17
3.2.1.3 Troubles cognitifs	17
3.2.1.4 Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH)	18
3.2.1.5 Troubles du spectre de l'autisme (TSA)	18
3.2.1.6 Prise en charge des troubles du neurodéveloppement	18
3.2.2 Troubles du comportement	20
3.2.2.1 Description du phénotype comportemental	20
3.2.2.2 Prise en charge des troubles comportementaux	20
3.2.2.3 Troubles du sommeil	21
3.2.3 Épilepsie	21
3.2.3.1 Description phénotypique de l'épilepsie	21
3.2.3.2 Prise en charge de l'épilepsie	22
3.2.4 Malformations du système nerveux central	22
3.2.4.1 Malformations cérébrales	22
3.2.4.2 Malformations rachidiennes	22
3.2.4.3 Prise en charge	23
3.3 Croissance staturo-pondérale et atteinte endocrinologique	23
3.3.1.1 Croissance staturo-pondérale	23
3.3.1.2 Prise en charge du retard de croissance	23
3.3.1.3 Puberté	24
3.3.1.4 Autres atteintes endocriniennes	24
3.4 Signes digestifs	24
3.4.1 Difficultés alimentaires	24
3.4.2 Reflux gastro-œsophagien (RGO)	25

3.4.3	Constipation	25
3.5	Troubles sensoriels	25
3.5.1	Signes ophtalmologiques	25
3.5.2	Audition et ORL	26
3.6	Signes orthopédiques	26
3.7	Signes dentaires	27
3.8	Anomalies rénales et génito-urinaires	27
3.9	Malformations cardiaques	28
3.10	Déficit immunitaire	28
3.11	Oncologie	28
4	Aspects génétiques	29
4.1	Variations pathogènes du gène <i>KMT2A</i>	29
4.1.1	Corrélations génotype-phénotype	30
4.1.2	Variants de <i>KMT2A</i> et phénotype non-WSS	30
4.2	Conseil génétique et diagnostic prénatal	30
5	Évaluation initiale et suivi de la maladie	31
5.1	Objectifs	31
5.2	Professionnels impliqués	31
5.3	Évaluation initiale de la sévérité et des comorbidités associées	32
5.4	Suivi des patients	34
5.5	Éducation thérapeutique	36
6	Parcours de vie et accompagnement	37
6.1	Allocations/MDPH	37
6.2	Organisation du parcours	37
6.2.1	Enfance et adolescence	37
6.2.2	A l'âge adulte	38
6.2.3	La transition enfant – adulte	38
6.3	Places des associations et autres acteurs	38
6.4	Les filières, réseaux de santé centres de référence et autres organismes	39
	Annexe 1. Liste des participants	40
	Annexe 2. Coordonnées du (des) centre(s) de référence, de compétence	42
	Annexe 3. Filières de santé maladies rares	47
	Annexe 4. Particularités morphologiques du syndrome de wiedemann-steiner (d'après sheppard et al., 2021)	49
	Annexe 5. Profil de méthylation de kmt2a des patients wss (d'après foroutan et al., 2021)	54
	Annexe 6. Carte urgence	56
	Références bibliographiques	58

Liste des abréviations

AAH	Allocation Adulte Handicapé
ABA	Analyse Comportementale Appliquée
ACMG	American College of medical Genetics
ACPA	Analyse Chromosomique sur Puce à ADN
ADN	Acide Désoxyribo-Nucléique
ARN	Acide Ribo-Nucléique
ADOS	Echelle d’Observation pour le Diagnostic de l’Autisme
ADI-R	Entretien pour le Diagnostic de l’Autisme
AEEH	Allocation d’Education de l’Enfant handicapé
AESH	Accompagnant des Élèves en Situation de Handicap (anciennement Auxiliaire de Vie Scolaire)
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
BAV	bloc auriculo-ventriculaire
CAA	Communication Alternative et Améliorée
CAMSP	Centre d’Action Médico-Sociale Précoce
CCMR	Centre de Compétence Maladies Rares
CIA	communication interauriculaire
CIV	Communication interventriculaire
CMI	Carte Mobilité Inclusion
CMP	Centre Médico-Psychologique
CMPP	Centre Médico-Psycho-Pédagogique
CRA	Centre Ressource Autisme
CRMR	Centre de Référence Maladies Rares
CXXC	Cystéine – Acide Aminé – Acide Aminé – Cystéine
DDD	Deciphering Developmental Disorders
DECIPHER	DatabasE of genomiC variation and Phenotype in Humans using Ensembl Resources
DI	Déficience Intellectuelle
DS	Déviation Standard
EA	Entreprise Adaptée
ECG	Electrocardiogramme

EDAP	Equipe de Diagnostic de l'Autisme de Proximité
EDTA	Acide EthylèneDiamineTétracétique
EEG	Électroencéphalogramme
ESAT	Établissement et Service d'Aide par le Travail (anciennement Centre d'Action par le Travail)
FAM	Foyer d'Accueil Médicalisé
FAS	Foyer d'Accueil Spécialisé
H3K4	Histone H3 Lysine 4
HAS	Haute Autorité de Santé
IME	Institut Médico-Éducatif
IMP	Institut Médico-Pédagogique
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
KMT2A	Lysine N-méthyltransférase 2A
MAS	Maison d'Accueil Spécialisée
MIM	Mendelian Inheritance in Man
MLL	Myeloid/lymphoid or mixed Lineage Leukemia
MDPH	Maison Départementale des Personnes Handicapées
MPR	Médecine Physique et de Réadaptation
NFS	Numération Formule Sanguine
OGE	Organes Génitaux Externes
ORL	Oto-Rhino-Laryngologie
PAI	Projet d'Accueil Individualisé
PAP	Plan d'Accompagnement Personnalisé
PCH	Prestation de Compensation du Handicap
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PPRE	Programme Personnalisé de Réussite Educative
PPS	Projet Personnel de Scolarisation
RCIU	Retard de Croissance Intra-Utérin
RGO	Reflux Gastro-Oesophagien
RQTH	Reconnaissance de la Qualité de Travailleur Handicapé
SAMSAH	Service d'Accompagnement Médico-Social pour Adultes Handicapés
SAVS	Service d'Accompagnement à la Vie Sociale
SCARED	Screen for Child Anxiety-Related Emotional Disorders

SESSAD	Service d'Education Spécialisée et de Soins A Domicile
TAD	Domaine d'Activation de la Transcription
TDAH	Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité
TSA	Troubles du Spectre de l'Autisme
ULIS	Unités Localisées pour l'Inclusion Scolaire
UNAPEI	Union nationale des Associations de Parents, de personnes handicapées mentales et de leurs amis
WSS	Syndrome de Wiedemann-Steiner

Synthèse à destination du médecin traitant

Résumé sur le syndrome de Wiedemann-Steiner (WSS)

Le WSS est un syndrome rare lié à des anomalies du gène *KMT2A*. Le WSS touche indifféremment les filles et les garçons. Il se caractérise par l'association d'un trouble du neurodéveloppement de sévérité variable, à des particularités morphologiques, une hypertrichose et un retard de croissance. D'autres signes peuvent être associés : neurologiques (microcéphalie, troubles du comportement, épilepsie), gastroentérologiques (difficultés alimentaires, constipation, reflux gastro-œsophagien), ophtalmologiques (ptosis, troubles de la réfraction, strabisme), squelettiques (bloc vertébral cervical), dentaires (avance d'éruption dentaire).

Diagnostic

Le diagnostic peut être évoqué cliniquement devant l'association d'un retard de développement moteur ou cognitif à des signes évocateurs tels que des particularités morphologiques faciales, une pilosité excessive (notamment au niveau des coudes) et/ou un retard de croissance. Cependant, en raison des diagnostics différentiels, le diagnostic clinique doit impérativement être confirmé par la mise en évidence d'un variant pathogène du gène *KMT2A*.

Prise en charge

Il n'existe pas de traitement curatif spécifique pour le WSS. Toutefois, la prise en charge médicale et paramédicale multidisciplinaire est primordiale. Celle-ci sera adaptée à chaque patient, fondée sur des interventions précoces, globales et coordonnées. Les interventions proposées associent en général psychomotricité, kinésithérapie, orthophonie, ergothérapie, soutien psychologique. Ces interventions globales visent à favoriser le développement neurologique de l'enfant puis de l'adulte, ainsi que l'acquisition de comportements adaptés dans plusieurs domaines (sensoriel, moteur, communication et langage, interactions sociales, émotions et comportements).

Une prise en charge médicale multidisciplinaire est nécessaire à tous les âges de la vie avec recours, selon les besoins des patients, à différents spécialistes.

La surveillance est principalement axée sur le développement psychomoteur et la recherche de comorbidités : troubles du comportement invalidants, épilepsie, anomalie de la croissance staturo-pondérale, signes gastro-entérologiques (difficultés alimentaires, reflux gastro-œsophagien (RGO)),

constipation, occlusion), atteintes ophtalmologiques et dépistage d'une anomalie cardiaque, rénale ou squelettique (fusion vertébrale C1-C2).

Conseil génétique

Chez les patients atteints d'un WSS, le variant causal survient habituellement de façon accidentelle (*de novo*), ce qui signifie que les parents n'en sont pas porteurs. Ainsi, pour les parents d'un enfant atteint de WSS, la probabilité de donner naissance à un second enfant atteint de cette maladie est faible, estimé à environ 1% (lié à un risque de mosaïque germinale). Un diagnostic prénatal peut être proposé aux couples ayant déjà un enfant atteint de WSS, même dans ce cas de faible risque de récurrence.

Certains patients atteints de WSS peuvent eux-mêmes avoir des enfants. Dans ce cas, leur probabilité d'avoir un enfant atteint est de 50% (transmission autosomique dominante), quel que soit le sexe de l'enfant à naître. Ainsi, un diagnostic prénatal ou préimplantatoire peut être proposé si le couple le souhaite.

Rôle du médecin traitant

- Orienter le patient en cas de suspicion diagnostique vers un service de génétique clinique, idéalement au sein d'un Centre de Référence ou de Compétence Anomalies du développement et Syndromes Malformatifs ou Déficiences Intellectuelles de causes rares, pour établir et confirmer le diagnostic ;
- Veiller à ce que le suivi du patient soit effectué par une équipe multidisciplinaire connaissant les spécificités du WSS et selon les recommandations du PNDS ;
- Assurer la surveillance des complications de la maladie en coordination avec les équipes référentes ;
- Assurer le suivi habituellement recommandé chez tous les patients (enfants ou adultes) : croissance staturo-pondérale, vaccinations, dépistages systématiques, prise en charge des affections intercurrentes, etc. ;
- Soutenir la famille au moment de l'annonce diagnostique et accompagnement dans leurs démarches administratives auprès de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie (CPAM) (demande d'Allocation Longue Durée (ALD)) et de la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH) notamment.

Information et contacts utiles

- Site de la Filière de santé AnDDI-Rares : <http://www.anddi-rares.org> ;
- Site de la Filière de santé DéfiScience : <http://www.defiscience.org/> ;
- Site Orphanet : <https://www.orpha.net> ;
- Fédération française d'associations de représentation et de défense des intérêts des personnes handicapées mentales et de leurs familles UNAPEI : <http://www.unapei.org/> ;
- Fondation maladies rares : 96, rue Didot 75014 Paris, Tél. : 01.58.14.22.81, Site internet : <http://www.fondation-maladiesrares.org> ;
 - Forum Maladies Rares Info Services : <https://forums.maladiesraresinfo.org/> ;
- Alliance Maladies Rares : <https://alliance-maladies-rares.org/> ;
- WSS Foundation : www.wssfoundation.org. ;
- Réseaux sociaux : Groupes Facebook :
 - Syndrome Wiedemann-Steiner France ;
 - « Wiedemann-Steiner Syndrome Parent Support Group » : accessible uniquement aux personnes présentant un WSS et à leurs familles ;
 - « Wiedemann-Steiner Syndrome : Info for Families, friends and Professionals » : accessible aux familles et aux professionnels concernés par le suivi de patients présentant un WSS.

1 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'expliquer aux professionnels concernés les modalités actuelles et optimales de la prise en charge diagnostique et thérapeutique et le parcours de soins d'un patient atteint de WSS. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de cette maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés. Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste, notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

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

Ce travail s'appuie sur de nombreuses publications internationales originales, des revues, des études cliniques et des recommandations déjà publiées. En l'absence de preuves dans la littérature (il existe en effet peu d'études avec un haut niveau de preuves) permettant d'aboutir à des conclusions scientifiquement fondées, nous avons, dans certains cas, proposé d'adopter des attitudes consensuelles reposant sur l'expérience des membres du réseau des centres de référence et de compétence mais également sur des avis d'experts. De même, le suivi et le rythme de surveillance des patients ont été établis en fonction des avis d'experts.

Ce travail répond aux questions suivantes :

- Quels signes cliniques permettent d'évoquer le diagnostic de WSS ?
- Comment confirmer le diagnostic ?

- Quels sont les principaux diagnostics différentiels ?
- Quels sont les signes associés et comment les prendre en charge ?
- Quel conseil génétique donner aux parents ?
- Comment accompagner les patients et leurs familles ?

2 Diagnostic du WSS

2.1 Introduction

Le WSS est une maladie rare associant des caractéristiques morphologiques, cognitives et des anomalies malformatives. Ce syndrome est lié à des anomalies du gène *KMT2A*, localisé en 11q23.3, survenant le plus souvent *de novo*. Le WSS touche indifféremment les deux sexes, quelle que soit leur origine ethnique.

Le WSS a été décrit pour la première fois en 1989 par le Docteur Wiedemann chez un patient présentant un retard de croissance pré et postnatal, un retard du neuro-développement et des variations morphologiques faciales. En 2000, le Docteur Steiner a rapporté le cas d'une patiente présentant un phénotype similaire avec un retard de croissance pré et postnatal, un retard du neuro-développement, des variations morphologiques faciales et une hypertrichose localisée au niveau des membres supérieurs et inférieurs.

En 2012, le Docteur Jones a identifié des variants pathogènes intragéniques par séquençage d'exome, dans le gène *MLL/KMT2A* chez 5 patients présentant une hypertrichose des coudes associée à un retard de croissance, une déficience intellectuelle et des variations morphologiques faciales évoquant un syndrome de Wiedemann-Steiner. Le gène *KMT2A* code pour une protéine se liant à l'ADN et méthylant l'histone H3 lysine 4 (H3K4), ayant pour conséquence de modifier l'architecture de la chromatine et de réguler l'expression des gènes *HOX* et *WNT*.

Par la suite, de nombreux patients WSS avec des variants pathogènes du gène *KMT2A* ont été rapportés dans la littérature permettant de confirmer les signes cardinaux de ce syndrome : le retard de croissance, le plus souvent de début anténatal, le retard de développement global avec déficience intellectuelle de sévérité variable et inconstante, des particularités morphologiques évocatrices comprenant notamment un hypertélorisme, des fentes palpébrales étroites, des sourcils fins, un long philtrum, une lèvre supérieure fine, et une hypertrichose, principalement des coudes. Ces descriptions ont également permis de mieux définir le spectre phénotypique avec des signes cliniques

fréquemment retrouvés tels que les difficultés alimentaires parfois très marquées (RGO, constipation, prise alimentaire insuffisante), les anomalies squelettiques avec notamment la fusion de vertèbres cervicales (particulièrement C1-C2), la présence d'une fossette sacrée, les anomalies ophtalmologiques avec un ptosis, les troubles du comportement, l'épilepsie, et les anomalies dentaires à type d'éruption dentaire précoce.

La prévalence du WSS n'a pas précisément été établie. Toutefois, l'étude de cohortes de patients atteints de DI et dont l'étude génétique a été réalisée par des approches non ciblées (panels de gènes de DI, exome ou génome), a permis d'estimer que le WSS était un des principaux diagnostics de forme monogénique de trouble du neuro-développement. Pour exemple, l'étude du DDD (Deciphering Developmental Disorders) en 2017 le classait comme le 3^{ème} gène le plus fréquemment muté dans une cohorte de plus de 1000 patients avec déficience intellectuelle. A ce jour, plus de 300 patients ont été rapportés dans la littérature internationale.

La prévalence des signes cliniques cités est tirée d'une revue exhaustive de la littérature réalisée pour la rédaction de ce PNDS.

