

# Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

## Syndrome de Cornelia de Lange

CRMR Maladies Osseuses Constitutionnelles

CRMR Anomalies du développement et syndromes malformatifs



## Sommaire

### Table des matières

#### Synthèse à destination du médecin traitant

<b>1</b>	<b>Introduction</b> .....	5
<b>2</b>	<b>Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins</b> .....	5
2.1	Objectifs.....	5
2.2	Méthode de travail.....	6
<b>3</b>	<b>Diagnostic et évaluation initiale</b> .....	6
3.1	Objectifs.....	6
3.2	Professionnels impliqués et modalités de coordination .....	6
3.3	Circonstances de découvertes / suspicion du diagnostic.....	7
3.3.1	Diagnostic clinique.....	7
3.3.2	Signes associés.....	8
3.4	Confirmation du diagnostic .....	12
3.4.1	Confirmation clinique .....	13
3.4.2	Confirmation moléculaire et corrélation génotype/phénotype .....	13
3.4.3	Diagnostic différentiel .....	14
3.5	Evaluation de la sévérité / extension de la maladie / recherche de comorbidité / évaluation du pronostic.....	15
3.5.1	Clinique .....	15
3.5.2	Imagerie / explorations / consultations spécialisées .....	15
3.6	Annonce du diagnostic et information au patient .....	15
3.7	Conseil génétique .....	16
<b>4</b>	<b>Prise en charge</b> .....	16
4.1	Objectifs.....	16
4.2	Rythme et contenu des consultations médicales.....	18
4.3	Cornelia de Lange et grossesse .....	20
4.3.1	Précautions préliminaires.....	20
4.3.2	Suivi des femmes enceintes avec syndrome de Cornelia de Lange .....	20
4.3.3	Diagnostic prénatal ou préimplantatoire (DPN ou DPI) .....	20
<b>5</b>	<b>Annexe 1. Tableau récapitulatif de la dysmorphie faciale et anomalies des extrémités</b> .....	21
<b>6</b>	<b>Annexe 2. Rôles du complexe cohésine</b> .....	22
<b>7</b>	<b>Annexe 3. Démarche diagnostique</b> .....	23
<b>8</b>	<b>Annexe 4. Liste des participants</b> .....	24
<b>9</b>	<b>Annexe 5. Coordonnées des Centres de référence et de compétence</b> .....	25
9.1	Filière AnDDI-Rares.....	25
9.1.1	Centres de Référence .....	25
9.1.2	Centres de compétence.....	26
9.2	Filière OSCAR .....	28
9.2.1	Centres de référence .....	28
9.2.2	Centres de compétence.....	28
<b>10</b>	<b>Association de patients</b> .....	30
<b>11</b>	<b>Références bibliographiques</b> .....	31

## Liste des abréviations

AD	: Autosomique dominante
ADN	: Acide DésoxyriboNucléique
ANKRD11	: Ankyrin Repeat Domain Containing Protein 11
AR	: Autosomique récessive
BRD4	: Bromodomain Containing Protein 4
CAMSP	: Centre d'Action Médico-Social Précoce
CDLS	: Cornelia de Lange Syndrome
CGH	: Comparative Genomic Hybridization
CLAD	: Centre Labellisé Anomalie du Développement
CMP	: Centre Médico-Psychologique
CPDPN	: Centre Pluri-Disciplinaire de Diagnostic Prénatal
CRM	: Centre de Référence Maladies Rares
CCMR	: Centre de Compétence Maladies Rares
DPN	: Diagnostic Pré Natal
DPI	: Diagnostic Pré Implantatoire
DS	: Déviation Standard
EEG	: Electro Encéphalogramme
HAS	: Haute Autorité de Santé
HDAC8	: Histone Deacetylase 8
HGE	: Hépto-Gastro-Entérologie
IGF-1	: Insulin-like Growth Factor 1
IME	: Institut Médico Educatif
IRM	: Imagerie par Résonance Magnétique
KMT2A	: Lysine Specific Methyltransferase 2A
LP	: Libération Prolongée
MDA	: Maison départementale de l'Autonomie
MDPH	: Maison départementale pour les Personnes Handicapées
MIM	: Mendelian Inheritance in Man
MOC	: Maladies Osseuses Constitutionnelles
MPR	: Médecine Physique et Réadaptation
NIPBL	: Nipped-B-Like
OMIM	: Online Mendelian inheritance in Man
ORL	: Oto-Rhino-Laryngologue
PAPP-A	: Pregnancy Associated Plasma Protein-A
PNDS	: Protocole National de Diagnostic et de Soins
RAD21	: RAD21 Cohesin Complex Component
RCIU	: Retard de Croissance Intra Utérin
RGO	: Reflux Gastro-Cœsophagien
SA	: Semaine d'aménorrhée
SESSAD	: Service d'Education Spécialisé et de Soins A Domicile
SMC1A	: Structural Maintenance of Chromosome 1A
SMC3	: Structural Maintenance of Chromosome 3
STAG	: Stromal Antigen
TAD	: Topologically Associated Domains
TSA	: Trouble du Spectre Autistique
ULIS	: Unités Localisées pour l'Inclusion Scolaire

## Synthèse à destination du médecin traitant

Le syndrome de Cornelia de Lange (CDLS) est une maladie génétique rare, le plus souvent de présentation sporadique, caractérisée par une atteinte multi systémique, des troubles du neurodéveloppement et des particularités morphologiques. Malgré des atteintes en général reconnaissables, il existe dans le CDLS une grande variabilité phénotypique notamment au niveau du visage et des extrémités y compris au sein d'une même famille, et suivant le gène concerné. La prévalence du syndrome est estimée entre 1/10 000 et 1 /30 000 naissances.

Les patients CDLS présentent un retard de croissance intra-utérin (RCIU), un retard statural postnatal et une microcéphalie. La dysmorphie faciale est caractéristique et comprend notamment un synophris, des sourcils arqués et des cils longs. Le nez est court avec une arête déprimée et des narines antéversées. Le philtrum est long et effacé et la lèvre supérieure est fine.

Les difficultés d'alimentation sont quasi constantes les premières années, comportant des difficultés d'acquisition de la succion-déglutition, un reflux gastro-œsophagien (constant), des difficultés d'acquisition de l'alimentation en morceaux, des troubles de l'oralité alimentaire, et une sélectivité alimentaire.

Les atteintes squelettiques sont fréquemment associées et concernent principalement les anomalies des extrémités, en particulier les membres supérieurs, mais peuvent également concerner les membres inférieurs et le rachis. Ces anomalies si présentes sont souvent asymétriques et peuvent varier de l'absence totale d'avant-bras à une syndactylie digitale. Le CDLS peut également être associé à des malformations gastro-intestinales, cardiaques et moins fréquemment urologiques, néphrologiques et cérébrales.

Les troubles du neurodéveloppement, du comportement et cognitifs sont au premier plan. La déficience intellectuelle légère à profonde, avec retard de langage important en lien avec les atteintes auditives et cognitives, est retrouvée chez une majorité de patients et nécessite dès le plus jeune âge une prise en charge adaptée.

Sur le plan moléculaire, un variant pathogène à l'état hétérozygote ou hémizyote dans les gènes *NIPBL*, *SMC3*, *SMC1A*, *RAD21*, *BRD4* et *HDAC8* est retrouvé chez plus de 70% des patients. Chacun de ces gènes est impliqué dans l'architecture ou la régulation de la cohésine.

La transmission dépend du gène impliqué dans la pathologie. Elle est autosomique dominante lorsqu'elle concerne les gènes *NIPBL*, *SMC3*, *BRD4* et *RAD21*. Elle est dominante liée à l'X pour les gènes *HDAC8* et *SMC1A*.

La suspicion d'un CDLS doit amener à orienter le patient vers le centre de référence/compétence (CRMR/CCMR) le plus proche, afin de confirmer le diagnostic et mettre en place les mesures de prise en charge et de surveillance adaptées.

Le patient doit être pris en charge par une équipe multidisciplinaire spécialisée. Le suivi est coordonné par le CR/CC. La prise en charge nécessite l'implication de différents spécialistes : généticiens cliniciens, pédiatres, cardiologues, pneumologues, orthopédistes, ORL, ophtalmologues, neurologues, psychiatres en lien avec le médecin traitant (généraliste ou pédiatre). Le soutien psychologique du patient et de sa famille, ainsi que l'accompagnement socio-éducatif font partie intégrante du traitement.

### Le rôle du médecin traitant (pédiatre et/ou médecin généraliste) consiste à :

- Assurer le suivi clinique habituel, et notamment surveiller la croissance staturo-pondérale ;
- Dépister des complications dans l'évolution clinique (cassure de la courbe de croissance, anomalies d'auscultation cardiopulmonaire, difficultés d'alimentation, apnées du sommeil, infections des voies aériennes supérieures, etc.) ;
- Dépister les difficultés psychologiques liées à la maladie ;
- Accompagner le patient et sa famille dans l'adhésion au suivi au long cours.

Pour se procurer des informations complémentaires, il est possible de consulter les sites orphanet (<http://www.orpha.net>), genereviews (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1104/>), le site de

l'association Française du Syndrome de Cornelia de Lange (<http://afscdl.fr/>), le site de la filière OSCAR (<https://www.filiere-oscar.fr/>) et de la filière AnDDI-Rares (<http://anddi-rares.org/>).

## 1 Introduction

Le syndrome de Cornelia de Lange (CDLS) (MIM #122470, #300590, #300882, #614701, #610759) est une maladie génétique rare décrite par Cornelia de Lange en 1933. Il est caractérisé par une atteinte multi systémique, des troubles du neurodéveloppement et des particularités morphologiques. Il est important de préciser que malgré des atteintes reconnaissables, il existe dans le CDLS une variabilité phénotypique notamment au niveau du visage et des extrémités y compris au sein d'une même famille.

La prévalence du syndrome est estimée entre 1/10 000 et 1 /30 000 naissances.

Certains signes chez les patients CDLS sont retrouvés de manière quasi-constante comme le RCIU et retard statural postnatal, la microcéphalie, les difficultés alimentaires ou le RGO. La dysmorphie faciale caractéristique et comprend notamment un synophris, des sourcils arqués et des cils longs. Le nez est court avec une arête déprimée et des narines antéversées. Le philtrum est long et effacé et la lèvre supérieure fine.

Les atteintes squelettiques sont fréquemment associées et concernent principalement les anomalies des extrémités, en particulier les membres supérieurs, mais peuvent également concerner les membres inférieurs et le rachis. Ces anomalies sont souvent asymétriques et peuvent varier de l'absence totale d'avant-bras à une syndactylie digitale. Le CDLS peut également être associé à des malformations gastro-intestinales, cardiaques et moins fréquemment urologiques, néphrologiques et cérébrales.

Les troubles du neurodéveloppement, du comportement et cognitif sont au premier plan. La déficience intellectuelle modérée à profonde, avec retard de langage important en lien avec les atteintes auditives et cognitives est retrouvée chez une majorité de patients et nécessite dès le plus jeune âge une prise en charge adaptée.

Les bases moléculaires du CDLS ont commencé à être élucidées avec la découverte de variants pathogènes dans le gène majeur de ce syndrome, le gène *NIPBL*. *NIPBL* code pour une protéine du complexe cohésine qui est un complexe multiprotéique formant un anneau autour des molécules d'ADN permettant ainsi la cohésion des chromatides sœurs lors de la réplication de l'ADN et la ségrégation des chromosomes. L'identification de variants pathogènes dans d'autres gènes (*SMC3*, *SMCA1*, *RAD21*, *BRD4* et *HDAC8*) codant pour d'autres éléments du complexe cohésine a permis de classer ce syndrome dans les cohésinopathies. Plus récemment, il a été mis en évidence un rôle majeur du complexe cohésine dans le contrôle de la conformation de la chromatine contribuant ainsi à la régulation de l'expression génique. Les cohésinopathies font donc partie d'un groupe de pathologies plus large appelé chromatinopathies.

