



Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Syndrome de Koolen De Vries

Argumentaire

**Centre de Référence : « Anomalies du développement et
Syndromes Malformatifs » de Grenoble**

Juin 2023

Cet argumentaire a été élaboré par le centre de référence Anomalies du développement et Syndrome Malformatifs. Il a servi de base à l'élaboration du PNDS du Syndrome de Koolen de Vries.

Le PNDS est téléchargeable sur le site de la Haute Autorité de Santé
www.has-sante.fr

Sommaire

Liste des abréviations.....	3
Préambule.....	4
Méthode de travail.....	5
Rédaction du PNDS	5
Validation par les instances de la HAS	5
Argumentaire.....	6
1 Recherche documentaire.....	6
1.1 Bases de données bibliographiques	6
1.2 Autres sources	6
1.3 Stratégie de recherche	7
1.4 Critères de sélection des articles	7
▶ Séries de patients	8
▶ Case reports	10
Annexe 1. Liste des participants	14
Références bibliographiques	16

Liste des abréviations

ACPA	Analyse Chromosomique sur Puce à ADN
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
CFC	Syndrome Cardio-Facio-Cutané
CNV	Copy Number Variation
GenIDA	Génétique de la Déficience Intellectuelle et des troubles du spectre Autistique
HAS	Haute Autorité de Santé
MLPA	Multiplex Ligation-dependant Probe Amplification
NGP	Next Generation Phenotyping
KDV	Koolen De Vries
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins

Préambule

Le PNDS sur le Syndrome de Koolen de Vries 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). Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

Méthode de travail

La méthode utilisée pour l'élaboration de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est celle des « Recommandations pour la pratique clinique » ¹. Elle repose, d'une part, sur l'analyse et la synthèse critique de la littérature médicale disponible, et, d'autre part, sur l'avis d'un groupe multidisciplinaire de professionnels concernés par le thème du PNDS.

Rédaction du PNDS

Un groupe de rédaction est constitué par le Centre de Référence Anomalies du Développement et Syndrome Malformatifs. Après analyse et synthèse de la littérature médicale et scientifique pertinente, le groupe de rédaction rédige une première version du PNDS qui est soumise à un groupe de lecture multidisciplinaire et multiprofessionnel. Il est composé de professionnels de santé, ayant un mode d'exercice public ou privé, d'origine géographique ou d'écoles de pensée diverses, d'autres professionnels concernés et de représentants d'associations de patients et d'usagers. Il est consulté par mail et réunion en présentiel et visio et donne un avis sur le fond et la forme du document, en particulier sur la lisibilité et l'applicabilité du PNDS. Les commentaires du groupe de lecture sont ensuite analysés et discutés par le groupe de rédaction qui rédige la version finale du PNDS. Enfin, une réunion en visio a été organisée pour valider la version finale du PNDS entre le groupe de rédacteurs et le groupe pluridisciplinaire de relecteurs.

Validation par les instances de la HAS

La version finale du PNDS (accompagnée de l'argumentaire) est discutée par la Commission *ALD et qualité du parcours de soins*. À sa demande, le PNDS peut être revu par le groupe de rédaction.

Sur proposition de la Commission *ALD et qualité du parcours de soins*, le Collège de la HAS valide le PNDS et autorise sa diffusion.

¹ Cf. Les recommandations pour la pratique clinique - Base méthodologique pour leur réalisation en France. Anaes, 1999.

Argumentaire

1 Recherche documentaire

Sources consultées	Bases de données : Sites internet : PUBMED GeneReviews GenIDA
Période de recherche	2006-2022
Langues retenues	Anglais/français
Mots clés utilisés	Koolen de Vries syndrome 17q21.31 microdeletion KANSL1
Nombre d'études recensées	210
Nombre d'études retenues	38

1.1 Bases de données bibliographiques

La recherche documentaire via Medline (Pubmed), a été réalisée en utilisant successivement les mots clefs suivants

- Syndrome de Koolen de Vries
- Microdélétion 17q21.31
- KANSL1

Il n'a pas été indiqué d'années limites, compte tenu d'une bibliographie restant peu fournie dans le domaine et de la description récente du syndrome (2006).

1.2 Autres sources

Le PNDS a également été complété avec les données issues de GenIDA (**G**énétique de la **D**éficiência Intellectuelle et des troubles du spectre **A**utistique).