2.2 Circonstances de découverte

2.2.1 Dans la période anténatale

La grossesse est le plus souvent sans particularité, même si des malformations cardiaques, cérébrales ou rénales peuvent parfois être détectées à l'échographie anténatale. Un retard de croissance intra-utérin (RCIU), le plus souvent diagnostiqué au 3^{ème} trimestre de la grossesse, a été observé dans 27,3% (54/198) des grossesses.

En l'absence d'antécédent familial de WSS, aucun de ces signes pris isolément ou même de façon associée, n'est spécifique du WSS et ne permet donc d'évoquer ni de rechercher précisément ce syndrome au cours de la grossesse. Toutefois, il est possible que le diagnostic soit posé en cas d'analyse génétique anténatale motivée par la présence de signes d'appels échographiques cités ci-dessus. L'analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA) a peu de chance de mener au diagnostic, aucune large délétion de *KMT2A* n'ayant été rapportée à notre connaissance chez des patients atteints de WSS, que ce soit en anténatal ou en post-natal. Le séquençage à haut débit de spectre large (grand panel de gènes, exome, génome) peut en revanche mener au diagnostic.

Le diagnostic pourra plus facilement être évoqué si un des deux parents est lui-même atteint de WSS. Il peut même être envisagé que le diagnostic soit porté chez un des parents lors d'une consultation de

généétique motivée par la présence de signes échographiques chez le fœtus, mais cela n'a pas encore été rapporté dans la littérature internationale.

2.2.2 Dans la période périnatale

À la naissance, une partie des patients présente une hypotrophie (27,3% ; 54/198) ou au moins des paramètres de naissance inférieurs à ceux de la fratrie. Une hypotonie axiale est présente chez deux tiers des enfants (65% ; 173/266). Il peut aussi exister des troubles digestifs, principalement des difficultés alimentaires (66,1% ; 195/295), qui peuvent nécessiter une assistance nutritionnelle par sonde nasogastrique ou gastrostomie (28,4% ; 63/222), un RGO (30,8% ; 32/104), une constipation (59,3% ; 127/214).

Certains enfants peuvent également présenter des malformations qui vont être soit visibles à l'examen clinique néonatal soit recherchées dans le cadre d'un bilan malformatif systématique. La fréquence des malformations est difficile à estimer, les patients de la littérature n'ayant pas tous fait l'objet des mêmes investigations.

Plus rarement, il peut être constaté une morphologie crânio-faciale évocatrice.

2.2.3 Dans l'enfance et l'adolescence

Dans la première année de vie, les symptômes amenant à consulter peuvent être une hypotonie persistante, un retard psychomoteur, un retard de croissance, des difficultés alimentaires, des malformations squelettiques, cardiaques ou rénales, des éléments morphologiques particuliers.

Plus tard, c'est souvent le retard des acquisitions psychomotrices puis la présence d'un trouble des apprentissages ou d'une déficience intellectuelle qui motivent la recherche d'un syndrome génétique. Les variations morphologiques caractéristiques du WSS deviennent souvent plus évocatrices avec les années. De façon identique, une hypertrichose apparaît le plus souvent dans l'enfance, particulièrement développée au niveau des coudes, mais pouvant aussi toucher le dos et les membres inférieurs. Ces signes cliniques et d'autres tels que le retard de croissance (qui peut apparaître dans les premières années de vie), la découverte d'anomalies sensorielles ou de malformations, peuvent également être des éléments conduisant à évoquer le diagnostic.

2.2.4 A l'âge adulte

Le diagnostic est parfois posé à l'âge l'adulte car le WSS est un diagnostic de description récente ou en l'absence de consultation spécialisée antérieure. Parfois, le diagnostic peut être posé chez un adulte, à la suite du diagnostic chez son enfant.

2.3 Confirmation diagnostique

Lorsque le diagnostic de WSS est suspecté cliniquement, il est nécessaire de le confirmer par l'identification d'une anomalie moléculaire du gène *KMT2A* car il existe d'autres syndromes avec des symptômes proches du WSS (cf paragraphe diagnostics différentiels, section 2.5).

2.3.1 Moyens diagnostiques

Un prélèvement sanguin sur un tube EDTA sera réalisé chez le patient, permettant une extraction d'ADN. A partir de cet ADN, plusieurs types d'examens génétiques, principalement de biologie moléculaire, pourront mener au diagnostic :

- i) Le séquençage ciblé du gène *KMT2A* en cas de suspicion diagnostique, de moins en moins utilisé car coûteux, chronophage et ne permettant pas simultanément d'analyser les gènes impliqués dans les diagnostics différentiels du WSS.
- ii) Le séquençage haut débit d'un panel de gènes comprenant *KMT2A*.
- iii) Le séquençage d'exome ou de génome, qui par nature contient *KMT2A*. Ce type d'analyse permettra d'aboutir au diagnostic même s'il n'a pas été évoqué cliniquement.

Nous citons de principe également l'analyse chromosomique sur puce à ADN qui permet uniquement de rechercher une délétion emportant *KMT2A*. Néanmoins les algorithmes associés aux explorations pangénomiques par génome, et à une moindre mesure exome, permettront plus aisément de détecter les remaniements structuraux impliquant *KMT2A*, mais également les délétions/duplications intra-géniques dont la taille peut être inférieure au seuil de résolution de l'analyse chromosomique sur puce à ADN.

Enfin, le caryotype, réalisé à partir d'un prélèvement sur tube hépariné, permettrait de détecter un remaniement chromosomique impliquant le locus 11q23.3, notamment une translocation. Là-aussi, ce moyen diagnostique est plus théorique que réel car il n'a jamais été décrit comme efficient pour mener au diagnostic de WSS.

Le choix des examens réalisés repose sur l'expertise du prescripteur et la disponibilité locale des outils.

2.3.2 Interprétation des résultats

Dans tous les cas, la pathogénicité d'un variant identifié devra faire l'objet d'une discussion entre le biologiste moléculaire et le clinicien prescripteur avant de rendre le résultat au patient et à sa famille. Dans certains cas, des variants de signification indéterminée seront identifiés et nécessiteront des

investigations complémentaires. Ainsi, il peut être demandé de rechercher le variant chez les apparentés (étude de ségrégation familiale) pour déterminer le caractère hérité ou *de novo* de ce variant. Des variants intra-géniques avec des potentielles implications délétères sur l'épissage de *KMT2A* peuvent nécessiter une analyse de l'ARN messager pour en étudier les conséquences (sur un prélèvement sanguin ou une biopsie cutanée). Enfin, la protéine KMT2A régulant la méthylation d'autres gènes, l'impact d'un variant peut être analysé par l'étude de la méthylation de l'ADN génomique que l'on comparera au profil de méthylation spécifique (épisignature) établi pour les variants pathogènes de *KMT2A* (Foroutan *et al.*, 2022) (cf annexe 4). L'objectif de ces investigations complémentaires est de permettre de reclasser un variant de signification indéterminée en « probablement pathogène » ou « probablement bénin » selon les critères de l'ACMG (American College of Medical Genetics).

Le plus souvent, les patients ayant une présentation clinique évocatrice de WSS ont leur diagnostic confirmé par l'analyse moléculaire avec la mise en évidence d'un variant pathogène du gène *KMT2A*.

2.4 Annonce diagnostique

L'annonce du diagnostic doit être faite lors d'une consultation dédiée, en présence des deux parents si le patient est mineur, dans un environnement préservé, en prenant suffisamment de temps et sans devancer les questionnements. Elle est faite par le médecin qui a prescrit l'analyse génétique, si possible en présence d'un généticien s'il n'en est pas le prescripteur. L'annonce se fait en général en plusieurs temps, au rythme des questions du patient ou des parents.

Les consultations pour l'annonce diagnostique comportent :

- L'explication du diagnostic et des différents résultats biologiques ou paracliniques ;
- L'information sur la maladie, les signes et les complications associés ;
- L'information sur la nécessité d'un suivi régulier, d'une prise en charge multidisciplinaire et leur planification ;
- L'explication concernant la prise en charge envisagée pour leur enfant ;
- L'explication du mode de transmission, du risque pour les futures grossesses du couple et/ou pour le patient lui-même ;
- La transmission à la famille des sources de données disponibles (idéalement les coordonnées d'une ou des associations de patients lorsqu'elles existeront) ou d'autres structures ressources.

A l'issue de l'annonce, une consultation avec un psychologue doit être proposée.

2.5 Diagnostics différentiels

Plusieurs syndromes peuvent avoir une présentation clinique proche de celle du WSS et doivent être considérés en cas d'absence d'anomalie moléculaire du gène *KMT2A*. Il s'agit notamment des syndromes de Coffin-Siris (MIM #135900), Kabuki (MIM #147920), Rubinstein-Taybi (MIM #180849), Cornelia de Lange (MIM #122470), Pierpont (MIM #602342), Noonan (MIM #163950), Dubowitz (MIM #223370) ou encore Suleiman-El-Hattab (MIM #618950). Cette liste n'est pas exhaustive et d'autres pathologies génétiques du neurodéveloppement peuvent aussi ressembler au WSS.

3 Signes cliniques et prise en charge

3.1 Signes morphologiques (cf annexe 5)

3.1.1 Morphologie faciale

La morphologie du visage dans le WSS se caractérise par un hypertélorisme (75,7% ; 212/280), des fentes palpébrales étroites (76,1% ; 207/272), souvent obliques en bas et en dehors (62,1% ; 133/214), parfois associées à un épicanthus (45,5% ; 20/44) ou un ptosis (35,4% ; 74/209). Les sourcils sont souvent épais (76,7% ; 168/219) et les cils longs (79,1% ; 159/201). Le nez est bulbeux (76,6% ; 164/214), avec une racine large (78% ; 206/264). Le philtrum est souvent long, la lèvre supérieure fine (66,5% ; 187/281) et il peut être signalé un microrétrognathisme (66,7% ; 32/48). Les oreilles peuvent être bas implantées (41,8% ; 79/189) et de petite taille.

3.1.2 Anomalie des extrémités

Au niveau des mains, il peut être noté des doigts effilés (37,4% ; 65/174), une brachydactylie (54,7% ; 52/95), une clinodactylie des V^{èmes} doigts (55,9% ; 57/102) ou une syndactylie (15,5% ; 22/142). Certains patients sont décrits avec une persistance des fœtal pads (coussinets fœtaux) au niveau de l'extrémité des doigts.

Des anomalies des pieds, essentiellement des hallux larges (17/19), sont également rapportées.

3.1.3 Hypertrichose

Une hypertrichose est souvent présente (79,7% ; 173/217). Sa localisation est variable : elle peut être généralisée ou ne concerner qu'une partie du corps, principalement le dos (66,2% ; 186/281), les coudes (58,7% ; 179/305) ou les membres inférieurs (49,4% ; 134/271). Au niveau du visage,

l'hypertrichose peut se manifester par des sourcils épais (76,7% ; 168/219), de longs cils (79,1% ; 159/201) et des cheveux épais. Cette hypertrichose n'est pas en lien avec une anomalie endocrinienne. Il faut noter que l'hypertrichose des coudes, initialement décrite comme caractéristique du WSS, est loin d'être constante (58,7% ; 179/305), ce qui ne permet pas d'éliminer l'hypothèse d'un WSS lorsqu'elle manque.

L'hypertrichose peut être source d'un certain préjudice esthétique. Sa prise en charge n'est pas décrite dans la littérature. Il semble néanmoins possible d'avoir recours au rasage, à l'épilation ou encore au laser en cas de besoin.

3.2 Signes neurologiques

3.2.1 Neurodéveloppement

3.2.1.1 Hypotonie et retard moteur

Le retard des acquisitions motrices est présent chez 98% (295/301) des enfants. Les patients ont un décalage de toutes les acquisitions de motricité globale avec une station assise acquise en moyenne à 10 mois (variant de 6 à 36 mois) et une marche indépendante en moyenne à 24 mois (variant entre 11 et 60 mois). Peu de patients n'acquièrent pas la marche (6%).

Pour les patients ayant pu bénéficier d'une évaluation du niveau d'autonomie et d'adaptation, les résultats sont très hétérogènes (Durand *et al.*, 2022).

3.2.1.2 Langage et communication

Les patients WSS présentent habituellement un retard de langage (72%). Les capacités d'expression verbale peuvent cependant être très variables d'un patient à l'autre. L'âge médian aux premiers mots est de 18 mois, mais avec des écarts importants (8 mois à 60 mois). Certains patients vont avoir un langage dans les normes (38%) ; d'autres auront un langage simplifié (35%), parfois limité à des phrases courtes ou des associations de mots (23%) ; enfin, quelques patients ont un langage verbal absent ou limité à quelques mots (4%). Le niveau de langage est souvent corrélé au degré d'efficacité intellectuelle.

3.2.1.3 Troubles cognitifs

Les capacités cognitives sont très variables d'un patient à l'autre. Certains patients ont une intelligence dans les normes (2,8% ; 8/286). Mais la plupart des patients présentent une déficience intellectuelle (97,2% ; 278/286), le plus souvent légère (42,5% ; 65/153) ou modérée (42,5%,

65/153), plutôt que sévère (12,4% ; 19/153) ou profonde (2,6% ; 4/153). Ces chiffres doivent être pris avec prudence car parmi les patients rapportés, très peu ont bénéficié d'évaluations psychométriques précises. Plusieurs patients adultes ont été rapportés dans la littérature et leur degré d'autonomie est très variable d'un individu à l'autre, souvent en relation avec leur niveau d'efficacité intellectuelle.

3.2.1.4 Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH)

Une instabilité psychomotrice est fréquemment mentionnée (28% ; 60/214), souvent en lien avec l'anxiété. Cette agitation peut être paroxystique ou plus rarement permanente. Récemment, une étude spécifique du phénotype comportemental réalisée chez 21 patients (à l'aide de l'échelle de Conners pour l'exploration du TDAH) a permis de mettre en évidence un TDAH chez 38% d'entre eux.

3.2.1.5 Troubles du spectre de l'autisme (TSA)

Les troubles des interactions sociales et de la communication sont fréquemment observés chez les patients avec un WSS (19% ; 37/195) et leur fréquence est probablement sous-évaluée car peu de patients ont été évalués à l'aide d'outils diagnostiques standardisés comme l'ADOS-2 et ADI-R. Toutefois, des traits autistiques sont rapportés chez environ un tiers des patients avec notamment des comportements répétitifs et des stéréotypies. Une étude récente a évalué de manière spécifique le TSA dans une cohorte de 21 patients WSS et rapporte un diagnostic de TSA chez 24% d'entre eux. Par conséquent, des observations comportementales minutieuses et des évaluations du fonctionnement social spécifique à l'autisme sont justifiées pour juger si les déficits en matière de compétences de communication sociale et de modèles comportementaux sont plus importants que ce qui est attendu pour le niveau de développement cognitif de la personne atteinte de WSS et mettre en place une prise en charge adaptée. Dans les cas les plus complexes, en particulier en cas de suspicion de troubles du neurodéveloppement intriqués (DI et TSA, TSA et TDAH, etc.), une évaluation spécifique de niveau 3 peut-être nécessaire soit auprès de structure comme les plateformes dédiées au TSA ou les Centres Ressources Autisme (CRA).

3.2.1.6 Prise en charge des troubles du neurodéveloppement

L'approche pour la prise en charge des troubles du neurodéveloppement doit être globale et pluridisciplinaire : médicale, sociale, éducative et rééducative.

Un bilan complet avec des professionnels de santé est à préconiser comprenant en fonction de l'âge : bilan orthophonique, bilan avec un psychologue (bilan psychométrique, Vineland, échelle de Conners, ADOS-2, ADI-R), bilan avec un psychomotricien, bilan avec un ergothérapeute. Ce bilan

et la prise en charge qui en découlent peuvent se faire avec des professionnels libéraux ou au sein de structures médicales ou médico-sociales (CAMSP, SESSAD, CMP, etc.) (cf paragraphe 6).

Dès la constatation d'une hypotonie ou du retard moteur, une prise en charge régulière en psychomotricité et/ou kinésithérapie doit être mise en place pour lutter contre l'hypotonie, améliorer le contrôle postural, la motricité globale et fine.

Dans un second temps, l'ergothérapie peut également être proposée pour améliorer les fonctions d'adaptation, analyser le profil sensoriel, déterminer les composantes sensorimotrices et cognitives favorables au développement des habiletés de jeu des patients et de leurs interactions sociales.

