

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)
Syndrome de Wolf-Hirschhorn

Texte du PNDS

**Centre de Référence « Anomalies du développement et
syndromes malformatifs » d'Ile de France
Filière AnDDI-Rares**

Coordonnateur : Dr Yline CAPRI

Novembre 2022

Sommaire

Liste des abréviations.....	3
Synthèse à destination du médecin traitant.....	4
Texte du PNDS.....	6
1 Introduction	6
2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins.....	6
3 Diagnostic et évaluation initiale	7
3.1 Objectifs	7
3.2 Professionnels impliqués dans le diagnostic et le suivi	7
3.3 Présentation clinique	8
3.3.1 Dysmorphie faciale	8
3.3.2 Troubles de la croissance et de l'alimentation	8
3.3.3 Troubles du neurodéveloppement	9
3.3.4 Malformations congénitales et atteintes par systèmes	10
3.3.5 Autres anomalies	12
3.4 Circonstances de découverte / Suspicion du diagnostic	12
3.5 Confirmation du diagnostic / Diagnostic différentiel	12
3.6 Evaluation initiale / Recherche de comorbidités / Evaluation du pronostic	14
3.7 Recherche de contre-indications au traitement	16
3.8 Annonce du diagnostic et information du patient	16
3.9 Conseil génétique	16
4 Prise en charge thérapeutique et suivi	17
4.1 Objectifs	17
4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	18
4.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre)	19
4.3.1 Prise en charge et suivi de la croissance et de l'alimentation	19
4.3.2 Prise en charge et suivi des troubles du neurodéveloppement et des symptômes neurologiques	20
4.3.3 Prise en charge des malformations cardiaques et suivi cardiologique	22
4.3.4 Prise en charge et suivi de l'atteinte rénale	22
4.3.5 Prise en charge et suivi des anomalies génito-urinaires	22
4.3.6 Prise en charge et suivi orthopédique/ostéo-articulaire	23
4.3.7 Prise en charge et suivi des troubles sensoriels	23
4.3.8 Prise en charge et suivi stomatologique	23
4.3.9 Prise en charge des troubles immuno-hématologiques	23
4.3.10 Autres	23
4.4 Rythme et contenu des consultations	24
4.5 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie (au cas par cas)	25
4.6 Recours aux associations de patients	26
Annexe 1. Liste des participants.....	27
Annexe 2. Coordonnées des centres de référence, de compétence.....	29
Annexe 3. Courbes de croissance	35
Annexe 4. Anomalies de la région 4p16.3.....	38
Annexe 5. Résumé du rythme et contenu des consultations de suivi.....	39
Annexe 6 : Carte d'urgence du Syndrome de Wolf-Hirschhorn (délétion 4p16.3)	41
Références bibliographiques (cf Argumentaire)	42

Liste des abréviations

ACPA	Analyse chromosomique sur puce à ADN
ADDI-Rare	Filière de santé Anomalies du développement avec ou sans déficience intellectuelle de cause rare
ADN	Acide désoxyribonucléique
AEEH	Allocation d'éducation de l'enfant handicapé
AESH	Accompagnant des élèves en situation de handicap (anciennement AVS auxiliaire de de vie scolaire)
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
BoB's	BAC on beads
CAA	Communication alternative augmentée
CAMSP	Centre d'action médico-social précoce
CIA	Communication inter-auriculaire
CIV	Communication inter-ventriculaire
CMP	Centre médico-psychologique
CMPP	Centre médico-psycho-pédagogique
CPDPN	Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal
DI	Déficience intellectuelle
EEG	Electro-encéphalogramme
IME	Institut médico-éducatif
FAM	Foyer d'accueil médicalisé
FISH	Hybridation in situ par fluorescence
MAS	Maison d'accueil spécialisée
Mb	Méga base
MDPH	Maison départementale des personnes handicapées
MEOPA	Mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote
MLPA	Multiplex ligation-dependant amplification
ORL	Oto-rhino-laryngologiste
PCH	Prestation de compensation du handicap
PEA	Potentiels évoqués auditifs
PECS	Picture exchange communication system
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
RGO	Reflux gastro-oesophagien
RVU	Reflux vésico-urétéral
SESSAD	Service d'éducation spéciale et de soins à domicile
SWH	Syndrome de Wolf-Hirschhorn
ULIS	Unité localisée pour l'inclusion scolaire
WHSCR	Région minimale critique du syndrome de Wolf-Hirschhorn

Synthèse à destination du médecin traitant

1. Introduction

Le syndrome de Wolf-Hirschhorn (SWH) est une maladie génétique rare survenant majoritairement par délétion (perte d'un fragment chromosomique) *de novo* (non transmise par les parents) de l'extrémité distale du bras court du chromosome 4 (4p) contenant la région critique minimale du syndrome au locus 4p16.3. Ce syndrome est également connu sous le terme syndrome 4p- ou monosomie 4p. La prévalence de la maladie est estimée à environ 1 pour 50 000 naissances, avec un ratio femme/homme de 2 :1 pour des raisons mal comprises.

2. Caractéristiques du syndrome et confirmation diagnostique

Les patients peuvent présenter une combinaison de symptômes comprenant :

- Des particularités morphologiques faciales caractérisées par une arête nasale marquée se prolongeant jusqu'au front (aspect dit en casque de guerrier grec), un hypertélorisme, un épicanthus, des sourcils très arqués, un front fuyant, un philtrum court, une bouche aux coins tombants, une micrognathie ;
- Un retard de croissance homogène de début anténatal suivi d'un retard de croissance postnatal avec microcéphalie ;
- Un trouble du neurodéveloppement avec hypotonie néonatale, retard psychomoteur et déficience intellectuelle de degré variable (délégère à profonde) avec un faible développement musculaire ;
- Une épilepsie dans plus de 90% des cas ;
- Des anomalies squelettiques (60-70%) ;
- Des malformations cardiaques (50%) ;
- Une surdité (40%) ;
- Des anomalies cérébrales (33%) ;
- Une malformation des voies urinaires (25%).

Le diagnostic est confirmé ou posé par la mise en évidence d'une délétion comportant la région 4p16.3 par une technique de cytogénétique (FISH ciblée de la région, Analyse Chromosomique sur Puce à ADN (ACPA) ou caryotype si la délétion est d'assez grande taille ou que le remaniement de structure est important). Il s'agit le plus souvent d'une délétion terminale isolée survenant *de novo* mais elle peut aussi être secondaire au déséquilibre d'une translocation impliquant l'extrémité distale du chromosome 4 et s'associer avec un autre remaniement chromosomique (duplication ou délétion) d'une autre région chromosomique. La monosomie 4p peut également résulter d'un remaniement de structure plus complexe aboutissant à la formation d'un anneau du chromosome 4.

3. Prise en charge globale et rôle du médecin traitant

La prise en charge des patients atteints de syndrome de Wolf-Hirschhorn est très souvent multidisciplinaire et repose sur la coopération de plusieurs acteurs :

- Le pédiatre ou médecin généraliste, en lien avec des médecins spécialistes, en fonction des besoins du patient (généticien, neuropédiatre/neurologue, gastro-entérologue/chirurgien viscéral, cardiologue/chirurgien cardiaque, orthopédiste, néphrologue/urologue, ORL, ophtalmologue, endocrinologue, psychiatre, médecin de médecine physique et réadaptation, dentiste, hémato-immunologue, etc.).
- Des professionnels paramédicaux assurant la prise en charge nutritionnelle (diététicien) et surtout rééducative (kinésithérapeute, psychomotricien, orthophoniste, ergothérapeute, psychologue, éducateur spécialisé, orthoptiste, assistant social, etc.). La coordination du suivi et de cette prise en charge revient souvent au pédiatre, neuropédiatre, généticien ou médecin généraliste selon la symptomatologie du patient et de son âge.

Les patients atteints de SWH sont souvent pris en charge dans des structures de type CAMSP, SESSAD, IME, foyers de vie en fonction de l'âge, où une coordination et une adaptation de la rééducation peuvent se faire.

Ce PNDS a pour objectif de permettre à l'ensemble des professionnels impliqués dans cette prise en charge et dans le suivi d'un patient atteint de SWH de mieux connaître les besoins spécifiques éventuels liés à la pathologie.

▸ Rythme du suivi :

En fonction des atteintes présentées par le patient, le rythme du suivi dans chaque spécialité pourra être variable et sera à l'appréciation du médecin spécialiste.

La prise en charge globale du patient permettant de coordonner les soins devra comporter une consultation en lien avec un centre de référence ou de compétence à un rythme au moins biannuel dans les 2 à 3 premières années de vie, annuel dans l'enfance et tous les 3 ans à l'âge adulte.

▸ Rôle du médecin généraliste

- Orienter le patient et sa famille vers un centre de référence ou de compétence pour poser ou confirmer le diagnostic ;
- Assurer le suivi médical habituel selon les recommandations (suivi de la croissance staturo-pondérale et du PC, surveillance du développement psychomoteur, application du programme vaccinal, etc.) ;
- Dépister les complications liées à la pathologie (recherche de phénomènes épileptiques, de troubles du sommeil, de troubles du comportement, d'infections à répétition, de troubles digestifs, etc.) ;
- Mettre en place les premiers éléments de rééducation (kinésithérapie/psychomotricité, orthophonie, etc.) et/ou adresser le patient vers une structure de prise en charge de proximité (CAMSP, CMP, CMPP, etc.) ;
- Coordonner la prise en charge conjointement avec le centre de référence ou de compétence.

4. Informations et "contacts utiles"

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

- Site Orphanet : <http://www.orpha.net> ;
- GeneReviews : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20301362/> ;
- Site de la filière AnDDI-Rares : <http://anddi-rares.org/> ;
- Site de la filière de santé DéfiScience : <https://defiscience.fr/filiere/> ;
- Association Valentin APAC : <https://www.valentin-apac.org/>.

Texte du PNDS

1 Introduction

Le syndrome de Wolf-Hirschhorn (SWH) est caractérisé par :

- Des particularités morphologiques faciales : une arête nasale marquée se prolongeant jusqu'au front (aspect en casque de guerrier grec), un hypertélorisme, un épicanthus, des sourcils très arqués, un front fuyant, un philtrum court, une bouche aux coins tombants, une micrognathie et une dysplasie des oreilles ;
- Un retard de croissance homogène de début anténatal suivi d'un retard de croissance postnatal avec microcéphalie ;
- Un trouble du neurodéveloppement avec hypotonie néonatale, retard psychomoteur et déficience intellectuelle de degré variable (de légère à profonde) avec un faible développement musculaire principalement des membres inférieurs ;
- Une épilepsie dans plus de 90% des cas et/ou des anomalies caractéristiques à l'électro-encéphalogramme (EEG) ;
- Des anomalies squelettiques (60-70%) ;
- Des malformations cardiaques (50%) ;
- Une surdité (40%) ;
- Des anomalies cérébrales (33%) ;
- Une malformation des voies urinaires (25%).

L'incidence de la maladie est estimée à environ 1 pour 50 000 naissances, avec un ratio femme/homme de 2 : 1 pour des raisons mal comprises.

Le SWH est causé par une délétion (perte d'un fragment chromosomique) de la région minimale critique du syndrome, localisée en 4p16.3 (sur l'un des chromosomes 4), par l'un des mécanismes génétiques suivants :

- Environ 50 % à 60 % des personnes atteintes de SWH présentent une délétion terminale 4p16 pure *de novo* 4p16 ;
- Environ 40 % à 45 % présentent une translocation déséquilibrée avec à la fois une délétion 4p et une trisomie partielle d'un bras chromosomique différent. Ces translocations déséquilibrées peuvent être *de novo* ou héritées d'un parent présentant un réarrangement équilibré ;
- Les autres patients présentent d'autres réarrangements complexes conduisant à une délétion 4p16.3 (par exemple un anneau du chromosome 4).

Le risque de transmission ou de récurrence de la maladie pour les membres de la famille dépend du mécanisme à l'origine de la délétion. Le diagnostic prénatal est possible pour les familles dont l'un des parents est connu pour être porteur d'un réarrangement chromosomique impliquant la région 4p16.3 ou pour les couples ayant déjà eu un enfant atteint.

2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint de SWH. 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 les médecins spécialistes, 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 et pour la rédaction du certificat médical à joindre au dossier MDPH (maison départementale des personnes handicapés).

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 la prise en charge de référence d'un patient atteint de SWH. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

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

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet de la filière AnDDI-Rares (<http://anddi-rares.org>).

3 Diagnostic et évaluation initiale

3.1 Objectifs

- Evoquer le diagnostic de SWH ;
- Confirmer le diagnostic ;
- Assurer un bilan initial, identifier les comorbidités et apprécier la sévérité ;
- Délivrer une information précise sur la pathologie et donner un conseil génétique ;
- Préciser la prise en charge thérapeutique : médicale, paramédicale, éducative et sociale ;
- Informer la famille sur la nécessité d'une prise en charge multidisciplinaire et d'un suivi régulier, et organiser ce suivi.

3.2 Professionnels impliqués dans le diagnostic et le suivi

L'évaluation initiale est le plus souvent coordonnée par un généticien clinicien ou un pédiatre d'un Centre de référence ou de compétence de la filière AnDDI-Rares ou DéfiScience en relation avec le pédiatre ou le médecin traitant. Selon les complications associées, pourront intervenir d'autres spécialistes : neuropédiatre/neurologue, cardiologue/chirurgien cardiaque, gastroentérologue, chirurgien viscéral, urologue, néphrologue/urologue, ophtalmologue, ORL, endocrinologue, pédopsychiatre/psychiatre, orthopédiste, hémato-immunologue, médecin de rééducation fonctionnelle, dentiste/orthodontiste etc.

La majorité des patients atteints de SWH présentent un retard global des acquisitions et une déficience intellectuelle. Différents professionnels paramédicaux devront être sollicités pour la rééducation du patient afin d'optimiser ses apprentissages : kinésithérapeute, psychomotricien, orthophoniste, psychologue, éducateur spécialisé, ergothérapeute, orthoptiste, infirmière, assistant social etc.

La prise en charge repose le plus souvent sur une coopération pluridisciplinaire et pluriprofessionnelle dont la coordination revient au pédiatre, au généticien, neuropédiatre ou au médecin généraliste, selon l'âge et la symptomatologie du patient.

3.3 Présentation clinique

Il n'existe pas de critères diagnostiques cliniques formels ou de score clinique publié pour le SWH mais les revues de la littérature permettent d'établir une liste des principales atteintes et leurs fréquences dans le syndrome.

Atteintes	Fréquence
Particularités faciales typiques Retard de croissance intrautérin et postnatal Déficience intellectuelle Hypotonie Faibles masses musculaires Epilepsie et/ou anomalies distinctives à l'EEG Difficultés alimentaires	>75%
Anomalies cutanées (hémangiomes, marbrures, peau sèche) Anomalies squelettiques Ptôsis Asymétrie craniofaciale Anomalies dentaires Troubles immunitaires	50 à 75%
Surdité Cardiopathie Anomalie oculaire/nerf optique/atteinte visuelle Fente labiale/labio-palatine Anomalies génito-urinaires Malformation cérébrale Stéréotypies	25 à 50%
Autres malformations ou atteintes possibles : - Atteinte hépatique (adénome) ; - Atteinte diaphragmatique ; - Malformations digestives.	<25%

3.3.1 Dysmorphie faciale

La morphologie faciale des patients atteints de SWH a été comparée à l'aspect d'un casque de guerrier grec et cette description reste celle encore utilisée pour évoquer le diagnostic. Elle est souvent reconnaissable dès la naissance ou dans la petite enfance mais devient moins évidente à l'adolescence.