GenIDA est une base de données participative internationale accessible en ligne (<https://genida.unistra.fr/>) dont l'objectif est de mieux caractériser les manifestations cliniques et l'histoire naturelle des formes génétiques rares de déficience intellectuelle avec ou sans

manifestations de troubles du spectre autistique et / ou d'épilepsie en constituant des cohortes de patients spécifiques de ces pathologies. Des informations utiles sur ces pathologies sont recueillies auprès des aidants, généralement les parents de patients en France et à l'étranger qui communiquent leurs observations via un questionnaire structuré disponible en ligne en 8 langues et portant sur les paramètres physiques, les aspects cognitifs, les aspects comportementaux, la présence ou l'absence de manifestations neurologiques ou de problèmes dans des fonctions physiologiques importantes. Ces données désidentifiées sont mises à disposition des professionnels afin de générer des connaissances nouvelles médicalement significatives qui peuvent se traduire par une amélioration de la / des recommandations concernant la prise en charge des personnes concernées.

L'analyse des données issues de GenIDA concernant le Syndrome de KDV porte sur 237 patients et a fait l'objet d'une publication en mai 2023.

1.3 Stratégie de recherche

Tableau : Résultats de recherche par mots clés

Thème / mot(s) clé(s)	Période	Nombre total de références obtenues	Nombre d'articles analysés	Nombre d'articles retenus
Koolen de Vries syndrome	2012-2022	47	10	9
KANSL1	2012-2022	93	10	9
Microdélétion 17q21.31	2006-2022	70	22	19
Ajouté par un relecteur				1
TOTAL		210	42	38

1.4 Critères de sélection des articles

Dans un premier temps, le groupe de rédacteurs a établi les mots clés de la recherche bibliographique, puis sélectionné les articles sur abstract. La plupart des articles sont d'un faible niveau de preuve. Le syndrome de Koolen de Vries ne fait l'objet ni de recommandations françaises ni internationales. Les articles sélectionnés selon leur niveau de pertinence sont donc majoritairement des cases reports ainsi que des revues de la littérature. Nous avons exclu les articles pour lesquels les auteurs s'étaient basés sur une

étude faite sur les souris ou bien ceux qui décrivaient uniquement l'aspect moléculaire du syndrome.

Dans un second temps, les articles présélectionnés ont été lus intégralement et ceux sans rapport spécifique au syndrome de Koolen de Vries, ne correspondant pas aux critères de sélection ou n'apportant pas de nouveaux éléments pour la rédaction du PNDS n'ont pas été retenus.

Description phénotypique

► Séries de patients

Auteur, année	Objectifs	Populations étudiées	Résultats et signification
Koolen et al, 2006	Première description clinique des patients avec une microdélétion 17q21.31 Hypothèse sur les mécanismes chromosomiques et l'implication du gène <i>MAPT</i> dans le phénotype	1200 patients avec retard mental sont testés	Description de 3 patients avec une microdélétion en 17q21.31, avec des signes cliniques similaires : hypotonie dès la naissance, retard de marche (>3 ans), ptosis, oreilles basses, nez en forme de poire avec base bulbeuse, longue columelle, menton large, doigts longs, voix nasonnées. → Nouveau syndrome avec une microdélétion 17q21.31 incluant le gène <i>MAPT</i> , reconnaissable cliniquement. Mécanisme de NAHR LCR ? Chez 20% des européens la délétion est associée à un polymorphisme d'inversion commun et l'haplotype H2 qui favoriserait l'apparition de la délétion. Prévalence estimée : entre 1/13000 et 1/20000.
Koolen et al, 2008	Description clinique d'une série de patients porteurs d'un syndrome de Koolen de Vries	22 patients avec syndrome de microdélétion 17q21.31.	Reprise des signes cliniques déjà rapportés Description de l'atteinte cardiaque, orthopédique et rénale. La déficience intellectuelle est de degré variable allant de légère à sévère. Définition de la région minimale critique, pas d'anomalie significative dans le gène <i>MAPT</i> La prévalence est estimée à 0.64%.
Tan et al, 2009	Description clinique d'une série de patients porteurs d'un syndrome de Koolen de Vries	Série de 11 patients	Description d'une hyperlaxité fréquente (72.7%) et sévère avec luxation articulaire, d'une atteinte dentaire et de surdité de transmission. Confirmation des autres atteintes notamment cardiaque avec description de bicuspidie et dilatation aortique, neurologique (81.8%) et urologique (70%) Recommandation d'échographie cardiaque systématique.
Koolen et al, 2010, revu en 2019	Définir les critères diagnostics, les bases génétiques, la prise en charge clinique et le conseil		Recommandation pour le diagnostic clinique et moléculaire, la prise en charge clinique et le conseil génétique.

