



Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Syndrome de Weaver

***Centre de Référence Anomalies du Développement et Syndromes
polymalformatifs***

Filière ANDDI-rares

Texte du PNDS

2025

Coordonnateurs : Dr Aline VINCENT-DEVULDER et Thaïs GARIN

Sommaire

Liste des abréviations	3
Synthèse à destination du médecin traitant	5
Texte du PNDS	8
1 Introduction.....	8
2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins	9
3 Diagnostic et évaluation initiale.....	10
3.1 Objectifs	10
3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	10
3.3 Circonstances de découverte / Suspicion du diagnostic	12
3.4 Aspects cliniques du syndrome de Weaver	12
3.4.1 Croissance et avance staturale	12
3.4.2 Le retard de développement / la déficience intellectuelle (DI)	13
3.4.3 Les troubles neurologiques	
Erreur ! Signet non défini.	
3.4.4 Particularités morphologiques	15
3.4.5 Troubles musculo-squelettiques	15
3.4.6 Troubles sensoriels	18
3.4.7 Malformations d'organes	19
3.4.8 Risque tumoral	20
3.5 Aspects moléculaires et corrélation phénotype/génotype	20
3.6 Diagnostics différentiels	20
3.7 Bilan initial et évaluation des comorbidités	22
3.8 Annonce du diagnostic et information au patient	23
3.9 Conseil génétique et diagnostic prénatal	24
4 Prise en charge thérapeutique.....	26
4.1 Objectifs	26
4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	26
4.3 Introduction	27
4.4 Croissance et avance staturale	27
4.5 Développement cognitif, comportement, troubles neurologiques	28
4.6 Problèmes orthopédiques	29
4.7 Prise en charge des malformations d'organes	30
4.8 Risque tumoral et surveillance	30
4.9 Education thérapeutique et modification du mode de vie	32
4.10 Prise en charge médico-psycho-sociale et Recours aux associations de patients	32
5 Suivi.....	37
5.1 Objectifs	37
5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	37
5.3 Rythme et contenu des consultations	38
Suivi paramédical et psychologique	41
Annexe 1. Liste des participants	42

Annexe 2. Coordonnées des centres de référence, de compétence et des associations de patients	44
❖ Centres de référence pour les anomalies du développement et les syndromes malformatifs	44
❖ Centres de compétences pour les anomalies du développement et les syndromes malformatifs	46
Annexe 3. Photographies des patients de la littérature	48
Annexe 4. Evaluation de la douleur	50
Annexe 5. Annonce du diagnostic et rôle du psychologue	59
Références bibliographiques	63

Liste des abréviations

AAH	Allocation aux Adultes Handicapés
ADN	Acide Désoxyribonucléique
AEEH	Allocation d'Education de l'Enfant Handicapé
AJPP	Allocation Journalière de Présence Parentale
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AVS/AESH	Auxiliaire de Vie Sociale / Accompagnant des Elèves en Situation de Handicap
CAF	Caisse d'Allocations Familiales
CAMSP	Centre d'Action Médico Social Précoce
CMI	Carte Mobilité Inclusion
CMP	Centre Médico Psychologique
CMPP	Centre Médico Psycho Pédagogique
CNRD	Centre Nationale Ressources de lutte contre la Douleur
CNSA	Caisse Nationale de Solidarité pour l'Autonomie
CP	Cours Préparatoire
CPDPN	Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic PréNatal
CRA	Centre de Ressources Autisme
CRMR	Centre de Référence Maladies Rares
CRMR-AnDDI	Centre de Référence Maladies Rares Anomalies du Développement avec ou sans Déficience Intellectuelle
CRTLA	Centre de Référence des Troubles du Langage et des Apprentissages
DESS	Douleur Enfant San Salvador
DPI	Diagnostic Préimplantatoire
DPN	Diagnostic Prénatal
DPNI	Diagnostic Prénatal Non-Invasif
DS	Déviation Standards
EA	Entreprises Adaptées
EDAAP	Evaluation de l'expression de la Douleur chez l'Adolescent et l'Adulte Polyhandicapé
EDD	Evaluation de l'expression de la Douleur chez les personnes Dyscommunicantes
EN	Echelle Numérique
ESAT	Etablissement et Service d'Accompagnement par le Travail
ESDDA	Echelle Simplifiée d'évaluation de la Douleur chez les personnes Dyscommunicantes avec troubles du spectre de l'Autisme
ETP	Education Thérapeutique du Patient