Ces caractéristiques comprennent :

- Une arête du nez se prolongeant sur le front au niveau de l'arcade sourcilière ;
- Un hypertélorisme et des sourcils très écartés ;
- Un épicanthus ;
- Un front fuyant ;
- Un philtrum court ;
- Une bouche aux coins tombants ;
- Une micrognathie ;
- Une dysplasie des oreilles ;
- Certains patients peuvent présenter une fente labiale ou labio-palatine.

3.3.2 Troubles de la croissance et de l'alimentation

La plupart des individus atteints de SWH présentent un retard de croissance intra-utérin marqué, une petite taille et une faible prise de poids plus tard dans la vie malgré un apport énergétique et protéique adéquat.

Des courbes de croissance spécifiques ont été établies pour les enfants de la naissance à l'âge de quatre ans (Annexe 3).

Chez tous les individus atteints, à l'exception de ceux présentant certaines translocations cryptiques non équilibrées, le périmètre crânien est inférieur au 2^{ème} percentile.

Les difficultés d'alimentation peuvent être liées à une hypotonie avec des difficultés de succion, une déglutition mal coordonnée avec une aspiration conséquente, et/ou un reflux gastro-œsophagien. La présence d'une fente vélo-palatine peut majorer ces difficultés.

Le reflux gastro-œsophagien (RGO), pouvant être transitoire chez les nourrissons en bonne santé, persiste généralement chez les nourrissons atteints de SWH. Il peut entraîner une atteinte respiratoire et aggraver le retard de croissance.

3.3.3 Troubles du neurodéveloppement

Tous les patients atteints de SWH présentent des troubles du neurodéveloppement, le plus souvent sévères, mais un large éventail de capacités intellectuelles est observé et il est important d'évaluer ces capacités pour adapter la prise en charge des patients.

- **Acquisitions neuro-motrices**

Une hypotonie est observée chez une majorité d'enfants. Les acquisitions motrices sont globalement retardées.

Un peu moins de la moitié des patients (45%) acquiert la marche, généralement entre 2 et 12 ans, de manière autonome pour 25% d'entre eux ou avec aide dans 20% des cas. Mais un grand nombre de patients ne parvient pas à acquérir la marche, y compris avec aide.

La motricité fine est également impactée. La plupart des patients ont besoin d'une aide extérieure pour réaliser les actes de la vie quotidienne. Environ 30% des patients acquièrent une autonomie, au moins partielle, pour s'alimenter (10% s'alimentent seuls), 20% peuvent s'habiller et se déshabiller et quelques patients peuvent effectuer des tâches ménagères simples. Des améliorations lentes mais constantes de ces capacités ont été observées chez tous les patients mais une hypotonie et une dépendance persiste généralement.

L'acquisition de la propreté est difficilement obtenue ou ne l'est que partiellement. Environ 10% des patients acquièrent un contrôle sphinctérien diurne, généralement entre 8 et 14 ans.

La majorité des patients ne développe pas de langage oral avec des capacités de communication réduites. La compréhension est souvent limitée à celle des ordres simples. Le langage expressif se limite à des bruits gutturaux ou des sons disyllabiques mais quelques patients peuvent communiquer par des mots ou des phrases simples (6%). Les troubles du langage peuvent être majorés par une rhinolalie consécutive à une fente vélo-palatine, à l'hypotonie ou à la conjonction des deux.

L'intention de communiquer semble présente chez la plupart des patients et s'améliore avec le temps avec l'aide de moyens de communication alternatifs et augmentés.

Les patients ayant des compétences expressives plus développées ont également de meilleures capacités de socialisation.

L'incontinence salivaire (bavage) est très fréquente. Elle est consécutive aux troubles de la déglutition, liés aux perturbations sensitives et motrices de la zone buccale. La sécrétion de salive est constante et augmente lors du contact (alimentaire ou non) avec la muqueuse de la bouche et lors de l'irritation du bas-œsophage (reflux gastro-œsophagien).

Les conséquences du bavage sont multiples : assèchement de la bouche, problèmes digestifs et de transit, problèmes cutanés, altérations vestimentaires, rejet social.

- **Efficience intellectuelle**

Le degré de déficience intellectuelle (DI) est variable mais la DI est le plus souvent sévère à profonde (65%), elle peut être modérée dans 25% et légère dans 10% des cas.

- **Epilepsie**

L'épilepsie constitue le principal problème des patients ayant un SWH. La survenue de convulsions est une manifestation neurologique très courante dans le cadre de ce syndrome, une épilepsie est observée chez plus de 90% des patients.

L'âge moyen à l'apparition de la première crise se situe entre 3 et 23 mois, avec un pic d'incidence entre 6 et 12 mois.

De nombreux types de crises ont été décrits ; les plus fréquentes sont de type focal, clonique ou tonique, avec ou sans généralisation secondaire. Elles peuvent aussi être d'emblée tonico-cloniques généralisées. Elles surviennent souvent en contexte fébrile, peuvent se manifester en cluster et être prolongées (>15 minutes). De façon moins fréquente, il peut s'agir de spasmes toniques, de crises myocloniques ou de crises focales complexes.

Environ 50% des enfants présentent des clusters de crises ou des états de mal épileptiques dans les 3 premières années de vie.

Des absences atypiques, plus ou moins associées à des myoclonies, peuvent se développer chez 1/3 des patients, généralement entre 1 et 6 ans. Leurs diagnostics précis sont importants pour que le traitement soit adapté (les myoclonies sont parfois confondues avec des tics).

On peut également observer des cas d'hémiplégie post-critique.

L'épilepsie constitue le principal problème des patients ayant un SWH. Les crises peuvent être difficiles à contrôler chez certains enfants au cours des premières années, mais l'épilepsie semble s'améliorer chez tous avec l'âge et certains patients deviennent libres de crises.

Des anomalies électroencéphalographiques (EEG) distinctes ont été constatées chez 90 % des patients :

- Des complexes pointes/ondes mal définis à 2-3,5 Hz, de grande amplitude, survenant en longues salves, activés par le sommeil lent ;
- Des complexes de pointes et polypointes-ondes de grande amplitude à 4-6 Hz, dans les régions postérieures (temporo-occipito-pariétales), souvent déclenchés par la fermeture des yeux ;
- Une activité de fond ralentie.

• **Troubles du comportement**

Il n'est pas rapporté de trouble du comportement spécifique dans le SWH par rapport à d'autres pathologies comportant une DI ou un polyhandicap. Néanmoins, les patients peuvent présenter des difficultés relationnelles et la moitié ont des stéréotypies. L'apparition de troubles du comportement doit être évaluée à chaque visite afin d'en rechercher l'origine et tenter de les réduire.

• **Troubles du sommeil**

Les troubles du sommeil sont très fréquents dans la 1^{ère} année de vie. Ils sont souvent secondaires à des problèmes médicaux courants (otites moyennes aiguës, reflux gastro-oesophagien, eczéma, etc.) pour lesquels un traitement symptomatique permet de restaurer une bonne qualité de sommeil. Les troubles du sommeil ne sont pas présents uniquement pendant l'enfance, ils sont rapportés également à l'âge adulte. Ils se caractérisent par un bruxisme et un sommeil agité.

3.3.4 Malformations congénitales et atteintes par systèmes

• **Système nerveux central**

Des malformations structurelles du système nerveux central ont été signalées chez près de 80 % des patients. Ces anomalies comprennent principalement un amincissement du corps calleux associé, dans quelques cas, à une diminution diffuse du volume de la substance blanche, un élargissement des ventricules latéraux, une atrophie corticale/sous-corticale ou une hypoplasie/agénésie marquée des lobes postérieurs des deux hémisphères cérébelleux. Les autres anomalies signalées sont une microcéphalie avec des gyri étroits, une arhinencéphalie, un raccourcissement de la zone H2 de la corne d'Ammon et des gyri dysplasiques au niveau du cervelet.

- **Cardio-vasculaire**

Les malformations cardiaques congénitales sont constatées chez environ 50 % des patients et ne sont généralement pas complexes. La plus fréquente est la communication interauriculaire (CIA) (27%), suivie de la sténose pulmonaire, de la communication interventriculaire (CIV), du canal artériel persistant, de l'insuffisance aortique et de la tétralogie de Fallot. Les rares cas de cardiopathies complexes décrits (ventricule droit à double issue et hypoplasie du ventricule gauche) sont associés à une large délétion 4p ou à un remaniement chromosomique complexe.

- **Génital et réno-urinaire**

Les malformations des voies urinaires sont observées chez plus de 30 % des patients et comprennent une agénésie rénale, une dysplasie/hypoplasie kystique rénale, une hypoplasie rénale par oligoméganéphronie (définie comme un nombre réduit de néphrons avec des glomérules et tubules hypertrophiques), une anomalie du développement rénale (reins en fer à cheval, malrotation rénale, etc.), une uropathie obstructive ou une exstrophie vésicale. Il peut s'y associer un reflux vésico-urétéral. Ces atteintes peuvent mener à une insuffisance rénale chronique, parfois après une période de protéinurie.

Un hypospadias et une cryptorchidie sont observés chez 50 % des garçons atteints.

Un utérus absent, des gonades striées et une aplasie/hyperplasie clitoridienne ont été rapportés chez certaines femmes.

- **Ostéo-articulaire**

Les anomalies squelettiques que l'on retrouve chez 60 à 70 % des patients comprennent une cyphose/scoliose avec des corps vertébraux malformés, des côtes accessoires ou fusionnées, des pieds bots et plus rarement une main fendue.

- **Ophtalmologie**

Le strabisme divergent, l'obstruction nasolacrurale, le colobome de l'œil ou du nerf optique et l'hypoplasie fovéale sont les manifestations ophtalmiques les plus courantes du SWH.

Une hypoplasie ou colobome des paupières a été occasionnellement observée.

Le glaucome a déjà été rapporté dans le syndrome et peut être difficile à traiter.

- **ORL**

Des fentes labiales/labio/vélo-palatines sont observées dans le syndrome ; la fente labiale peut être uni ou bilatérale. Les fentes concernent 30 à 50% des patients qui présentent une délétion 4p de taille supérieure à 3,5 Mb.

Les anomalies congénitales de l'oreille moyenne et de l'oreille interne semblent contribuer à une surdité. Une surdité de conduction est détectée chez plus de 40% des patients. Elle est la conséquence soit d'une malformation ossiculaire (un marteau plus court, avec un passage intraossiculaire de la corde du tympan) soit d'otites chroniques. Une surdité neurosensorielle a été signalée chez 15 % des patients : elle peut être consécutive à une atteinte des cellules ciliées externes.

Des otites moyennes aiguës peuvent être constatées.

- **Anomalies dentaires**

Un retard d'éruption dentaire avec persistance des dents temporaires, un taurodontisme, des anomalies de la forme des dents et l'agénésie de certains éléments dentaires sont observés chez plus de 50 % des patients.

Un trouble de l'articulé dentaire peut être consécutif à une fente labio-maxillaire.

- **Atteinte immunitaire**

Les déficiences en anticorps (déficit en sous-classe IgA/IgG2 ; déficit isolée en IgA ; altération de la réactivité aux antigènes polysaccharidiques) identifiées chez environ 70% des enfants étudiés en 1998 semblent être responsables d'infections récurrentes des voies respiratoires et d'otites moyennes.

3.3.5 Autres anomalies

Une grande variété d'autres malformations d'organe a été rapportée chez une minorité de patients atteints de SWH.

Un dysfonctionnement hématopoïétique a été signalé chez deux enfants atteints de SWH ; cette atteinte hématologique a évolué vers une cytopénie réfractaire chez l'un et vers une leucémie lymphoblastique aiguë chez l'autre.

Des adénomes hépatiques ont été signalés chez 3 patients, évoluant vers un carcinome hépatocellulaire chez l'un d'entre eux.

3.4 Circonstances de découverte / Suspicion du diagnostic

En anténatal, le syndrome peut se manifester par un retard de croissance homogène parfois associé à une ou plusieurs malformation(s) dépistable(s) à l'échographie. Les signes anténataux sont généralement trop peu spécifiques pour que le diagnostic soit évoqué mais la réalisation de certaines explorations chromosomiques sur un prélèvement invasif en cours de grossesse peut permettre d'établir ce diagnostic.

Si le diagnostic de SWH est établi durant une grossesse, le couple doit être adressé en consultation de conseil génétique pour que les éléments principaux caractérisant les patients atteints ainsi que le suivi et la prise en charge globale de la pathologie soient expliqués. Le suivi de la grossesse devra être coordonné par un Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal CPDPN (<http://www.cdpn.fr/index.html>). Compte-tenu de la particulière gravité de la pathologie et de son caractère incurable, une demande d'interruption de la grossesse par le couple est recevable.

En postnatal, si le diagnostic n'a pas été établi durant la grossesse, le syndrome pourra être évoqué devant l'association d'un retard de croissance avec microcéphalie, des particularités morphologiques faciales reconnaissables, d'une hypotonie, d'un trouble de l'oralité et/ou d'une mauvaise prise de poids pouvant être associée à des malformations. Dans les formes modérées, où le retard de croissance et les troubles de l'oralité ne sont pas au premier plan et en l'absence de malformation, ce sont les troubles du neurodéveloppement associés aux particularités morphologiques qui pourront faire évoquer le diagnostic.

3.5 Confirmation du diagnostic / Diagnostic différentiel

Établir le diagnostic

Le diagnostic du SWH est établi par la mise en évidence chez le patient d'une délétion hétérozygote de la région critique du syndrome (WHSCR) située à l'extrémité terminale du bras court du chromosome 4. La taille de cette délétion est variable.

La région minimale critique est localisée en 4p16.3 (chr4:419224-2010962, GRCh37/hg19), d'une taille comprise entre 1,4 et 1,9 Mb.

Il s'agit d'un syndrome des gènes contigus dont les principaux gènes candidats sont les gènes *LETM1* (*604407) et *NSD2* (*602952, anciennement *WHSC1*).

Le phénotype des patients porteurs de délétions significativement plus grandes ou plus petites dans cette région peut être cliniquement distinct du SWH (voir la section « Pathologies alléliques » de ce même chapitre). La gravité du phénotype est corrélée à la taille de la délétion, au contenu génique et à l'existence d'une autre anomalie chromosomique associée.