Une prise en charge en orthophonie est indiquée précocement et orientée sur plusieurs axes : l'oralité, la motricité bucco-faciale et la communication. En cas de retard sévère du langage, il est nécessaire de trouver une méthode de Communication Alternative et Améliorée (CAA) afin de permettre à l'individu d'exprimer une demande, des émotions, son opinion...

Certains patients présentant un TDAH ont été traités efficacement avec du méthylphénidate (prescription hors AMM). L'utilisation de benzodiazépines peut être envisagée pour l'agitation.

Les individus présentant des TSA peuvent bénéficier des interventions utilisées plus spécifiquement dans ce cadre. Certains parents ont rapporté un effet bénéfique de techniques ABA (Analyse Comportementale Appliquée) et de thérapies cognitivo-comportementales avec la mise en œuvre d'actions éducatives et comportementales. Des études détaillées seraient utiles pour analyser plus finement l'apport de ces techniques dans le WSS.

Un suivi psychologique permettra un soutien/une guidance parentale, la mise en place de méthodes d'intervention afin de développer des compétences, améliorer la qualité de vie et améliorer les interactions sociales.

Les compétences globales peuvent se développer tout au long de la vie et nécessitent la poursuite de la prise en charge rééducative à l'âge adulte. Cela permettra également de réduire l'apparition ou la majoration des troubles du comportement.

Pour plus de détails sur le repérage et l'orientation des troubles du neurodéveloppement, l'HAS a édité des recommandations de bonne pratique : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3161334/fr/troubles-du-neurodeveloppement-reperage-et-orientation-des-enfants-a-risque.

Pour plus de détails sur la prise en charge de la déficience intellectuelle, il est possible de se référer au document « Déficiences Intellectuelles, Synthèse et Recommandations », Expertise Collective, Les éditions Inserm, 2016.

En cas de polyhandicap, les professionnels peuvent se référer au [PNDS « Générique Polyhandicap »](#) publié en 2020 sur le site de l'HAS.

3.2.2 Troubles du comportement

Les troubles du comportement sont fréquents dans le WSS et probablement sous-estimés dans la littérature.

3.2.2.1 Description du phénotype comportemental

Le phénotype comportemental des patients atteints de WSS se caractérise souvent par une certaine aisance sociale, avec une présentation joyeuse ou souriante. Cependant, cette apparence masque souvent une anxiété fréquente dans le syndrome (27,6% ; 27/98), parfois importante et envahissante, à l'origine de Troubles Obsessionnels Compulsifs. Récemment, une étude spécifique du phénotype comportemental réalisée chez 21 patients (à l'aide du questionnaire SCARED (Screen for Child Anxiety-Related Emotional Disorders) pour explorer l'anxiété) a permis de mettre en évidence un trouble anxieux chez 38% d'entre eux.

Environ un tiers des patients (37,4% ; 55/147) présentent un comportement agressif, plutôt à type d'auto-agressivité que d'hétéro-agressivité. Ces troubles comportementaux « problématiques » sont appelés « comportements défis » et sont souvent liés à des difficultés de communication (frustration, douleur, besoin primaire, fatigue, etc.), ou secondaires à l'anxiété. Les changements de routine peuvent les déclencher ou les amplifier. Le début de la puberté peut aussi modifier le comportement. Certains de ces troubles pourraient être favorisés par une hypersensibilité au bruit.

3.2.2.2 Prise en charge des troubles comportementaux

Certains troubles du comportement peuvent être en lien avec un problème somatique comme une douleur (par exemple en rapport avec un RGO ou une constipation), une épilepsie, ou d'autres problèmes sensoriels. Il est important de réaliser en premier lieu un bilan somatique complet en cas de comportement inhabituel, ou de modification brutale du comportement.

Les troubles anxieux doivent bénéficier d'un accompagnement psychothérapeutique et d'une guidance parentale. Un avis psychiatrique est recommandé pour les dépister et les prendre en charge. Les comportements défis doivent bénéficier d'une analyse fonctionnelle des comportements observés. Chez les patients ayant un trouble du langage significatif, il faut mettre en place un outil de communication adapté. Un aménagement de l'environnement et la considération des particularités sensorielles peuvent parfois réduire ces troubles. L'intervention d'un ou plusieurs spécialistes (pédopsychiatre, psychiatre, psychologue, neuropédiatre, neurologue, éducateur spécialisé, etc.) est

nécessaire pour la prise en charge de ces troubles du comportement autant pour guider les parents que pour prescrire des traitements si nécessaire.

Les traitements médicamenteux sont les mêmes que ceux utilisés chez les autres patients présentant des troubles du comportement similaires. Des agents antipsychotiques peuvent avoir un intérêt pour les comportements-défis. Les traitements médicamenteux doivent toujours être envisagés secondairement aux interventions éducatives et/ou thérapeutiques et en absence de cause organique. La monothérapie est la règle même si certaines situations complexes nécessitent d'associer des traitements. Dans ce dernier cas une consultation psychiatrique est indispensable.

3.2.2.3 Troubles du sommeil

Des troubles du sommeil sont signalés chez 46% des patients, principalement à type de difficultés d'endormissement ou de terreurs nocturnes.

Les problèmes nocturnes peuvent également avoir une autre origine, comme un syndrome d'apnées obstructives du sommeil (19,8% ; 17/86) ou une épilepsie. Il est également rapporté des apnées centrales chez certains patients de la littérature.

Les troubles du sommeil ont été traités avec succès par mélatonine (à libération immédiate ou prolongée) en prescription hors AMM chez certains patients.

3.2.3 Épilepsie

3.2.3.1 Description phénotypique de l'épilepsie

Une épilepsie est rapportée chez environ 20% des individus (18% ; 46/256), avec une expressivité variable tant concernant le type de crise, que la gravité ou la précocité de leur survenue. Différents types d'épilepsie ont été rapportés : absences, crises focales complexes, épilepsie myoclonique, crises tonico-cloniques, crises fébriles ou spasmes infantiles. A l'extrême, des patients présentant une encéphalopathie épileptique ont également été rapportés.

Selon notre expérience, certaines crises focales peuvent avoir une expression clinique particulière. C'est le cas de certaines douleurs abdominales induites par des crises convulsives dont le diagnostic est souvent difficile à établir, particulièrement chez des sujets non verbaux. En cas de doute, un enregistrement EEG couplé à la vidéo pourra être proposé, en vue de confirmer le diagnostic et permettre la mise en place d'une thérapeutique adaptée. Une régression ou des troubles du comportement doivent aussi amener à la réalisation d'un EEG vidéo. Au cours de l'EEG, il est préférable qu'une période de sommeil soit enregistrée. En cas de besoin, celle-ci pourra être induite par de la Mélatonine®.

3.2.3.2 Prise en charge de l'épilepsie

Les crises sont facilement contrôlées chez la majorité des patients avec des médicaments antiépileptiques ; néanmoins quelques patients présentent une épilepsie pharmaco-résistante. A l'heure actuelle, il n'y a pas de molécule décrite présentant une meilleure efficacité que les autres.

Le traitement antiépileptique sera choisi en fonction du type de crises et des anomalies du tracé de fond avec recours à un avis spécialisé en neurologie ou neuropédiatrie.

En cas de crise prolongée supérieure à cinq minutes, ou de crises répétées, une prescription conditionnelle de Buccolam®, ou Diazepam® rectal peut être fournie aux parents, en leur expliquant les conditions et les modalités d'administration de ces traitements d'urgence.

3.2.4 Malformations du système nerveux central

3.2.4.1 Malformations cérébrales

Une microcéphalie modérée, entre -2 et -3 DS, est notée chez plus d'un tiers des patients (39,2% ; 102/260) avec une cassure post-natale pour un quart des patients.

Une anomalie cérébrale est retrouvée chez plus de la moitié des patients qui ont fait l'objet d'une IRM cérébrales (51,8% ; 58/112). Ces anomalies sont variables et peu spécifiques. Il est décrit des anomalies du corps calleux (court, fin, absent) chez près de 20% des patients (17,8% ; 19/107), occasionnellement des ventricules larges, un retard de myélinisation, des anomalies de la substance blanche (signaux hyperintenses notamment), des anomalies de giration (simplification de la giration frontale), une polymicrogyrie, des hétérotopies périventriculaires, des kystes des plexus choroïdes, une gliose, une anomalie de Chiari de type 1 incluant un rétrécissement du foramen magnum et une platybasie, une sténose de l'aqueduc de Sylvius, une hypoplasie des nerfs olfactifs, des anomalies de l'hypophyse (absence ou hypoplasie de la glande hypophysaire, anomalie de forme de la selle turcique), une atrophie corticale, une atrophie vermienne ou encore une atrophie cérébelleuse.

3.2.4.2 Malformations rachidiennes

L'existence d'une fossette sacro-coccygienne dans le WSS a été décrite dès la publication *princeps* de Steiner. Elle est désormais décrite chez près de la moitié des patients (49,7% ; 83/167) et doit faire rechercher l'éventualité d'une anomalie sous-jacente telle qu'un lipome ou un kyste sacro-coccygien. Les blocs cervicaux sont fréquents (63,8% ; 44/69), particulièrement la fusion C1-C2 qui peut être responsable d'un retentissement sur la moelle épinière. Des signes de compression médullaire ont occasionnellement été rapportés en cas de jonction craniale-cervicale étroite.

3.2.4.3 Prise en charge

La fréquence des anomalies du rachis cervical justifie la réalisation de radiographies, ou idéalement d'un scanner du rachis cervical avec reconstruction 3D, pour dépister une malformation et un conflit. Une IRM médullaire sera réalisée en cas d'anomalies à l'imagerie de dépistage ou à l'examen clinique. En cas de souffrance médullaire, un avis neurochirurgical doit être pris ; certains patients ont nécessité une laminectomie.

Par ailleurs, la réalisation d'une IRM cérébrale peut être discutée selon la symptomatologie du patient, et pourra être couplée à l'IRM médullaire si elle est réalisée. En l'absence de signe ou de symptôme neurologique, il est rare qu'une anomalie de la morphologie cérébrale modifie la prise en charge. Toutefois, la réalisation d'une imagerie de base pourra être utile en cas de développement ultérieur de symptômes neurologiques, comme une épilepsie.

3.3 Croissance staturo-pondérale et atteinte endocrinologique

3.3.1.1 Croissance staturo-pondérale

À la naissance, une partie des patients présente une hypotrophie (27,3% ; 54/198) ou au moins des paramètres de naissance inférieurs à ceux de la fratrie. En post-natal, il est souvent noté un retard pondéral (44,3% ; 104/235) et un retard statural (60% ; 158/256), qui peut être en lien avec ce retard de croissance néonatal non rattrapé, ou apparu secondairement. Ce retard de croissance est parfois attribué aux difficultés alimentaires qui peuvent l'aggraver, mais rarement l'expliquer complètement. Lorsqu'il est recherché, un déficit en hormone de croissance est retrouvé chez plus d'un tiers des patients (38% ; 19/50) explorés.

Sur le plan radiologique, la mesure de l'âge osseux donne des résultats disparates d'un patient à l'autre, sans relation avec un potentiel déficit en hormone de croissance.

A l'âge adulte, les patients semblent à risque de surpoids.

3.3.1.2 Prise en charge du retard de croissance

Une surveillance de la croissance staturo-pondérale est préconisée comme pour tous les enfants et adultes de la population générale. Un déficit en hormone de croissance devra être recherché en cas de retard de croissance postnatal ; si celui-ci est confirmé, une supplémentation hormonale doit être proposée pour améliorer la croissance staturale. Un traitement par hormone de croissance pourra également être discuté en cas de taille inférieure ou égale à -2 DS, surtout s'il s'agit d'un retard de croissance intra-utérin non rattrapé. Les données de la littérature, comme nos données personnelles, semblent indiquer une bonne efficacité du traitement avec une accélération de la croissance sous traitement. Dans ce cas, il est nécessaire de surveiller régulièrement l'âge osseux car plusieurs patients

ont été rapportés dans la littérature avec une avance d'âge osseux, ce qui est inhabituel en cas de retard de croissance intra-utérin, et peut faire surestimer le pronostic de taille finale.

Enfin, il faudra être attentif à l'éventuelle survenue d'un surpoids, voire d'une obésité avec le temps. Une prise en charge diététique pourra être proposée en cas de besoin. La prise en charge des difficultés alimentaires est explicitée au paragraphe 3.4.1.

3.3.1.3 Puberté

Concernant la puberté, la plupart des individus atteignent la puberté à un âge et avec un rythme classiques mais des avances pubertaires ont été rapportées à plusieurs reprises dans la littérature et il y a donc lieu d'être attentif et d'étudier le stade pubertaire à chaque examen clinique. Les règles peuvent parfois être irrégulières. Il a également été rapporté chez certaines femmes des ménorragies et des syndromes des ovaires polykystiques.

Peu de données sont disponibles sur la fertilité chez les hommes ou les femmes, néanmoins plusieurs publications scientifiques rapportent des patients ayant eu des enfants. L'éducation sexuelle doit être proposée en fonction du niveau de fonctionnement affectif et cognitif. Des options contraceptives pour les patients, hommes ou femmes, peuvent être envisagées. Un traitement progestatif ou oestro-progestatif peut être proposé pour supprimer les menstruations chez certaines adolescentes et femmes qui présentent des difficultés à les gérer.

3.3.1.4 Autres atteintes endocriniennes

Certains patients peuvent présenter une hypothyroïdie (centrale ou auto-immune), ou une hypoparathyroïdie qu'il peut être utile de dépister.

3.4 Signes digestifs

Les troubles gastro-intestinaux sont courants chez les enfants et les adultes atteints de WSS et comprennent des difficultés alimentaires, une constipation, un reflux gastro-œsophagien.

3.4.1 Difficultés alimentaires

Des difficultés alimentaires sont souvent rencontrées dans la petite enfance (66,1% ; 195/295). Elles peuvent être favorisées par un reflux gastro-œsophagien (30,8% ; 32/104), probablement insuffisamment recherché donc traité. Elles peuvent être responsables d'une faible prise alimentaire, favorisant elle-même une croissance pondérale et staturale plus faible. Les refus d'alimentation et/ou les rituels très stricts pendant les repas ne sont pas rares.

S'il existe des difficultés alimentaires avec des troubles de l'oralité, une prise en charge orthophonique est à envisager pour travailler sur la motricité bucco-faciale et la stimulation de

l'oralité. Il est parfois nécessaire de recourir à des supports de nutrition tels que l'usage d'une sonde nasogastrique ou d'une gastrostomie (28,4% ; 63/222).

3.4.2 Reflux gastro-œsophagien (RGO)

Un RGO est fréquent chez les patients WSS mais insuffisamment recherché (30,8% ; 32/104). Son traitement est similaire à celui de la population générale. Après les mesures hygiéno-diététiques telles que le fractionnement de l'alimentation, les inhibiteurs de la pompe à protons constituent le traitement de première ligne. Il convient notamment d'y penser en cas de trouble du comportement inhabituel et/ou de survenue de troubles du sommeil chez un patient qui n'en avait pas préalablement.

3.4.3 Constipation

La constipation est fréquente (59,3% ; 124/214), souvent importante (compliquée de fécalomes voire d'épisodes d'occlusion) et généralement présente tout au long de la vie avec une décroissance de l'importance des symptômes avec le temps.

Sa prise en charge est similaire à celle de la population générale. Des traitements médicamenteux (laxatifs doux) sont volontiers prescrits si les règles hygiéno-diététiques (régime alimentaire avec apport suffisant en fibres, hydratation suffisante, activité physique et/ou verticalisation régulière) ne suffisent pas à la réguler. Des méthodes comportementales peuvent également être efficaces avec ou sans traitement médical associé (asseoir régulièrement le patient aux toilettes pendant une période déterminée après chaque repas, utiliser le renforcement positif par un système de récompense). En cas de constipation difficile à gérer, une évaluation plus détaillée et un suivi en gastroentérologie peuvent être proposés. Une évaluation minutieuse est alors réalisée à l'aide d'un « journal de constipation », de l'échelle de Bristol sur la forme des selles et du questionnaire sur les symptômes gastro-intestinaux.

Des cas de troubles intestinaux sévères ont été rapportés à type d'épisodes occlusifs ayant nécessité des interventions chirurgicales. Même si ces descriptions sont rares, un avis médico-chirurgical devra être demandé en cas de constipation sévère répondant peu ou pas aux traitements associés ou non à des épisodes répétés de ballonnement abdominal, de nausées et vomissements. Des explorations supplémentaires pourront être réalisées si nécessaires.