Le CDLS est en grande majorité de présentation sporadique bien qu'il soit rapporté quelques cas familiaux de forme modérée. La transmission dépend alors du gène impliqué dans la pathologie. Elle est autosomique dominante lorsqu'elle concerne les gènes *NIPBL*, *SMC3*, *BRD4* et *RAD21*. Elle est dominante liée à l'X pour les gènes *HDAC8* et *SMC1A*.

## 2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

### 2.1 Objectifs

L'objectif de ce PNDS est d'expliquer aux professionnels concernés les prises en charge diagnostiques et thérapeutiques optimales actuelles. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi du syndrome de Cornelia de Lange (CDLS) sur l'ensemble du territoire par un parcours de

soins adapté. Il permet également un remboursement pour les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie) en concertation avec le(s) médecin(s) spécialiste(s) notamment au moment d'établir le protocole de soins, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités, toutes les particularités thérapeutiques, 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. Ce protocole reflète cependant la structure essentielle de prise en charge d'une personne atteinte du CDLS et sera mis à jour en fonction de la validation de données nouvelles.

## 2.2 Méthode de travail

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 l'HAS en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de l'HAS : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)). Il s'appuie sur une analyse critique de la littérature et en particulier sur le consensus international publié en 2018 (Antonie D. Kline & al, 2018 : Diagnosis and management of Cornelia de Lange syndrome first international consensus statement).

Le contenu de ce PNDS a été discuté et validé par un groupe de travail pluridisciplinaire. La revue de la littérature des articles publiés entre 1946 et 2020 a été réalisée par les rédacteurs sur le moteur de recherche Pubmed avec le mot clé « Cornelia de Lange syndrome » ET « Brachmann de Lange syndrome ».

Ce travail répond aux questions suivantes :

- Quels sont les signes permettant d'évoquer le diagnostic le CDLS ?
- Quelles sont les atteintes associées et les complications du syndrome et comment les identifier ?
- Comment confirmer le diagnostic de CDLS ?
- Quelles sont les modalités d'information sur la maladie et sa prise en charge ?

## 3 Diagnostic et évaluation initiale

### 3.1 Objectifs

- Evoquer le syndrome de Cornelia de Lange ;
- Confirmer le diagnostic ;
- Evaluer la sévérité et identifier les comorbidités ;
- Délivrer une information clinique et génétique au patient et à sa famille et l'informer sur l'existence d'une association de patients ;
- Préciser la prise en charge pour le suivi thérapeutique et la prévention des complications.

### 3.2 Professionnels impliqués et modalités de coordination

Le diagnostic de CDLS peut être évoqué soit en période anténatale, soit en période postnatale.

En période anténatale, les professionnels impliqués sont :

- **Gynécologue-obstétricien / échographiste** : il/elle assure le suivi de la grossesse et réalise les prélèvements invasifs ;
- **Sage-femme** : il/elle assure le suivi de la grossesse ;
- **Généticien clinicien et pédiatre** : ils/elles participent à l'établissement et à l'annonce du diagnostic avec le gynécologue-obstétricien et ont pour rôle d'expliquer à la patiente/couple ce qu'est le CDLS et les possibilités d'accompagnement des patients et de la grossesse ;
- **Psychologue** : il/elle participe à l'annonce du diagnostic et au suivi du couple quelle que soit la décision prise ;
- **Conseiller en génétique** : il/elle participe sous la responsabilité du généticien à l'information génétique du couple et au conseil génétique ;
- **Foetopathologiste** : le diagnostic peut être réalisé ou évoqué à l'examen foetopathologique dans les suites d'une interruption médicale de grossesse pour syndrome malformatif.

En période postnatale, les professionnels impliqués sont :

- **Pédiatre/Médecin généraliste** : il/elle suspecte le diagnostic, informe les parents et oriente vers une consultation de génétique clinique. Il/elle peut assurer le suivi médical du patient ;
- **Généticien clinicien** : dans un premier temps, il/elle complète les informations cliniques et familiales puis réalise les examens de génétique moléculaire nécessaires à la confirmation du diagnostic. Il/elle réalise le conseil génétique. Il/elle assure et coordonne le suivi médical ;
- **Toutes les spécialités médicales** en fonction des complications ;
- **Conseiller en génétique** : il/elle participe sous la responsabilité du généticien à l'information génétique du couple et au conseil génétique ;
- **Professionnels paramédicaux** nécessaires à la prise en charge des soins du CDLS : kinésithérapeute, psychologue, psychomotricien(ne), infirmier(e), orthophoniste, ergothérapeute, orthoptiste, éducateur(trice) spécialisé(e), assistant(e) social...

### 3.3 Circonstances de découvertes / suspicion du diagnostic

#### 3.3.1 Diagnostic clinique

En période anténatale, le diagnostic de CDLS peut être évoqué :

- Au cours d'une grossesse dans une famille avec **un variant pathogène** identifié dans un des gènes responsables du CDLS ;
- **Une diminution de la PAPP-A** (*Pregnancy Associated Plasma Protein-A*) notamment au cours du second trimestre ;
- La présence de signes échographiques évocateurs :
  - **Un RCIU harmonieux** apparaissant le plus souvent entre **20 et 25 SA** ;
  - Des **anomalies des extrémités** : la plupart sont des anomalies distales des membres supérieurs, asymétriques ;
  - Une dysmorphie faciale : un philtrum convexe, une micrognathie, une racine de nez déprimée, des cils longs, des oreilles bas-implantées, des lèvres fines, un hirsutisme ;
  - Une **hyperclarté nucale** ;
  - Une **hernie diaphragmatique** ;

- Des anomalies cardiaques : anomalie du septum ventriculaire, tronc artériel commun, tétralogie de Fallot, hypertrophie cardiaque modérée.

En période postnatale, le diagnostic de CDLS est avant tout clinique. Il peut être évoqué devant l'association de plusieurs signes :

- **Une dysmorphie faciale** reconnaissable dont les éléments les plus caractéristiques sont les suivants :
  - Une hypertrichose ;
  - Un synophris, des sourcils arqués ;
  - Un nez court, une arrête de nez concave, des narines antéversées ;
  - Un philtrum long et effacé, une lèvre supérieure fine, des coins de bouche tombant.

La dysmorphie du syndrome est riche avec une variation selon les individus ou encore le gène impliqué. L'annexe 1 (tableau des anomalies cranio-faciales) reprend la description détaillée de la dysmorphologie.

- **Un retard de croissance** staturo-pondéral et une **microcéphalie** : la taille et le poids de naissance sont fréquemment inférieurs au 3<sup>ème</sup> percentile. Des courbes spécifiques staturo-pondérales montrent une évolution globalement en dessous du 5<sup>ème</sup> percentile par rapport à la population générale.

La sécrétion d'hormone de croissance n'a pas été rapportée comme altérée dans le syndrome.

Les difficultés d'alimentation sont quasi constantes les premières années, comportant des difficultés d'acquisition de la succion-déglutition, un reflux gastro-œsophagien (constant), des difficultés d'acquisition de l'alimentation en morceaux, des troubles de l'oralité, et une sélectivité alimentaire qui peuvent persister.

- **Anomalies des extrémités** : ces anomalies concernent le plus souvent les membres supérieurs de manière bilatérale et asymétrique. Les anomalies considérées comme caractéristiques sont l'adactylie et l'oligodactylie. On retrouve également de manière fréquente des petites mains, des pouces implantés bas (brachymécarpie du 1<sup>er</sup> métacarpien) une clinodactylie ou 5<sup>ème</sup> doigt court, des petits pieds avec effondrement de la voûte plantaire et une syndactylie 2-3 au niveau des orteils. Il existe également fréquemment une limitation d'extension des coudes.

L'annexe 1 (tableau des malformations des extrémités) reprend la description des anomalies des membres.

- **Le retard psychomoteur** : il est habituellement global et variable. Les troubles du langage sont quasi constants et la déficience intellectuelle va des formes sévères avec un retentissement marqué sur l'autonomie à des formes modérées ou légères avec de simples difficultés d'apprentissages. Les troubles du comportement sont très fréquents et variables également. Des troubles du comportement à type d'auto-agressivité et des troubles du spectre autistique sont également possibles.

### 3.3.2 Signes associés

#### 3.3.2.1 Urogénital et néphrologie

Les malformations génitales peuvent être présentes chez un tiers des patients. Les anomalies les plus fréquemment rencontrées sont notamment la **cryptorchidie**, l'**hypospadias** et le **micropénis**.

Les anomalies rénales sont moins fréquentes mais peuvent concerner 10% des patients. On retrouve parmi les principales l'**hypoplasie ou la dysplasie rénale**. Des cas de **dysplasie cortico-médullaire** ont également été rapportés.



Une échographie rénale et des voies urinaires doit être envisagée de manière systématique dans le cadre du bilan diagnostique du CDLS. Le suivi spécifique échographique et biologique rejoint celui de la population générale en cas de malformation.

### 3.3.2.2 Gynécologie

La malformation gynécologique la plus fréquemment rapportée est l'**utérus bicorne** et est retrouvée chez approximativement 19% des patientes. Il existe chez ces femmes un risque légèrement plus élevé de fausse couche et de naissance prématurée.

Le syndrome prémenstruel et les dysménorrhées peuvent être présents et responsables chez ces patientes de changement de comportement.

Les recommandations pour la contraception et le suivi gynécologique rejoignent celles de la population générale.

### 3.3.2.3 Hépto-Gastro-Entérologie (HGE)

Les malformations gastro-intestinales sont fréquentes et comprennent les **atrésies duodénales, le pancréas annulaire, l'imperforation anale, les diverticules de Meckel et la hernie diaphragmatique congénitale**.

La **malrotation intestinale** est rapportée chez 5 à 10% des patients et peut se compliquer de **volvulus caecal**, plus rarement **sigmoïdien**. La recherche de malformation intestinale ne doit pas être systématique mais guidée par la symptomatologie.

Le **reflux gastro-œsophagien** est l'affection gastro-intestinale la plus fréquente puisqu'elle concerne la très grande majorité des patients. Ces principales manifestations à rechercher notamment chez l'enfant sont les difficultés d'alimentation, les pneumonies à répétition, les troubles du sommeil ou encore les troubles du comportement notamment une majoration de l'agitation et de l'auto-agressivité. La surveillance, le suivi et le traitement du RGO sont particulièrement importants notamment en raison du risque majeur de développement d'un **œsophage de Barrett**. Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont le traitement de première ligne et sont à envisager de manière quasi-systématique aux vues de la prévalence du RGO dans le syndrome.

Les troubles du transit sont également fréquents. Près de la moitié des patients CDLS sont sujets à la constipation. Ils peuvent être pris en charge selon les recommandations de traitement de la population pédiatrique générale.

### 3.3.2.4 Ophtalmologie

Le **ptosis**, uni ou bilatéral est fréquent. Sa présence peut nécessiter une prise en charge chirurgicale notamment en cas d'impact sur la déambulation ou sur la vision.

La **blépharite** est également fréquente, concernant jusqu'à 25% des patients, et nécessite un traitement notamment pour la prévention de ces complications. En cas de persistance des blépharites malgré l'application des consignes d'hygiène des paupières, une obstruction uni ou bilatérale du canal lacrymal doit être suspectée.

Les troubles de la vision qui peuvent concerner jusqu'à la moitié des patients sont la **myopie** et l'**astigmatisme**. Les myopies importantes peuvent se compliquer de décollement rétinien.

Des anomalies du nerf optique sont rapportées. La présence d'un **anneau pigmenté péri-papillaire** a été retrouvé chez 83% des patients et est considéré comme bénin et sans conséquence clinique.

Un **nystagmus congénital**, non progressif, peut être retrouvé.

### 3.3.2.5 Cardiologie

Environ 25 à 30 % des patients porteurs d'un CDLS ont une cardiopathie congénitale. Les plus fréquentes sont les **défauts septaux ventriculaires ou atriaux, les sténoses pulmonaires, la coarctation de l'aorte**. De façon plus rare, certaines situations de cardiopathie complexe ont été diagnostiquées : **tétralogie de Fallot, hypoplasie du ventricule gauche**.