Les méthodes de cytogénétique permettant de mettre en évidence une délétion chromosomique comprennent l'analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA), le caryotype standard (bandes G et bandes R) ou l'analyse ciblée par l'hybridation in situ en fluorescence (FISH). (Annexe 4)

- L'ACPA permet de détecter les délétions chez les patients présentant un SWH, de préciser la taille du remaniement et les bornes génomiques correspondantes dans la limite de la technique utilisée (design de la puce, densité de sondes, niveau moyen de résolution).
- Le caryotype peut également mettre en évidence des anomalies de structure impliquant l'extrémité terminale du bras court du chromosome 4, à une résolution nettement inférieure à celle de l'ACPA (seuil de détection à 5 – 10 Mb). Il ne permet pas de mettre en évidence les délétions de petite taille (<5 Mb).
- L'analyse par FISH spécifique ciblant la région WHSCR et/ou la région sous-télomérique spécifique du bras court du chromosome 4 (sonde 4pter) peut être utilisée chez les patients présentant des caractéristiques cliniques suggérant un diagnostic de SWH. Cette technique permet de donner une réponse rapide sur la présence ou non d'une délétion de la région mais ne permet pas de la borner.
- D'autres techniques moléculaires ciblant la région 4p16.3 peuvent également être utilisées (Prénatal BoBs™, MPLA télomériques). Elles permettent éventuellement d'identifier ou de confirmer l'existence d'une délétion 4p16.3.
- Les techniques de séquençage à très haut débit explorant le génome ou l'exome avec utilisation de logiciel adapté, permettent également de dépister des microdélétions de la région critique du syndrome.

Une majorité de patients (~55%) présente une délétion 4p, terminale ou interstitielle, sans autre anomalie cytogénétique associée ; ces délétions sont dites « pures ». La plupart de ces anomalies surviennent *de novo*.

Entre 40 et 45% des patients présentent un dérivé du chromosome 4 issu d'une malségrégation d'une translocation équilibrée impliquant un chromosome 4 et un autre chromosome. Ce dérivé est responsable d'une délétion partielle et terminale du bras court du chromosome 4 associée à une duplication partielle et terminale de l'autre chromosome impliqué dans le remaniement. Cette anomalie peut survenir *de novo* ou être héritée d'un parent porteur d'une translocation à l'état équilibré.

D'autres patients présentent des réarrangements chromosomiques plus complexes impliquant une délétion 4p16.3 associée à un autre remaniement : un anneau du chromosome 4 (délétion 4pter associée à une délétion 4qter), une inversion-duplication-délétion inv-dup-del 4p (délétion 4pter associée à une duplication 4p inversée et adjacente à la délétion 4pter).

Les différentes techniques citées peuvent être complémentaires pour établir le diagnostic. Des analyses à partir des prélèvements des parents sont ensuite nécessaires pour préciser le mécanisme du microremaniement touchant la région 4p16.3.

- Si le diagnostic a été établi par FISH, BoB's, MLPA télomérique ou sur caryotype standard, une ACPA permettra de borner la délétion, d'en préciser la taille et de rechercher un autre microremaniement potentiellement associé.
- Si le diagnostic a été établi par ACPA ou par séquençage à très haut débit, un caryotype et/ou une FISH sur métaphase permettront de confirmer la délétion et de rechercher une anomalie de structure.

Pathologies alléliques

Les délétions de l'extrémité 4p d'une longueur supérieure à 22 ou 25 Mb sont associées à un phénotype sévère différent du spectre observé dans le SWH.

Les délétions dans la partie distale de la WHSCR peuvent être bénignes ou associées à un léger retard de développement, à un retard de croissance et à des crises convulsives possibles, mais sans les caractéristiques diagnostiques du SWH. Certains de ces patients ont reçu un diagnostic de syndrome de Pitt-Rogers-Danks.

Diagnostiques différentiels

- **La délétion 4p proximale.** Plusieurs individus présentant une délétion interstitielle du bras court du chromosome 4 ont été décrits. Cette délétion concerne généralement les bandes 4p12-p16, qui sont proximales à la région critique du SWH et l'excluent. Cette entité est un syndrome distinct du SWH.

Le phénotype clinique et en particulier les particularités faciales du SWH sont reconnaissables ; cependant, certains individus peuvent encore être mal diagnostiqués en raison de caractéristiques qui se chevauchent avec d'autres pathologies. L'absence de délétion 4p terminale permet d'exclure le diagnostic de SWH et certains diagnostics différentiels peuvent alors être considérés parmi les suivants :

- Le spectre du **syndrome de Seckel** et des microcéphalies primitives autosomiques récessives, est caractérisé par un déficit de croissance pré- et postnatal, une microcéphalie et quelques particularités morphologiques. Toutes les pathologies de ce spectre sont transmises sur un mode autosomique récessif et sont causées par des variants pathogènes bialléliques dans l'un des nombreux gènes connus (*ATR*, *NIN*, *ATRIP*, *RBBP8*, *CEP152*, *CENPJ*, *CEP63*, *PHC1*, *MCPH1*, *WDR62*, *CDK5RAP2*, *KNL1*, *ASPM*, *STIL*, *CEP135*, *CDK6...*) ;
- Le **syndrome de Smith-Lemli-Opitz (SLO)** se caractérise par un retard de croissance pré- et postnatal, une microcéphalie, une déficience intellectuelle modérée à sévère et de multiples malformations majeures et mineures. Les malformations comprennent des traits faciaux distinctifs, une fente palatine, des anomalies cardiaques, des anomalies de développement des organes génitaux chez les garçons, une polydactylie postaxiale et une syndactylie 2-3 des orteils. Le syndrome SLO est causé par une anomalie du métabolisme du cholestérol résultant d'une déficience de l'enzyme 7-déhydrocholestérol réductase. La pathologie est transmise sur un mode autosomique récessif et est causé par des variants pathogènes bialléliques dans le gène *DHCR7* ;
- Le **syndrome d'Angelman (SA)** se caractérise par un retard de développement sévère ou une déficience intellectuelle, des troubles du langage très marqués, une ataxie à la marche, lorsqu'elle est acquise et un trouble du comportement avec une attitude joyeuse inappropriée qui inclut des rires, des sourires et une excitabilité immotivés. La microcéphalie et les crises d'épilepsie sont fréquentes. Le retard de développement est généralement constaté vers l'âge de six mois ; cependant, les caractéristiques cliniques uniques du syndrome ne se manifestent qu'après l'âge d'un an, et il peut s'écouler plusieurs mois avant que le diagnostic clinique correct ne soit évident. La pathologie est causée par la perturbation de l'empreinte maternelle du gène *UBE3A* située dans la région 15q11.2-q13 du syndrome d'Angelman/syndrome de Prader-Willi.

3.6 Evaluation initiale / Recherche de comorbidités / Evaluation du pronostic

Lors de la découverte ou de la confirmation du diagnostic de SWH, un bilan initial doit être réalisé afin de rechercher les atteintes spécifiques du syndrome ou les complications qui n'auraient pas encore été identifiées ou explorées. Ce bilan dépend de l'âge du patient au moment du diagnostic et des examens déjà réalisés auparavant. Il permettra d'adapter sa prise en charge et son suivi médical.

Organe/système	But de l'évaluation	Détails de l'évaluation
Développement staturo-pondéral	Recherche d'un ralentissement de la croissance	Mesure de la taille, du poids, du périmètre crânien Etablissement des courbes de croissance Recherche de carence d'apport vitaminique
Digestif	Recherche d'un trouble du transit	Interrogatoire Consultation de gastroentérologie si nécessaire
	Evaluation des troubles de l'oralité	Interrogatoire Evaluation par une orthophoniste/psychologue spécialisée si nécessaire
Neurologique	Recherche de crises convulsives	Interrogatoire EEG en cas de suspicion d'épilepsie Prise en charge par un neurologue ou un neuropédiatre
	Evaluation du développement neurologique	Evaluation motrice, adaptative, cognitive, et du langage Evaluation en psychomotricité, orthophonie, ergothérapie Evaluation neuropsychologique pour orientation de la prise en charge et adaptation scolaire
	Recherche de troubles du sommeil	Consultation en centre spécialisé du sommeil si nécessaire
	IRM cérébrale	Si microcéphalie, mouvements anormaux, épilepsie, marche acquise après 2 ans
Psychiatrique	Recherche de troubles du comportement	Interrogatoire Evaluation par une psychologue clinicienne ou un pédopsychiatre si nécessaire
Cardiovasculaire	Recherche d'une malformation cardiaque	Auscultation lors de l'examen clinique Consultation de cardiologie, échographie cardiaque
Génital Rénal Urinaire	Evaluation de l'hypospadias et/ou d'une cryptorchidie	Examen clinique Echographie testiculaire si nécessaire Consultation de chirurgie viscérale/urologie si nécessaire
	Recherche d'une malformation rénale, d'un reflux-vésico-urétéral ou d'une insuffisance rénale	Echographie abdomino-rénale Bilan de la fonction rénale Recherche d'une protéinurie
Ostéo-articulaire	Recherche d'une scoliose	Examen clinique Radiographie de rachis si nécessaire Consultation orthopédique si nécessaire
Ophtalmologique	Recherche d'un strabisme, d'un trouble visuel voire d'une malformation oculaire	Examen clinique Consultation d'ophtalmologie
ORL	Recherche d'une hypoacousie, d'une fente ou insuffisance vélaire	Audiogramme Consultation ORL
Cavité buccale	Recherche d'anomalies dentaires, de mal-implantations, de caries	Examen clinique Consultation dentaire Consultation orthodontique si nécessaire
Immunologique	Rechercher la notion d'infections récurrentes	Interrogatoire Bilan immunitaire et consultation d'immunologie si nécessaire

3.7 Recherche de contre-indications au traitement

Il n'existe aucun traitement spécifique à l'heure actuelle.

La prise en charge doit être symptomatique, et s'adapter aux besoins et à l'état de santé de chaque patient.

3.8 Annonce du diagnostic et information du patient

L'annonce du diagnostic doit être faite au cours d'une consultation dédiée, dans un environnement adapté, de préférence en présence des deux parents ou des tuteurs. Elle peut associer le prescripteur de l'analyse moléculaire qui a permis de poser ou de confirmer le diagnostic, un expert du SWH, si le prescripteur ne l'est pas lui-même et, en fonction du contexte, une autre personne de l'équipe (psychologue, conseiller en génétique, infirmière, etc...)

Elle comprend une information générale :

- Sur la maladie, ses principaux symptômes et les complications associées ;
- Sur les possibilités de prise en charge multidisciplinaire et la nécessité d'un suivi régulier ;
- Sur les différents résultats d'examens génétiques, biologiques et/ou paracliniques ;
- Sur le mode de transmission et le conseil génétique qui devront être abordés bien que cela puisse être fait de façon plus détaillée dans un second temps.

L'intervention d'une psychologue est recommandée, soit pendant la consultation d'annonce, soit immédiatement après et dans le cadre du suivi.

Une consultation à distance avec le médecin ou un suivi psychologique peuvent être proposés.

Les coordonnées d'associations de patients peuvent être remises à la famille.

Si le patient ne bénéficiait pas déjà d'une prise en charge à 100% et d'une reconnaissance de son handicap auprès de la maison départementale de la personne handicapée (MDPH), ces démarches devront être faites pour que les frais occasionnés par le suivi médical, les examens complémentaires et la rééducation soient remboursés par la caisse d'assurance maladie et que le patient et sa famille puissent bénéficier de prestations complémentaires.

3.9 Conseil génétique

Le risque pour les membres de la famille dépend du mécanisme à l'origine de la délétion.

Parents d'un patient

Les parents d'un patient ne sont pas affectés.

- Environ 55 % des personnes atteintes de SWH présentent une délétion simple *de novo* de 4p16.3 ;
- Environ 40 à 45 % des personnes atteintes de WHS présentent une translocation déséquilibrée avec à la fois une délétion de 4p et une trisomie partielle d'une extrémité chromosomique différente. Ces translocations déséquilibrées peuvent être *de novo* ou héritées d'un parent présentant un réarrangement équilibré.

Le dépistage parental d'un réarrangement équilibré impliquant 4p16.3 est toujours recommandé.

Les frères et sœurs d'un patient

Le risque pour les frères et sœurs d'un patient dépend du statut génétique des parents.

- Si la délétion chez le patient est *de novo*, le risque pour les frères et sœurs du proband est négligeable ;
- Si un parent est porteur d'une translocation équilibrée, le risque pour les frères et sœurs d'être atteints de monosomie 4p (c'est-à-dire de WHS) ou de trisomie 4p est accru ;

- Les frères et sœurs asymptomatiques peuvent hériter d'une translocation équilibrée du parent porteur et présenter eux-mêmes un risque de transmission à leur descendance de la translocation équilibrée ou déséquilibrée.

Une étude adéquate des parents doit être effectuée par un caryotype et une analyse par FISH pour identifier un possible réarrangement chromosomique équilibré qui impliquerait la région 4p16.3. Si un tel remaniement équilibré est identifié chez l'un des parents, une enquête familiale élargie devra être proposée pour le dépistage des autres sujets majeurs à risque de porter ce réarrangement équilibré.

Le conseil génétique doit être évoqué dès la consultation de rendu de résultat en abordant la possibilité de recourir à un diagnostic prénatal en raison du risque non nul de récurrence de la pathologie au cours des grossesses ultérieures du couple ou du parent porteur d'une translocation équilibrée.

Si le résultat est rendu par un professionnel non généticien, une consultation de conseil génétique pourra être proposée pour :

- Reprendre les explications relatives au mode de transmission de la pathologie ;
- Expliquer le possible recours à un diagnostic prénatal (voire au diagnostic préimplantatoire) pour tous nouveaux projets de grossesse ;
- Organiser le dépistage des apparentés lorsqu'une translocation a été mise en évidence.

Le risque de récurrence est au minimum de 1% en cas de délétion *de novo* en raison du risque de mosaïque germinale, mais il est plus élevé en cas de remaniement chromosomique équilibré chez l'un des parents.

Si le couple le souhaite, un diagnostic prénatal peut être organisé à partir de 11SA par biopsie de trophoblaste ou à partir de 16SA par ponction de liquide amniotique. Un Dépistage Prénatal Non Invasif (DPNI) peut également se discuter si la taille de la délétion est supérieure à 5Mb.

La procédure de diagnostic préimplantatoire n'étant justifiée que pour des situations où le risque de récurrence est élevé, cette option de prise en charge ne pourra être envisagée que si l'un des parents est porteur d'un remaniement chromosomique équilibré.

Pour le patient atteint, il existe un risque théorique de transmission de la pathologie à sa descendance de 50%. Cependant aucun patient porteur d'un SWH ayant eu un enfant n'a été décrit dans la littérature, en lien avec un faible niveau d'autonomie rendant difficile un projet parental.

4 Prise en charge thérapeutique et suivi

4.1 Objectifs

En l'absence de traitement curatif spécifique du SWH, les objectifs thérapeutiques sont les suivants :

- Prise en charge et suivi des malformations ou des complications cardio-vasculaires, digestives, génito-urinaires, dentaires, ostéo-articulaires (déjà connues ou objectivées lors du bilan initial de la pathologie) ;
- Dépistage et prise en charge des déficits sensoriels (visuel et auditif) ;
- Dépistage et prise en charge des complications neurologiques ;
- Suivi du développement neuro-moteur et psychologique, mise en place précoce et adaptation des mesures de rééducation (kinésithérapie, psychomotricité, orthophonie, ergothérapie, psychologue) ;
- Suivi nutritionnel et de la croissance staturo-pondérale ;

- Coordination du suivi médical et de la prise en charge paramédicale ;
- Information de la famille de l'évolution des connaissances.