3.5 Troubles sensoriels

3.5.1 Signes ophtalmologiques

Les troubles de la réfraction sont fréquents, présents chez près d'un tiers des individus (29,1% ; 43/148), à type le plus souvent de myopie, d'hypermétropie, ou d'astigmatisme. La myopie est

généralement peu sévère et prise en charge par le port de lunettes adaptées. Le ptosis est fréquent (27,3% ; 54/198), mais nécessite rarement une prise en charge chirurgicale. Un strabisme est fréquemment signalé (37,5%), nécessitant parfois une prise en charge chirurgicale. Plus rarement, il a été rapporté une obstruction des canaux lacrymaux avec une alacrymie, et, de façon anecdotique des cataractes, des colobomes ou des glaucomes.

Les atteintes visuelles sont donc courantes, et une fois le diagnostic clinique de WSS suspecté, l'enfant ou l'adulte doit être orienté vers une consultation ophtalmologique, avec une surveillance régulière par la suite. La prise en charge et les traitements des problèmes visuels sont les mêmes que pour le reste de la population.

3.5.2 Audition et ORL

Les apnées obstructives du sommeil sont le signe clinique ORL le plus fréquemment rapporté touchant environ 25% des individus et nécessitant, chez 20% des patients, une amygdalectomie et/ou une adénoïdectomie dans l'enfance, voire la mise en place d'une ventilation nocturne non invasive dans certains cas.

Une fente palatine a été rapportée chez un patient ; cette malformation semble donc rare dans le WSS. Une surdité n'a été décrite à notre connaissance que chez un seul patient, sans plus de précision. Les troubles auditifs ne semblent donc pas habituels ou particulièrement fréquents chez les personnes atteintes de WSS. Toutefois son dépistage reste systématique dans le cadre d'un retard de langage avec une prise en charge similaire à celle de la population générale.

3.6 Signes orthopédiques

Les anomalies squelettiques sont plutôt fréquentes chez les personnes atteintes de WSS et touchent particulièrement le rachis. En dehors des fusions vertébrales C1-C2 relativement fréquentes dans le WSS, des anomalies des vertèbres thoraciques, lombaires et sacrées ont également été rapportées de façon moins fréquente. Une scoliose ou une attitude scoliotique peut être rencontrée (53,7% ; 44/82). Une dysplasie des hanches, parfois associée à une luxation congénitale, a été rapportée à plusieurs reprises, dont certaines ont nécessité une prise en charge chirurgicale. Un examen clinique attentif des hanches doit donc être réalisé et une radiographie de bassin prescrite en cas de doute au moment du diagnostic.

Des anomalies costales ont été rapportées chez plusieurs patients, notamment une absence des 12^{  mes} côtes, une hypoplasie de certaines côtes, la présence de côtes cervicales, sans retentissement pulmonaire rapporté.

Une hyperlaxité articulaire est rarement rapportée, soit généralisée, soit simplement distale.

La présence d'un pectus excavatum a été rapportée chez un petit nombre de patients. De façon plus exceptionnelle, un individu a été rapporté avec une scaphocéphalie et deux autres avec une craniosténose métopique.

3.7 Signes dentaires

Les anomalies dentaires sont fréquentes dans le syndrome de Wiedemann-Steiner, affectant environ la moitié des patients.

Le signe clinique le plus fréquent est une avance de l'éruption dentaire. Ainsi, des premières dents lactéales qui apparaissent au niveau de la gencive avant l'âge de 6 mois ont été décrites. Chez certains patients, l'âge de la perte des dents déciduales peut être précoce, avant l'âge de 6 ans, alors suivie rapidement par l'apparition de la dentition définitive. Cette particularité ne semble pas avoir de conséquences fonctionnelles pour les patients WSS et ne nécessite pas de modalités de suivi et de traitement différentes de celles de la population générale.

D'autres anomalies dentaires ont été également rapportées dans la littérature de façon moins fréquente : malocclusion dentaire, anomalie de la forme des dents, hypodontie, dent surnuméraire, fragilité de l'émail, caries, palais ogival, anomalies des gencives. Là encore, la prise en charge ne diffère pas de la population générale.

L'ensemble de ces anomalies nécessite un suivi précoce et rigoureux des patients avec un syndrome de Wiedemann-Steiner, dès l'éruption des premières dents lactéales.

Une éducation au brossage et à l'hygiène dentaire devra être dispensée au patient et à sa famille.

3.8 Anomalies rénales et génito-urinaires

Des anomalies rénales sont rapportées chez environ un quart des patients (27,3% ; 53/224) et incluent les malformations suivantes : rein en fer à cheval, dysplasie rénale, hypoplasie rénale, rein pelvien.

Les anomalies des voies urinaires consistent principalement en un reflux vésico-urétéral avec hydronéphrose retrouvé chez environ 25% des patients. Un patient a été rapporté avec des valves de l'urètre postérieur, diagnostiquées en période anténatale. Ces anomalies rénales et des voies urinaires peuvent être à l'origine de pyélonéphrites aiguës voire d'une insuffisance rénale à terme.

L'éventualité de telles anomalies justifie la réalisation systématique d'une échographie abdomino-rénale au moment du diagnostic, dans le cadre du bilan malformatif.

Des anomalies des organes génitaux ont été signalées chez 17,5% (34/194) des patients, principalement des garçons qui peuvent présenter des hypospadias. Une cryptorchidie est observée

chez certains garçons mais semble assez peu fréquente. Celle-ci doit être systématiquement recherchée cliniquement et opérée si elle persiste. Chez les filles, il a été décrit des patientes présentant une aplasie utérine, une hypertrophie clitoridienne.

3.9 Malformations cardiaques

Des malformations cardiaques sont rapportées dans la plupart des cohortes de patients atteints de WSS, mais semblent très inconstantes (24,3% ; 61/251). La persistance du canal artériel est de loin l'anomalie la plus souvent rapportée. Occasionnellement, d'autres anomalies cardiaques ont été décrites : communication interventriculaire (CIV), communication interauriculaire (CIA), foramen ovale perméable, prolapsus de la valve mitrale, bicuspidie aortique, insuffisance aortique, arche aortique à droite, artère sous-clavière droite aberrante, tétralogie de Fallot, dextrocardie.

Sur le plan rythmique, il a été décrit un bloc auriculo-ventriculaire (BAV) et des malaises vagues atypiques.

Enfin, il a été rapporté un patient avec une hypertension artérielle pulmonaire.

La fréquence de ces anomalies justifie la réalisation systématique d'une échographie cardiaque et d'un électrocardiogramme (ECG) au moment du diagnostic dans le cadre du bilan malformatif, puis en cas de besoin sur signe d'appel.

3.10 Déficit immunitaire

Les symptômes rapportés dans la littérature concernant une atteinte immunitaire sont : un défaut de réponse à la vaccination, des infections à répétition, des épisodes de fièvre inexpliqués, une éosinophilie, un sepsis. Peu de patients ont été explorés sur le plan immunitaire dans la littérature internationale. L'exploration de 13 patients a retrouvé un taux anormal d'immunoglobulines chez 7 d'entre eux et une réponse à la vaccination au pneumocoque insuffisante chez 4 (Sheppard *et al.*, 2021). Ainsi, nous préconisons un bilan immunitaire au moment du diagnostic et/ou en cas de signe d'appel.

3.11 Oncologie

Il ne semble pas y avoir plus de cancers que dans la population générale, aucun cas de cancer n'ayant à ce jour été décrit à ce jour chez un patient WSS. Toutefois, le fait que des réarrangements somatiques du gène *KMT2A/MLL* aient été rapportés dans certaines leucémies interroge sur l'intérêt d'une surveillance biologique hématologique chez ces patients. L'ancienne dénomination du gène *KMT2A*, *MLL*, signifie littéralement Mixed Lineage Leukemia, à cause de ses réarrangements qui

concerneraient de nombreuses leucémies de l'adulte et de l'enfant, qu'elles soient myéloïdes ou lymphoïdes. Un variant constitutionnel de *KMT2A* a été retrouvé chez 3 membres d'une même fratrie et un de leurs cousins qui avaient tous présenté un lymphome diffus à cellules B. Ce variant était aussi présent chez 3 membres de la famille non symptomatiques. Aucune de ces personnes ne présentait de signe clinique suggestif de WSS. Il pourrait paraître anxiogène et disproportionné, en l'absence de cas de leucémie chez des patients WSS dans la littérature, de proposer une surveillance systématique et régulière. Cependant la réalisation d'une NFS-plaquettes à la découverte de la pathologie, puis sur un éventuel signe d'appel pourrait être proposée.

4 Aspects génétiques

4.1 Variations pathogènes du gène *KMT2A*

Le gène *KMT2A* est situé en 11q23.3 et s'étend sur une région d'environ 100 kb. Il code une protéine de 3969 acides aminés se liant à l'ADN et méthylant l'histone H3 lysine 4 (H3K4) ayant pour conséquence de modifier l'architecture de la chromatine et de réguler l'expression des gènes *HOX* et *WNT*. Le domaine CXXC de *KMT2A* semble être important pour la liaison aux gènes cibles. Le domaine TAD (domaine d'activation de la transcription) permet d'activer la transcription de gènes cibles.

Les variations pathogènes ou probablement pathogènes décrites dans *KMT2A* se répartissent sur toute la longueur du gène, sans point-chaud « mutationnel ». Occasionnellement, quelques patients non apparentés ont été rapportés avec la même variation. Les variations pathogènes ou probablement pathogènes rapportées sont majoritairement des variations tronquantes (80,5% ; 231/287), qu'il s'agisse de variants non-sens (29,5% ; 85/287) de variants avec décalage du cadre de lecture (frameshift) (40,5% ; 116/287) ou d'anomalies d'épissage (10% ; 29/287), ce qui suggère que l'haploinsuffisance est probablement le mécanisme principal du WSS. Cependant, des variations faux-sens de *KMT2A* (19,5% ; 56/287) ont aussi été retrouvées chez certains patients, dont la causalité est parfois plus délicate à établir, ce qui peut nécessiter des investigations complémentaires (ségrégation familiale, étude de la méthylation, études fonctionnelles). Trois délétions intra-géniques ont été rapportées dans la base de données DECIPHER. A notre connaissance, aucune délétion large de *KMT2A* ni aucune translocation intéressant ce gène n'a jamais été décrite.

4.1.1 Corrélations génotype-phénotype

Quelques études ont rapporté des corrélations génotype - phénotype dans le syndrome de Wiedemann-Steiner mais ces corrélations sont difficilement applicables au niveau individuel.

Les individus avec des variations responsables d'une perte de fonction semblent présenter une hypotonie de façon plus fréquente. En revanche, les patients avec des variations responsables d'un gain de fonction semblent présenter une épilepsie plus fréquemment que les patients ayant des variations perte de fonction. Enfin, plusieurs études ont noté que les variations faux-sens situées dans le domaine de liaison à l'ADN, CXXC, sont associées à un pronostic neurodéveloppemental moins bon (Min Ko *et al* 2017, Li *et al* 2018, Lebrun *et al* 2018).

4.1.2 Variants de *KMT2A* et phénotype non-WSS

Certains variants du gène *KMT2A* ont été retrouvés chez des patients présentant des troubles du neurodéveloppement non spécifiques (retard moteur, retard de langage, déficience intellectuelle de degré variable), notamment dans des études portant sur des cohortes de patients avec DI, avec parfois certaines caractéristiques cliniques du syndrome WSS, mais sans que le phénotype ne soit clairement évocateur d'un syndrome WSS.

4.2 Conseil génétique et diagnostic prénatal

Les variants du gène *WSS* responsables d'un WSS surviennent le plus souvent *de novo*. Dans ce cas, le risque de récurrence dans la fratrie d'un individu atteint est très faible, estimé empiriquement autour de 1%. Une mosaïque germinale parentale ou une mosaïque somatique parentale ont déjà été rapportées chez certains patients. En cas de nouvelle grossesse, un prélèvement fœtal par ponction de liquide amniotique (amniocentèse) ou ponction de villosités chorionales (choriocentèse) pourra donc être proposé en fonction du terme de la grossesse, des habitudes des gynéco-obstétriciens du centre et du souhait des parents.

Pour un sujet atteint de WSS, le risque de transmission à sa descendance est de 50%, quel que soit le sexe de l'enfant, le mode de transmission du WSS étant autosomique dominant. L'expressivité de la maladie peut être variable, y compris au sein d'une même famille. Une consultation de conseil génétique devra être proposée avant tout projet parental pour expliquer au patient ou au couple le risque de transmission et les incertitudes sur le phénotype de l'enfant à naître, notamment concernant le développement neurologique. Si le patient le souhaite, et, après accord du Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal, un diagnostic prénatal tel que décrit ci-dessus pourra être réalisé. Il pourra

aussi être expliqué les alternatives au diagnostic prénatal : le diagnostic pré-implantatoire, le don de gamète ou l'adoption.

5 Évaluation initiale et suivi de la maladie

Il n'y a pas de traitement spécifique pour le WSS, et de ce fait, la variabilité de la présentation clinique nécessite un suivi et une prise en charge personnalisés en fonction de la symptomatologie.

5.1 Objectifs

- Détecter la maladie ;
- Confirmer le diagnostic ;
- Informer les parents sur les signes associés, la nécessité d'une prise en charge multidisciplinaire et d'un suivi régulier ;
- Réaliser un bilan initial, apprécier la sévérité et identifier les comorbidités ;
- Mettre en place une prise en charge spécifique et un suivi régulier ;
- Mettre en place un accompagnement parental ;
- Demander l'exonération du ticket modérateur, informer sur les droits aux prestations et les aides apportées par la MDPH ;
- Permettre aux parents un contact avec les associations ou groupes de patients ;
- Préciser le conseil génétique.

5.2 Professionnels impliqués

Professionnels médicaux : pédiatre, généraliste, généticien clinicien, neuropédiatre, neurologue, endocrinologue pédiatre et adulte, gastro-entérologue pédiatre et adulte, chirurgien orthopédiste pédiatre et adulte, cardiologue pédiatre et adulte, dermatologue, neurochirurgien, pédopsychiatre, psychiatre, ophtalmologiste, oto-rhino-laryngologiste, chirurgien-dentiste, orthodontiste, chirurgien maxillo-facial, gynécologue, chirurgien cardiaque, chirurgien viscéral, néphro-pédiatre, immunologiste pédiatre et adulte, urologue, radiologue, biologiste moléculaire.

Professionnels paramédicaux : kinésithérapeute, psychologue, psychomotricien, ergothérapeute, orthophoniste, diététicien, orthoptiste, assistant social, éducateur spécialisé, neuropsychologue, infirmière d'éducation thérapeutique, podologue.

5.3 Évaluation initiale de la sévérité et des comorbidités associées

Le diagnostic étiologique est du domaine du médecin spécialiste (généticien, neuropédiatre), le plus souvent hospitalier et d'un CRMR ou d'un CCMR. L'évaluation initiale est ensuite multidisciplinaire. Pour établir l'étendue de la maladie et les besoins d'un individu diagnostiqué avec un WSS, les évaluations suivantes sont recommandées si elles n'ont pas déjà été effectuées (Tableau 1) :

- Évaluation des fonctions cognitives pour déterminer la prise en charge rééducative nécessaire et l'orientation vers une scolarité adaptée si besoin, en fonction de l'âge de l'enfant ;
- Évaluation d'éventuels troubles de comportement et orientation vers un pédopsychiatre/psychiatre le cas échéant ;
- Évaluation neurologique avec réalisation d'une IRM cérébrale et/ou médullaire selon la symptomatologie clinique et l'imagerie (notamment en cas de fusion vertébrale C1-C2) ; réalisation d'un EEG en cas de doute sur des crises d'épilepsie, régression ou modification de comportement ;
- Évaluation de la croissance, de la puberté et examen des organes génitaux externes ; avis endocrinologique en cas d'anomalie ;
- Évaluation ophtalmologique (strabisme, myopie, astigmatisme) et ORL ;
- Évaluation dentaire ;
- Évaluation cardiologique (échocardiographie et électrocardiogramme) ;
- Recherche de malformations urinaires et rénales (échographie abdomino-rénale) et avis spécialisé si anomalie ;
- Recherche de troubles digestifs (constipation, reflux gastro-œsophagien, difficultés alimentaires) et avis gastro-entérologique en cas d'anomalie ;
- Recherche de malformations vertébrales (radiographies ou scanner cervical) et avis neurochirurgical en cas de fusion vertébrale ou de fossette sacrée ;
- Recherche de symptômes en faveur d'un déficit immunitaire et réalisation d'un bilan immunologique de base avec notamment réalisation d'une NFS ;
- Évaluation MPR et/ou orthopédique si besoin ;
- Avis dermatologique en cas d'hypertrichose invalidante ;
- Consultation avec un généticien clinicien et/ou un conseiller en génétique.