Les cardiopathies congénitales peuvent être diagnostiquées quel que soit le génotype mais il semblerait qu'elles soient un peu plus fréquentes lors de l'implication des gènes *HDAC8* et *NIPBL*. Ces cardiopathies seraient retrouvées plus souvent dans les formes modérées et sévères du CDLS.

L'échographie au moment du diagnostic est systématique. Le suivi de ces cardiopathies congénitales est similaire à celui de ces mêmes cardiopathies rencontrées chez un patient non porteur du CDLS.

### 3.3.2.6 ORL et maxillo-facial

Des malformations de l'oreille moyenne et interne peuvent être retrouvées et comprendre une **malformation des osselets, des anomalies cochléaires, une malformation des vestibules et une opacification des tissus mous de la cavité tympano-mastoïde**.

Ces anomalies ont un lien direct avec les **troubles de l'audition** retrouvés dans le syndrome et qui sont fréquents, jusqu'à 85% des patients. Cette surdité est en général bilatérale, présente dès l'enfance et dans la moitié des cas sévère. 25% sont des surdités de transmission et 75% de conduction. Ces dernières sont souvent la conséquence d'otites à répétition ou d'obstruction du canal auditif. L'évaluation audiométrique doit être systématique dès le diagnostic connu et tout le long du suivi. Une identification précoce d'un trouble de l'audition permet notamment d'optimiser la prise en charge des compétences de communication des enfants.

Les infections ORL comme les **otites sérumuqueuses** ou les **sinusites** sont fréquentes et ont tendance à devenir chroniques. Ces infections à répétition sont en lien avec les particularités morphologiques de ce syndrome. Des cas de **polypose nasale** ont également été rapportés. Le traitement des infections bactériennes suit les recommandations de la population générale.

Une **séquence de Pierre Robin** ou une **fente palatine isolée** peuvent être retrouvées. En revanche, la présence d'une fente labiale isolée n'est pas à mettre en lien avec le syndrome.

Les **anomalies dentaires** sont également fréquentes avec notamment un retard d'éruption des dents permanentes, un encombrement et des malpositions dentaires. Les difficultés de brossage et une alimentation cariogène sont responsables d'une augmentation de la prévalence de caries dentaires chez ces enfants. Il est important de noter également que le RGO majore aussi la survenue de **caries**. Un suivi dentaire régulier est indispensable.

### 3.3.2.7 Endocrinologie

L'évolution est souvent marquée par des **anomalies de croissance**. Des courbes spécifiques ont été établies montrant une évolution globalement en dessous du cinquième percentile par rapport à la population générale. En règle générale, il n'y a pas de déficit en hormone de croissance.

Toute anomalie de la croissance doit faire référer à un endocrinologue pédiatre (ralentissement de la vitesse de croissance, taille inférieure à -2 DS par rapport aux courbes de la population générale, écart de 1,5 DS par rapport à la cible génétique). Celui-ci pourra proposer la réalisation d'une radiographie de poignet gauche pour âge osseux et des dosages biologiques hormonaux (notamment IGF-1, bilan thyroïdien et fonction gonadotrope en période pubertaire).

Un éventuel traitement hormonal substitutif sera envisagé avec un endocrino-pédiatre pour les mêmes indications que celles de la population générale. Une étude de cas avec un enfant atteint de CDLS (variant pathogène de *NIPBL*) a montré une amélioration de la croissance avec traitement par hormone de croissance.

Le poids est à surveiller car des situations de **surpoids** et d'**obésité** notamment dans la période pubertaire sont possibles.

La **puberté est en général légèrement retardée**. L'âge moyen d'apparition de la puberté dans le CDLS est de 15 ans chez les garçons et de 13 ans chez les filles.

### 3.3.2.8 Orthopédie

Les anomalies des membres sont fréquentes dans le CDLS en particulier en cas de variant dans le gène *NIPBL*. Elles semblent moins fréquentes lorsque les gènes *SMC3*, *HDAC8* et *RAD21* sont impliqués voire absentes en cas de variants dans *SMC1A*.

Les malformations les plus fréquemment retrouvées concernent les membres supérieurs et sont généralement asymétriques. Ces malformations incluent **l'absence d'avant-bras, les synostoses radio-ulnaire, l'absence de radius ou cubitus et l'oligodactylie**. La présence de **petites mains** et la brachymétoparpe du premier rayon semblent être quasi-constantes. La **tête radiale atrophique et la dislocation radiale** sont rapportées chez près de 79% des patients.

Les malformations sévères des membres inférieurs sont très rares. Elles peuvent comprendre une **absence de tibia ou de fibula. L'inégalité de longueur des membres inférieurs** est présente chez près de la moitié des patients. Les malformations mineures sont également plus fréquemment rapportées et peuvent comprendre des **petits pieds avec effondrement de la voûte plantaire, des syndactylies du 2 et 3<sup>ème</sup>orteil, un 4<sup>ème</sup> métatarse court et un hallux valgus. La luxation congénitale de hanche** est rare.

La **scoliose** est retrouvée chez un tiers des patients et apparaît en général vers l'âge de 10 ans. La surveillance et la prise en charge suivent les recommandations de la population générale.

### 3.3.2.9 Dermatologie

L'hypertrichose **et le cutis marmorata** sont des signes cutanés fréquents touchant respectivement jusqu'à 80% et 60% des patients.

Concernant l'hypertrichose, les zones préférentiellement atteintes sont le visage, le dos et les membres. La chevelure est en général abondante.

### 3.3.2.10 Neurologie

L'**épilepsie** est fréquente notamment chez les patients présentant un variant pathogène dans *SMC1A* (45%). **Les épilepsies partielles** sont les plus fréquentes avec classiquement un âge de début avant 2 ans. Ces épilepsies répondent bien aux traitements habituels dont le valproate de sodium.

Les **manifestations neurologiques isolées sont rares**. Quelques cas cliniques font état de manifestations dystoniques et de catatonie. Des neuropathies ont été décrites mais en conséquence des comportements d'automutilation.

Des **malformations cérébrales** peuvent être présentes notamment chez les patients présentant des variations pathogènes dans le gène *NIPBL*. Des malformations telles que des **anomalies du corps calleux, des anomalies de la substance blanche, des anomalies cérébelleuses** et un **élargissement des ventricules** ont été décrites. Cependant, l'imagerie cérébrale systématique n'a pas démontré d'intérêt clinique et la réalisation d'une IRM cérébrale doit être guidée par l'existence d'un examen neurologique pathologique. En cas de confirmation moléculaire d'un syndrome de Cornelia de Lange, une microcéphalie seule ne représente pas une indication à une IRM.

Les **troubles du sommeil** sont fréquents. Ces troubles comprennent des difficultés d'endormissement et des réveils nocturnes. Une prise en charge adaptée représente un intérêt majeur en raison de leur impact sur le comportement et le retentissement sur l'équilibre familial du fait de l'épuisement qu'ils entraînent tant chez l'enfant que chez ses parents. Devant l'apparition de troubles du sommeil il convient d'abord d'éliminer des causes médicales (douleurs...), puis préciser le contexte environnemental. La mélatonine peut être envisagée en cas d'échec des mesures comportementales.

### 3.3.2.11 Cognition et comportement

La **déficience intellectuelle** est presque constante dans le syndrome, décrite de légère à profonde. Une faible proportion de patients présente un développement intellectuel dans la normal. Il semble possible d'établir une corrélation entre la sévérité de la déficience et le type de variant notamment lorsque le gène *NIPBL* est impliqué. Les variations non-sens et délétions avec décalage du cadre de lecture sont associées à une atteinte cognitive plus sévère.

Les **difficultés de langage et de communication** sont de sévérité variable dans le syndrome mais représentent une atteinte majeure notamment sur le versant expressif. Les éléments contribuant à ces troubles sont notamment les particularités morphologiques de la sphère oro-faciale, l'hypotonie, les atteintes auditives et les troubles cognitifs. Quelques études isolées semblent mettre en évidence une atteinte moins marquée de la compréhension. Il est important de mettre en place une prise en soins précoce et sur le long terme de ces enfants avec l'introduction d'outil de communication de CAA (Communication Augmentée et Alternative) robuste pour soutenir le développement du vocabulaire, de la syntaxe et l'accès à la communication symbolique.

Les **troubles du spectre autistique, l'anxiété et les troubles de l'humeur** sont fréquents. La prévalence des TSA est estimée à plus de 40%. L'anxiété sociale et le mutisme sélectif semblent plus fréquemment associés au syndrome. Concernant les troubles de l'humeur, le période de la fin de l'adolescence / jeune adulte est plus à risque notamment sur le versant dépressif et peut nécessiter la mise en place ou un renforcement du suivi pédopsychiatrique.

Les **troubles du comportement** les plus retrouvés sont l'**auto-agressivité** sans idée suicidaire à type de morsures ou coups ainsi que les comportements répétitifs à type de stéréotypies et rituels. Ces comportements sont d'autant plus importants que l'atteinte cognitive est sévère. L'apparition ou la modification du comportement doit en faire rechercher la cause. Si les troubles du comportement peuvent être liés au trouble de la communication, à un trouble de l'humeur, une anxiété, il faut surtout rechercher des douleurs dont il faudra déterminer l'origine pour la soulager et la traiter.

## 3.4 Confirmation du diagnostic

### 3.4.1 Confirmation clinique

Antonie D. Kline & al ont établi un consensus international sur le diagnostic et la prise en charge du CDLS. Le score diagnostique permet de conclure en fonction d'éléments cliniques à un diagnostic de Cornelia de Lange typique ou atypique et orienter les investigations génétiques.

Ce score diagnostique se base notamment sur des éléments de dysmorphologie, des anomalies des extrémités et la présence d'un retard de développement.

Critères majeurs (2 points)	Critères mineurs (1 point)
Synophris et/ou sourcils épais	Retard global de développement
Nez court, concave et/ou narines antéversées	Retard de croissance anténatal
Philtrum long et/ou effacé	Retard de croissance postnatal
Vermillon de la lèvre supérieur fin et/ou coins de bouche retournés	Microcéphalie (pré ou postnatale)
Oligodactylie et/ou adactylie	Petites mains et/ou petits pieds Brachymétacarpe du 1 <sup>er</sup> rayon
Hernie diaphragmatique congénitale	5 <sup>ème</sup> doigt court
	Hypertrichose

- ≥ 11 points avec au moins 3 critères majeurs : **CDLS typique**
- 9 ou 10 points avec au moins 2 critères majeurs : **CDLS non-typique**
- 4 à 8 points avec au moins 1 critère majeur : **analyse génétique CDLS**
- < 4 points, **insuffisant pour proposer une analyse génétique ciblée CDLS**

### 3.4.2 Confirmation moléculaire et corrélation génotype/phénotype

Le CDLS est associé à des anomalies dans les gènes impliqués dans la formation et la régulation de complexes multiprotéiques appelés complexes de la cohésine.

La cohésine intervient dans différents mécanismes chromosomiques notamment lors de la mitose et la méiose (Annexe 3 figure 1).

Plus récemment, il a été démontré que la cohésine jouait également un rôle majeur dans l'organisation du génome en permettant via la formation de « boucles » dans l'ADN, la délimitation de domaines bien précis appelés TAD (Topologically Associated Domain). Cette architecture permet à des séquences éloignées des gènes d'intervenir dans la régulation de leur transcription (Annexe 3 figure 2).

La confirmation moléculaire du CDLS repose sur la mise en évidence d'un variant pathogène dans l'un de ces gènes. A ce jour, 6 sont répertoriés : *NIPBL*, *SMC1A*, *SMC3*, *RAD21*, *BRD4* et *HDAC8*.