EVA	Echelle Visuelle Analogique
EVENDOL	EValuation ENfant DOuLeur
EVS	Echelle Verbale Simple
ESAT	Etablissement et Service d'Accompagnement par le Travail
FAM	Foyers d'Accueil Médicalisés
FLACC	Face Legs Activity Cry Consolability (Visage Jambes Activité Pleur Consolabilité)
FPS-R	Faces Pain Scale – Revised
GED-DI	Grille d'Évaluation de la Douleur - Déficience Intellectuelle
HAS	Haute Autorité de Santé
IME	Institut Médico-Educatif
IMPro	Institut Médico Professionnel
LP	Likely Pathogene (probablement pathogène)
MAS	Maison d'accueil Spécialisée
MDPH	Maison Départementale des Personnes Handicapées
ORL	Oto-Rhino-Laryngologiste
PBVE	Pied Bot Varus Equin
PC	Périmètre Crânien
PCH	Prestation de Compensation du Handicap
PCO	Plateforme de Coordination et d'Orientation
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PPP	Pediatric Pain Profile (profil douleur pédiatrique)
SAMSAH	Service d'Accompagnement Médico-Social pour Adultes Handicapés
SAVS	Service d'Accompagnement à la Vie Sociale
SEGPA	Section d'Enseignement Général et Professionnel Adapté
SET	SET Nuclear Proto-Oncogene (domaine codant pour l'activité méthyltransférase de la protéine EZH2)
SW	Syndrome de Weaver
TDI	Trouble du Développement Intellectuel
TSH	Thyréostimuline (Hormone)
ULIS	Unité Localisée pour l'Inclusion Scolaire

Synthèse à destination du médecin traitant

1 Définition

Le syndrome de Weaver (SW) est une maladie génétique rare de transmission autosomique dominante dont la prévalence est inférieure à 1 sur 1 000 000. Les cas rapportés sont en grande majorité (70% des cas) sporadiques et 30% sont des formes familiales.

Le syndrome de Weaver est lié à un variant pathogène ou une délétion hétérozygote du gène *EZH2* situé sur le chromosome 7, une histone méthyltransférase impliquée dans le contrôle de la transcription.

2 Présentation clinique

Le diagnostic du syndrome de Weaver est évoqué chez un patient devant l'association de différents signes :

- Avance staturo pondérale : taille et/ou poids supérieur ou égal à 2 déviations standard (DS) par rapport à la moyenne des courbes de référence actualisées
- Macrocéphalie : croissance du périmètre crânien (PC) supérieure ou égale à +2 DS au dessus des courbes de référence
- Particularités morphologiques faciales : hypertélorisme, oreilles larges, micro-rétrognathie
- Trouble du neurodéveloppement et hypotonie chez l'enfant
- Trouble du Développement Intellectuel (TDI) de degré variable : 85% des patients présentent un TDI le plus souvent léger (58%)

Dans l'enfance, les troubles les plus fréquents sont une avance staturale, un retard du neurodéveloppement et une hypotonie (axiale ou généralisée). Des pleurs rauques de faible intensité sont parfois constatés.

A l'adolescence, des anomalies rachidiennes et squelettiques peuvent apparaître (scoliose, camptodactylie).

D'autres signes inconstants peuvent également permettre aux spécialistes d'orienter le diagnostic à tout âge : une hyperlaxité articulaire, un pectus excavatum, des troubles de la coordination, une peau molle, une clinodactylie des doigts ou des orteils.

Une hernie ombilicale est fréquemment décrite chez les patients porteurs du syndrome de Weaver. Des anomalies cérébrales sont retrouvées chez un quart des patients bien que les données de la littérature soient insuffisantes pour établir un lien entre ces anomalies et le syndrome. Des signes ORL (fentes labio-palatines, surdité) et ophtalmologiques (hypermétropie, myopie, strabisme) non spécifiques sont rapportés chez plusieurs patients. Des malformations cardiaques congénitales non complexes ont été retrouvées chez quelques patients. Les malformations génito-urinaires sont rares mais ont été décrites.

3 Critère du diagnostic

Le diagnostic repose sur un test génétique moléculaire permettant d'identifier une variation pathogène hétérozygote du gène *EZH2*.

Le diagnostic prénatal en cas de grossesse à risque est possible après une consultation de génétique spécialisée.

4 Prise en charge

Il n'existe pas de traitement spécifique du syndrome de Weaver mais une prise en charge symptomatique est possible.

La prise en charge globale du patient repose sur une coopération pluridisciplinaire que ce soit en prénatal ou post-natal. L'évaluation initiale du patient est souvent faite par un pédiatre ou par le médecin traitant. Un examen clinique complet et rigoureux doit être réalisé.