4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Professionnel impliqué	Rôle dans la prise en charge
Médecin généraliste et / ou pédiatre	Suivi général et coordination des soins Suivi de la croissance staturo-pondérale, du périmètre crânien Suivi du développement psychomoteur et de la scolarité Application du programme vaccinal Dépistage des anomalies pouvant apparaître lors du suivi et demande d'exploration ou de consultation spécialisée
Généticien clinicien Conseiller en génétique	Coordination du suivi du patient Diagnostic, conseil génétique Organisation du diagnostic prénatal Dépistage des apparentés à risque si nécessaire
Neuropédiatre / neurologue	Suivi du développement neuromoteur Mise en place et coordination de la rééducation Suivi de la scolarité Dépistage et prise en charge de l'épilepsie Suivi des complications neurologiques
Cardiopédiatre / cardiologue	Prise en charge et suivi des malformations cardiovasculaires
Chirurgien cardiaque	Prise en charge des malformations cardiaques si nécessaire
Gastro-entérologue Diététicien	Prise en charge et suivi des troubles alimentaires et troubles du transit
Chirurgien viscéral / Urologue	Pose d'une gastrostomie Prise en charge de la cryptorchidie, de l'hypospadias et du reflux vésico-urétéral Suivi post-chirurgical et dépistage des complications
Néphrologue	Prise en charge et suivi des anomalies rénales
Ophthalmologue	Prise en charge et suivi des anomalies ophtalmologiques
Oto-rhino-laryngologue (ORL)	Prise en charge et suivi des anomalies ORL, des otites moyennes chroniques Dépistage d'une déficience auditive éventuelle
Stomatologue, Chirurgien-Dentiste, Orthodontiste	Prise en charge et suivi des anomalies dentaires Dépistage systématique et prise en charge des caries
Orthopédiste Médecin de rééducation fonctionnelle	Prise en charge et suivi des anomalies ostéo-articulaires Lutte contre les déformations
Endocrinologue pédiatre	Exploration, prise en charge et suivi de la croissance staturo-pondérale et de la puberté si nécessaire
Kinésithérapeute Psychomotricien Ergothérapeute	Prise en charge rééducative et prévention de diverses complications orthopédiques Rééducation des troubles posturo-moteurs Adaptation de l'environnement où vit et est pris en charge le patient
Orthophoniste	Prise en charge des troubles de l'oralité Prise en charge des troubles du langage Mise en place de moyens de communication non verbaux
Pédopsychiatre / Psychologue	Evaluation et prise en charge des troubles comportementaux Apporter un soutien à la famille
Immuno-hématologue	Evaluation et prise en charge de l'immunodéficiences si nécessaire

Professionnel impliqué	Rôle dans la prise en charge
Assistante sociale	Aide de la famille pour la constitution des dossiers permettant l'obtention des prestations sociales liées au handicap du patient (AEEH/PCH), à la protection du patient adulte handicapé et à la reconnaissance du statut d'aidant si nécessaire

4.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre)

Il n'existe aucun traitement médicamenteux spécifique dans le SWH à l'heure actuelle. La prise en charge est symptomatique et les thérapeutiques éventuellement nécessaires sont utilisées dans le cadre de l'indication et des conditions d'utilisation déjà prévues dans l'AMM. Certains patients pouvant développer une insuffisance rénale, il est nécessaire de contrôler la fonction rénale avant l'introduction de molécules possiblement néphrotoxiques.

Les protocoles chirurgicaux des malformations observées dans le SWH et le traitement des complications de la maladie ne diffèrent habituellement pas de ceux des enfants de la population générale.

En fonction de l'état général du patient, les interventions chirurgicales envisagées devront faire l'objet d'une discussion multidisciplinaire pour évaluer le(s) bénéfice(s) attendu(s) de l'intervention en fonction du (des) risque(s) encouru(s) par le patient. Une préparation très attentive de la période post-opératoire devra être anticipée si le patient présente une atteinte multiviscérale ou un polyhandicap.

4.3.1 Prise en charge et suivi de la croissance et de l'alimentation

- **Troubles de l'oralité**

En cas de troubles de l'oralité, le recours à une nutrition entérale par sonde naso-gastrique peut s'avérer nécessaire, particulièrement pour les patients ayant un trouble de la déglutition. Certains patients peuvent également présenter des difficultés alimentaires chroniques nécessitant de recourir à la pose d'un dispositif de nutrition entérale par gastrostomie chez près de 45% des patients. L'indication de la pose de ce dispositif doit être discutée avec les acteurs de la prise en charge du patient (gastroentérologue, cardiologue, neuropédiatre, etc.). Elle n'est pas spécifique au SWH et dépend de l'importance des difficultés alimentaires, de la dépendance du patient à l'apport calorique par la sonde naso-gastrique et du risque de fausse route lors de l'alimentation orale.

Une rééducation orthophonique spécialisée doit être mise en place précocement en cas de troubles de la coordination succion-déglutition, de troubles de l'oralité et/ou de fente labiale ou labiopalatine.

- **Reflux gastro-oesophagien**

La prise en charge du RGO n'est pas spécifique au SWH et repose sur les mesures hygiéno-diététiques (épaississement de l'alimentation, bon positionnement pendant les repas et en post-prandial) et les traitements médicamenteux symptomatiques habituels (anti-H2, inhibiteurs de la pompe à protons).

Si le patient présente un reflux gastro-oesophagien et des troubles de l'oralité, la réalisation d'une fundoplicature de Nissen, éventuellement dans le même temps opératoire que la pose de gastrostomie, peut être discutée.

- **Retard de croissance pré et post-natale**

Quelques rares patients atteints de SWH ont été traités par hormone de croissance avec un effet sur la vitesse de croissance immédiate mais un gain statural limité sur la taille finale. La place de ce traitement dans le SWH n'est pas établie et sa mise en place ne doit être envisagée qu'après une évaluation par un endocrinopédiatre.

4.3.2 Prise en charge et suivi des troubles du neurodéveloppement et des symptômes neurologiques

Les troubles du neuro-développement sont souvent au premier plan des difficultés à moyen et long terme présentées par les patients atteints de SWH. Ils comprennent une hypotonie des premiers mois de vie, un retard posturo-moteur, un retard de langage, un trouble du développement intellectuel aboutissant à une déficience intellectuelle de degré variable, mais souvent modérée à sévère.

Le repérage précoce de ces troubles et leur prise en charge n'est pas spécifique au SWH et doivent faire l'objet d'un suivi selon les recommandations de l'HAS disponibles sur le site : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3161334/fr/troubles-du-neurodeveloppement-reperage-et-orientation-des-enfants-a-risque.

La prise en charge des patients les plus sévères peut relever du PNDS polyhandicap.

- **Retard de développement psycho-moteur**

L'hypotonie des 1^{ers} mois et le retard posturo-moteur doivent faire l'objet d'un bilan et d'une prise en charge précoce en kinésithérapie et/ou psychomotricité. Le travail de la motricité active permet de lutter contre l'hypotonie, d'améliorer le contrôle postural, la motricité globale et la motricité fine. Le travail de la motricité passive permet de limiter les rétractions ou les déformations musculo-tendineuses et articulaires (contractures, scoliose).

L'ergothérapie est également recommandée pour évaluer l'environnement du patient et proposer des adaptations et appareillages susceptibles d'améliorer l'autonomie et/ou le confort du patient. Des équipements adaptés peuvent être proposés pour améliorer la posture et le déplacement (siège moulé, poussette adaptée, fauteuil roulant déambulateur, chaise ou transat de bain, lit médicalisé, etc.). Un suivi en MPR peut permettre de guider et accompagner les interventions sur le plan moteur et fonctionnel.

Une orientation vers une structure de prise en charge globale de type CAMSP doit être proposée dès les premiers mois de l'enfant pour que le suivi et la rééducation puissent être coordonnés et adaptés à ses besoins.

Pour les enfants de moins de 12 ans, une prise en charge par la sécurité sociale est possible dans le cadre d'un trouble du neuro-développement.

Une allocation d'éducation pour enfant handicapé (AEEH) doit être demandée auprès de la MDPH pour permettre la prise en charge des séances de psychomotricité et/ou d'ergothérapie qui ne sont pas remboursées par la caisse d'assurance maladie si les séances de rééducation se font en libéral.

- **Retard de langage**

L'atteinte du langage oral est quasi-constante dans le SWH et doit faire l'objet d'une rééducation orthophonique précoce après la réalisation d'un bilan ORL pour s'assurer de l'absence de facteur(s) aggravant(s). Le recours à des moyens de communication alternative et augmentée doit être envisagé (CAA, PECS, Makaton, etc.) car ils permettront à l'enfant d'exprimer ses besoins et ils n'empêchent pas l'apparition de la parole. Une formation des parents peut être nécessaire ainsi que l'achat de matériel dont le financement pourra être précisé dans le dossier MDPH.

- **Scolarité**

Le degré de retard psycho-moteur ou de déficience intellectuelle (DI) étant variable, la scolarisation de chaque patient est à adapter à ses capacités.

Pour une majorité des enfants atteints de SWH, le niveau de DI est trop important pour permettre une scolarisation en milieu ordinaire. Une orientation en institut médico-éducatif (IME) est souvent plus adaptée d'emblée, dès l'âge de 4 à 6 ans.

Pour certains enfants, une inclusion en établissement scolaire peut être envisagée. Pour ce faire, l'attribution d'une aide humaine de type accompagnant des élèves en situation de handicap (AESH) est souvent indispensable et doit être anticipée auprès de la MDPH. Un contact avec l'équipe éducative (directeur de l'école, enseignant référent, infirmière scolaire,

etc.) doit être pris au moins 6 à 9 mois avant la rentrée pour préparer et envisager les aménagements à mettre en place pour l'accueil de l'enfant atteint en établissement scolaire.

Vers l'âge de 5 ans, afin d'aider à orienter la prise en charge tant sur le plan de la rééducation que sur le plan scolaire, une évaluation neuropsychologique doit être organisée, l'objectif est d'évaluer l'ensemble des capacités cognitives pour faciliter l'orientation de l'enfant et argumenter celle-ci.

Il peut être recommandé :

- Une poursuite de la scolarité en milieu ordinaire avec ajustement du temps de présence de l'AESH ;
- Une orientation vers une unité localisée pour l'inclusion scolaire (ULIS) ;
- Une orientation vers un institut médico-éducatif (IME).

Concernant le suivi et la prise en charge, il existe différentes structures de proximité en fonction des âges. En CAMSP, la prise en charge s'arrêtant à l'âge de 6 ans, un relais devra être pris par un SESSAD, un CMP, un CMPP ou une structure équivalente.

S'il est orienté vers un IME, la prise en charge rééducative y sera habituellement dispensée.

Si le délai d'attente pour une prise en charge par l'une de ses structures est trop long, une prise en charge par des professionnels libéraux doit être mise en place pour débiter au plus tôt la rééducation.

Pour les patients ayant la possibilité de poursuivre une scolarité, une réévaluation régulière des besoins de rééducation et d'aménagements pédagogiques devra être faite pour leur permettre de progresser malgré ses difficultés. Une réorientation scolaire pourra être nécessaire si l'enfant se trouve en trop grande difficulté.

A l'âge adulte, l'autonomie n'étant le plus souvent pas acquise, une orientation vers une structure d'accueil adaptée de type Foyer d'Accueil Médicalisé (FAM), maison d'accueil spécialisé (MAS), accueil de jour ou autre structure pour personnes handicapées doit être envisagée.

Le passage d'une prise en charge pédiatrique vers une prise en charge adulte, souvent appelé transition enfant-adulte, devra être anticipé tant sur le plan médical que sur le plan socio-éducatif. Il est notamment indispensable de mettre en place une mesure de protection juridique du jeune adulte à sa majorité (habilitation familiale, curatelle simple/renforcée ou tutelle).

• **Epilepsie**

Il y a peu d'études sur les traitements anti-épileptiques à privilégier dans le SWH mais les traitements de première intention rapportés comme étant efficaces et mieux tolérés sont l'acide valproïque, le levetiracétam, la lamotrigine et le clobazam. L'éthosuximide peut être utilisé en association pour le traitement des absences (mais pas en monothérapie du fait du risque de crises généralisées associées).

Les états de mal épileptiques peuvent être bien contrôlés par des benzodiazépines intraveineuses (Diazepam).

Les traitements de la famille des carboxamides (carbamazépine, oxcarbamazépine, phénobarbital) sont rapportés comme moins efficaces pour contrôler l'épilepsie des patients atteints d'un SWH voire peuvent l'aggraver. Par ailleurs lorsqu'ils sont efficaces, ils ont plus d'effets indésirables que l'acide valproïque ou le levetiracétam.

Étant donné que près de 95 % des patients présentent des crises multiples, le plus souvent déclenchées par la fièvre, et que près d'un tiers d'entre eux développent ensuite des crises de type absence atypique, il est approprié de commencer le traitement peu après la première crise.

Il semble approprié de tenter un sevrage des médicaments antiépileptiques chez les patients qui n'ont pas eu de crises pendant 5 ans sans tenir compte du tracé EEG.

Les personnes atteintes de SWH présentent des anomalies EEG distinctives qui ne sont pas nécessairement associées à des crises cliniques.

- **Bavage**

Une rééducation orthophonique doit être proposée, notamment si l'incontinence salivaire est en rapport avec une hypotonie buccale et des troubles de déglutition.

Parfois, la flexion du cou accentue le bavage, mais elle limite le risque de fausses routes salivaires et de pneumopathies d'inhalation.

Les traitements médicaux sont principalement indiqués en cas de fausses routes salivaires.

- Les patchs de scopolamine réduisent la production salivaire. Leurs effets débutent 6 à 12 heures après leur pose derrière l'oreille et durent 72 heures. Les effets secondaires principaux de la scopolamine sont la somnolence, l'épaississement des sécrétions bronchiques, la constipation et la rétention urinaire.
- Les injections de toxine botulique dans les glandes parotides et sous-maxillaires, de façon bilatérale, se font sous contrôle échographique et avec des mesures antalgiques. Leur durée d'action est de 3 à 6 mois.

Le traitement chirurgical, qui consiste en une dérivation des principales glandes salivaires, est une intervention lourde et rarement envisagée.

- **Troubles du comportement**

La présence ou l'apparition de troubles du comportement doit être évaluée à chaque visite afin d'en rechercher l'origine et tenter de les réduire.

- **Troubles du sommeil**

En cas de trouble du sommeil, un facteur déclenchant doit être recherché (otite moyenne aiguë, RGO, eczéma, apnée obstructive du sommeil...) et traité.

4.3.3 Prise en charge des malformations cardiaques et suivi cardiologique

Si une malformation cardiaque congénitale est présente, la prise en charge (chirurgicale ou médicamenteuse) ne diffère pas des protocoles habituellement appliqués pour la même indication dans la population générale.

Le suivi chirurgical et cardiologique se fait à un rythme décidé par les praticiens spécialisés.

Si le patient ne présente pas de malformation cardiaque lors du bilan diagnostique, aucun suivi systématique n'est nécessaire en l'absence d'apparition de symptômes.

4.3.4 Prise en charge et suivi de l'atteinte rénale

Une surveillance de la fonction rénale et de la protéinurie doit être réalisée régulièrement.

Le patient doit être adressé en consultation spécialisée en néphrologie en cas d'anomalie de la fonction rénale, d'hypoplasie, d'agénésie, de kyste rénal et/ou de malformation bilatérale ou pouvant entraîner une altération de la filtration glomérulaire.