Concernant le gène majeur du CDLS *NIPBL*, le syndrome est caractérisé par une **forte proportion de patients porteurs d'un variant pathogène en mosaïque** avec un variant identifié **uniquement dans certains tissus et pas dans le sang**. Cette notion est primordiale car elle conditionne la démarche

diagnostique et implique donc la recherche systématique de variant en mosaïque. Une analyse ciblée sur des gènes spécifiques (panel de gènes) prend donc tout son intérêt car elle permet de séquencer avec une profondeur permettant la détection de ces mosaïques. L'examen de 1<sup>ère</sup> intention dans les formes de CDLS typiques consiste donc en l'analyse moléculaire des gènes impliqués dans le CDLS et les diagnostics différentiels sur **prélèvement salivaire ou biopsie de peau non cultivée** (Annexe 3 figure 3).

Environ 70% des individus avec un phénotype évocateur de CDLS dont la cause moléculaire est identifiée présentent une variation pathogène (classe 5) /probablement pathogène (classe 4) du gène *NIPBL*. Il est rapporté que de manière générale, les variants « perte de fonction » sont associés à des phénotypes sévères tandis que les variants « faux-sens » semblent associés à des phénotypes plus modérés. La transmission est autosomique dominante avec une grande majorité de forme *de novo*.

Les variations dans le gène *SMC1A*, localisé sur le chromosome X, sont retrouvées chez 5% des patients. Il s'agit d'un gène qui échappe à l'inactivation de l'X. De manière surprenante, les garçons et les filles sont atteints de manière similaire ce qui fait suspecter un effet dominant négatif chez les filles. Le phénotype clinique est considéré comme plus modéré que la forme classique en lien avec *NIPBL*. La dysmorphie faciale, l'atteinte cognitive et le retentissement sur les comportements adaptatifs sont moins marqués. Il n'est pas décrit d'atteinte majeure des extrémités. L'épilepsie est cependant plus fréquente avec parfois quelques cas décrits d'encéphalopathie épileptique.

Les variations dans les gènes *SMC3*, *BRD4* et *RAD21* ont été rapportés chez peu de patients dans la littérature et il est donc plus difficile d'établir une corrélation génotype/phénotype. Cependant les quelques cas rapportés indiquent que le phénotype peut être considéré comme atypique. La transmission est autosomique dominante avec le plus souvent des formes *de novo*.

Les variations dans le gène *HDAC8*, localisé sur le chromosome X, ont été rapportées chez des patients présentant autant un phénotype typique ou atypique. Ces variations phénotypiques semblent plus marquées que dans les autres gènes. La description de plus de 65 cas dans la littérature a permis de mettre en évidence quelques éléments qui semblent spécifiques de ce gène notamment une fontanelle large, un hypertélorisme et une personnalité joyeuse. Les femmes ont été décrites comme présentant un phénotype moins marqué que les hommes.

### 3.4.3 Diagnostic différentiel

Le complexe cohésine remplit de nombreuses fonctions notamment la cohésion des chromatides sœurs lors de la réplication de l'ADN ainsi que la régulation de la transcription via la régulation de la chromatine en assurant la médiation d'interactions à distance entre des régions génomiques distantes et en contribuant à la formation des TADs. Sur le plan physiopathologique, plusieurs études mettent en avant une implication de la dérégulation de la transcription comme explication au phénotype clinique du CDLS plutôt qu'un défaut de cohésion des chromatides (Liu et al, 2009 ; Castronovo et al, 2009 ; Yuan et al, 2015).

Plusieurs chromatinopathies associées à des variants pathogènes ou probablement pathogènes dans d'autres gènes de régulation de la chromatine sont considérés comme des diagnostics différentiels du CDLS car ils présentent un chevauchement phénotypique avec en commun de manière quasi constante un trouble du neurodéveloppement.

Parmi les principaux diagnostics différentiels, on peut donc citer le syndrome KBG associé au gène *ANKRD11*, le syndrome de Rubinstein-Taybi associé aux gènes *CREBBP* et *EP300*, le syndrome de Wiedemann-Steiner associé au gène *KMT2A* et le syndrome de Coffin-Siris associé à plusieurs gènes (*ARID1A*, *ARID1B*, *ARID2*, *BICRA*, *DPF2*, duplication de *SMARCA2*, *SMARCA4*, *SMARCB1*, *SMARCC2*, *SMARCD1*, *SMARCE1*, *SOX4* ou *SOX11*). La transmission pour ces syndromes est autosomique dominante.

De nombreux autres syndromes peuvent être considérés comme des diagnostics différentiels. On peut citer notamment :

- Les autres cohésinopathies comme le syndrome de Roberts (gène *ESCO2* et transmission autosomique récessive (AR)), le syndrome de Warsaw Breakage (gène *DDX11* et transmission AR)

ainsi que les syndromes avec déficience intellectuelle en lien avec les gènes *STAG1* (transmission autosomique dominante (AD)) et *STAG2* (transmission liée à l'X) ;

- Les syndromes associant des symptômes tels que RCIU et retard statural post-natal, difficultés alimentaires, RGO, microcéphalie, hypertrichose et troubles de l'efficacité intellectuelle : CHOPS syndrome (gène *AFF4* et transmission AD), déficience intellectuelle en lien avec *SETD5* (transmission AD), syndrome de Smith-Lemli-Optiz (gène *DHCR7* et transmission AR), anomalies chromosomique (délétion 3q, etc.) ;
- Il faut également penser à l'embryofoetopathie alcoolique.

### **3.5 Evaluation de la sévérité / extension de la maladie / recherche de comorbidité / évaluation du pronostic**

Une fois que le diagnostic de CDLS a été confirmé, chaque enfant nécessite une évaluation afin de rechercher les complications majeures les plus fréquentes.

L'objectif est d'évaluer ces complications afin de guider la prise en charge et permettre une orientation vers des spécialistes.

#### **3.5.1 Clinique**

- Examen général de l'enfant ;
- Evaluation de la croissance staturo-pondérale et du périmètre crânien ;
- Evaluation de l'état nutritionnel et des difficultés d'alimentation ;
- Evaluation du développement psychomoteur, de l'efficacité intellectuelle, du profil cognitif ;
- Evaluation du langage sur le plan expressif et réceptif, de la communication ;
- Recherche de troubles du comportement ;
- Recherche de troubles du spectre autistique ;
- Recherche de symptômes de RGO et de troubles de l'oralité.

#### **3.5.2 Imagerie / explorations / consultations spécialisées**

- Echographie rénale à la recherche de malformations rénales et évaluation de la fonction rénale si présence de malformation ;
- Echographie cardiaque à la recherche de malformations ;
- Explorations neurologiques si symptômes ou malformations ;
- Examen ophtalmologique pédiatrique ;
- Evaluation auditive ;
- Consultation avec le spécialiste d'organe en fonction des complications ;
- Proposition d'une prise en charge psychologique/pédopsychiatrique ;
- Prise en charge par une assistante sociale pour information sur les aides existantes et établissement du dossier de demande de prise en charge par la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH) ou la Maison Départementale de l'Autonomie (MDA) selon les départements.

### **3.6 Annonce du diagnostic et information au patient**

L'annonce du diagnostic doit faire l'objet d'une consultation dédiée et comprendre :

- L'explication du diagnostic ;
- La planification de la prise en charge et du suivi avec la description de l'équipe pluridisciplinaire qui l'assurera ;
- Le conseil génétique pour le patient et sa famille.

Elle peut associer les différents membres de l'équipe pluridisciplinaire, notamment généticien, conseiller en génétique, pédiatre, pédiatres de spécialité, spécialiste d'organe, psychologue, équipe paramédicale, etc. La présentation des associations de patients est faite à cette occasion.

L'information des patients et de l'entourage doit porter :

- Sur l'histoire naturelle et le pronostic du syndrome de Cornelia de Lange ;
- Sur la nécessité d'un suivi régulier et sur la planification des examens nécessaires au suivi de la maladie et au dépistage des complications éventuelles.

Chaque étape du développement nécessite un accompagnement. Il s'agit d'un processus continu. L'accompagnement des parents et des soignants de proximité par l'équipe pluridisciplinaire est indispensable et l'association de patients peut être extrêmement utile.

### 3.7 Conseil génétique

Le CDLS rentre dans le cadre des cohésinopathies qui sont des pathologies rares. En fonction de la variation identifiée chez le patient, il est nécessaire d'apporter une information claire sur le mode de transmission chez les apparentés et de proposer un conseil génétique familial.

Les gènes *NIPBL*, *RAD21*, *BDR4* et *SMC3* sont associés à un mode de transmission autosomique dominant. La variation survient le plus souvent *de novo* chez le probant.

- Les parents ont un risque faible de récurrence pour une prochaine grossesse en lien avec la possibilité de mosaïque germinale déjà rapporté dans le CDLS. Selon les études, le risque de mosaïque germinale varie de 0,89% à 5,4%. En l'absence de variant pathogène identifié, le risque empirique est de 1,5%.
- Le risque de transmission de la variation du probant à sa descendance est de 50%. Il a donc 50% de risque d'avoir un enfant porteur de la maladie. Ce risque est possiblement plus faible si le variant est en mosaïque.
- Le conseil génétique est en revanche rassurant pour la fratrie qui n'a pas de risque supérieur à celui de la population générale de donner naissance à un enfant atteint de la maladie.

Les gènes *HDAC8* et *SMC1A* sont associés à un mode de transmission dominant lié à l'X. En cas de variation survenue *de novo* chez le probant, les parents ont un risque de récurrence faible pour une prochaine grossesse, lié au risque de mosaïque germinale déjà rapporté pour *SMC1A*

## 4 Prise en charge

### 4.1 Objectifs

- Dépister et prendre en charge les complications médicales ;
- Dépister et prendre en charge les pathologies associées à risque ;
- Assurer et coordonner un accompagnement précoce et spécialisé, médical et paramédical ;
- Assurer une éducation thérapeutique ;
- Assurer un accompagnement global du patient et de sa famille.





## 4.2 Rythme et contenu des consultations médicales

Spécialités	Bilan initial au diagnostic	Enfant	Adolescent	Adulte
<b>Cardiologue</b> <b>Suivi si anomalie</b>	Dépistage de cardiopathie associée	Surveillance échographique et clinique en fonction des recommandations du spécialiste		
<b>Urologue / néphrologue</b> <b>Suivi si anomalie</b>	Dépistage échographique d'uropathies ou malformations rénales Recherche d'anomalie génitale. Avis chirurgical si nécessaire	Surveillance échographique et biologique selon les recommandations du spécialiste		
<b>ORL</b> <b>1 fois par an et en fonction de la clinique</b>	Consultation ORL au diagnostic Dépistage surdité Recherche de troubles de l'oralité	Dépistage de la surdité  Prise en charge des infections (otites séro-muqueuses et sinusite) selon les recommandations nationales  Bilan orthophonique	Dépistage de la surdité	
<b>Ophtalmologiste</b> <b>1 fois par an</b>	Consultation au diagnostic Dépistage des troubles visuels Prise en charge si ptosis invalidant	Dépistage des troubles visuels  Hygiène des paup�ieres en prévention des bl�eplharites		
<b>Gastro-entérologie</b> <b>Suivi si anomalie</b>	Recherche de signe clinique de RGO, de troubles de l'oralité  Evaluation de l'état nutritionnel  Les malrotations et malformations digestives peuvent être recherchées en cas de symptômes digestifs persistants	Recherche de signe clinique de RGO  Examens complémentaires et prise en charge selon les recommandations du spécialiste. Les IPP sont à privilégier  Une prise en charge chirurgicale par fundoplicature de Nissen peut être discutée en cas d'échec du traitement médical  La pose d'une gastrostomie doit être envisagée lorsque la nutrition orale est insuffisante pour couvrir les besoins nutritionnels  Prise en charge des troubles du transit  Les malrotations peuvent se compliquer d'un volvulus caecal ou sigmoïdien. Tout changement de comportement aigu ou subaigu chez un patient déficient intellectuel doit faire suspecter une urgence somatique		
<b>Gynécologue</b>			Contraception et suivi gynécologique similaire à la population générale	
<b>Endocrinologue</b> <b>Suivi si anomalie</b>		Suivi de la croissance staturo-pondérale Dépistage du retard pondéral ou statural, du retard pubertaire, du surpoids / obésité.  Discussion d'un traitement par GH chez les enfants déficitaires selon l'avis du spécialiste et les recommandations de la population générale		Dépistage surpoids et obésité