	génétique		
Dubourg et al, 2011	Description clinique de la série française de patients porteurs d'un syndrome de Koolen de Vries	Série française de 14 patients	Clinique similaire aux données de la littérature, description de plusieurs signes rares : Atteinte cutanée avec dépigmentation, craniosténose, fente labiale bilatérale, surdité neurosensorielle. Confirmation du mécanisme moléculaire : rôle de l'haplotype H2 et de MAPT.
Wright et al, 2011	Discuter des diagnostics différentiels du KDVS	4 patients avec une délétion 17q21.31 ayant un diagnostic clinique de syndrome Cardio-Facio-cutané (CFC).	Signes cliniques chevauchant avec le syndrome CFC : Atteinte de la peau et des phanères chez des patients avec une hypotonie néonatale avec difficultés alimentaires.
Koolen et al, 2012	Implication du gène <i>KANSL1</i> dans le phénotype du KDVS	Séquençage de <i>KANSL1</i> chez 16 patients KDVS	Identification de 4 patients supplémentaires avec un variant pathogène ponctuel de <i>KANSL1</i> , confirmant l'implication du gène dans KDVS.
Kitsiou-Tzeli et al, 2012	Déterminer par CGH Array la variation en 17q21.31 chez les patients ayant une déficience intellectuelle ou un retard de développement. (Fréquence) Variabilité phénotypique	3 cas avec une microdélétion et un cas avec une microduplication sur un total de 250 patients avec déficience intellectuelle/retard de développement. Deux patients ont aussi d'autres CNV.	Description de patients avec un KDVS sévère, présence d'une microdélétion associée à d'autres CNV considérés par les auteurs comme pouvant expliquer la sévérité du phénotype.
Terrone et al, 2012	Etude centrée sur les atteintes neurologiques via les données d'imagerie cérébrale et les évaluations neuropsychologiques. Evaluer leur évolution dans le temps.	Phénotypage neurologique et neuropsychologique de 2 patients avec une microdélétion 17q21.31	Les imageries cérébrales confirment les signes déjà connus : anomalie du corps calleux, des hippocampes et des ventricules. Description d'une malformation de chiari de type I. Le niveau de déficience intellectuelle sur des évaluations standardisées est modéré.
Zollino et al, 2012	Implication du gène <i>KANSL1</i> dans le phénotype du KDVS	2 patients KDVS indépendants avec des variants ponctuels de <i>KANSL1</i>	Première description de l'implication du gène <i>KANSL1</i> dans le phénotype des KDVS.
Egger et al, 2013	Bilan neuropsychologique et comportemental standardisé chez 3 patients KDVS Diagnostic différentiel : syndrome d'Angelman ou de Williams Beuren par rapport au comportement jovial et « hypersocial »	3 patients porteurs d'une microdélétion 17q21.31 et 3 patients témoins ayant une déficience intellectuelle	Déficience intellectuelle modérée chez les 3 patients Attitude décrite comme étant optimiste avec peu d'intolérance à la frustration même en cas d'échec Comportement jovial, hypersociable, comparé aux patients avec un syndrome d'Angelman ou de Williams Beuren.
Koolen et al, 2016	Comparer le phénotype des patients ayant une	45 patients avec une délétion 17q21.31 et 12	L'haploinsuffisance de <i>KANSL1</i> explique le phénotype de Koolen de Vries Les signes majeurs sont hypotension

	délétion 17q21.31 et des patients ayant une mutation dans <i>KANSL1</i>	patients avec un variant pathogène du gène <i>KANSL1</i>	néonatale, troubles de l'alimentation, dysmorphie faciale, syndrome malformatif, épilepsie, particularité comportementale.
Myers et al, 2017	Description du phénotype épileptique des patients porteurs du syndrome KDV	31 patients étudiés	L'âge moyen d'apparition de l'épilepsie est 3 ans et demi. Majorité de crises focales avec des anomalies focales ou multifocales sur l'EEG. L'épilepsie est souvent réfractaire au début mais semble être bien contrôlée sur le long terme Une IRM a été réalisée chez 13 patients, on retrouve chez tous des anomalies (principalement dysgénésie du corps calleux, dilatation des ventricules et anomalie de l'hippocampe).
Morgan et al, 2018	Etude sur le langage des patients KDVS	29 patients étudiés porteurs de microdélétions ou mutations ponctuelles	Confirmation d'une hypotonie constante dans la série avec difficultés alimentaires, bavage, difficultés à mâcher Description d'un profil de communication particulier avec une apraxie du langage Le niveau de langage réceptif et expressif est similaire par opposition à l'étude de Terrone et al, 2012. Pas de différence significative entre les microdélétions et les mutations ponctuelles.
Amenta et al, 2022	Série de patients adultes KDVS, description de l'évolution naturelle	Série de 9 patients âgés de 18 à 45 ans et revue de la littérature	Description des signes plutôt stables à l'âge adulte, ceux qui s'améliorent ou se majorent. Discussion de facteur pronostic de moins bon développement psychomoteur (épilepsie précoce et non contrôlée).
Colin et al, 2023	Publication des données issues de la cohorte de GenIDA	237 patients	Description des signes cliniques de patients KDVS, données issues d'un projet participatif international