Tableau 1 : Examens recommandés au diagnostic d'un WSS

Examens systématiques	Évaluation de la croissance	Identification d'un retard de croissance
	Consultation de neuropédiatrie	Examen neurologique ; Recherche et prise en charge d'une épilepsie
	Évaluation des compétences développementales : bilan orthophonique, neuropsychologique (bilan psychométrique et Vineland), psychomoteur, en ergothérapie	Recherche d'un trouble de la trajectoire développementale
	Echographie abdomino-rénale et pelvienne	Recherche de malformations rénales, de l'arbre urinaire et génitales
	Echocardiographie et ECG	Recherche d'une malformation cardiaque ou d'un trouble du rythme
	Examen ophtalmologique	Recherche d'un trouble de la réfraction, d'un ptosis, d'un strabisme
	Examen ORL	Recherche d'une surdité, de signes en faveur d'apnées du sommeil
	Scanner avec reconstruction 3D ou radiographies des vertèbres cervicales	Recherche d'une malformation vertébrale (fusion vertébrale)
	Examen dentaire	Évaluation d'une avance d'éruption, d'anomalies dentaires
	Bilan biologique	NFS, bilan thyroïdien et immunologique (dosage des immunoglobulines G, A, M sériques, sérologies vaccinales/post-infectieuses)
Consultation de génétique	Conseil génétique	
Examens à réaliser selon le bilan initial et la clinique	Bilan biologique complémentaire	A adapter à la clinique et aux résultats des examens systématiques (bilan immunitaire plus complet si infections à répétition, bilan hormonal si retard de croissance (recherche d'un déficit en GH notamment) ou symptômes évocateurs d'une hypoparathyroïdie, rénal si anomalies à l'échographie, etc.)
	IRM cérébrale +/- médullaire selon examen neurologique	Recherche d'une anomalie corticale ou médullaire
	Electroencéphalogramme si arguments en faveur d'une épilepsie	Recherche d'une épilepsie
	Avis endocrinologique si anomalie de la croissance, de la puberté, des OGE, du bilan biologique	Recherche et prise en charge d'un déficit en hormone de croissance, d'une anomalie pubertaire, d'un trouble hormonal (hypothyroïdie)
	Avis gastroentérologique si troubles digestifs	Recherche et prise en charge d'une constipation, RGO, difficultés alimentaires
	Avis pédopsychiatrique	Recherche et prise en charge d'un trouble du comportement de type anxieux, d'un trouble du sommeil, d'un trouble du spectre de l'autisme, d'un trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité

Avis neurochirurgical en cas de fusion vertébrale, fossette sacrée, anomalie médullaire	Recherche et prise en charge d'une souffrance médullaire
Avis orthopédique en cas d'anomalie à l'examen clinique	Recherche et prise en charge d'une dysplasie de hanche, d'une scoliose, etc.
Avis MPR en cas d'anomalie à l'examen clinique	Recherche et prise en charge de d'anomalies posturales, de la déambulation,, etc.
Avis immunologiste en cas de suspicion de déficit immunitaire	Recherche et prise en charge d'un déficit immunitaire
Consultation du sommeil en cas de suspicion de troubles du sommeil	Recherche et prise en charge d'un trouble du sommeil (apnées du sommeil notamment)
Avis dermatologique si hypertrichose invalidante	Discussion d'une potentielle prise en charge
Avis néphrologique et/ou urologique si anomalie à l'échographie	Recherche et prise en charge d'une anomalie urinaire ou rénale
Avis gynécologique +/- échographie pelvienne si anomalie de la puberté ou systématique chez les filles après la puberté	Recherche d'une anomalie pubertaire, d'une malformation utérine

5.4 Suivi des patients

L'évaluation initiale comme la prise en charge globale d'un patient atteint repose sur une coopération multidisciplinaire (Tableaux 1 et 2).

Le suivi est le plus souvent coordonné par le généticien clinicien et/ou le neuropédiatre/neurologue, idéalement relié à un Centre de Référence Maladies Rares ou un centre de Compétence Maladies Rares « Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs » ou « Déficiences Intellectuelles de Causes Rares ». S'y associe un suivi de proximité par un pédiatre ou le médecin traitant, qui doivent être informés des modalités du suivi spécialisé et de la prise en charge. Selon l'évolution et les complications associées, d'autres spécialistes pourront intervenir. Le suivi doit être envisagé tout au long de la vie.

Tableau 2 : Intervenants impliqués, rôle et rythme des consultations

Suivi systématique	Pédiatre ou médecin traitant	Examen clinique systématique (mensuel jusqu'à 6 mois puis à 9, 11, 12, 18 et 24 mois) - Coordination du suivi ; - Courbes de croissance ; - Surveillance du transit, de l'alimentation, du sommeil ; - Surveillance du développement pubertaire ; - Programme vaccinal ; - Evaluation du développement moteur et cognitif ; - Recherche de signes en faveur d'une complication : épilepsie, troubles du rythme cardiaque, infections fréquentes ; - Prescription des examens complémentaires en fonction de la symptomatologie.
	Généticien ou Neuropédiatre	Coordination du suivi multidisciplinaire annuel puis tous les 2 à 3 ans : - Aide à la coordination du suivi (identification des référents) ; - Conseil génétique par un généticien ou un conseiller en génétique ; - Examen clinique complet ; - Recherche des complications spécifiques liées à la pathologie ; - Prescription des examens complémentaires nécessaires ; - Information de la famille de l'éventuelle évolution des connaissances.
	Ophthalmologue	Suivi à adapter en fonction de l'examen initial Au minimum annuel
	Dentiste	Suivi à adapter en fonction de l'examen initial Au minimum annuel
Suivi adapté à la symptomatologie <i>Périodicité de suivi à l'appréciation du clinicien</i>	Neuropédiatre Neurologue	- Suivi du développement psycho-moteur, de la scolarité ; - Prescription et adaptation de la rééducation ; - Recherche et traitement d'une épilepsie ; - Recherche de complications neurologiques de la maladie.
	Paramédicaux : Orthophonie Kinésithérapeute Psychomotricité Ergothérapie Orthoptie Psychologue Assistante sociale	- Prise en charge adaptée à l'évaluation initiale des compétences développementales - Soutien psychologique du patient et/ou des membres de la famille (parents, fratrie) - Soutien dans les démarches administratives En libéral ou en structures médicales ou médico-sociales

	Pédopsychiatre	Suivi adapté selon l'évolution des troubles du comportement
	Endocrinologue	Suivi d'un retard de croissance, d'un déficit en hormone de croissance, d'un trouble hormonal, adapté à la symptomatologie
	Cardiopédiatre Cardiologue Chirurgien cardiaque	Suivi adapté à la cardiopathie
	Gastro-entérologue	Suivi et prise en charge adaptée à la symptomatologie
	ORL	Suivi adapté à l'évaluation initiale et/ou à la symptomatologie
	Néphrologue	Suivi adapté à l'évaluation initiale
	Chirurgien viscéral Urologue	Suivi et prise en charge adaptée aux malformations dépistées à l'évaluation initiale
	Immunologue	Suivi adapté si déficit immunitaire
	Orthopédiste MPR	Suivi adapté à l'évaluation initiale et/ou à la symptomatologie
	Orthodontiste	En cas de troubles de l'articulé dentaire, de malocclusion dentaire A adapter à la symptomatologie

5.5 Éducation thérapeutique

L'éducation thérapeutique constitue une dimension de l'activité de soin. Elle doit veiller à la bonne compréhension et à l'implication du patient atteint de WSS et de ses proches. L'éducation thérapeutique vise à « aider les patients et leur entourage à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique ».

L'éducation thérapeutique porte en particulier sur les points suivants :

- Apprendre à connaître sa maladie, ses symptômes, sa prise en charge ;
- En cas de troubles du comportement : comment les gérer, éviter les complications ;
- Soutenir et développer l'autonomie de la vie quotidienne, de la prise en charge de sa pathologie, des démarches administratives ;
- Apprendre à gérer son traitement médicamenteux ;
- Apprendre à gérer son traitement par hormone de croissance.

6 Parcours de vie et accompagnement

6.1 Allocations/MDPH

Dans tous les cas, une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste doit être faite par le médecin traitant, le pédiatre ou tout autre spécialiste prenant en charge l'enfant ; la demande devra être faite par le médecin traitant si le patient est adulte.

En fonction des besoins, un dossier auprès de la MDPH pourra être déposé pour demander une adaptation de la prise en charge dans des structures médico-sociales, une adaptation de la scolarisation, l'obtention d'allocations spécifiques (AEEH, AAH, PCH), d'une carte mobilité inclusion (CMI), etc. L'aide d'une assistante sociale peut être utile pour constituer le dossier MDPH afin d'orienter au mieux les demandes.

6.2 Organisation du parcours

6.2.1 Enfance et adolescence

Les services médico-sociaux ressources sont les Centres d'Action Médico-Sociale Précoce (CAMSP) qui assurent en ambulatoire une rééducation précoce et une guidance familiale jusque l'âge de 6 ans, les Centres Médico Psycho-Pédagogiques (CMPP) et les Centres Médico-Psychologiques (CMP), qui peuvent proposer des actions de soutien à l'enfant et aux parents.

Les Services d'Education Spéciale et de Soins A Domicile (SESSAD) apportent une action pluridisciplinaire autour de l'enfant à domicile, dans les structures de la petite enfance ou à l'école, après notification par la MDPH.

Une intégration en collectivité est possible dès la toute petite enfance, même avec une gastrostomie, en recherchant la bonne structure : d'abord en crèche ou chez une nourrice, puis en jardin d'enfants ou à l'école maternelle. La présence d'une AESH peut être demandée auprès de la MDPH si le retard dans les apprentissages le justifie, dès la maternelle ou plus tard dans la scolarité (école primaire ou secondaire).

La suite de la scolarisation devra être adaptée aux compétences de l'enfant. Les patients avec un WSS ont des parcours scolaires très variés selon leurs compétences : scolarité classique avec, le plus souvent, mise en place d'adaptions scolaires (PAI, PPS, PPRE ou PAP) et/ou la présence d'une

AESH, scolarité en milieu classique en classe adaptée à petits effectifs (ULIS classe primaire, collège, lycée), orientation dans une structure adaptée (IME, IMP, etc.), en internat ou en externat.

6.2.2 A l'âge adulte

Les adultes présentant un WSS sont très peu décrits dans la littérature. Toutefois, d'après les données disponibles, notre expérience et les réseaux sociaux, leur degré d'autonomie semble très variable d'un individu à l'autre, en relation avec le degré de déficience intellectuelle. Ainsi, certaines personnes ont un emploi en milieu ordinaire avec ou sans RQTH, d'autres en milieu protégé (ESAT ou EA). Enfin, d'autres sont orientés vers des structures d'accueil adaptées en internat ou en externat (FAM, MAS, accueil de jour, etc.).

Les patients peuvent vivre à domicile, seuls, en couple, en famille, en foyer, en structure (etc.). Si la personne vit à domicile, des aides peuvent être mises en place (rôle de l'assistante sociale), notamment en lien avec la MDPH. Des services d'aide à la personne type SAVS, SAMSAH peuvent également être d'une grande aide pour les personnes vivant à domicile ou en foyer.

6.2.3 La transition enfant – adulte

La transition des soins entre l'enfance et l'âge adulte est une phase critique pour les adolescents et les jeunes adultes, avec un risque d'arrêt du suivi médical. La transition doit être anticipée, réfléchie et planifiée avec le patient et sa famille, en fonction du contexte.

A partir de l'âge de 18 ans, la mise en place d'une mesure de protection juridique (habilitation familiale, curatelle simple ou renforcée, tutelle) peut être requise si les capacités cognitives de la personne le nécessitent. La protection concerne la gestion des biens, et également la personne, en particulier la prise de décisions médicales.

Cette transition est également l'occasion de reprendre le conseil génétique avec le patient. La contraception sera également à évoquer à cette période.

L'ETP « en route vers l'autonomie », élaboré par la filière AnDDI-Rares, peut être proposé aux patients WSS présentant une déficience intellectuelle légère pour aider à la transition enfant-adulte.

6.3 Places des associations et autres acteurs

Les associations de personnes handicapées ou de familles jouent un rôle essentiel dans l'accompagnement des familles par les informations, les aides et le soutien qu'elles apportent.

Il n'y a pas d'association spécifique pour le WSS en France mais un groupe Facebook existe rassemblant des parents :

- « Syndrome Wiedemann-Steiner France » : accessible aux familles et aux professionnels concernés par le suivi de patients avec un WSS.

Deux groupes Facebook américains sont également très actifs et sources de témoignages pour les parents et les professionnels :

- « Wiedemann-Steiner Syndrome Parent Support Group » : accessible uniquement aux personnes présentant un WSS et à leurs familles ;
- « Wiedemann-Steiner Syndrome : Info for Families, friends and Professionals » : accessible aux familles et aux professionnels concernés par le suivi de patients avec un WSS.

Il y a par ailleurs des associations internationales, dans plusieurs pays, la plus importante étant Wiedemann-Steiner Syndrome Foundation : <http://www.wssfoundation.org/>. Elle contient des ressources et informations principalement en anglais sur la maladie, des témoignages (etc.).

6.4 Les filières, réseaux de santé centres de référence et autres organismes

Divers réseaux de santé peuvent également apporter une aide aux familles dans l'élaboration du parcours de soins et de vie.

- Site Web de la filière de santé AnDDI-Rares : <http://www.anddi-rares.org> ;
- Site de la Filière de santé DéfiScience : <http://www.defiscience.org/> ;
- Fédération d'associations française de représentation et de défense des intérêts des personnes handicapées mentales et de leurs familles UNAPEI : <http://www.unapei.org/> ;
- Fondation maladies rares : 96, rue Didot 75014 Paris, Tél. : 01.58.14.22.81, Site internet : <http://www.fondation-maladiesrares.org> ;
- Alliance Maladies Rares : 96, rue Didot 75014, Tel : 01.56.53.53.40, site internet : <https://www.alliance-maladies-rares.org>.

ANNEXE 1. LISTE DES PARTICIPANTS

Ce travail a été coordonné par le Dr Elise SCHAEFER, responsable du Centre de Référence Maladies Rares constitutif Anomalies du Développement et Syndrome Malformatifs de Strasbourg, et le Dr Gilles MORIN, responsable du Centre de Référence Maladies Rares constitutif Anomalies du Développement et Syndrome Malformatifs d'Amiens.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

- Dr Elise SCHAEFER, Généticienne clinicienne, CHU Strasbourg ;
- Dr Gilles MORIN, Généticien pédiatre, CHU Amiens ;
- Dr Sarah BAER, Chef de Clinique en Neuropédiatrie, CHU Strasbourg ;
- Dr Benjamin DURAND, Assistant Spécialiste en Génétique Clinique, CHU Strasbourg.

Groupe de travail multidisciplinaire

- Madame Aurélie BISINGER et Monsieur Frédéric RUBY, parents d'un enfant WSS ;
- Dr Roseline CAUMES, Neuropédiatre, CHU Lille ;
- Dr Hugo Andres COCA, Neurochirurgien, CHU Strasbourg ;
- Dr Bénédicte COLLET, Pédiatre et maman d'un enfant WSS ;
- Dr Romain COUTELLE, Pédopsychiatre, CHU Strasbourg ;
- Dr Sarah JANNIER, Hémato-onco-pédiatre, CHU Strasbourg ;
- Dr Marie MANSILLA, Endocrinopédiatre, CHU Strasbourg ;
- Dr Camille MARTEAU, Médecin MPR, UGECAM Clémenceau, Strasbourg ;
- Dr Amélie PITON, Biologiste Moléculaire, CHU Strasbourg.