PNDS Syndrome Cornelia de Lange

<p><b>Orthopédiste / MPR</b></p> <p><b>Si anomalie</b></p>	<p>Bilan si anomalie clinique</p>	<p>Recherche et surveillance de la scoliose Kinésithérapie motrice si besoin</p> <p>Appareillage selon les recommandations du spécialiste et en fonction des atteintes orthopédiques</p>	
<p><b>Neurologue</b></p> <p><b>1 fois par an jusqu'à 3 ans puis au minimum aux âges clés : à 6-7 ans, 10-12 ans et 15-18 ans</b></p> <p><b>Suivi espacé à l'âge adulte</b></p>	<p>Consultation neuropédiatrique systématique pour évaluer le développement psychomoteur, les apprentissages, l'examen neurologique</p> <p>Orientation CAMPS</p> <p>IRM cérébrale si point d'appel neurologique</p> <p>EEG si suspicion épilepsie</p> <p>Recherche de troubles du sommeil</p>	<p>Suivi régulier pour évaluation des prises en soins, des adaptations et des aménagements à l'école ou en ESMS, au domicile</p> <p>Adaptation de la scolarité selon la sévérité du trouble de l'efficacité intellectuelle (ULIS / IME)</p> <p>Evaluation neuropsychologique</p> <p>Bilan orthophonique pour évaluation du langage oral et de la communication Evaluation et prise en soins paramédicale/rééducative en fonction des troubles CAMSP/SESSAD/CMP (psychomotricité, kiné, orthophonie, ergothérapie ...)</p> <p>EEG si suspicion d'épilepsie</p> <p>Recherche de troubles du sommeil Traitement par Mélatonine si besoin</p>	
<p><b>Génécien ou pédiatre</b></p> <p><b>1 fois par an</b></p>	<p>Consultation de suivi maladie rare</p> <p>Consultation de conseil génétique</p>		
<p><b>Pédopsychiatre</b></p>	<p>L'adolescent et le jeune adulte sont plus particulièrement à risque de dépression</p>	<p>Recherche de troubles psychiatriques associés</p> <p>Dépistage d'un TSA</p> <p>Suivi psychologue / structure (CMP)</p>	
<p><b>Dentaire</b></p>	<p>Bilan dentaire initial, conseils en hygiène dentaire oral aidé des parents et alimentaire</p>	<p>Bilan 1 fois par an / tous les 6 mois si le brossage est déficient Bilan orthodontique</p>	

## 4.3 Cornelia de Lange et grossesse

### 4.3.1 Précautions préliminaires

Le couple dont l'un des conjoints est atteint du CDLS doit avoir été informé du risque de transmission de la pathologie selon le mode autosomique dominant ou dominant lié à l'X en fonction du gène impliqué pour chaque nouvelle grossesse. Une consultation de conseil génétique doit être proposée dans l'idéal avant tout démarrage de grossesse.  
Cf chapitre 3.6 conseil génétique

Le couple doit être informé de la possibilité de découvrir des signes d'appel échographiques au cours de celle-ci (RCIU avec début au 2<sup>ème</sup> trimestre : anomalies des extrémités, dysmorphie faciale, micrognathie, maxillaire proéminent, hyperclarté nucale, hernie diaphragmatique, anomalie cardiaque).

Il n'y a pas rapporté de difficultés de mise en route de grossesse pour les couples dont un des conjoints est porteur d'un CDLS.  
Pour les femmes porteuses de ce syndrome avec utérus bicorne, il existe un risque légèrement plus élevé de fausse couche et de naissance prématurée.

### 4.3.2 Suivi des femmes enceintes avec syndrome de Cornelia de Lange

Il n'y a pas de suivi spécifique recommandé pour toute femme porteuse d'un CDLS et enceinte. Celui-ci sera adapté selon la symptomatologie. Par exemple, pour les femmes ayant un CDLS avec une cardiopathie malformative il est recommandé d'organiser une consultation de cardiologie en pré-conceptionnel pour s'assurer de l'absence de contre-indication à la grossesse, ou en début de grossesse afin d'évaluer la tolérance de la grossesse en fonction de la cardiopathie.

### 4.3.3 Diagnostic prénatal ou préimplantatoire (DPN ou DPI)

Après la naissance d'un enfant porteur d'un CDLS, si aucun des parents n'est porteur de la variation identifiée chez l'enfant, le risque de récurrence est estimé à 1% (en raison du risque de mosaïque germinale). Le diagnostic prénatal peut être discuté avec le couple et le risque de récurrence, bien que faible, peut être écarté en réalisant une recherche de la variation du cas index sur villosités chorales ou liquide amniotique au cours des grossesses ultérieures. En raison de ce faible risque de récurrence, un diagnostic préimplantatoire n'est pas indiqué dans cette situation.

Lorsque l'un des conjoints a un CDLS et que la variation est connue, le couple peut demander un diagnostic prénatal ou préimplantatoire. Leur demande doit être discutée dans un Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN), et il peut être proposé une recherche de la variation familiale effectuée sur villosités chorales ou sur liquide amniotique.  
En cas de demande de diagnostic préimplantatoire, le couple doit être orienté vers l'un des centres agréés en France.

## 5 Annexe 1. Tableau récapitulatif des particularités faciales et anomalies des extrémités

Particularités faciales / Gènes	<i>NIPBL</i>	<i>SMCA1</i>	<i>SMC3</i>	<i>BRD4</i>	<i>HDAC8</i>	<i>RAD21</i>	<i>ANKRD11</i>
Microcéphalie	+++	++	++	++	+	++	+
Brachycéphalie	++	+	+++	+	+++	++	+
Implantation basse des cheveux	+++	+++	+++	++	++	+	+
Sourcils épais et arqués	+++	+++	++++	+++	+++	+++	+
Cils longs	++++	+++	+++	+	+	+++	+
Synophris	++++	+++	+++	+++	++++	+++	+
Arête de nez aplatie	+++	+	+	+	+	+	-
Narines antéversées	+++	++	++	++	+++	+++	+
Philtrum long et effacé	+++	++	++	++	++	++	++
Lèvre supérieure fine	++++	+++	+++	++	+	+++	++
Grands espaces interdentaires	+++	+	+	-	++	-	-
Micrognathie	+++	+	+	++	++	+	-
Oreilles bas implantées et dysplasiques	++	+	+	-	+	+	-
Palais ogival	++	+	+	+	+	++	+
Coins de bouches tombant	++++	+++	++	+	++	+++	-

Anomalies des Extrémités / Gènes	<i>NIPBL</i>	<i>SMCA1</i>	<i>SMC3</i>	<i>BRD4</i>	<i>HDAC8</i>	<i>RAD21</i>	<i>ANKRD11</i>
Oligodactylie ou adactylie	+	-	-	-	-	-	-
Petites mains	+++	+++	+++	++	++++	+++	++
Pouces bas implantés	++	+	+++	+++	+++	+	-
Clinodactylie ou 5 <sup>ème</sup> doigt court	+++	+	++	+	++	+++	++
Petits pieds	++++	++	+++	NR	+++	+++	+

++++ >90%  
 +++ 70-89%  
 ++ 50-69%  
 + 20-49%  
 - <20

## 6 Annexe 2. Rôles du complexe cohésineD

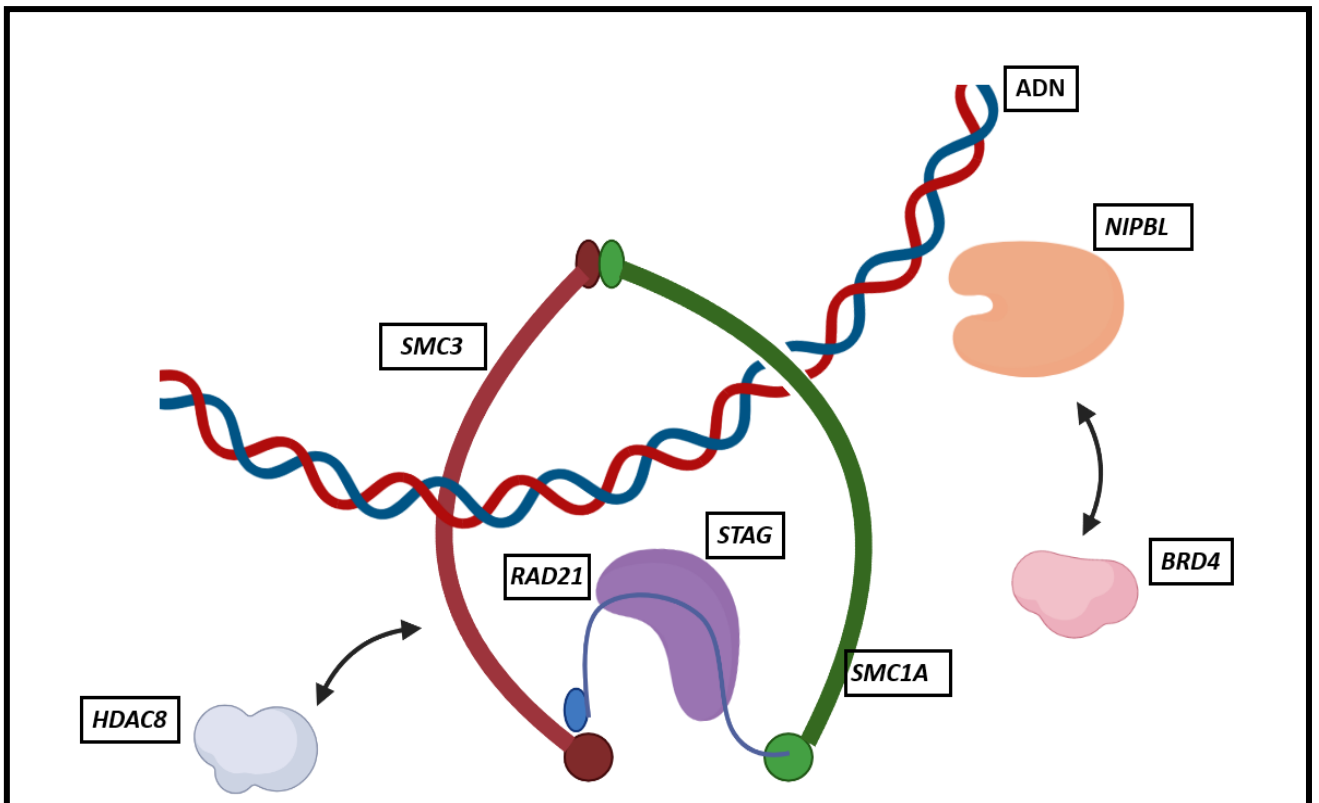


Figure 1 : illustration du complexe de la cohésine formant une boucle protéique autour des chromatides assurant leur cohésion notamment lors de la réplication de l'ADN. Les protéines SMC3 et SMC1A (Structural Maintenance of Chromosomes), RAD21 et STAG composent en partie ce complexe de la cohésine. La protéine NIPBL est impliquée dans la fixation de la cohésine aux chromosomes lors de la phase précédant la réplication de l'ADN. Les gènes HDAC8 et BRD4 ont été plus récemment décrits comme étant impliqués dans le CDLS notamment en raison de leurs interactions respectivement avec SMC3 et NIPBL.