Le diagnostic et la prise en charge globale du patient sont, le plus souvent, coordonnés par un médecin généticien clinicien ou un autre spécialiste d'un Centre de référence des filières ANDDI-Rares, DéfiScience ou Oscar, en relation avec le pédiatre ou le médecin traitant.

Par la suite, de nombreux professionnels doivent coopérer pour assurer une prise en charge optimale du patient. Les professionnels impliqués varient en fonction des signes présentés par le patient et de son âge : pédiatre, généticien, gynécologue obstétricien, psychologue, spécialiste d'organe en fonction des malformations, neurologue/neuropédiatre, radiologue, onco-pédiatre, pédopsychiatre, dentiste, kinésithérapeute, psychomotricien, ergothérapeute, éducateur spécialisé, assistant social...

Pour chaque patient, il est impératif de prévoir une consultation d'annonce et de conseil génétique.

Il est important d'évaluer le profil neurodéveloppemental de l'enfant atteint afin de mettre en place des interventions adaptés dans le but de favoriser au mieux son développement psychomoteur.

Les dépistages systématiques recommandés en population générale doivent être réalisés, en particulier les dépistages des troubles neurosensoriels.

Du fait d'un risque de malformation cardiaque, il est préconisé de réaliser une échographie cardiaque au moment du diagnostic. Le suivi sera mis en place si une anomalie est retrouvée lors du premier bilan, sans spécificité particulière liée au syndrome de Weaver.

Une échographie abdomino-pelvienne et urinaire doit être réalisée à titre systématique au moment du diagnostic afin de ne pas méconnaître une malformation de l'arbre urinaire. En cas d'anomalie lors de ce bilan, la prise en charge n'est pas spécifique du syndrome et est du domaine des services spécialisés.

Plusieurs cas d'épilepsie sont rapportés. Il est donc conseillé de réaliser un examen clinique neurologique complet et de demander un avis spécialisé en cas de besoin. Concernant les troubles rachidiens, la prise en charge ne présente pas de spécificité et les atteintes seront traitées selon les modalités habituelles.

La kinésithérapie est particulièrement recommandée en cas d'hyperlaxité ligamentaire et de déformation des doigts et des orteils. Une prise en charge chirurgicale peut être indiquée en cas de gêne fonctionnelle importante.

Par ailleurs, un risque de neuroblastome plus élevé est suspecté chez les patients atteints du syndrome de Weaver. Bien qu'aucune surveillance spécifique ne soit recommandée sur le plan oncologique, il est conseillé de rechercher systématiquement les symptômes et signes cliniques d'une éventuelle tumeur et de discuter un bilan sanguin comprenant une numération de la formule sanguine avec plaquettes.

5 Rôle du médecin généraliste

- Orienter vers un centre de référence ou de compétence afin de poser le diagnostic.
- Assurer le suivi médical avec des examens cliniques complets à tout âge et, si besoin, adresser le patient vers un centre de référence ou de compétence.
- Assurer la surveillance des complications de la maladie en coordination avec les équipes référentes : examens cliniques complets et répétés, échographie cardiaque, abdomino-pelvienne et urinaire, dépistage neurosensoriel.
- Accompagnement de la famille.

6 Contacts et adresses

- Centre de Référence Maladies Rares coordinateur du PNDS

Centre de Référence Maladies Rares « Anomalies du développement et Syndromes Malformatifs » de Caen, Filière de santé AnDDI-Rares

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

- Site Orphanet : <http://www.orpha.net>
- Site de la filière de santé AnDDI-Rares : <http://anddi-rares.org/>

- Site de la Filière de santé maladies rares : <https://www.filièresmaladiesrares.fr>
- Site de l'Alliance maladies rares : alliance-maladies-rares.org
- Site maladies rares info service : <https://www.maladiesraresinfo.org/>

Texte du PNDS

1 Introduction

Le syndrome de Weaver, décrit pour la première fois par D. Weaver en 1974, est une maladie rare caractérisée par une avance staturale associée à une macrocéphalie, des troubles du neurodéveloppement, un Trouble du Développement Intellectuel (TDI) de degré variable, ainsi que des traits morphologiques distinctifs. Depuis sa description initiale, de nombreuses études ont permis d'élargir le spectre phénotypique de ce syndrome et d'identifier le gène responsable (Tatton-Brown et al., 2011 ; Gibson et al., 2011).

Ce syndrome, dont la prévalence est inférieure à 1 sur 1 000 000, résulte principalement d'une variation pathogène, souvent *de novo*, dans le gène *EZH2* ou d'une délétion hétérozygote emportant ce gène situé sur le chromosome 7 en position p36.1. A ce jour, 72 patients ont été apportés dans la littérature.