► Case reports

Auteur, année	Objectif	Populations étudiées	Résultats et signification
Nouveaux signes cliniques			
El Chehadeh-Djebbar et al, 2011	Analyser s'il existe un lien entre le syndrome d'interruption partielle de la tige hypophysaire, le déficit en hormones de croissance et la microdélétion 17q21.31. Description d'un nouveau signe clinique	Case report : Petit garçon de 26 mois porteur d'une microdélétion 17q21.31 ayant un déficit complet en hormones de croissance et un syndrome d'interruption partielle de la tige hypophysaire	Pas d'autre cas retrouvé, Corrélation génotype-phénotype difficile à affirmer. Discussion de faire une stimulation des hormones de croissance aux patients porteurs de la microdélétion avec retard de croissance (-2DS).
Dornelles-Wawruk et al, 2013	Description d'un phénotype complexe de KDVS, Variabilité phénotypique	1 personne porteuse d'une délétion 17q21.31 de grande taille	Description d'un phénotype complexe chez ce patient. 3 nouveaux signes cliniques associés : anémie chronique, arthrose cervicale et fusion vertébrale.

			Variabilité phénotypique en lien avec une délétion de grande taille incluant la région minimale critique du KDVS.
Vlckova et al, 2014	Description d'une discordance phénotypique chez des jumeaux monozygotes, Variabilité phénotypique	Case report : 2 jumelles monozygotes porteuses de la microdélétion 17q21.31 de novo	Légères différences au niveau clinique : niveau de déficience, traits du visage plus grossiers et l'atteinte ophtalmologique : strabisme et nystagmus horizontal chez la jumelle B. Hypothèse : Pas d'explication sur le plan génétique (pas d'autres CNV), hypothèse épigénétique, environnementale.
Digilio et al, 2014	Description des atteintes cutanées : extension des anomalies cutanées avec lésions hypopigmentées évocatrices de vitiligo	Case report : Un patient porteur de la microdélétion 17q21.31	Le patient présente les principaux signes cliniques de la microdélétion + dès l'âge de 3 ans des tâches hypopigmentées évocatrices d'un vitiligo. Extension du phénotype cutané.
Barone et al, 2015	Description d'un nouveau signe clinique : anomalies des extrémités	Case report : patient porteur de la microdélétion 17q21.31	Phénotype classique de KDVS avec une atteinte des extrémités à type de polydactylie et pouces larges. Pas d'autres cas rapportés dans la littérature.
Maley et al, 2015	Description de l'atteinte cutanée chez des patients porteurs d'une microdélétion 17q21.31 Description d'un nouveau signe clinique	2 patients porteurs de la microdélétion 17q21.31,	Description d'une dépigmentation progressive chez 2 patients KDVS. Questionnaire auprès des associations de patients KDVS : 26% des patients porteurs d'une microdélétion 17q21.31 présentent un vitiligo. Confirmation du lien entre KDVS et vitiligo.
Uctepe et al, 2016	Description de patients avec des délétions 17q21.31 dont une n'impliquant pas <i>KANSL1</i> , description d'un nouveau signe clinique	Case report : 2 patients avec une délétion 17q21.31 dont une seule impliquant <i>KANSL1</i>	Confirmation de l'implication de <i>KANSL1</i> dans le KDVS. Description d'une syringomyélie chez le patient porteur de la délétion emportant <i>KANSL1</i> , délétion plus grande que la région minimale critique.
Diagnostic prénatal			
Egloff et al, 2014	Diagnostic prénatal de la microdélétion 17q21.31.	Case report : foetus porteur de la microdélétion 17q21.31 diagnostiqué à 35 SA.	Signe d'appel pour diagnostic prénatal du KDVS : ventriculomégalie bilatérale diagnostiquée à 33 SA. Décision d'IMG suite au résultat de l'ACPA (microdélétion 17q21.31). Autopsie : garçon avec particularité morphologique, dilatation triventriculaire, corps calleux fin et une hétérotopie olivaire.
Sauvestre et al, 2017	Description anténatale d'un KDVS	Case report : patient porteur d'une microdélétion 17q21.31	Description anténatale d'un KDVS avec une dysgénésie du corps calleux et l'identification en ACPA d'une microdélétion 17q21.31.
Parthenis and Panagopoulos 2021	Description d'un éventuel nouveau signe d'appel échographique pour le diagnostic anténatal du syndrome de KDV	Case report : patient porteur d'une microdélétion 17q21.31	Découverte anténatale sur une cardiopathie mineure.