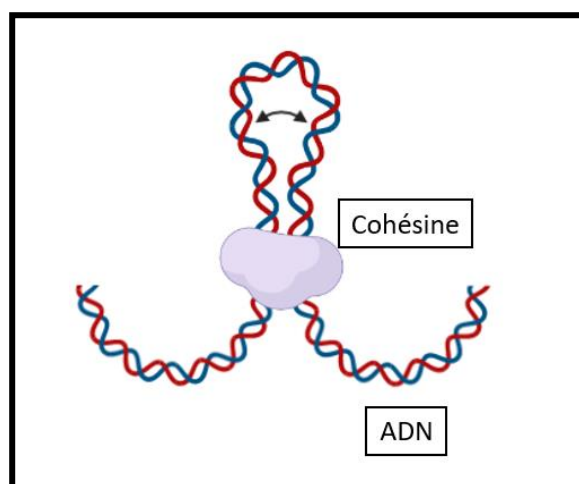


Figure 2 : illustration du rôle de la cohésine dans l'architecture du génome et la délimitation des TAD permettant via cette organisation 3D les interactions entre 2 régions éloignées du génome. Le rôle des TAD n'est pas encore clairement établi mais ils semblent clairement impliqués dans la régulation de la transcription des gènes.

## 7 Annexe 3. Démarche diagnostique

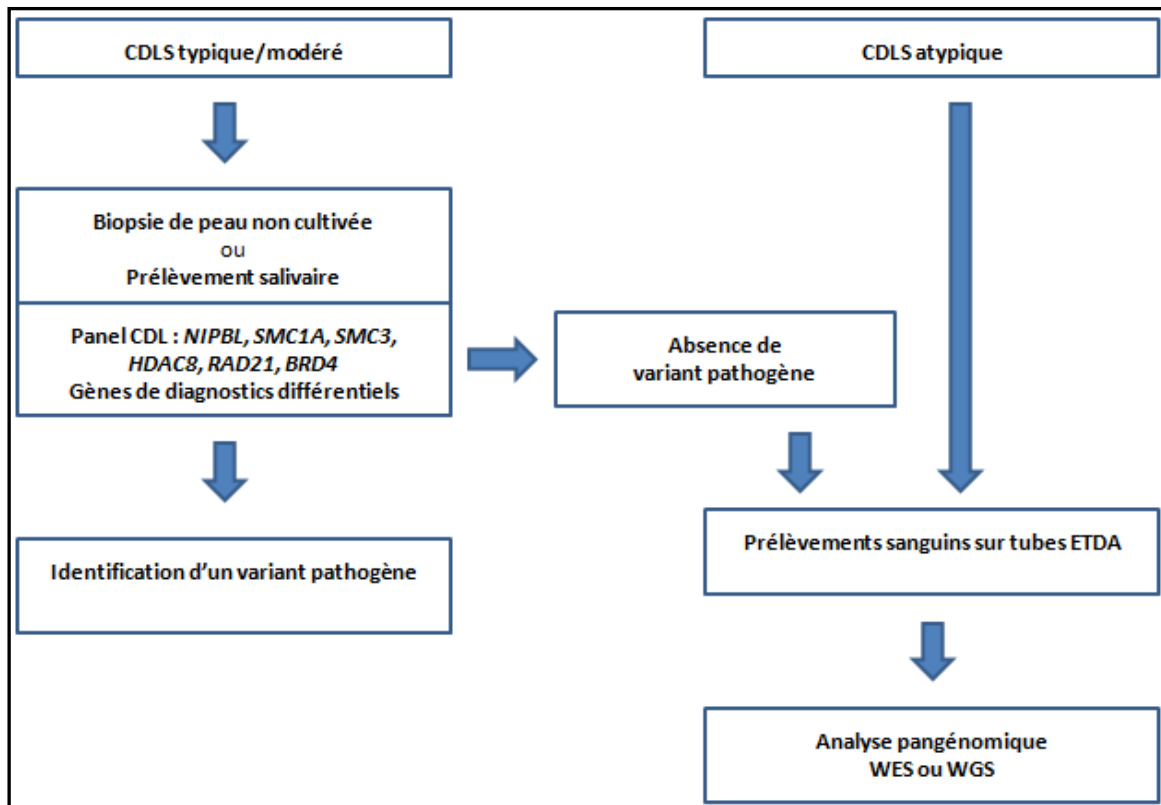


Figure 3 : stratégie diagnostique dans le cadre des analyses moléculaires du CDLS. L'analyse du panel s'effectue auprès d'un des deux laboratoires de référence (CHU de Rouen et Hôpital Necker)  
Le panel diagnostique comprend les 6 gènes connus comme étant impliqués dans le CDLS ainsi que les gènes de diagnostics différentiels.  
En l'absence de variant pathogène identifié sur le panel, une analyse pangénomique peut être proposée.

## 8 Annexe 4. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Pr Valérie CORMIER DAIRE du Centre de Référence Maladies Rares « Maladies Osseuses Constitutionnelles », Hôpital Universitaire Necker Enfants Malades et le Dr Séverine AUDEBERT BELLANGER du Centre de compétence « Anomalies du développement et syndromes malformatifs » (CLAD Ouest), CHRU Brest.

L'équipe du Centre de référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs de Rouen (filiale ANDDI- Rares) a participé à ce travail.

### Rédacteurs (par ordre alphabétique) :

- Dr Séverine AUDEBERT BELLANGER, génétique clinique – CHRU Brest
- Pr Valérie CORMIER DAIRE, génétique clinique – Hôpital Necker Enfants Malades – APHP
- Dr Antoine POUZET, génétique clinique – CHRU Brest

### Groupe de travail multidisciplinaire (par ordre alphabétique) :

- Pr Véronique ABADIE, pédiatrie générale - Hôpital Necker Enfants Malades APHP
- Dr Aurélie ABALAIN, médecin généraliste - Finistère
- Pr Tania ATTIE BITACH, fœtopathologie - Hôpital Necker Enfants Malades APHP
- Dr Pauline CHASTE, pédopsychiatrie - Hôpital Necker Enfants Malades APHP
- Pr Muriel DE LA DURE MOLA, odontologie – Hôpital Rotschild
- Dr Alice GOLDENBERG, génétique clinique - CHU Rouen
- Mme Anne-Claire Mazery, psychologue - Hôpital Necker Enfants Malades APHP
- Dr Zagorka PEJIN, chirurgie orthopédique - Hôpital Necker Enfants Malades APHP
- Dr Sylviane PEUDENIER, neuropédiatrie - CHRU Brest
- Dr Sophie RONDEAU, biologie moléculaire - Hôpital Necker Enfants Malades APHP
- Dr Pascale SAUGIER VEBER, biologie moléculaire - CHU Rouen
- Mme Edwige VALLA, présidente de l'AFSCDL

### Groupe de relecture CRMR MOC (FSMR OSCAR) :

- Pr Thomas EDOUARD, endocrinopédiatrie – CHU Toulouse
- Dr Bertrand ISIDOR, génétique clinique – CHU Nantes
- Dr Massimiliano ROSSI, génétique clinique – Hospices Civiles de Lyon
- Dr Sabine SIGAUDY, génétique clinique – Assistance Publique Hôpitaux de Marseille
- Dr Marjolaine WILLEMS, génétique clinique – CHU Montpellier

### Groupe de relecture CRMR Anomalies du développement et syndromes malformatifs (FSMR ANDDI- rares) :

- Pr Laurence FAIVRE, génétique clinique – CHU Dijon
- Pr Jamal GHOU MID, génétique clinique – CHRU Lille
- Pr Didier LACOMBE, génétique clinique – CHU Bordeaux
- Pr Sylvie ODENT, génétique clinique – CHU Rennes
- Dr Erwan WATRIN, IGDR UMR 6290 CNRS UR1 – Université de Rennes



## 9 Annexe 5. Coordonnées des Centres de référence et de compétence

### 9.1 Filière AnDDI-Rares

Centres de référence et de compétence « Anomalies du développement et syndromes malformatifs ». Site de la Filière : <http://www.anddirares.org>

#### 9.1.1 Centres de Référence

##### Région Ile de France

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

- 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 - Armand 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
- APHP K. Bicêtre, Pr Judith MELKI, GHU Paris-Sud - Hôpital de Bicêtre - 78 Rue du Général Leclerc 94270 Le Kremlin-Bicêtre, Tel 01 49 59 53 70

##### Région Sud-Ouest Occitanie Réunion

CRMR coordonnateur

- CHU de Bordeaux, Pr Didier LACOMBE, CHU de Bordeaux, Service de Génétique Médicale, Groupe hospitalier Pellegrin, Place Amélie Rabaléon, 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

##### Inter-région Nord-Ouest

CRMR coordonnateur

- CHRU de Lille, Pr Florence PETIT, Pôle de Biologie Pathologie Génétique, Hôpital J de Flandre, Clinique de Génétique Guy Fontaine, Rue Pierre Decoulx, 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 Marion GERARD / Dr Nicolas GRUCHY, 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, GOLDENBERG, Unité de Génétique Clinique, CHU Rouen, Tel 02 32 88 87 47

### Région Ouest

#### 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

### Région Est

#### 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

### Région Sud-Est

#### 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 FRANCANET- 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

## 9.1.2 Centres de compétence

### Région Ile de France

- APHP R Poincaré : Dr Dominique GERMAIN, Service de génétique médicale, GHU Paris-Université Paris Saclay Hôpital Raymond Poincaré, 104 Boulevard Raymond Poincaré 92380 GARCHES, Tel 01 47 10 44 38 »
- APHP J Verdier : Dr Andrée DELAHAYE-DURIEZ, Service de pédiatrie, GHU Paris- Hôpitaux Universitaires Paris Seine-Saint-Denis - Hôpital Jean Verdier, Avenue du 14 juillet, 93140 BONDY, Tel 01 48 02 62 45 »
- 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 : Dr Benoit FUNALOT, Unité de génétique clinique, Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, 40 Avenue de Verdun, 94010 CRÉTEIL, Tel 01 45 17 55 77

### Région Sud-Ouest Occitanie Réunion

- 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 NÎMES CEDEX 9, Tel 04 66 68 41 60

### Inter-région Nord-Ouest

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

### Région Ouest

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

### Région Est

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

### Région Sud-Est

- 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

## 9.2 Filière OSCAR

Centre de Référence et de Compétence « Maladies Osseuses Constitutionnelles ». Site de la filière

<https://filiere-oscar.fr>

### 9.2.1 Centres de référence

CRM Coordonnateur

- APHP Hôpital Necker Universitaire Enfants Malades : Pr Valérie CORMIER-DAIRE, Service de génétique clinique - AP-HP - Hôpital Necker - Enfants Malades, 149 rue de Sèvres, 75015 Paris, Tel 01 42 19 27 13, mail cr.moc.nck@aphp.fr

CRM Constitutif

- APHP Hôpital Cochin : Pr Christian ROUX, Service de rhumatologie - AP-HP - Hôpital Cochin 27 rue du Fbg Saint-Jacques, 75014 Paris, Tel 01 58 41 25 78, mail cathie.lacazette@aphp.fr
- APHP Hôpital Lariboisière : Pr Martine COHEN SOLAL, Service de rhumatologie - AP-HP - Hôpital Lariboisière, 2 rue Ambroise Paré, 75010 Paris, Tel 01 49 95 63 58, mail cecile.pavis@aphp.fr