4.3.5 Prise en charge et suivi des anomalies génito-urinaires

- **Hypospadias et cryptorchidie**

Le traitement et le suivi chirurgical ou médical de l'hypospadias et de la cryptorchidie ne diffèrent pas dans le SWH par rapport à ceux appliqués dans la population générale. Une consultation et un suivi en chirurgie viscérale/urologique et en endocrinologie devront être organisés.

- **Reflux vésico-urétéral**

Le traitement et le suivi chirurgical ou médical du RVU ne diffèrent pas dans le SWH par rapport à ceux appliqués dans la population générale. Une antibio-prophylaxie peut être indiquée pour le RVU. Une consultation et un suivi en chirurgie viscérale/urologique devront être organisés.

4.3.6 Prise en charge et suivi orthopédique/ostéo-articulaire

- **Pied bot congénital**

La correction des malformations articulaires chez les patients atteints de SWH doit être faite par un orthopédiste habitué à la prise en charge des enfants qui présenteront un retard de marche.

- **Scoliose, cyphose**

La statique rachidienne doit être examinée à chaque visite médicale. Le traitement ne diffère pas de celui de la population générale en tenant compte de la réduction de mobilité du patient.

4.3.7 Prise en charge et suivi des troubles sensoriels

- **Suivi ORL**

Les otites moyennes sont à rechercher lors de consultations ORL systématiques et leur traitement n'est pas spécifique au SWH.

En cas de surdité, un appareillage peut être envisagé.

- **Suivi ophtalmologique**

Le strabisme, les troubles de réfraction et des malformations oculaires (colobome, cataracte, etc...) sont à rechercher lors d'exams ophtalmologiques systématiques. Leur correction n'est pas spécifique au SWH, mais la prise en charge de certaines anomalies (glaucome) peut être plus compliquée que chez les patients présentant une anomalie ophtalmologique similaire non syndromique.

4.3.8 Prise en charge et suivi stomatologique

Comme pour tous les enfants, un brossage des dents est à réaliser dès l'éruption des 1^{ères} dents qui peut être retardée. L'utilisation d'une brosse à dents adaptée pourra être conseillée par le pédodontiste.

Un suivi bucco-dentaire doit être mis en place de façon systématique à la recherche d'anomalies dentaires (mauvaise implantation dentaire) et de caries.

La prise en charge peut être réalisée de façon standard mais, selon le degré de coopération et d'anxiété du patient, certains soins devront être réalisés sous sédation consciente de type MEOPA (mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote) dans un cabinet dentaire habilité du réseau handident ou en centre hospitalier.

4.3.9 Prise en charge des troubles immuno-hématologiques

Des perfusions intraveineuses d'immunoglobulines ou des antibiotiques administrés en continu peuvent être indiqués pour les personnes présentant un déficit en anticorps.

Le programme vaccinal doit être appliqué selon le même calendrier que pour les autres enfants ou selon les recommandations de l'immunologue si besoin. Une vérification de l'efficacité pourra être nécessaire et le nombre de doses de vaccins devra être adapté.

4.3.10 Autres

- **Autres malformations**

Les autres anomalies structurelles (diaphragmatiques, digestives, etc.) doivent être traitées de manière habituelle, non spécifique.

- **L'adénome hépatique**

Le traitement (chirurgie ou chimiothérapie) varie en fonction du nombre et de la taille des adénomes. Un avis spécialisé doit être demandé en hépatologie et en oncologie.

- **Douleur**

Il est difficile de reconnaître la douleur chez les patients atteints de SWH comme chez tous les patients présentant un trouble sévère du développement et des capacités limitées de communication. Des outils ont été développés pour aider à la reconnaissance et à

l'évaluation de la douleur chez les enfants avec DI, et leur utilisation chez les enfants atteints de SWH est préconisée. La détection, l'évaluation et prise en charge de la douleur chez les patients non verbaux sont détaillés dans le PNDS Polyhandicap chapitre 2.5.

- **Risque anesthésique**

Il n'existe pas de risque avéré mais la prise en charge anesthésique peut être rendue délicate par des difficultés d'abord veineux, d'intubation et des difficultés au sevrage du support ventilatoire.

Un cas de SWH suspecté d'avoir présenté une hyperthermie maligne au décours d'une anesthésie a été rapporté dans les années 1980 mais cette complication n'a jamais été confirmée par un second cas.

4.4 Rythme et contenu des consultations

Il n'existe pas de calendrier de suivi spécifique pour le SWH mais un suivi global et multidisciplinaire est recommandé sur le modèle suivant :

Professionnels	0-2 ans	Durant l'enfance	A l'âge adulte
Pédiatre puis Médecin généraliste	Examen clinique systématique (mensuel jusqu'à 6 mois puis à 9, 12, 18 et 24 mois) : - courbes de croissance ; - surveillance du transit, de l'alimentation, du sommeil ; - programme vaccinal ; - évaluation du développement posturo-moteur.	Examen clinique systématique annuel : - courbes de croissance ; - dépistage de scoliose ; - surveillance de l'alimentation, du transit, du sommeil ; - programme vaccinal ; - évaluation du développement psycho-moteur.	Examen clinique complet annuel : - surveillance de l'alimentation, du transit, du sommeil.
Généticien	Coordination du suivi multidisciplinaire annuel puis tous les 2 à 3 ans : - examen clinique complet ; - recherche des complications spécifiques liées à la pathologie ; - prescription des examens complémentaires pour compléter le bilan initial si nécessaire ; - identification des référents ; - information de la famille de l'éventuelle évolution des connaissances ; - conseil génétique aux parents et apparentés.		Aide à la coordination du suivi : - examen clinique complet ; - identification des référents ; - information de la famille de l'éventuelle évolution des connaissances ; - conseil génétique.
Neuropédiatre Neurologue	Rythme des consultations en fonction des symptômes : - suivi du développement psycho-moteur ; - prescription et adaptation de la rééducation ; - recherche et traitement de l'épilepsie.	Rythme des consultations en fonction des symptômes : - suivi du neurodéveloppement, de la scolarité ; - adaptation de la rééducation ; - aide à l'aménagement de la scolarité ; - recherche et traitement de l'épilepsie.	Rythme des consultations en fonction des symptômes : - dépistage des complications neurologiques (spasticité, enraidissement, etc.) ; - recherche et traitement de l'épilepsie.
Cardiopédiatre Cardiologue Chirurgien cardiaque	Si cardiopathie : - suivi au rythme décidé par le cardiologue ; - chirurgie et suivi post-chirurgical. Si pas de symptôme : - consultation et échographie cardiaque au moment du diagnostic.		Si cardiopathie ou antécédent de chirurgie cardiaque, suivi au rythme décidé par le cardiologue Si pas de cardiopathie lors du bilan initial, pas de suivi systématique
Gastro-entérologue	Si symptômes digestifs :	Suivi post chirurgical si	Si besoin

Chirurgien digestif	- suivi et prise en charge selon les recommandations du gastroentérologue et du chirurgien.	nécessaire En l'absence d'antécédent de chirurgie digestive, consultation si besoin en fonction des symptômes	
Ophthalmologue	Examen systématique : - en période néonatale ; - à 9 mois.	Examen systématique : - à 2 ans ½ ; - à 6 ans.	Si besoin
ORL Chirurgien maxillo-facial	Examen systématique au diagnostic puis si besoin : - prise en charge et suivi d'une fente labiale ou labio/velo-palatine ; - dépistage et traitement des otites ; - audiogramme ou PEA.		Si besoin
Dentiste	Surveillance de l'éruption dentaire	Examen systématique annuel	Examen systématique annuel
Néphrologue	Surveillance de la fonction rénale et de la protéinurie par le pédiatre ou médecin traitant. Consultation et suivi spécialisés si besoin		
Chirurgien viscérale, urologue	Si cryptorchidie, RVU et/ou nécessité d'une gastrostomie : - chirurgie et suivi post-chirurgical.		Si besoin
Orthopédiste	Si pied bot ou malformation orthopédique : - chirurgie et suivi post-chirurgical.	Suivi de la statique rachidienne	
Endocrinologue Immunologue Autres	Si besoin	Si besoin	Si besoin

4.5 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie (au cas par cas)

L'éducation thérapeutique s'adresse aux parents d'un enfant mais aussi au patient lui-même lorsqu'il devient adulte ou lorsqu'un certain degré d'autonomie est acquis.

L'éducation thérapeutique débute au moment de l'annonce du diagnostic. Les parents de la personne atteinte doivent intégrer les informations délivrées concernant le diagnostic, les conséquences médicales possibles chez la personne atteinte, la planification de la prise en charge et les répercussions sur le conseil génétique pour chaque personne de la famille.

Une attention particulière sera apportée à l'importance d'un suivi par une équipe multidisciplinaire et pluriprofessionnelle adaptée, notamment en fonction de l'âge du patient.

Les objectifs de l'éducation thérapeutique sont d'aider la famille à :

- Comprendre la maladie ;
- Comprendre les traitements, leurs effets indésirables éventuels et les précautions à prendre ;
- Savoir agir et réagir au quotidien face à des situations particulières, notamment la gestion des crises d'épilepsie, des situations d'inconfort ou de douleur ;
- Éviter certaines complications ;
- Maîtriser les gestes techniques (alimentation et éducation nutritionnelle, gestion des crises d'épilepsie, hygiène dentaire et autres) liés à la prise en charge de la maladie.

Ces actions d'éducation thérapeutique requièrent le concours de différents professionnels de santé, qui peuvent intervenir au moyen d'actes individuels auprès du patient/de sa famille ou par une éducation de groupe.

4.6 Recours aux associations de patients

Un contact avec les associations de patients doit être systématiquement proposé à la famille. La décision d'entrer en relation avec une association reste le choix de la famille ou du patient.

Les associations sont des partenaires incontournables des centres de référence ou de compétence. Elles jouent un rôle essentiel dans l'accompagnement des familles par les informations, les aides et le soutien qu'elles apportent. Les associations favorisent aussi les échanges entre les familles, peuvent donner des conseils pratiques pour aider les personnes dans leur vie quotidienne. Les associations travaillent en collaboration avec les centres de référence et de compétence, tout particulièrement dans le cadre des filières de santé AnDDI-Rares et DéfiScience (voir la liste des associations qui peuvent être impliquées dans l'aide aux familles et dans les coopérations avec les professionnels et les centres de prise en charge).

Lors de la rédaction de ce PNDS, il n'existe pas d'association française spécifique au SWH mais plusieurs familles touchées par ce syndrome sont adhérentes de l'association Valentin APAC (<https://www.valentin-apac.org/>) qui regroupe les patients et familles de patients porteurs de remaniements chromosomiques.

Associations étrangères

<http://whs4pminus.co.uk/>

Wolf Hirschhorn Syndrome Trust (WHST)

www.rarechromo.org

Unique

<https://4p-supportgroup.org/>

1495 Forest Brooke Way, #262

Delaware, OH 43015 USA

<http://wolfhirschhorn.org/>

Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Dr Yline CAPRI, Centre de Référence « Anomalie du développement et syndromes malformatifs » d'Ile de France sous la direction du Pr Alain VERLOES, coordonnateur du Centre de Référence.

Ce travail a été soutenu par Anne HUGON, Cheffe de projets ERN ITHACA et CRMR AnDDI-Rares Ile de France, Département de Génétique Hôpital Robert Debré, Paris.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

- Dr Yline CAPRI, Pédiatre généticienne, Département de Génétique Hôpital Robert Debré et CRMR Anomalies de développement-Ile de France, Paris ;
- Pr Alain VERLOES, Généticien, Département de Génétique Hôpital Robert Debré et CRMR Anomalies de développement-Ile de France, Paris.

Groupe de travail multidisciplinaire

- Dr Jonathan LEVY, Cytogénétique, Hôpital Robert Debré, Paris ;
- Dr Ronan BONNEFOY, Cardiopédiatrie, Hôpital Robert Debré, Paris ;
- Pr Natacha TEISSIER, Chirurgie ORL, Hôpital Robert Debré, Paris ;
- Dr Camille DESPRAIRIES, Neuropédiatre, Département de génétique, Hôpital Robert Debré, Paris ;
- Dr Nino ROSTOMASHVILI, Neuropédiatre, Département de génétique, Hôpital Robert Debré, Paris ;
- Dr Marc BELLAICHE, Gastro-entérologue, Service de gastroentérologie-Pneumologie pédiatrique, Hôpital Robert Debré, Paris ;
- Dr Thérèse KWON, Néphrologue, Néphrologie pédiatrique, Hôpital Robert Debré, Paris ;
- Mme Faustine AGEORGES, Neuropsychologue, Hôpital Robert Debré, Paris ;
- Mme Isabelle MARCHETTI-WATERNAU, Association Valentin APAC ;
- Mme et M. FALIU, parents de Pierre.

Groupe de relecture

- Dr Philippe DUPORCHE, Médecin généraliste, Neuf-Brisach ;
- Pr Laurence OLIVIER-FAIVRE, Généticienne, Hôpital d'Enfants et CRMR Anomalies du développement-Est, Dijon ;
- Dr Marie VINCENT, Généticienne, CHU de Nantes et CRMR Anomalies du développement-Ouest, Nantes ;
- Pr Didier LACOMBE, Généticien, CHU de Bordeaux, INSERM U1211 et CRMR Anomalies du développement-Sud-Ouest-Occitanie-Réunion, Bordeaux ;
- Pr Patrick EDERY, Généticien, Hôpital Femme-Mère-Enfant et CRMR Anomalies du développement-Sud-Est, Bron ;
- Pr Annick TOUTAIN, Généticienne, Hôpital Bretonneau et CRMR Anomalies du développement-Ouest, Tours ;
- Dr Daphnée LEHALLE, Généticienne, Hôpital Armand Trousseau et CRMR Anomalie du développement-IdF, Paris ;
- Dr Sabine SIGAUDY, Généticienne, Hôpital La Timone et CRMR Anomalies du développement-Sud Est, Marseille ;
- Dr Juliette PIARD, Généticienne, CHU de Besançon et CRMR Anomalies du développement-Est, Besançon ;
- Dr Elise SCHAEFER, Généticienne, Institut de Génétique médicale d'Alsace et CRMR Anomalies du développement-Est, Strasbourg ;
- Dr Jamal GHOUIMID, Généticien, Hôpital Jeanne de Flandre et CRMR Anomalie du développement-Inter région Nord Ouest, Lille ;
- Dr Nolwenn JEAN-MARCAIS, Généticienne, Hôpital Sud et CRMR Anomalies du développement-Ouest, Rennes ;

- Dr Fanny LAFFARGUE, Généticienne, Hôpital Estain et CRMR Anomalies du développement-Sud-Est, Clermont Ferrand ;
- Dr Marjolaine WILLEMS, Généticienne, Hôpital Armand de Villeneuve et CRMR Anomalie de développement-Sud Ouest-Occitanie-Réunion, Montpellier ;
- Dr Alice GOLDENBERG, Généticienne, Unité de génétique Médicale et CRMR Anomalie du développement-Inter région-Nord Ouest, Rouen ;
- Pr Dominique BONNEAU, Généticien, CHU Angers et CRMR Anomalies du développement-Ouest, Angers ;
- Pr Julien THEVENON, Généticien, Hôpital Couple enfant et CRMR Anomalies du développement-Sud Est, Grenoble ;
- Pr Jeanne AMIEL, Généticienne, Hôpital Necker-Enfants malades et CRMR anomalies du développement-IdF, Paris ;
- Dr Gwenael LE GUYADER, Généticienne, CHU Poitier et CRMR Anomalies du développement-Sud Ouest-Occitanie-Réunion, Poitier ;
- Dr Andrée DELAHAYE-DURIEZ, Généticienne, Hôpital Jean Verdier et CCMR anomalie du développement-IdF, Bondy ;
- Dr Solveig HEIDE, Généticienne, Hôpital La Pitié Salpêtrière, Paris.