Nouveau mécanisme moléculaire			
Moreno-Igoa et al, 2015	Nouveau mécanisme moléculaire responsable d'un KDVS : description d'une translocation équilibrée cassant le gène <i>KANSL1</i>	Case report : 1 patiente présentant les signes cliniques d'un KDVS avec une translocation équilibrée 17q21.31 et une microdélétion 16p11.2	L'haploinsuffisance du gène <i>KANSL1</i> est suffisante pour expliquer l'ensemble du spectre clinique et conclure à un KDVS. Phénotype complexe associant deux anomalies génétiques, rôle de la délétion 16p11.2 difficile à définir.
Brand et al, 2022	Nouveau mécanisme moléculaire de KDVS	Case report : patient porteur d'une délétion de très petite taille en partie non codante	Description d'un patient avec un diagnostic clinique de KDVS avec ACPA, MLPA et exome négatif, identification d'une délétion de 4.7kb dans une région en partie non codante, diagnostic suspecté cliniquement et conforté par l'utilisation de NGP.
Martorell et al, 2022	Description d'un nouveau mécanisme moléculaire de microduplication intragénique	Case report : patient porteur d'une microdélétion 17q21.31	Nouveau mécanisme moléculaire de microduplication intragénique. Le diagnostic a été fait avec l'aide du logiciel Face to Gene.
Variabilité phénotypique en fonction de l'origine géographique ?			
Pascolini et al, 2021	Première description d'un patient adulte originaire du sud de l'Inde	Case report : patient porteur d'une microdélétion 17q21.31	Description de la dysmorphie dans une ethnie peu représentée dans les KDVS et description de troubles dentaires (prognathisme et malocclusions dentaires sévères).
Yimenicioglu and Kocaaga, 2022	Première description d'un patient adulte originaire de Turquie	Case report : patient porteur d'un variant faux sens dans <i>KANSL1</i>	Description de la dysmorphie dans une ethnie peu représentée dans les KDVS.
Evolution naturelle du KDVS			
Farnè et al, 2022	Description du cas clinique du patient le plus âgé porteur du syndrome Evolution naturelle des patients KDVS	Case report : patient porteur d'une microdélétion 17q21.31, revue de la littérature	Patient le plus âgé porteur du syndrome permettant de compléter l'histoire naturelle du syndrome (63 ans). Comparaison avec les adultes déjà décrits, reprise des caractéristiques cliniques de 34 patients adultes KDVS.
Diagnostic différentiel			
Varela et al, 2006	Description d'un patient porteur d'une délétion 17q21.31 avant la description du KDVS, étiqueté syndrome d'Angelman Diagnostic différentiel	Case report : patient porteur d'une microdélétion 17q21.31	Diagnostic différentiel entre KDVS et syndrome d'Angelman.
Ciaccio et al, 2016	Description d'un patient adulte de 40 ans référé pour un syndrome d'Ehlers Danlos hypermobile	Case report : patient porteur d'une microdélétion 17q21.31	Evolution naturelle du syndrome et diagnostic différentiel, patient avec un diagnostic de syndrome d'Ehlers Danlos hypermobile.
Efficacité thérapeutique			
Paolo et al, 2021	Première observation du traitement de l'épilepsie par Topiramate	Case report : patient porteur d'une microdélétion 17q21.31	Effet thérapeutique potentiel du Topiramate sur les crises d'épilepsie.

Conseil génétique

Auteur, année	Objectif	Populations étudiées	Résultats et signification
Koolen et al, 2012	Conseil génétique	Description de deux familles, récurrence d'un KDVS dans une fratrie	Formulation de différentes hypothèses sur le mécanisme de récurrence : probable mosaïque germinale. Confirmation du risque de récurrence chiffré de façon empirique à 1%.

Evaluation neuropsychologique

Auteur, année	Objectif	Populations étudiées	Résultats et signification
Bernardo et al, 2016	Description d'un cas classique de KDVS, évaluation neuropsychologique comprenant un test de QI et une échelle de comportement adaptatif	Case report : patient porteur d'un KDVS lié à une microdélétion 17q21.31 de novo.	Phénotype classique de KDVS mais patient ayant bénéficié d'une évaluation neuropsychologique standardisée avec une échelle de Vineland : meilleur comportement adaptatif que celui attendu avec un QI évalué à 45 .