### 9.2.2 Centres de compétence

- CHU de Clermont-Ferrand : Dr Christine FRANCANET, Service de génétique clinique - CHU Clermont-Ferrand - CHU Estaing, Place Lucie et Raymond Aubrac, 63000 Clermont-Ferrand, Tel 04 73 75 06 53, mail genetique@chu-clermontferrand.fr
- CHU de Lyon : Dr Massimiliano ROSSI, Service de génétique clinique - CHU Lyon - Hôpital Femme Mère Enfant, 32 avenue Doyen Jean Lépine, 69500 Bron, Tel 04 27 85 55 73, mail GHE.GENETIQUEHFME@chu-lyon.fr
- CHU de Rennes, Dr Mélanie Fradin, , Service de génétique clinique - CHU Rennes - Hôpital Sud, 2 rue Henri Le Guilloux, 35000 Rennes, Tel 02 99 26 67 44, mail
- CHU de Nantes, Dr Bertrand ISIDOR, Service de génétique clinique - CHU Nantes - Hôpital Hôtel-Dieu, 1 place Alexis Ricordeau, 44000 Nantes, Tel 02 40 08 32 45, mail bp-secretariat-genetique-clinique@chu-nantes.fr
- CHU de Strasbourg, Dr Elise SCHAEFER, Service de génétique clinique - CHU Strasbourg - Hôpital de Hautepierre, 1 avenue Molière, 67200 Strasbourg, Tel 03 88 12 81 20, mail genmed@chru-strasbourg.fr
- CHU de Nancy, Pr Pierre Journeau, Service de médecine interne et immunologie clinique - CHU Nancy - Hôpital Brabois Enfants, Rue du Morvan, 54511 Vandoeuvre-lès-Nancy, Tel 03 83 15 48 00
- CHU de Lille, Dr Anen Dieux, - CHU Lille - Hôpital Jeanne de Flandre, Avenue Eugène Avinée, 59000 Lille, Tel 03 20 44 49 11
- CHU de Caen, Dr Alexandra DESDOITS, Service de chirurgie pédiatrique orthopédique - CHU Caen - Hôpital Côte de Nacre, Avenue de la Côte de Nacre, 14000 Caen, Tel 02 31 06 44 86, mail hatrel-a@chu-caen.fr
- CHU de Montpellier, Dr Marjolaine WILLEMS, Département de génétique médicale - CHU Montpellier - Hôpital Arnaud de Villeneuve, 371 avenue du Doyen Gaston Giraud, 34000 Montpellier, Tel 04 67 33 58 57
- APHM Hôpital de la Timone : Dr Sabine SIGAUDY, Service de génétique clinique - AP-HM - Hôpital de la Timone, 264 rue Saint-Pierre, 13005 Marseille, Tel 04 91 38 67 49, mail rdv.genetiquemedicale@ap-hm.fr
- CHU de la Réunion : Dr Jean Luc ALESSANDRI, Service de pédiatrie - CHU La Réunion - Hôpital Félix Guyon, Allée des Topazes, 97400 La Réunion, Tel 02 62 90 58 31, mail sec.neonat.fguyon@chu-reunion.fr

- CHU de Dijon : Dr Marie BOURNEZ, Service de pédiatrie - CHU Dijon - Hôpital d'enfants, 14 rue Paul Gaffarel, 21000 Dijon
- APHP Hôpital Armand Trousseau : Dr Hina SIMONNET, service de médecine physique et réadaptation pédiatrique - AP-HP - Hôpital Armand-Trousseau, 26 avenue du Dr Arnold Netter, 75012 Paris, Tel 01 44 73 68 51
- CHU de Bordeaux : Dr Gilian VAN GILS, Service de génétique médicale - CHU Bordeaux, Place Amélie Raba-Léon, 33000 Bordeaux, Tel 05 57 82 28 28, mail mocpedia@chu-bordeaux.fr
- CHU de Grenoble : Dr Julien THEVENON, Service de génétique clinique - CHU Grenoble - Hôpital Michallon, Boulevard de la Chantourne, 38700 La Tronche, Tel 04 76 76 72 85, Mail secretariatgenetiqueclinique@chu-grenoble.fr
- CHU de Saint Etienne : Dr Isabelle COURTOIS, Service de médecine physique et réadaptation adulte - CHU de Saint Etienne, Boulevard Pasteur, 42055 Saint Etienne, Mail ccmoc@chu-st-etienne.fr
- CHU de Poitiers : Pr Françoise DEBIAIS, Service de rhumatologie - CHU de Poitiers, 2 Rue de la Milétrie, 86000 Poitiers, Tel 05 49 44 49 48
- CHU de Toulouse : Pr Thomas EDOUARD, Service de pédiatrie - CHU Toulouse - Hôpital des enfants, 330 avenue de Grande Bretagne, 31300 Toulouse, Tel 05 34 55 85 49
- CHU d'Amiens : Dr Gilles MORIN, Service de génétique médicale - CHU Amiens-Picardie, Rond-point Fernand Léger, 80080 Amiens, Tel 03 22 08 75 80, Mail genetique.secretariat@chu-amiens.fr
- CHU de Tours : Pr Thierry ODENT, Service de chirurgie orthopédique - CHU Tours - Hôpital Clocheville, 49 Boulevard Béranger, 37044 TOURS, Tel 02 47 47 47 52

## 10 Association de patients

### Association Française du Syndrome de Cornelia de Lange (AFSCDL)

6 rue Pierre Bonnard, 78370 PLAISIR

Répondeur : +33 (0)7 80 05 99 62

Mail : [contact@afscdl.fr](mailto:contact@afscdl.fr)



- **Haute Normandie, Île de France, Nord - Pas de Calais, Basse Normandie, Picardie, Belgique, DOM TOM, Québec**  
Mr Christophe BOILLON  
Tél: 03.81.63.21.43  
Mail : christophe.boillon@afscdl.fr
- **Bretagne, Pays de Loire, Poitou-Charentes**  
Patricia Rio Tél: 02.97.83.60.81  
Mail : patricia.rio@afscdl.fr
- **Alsace, Lorraine, Champagne-Ardenne, Franche Comté, Bourgogne**  
Jacques Carrez Tél: 03.81.56.91.44  
Mail : jacques.carrez@afscdl.fr
- **Centre**  
Nelly Maréchal Tél: 02.47.45.37.90  
Mail : nelly.marechal@afscdl.fr
- **Aquitaine, Auvergne, Limousin**
- **Josiane Chivot** Tél: 02.41.79.15.62  
Mail : josiane.chivot@afscdl.fr
- **PACA, Rhône-Alpes**  
Edwige Roux Tél: 04.69.22.24.91  
Mail : edwige.roux@afscdl.fr
- **Languedoc Roussillon, Midi Pyrénées**  
Malik Khalifi Tél: 04.68.30.30.63  
Mail : malik.khalifi@afscdl.fr
- **Catherine Brusset** Tél: 05.59.04.19.94  
Mail : catherine.brusset@afscdl.fr
- **Corse, Algérie**  
Malik Khalifi Tél: 04.68.30.26.95  
Mail : malik.khalifi@afscdl.fr
- **Suisse**  
Fabrice Mouttet Tél: +41 21.647.24.39  
Mail : fabrice.mouttet@afscdl.fr

## 11 Références bibliographiques

### Revue générale

Oliver, C. et al. Cornelia de Lange syndrome : extending the physical and psychological phenotype. *Am. J. Med. Genet* (2010)

Jackson, L et al. S. de Lange syndrome : a clinical review of 310 individuals. *Am. J. Med. Genet* (1993)

Schrier, S. A. et al. Causes of death and autopsy findings in a large study cohort of individuals with Cornelia de Lange syndrome and review of the literature. *Am. J. Med. Genet* (2011)

Kline, A. D. et al. Natural history of aging in Cornelia de Lange syndrome. *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet* (2007)

Mariani, M. et al. Adolescents and adults affected by Cornelia de Lange syndrome: a report of 73 Italian patients. *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* (2016)

Nizon, M. et al. A series of 38 novel germline and somatic mutations of NIPBL in Cornelia de Lange syndrome. *Clin. Genet* (2016)

### Concernant la présentation anténatale

Dempsey, M. A. et al. Molecular confirmation of nine cases of Cornelia de Lange syndrome diagnosed prenatally. *Prenat. Diagn.* (2014)

Aitkeb et al. Second-trimester pregnancy associated plasma protein-A levels are reduced in Cornelia de Lange syndrome pregnancies. *Prenat. Diag* (1999)

Thellier et al (2017) Cornelia de Lange syndrome : specific features for a prenatal diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* (2017)

Clark, D. M. et al. Prenatal profile of Cornelia de Lange syndrome (CdLS): a review of 53 pregnancies. *Am. J. Med. Genet.* (2012)

### Concernant la biologie moléculaire

Borck, G. et al. Incidence and clinical features of X-linked Cornelia de Lange syndrome due to SMC1L1 mutations. *Hum. Mutat.* (2007)

Jansen, S. et al. De novo loss-of-function mutations in X-linked SMC1A cause severe ID and therapy-resistant epilepsy in females: expanding the phenotypic spectrum. *Clin. Genet.* (2016)

Symonds, J. D. et al. Heterozygous truncation mutations of the SMC1A gene cause a severe early onset epilepsy with cluster seizures in females detailed phenotyping of 10 new cases. *Epilepsia.* (2017)

Gil-Rodríguez, M. C. et al. De novo heterozygous mutations in SMC3 cause a range of Cornelia de Lange syndrome-overlapping phenotypes. *Hum. Mutat.* (2015)

Boyle, M. I. et al. novel RAD21 variant associated with intrafamilial phenotypic variation in Cornelia de Lange syndrome — review of the literature. *Clin. Genet.* (2017)

Deardorff, M. A. et al. HDAC8 mutations in Cornelia de Lange syndrome affect the cohesin acetylation cycle. *Nature* (2012)

Feng, L et al. Exome sequencing identifies a de novo mutation in HDAC8 associated with Cornelia de Lange syndrome. *J. Hum. Genet.* (2014)

Kaiser, F. J. et al. Loss-of-function HDAC8 mutations cause a phenotypic spectrum of Cornelia de Lange syndrome-like features, ocular hypertelorism, large fontanelle and X-linked inheritance. *Hum. Mol. Genet* (2014)

Parenti, I. et al. Broadening of cohesinopathies: exome sequencing identifies mutations in ANKRD11 in two patients with Cornelia de Lange-overlapping phenotype. *Clin. Genet.* (2016)

Tonkin, E. T. et al. NIPBL, encoding a homolog of fungal Scc2-type sister chromatid cohesion

proteins and fly Nipped-B, is mutated in Cornelia de Lange syndrome. *Nat. Genet.* (2004)

Musio, A. et al. X-Linked Cornelia de Lange syndrome owing to SMC1L1 mutations. *Nat. Genet.* (2006)

Deardorff, M. A. et al. Mutations in cohesin complex members SMC3 and SMC1A cause a mild variant of Cornelia de Lange syndrome with predominant mental retardation. *Am. J. Hum. Genet.* (2007)

Deardorff, M. A. et al. RAD21 mutations cause a human cohesinopathy. *Am. J. Hum. Genet.* (2012)

Olley, G. et al. BRD4 interacts with NIPBL and BRD4 is mutated in a Cornelia de Lange-like syndrome. *Nat. Genet.* (2018)

Michaelis C et al. Cohesins: chromosomal proteins that prevent premature separation of sister chromatids. *Cell* (1997)

Van den Berg, D. L. C. et al. Nipbl interacts with Zfp609 and the integrator complex to regulate cortical neuron migration. *Neuron* (2017)

Huisman, S. A et al. High rate of mosaicism in individuals with Cornelia de Lange syndrome. *J. Med. Genet.* (2013)

Ansari, M. et al. Genetic heterogeneity in Cornelia de Lange syndrome (CdLS) and CdLS-like phenotypes with observed and predicted levels of mosaicism. *J. Med. Genet.* (2014)

Krantz, I. D. et al. Cornelia de Lange syndrome is caused by mutations in NIPBL, the human homolog of *Drosophila melanogaster* Nipped-B. *Nat. Genet.* (2004)

#### **Concernant les corrélations génotype-phénotype**

Boyle, M. I et al A novel RAD21 variant associated with intrafamilial phenotypic variation in Cornelia de Lange syndrome review of the literature. *Clin. Genet.* (2017)

Huisman, S. A. et al. Phenotypes and genotypes in 51 individuals with SMC1A variants. *Am. J. Med. Genet.* (2017)

Selicorni, A. et al. Clinical score of 62 Italian patients with Cornelia de Lange syndrome and correlations with the presence and type of NIPBL mutation. *Clin. Genet.* (2007)

Bhuiyan, Z. A. et al. Genotype-phenotype correlations of 39 patients with Cornelia de Lange syndrome: the Dutch experience. *J. Med. Genet.* (2006)

Gillis, L. A. et al. NIPBL mutational analysis in 120 individuals with Cornelia de Lange syndrome and evaluation of genotype-phenotype correlations. *Am. J. Hum. Genet.* (2004)

Yan, J. et al. Mutational and genotype-phenotype correlation analyses in 28 Polish patients with Cornelia de Lange syndrome. *Am. J. Med. Genet.* (2006)