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. Coordonnées des centres de référence, de compétence

Centre de référence et de compétence pour les anomalies du développement et les syndromes malformatifs–Filière de santé AnDDI-Rares

CRMR Anomalies du développement et syndromes malformatifs – 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
- Bicêtre, Pr Judith MELKI, Unité de Génétique Médicale, GHU Paris-Sud - Hôpital de Bicêtre, 78 Rue du Général Leclerc 97270 LE KREMLIN-BICETRE - Tel 01 49 59 53 70

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, Unité fonctionnelle de médecine génomique et génétique clinique, GHU Paris- Hôpitaux Universitaires Paris Seine-Saint-Denis - Hôpital Jean Verdier, Avenue du 14 juillet, 93140 BONDY, Tel 01 48 02 66 74
- 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 Benoit 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 Bourrelly 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-PIEZ-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

CRMR Anomalies du développement et syndromes malformatif – 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

- CHU Nîmes: Dr Philippe KHAU VAN KIEN, Unité de génétique médicale et cytogénétique, Pôle Biologie, CHU de Nîmes - Hôpital Caremeau, Place du Professeur Robert Debré, 30029 NIMES CEDEX 9, Tel 04 66 68 41 60

CRMR Anomalies du développement et syndromes malformatif – 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 Decouix, 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

- 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

CRMR Anomalies du développement et syndromes malformatif – Région Ouest (Coordonnateur Pr Sylvie ODENT)

CRMR coordonnateur

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

CRMR constitutifs

- CHU Nantes, Dr Bertrand ISIDOR, Service de Génétique clinique, CHU de Nantes - Hôtel Dieu, 1 Place Alexis Ricordeau 44093 NANTES, Tel 02 40 08 32 45
- CHRU Tours, Pr Annick TOUTAIN, Service de génétique médicale, CHRU de Tours, Hôpital Bretonneau - 2 Boulevard 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

CRMR Anomalies du développement et syndromes malformatif – Région Est (Coordonnateur Pr Laurence FAIVRE)

CRMR coordonnateur

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

CRMR constitutifs

- CHU Nancy, Dr 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

CRMR Anomalies du développement et syndromes malformatif – Région Sud-Est (Coordonnateur 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 TOURAINE, Service de génétique clinique, Pôle Couple Mère-Enfant, CHU de Saint-Etienne - Hôpital Nord, Avenue Albert Raimond, 42270 SAINT-PRIEST-EN-JAREZ, Tel 04 77 82 91 12
- CH Toulon: Dr Maude GRELET, Service de Génétique Médicale, CHI Toulon La Seyne-sur-Mer - Hôpital Font-Pré, 1208 Avenue Colonel Picot BP 1412, 83056 TOULON CEDEX, Tel 04 94 14 50 05

Autres centres de référence compétents

- **Centres de référence pour la déficience intellectuelle filière DéfiScience :**

<https://www.defiscience.fr/filiere/cartographie/>

CRMR

- CHU de Lyon, Pr Vincent DES PORTES, Service de neuropédiatrie, CHU de Lyon HCL - 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, APHM - CHU TIMONE, 265 Rue Saint Pierre 13005 Marseille – Tel 04 91 38 55 80
- CHU Dijon, Pr Christel THAUVIN-ROBINET, Centre de génétique Hôpital d'enfants, CHU Dijon Bourgogne, 14 rue Paul Gaffarel 21079 DIJON Cedex – Tel 03 80 29 53 13
- CHRU de Brest, Dr Sylviane PEUDENIER, Département de pédiatrie et génétique médicale, CHRU de Brest - Hôpital Morvan, 2 avenue Foch 29609 Brest – Tel 02 98 22 33 89
- CHRU de STRASBOURG, Dr Salima EL CHEHADEH, Service de génétique médicale, CHRU de STRASBOURG - Hôpital de Hautepierre, 1 Avenue Molière 67200 STRASBOURG Cedex – Tel
- 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, APHP - Hôpital Necker-Enfants Malades, Institut Imagine 1er étage, 149 rue de Sèvres 75743 PARIS – Tel 01 44 49 51 58
- CHU Rennes, Dr Laurent PASQUIER, Service de Génétique Médicale, Hôpital Sud - CHU Rennes, 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, Dr Marilyn LACKMY-PORT-LIS, Abymes, 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

• **Centres référents pour les troubles du langage et de l'apprentissage (CRTLA)**

Filière de santé Maladies rares

- **Filière AnDDI-Rares**

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

- **Filière DéfiScience**

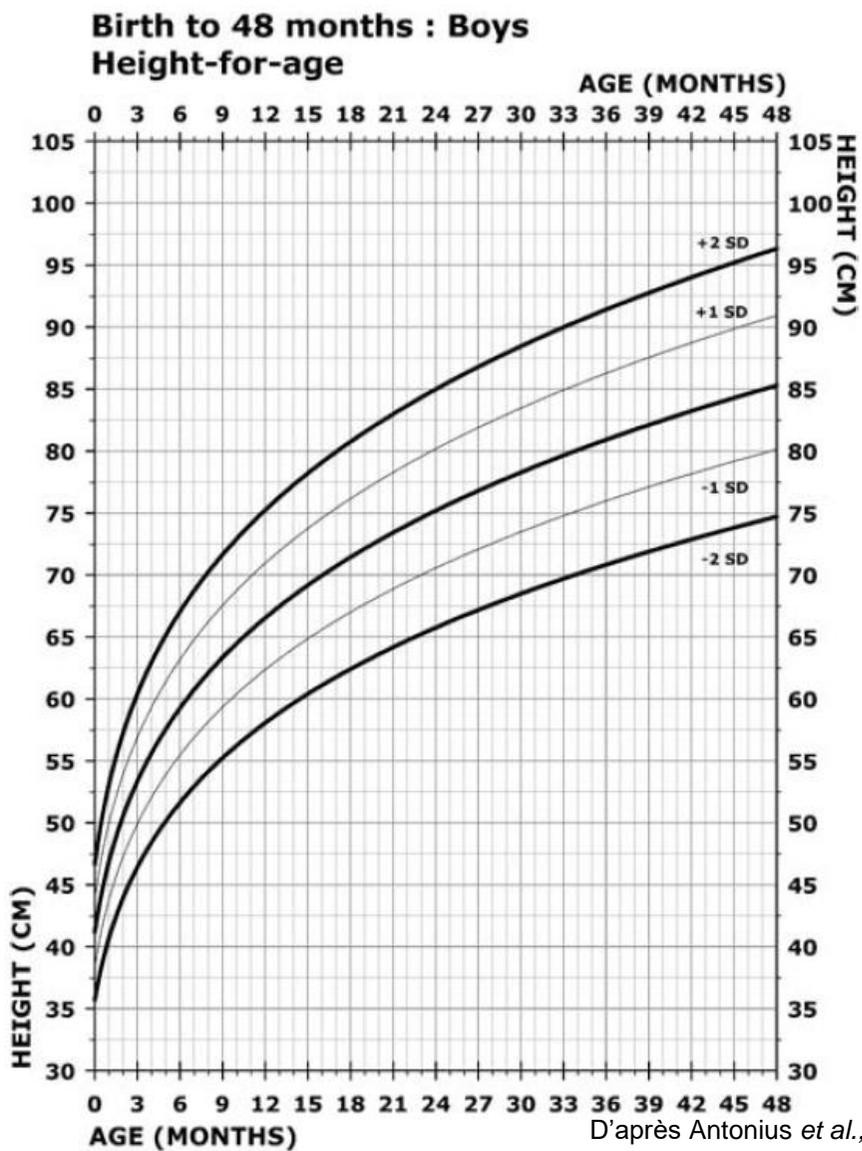
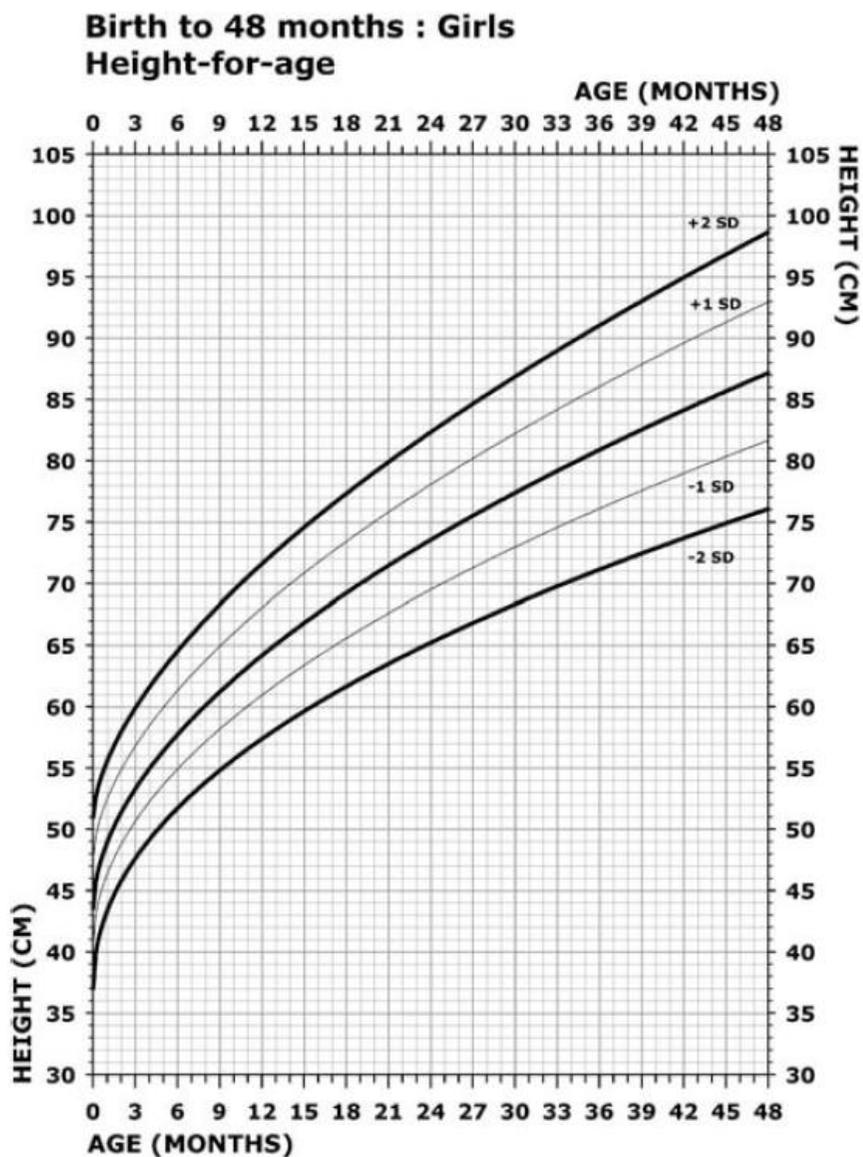
Site de la filière de santé «maladies rares du développement cérébral et déficience intellectuelle»: <https://www.defiscience.fr/filiere/>

Autres ressources utiles

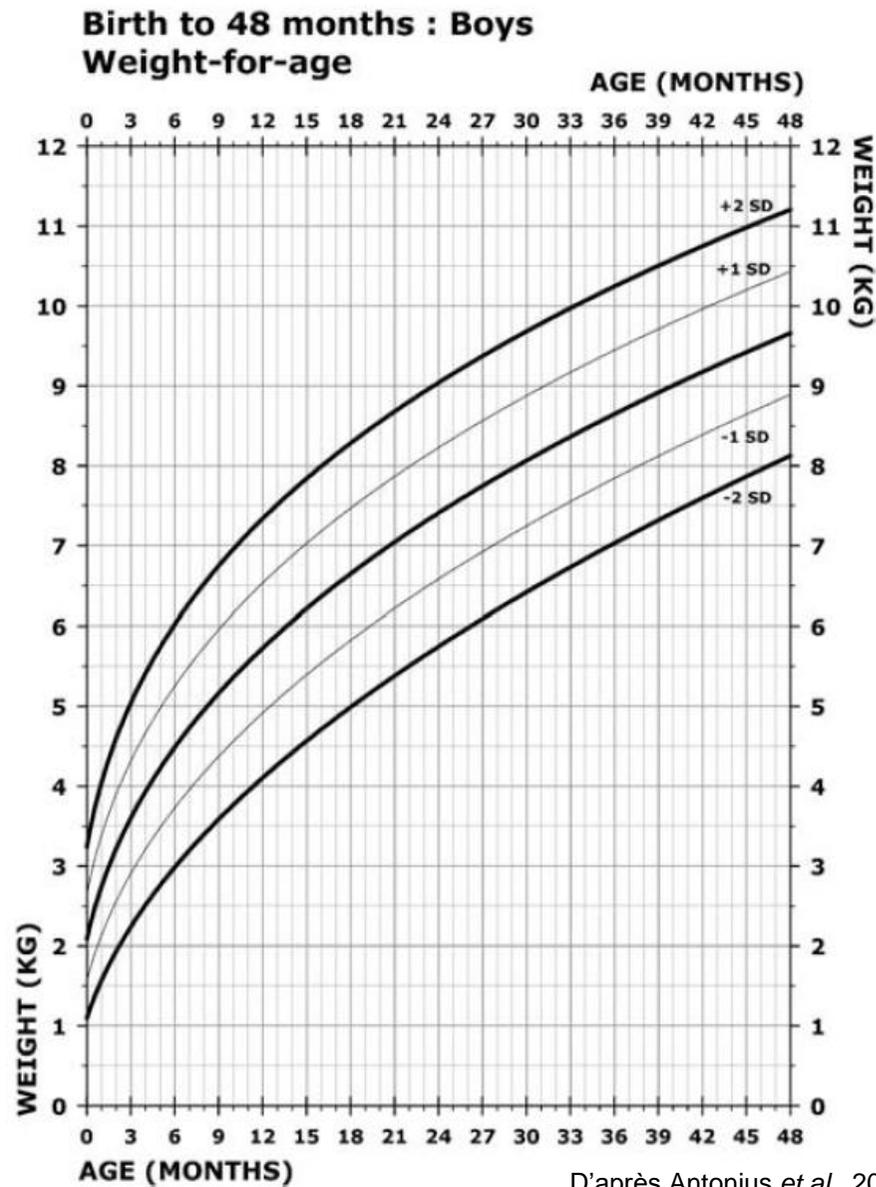
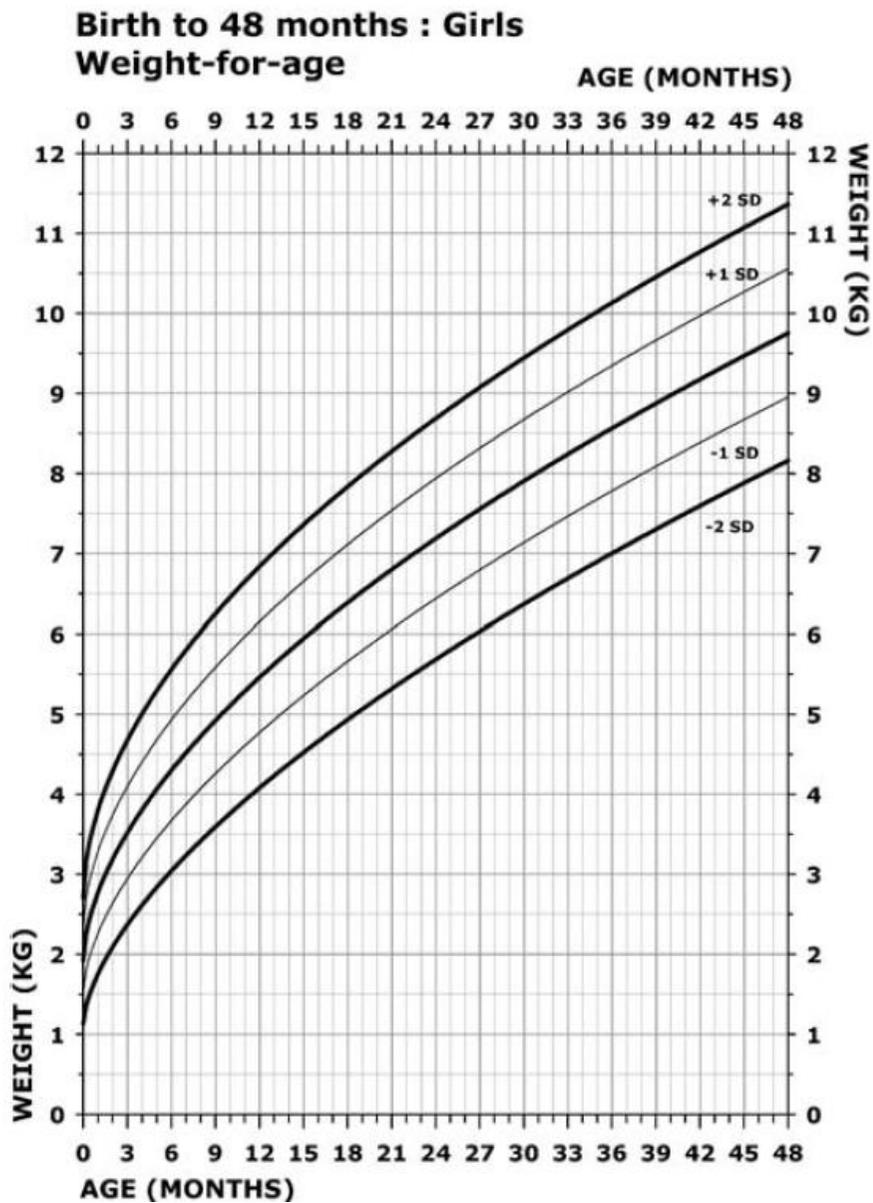
- **PNDS Polyhandicap**