Base de données

Dingemans et al, 2021	Comparaison de la nouvelle base de données « Human Disease Genes » avec les bases de données déjà existantes	8 bases de données différentes	Il s'agit d'une base de données internationales pour les maladies rares. Base de données alimentée par les professionnels regroupant des patients non publiés.
-----------------------	--	--------------------------------	---

Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Dr Marey Isabelle & le Pr Thevenon Julien, site constitutif Grenoble du Centre de référence anomalie du développement et syndrome malformatif Sud Est (coordonnées du CR/CC).

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

Mme Marjolaine GAUTHIER, Attachée de Recherche Clinique, Grenoble

Dr Isabelle MAREY, Généticienne, Grenoble

Pr Julien THEVENON, Généticien, Grenoble

Groupe de travail multidisciplinaire

Dr Emilie BOUREL-PONCHEL, neuropédiatre, neurophysiologiste pédiatrique, Amiens

Dr Véronique BOURG, MPR pédiatrique, Grenoble

Mme Pauline BURGER, GenIDA, Strasbourg

Dr Salima EL CHEHADEH, Généticienne, Strasbourg

Dr Damien HAYE, Généticien, Lyon

Pr Jean-Louis MANDEL, GenIDA, Strasbourg

Groupe de relecture

Dr Roseline CAUMES, Pédiatre, Lille

M Sébastien DETOURNE, Président de l'association Koolen de Vries France,

Pr Charles-Patrick EDERY, Généticien clinicien, Lyon

Pr Laurence FAIVRE, Généticienne clinicienne, Dijon

Pr Didier LACOMBE, Généticien, Bordeaux

Mme Isabelle MARCHETTI WATERNAUX, Présidente de l'association Valentin APAC

Dr Céline POIRSIER, Généticienne, Reims

Dr Céline SOUCHAY, Directrice de Recherche, Grenoble

Pr Annick TOUTAIN, Généticienne, Tours

Gestion des intérêts déclarés

Tous les participants à l'élaboration du PNDS sur le syndrome de Koolen de Vries ont rempli une déclaration d'intérêt disponible sur le site internet du centre de référence.

Les déclarations d'intérêt ont été analysées et prises en compte, en vue d'éviter les conflits d'intérêts, conformément au guide HAS « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » (HAS, 2010).

Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire

Date	Réunion	Emargement	Contenu
28/08/2019	Présentielle	Groupe des rédacteurs	Choix des mots clés pour la bibliographie Elaboration du plan du PNDS
29/11/2019	Visio	Pr Thevenon, Dr Marey, équipe de GenIDA, Pr Mandel et Florent Colin	Rédaction du PNDS
10/05/2021	Présentielle	Groupe des rédacteurs	Relecture des parties rédigées et poursuite de la rédaction
01/11/2021	Présentielle	Groupe des rédacteurs + association	Point sur la rédaction du PNDS
14/01/2022	Présentielle	Groupe des rédacteurs	Dernière relecture avant envoi aux relecteurs
05/2022	Visio	Groupe des rédacteurs Groupes des relecteurs	Relecture du PNDS
20/06/2022	Présentielle	Pr Thevenon et Dr Marey	Rédaction du PNDS en prenant en compte les remarques de la relecture précédente
26/09/2022	Présentielle	Pr Thevenon et Dr Marey	Rédaction du PNDS
07/11/2022	Présentielle	Pr Thevenon et Dr Marey	Rédaction du PNDS
21/02/2023	Visio	Pr Thevenon et Dr Marey Dr Bourel-Ponchel, Mme Burger, M Détourné, Pr Edery, Pr Mandel, Mme Marchetti Waternaux, Pr Toutain,	Dernière relecture du PNDS avant envoi