Groupe de lecture

- Dr Yline CAPRI, Généticienne Clinicienne, APHP Robert Debré Paris ;
- Pr Valérie CORMIER-DAIRE, Généticienne Clinicienne, APHP Necker Paris ;
- Pr Laurence FAIVRE, Généticienne Clinicienne, CHU Dijon ;
- Monsieur Pierre FENAUX, Représentant de l'UNAPEI ;
- Dr Mélanie FRADIN, Généticienne Clinicienne, CHU Rennes ;
- Pr David GENEVIEVE, Généticien Clinicien, CHU Montpellier ;
- Dr Bertrand ISIDOR, Généticien Clinicien, CHU Nantes ;
- Pr Didier LACOMBE, Généticien Clinicien, CHU Bordeaux ;
- Dr Laetitia LAMBERT, Généticienne Clinicienne, CHU Nancy ;
- Dr Cyril MIGNOT Neuropédiatre, CRMR Déficiences intellectuelles de causes rares, APHP-Pitié Salpêtrière.

- Dr Juliette PIARD, Généticienne Clinicienne, CHU Besançon ;
- Dr Caroline RUEL, Médecin Généraliste, Metz ;
- Dr Sabine SIGAUDY, Généticienne Clinicienne, CHU Marseille ;
- Dr Thomas SMOL, Biologiste Moléculaire, CHU Lille;
- Dr Annick TOUTAIN, Généticienne Clinicienne, CHU Tours ;

Déclarations d'intérêt

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

ANNEXE 2. COORDONNEES DU (DES) CENTRE(S) DE REFERENCE, DE COMPETENCE

Centres de Référence Anomalies du développement et syndromes malformatifs

Région Ile de France (Coordonnateur Pr. Alain VERLOES) :

CRMR coordonnateur

- APHP Robert Debré, Pr Alain VERLOES, Département de Génétique, GHU Paris-Nord - Hôpital Robert Debré, 37 bd SERURIER, 75019 PARIS - Tel 01 40 03 53 42

CRMR constitutifs – secteur génétique médicale

- APHP Necker, Pr Jeanne AMIEL, Service de Génétique Médicale - GHU Paris-Centre - Hôpital Necker-Enfants Malades - 149 Rue de Sèvres 75743 PARIS CEDEX 16, Tel 01 44 49 51 53
- Poissy, Dr Rodolphe DARD, Hôpital Intercommunal de Poissy - St-Germain- 10 rue du Champ Gaillard 78303 POISSY CEDEX, Tel 01 39 27 47 00
- APHP P. Salpêtrière – A. Trousseau, Dr Sandra WHALEN, Service de Génétique et d'Embryologie Médicale, GHU Paris-Sorbonne Université - Hôpital Pitié Salpêtrière - Armand-Trousseau - site AT 26 Avenue du Docteur Arnold Netter 75571 PARIS, Tel 01 44 73 67 27
- GHU Paris-Sud - Hôpital de Bicêtre, Pr Judith MELKI, Unité de Génétique Médicale, 78 Rue du Général Leclerc 97270 LE KREMLIN-BICETRE - Tel 01 49 59 53 70

CRMR constitutifs – secteur anomalies des membres (CEREFAM)

- Hôpitaux de Saint-Maurice, Dr Nathaly QUINTERO-PRIGENT, Service Rééducation Orthopédique de l'Enfant, Pôle Soins de Suite et Réadaptation Enfants Hôpitaux de Saint-Maurice, 14 Rue du Val d'Osne 94415 SAINT-MAURICE, Tel 01 43 96 63 50
- APHP Trousseau, Pr Franck FITOUSSI, Service de Génétique et d'Embryologie Médicale, CHU Paris Est - Hôpital d'Enfants Armand-Trousseau, 26 Avenue du Docteur Arnold Netter 75571 PARIS, Tel 01 44 73 67 27

CCMR– secteur génétique médicale

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

CCMR secteur anomalies des membres (CEREFAM)

- APHP Necker : Pr Stéphanie PANNIER, Service d'Orthopédie Pédiatrique, CHU Paris - Hôpital Necker-Enfants Malades, 149 Rue de Sèvres 75743 PARIS, Tel 01 44 49 51 53
- APHP Robert Debré : Pr Brice ILHARREBORDE, Service de Chirurgie infantile à orientation orthopédique, Hôpital Robert Debré 37 Boulevard Sérurier 75019 PARIS, Tel 01 86 46 82 16
- Institut Robert Merle d'Aubigne : Dr Florence GUILLOU, Service d'Hôpital de Jour, Institut Robert Merle d'Aubigne, 2 Rue Emilion Michaud et Lucien Rabeux 94460 VALENTON, Tel 01 45 10 80 80
- CHU d'Amiens : Dr Céline KLEIN, Service d'Orthopédie Pédiatrique, CHU Amiens-Picardie - Site Sud Avenue René Laënnec - Salouël - D408 80054 AMIENS, Tel 03 22 08 75 80

- CHU de Brest : Dr Laetitia HOUX, Service de Médecine Physique et Réadaptation, CHRU Brest Site Hôpital Morvan 5 Avenue Maréchal Foch 29200 BREST, Tel 02 98 22 34 77
- CHU de Marseille : Dr Franck LAUNAY, Chirurgie Orthopédique et Pédiatrique, Hôpital de la Timone - Hôpital Nord Chemin des Bourrely 13015 MARSEILLE, Tel 04 91 96 86 33
- CHU de Lyon : Dr Marie-Doriane MORARD, Service de Médecine Physique et Réadaptation Pédiatriques, Hôpital Femme Mère Enfant 59 Boulevard Pinel 69677 BRON, Tel 04 72 12 95 04
- CHU de Nancy : Dr Pierre JOURNEAU, Service d'Orthopédie, CHRU Nancy - Hôpitaux de Brabois Rue Du Morvan 54500 VANDOEUVRE LES NANCY, Tel 03 83 85 85 85
- CHU de Saint-Etienne : Pr Vincent GAUTHERON, Service de Médecine Physique et Réadaptation Pôle Couple Mère-Enfant CHU de Saint-Etienne - Hôpital Nord, Avenue Albert Raimond 42270 SAINT-PRIEZ-EN-JAREZ, Tel 04 77 82 87 29
- CHU de Tours : Dr Benoit DE COURTIVRON, Service d'Orthopédie et de Traumatologie, CHU de Tours, 49 Boulevard Beranger 37000 TOURS, Tel 02 47 47 38 22
- CHU de Toulouse : Pr Jérôme SALES DE GAUZY, Pédiatrie - Chirurgie Orthopédique, Traumatologie et Plastique, CHU de Toulouse - Hôpital des Enfants 330 Avenue de Grande Bretagne 31059 TOULOUSE, Tel 05 34 55 85 26
- CHU de Lille : Dr Alice TAQUET, Service de Médecine Physique et Réadaptation, CHRU de Lille - Hôpital Jeanne de Flandre, 2 Avenue Oscar Lambret 59000 LILLE, Tel 03 20 44 59 62

Région Sud-Ouest Occitanie Réunion (Coordonnateur Pr. Didier LACOMBE)

CRMR coordonnateur:

- CHU de Bordeaux, Pr Didier LACOMBE, CHU de Bordeaux, Service de Génétique Médicale, Groupe hospitalier Pellegrin, Place Amélie Raba-Léon, 33076 BORDEAUX Cedex – Tel 05 57 82 03 63

CRMR constitutifs

- CHU Montpellier, Pr David GENEVIEVE, Service de Génétique Médicale - Hôpital Arnaud de Villeneuve - 371 Avenue du Doyen Gaston Giraud 34295 MONTPELLIER CEDEX 6, Tel 04 67 33 65 64
- CHU de la Réunion, Dr Beatrice DORAY, Service de Génétique clinique, Hôpital Félix Guyon Bellepierre, Allée des Topazes, 97400, La Réunion, Tel 02 62 90 64 00

CCMR

- CHU Poitiers: Pr Brigitte GILBERT-DUSSARDIER, Service de génétique médicale, CHU de Poitiers, 2 Rue de la Milétrie - CS 90577, 86000 POITIERS, Tel 05 49 44 39 22
- CHU Toulouse: Dr Olivier PATAT, Service de génétique médicale, Pôle de biologie, CHU de Toulouse - Hôpital Purpan, Place du Docteur Baylac - TSA 40031, 31059 TOULOUSE CEDEX 9, Tel 05 61 77 90 55
- CHU de la Martinique : Dr Elisabeth SARRAZIN, Unité de neuromyologie. Hôpital P. Zobda-Quitman, Route de Chateauboeuf. CS 90632. 97261 Fort de France Cedex, Tel : 05 96 75 84 00

Inter région Nord-Ouest (Coordonnateur Pr. Florence PETIT)

CRMR coordonnateur

- CHRU de Lille, Pr Florence PETIT, Pôle de Biologie Pathologie Génétique, Hôpital J de Flandre, Clinique de Génétique Guy Fontaine, Rue Pierre Decoux, 59037 Lille Cedex France, Tel 03 20 44 49 11

CRMR constitutifs

- CHU Amiens, Dr Gilles MORIN, CHU Amiens Picardie, Service de Génétique Clinique et Oncogénétique Site Sud - Avenue René Laënnec - Salouël - D408 80054 Amiens Cedex 1, Tel 03 22 08 75 80
- CHU Caen, Dr Aline VINCENT-DEVULDER, Service de Génétique Clinique, CHU de Caen - Hôpital Clémenceau, Avenue Georges Clémenceau 14000 CAEN, Tel 02 31 27 25 69

- CHU Rouen, Dr Alice GOLDENBERG, Service de Génétique clinique, Unité de Génétique Clinique, CHU Rouen, Tel 02 32 88 87 47
- CCMR

CCMR

- CH Le Havre: Dr Valérie LAYET, Unité de génétique, Service de génétique médicale, GH du Havre - Hôpital Jacques Monod, 29 Avenue Pierre Mendès France - BP 24, 76083 LE HAVRE CEDEX, Tel 02 32 73 37 90

Région Ouest (Coordonnateur Pr. Sylvie ODENT)

CRMCR coordonnateur

- CHU de Rennes, Pr Sylvie ODENT, Service de Génétique Clinique -Hôpital Sud -16, boulevard de Bulgarie- BP 90347 -35203 Rennes Cedex 2, Tel 02 99 26 67 44

CRMCR constitutifs

- CHU Nantes, Dr Bertrand ISIDOR, Service de Génétique clinique, CHU de Nantes - Hôtel Dieu, 1 Place Alexis Ricordeau 44093 NANTES, Tel 02 40 08 32 45
- CHRU Tours, Pr Annick TOUTAIN, Service de génétique médicale, CHRU de Tours, Hôpital Bretonneau - 2 Boulevard Tonnelles 37044 TOURS CEDEX 9, Tel 02 47 47 47 99
- CHU Angers, Pr Dominique BONNEAU, Service de Génétique Clinique, CHU d'Angers, 4, Rue Larrey 49933 ANGERS, Tel 02 41 35 38 83

CCMR

- CHU Brest: Dr Séverine AUDEBERT-BELLANGER, Département de pédiatrie, CHRU de Brest - Hôpital Morvan, 2 Avenue Foch, 29609 BREST CEDEX, Tel 02 98 22 34 77
- CH Le Mans: Dr Radka STOEVA, Service de génétique, Centre hospitalier du Mans, 194 Avenue Rubillard, 72037 LE MANS CEDEX, Tel 02 44 71 01 84
- CH Vannes: Dr Florence DEMURGER, Génétique Médicale – Consultation, CHBA Centre hospitalier Bretagne Atlantique - CH Chubert, 20 boulevard du Général Maurice Guillaudot - BP 70555, 56017 VANNES CEDEX, Tel 02 97 01 42 03

Région Est (Coordonnateur Pr. Laurence OLIVIER-FAIVRE)

CRMCR coordonnateur

- CHU de Dijon, Pr Laurence FAIVRE, Centre de Génétique - Hôpital d'enfants, 14 Rue Paul Gaffarel 21000 DIJON CEDEX, Tel 03 80 29 53 13

CRMCR constitutifs

- CHU Nancy, 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
- CHU Strasbourg, Dr Elise SCHAEFFER, Service de Génétique Médicale – CHU de Strasbourg Hôpital de Hautepierre, 1 Avenue Molière 67098 STRASBOURG CEDEX, Tel 03 88 12 81 20
- CHU Reims, Dr Céline POIRSIER, Service de Génétique - CHRU Hôpital Maison Blanche, 45 Rue Cognacq-Jay 51092 REIMS CEDEX, Tel 03 26 78 90 03

CCMR

- CHU Besançon: Dr Juliette PIARD, Centre de génétique humaine, Pavillon Saint-Paul, CHRU de Besançon - Hôpital Saint-Jacques, 2 Place Saint-Jacques, 25030 BESANÇON CEDEX, Tel 03 81 21 81 87

Région Sud-Est (Coordonnateurs : Pr. Patrick EDERY)

CRMR coordonnateur

- CHU de LYON, Pr Patrick EDERY, Service de génétique, Groupement Hospitalier Est - Hôpital Femme Mère Enfant- 59 boulevard Pinel, 69 677 BRON, Tel 04 27 85 55 73

CRMR constitutifs

- CHU Grenoble, Dr Julien THEVENON, Service de Génétique Clinique, CHU Grenoble site Nord - Hôpital Couple-Enfant, Quai Yermolof - Cs 10217 38043 GRENOBLE CEDEX 10, Tel 04 76 76 72 85
- CHU Clermont-Ferrand, Dr Christine FRANCANNET, Service de Génétique Médicale CHU de Clermont-Ferrand - Hôpital d'Estaing, 1 Place Lucie Aubrac 63003 Clermont-Ferrand CEDEX 2, Tel 04 73 75 06 53
- CHU Marseille, Dr Sabine SIGAUDY, Département de Génétique Médicale - CHU de Marseille - Hôpital de la Timone AP-HM, 264 Rue Saint-Pierre 13385 MARSEILLE CEDEX 06, Tel 04 91 38 67 49

CCMR

- CHU Saint-Etienne: Dr Renaud TOURAINÉ, Service de génétique clinique, Pôle Couple Mère-Enfant, CHU de Saint-Etienne - Hôpital Nord, Avenue Albert Raimond, 42270 SAINT-PRIEST-EN-JAREZ, Tel 04 77 82 91 12
- CH Toulon: Dr Maude GRELET, Service de Génétique Médicale, CHI Toulon La Seyne-sur-Mer - Hôpital Font-Pré, 1208 Avenue Colonel Picot BP 1412, 83056 TOULON CEDEX, Tel 04 94 14 50 05

Centres de références et de compétences Déficiences Intellectuelles de Causes Rares Site de la filière de santé « Défiscience »

CRMR

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

- APHP - Hôpital Robert Debré, Dr David GERMANAUD, Service de Neurologie, APHP - Hôpital Robert Debré, 48 boulevard Sérurier 75019 Paris – Tel 01 40 03 53 91

CCMR

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

ANNEXE 3. FILIÈRES DE SANTÉ MALADIES RARES

- **Filière AnDDI-Rares**
« Anomalies du Développement avec ou sans Déficience Intellectuelle de causes Rares »
Site de la filière : <http://www.anddirares.org>
- **Filière BRAIN-TEAM**
« Maladies Rares du système nerveux central »
Site de la filière: <http://brain-team.fr/>
- **Filière CARDIOGEN**
« Maladies cardiaques héréditaires ou rares »
Site de la filière: www.filiere-cardiogen.fr
- **Filière DéfiScience**
« Maladies Rares du Développement Cérébral et Déficience intellectuelle »
Site de la filière : <https://www.defiscience.fr/filiere/>
- **Filière FAI2R**
« Maladies auto-immunes et auto-inflammatoires systémiques rares »
Site de la filière : <https://www.fai2r.org/>
- **Filière FAVA-MULTI**
« Maladies vasculaires rares avec atteinte multisystémique »
Site de la filière : www.favamulti.fr
- **Filière FILFOIE**
« Maladies hépatiques rares de l'enfant et de l'adulte »
Site de la filière : <https://www.filfoie.com/>
- **Filière Filnemus**
« Maladies neuromusculaires »
Site de la filière : www.filnemus.fr
- **Filière FILSLAN**
« Sclérose Latérale Amyotrophique et autres maladies rares du Neurone moteur »
Site de la filière : www.portail-sla.fr
- **Filière FIMARAD**
« Maladies rares en dermatologie »
Site de la filière : <https://fimarad.org/>
- **Filière FIMATHO**
« Maladies rares abdomino-thoraciques »
Site de la filière: www.fimatho.fr

- **Filière FIRENDO**
« Maladies rares endocriniennes »
Site de la filière : <http://www.firendo.fr/accueil-filiere-firendo/>
- **Filière G2M**
« Maladies héréditaires du métabolisme »
Site de la filière : www.filiere-g2m.fr
- **Filière MaRIH**
« Maladies rares immuno-hématologiques »
Site de la filière : http://www.marih.fr/website/accueil_du_site_de_la_filiere_marih_&1.html
- **Filière MCGRE**
« Maladies constitutionnelles rares du globule rouge et de l'érythropoïèse »
Site de la filière : www.filiere-mcgre.fr
- **Filière MHEMO**
« Maladies hémorragiques constitutionnelles »
Site de la filière : www.mhemo.fr
- **Filière MUCO-CFTR**
« Mucoviscidose et affections liées à une anomalie de CFTR »
Site de la filière : www.muco-cftr.fr
- **Filière NeuroSphinx**
« Complications neurologiques et sphinctériennes des malformations pelviennes et médullaires rares »
Site de la filière : <http://www.neurosphinx.fr/>
- **Filière ORKID**
« Maladies rénales rares »
Site de la filière : www.filiereorkid.com
- **Filière OSCAR**
« Maladies rares de l'os, du calcium et du cartilage »
Site de la filière : www.filiere-oscar.fr
- **Filière RespiFIL**
« Maladies respiratoires rares »
Site de la filière : www.respifil.fr
- **Filière SENSGENE**
« Maladies rares sensorielles »
Site de la filière : <https://www.sensgene.com/>
- **Filière TETECOUCO**
« Maladies rares de la tête, du cou et des dents »
Site de la filière : <https://www.tete-cou.fr/>

ANNEXE 4. PARTICULARITES MORPHOLOGIQUES DU SYNDROME DE WIEDEMANN-STEINER (D'APRES SHEPPARD ET AL., 2021)



(a) Photographies de face et de profil de patients WSS.