https://www.has-sante.fr/jcms/p_3187081/fr/generique-polyhandicap

Annexe 3. Courbes de croissance

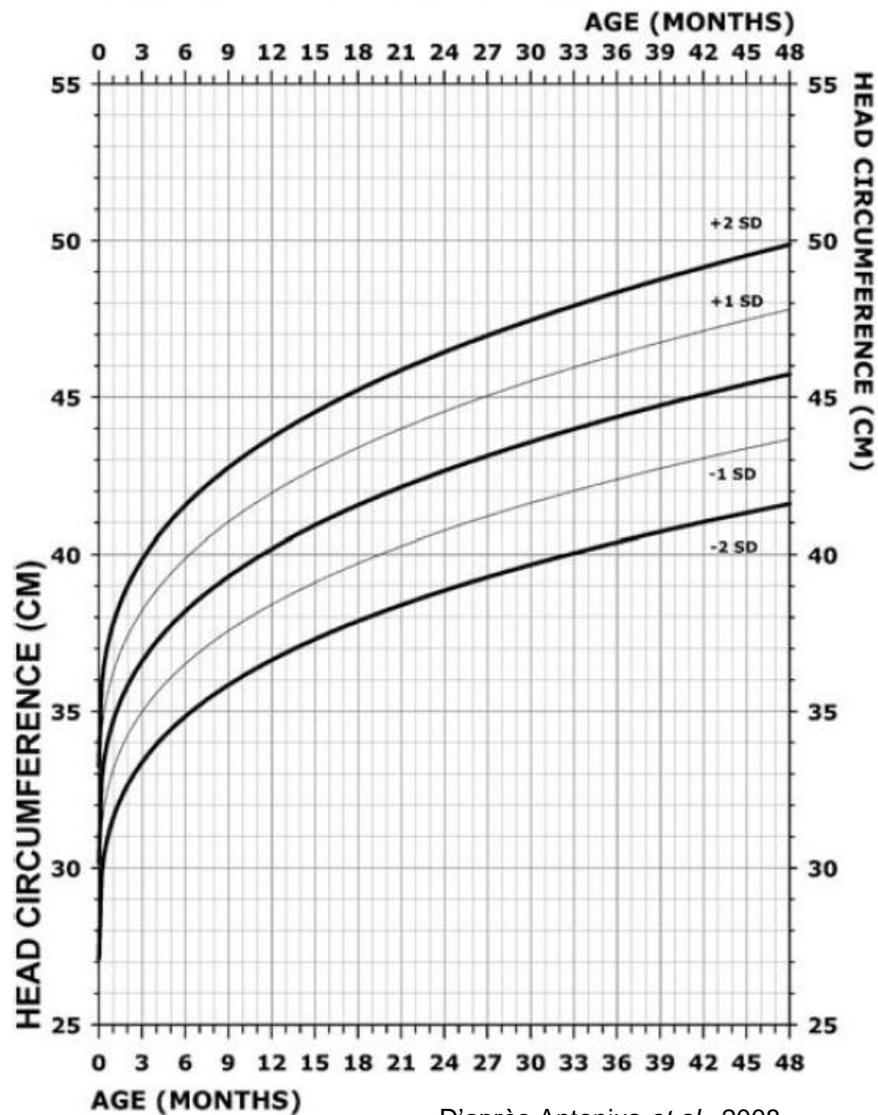


D'après Antonius *et al.*, 2008



D'après Antonius *et al.*, 2008

Birth to 48 months : Boys and Girls Height circumference-for-age



D'après Antonius *et al.*, 2008

Annexe 4. Anomalies de la région 4p16.3

Figure 1. Exemple d'une délétion 4p16.3-p16.1 terminale du bras court du chromosome 4 d'environ 10 Mb mise en évidence par ACPA (Illumina, OmniExpress-24).

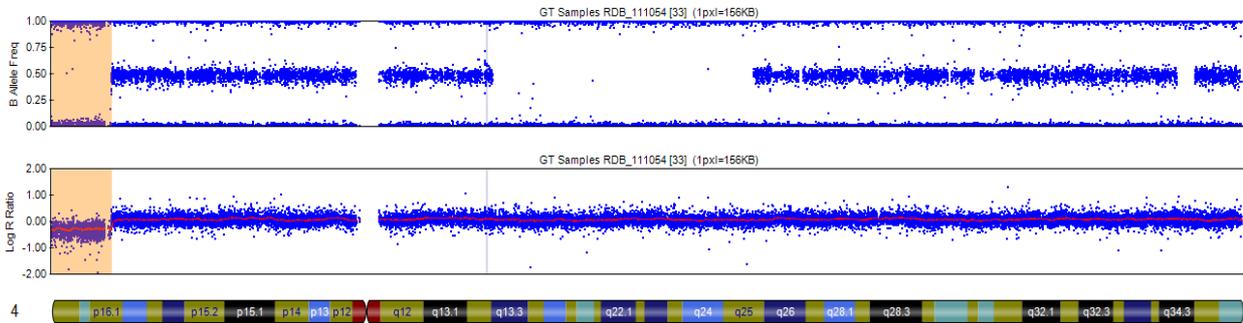


Figure 2 : Exemple d'un anneau du chromosome 4 mis en évidence au caryotype standard et caractérisé par ACPA

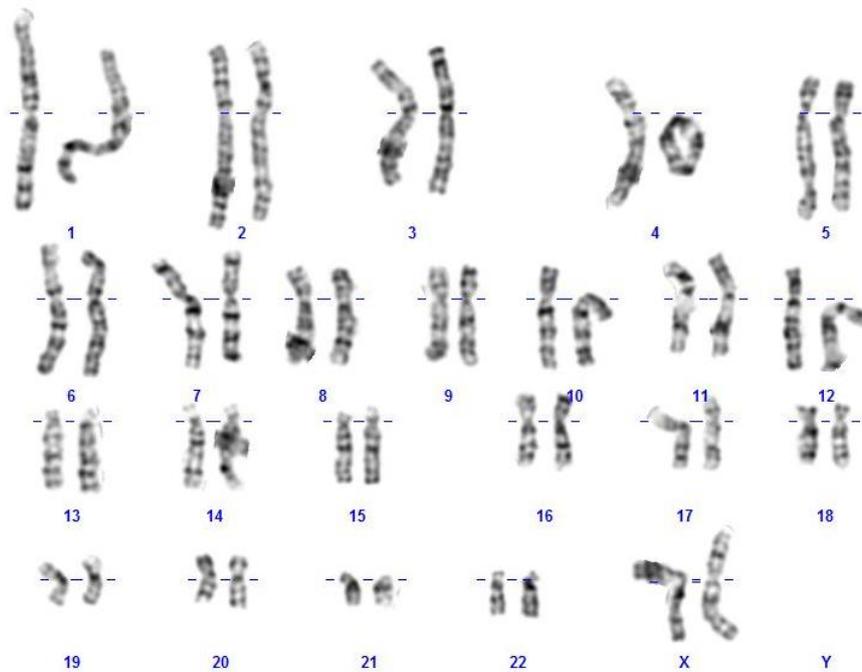
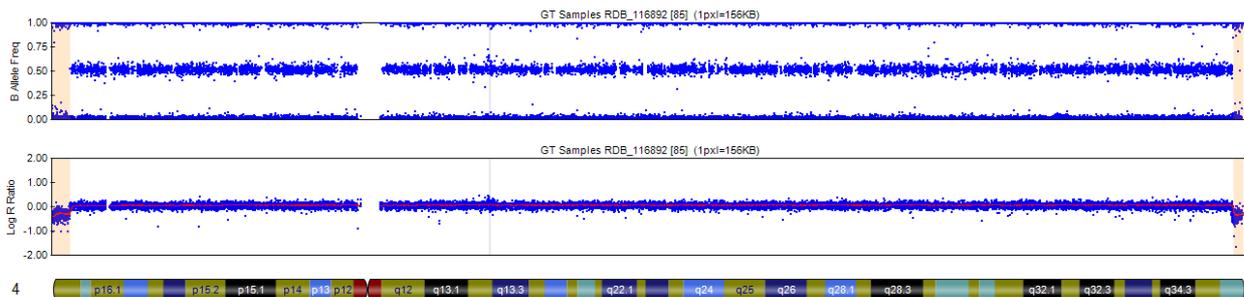


Figure 3 : L'ACPA met en évidence une délétion terminale 4p16.3 du bras court du chromosome 4 associée à une délétion terminale 4q35.2 du bras long du chromosome 4, caractéristique d'un anneau du chromosome 4.



Annexe 5. Résumé du rythme et contenu des consultations de suivi

Professionnels	0-2 ans	Durant l'enfance	A l'âge adulte
Pédiatre puis Médecin généraliste	Examen clinique systématique (mensuel jusqu'à 6 mois puis à 9, 12, 18 et 24 mois) - courbes de croissance - surveillance du transit, de l'alimentation, du sommeil - programme vaccinal - évaluation du développement posturo-moteur	Examen clinique systématique annuel - courbes de croissance - dépistage de scoliose - surveillance de l'alimentation, du transit, du sommeil - programme vaccinal - évaluation du développement psycho-moteur	Examen clinique complet annuel - surveillance de l'alimentation, du transit, du sommeil
Généticien	Coordination du suivi multidisciplinaire annuel puis tous les 2 à 3 ans - examen clinique complet - recherche des complications spécifiques liées à la pathologie - prescription des examens complémentaires pour compléter le bilan initial si nécessaire - identification des référents - information de la famille de l'éventuelle évolution des connaissances - conseil génétique aux parents et apparentés		Aide à la coordination du suivi - examen clinique complet - identification des référents - information de la famille de l'éventuelle évolution des connaissances - conseil génétique
Neuropédiatre Neurologue	Rythme des consultations en fonction des symptômes - suivi du développement psycho-moteur - prescription et adaptation de la rééducation - recherche et traitement de l'épilepsie	Rythme des consultations en fonction des symptômes - suivi du neurodéveloppement, de la scolarité - adaptation de la rééducation - aide à l'aménagement de la scolarité - recherche et traitement de l'épilepsie	Rythme des consultations en fonction des symptômes - dépistage des complications neurologiques (spasticité, enraidissement...) - recherche et traitement de l'épilepsie
Cardiopédiatre Cardiologue Chirurgien cardiaque	Si cardiopathie - suivi au rythme décidé par le cardiologue - chirurgie et suivi post-chirurgical Si pas de symptôme - consultation et échographie cardiaque au moment du diagnostic		Si cardiopathie ou antécédent de chirurgie cardiaque, suivi au rythme décidé par le cardiologue Si pas de cardiopathie lors du bilan initial, pas de suivi systématique
Gastro-entérologue Chirurgien digestif	Si symptômes digestifs - suivi et prise en charge selon les recommandations du gastroentérologue et du chirurgien	Suivi post chirurgical si nécessaire En l'absence d'antécédent de chirurgie digestive, consultation si besoin en fonction des symptômes	Si besoin
Ophthalmologue	Examen systématique - en période néonatale - à 9 mois	Examen systématique - à 2 ans 1/2 - à 6 ans	Si besoin

PNDS Syndrome de Wolf Hirschhorn

ORL Chirurgien maxillo-facial	Examen systématique au diagnostic puis si besoin - prise en charge et suivi d'une fente labiale ou labio/velo-palatine - dépistage et traitement des otites - audiogramme ou PEA		Si besoin
Dentiste	Surveillance de l'éruption dentaire	Examen systématique annuel	Examen systématique annuel
Néphrologue	Surveillance de la fonction rénale et de la protéinurie par le pédiatre ou médecin traitant. Consultation et suivi spécialisés si besoin		
Chirurgien viscérale, urologue	Si cryptorchidie, RVU et/ou nécessité d'une gastrostomie - chirurgie et suivi post-chirurgical		Si besoin
Orthopédiste	Si pied bot ou malformation orthopédique - chirurgie et suivi post-chirurgical	Suivi de la statique rachidienne	
Endocrinologue Immunologue Autres	Si besoin	Si besoin	Si besoin

Annexe 6 : Carte d'urgence du Syndrome de Wolf-Hirschhorn (délétion 4p16.3)

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/de 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'information pour le prendre en charge dans les meilleures conditions.