Moss, J et al. Genotype-phenotype correlations in Cornelia de Lange syndrome: behavioral characteristics and changes with age. *Am. J. Med. Genet.* (2017)

#### **Concernant la présentation clinique Orthopédie**

Baquero-Montoya, C. et al. Severe ipsilateral musculoskeletal involvement in a Cornelia de Lange patient with a novel NIPBL mutation. *Eur. J. Med. Genet* (2014)

Mehta, D. et al. Characterization of limb differences in children with Cornelia de Lange Syndrome. *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet* (2016)

Halal, F. & Preus, M. The hand profile on de Lange syndrome: diagnostic criteria. *Am. J. Med. Genet.* (1979)

Braddock, R. et al. Radiologic features in Brachmannde Lange syndrome. *Am. J. Med. Genet* (1993)



Roposch, A. et al. Orthopaedic manifestations of Brachmann-de Lange syndrome: a report of 34 patients. *J. Pediatr. Orthop.* (2004)

Barboni, C. et al. A new report of Cornelia de Lange syndrome associated with split hand and feet. *Am. J. Med. Genet.* (2012)

Ruzbarsky, J. et al. Toe walking: causes, epidemiology, assessment and treatment. *Curr. Opin. Pediatr.* (2016)

Bettini, L. R. et al. Cervical spine malformation in Cornelia de Lange syndrome: a report of three patients. *Am. J. Med. Genet* (2014)

### **Hépto-gastro-entérologie et alimentation**

Romano, C. et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for the evaluation and treatment of gastrointestinal and nutritional complications in children with neurological impairment. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* (2017)

Schrier, S. A. et al. Causes of death and autopsy findings in a large study cohort of individuals with Cornelia de Lange syndrome and review of the literature. *Am. J. Med. Genet.* (2011)

Cunniff, C. et al. Congenital diaphragmatic hernia in the Brachmann-de Lange syndrome. *Am. J. Med. Genet* (1993)

Hosokawa, S. et al. Brachmann-de Lange syndrome with congenital diaphragmatic hernia and NIPBL gene mutation. *Congenit. Anom.* (2010)

Husain et al. Cecal volvulus in the Cornelia de Lange syndrome. *J. Pediatr. Surg.* (1994)

Casaccia, G et al Caecal volvulus in Cornelia de Lange syndrome: is its prevention possible? *J. Paediatr. Child Health* (2009)

Clermidi, P et al. Sigmoid volvulus: an underestimated cause of intestinal obstruction in Cornelia de Lange syndrome. *J. Pediatr.* (2015)

Macchini, F. et al. Coeliac disease and Cornelia de Lange syndrome: lack of association. *Acta Paediatr.* 96. (2007)

Bull et al. Gastrointestinal abnormalities: a significant cause of feeding difficulties and failure to thrive in Brachmann-de Lange syndrome. *Am. J. Med. Genet.* (1993)

Sommer, A. Occurrence of the Sandifer complex in the Brachmann-de Lange syndrome. *Am. J. Med. Genet.* (1993)

Luzzani, S et al. Gastroesophageal reflux and Cornelia de Lange syndrome: typical and atypical symptoms. *Am. J. Med. Genet.* (2003)

Macchini, F. et al. Barrett's esophagus and Cornelia de Lange syndrome. *Acta Paediatr.* (2010)

Duvall, G. A. & Walden, D. T. Adenocarcinoma of the esophagus complicating Cornelia de Lange syndrome. *J. Clin. Gastroenterol.* (1996)

Fitzgerald, R. C. et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut* (2014)

### **Ophthalmologie**

Wyganski-Jaffe, T. et al. Ophthalmologic findings in the Cornelia de Lange syndrome. *J. AAPOS* 9 (2005)

Nallasamy, S. et al. Ophthalmologic findings in Cornelia de Lange syndrome: a genotype-phenotype correlation study. *Arch. Ophthalmol* (2006)

Avgitidou, G., Cursiefen, C. & Heindl, L. M. Ophthalmological manifestations of Cornelia de Lange syndrome: case report and review of the literature. *Ophthalmologie* (2015)

Tychsen, L et al Phakic intraocular collamer lens (visian ICL) implantation for correction of myopia in spectacle-averse special needs children. *Am. J. Ophthalmol.* (2017)

**ORL**

Sataloff, R. T et al. Cornelia de Lange syndrome. Otolaryngologic manifestations. Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. (1990)

Sasaki, T et al. Temporal bone and brain stem histopathological findings in Cornelia de Lange syndrome. Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. (1996)

Kim, J et al. Temporal bone CT findings in Cornelia de Lange syndrome. Am. J. Neuroradiol. (2008)

Marchisio, P. et al. Otitis media with effusion and hearing loss in children with Cornelia de Lange syndrome. Am. J. Med. Genet. (2008)

Marchisio, P. et al. Audiological findings, genotype and clinical severity score in Cornelia de Lange syndrome. Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. (2014)

Janek, K. C. et al. Improvement in hearing loss over time in Cornelia de Lange syndrome. Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. (2016)

Sakai, Y et al. Auditory brainstem responses and usefulness of hearing aids in hearing impaired children with Cornelia de Lange syndrome. Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. (2002)

Hamilton, J et al. Otolaryngological presentations of Cornelia de Lange syndrome. Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. (2014)

Pulec, J. L. & Saadat, D. Multichannel cochlear implantation in a child with Brachmann-De Lange syndrome. Otolaryngol. Head Neck Surg. (1995)

**Neurodéveloppement, neurologie et psychiatrie**

Berney, T et al. Behavioral phenotype of Cornelia de Lange syndrome. Arch. Dis. Child (1999)

Cereda, A. et al. A new prognostic index of severity of intellectual disabilities in Cornelia de Lange syndrome. Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet. (2016)

Nelson L et al. Longitudinal followup study of affect in children and adults with Cornelia de

Lange syndrome. Am. J. Intellect. Dev. Disabil. (2014)

Hyman et al. Self-injurious behavior, self-restraint, and compulsive behaviors in Cornelia de Lange syndrome. Am. J. Ment. Retard. (2002)

Wulffaert, J. et al. Simultaneous analysis of the behavioral phenotype, physical factors, and parenting stress in people with Cornelia de Lange syndrome. J. Intellect. Disabil. Res. (2009)

Ajmone, P. F. et al. Communication, cognitive development and behavior in children with Cornelia de Lange syndrome (CdLS): preliminary results. Am. J. Med. Genet. Neuropsychiatr. Genet. (2014)

Reid, D et al. Executive functioning in Cornelia de Lange syndrome: domain asynchrony and age related performance. J. Neurodev. Dis. (2017)

Mulder, P. A. et al. Development, behavior and autism in individuals with SMC1A variants. J. Child Psychol. Psychiatry

Moss, J et al. Genotype-phenotype correlations in Cornelia de Lange syndrome: behavioral characteristics and changes with age. Am. J. Med. Genet. (2017)

Nakanishi, M. et al. Investigation of autistic features among individuals with mild to moderate Cornelia de Lange syndrome. Am. J. Med. Genet. (2002)

Srivastava, S. et al. Autism traits in children and adolescents with Cornelia de Lange syndrome. Am. J. Med. Genet. (2014)

Cochran, L et al. Contrasting age related changes in autism spectrum disorder phenomenology in Cornelia de Lange, Fragile X and Cri du Chat syndromes: results from a 2.5 year follow-up. Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet. (2015)

Huisman, S. A. et al. Self-injurious behavior. Neurosci. Biobehav. Rev. (2018)

- Oliver, C et al. Selfinjurious behaviour in Cornelia de Lange syndrome: 1. Prevalence and phenomenology. *J. Intellect. Disabil. Res.* (2009)
- Moss, J. et al. Prevalence of autism spectrum phenomenology in Cornelia de Lange and Cri du Chat syndromes. *Am. J. Ment. Retard.* 113, 278–291 (2008)
- Richards, C et al. Prevalence of autism spectrum disorder phenomenology in genetic disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2, (2015)
- Grados, M. A., et al. Behavioral and psychiatric manifestations in Cornelia de Lange syndrome. *Curr. Opin. Psychiatry* (2017)
- Basile, E et al The behavioural phenotype of Cornelia de Lange syndrome: a study of 56 individuals. *J. Intellect. Disabil. Res.* (2007)
- Crawford, H et al. Diverse profiles of anxiety related disorders in fragile X, Cornelia de Lange and Rubinstein-Taybi syndromes. *Autism Dev. Disord.*(2017)
- Mulder, P. A. et al. Behaviour in Cornelia de Lange syndrome: a systematic review. *Dev. Med. Child Neurol.* (2017)
- Sarimski, K. Analysis of intentional communication in severely handicapped children with Cornelia de Lange syndrome. *J. Commun. Disord.* (2002)
- Moss, J et al. Characteristics of autism spectrum disorder in Cornelia de Lange syndrome. *J. Child Psychol. Psychiatry* (2012)
- Arron, K et al. Prevalence and phenomenology of self-injurious and aggressive behaviour in genetic syndromes. *J. Intellect. Disabil. Res.* (2011)
- Goodban, M. T. Survey of speech and language skills with prognostic indicators in 116 patients with Cornelia de Lange Syndrome. *Am. J. Med. Genet.* (1993)
- Fraser, W. I. & Campbell, B. M. A study of six cases of De Lange Amsterdam dwarf syndrome with special attention to voice, speech, and language characteristics. *Dev. Med. Child Neurol.* (1978)
- Pavlidis, E et al. Epileptic features in Cornelia de Lange syndrome: case report and literature review. *Brain Dev.* (2014)
- Nechay, A et al. Anoxic-epileptic seizures in Cornelia de Lange syndrome: case report of epileptic seizures induced by obstructive apnea. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* (2006)
- Fernandez, H. H. et al. Probable Cornelia de Lange syndrome with progressive Parkinsonism and dystonia. *Mov. Disord.* (2000)
- Verrotti, A. et al. Epilepsy in patients with Cornelia de Lange syndrome: a clinical series. *Seizure* (2013)
- Chen, Y. W et al. Severe complication of catatonia in a young patient with Hashimoto's encephalopathy comorbid with Cornelia de Lange syndrome. *Kaohsiung J. Med. Sci.* (2015)
- Whitehead, M. Tet al. Neuroimaging features of Cornelia de Lange syndrome. *Pediatr. Radiol.* (2015)
- Vuilleumier, N. et al. Neuropathological analysis of an adult case of the Cornelia de Lange syndrome. *Acta Neuropathol.* (2002).
- Roshan Lal, T. R. et al. Cornelia de Lange syndrome: correlation of brain MRI findings with behavioral assessment. *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* (2016)
- Croissance
- Kousseff, B. G. et al. Physical growth in Brachmann-de Lange syndrome. *Am. J. Med. Genet.* (1993)
- De Graaf, M. et al. Successful growth hormone therapy in Cornelia de Lange syndrome. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol* (2017)
- Sommeil**
- Stavinoha, R. C. et al. Characterization of sleep disturbance in Cornelia de Lange Syndrome. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* (2011)

Zambrelli, E. et al. Sleep disorders in Cornelia de Lange syndrome. Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet. (2016)

Kline et al (2007) Clinical delineation of sleep disturbance in Cornelia de Lange syndrome

**Concernant le conseil génétique**

Slavin T. et al. Germline mosaicism in Cornelia de Lange Syndrome. Am. J. Med. Genet. (2012)

Masciadri et al. Recurrence and familial Inheritance of intronic *NIPBL* pathogenic Variant associated with mild CDLS. Front Neurol. (2018)

Borck et al. Father to daughter transmission of Cornelia de Lange syndrome caused by a mutation in the 5'untranslated region of the *NIPBL* gene. Human mutat (2006)

**Autres**

Moretto, A. et al. Sedation and general anesthesia for patients with Cornelia De Lange syndrome: a case series. Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet. (2016)

Toker, A. S. et al. Dental findings in Cornelia de Lange syndrome. Yonsei Med. J (2009)