(b) Photographies de patients WSS de la même famille : 2 sœurs et un frère ; un père et son fils ; une mère et sa fille ; un père et sa fille.



(c) Photographies de patients WSS à différents âges : les photographies d'un même individu sont encadrées en noir.



(d) Photographies illustrant l'hypertrichose des coudes et des genoux.



(e) Photographies illustrant l'hypertrichose du dos.

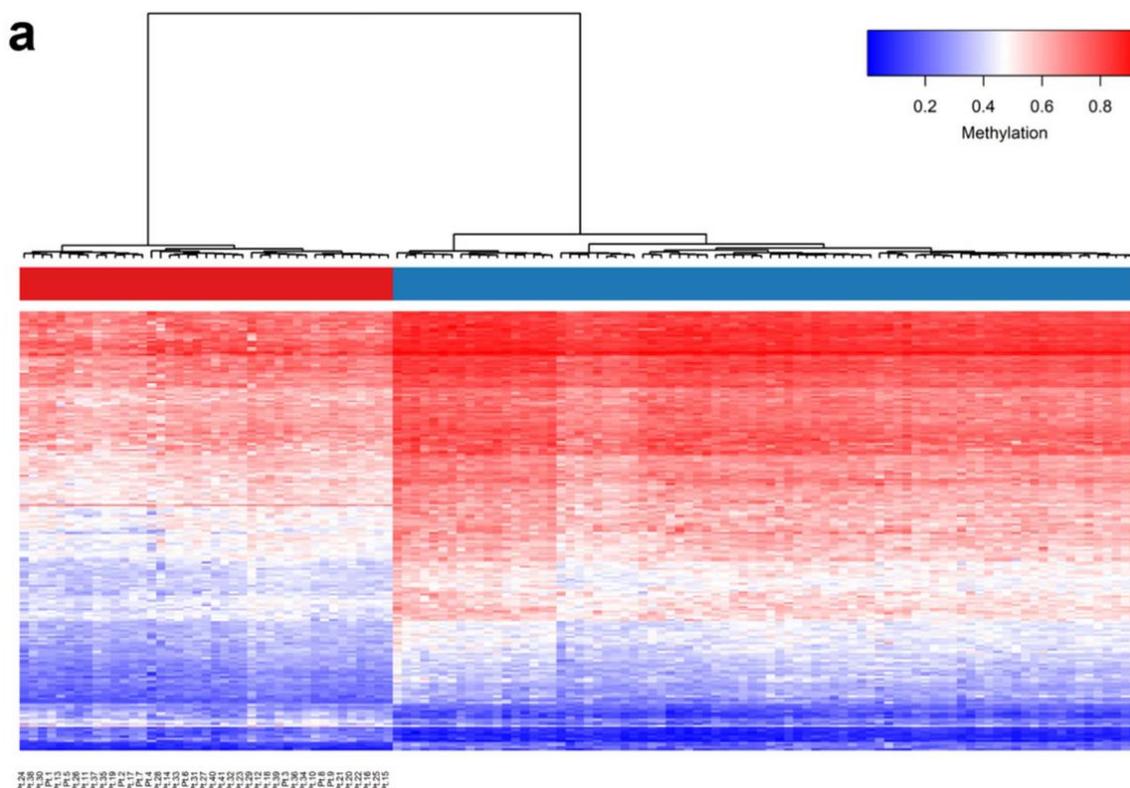


(f) Photographies de mains de patients WSS.

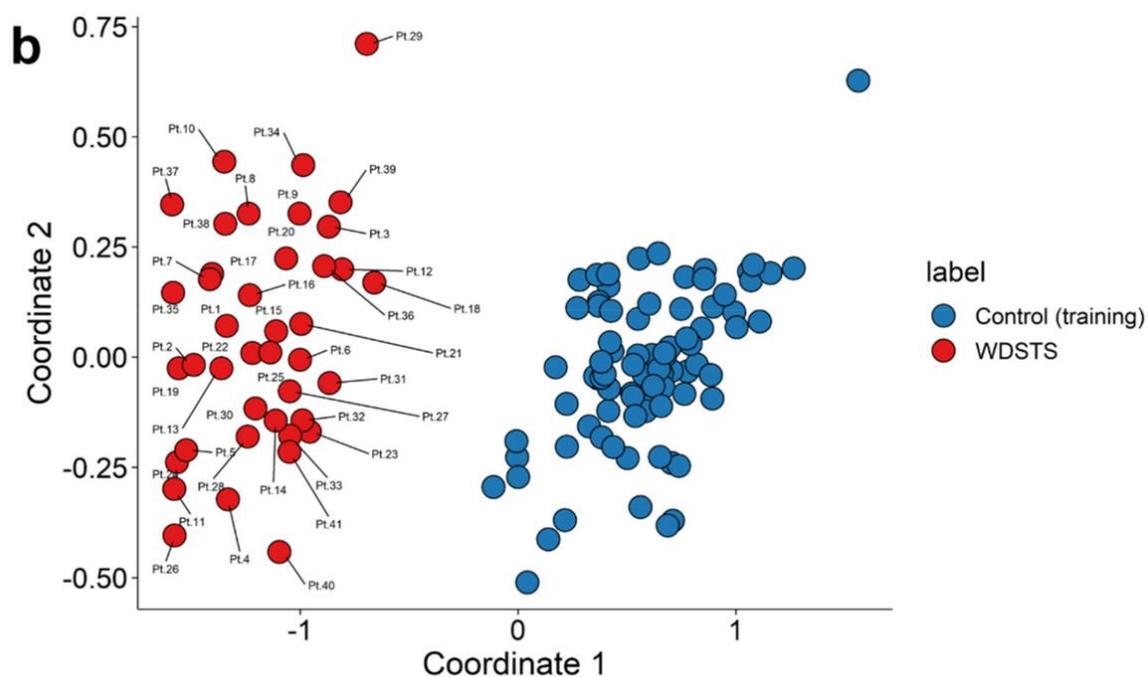


(g) Photographies de pieds de patients WSS.

ANNEXE 55. PROFIL DE METHYLATION DE KMT2A DES PATIENTS WSS (D'APRES FOROUTAN ET AL., 2021)



- (a) Regroupement hiérarchique avec la méthode de Ward : chaque ligne illustre un site CpG sélectionné et chaque colonne un échantillon. La couleur indique le niveau de méthylation du bleu (pas de méthylation) au rouge (méthylation complète). On observe une différence claire d'épissage entre les échantillons des patients et les contrôles.



- (b) Mise à l'échelle multidimensionnelle à l'aide des sondes sélectionnées. Le graphique illustre la puissance de la signature dans la séparation des 41 échantillons patients et des échantillons de contrôle. Les cercles bleus représentent les sujets témoins et les cercles rouges indiquent les sujets présentant des variations pathogènes du gène *KMT2A* et un diagnostic confirmé du syndrome.

ANNEXE 6. CARTE URGENCE



CARTE D'URGENCE

En raison d'un **syndrome de Wiedemann-Steiner**

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

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

La carte renseigne :

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

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

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

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

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

<p>Personnes à prévenir en priorité</p> <p>Mme/M. : Tél. :</p> <p>Mme/M. : Tél. :</p> <p>Médecin traitant : Tél. :</p> <p>Centre de suivi : Tél. :</p> <p>Spécialiste référent : Tél. :</p>		  <p>CARTE D'URGENCE EMERGENCY CARD</p> <p>En raison d'un syndrome de Wiedemann-Steiner</p> <p>Nom :</p> <p>Prénom :</p> <p>Date de naissance : / /</p> <p>Directives anticipées <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p> <p>Informations 1^{re} urgences : Risque de compression médullaire et de volvulus grave, épilepsie, malformations cardiaques, rénales, troubles du neurodéveloppement.</p>  <p>Orpha 319182</p>	
  			

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

MODE D'EMPLOI POUR PLASTIFIER ET DÉTACHER VOTRE CARTE



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



Découlez 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.

<p>INFORMATIONS SPÉCIFIQUES AU PATIENT</p> <p>Troubles neuro-développementaux :</p> <p><input type="checkbox"/> Retard psychomoteur/déficience intellectuelle</p> <p><input type="checkbox"/> Troubles du comportement :</p> <p><input type="checkbox"/> Troubles du Spectre Autistique</p> <p><input type="checkbox"/> Épilepsie (le cas échéant, préciser le traitement) :</p> <p>Troubles digestifs :</p> <p><input type="checkbox"/> Difficultés alimentaires <input type="checkbox"/> Gastrostomie</p> <p><input type="checkbox"/> Reflux gastro-œsophagien <input type="checkbox"/> Constipation</p> <p>Atteinte squelettique : <input type="checkbox"/> Fusion vertébrale C2-C3 <input type="checkbox"/> Dysplasie de hanches</p> <p><input type="checkbox"/> Cardiopathie : si oui, type :</p> <p><input type="checkbox"/> Susceptibilité aux infections ORL, respiratoires <input type="checkbox"/> Déficit immunitaire</p>	<p>INFORMATIONS DIVERSES</p> <p>! Risque de <i>volvulus grave</i> - Si arthroèse cervicale risque d'intubation difficile</p> <p>Traitements médicamenteux :</p> <p>Allergies :</p> <p>Autres :</p> <p>MOYENS DE COMMUNICATION</p> <p>Compréhension : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Simple <input type="checkbox"/> Non</p> <p>Expression : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Limitée <input type="checkbox"/> Non</p> <p>Troubles sensoriels : <input type="checkbox"/> Visuels <input type="checkbox"/> Auditifs</p> <p>Si oui, précisez :</p> <p>Pour en savoir plus : Numéro Orpha 319182 Mise à jour le/...../.....</p>
---	---

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Aggarwal A, Rodriguez-Buritica DF, Northrup H (2017). Wiedemann-Steiner syndrome: Novel pathogenic variant and review of literature. *European Journal of Medical Genetics*, 60(6), 285–288.
- Arora V, Puri RD, Bijarnia-Mahay S, Verma IC (2020). Expanding the phenotypic and genotypic spectrum of Wiedemann-Steiner syndrome: First patient from India. *Am J Med Genet A*, 182(5), 953-956.
- Avagliano L, Parenti I, Grazioli P, Di Fede E, Parodi C, Mariani M, Kaiser FJ, Selicorni A, Gervasini C, Massa V (2020). Chromatinopathies: A focus on Cornelia de Lange syndrome. *Clin Genet*, 97(1), 3-11.
- Baer S, Afenjar A, Smol T, Piton A, Gérard B, Alembik Y, Bienvenu T, Boursier G, Boute O, Colson C, Cordier MP, Cormier-Daire V, Delobel B, Doco-Fenzy M, Duban-Bedu B, Fradin M, Geneviève D, Goldenberg A, Grelet M, ... Morin G (2018). Wiedemann-Steiner syndrome as a major cause of syndromic intellectual disability: A study of 33 French cases. *Clinical Genetics*, 94 (1), 141–152.
- Bogaert DJ, Dullaers M, Kuehn HS, Leroy BP, Niemela JE, de Wilde H, de Schryver S, de Bruyne M, Coppieters F, Lambrecht BN, de Baets F, Rosenzweig SD, de Baere E, & Haerynck F (2017). Early-onset primary antibody deficiency resembling common variable immunodeficiency challenges the diagnosis of Wiedemann-Steiner and Roifman syndromes. *Scientific Reports*, 7(1), 3702.
- Bramswig NC, Lüdecke H-J, Alanay Y, Albrecht B, Barthelmie A, Boduroglu K, Braunholz D, Caliebe A, Chrzanowska KH, Czeschik JC, Ende S, Graf E, Guillén-Navarro E, Kiper PÖS, López-González V, Parenti I, Pozojevic J, Utine GE, Wieland T, ... Wiczorek D (2015). Exome sequencing unravels unexpected differential diagnoses in individuals with the tentative diagnosis of coffin-Siris and Nicolaides-Baraitser syndromes. *Human Genetics*, 134(6), 553–568.
- Calvel P, Kusz-Zamelczyk K, Makrythanasis P, Janecki D, Borel C, Conne B, Vannier A, Béna F, Gimelli S, Fichna P, Antonarakis SE, Nef S, Jaruzelska J (2015). A Case of Wiedemann-Steiner Syndrome Associated with a 46,XY Disorder of Sexual Development and Gonadal Dysgenesis. *Sex Dev*, 9(5), 289-95.
- Carman KB, Kaplan E, Aslan CN, Kocagil S, Cilinigr O, Yarar C (2020). Wiedemann-Steiner Syndrome: A Rare Differential Diagnosis of Neurodevelopmental Delay and Dysmorphic Features. *J Pediatr Genet*, 11(2), 162-164.
- Chan AJS, Cytrynbaum C, Hoang N, Ambrozewicz PM, Weksberg R, Drmic I, Ritzema A, Schachar R, Walker S, Uddin M, Zarrei M, Yuen RKC, Scherer SW (2019). Expanding the neurodevelopmental phenotypes of individuals with de novo KMT2A variants. *NPJ Genomic Medicine*, 4(1), 9.
- Chen K, Yang Y, Yang F, Xiao X, Wu H, Huang XY, Xiong Q, Shi X, Shuai L, Zhou L (2022). [Analysis of gene variation and clinical characteristics of Wiedemann-Steiner syndrome]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*, 60(2), 119-123.