En cas de modification majeures des informations renseignées, il sera nécessaire d'en établir une nouvelle.

Ce document peut être imprimé, découpé, plié et coller pour établir la carte d'urgence à remettre au patient. **Elle doit être remplie par le médecin référent du patient.**

Informations urgences : difficulté d'intubation, épilepsie, cardiopathie, déficit immunitaire;
Nutrition parentérale / gastrostomie possible

Prénom :

Nom :

Date de naissance :



Spécialiste référent : Tél. :

Centre de suivi : Tél. :

Médecin traitant : Tél. :

Mme/M. : Tél. :

Mme/M. : Tél. :

Personnes à prévenir en priorité



CARTE D'URGENCE

EMERGENCY CARD

En raison d'un **Syndrome de Wolf-Hirschhorn**



INFORMATIONS SPÉCIFIQUES AU PATIENT

Hypotonie : NON OUI

Reflux gastro-œsophagien : NON OUI

Gastrostomie : NON OUI

Cardiopathie : NON OUI

Déficit immunitaire : NON OUI

Hernie diaphragmatique : NON OUI

Epilepsie : NON OUI Contrôlée médicalement

Autres atteintes : Dentaires Mâchoire

Des difficultés d'intubation ont été rapportées

Atteintes orthopédiques : Synostose Arthrodèse Ostéoporose

Autres :

MOYEN DE COMMUNICATION

Compréhension : Bonne Moyenne Faible

Expression : Bonne Moyenne Faible Absente

Moyen de communication : Oral Français signé Pictos Tablette

Autre :

Troubles sensoriels : Visuels Auditifs

ALLERGIES, TRAITEMENTS

Allergies : NON OUI, lesquelles :

Traitements médicamenteux :

Pour en savoir plus : **Numéro Orpha 280** Mise à jour le / /

Références bibliographiques (cf Argumentaire)

Andersen EF, Carey JC, Earl DL, Corzo D, Suttie M, Hammond P, South ST. Deletions involving genes WHSC1 and LETM1 may be necessary, but are not sufficient to cause Wolf-Hirschhorn Syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2014 Apr;22(4):464-70.

Antonius T, Draaisma J, Levchenko E, Knoers N, Renier W, van Ravenswaaij C. Growth charts for Wolf-Hirschhorn syndrome (0-4 years of age). *Eur J Pediatr*. 2008 Jul;167(7):807-10.

Austin DE, Gunn AJ, Jefferies CA. Severe short stature and Wolf-Hirschhorn syndrome: response to growth hormone in two cases without growth hormone deficiency. *Oxf Med Case Reports*. 2015 Feb 28;2015(2):211-4.

Bamshad M, O'Quinn JR, Carey JC. Wolf-Hirschhorn syndrome and a split-hand malformation. *Am J Med Genet*. 1998 Feb 3;75(4):351-4

Battaglia A, Carey JC. Seizure and EEG patterns in Wolf-Hirschhorn (4p-) syndrome. *Brain Dev*. 2005 Aug;27(5):362-4.

Battaglia A, Filippi T, Carey JC. Update on the clinical features and natural history of Wolf-Hirschhorn (4p-) syndrome: experience with 87 patients and recommendations for routine health supervision. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2008 Nov 15;148C(4):246-51.

Battaglia A, Carey JC, South ST. Wolf-Hirschhorn syndrome: A review and update. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2015 Sep;169(3):216-23.

Battaglia A, Carey JC. The delineation of the Wolf-Hirschhorn syndrome over six decades: Illustration of the ongoing advances in phenotype analysis and cytogenomic technology. *Am J Med Genet A*. 2021 Sep;185(9):2748-2755.

Battaglia A, Calhoun ARUL, Lortz A, Carey JC. Risk of hepatic neoplasms in Wolf-Hirschhorn syndrome (4p-): Four new cases and review of the literature. *Am J Med Genet A*. 2018 Nov;176(11):2389-2394.

Battaglia A, Lortz A, Carey JC. Natural history study of adults with Wolf-Hirschhorn syndrome 1: Case series of personally observed 35 individuals. *Am J Med Genet A*. 2021 Jun;185(6):1794-1802.

Buddhdev PK, Sabir A, Kokkinakis M, Irving M, Norman-Taylor F. Hip displacement in Wolf-Hirschhorn syndrome: Report on three cases and review of associated musculoskeletal pathologies. *Am J Med Genet A*. 2020 Jun;182(6):1449-1453.

Corrêa T, Mayndra M, Santos-Rebouças CB. Distinct Epileptogenic Mechanisms Associated with Seizures in Wolf-Hirschhorn Syndrome. *Mol Neurobiol*. 2022 May;59(5):3159-3169.

De Keersmaecker B, Albert M, Hillion Y, Ville Y. Prenatal diagnosis of brain abnormalities in Wolf-Hirschhorn (4p-) syndrome. *Prenat Diagn*. 2002 May;22(5):366-70.

Dickmann A, Parrilla R, Salerni A, Savino G, Vasta I, Zollino M, Petroni S, Zampino G. Ocular manifestations in Wolf-Hirschhorn syndrome. *J AAPOS*. 2009 Jun;13(3):264-7

Fisch GS, Battaglia A, Parrini B, Youngblom J, Simensen R. Cognitive-behavioral features of children with Wolf-Hirschhorn syndrome: preliminary report of 12 cases. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2008 Nov 15;148C(4):252-6.

Gatto A, Ferrara P, Leoni C, Onesimo R, Zollino M, Emma F, Zampino G. Oligonephronia and Wolf-Hirschhorn syndrome: A further observation. *Am J Med Genet A*. 2018 Feb;176(2):409-414.

Gavril EC, Luca AC, Curpan AS, Popescu R, Resmerita I, Panzaru MC, Butnariu LI, Gorduză EV, Gramescu M, Rusu C. Wolf-Hirschhorn Syndrome: Clinical and Genetic Study of 7 New Cases, and Mini Review. *Children (Basel)*. 2021 Aug 30;8(9):751.

Grisaru S, Ramage IJ, Rosenblum ND. Vesicoureteric reflux associated with renal dysplasia in the Wolf-Hirschhorn syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2000 Feb;14(2):146-8

- Ho KS, Markham LM, Twede H, Lortz A, Olson LM, Sheng X, Weng C, Wassman ER 3rd, Newcomb T, Wassman ER, Carey JC, Battaglia A. A survey of antiepileptic drug responses identifies drugs with potential efficacy for seizure control in Wolf-Hirschhorn syndrome. *Epilepsy Behav.* 2018 Apr;81:55-61.
- Jiang Y, Sun H, Lin Q, Wang Z, Wang G, Wang J, Jiang F, Yao R. De novo truncating variant in NSD2 gene leading to atypical Wolf-Hirschhorn syndrome phenotype. *BMC Med Genet.* 2019 Aug 5;20(1):134.
- Kagitani-Shimono K, Imai K, Otani K, Kamio N, Okinaga T, Toribe Y, Suzuki Y, Ozono K. Epilepsy in Wolf-Hirschhorn syndrome (4p-). *Epilepsia.* 2005 Jan;46(1):150-5.
- Lesperance MM, Grundfast KM, Rosenbaum KN. Otolgic manifestations of Wolf-Hirschhorn syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998 Feb;124(2):193-6.
- Limeres J, Serrano C, De Nova JM, Silvestre-Rangil J, Machuca G, Maura I, Cruz Ruiz-Villandiego J, Diz P, Blanco-Lago R, Nevado J, Diniz-Freitas M. Oral Manifestations of Wolf-Hirschhorn Syndrome: Genotype-Phenotype Correlation Analysis. *J Clin Med.* 2020 Nov 4;9(11):3556.
- Marcelis C, Schrandt-Stumpel C, Engelen J, Schoonbrood-Lenssen A, Willemse A, Beemer F, Sigaudy S, Missirian C, Philip N, Fryns JP. Wolf-Hirschhorn (4P-) syndrome in adults. *Genet Couns.* 2001;12(1):35-48.
- Mekaway MK, Kamel AK, Thomas MM, Ashaat EA, Zaki MS, Eid OM, Ismail S, Hammad SA, Megahed H, ElAwady H, Refaat KM, Hussien S, Helmy N, Abd Allah SG, Mohamed AM, El Ruby MO. Clinical and genetic characterization of ten Egyptian patients with Wolf-Hirschhorn syndrome and review of literature. *Mol Genet Genomic Med.* 2021 Feb;9(2):e1546.
- Paradowska-Stolarz AM. Wolf-Hirschhorn syndrome (WHS) - literature review on the features of the syndrome. *Adv Clin Exp Med.* 2014 May-Jun;23(3):485-9.
- Righini A, Ciosci R, Selicorni A, Bianchini E, Parazzini C, Zollino M, Lodi M, Triulzi F. Brain magnetic resonance imaging in Wolf-Hirschhorn syndrome. *Neuropediatrics.* 2007 Feb;38(1):25-8
- Rutherford EL, Lowery LA. Exploring the developmental mechanisms underlying Wolf-Hirschhorn Syndrome: Evidence for defects in neural crest cell migration. *Dev Biol.* 2016 Dec 1;420(1):1-10
- Serrano Martín C, Fernández Feijoo J, García Mato E, Varela Aneiros I, Diniz Freitas M, Vázquez García E, Limeres Posse J. A practical approach to dental care for patients with Wolf-Hirschhorn syndrome. *Spec Care Dentist.* 2022 Mar;42(2):137-142.
- Shanske AL, Yachelevich N, Ala-Kokko L, Leonard J, Levy B. Wolf-Hirschhorn syndrome and ectrodactyly: New findings and a review of the literature. *Am J Med Genet A.* 2010 Jan;152A(1):203-8.
- Shimajima K, Yamamoto T. Growth profiles of 34 patients with Wolf-Hirschhorn syndrome. *J Pediatr Genet.* 2012 Mar;1(1):33-7.
- Shimizu K, Wakui K, Kosho T, Okamoto N, Mizuno S, Itomi K, Hattori S, Nishio K, Samura O, Kobayashi Y, Kako Y, Arai T, Tsutomu OI, Kawame H, Narumi Y, Ohashi H, Fukushima Y. Microarray and FISH-based genotype-phenotype analysis of 22 Japanese patients with Wolf-Hirschhorn syndrome. *Am J Med Genet A.* 2014 Mar;164A(3):597-609.
- Siew JX, Yap F. Growth trajectory and pubertal tempo from birth till final height in a girl with Wolf-Hirschhorn syndrome. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2018 Apr 12;2018:18-0001.
- Sifakis S, Manolakos E, Vetro A, Kappou D, Peitsidis P, Kontodiou M, Garas A, Vrachnis N, Konstandinidou A, Zuffardi O, Orru S, Papoulidis I. Prenatal diagnosis of Wolf-Hirschhorn syndrome confirmed by comparative genomic hybridization array: report of two cases and review of the literature. *Mol Cytogenet.* 2012 Feb 28;5:12.
- Sukarova-Angelovska E, Kocova M, Sabolich V, Palcevska S, Angelkova N. Phenotypic variations in wolf-hirschhorn syndrome. *Balkan J Med Genet.* 2014 Dec 11;17(1):23-30
- Tautz J, Veenma D, Eussen B, Joosen L, Poddighe P, Tibboel D, de Klein A, Schaible T. Congenital

diaphragmatic hernia and a complex heart defect in association with Wolf-Hirschhorn syndrome. *Am J Med Genet A*. 2010 Nov;152A(11):2891-4.

Ulualp SO, Wright CG, Pawlowski KS, Roland PS. Histopathological basis of hearing impairment in Wolf-Hirschhorn syndrome. *Laryngoscope*. 2004 Aug;114(8):1426-30.

Verbrugge J, Choudhary AK, Ladda R. Tethered cord, corpus callosum abnormalities, and periventricular cysts in Wolf-Hirschhorn syndrome. Report of two cases and review of the literature. *Am J Med Genet A*. 2009 Oct;149A(10):2280-4

von Elten K, Sawyer T, Lentz-Kapua S, Kanis A, Studer M. A case of Wolf-Hirschhorn syndrome and hypoplastic left heart syndrome. *Pediatr Cardiol*. 2013 Jun;34(5):1244-6

Wieczorek D, Krause M, Majewski F, Albrecht B, Horn D, Riess O, Gillessen-Kaesbach G. Effect of the size of the deletion and clinical manifestation in Wolf-Hirschhorn syndrome: analysis of 13 patients with a de novo deletion. *Eur J Hum Genet*. 2000 Jul;8(7):519-26.

Worthington JC, Rigby AS, Quarrell OW. Seizure frequency in adults with Wolf-Hirschhorn syndrome. *Am J Med Genet A*. 2008 Oct 1;146A(19):2528-31

Wu Y, Wang Y, Wen SW, Zhao X, Hu W, Liu C, Gao L, Zhang Y, Wang S, Yang X, He B, Cheng W. Recombinant chromosome 4 in two fetuses - case report and literature review. *Mol Cytogenet*. 2018 Aug 22;11:48.

Wu-Chen WY, Christiansen SP, Berry SA, Engel WK, Fray KJ, Summers CG. Ophthalmic

manifestations of Wolf-Hirschhorn syndrome. *J AAPOS*. 2004 Aug;8(4):345-8.

Xing Y, Holder JL Jr, Liu Y, Yuan M, Sun Q, Qu X, Deng L, Zhou J, Yang Y, Guo M, Cheung SW, Sun L. Prenatal diagnosis of Wolf-Hirschhorn syndrome: from ultrasound findings, diagnostic technology to genetic counseling. *Arch Gynecol Obstet*. 2018 Aug;298(2):289-295.

Zankl A, Addor MC, Maeder-Ingvar MM, Schorderet DF. A characteristic EEG pattern in 4p-syndrome: case report and review of the literature. *Eur J Pediatr*. 2001 Feb;160(2):123-7.

Zanoni P, Steindl K, Sengupta D, Joset P, Bahr A, Sticht H, Lang-Muritano M, van Ravenswaaij-Arts CMA, Shinawi M, Andrews M, Attie-Bitach T, Maystadt I, Belnap N, Benoit V, Delplancq G, de Vries BBA, Grotto S, Lacombe D, Larson A, Mourmans J, Őunap K, Petrilli G, Pfundt R, Ramsey K, Blok LS, Tsatsaris V, Vitobello A, Faivre L, Wheeler PG, Wevers MR, Wojcik M, Zweier M, Gozani O, Rauch A. Loss-of-function and missense variants in NSD2 cause decreased methylation activity and are associated with a distinct developmental phenotype. *Genet Med*. 2021 Aug;23(8):1474-1483.

Zhen L, Fan SS, Huang LY, Pan M, Han J, Yang X, Li DZ. Prenatal diagnosis of Wolf-Hirschhorn syndrome: Ultrasonography and molecular karyotyping results. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018 Jun;225:19-21.

Zollino M, Murdolo M, Marangi G, Pecile V, Galasso C, Mazzanti L, Neri G. On the nosology and pathogenesis of Wolf-Hirschhorn syndrome: genotype-phenotype correlation analysis of 80 patients and literature review. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2008 Nov 15;148C(4):257-69.