Références bibliographiques

1. Amenta S, Frangella S, Marangi G, Lattante S, Ricciardi S, Doronzio PN, et al. Adult phenotype in Koolen-de Vries/KANSL1 haploinsufficiency syndrome. *J Med Genet.* févr 2022;59(2):189-95.
2. Barone C, Novelli A, Capalbo A, Del Grano AC, Giuffrida MG, Indaco L, et al. An additional clinical sign of 17q21.31 microdeletion syndrome: preaxial polydactyly of hands with broad thumbs. *Am J Med Genet A.* juill 2015;167(7):1671-3.
3. Bernardo P, Madia F, Santulli L, Del Gaudio L, Caccavale C, Zara F, et al. 17q21.31 microdeletion syndrome: Description of a case further contributing to the delineation of Koolen-de Vries syndrome. *Brain Dev.* août 2016;38(7):663-8.
4. Brand F, Vijayananth A, Hsieh TC, Schmidt A, Peters S, Mangold E, et al. Next-generation phenotyping contributing to the identification of a 4.7 kb deletion in KANSL1 causing Koolen-de Vries syndrome. *Hum Mutat.* nov 2022;43(11):1659-65.
5. Ciaccio C, Dordoni C, Ritelli M, Colombi M. Koolen-de Vries Syndrome: Clinical Report of an Adult and Literature Review. *Cytogenet Genome Res.* 2016;150(1):40-5.
6. Digilio MC, Bernardini L, Capolino R, Digilio M, Dentici ML, Novelli A, et al. Hypopigmented skin patches in 17q21.31 microdeletion syndrome: expanding the spectrum of cutaneous findings. *Clin Dysmorphol.* janv 2014;23(1):32-4.
7. Dingemans AJM, Stremmelaar DE, Vissers LELM, et al. Human disease genes website series: An international, open and dynamic library for up-to-date clinical information. *Am J Med Genet A.* 2021;185(4):1039-1046. doi:10.1002/ajmg.a.62057
8. Dornelles-Wawruk, Halinna et al. "Complex Phenotype Associated with 17q21.31 Microdeletion." *Molecular Syndromology* 4 (2013): 297 - 301.
9. Dubourg C, Sanlaville D, Doco-Fenzy M, Le Caignec C, Missirian C, Jaillard S, et al. Clinical and molecular characterization of 17q21.31 microdeletion syndrome in 14 French patients with mental retardation. *Eur J Med Genet.* avr 2011;54(2):144-51.
10. Egger JIM, Wingbermühle E, Verhoeven WMA, Dijkman M, Radke S, de Bruijn ERA, et al. Hypersociability in the behavioral phenotype of 17q21.31 microdeletion syndrome. *Am J Med Genet A.* janv 2013;161A(1):21-6.
11. Egloff M, Encha-Razavi F, Garel C, Bonnière-Darcy M, Millischer AE, Lapierre JM, et al. 17q21.31 microdeletion: brain anomalies leading to prenatal diagnosis. *Cytogenet Genome Res.* 2014;144(3):178-82.
12. El Chehadeh-Djebbar S, Callier P, Masurel-Paulet A, Bensignor C, Méjean N, Payet M, et al. 17q21.31 microdeletion in a patient with pituitary stalk interruption syndrome. *Eur J Med Genet.* juin 2011;54(3):369-73.
13. Farnè M, Bernardini L, Capalbo A, Cavarretta G, Torres B, Sanchini M, et al. Koolen-de Vries syndrome in a 63-year-old woman: Report of the oldest patient and a review of the

adult phenotype. *Am J Med Genet A*. févr 2022;188(2):692-707.

14. Kitsiou-Tzeli S, Frysira H, Giannikou K, Symrou A, Kosma K, Kakourou G, et al. Microdeletion and microduplication 17q21.31 plus an additional CNV, in patients with intellectual disability, identified by array-CGH. *Gene*. 15 janv 2012;492(1):319-24.
15. Koolen DA, Sharp AJ, Hurst JA, Firth HV, Knight SJL, Goldenberg A, et al. Clinical and molecular delineation of the 17q21.31 microdeletion syndrome. *J Med Genet*. nov 2008;45(11):710-20.
16. Koolen DA, Morgan A, de Vries BBA. Koolen-de Vries Syndrome. 2010 Jan 26 [updated 2023 Feb 2]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023.
17. Koolen DA, Dupont J, de Leeuw N, Vissers LELM, van den Heuvel SPA, Bradbury A, et al. Two families with sibling recurrence of the 17q21.31 microdeletion syndrome due to low-grade mosaicism. *Eur J Hum Genet*. juill 2012;20(7):729-33.
18. Koolen DA, Kramer JM, Neveling K, Nillesen WM, Moore-Barton HL, Elmslie FV, et al. Mutations in the chromatin modifier gene *KANSL1* cause the 17q21.31 microdeletion syndrome. *Nat Genet*. 29 avr 2012;44(6):639-41.
19. Koolen DA, Pfundt R, Linda K, Beunders G, Veenstra-Knol HE, Conta JH, et al. The Koolen-de Vries syndrome: a phenotypic comparison of patients with a 17q21.31 microdeletion versus a *KANSL1* sequence variant. *Eur J Hum Genet*. mai 2016;24(5):652-9.
20. Koolen DA, Vissers LELM, Pfundt R, de Leeuw N, Knight SJL, Regan R, et al. A new chromosome 17q21.31 microdeletion syndrome associated with a common inversion polymorphism. *Nat Genet*. sept 2006;38(9):999-1001.
21. Maley AM, Spraker MK, de Vries BBA, Koolen DA. Vitiligo in the Koolen-de Vries or 17q21.31 microdeletion syndrome. *Clin Dysmorphol*. avr 2015;24(2):86-7.
22. Martorell L, Yubero D, Capdevila EC, Fernández Isern G, Salinas D, Mari Vico R, et al. The diagnosis of the first-documented intragenic *KANSL1* microduplication patient broadens the genetic spectrum of Koolen de Vries syndrome. *Clin Genet*. mai 2022;101(5-6):575-6.
23. Moreno-Igoa M, Hernández-Charro B, Bengoa-Alonso A, Pérez-Juana-del-Casal A, Romero-Ibarra C, Nieva-Echebarria B, et al. *KANSL1* gene disruption associated with the full clinical spectrum of 17q21.31 microdeletion syndrome. *BMC Med Genet*. 22 août 2015;16:68.
24. Morgan AT, Haaften L van, van Hulst K, Edley C, Mei C, Tan TY, et al. Early speech development in Koolen de Vries syndrome limited by oral praxis and hypotonia. *Eur J Hum Genet*. 2018;26(1):75-84.
25. Myers KA, Mandelstam SA, Ramantani G, Rushing EJ, de Vries BB, Koolen DA, et al. The epileptology of Koolen-de Vries syndrome: Electro-clinico-radiologic findings in 31 patients. *Epilepsia*. 2017;58(6):1085-94.