- Chen M, Liu R, Wu C, Li X, Wang Y (2019). A novel de novo mutation (p.Pro1310Glnfs*46) in KMT2A caused Wiedemann-Steiner Syndrome in a Chinese boy with postnatal growth retardation: a case report. *Mol Biol Rep*, 46(5), 5555-5559.
- Deciphering Developmental Disorders Study (2017). Prevalence and architecture of de novo mutations in developmental disorders. *Nature*. 542(7642), 433-438.
- Demir S, Gürkan H, Öz V, Yalçıntepe S, Atlı EI, Atlı E (2021). Wiedemann-Steiner Syndrome as a Differential Diagnosis of Cornelia de Lange Syndrome Using Targeted Next-Generation Sequencing: A Case Report. *Mol Syndromol*, 12(1), 46-51.
- Di Fede E, Massa V, Augello B, Squeo G, Scarano E, Perri AM, Fischetto R, Causio FA, Zampino G, Piccione M, Curridori E, Mazza T, Castellana S, Larizza L, Ghelma F, Colombo EA, Gandini MC, Castori M, Merla G, Milani D, Gervasini C (2021). Expanding the phenotype associated to KMT2A variants: overlapping clinical signs between Wiedemann-Steiner and Rubinstein-Taybi syndromes. *Eur J Hum Genet*, 29(1), 88-98.
- Dunkerton S, Field M, Cho V, Bertram E, Whittle B, Groves A, Goel H (2015). A de novo Mutation in KMT2A (MLL) in monozygotic twins with Wiedemann-Steiner syndrome. *Am J Med Genet A*, 167A(9), 2182-7.
- Durand B, Schaefer E, Burger P, Baer S, Schroder C, Mandel JL, Piton A, Coutelle R (2022). Neurocognitive and neurobehavioral characterization of two frequent forms of neurodevelopmental disorders: the DYRK1A and the Wiedemann-Steiner syndromes. *Clin Genet*, 102(4), 296-304.
- Enokizono T, Ohto T, Tanaka R, Tanaka M, Suzuki H, Sakai A, Imagawa K, Fukushima H, Iwabuti A, Fukushima T, Sumazaki R, Uehara T, Takenouchi T, Kosaki K (2017). Preaxial polydactyly in an individual with Wiedemann-Steiner syndrome caused by a novel nonsense mutation in KMT2A. *Am J Med Genet A*, 173(10), 2821-2825.
- Feldman HR, Dlouhy SR, Lah MD, Payne KK, Weaver DD (2019). The progression of Wiedemann-Steiner syndrome in adulthood and two novel variants in the KMT2A gene. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 179(2), 300-305.
- Fontana P, Passaretti FF, Maioli M, Cantalupo G, Scarano F, Lonardo F (2020). Clinical and molecular spectrum of Wiedemann-Steiner syndrome, an emerging member of the chromatinopathy family. *World Journal of Medical Genetics*, 9(1), 1-11.
- Foroutan A, Haghshenas S, Bhai P, Levy MA, Kerkhof J, McConkey H, Niceta M, Ciolfi A, Pedace L, Miele E, Genevieve D, Heide S, Alders M, Zampino G, Merla G, Fradin M, Bieth E, Bonneau D, Dieterich K, ... Lebre AS (2022). Clinical Utility of a Unique Genome-Wide DNA Methylation Signature for KMT2A-Related Syndrome. *Int J Mol Sci*, 23(3), 1815.
- Giangiobbe S, Caraffi SG, Ivanovski I, Maini I, Pollazzon M, Rosato S, Trimarchi G, Lauriello A, Marinelli M, Nicoli D, Baldo C, Laurie S, Flores-Daboub J, Provenzano A, Andreucci E, Peluso F, Rizzo R, Stewart H, Lachlan K, ... Garavelli L (2020). Expanding the phenotype of Wiedemann-Steiner syndrome: Craniovertebral junction anomalies. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 177(4), 406-2886.

- Grangeia A, Leão M, Moura CP (2020). Wiedemann-Steiner syndrome in two patients from Portugal. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 198, 25–28.
- Heinen CA, Jongejan A, Watson PJ, Redeker B, Boelen A, Boudzovitch-Surovtseva O, Forzano F, Hordijk R, Kelley R, Olney AH, Pierpont ME, Schaefer GB, Stewart F, van Trotsenburg ASP, Fliers E, Schwabe JWR, Hennekam RC. A specific mutation in TBL1XR1 causes Pierpont syndrome (2016). *J Med Genet*, 53, 330-337.
- Helbig KL, Farwell Hagman KD, Shinde DN, Mroske C, Powis Z, Li S, Tang S, Helbig I (2016). Diagnostic exome sequencing provides a molecular diagnosis for a significant proportion of patients with epilepsy. *Genet Med*, 18(9), 898-905.
- Hirst L, Evans R (2021). Wiedemann-Steiner syndrome: A case report. *Clin Case Rep*, 9(3), 1158-1162.
- Husson T, Lecoquierre F, Cassinari K, Charbonnier C, Quenez O, Goldenberg A, Guerrot AM, Richard AC, Drouin-Garraud V, Brehin AC, Soleimani M, Taton R, Rotharmel M, Rosier A, Chambon P, Le Meur N, Joly-Helas G, Saugier-Veber P, Boland A, Deleuze JF, Olaso R, Frebourg T, Nicolas G, Guillin O, Champion D (2020). Rare genetic susceptibility variants assessment in autism spectrum disorder: detection rate and practical use. *Transl Psychiatry*, 10(1), 77.
- Jezela-Stanek A, Ciara E, Jurkiewicz D, Kucharczyk M, Jędrzejowska M, Chrzanowska KH, Krajewska-Walasek M, Żemojtel T (2020). The phenotype-driven computational analysis yields clinical diagnosis for patients with atypical manifestations of known intellectual disability syndromes. *Mol Genet Genomic Med*. 8(9), e1263.
- Jinxu L, Shuimei L, Ming X, Jonathan LC, Xiangju L, Wenyuan D (2020). Wiedemann-Steiner syndrome with a de novo mutation in KMT2A: A case report. *Medicine (Baltimore)*, 99(16), e19813.
- Jones WD, Dafou D, McEntagart M, Woollard WJ, Elmslie FV, Holder-Espinasse M, Irving M, Saggart AK, Smithson S, Trembath RC, Deshpande C, Simpson MA (2012). De novo mutations in MLL cause Wiedemann-Steiner syndrome. *American Journal of Human Genetics*, 91(2), 358–364.
- Jones WD (2017). Genetic and Phenotypic Investigations into Developmental Disorders. *PhD Thesis*, University of Cambridge.
- Jung MK, Kim MR, Yoo EG, Rhie S, Seo GH (2022). Growth hormone deficiency in a boy with Wiedemann-Steiner syndrome: A case report and review. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 2022 Jun 30. Epub ahead of print.
- Koenig R, Meinecke P, Kuechler A, Schafer D, Muller D (2010). Wiedemann-Steiner syndrome: Three further cases. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 152A(9), 2372–2375.
- Lebrun N, Giurgea I, Goldenberg A, Dieux A, Afenjar A, Ghoumid J, Diebold B, Miettton L, Briand-Suleau A, Billuart P, Bienvenu T (2018). Molecular and cellular issues of KMT2A variants involved in Wiedemann-Steiner syndrome. *Eur J Hum Genet*, 26(1), 107-116.
- Lee CL, Chuang CK, Chiu HC, Tu RY, Lo YT, Chang YH, Lin HY, Lin SP (2021). Wiedemann-Steiner Syndrome with a

- Pathogenic Variant in KMT2A from Taiwan. *Children (Basel)*, 8(11), 952.
- Lee J, Park JE, Lee C, Kim AR, Kim BJ, Park WY, Ki CS, Lee J (2021). Genomic Analysis of Korean Patient With Microcephaly. *Front Genet*, 11, 543528.
- Li N, Wang Y, Yang Y, Wang P, Huang H, Xiong S, Sun L, Cheng M, Song C, Cheng X, Ding Y, Chang G, Chen Y, Xu Y, Yu T, Yao RE, Shen Y, Wang X, Wang J (2018). Description of the molecular and phenotypic spectrum of Wiedemann-Steiner syndrome in Chinese patients. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 13, 178.
- Matis T, Michaud V, Van-Gils J, Raclet V, Plaisant C, Fergelot P, Lasseaux E, Arveiler B, Trimouille A (2020). Triple diagnosis of Wiedemann-Steiner, Waardenburg and DLG3-related intellectual disability association found by WES: A case report. *J Gene Med*, 22(8), e3197.
- Mendelsohn BA, Pronold M, Long R, Smaoui N, Slavotinek AM. Advanced bone age in a girl with Wiedemann-Steiner syndrome and an exonic deletion in KMT2A (MLL) (2014). *Am J Med Genet A*, 164A(8), 2079-83.
- Mendoza C (2020). Physical Therapy Management of Wiedemann-Steiner Syndrome From Birth to 3 Years. *Pediatr Phys Ther*, 32(3), E64-E69.
- Meyer C, Burmeister T, Gröger D, Tsaour G, Fechina L, Renneville A, Sutton R, Venn NC, Emerenciano M, Pombo-de-Oliveira MS, Barbieri Blunck C, Almeida Lopes B, Zuna J, Trka J, Ballerini P, Lapillonne H, de Braekeleer M, Cazzaniga G, Corral Abascal L, ... Marschalek R (2018). The MLL recombinome of acute leukemias in 2017. *Leukemia*, 32(2), 273–284. 10.1038/leu.2017.213
- Mietton L, Lebrun N, Giurgea I, Goldenberg A, Saintpierre B, Hamroune J, Afenjar A, Billuart P, Bienvenu T (2018). RNA Sequencing and Pathway Analysis Identify Important Pathways Involved in Hypertrichosis and Intellectual Disability in Patients with Wiedemann-Steiner Syndrome. *Neuromolecular Med*, 20(3), 409-417.
- Milne TA, Briggs SD, Brock HW, Martin ME, Gibbs D, Allis CD, Hess JL (2002). MLL targets SET domain methyltransferase activity to Hox gene promoters. *Mol Cell*, 10(5), 1107-17.
- Min Ko J, Cho JS, Yoo Y, Seo J, Choi M, Chae JH, Lee HR, Cho TJ (2017). Wiedemann-Steiner Syndrome With 2 Novel KMT2A Mutations. *J Child Neurol*, 32(2), 237-242.
- Miyake N, Tsurusaki Y, Koshimizu E, Okamoto N, Kosho T, Brown NJ, Tan TY, Yap PJ, Suzumura H, Tanaka T, Nagai T, Nakashima M, Saitsu H, Niikawa N, Matsumoto N (2016). Delineation of clinical features in Wiedemann-Steiner syndrome caused by KMT2A mutations. *Clin Genet*, 89, 115-119.
- Nardello R, Mangano GD, Fontana A, Gagliardo C, Midiri F, Borgia P, Brighina F, Raieli V, Mangano S, Salpietro V (2021). Broad neurodevelopmental features and cortical anomalies associated with a novel de novo KMT2A variant in Wiedemann-Steiner syndrome. *Eur J Med Genet*, 64(2), 104133.
- Negri G, Magini P, Milani D, Crippa M, Biamino E, Piccione M, Sotgiu S, Perrià C, Vitiello G, Frontali M, Boni A, di Fede E, Gandini MC, Colombo EA, Bamshad MJ, Nickerson DA, Smith JD, Loddo I, Finelli

- P, ... Gervasini C (2019). Exploring by whole exome sequencing patients with initial diagnosis of Rubinstein-Taybi syndrome: The interconnections of epigenetic machinery disorders. *Human Genetics*, 60, 285–269.
- Parenti I, Teresa-Rodrigo ME, Pozojevic J, Ruiz Gil S, Bader I, Braunholz D, Bramswig NC, Gervasini C, Larizza L, Pfeiffer L, Ozkinay F, Ramos F, Reiz B, Rittinger O, Strom TM, Watrin E, Wendt K, Wieczorek D, Wollnik B, ... Kaiser FJ (2017). Mutations in chromatin regulators functionally link Cornelia de Lange syndrome and clinically overlapping phenotypes. *Hum Genet*, 136(3), 307-320.
- Ramirez-Montaña D, Pachajoa H (2019). Wiedemann-Steiner syndrome with a novel pathogenic variant in KMT2A: A case report. *Colombia Medica (Cali, Colombia)*, 50(1), 40–45.
- Saletti V, Viganò I, Melloni G, Pantaleoni C, Vetrano IG, Valentini LG (2019). Chiari I malformation in defined genetic syndromes in children: are there common pathways? *Childs Nerv Sys*, 35(10), 1727-1739.
- Sheppard SE, Campbell IM, Harr MH, Gold N, Li D, Bjornsson HT, Cohen JS, Fahrner JA, Fatemi A, Harris JR, Nowak C, Stevens CA, Grand K, Au M, Graham JM Jr, Sanchez-Lara PA, Campo MD, Jones MC, Abdul-Rahman O, ... Quintero-Rivera F (2021). Expanding the genotypic and phenotypic spectrum in a diverse cohort of 104 individuals with Wiedemann-Steiner syndrome. *Am J Med Genet A*, 185(6), 1649-1665.
- Sheppard SE and Quintero-Rivera F (2022). Wiedemann-Steiner Syndrome. *Gene Reviews®*: University of Washington, Seattle; 1993-2022.
- Steel D, Salpietro V, Phadke R, Pitt M, Gentile G, Massoud A, Batten L, Bashamboo A, Mcelreavey K, Saggari A, Kinali M (2015). Whole exome sequencing reveals a MLL de novo mutation associated with mild developmental delay and without “hairy elbows”: Expanding the phenotype of Wiedemann-Steiner syndrome. *Journal of Genetics*, 94(4), 755–758.
- Steiner CE, Marques AP (2000). Growth deficiency, mental retardation and unusual facies. *Clinical Dysmorphology*, 9(2), 155–156.
- Stellacci E, Onesimo R, Bruselles A, Pizzi S, Battaglia D, Leoni C, Zampino G, Tartaglia M (2016). Congenital immunodeficiency in an individual with Wiedemann-Steiner syndrome due to a novel missense mutation in KMT2A. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 170(9), 2389–2393.
- Stoyle G, Banka S, Langley C, Jones EA, Banerjee I (2018). Growth hormone deficiency as a cause for short stature in Wiedemann-Steiner Syndrome. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*, 2018, 18-0085.
- Strom SP, Lozano R, Lee H, Dorrani N, Mann J, O'Lague PF, Mans N, Deignan JL, Vilain E, Nelson SF, Grody WW, Quintero-Rivera F (2014). De novo variants in the KMT2A (MLL) gene causing atypical Wiedemann-Steiner syndrome in two unrelated individuals identified by clinical exome sequencing. *BMC Medical Genetics*, 15(1), 49.
- Suleiman J, Mundt M, Sampath S, El-Hattab AW (2018). TASP1 is deleted in an infant with developmental delay, microcephaly, distinctive facial features,

and multiple congenital anomalies. *Clin Genet*, 94(1), 170-173.

Sun Y, Hu G, Liu H, Zhang X, Huang Z, Yan H, Wang L, Fan Y, Gu X, Yu Y (2017). Further delineation of the phenotype of truncating KMT2A mutations: The extended Wiedemann-Steiner syndrome. *Am J Med Genet A*, 173(2), 510-514.

Taha I, De Paoli F, Foroni S, Zucca S, Limongelli I, Cipolli M, Danesino C, Ramenghi U, Minelli A (2022). Phenotypic Variation in Two Siblings Affected with Shwachman-Diamond Syndrome: The Use of Expert Variant Interpreter (eVai) Suggests Clinical Relevance of a Variant in the KMT2A Gene. *Genes (Basel)*, 13(8), 1314.

Verma P, Kapoor S, Sait H, Ghosh S, Gupta S (2020). Dental phenotype of multiple impacted supernumerary teeth in Wiedemann-Steiner syndrome. *Official Journal of Indian Society of Cleft Lip palate and Craniofacial Anomalies*, 7(1), 59-63.

Wang X, Zhang G, Lu Y, Luo X, Wu W (2021). Trio-WES reveals a novel de novo missense mutation of KMT2A in a Chinese patient with Wiedemann-Steiner syndrome: A case report. *Mol Genet Genomic Med*, 9(1), e1533.

Wiedemann HR, Kunze J, Grosse F-R, Dibbern H (1989). *Atlas of clinical*

syndromes: A visual aid to diagnosis for clinicians and practicing physicians (2nd ed.). London: Wolfe Publishing Ltd.

Winters AC, Bernt KM (2017). MLL-rearranged leukemias-an update on science and clinical approaches. *Frontiers in Pediatrics*, 5(9), 4.

Wu R, Tang W, Qiu K, Zhang X, Meng Z (2022). [Identification of a novel frameshift variant in the KMT2A gene of a child with Wiedemann-Steiner syndrome]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*, 39(6), 630-633.

Yu BD, Hess JL, Horning SE, Brown GA, Korsmeyer SJ (1995). Altered Hox expression and segmental identity in Mll-mutant mice. *Nature*, 378(6556), 505-508.

Yuan B, Pehlivan D, Karaca E, Patel N, Charng WL, Gambin T, Gonzaga-Jauregui C, Sutton VR, Yesil G, Bozdogan ST, Tos T, Koparir A, Koparir E, Beck CR, Gu S, Aslan H, Yuregir OO, Al Rubeaan K, Alnaqeb D, ... Lupski JR (2015). Global transcriptional disturbances underlie Cornelia de Lange syndrome and related phenotypes. *J Clin Invest*, 125(2), 636-51.

Zhang H, Xiang B, Chen H, Chen X, Cai T (2019). A novel deletion mutation in KMT2A identified in a child with ID/DD and blood eosinophilia. *BMC Med Genet*, 20(1), 38.