26. Paolo P, Matteo F, Rossella L, Anna M, Rosario C, Paola G, et al. Koolen-de Vries Syndrome: Preliminary Observations of Topiramate Efficacy. *Child Neurol Open*. déc 2021;8:2329048X211019183.
27. Parthenis C, Panagopoulos P. Aberrant right subclavian artery leading to prenatal diagnosis of Koolen de Vries syndrome. *Ginekol Pol*. 2021;92(8):597-8.
28. Pascolini G, Gaudioso F, Fadda MT, Laino L, Ferraris A, Grammatico P. Koolen-de Vries syndrome in the first adulthood patient of Southern India ancestry. *Am J Med Genet A*. mars 2021;185(3):978-81.
29. Sauvestre F, Marguet F, Rooryck C, Vuillaume ML, Cardinaud F, Laquerrière A, et al. Early fetal presentation of Koolen-de Vries: Case report with literature review. *Eur J Med Genet*. nov 2017;60(11):605-9.
30. Tan TY, Aftimos S, Worgan L, Susman R, Wilson M, Ghedia S, et al. Phenotypic expansion and further characterisation of the 17q21.31 microdeletion syndrome. *J Med Genet*. juill 2009;46(7):480-9.
31. Terrone G, D'Amico A, Imperati F, Carella M, Palumbo O, Gentile M, et al. A further contribution to the delineation of the 17q21.31 microdeletion syndrome: central nervous involvement in two Italian patients. *Eur J Med Genet*. sept 2012;55(8-9):466-71.
32. Uctepe E, Aktas D, Alikasifoglu M, Gunduz E, Sonmez FM. Two cases with different epilepsy type and dysmorphic features associated with 17q21.31 microdeletion syndrome. *Genet Couns*. 2016;27(3):357-65.
33. Varela MC, Krepischi-Santos ACV, Paz JA, Knijnenburg J, Szuhai K, Rosenberg C, et al. A 17q21.31 microdeletion encompassing the MAPT gene in a mentally impaired patient. *Cytogenet Genome Res*. 2006;114(1):89-92.
34. Vlckova M, Hancarova M, Drabova J, Slamova Z, Koudova M, Alanova R, et al. Monozygotic twins with 17q21.31 microdeletion syndrome. *Twin Res Hum Genet*. oct 2014;17(5):405-10.
35. Wright EB, Donnai D, Johnson D, Clayton-Smith J. Cutaneous features in 17q21.31 deletion syndrome: a differential diagnosis for cardio-facio-cutaneous syndrome. *Clin Dysmorphol*. janv 2011;20(1):15-20.
36. Yimenicioglu S, Kocaaga A. Koolen-de Vries syndrome: A de novo missense KANSL1 variant. *Clin Neurol Neurosurg*. nov 2022;222:107444.
37. Zollino M, Marangi G, Ponzi E, Orteschi D, Ricciardi S, Lattante S, et al. Intragenic KANSL1 mutations and chromosome 17q21.31 deletions: broadening the clinical spectrum and genotype-phenotype correlations in a large cohort of patients. *J Med Genet*. déc 2015;52(12):804-14.
38. Zollino M, Orteschi D, Murdolo M, Lattante S, Battaglia D, Stefanini C, et al. Mutations in KANSL1 cause the 17q21.31 microdeletion syndrome phenotype. *Nat Genet*. 29 avr 2012;44(6):636-8.