Le gène *EZH2* code une protéine faisant partie du complexe PRC2 (polycomb repressive complex 2), avec deux autres protéines, EED et SUZ12. Ce complexe joue un rôle crucial dans la méthylation de l'ADN et la répression transcriptionnelle. La protéine *EZH2*, en tant que composant catalytique de PRC2, facilite la méthylation spécifique de l'histone H3 au niveau de la lysine 27 (H3-K27).

Bien que le syndrome de Weaver soit généralement sporadique, des cas familiaux avec transmission autosomique dominante de la variation génétique ont également été rapportés.

L'avance staturo-pondérale, quasiment constante, peut être présente dès la période anténatale ou se manifester au cours de la première année de vie. Elle est souvent accompagnée d'une macrocéphalie.

Par ailleurs, des particularités morphologiques faciales caractéristiques sont fréquemment observées chez l'enfant et moins marquées à l'âge adulte. Elles se caractérisent par un front large, un hypertélorisme, ainsi qu'une micro- ou rétrognathie, accompagnée d'une fossette horizontale sous la lèvre inférieure (« stuck-on chin »). Des oreilles larges et, parfois, des fentes palpébrales étroites, orientées en bas et en dehors, peuvent également être présentes, ainsi qu'un faciès rond.

Le TDI, présent dans plus de 80 % des cas, varie en fonction des individus. Des troubles du neurodéveloppement, tels que des retards de langage, de marche, des difficultés de coordination et des problèmes de motricité fine, sont fréquemment observés.

Les anomalies rachidiennes, notamment les scolioses, sont fréquentes. Environ la moitié des patients présentent une hernie ombilicale. Les malformations cérébrales, bien que non spécifiques, sont observées chez environ un quart des patients ayant bénéficié d'une imagerie cérébrale. Quelques rares cas de malformations cardiaques et rénales ont également été rapportés.

En dépit de sa rareté, le syndrome de Weaver demeure un trouble complexe qui nécessite une prise en charge multidisciplinaire afin de gérer efficacement ses manifestations cliniques variées et d'améliorer la qualité de vie des patients affectés.

2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) est de décrire la prise en charge diagnostique et thérapeutique ainsi que le parcours de soins d'un patient atteint d'un syndrome de Weaver.

Le PNDS a pour but d'harmoniser la prise en charge et le suivi de ces patients afin d'améliorer leur qualité de vie et celle de leur entourage.

Il est destiné aux médecins traitants et également à tous les médecins de spécialité qui pourraient être amenés à prendre en charge ces patients. Il permet d'identifier les prises en charge nécessaires à l'amélioration du neurodéveloppement des enfants ainsi qu'à la prise en charge des autres malformations dont ils pourraient être atteints. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou les complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc... Il ne peut pas se substituer à la prise en charge individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Ce protocole propose une prise en charge de référence d'un patient atteint d'un syndrome de Weaver et sera mis à jour en fonction de la validation de nouvelles données.

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

Ce travail répond notamment aux questions suivantes :

- ❖ Quels sont les signes cliniques permettant d'évoquer le diagnostic de syndrome de Weaver ?

- ❖ Quels sont les différents systèmes atteints ? Quelles complications peuvent apparaître ? Comment les identifier et les prévenir ?
- ❖ Comment confirmer le diagnostic de syndrome de Weaver ?
- ❖ Quels sont les diagnostics différentiels ?
- ❖ Comment délivrer l'information au patient et à sa famille concernant sa pathologie et sa prise en charge ?
- ❖ Quel est le conseil génétique approprié concernant le risque de récurrence et les prises en charge possibles de dépistage prénatal (DPN) ou dépistage préimplantatoire (DPI).
- ❖ Quel est le suivi proposé à long terme ?

Un document complémentaire comportant en particulier les sources bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible.

La prise en charge que nous proposons dans ce PNDS s'appuie sur les publications internationales, les études cliniques et les recommandations publiées. Dans les situations où il n'existait pas de proposition de prise en charge, nous nous sommes appuyés sur l'expérience des membres du réseau des centres de référence et de compétences et des avis d'experts (cf. annexe 2).

3 Diagnostic et évaluation initiale

3.1 Objectifs

- ❖ Repérer les signes cliniques évocateurs du syndrome de Weaver.
- ❖ Confirmer le diagnostic génétique et prévoir une consultation d'annonce et de conseil génétique.
- ❖ Repérer les complications et les atteintes associées et les traiter.
- ❖ Evaluer le profil neurodéveloppemental de l'enfant atteint.
- ❖ Préciser la prise en charge thérapeutique multidisciplinaire : médicale, paramédicale, éducative et sociale.

3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

L'évaluation initiale est souvent faite par un pédiatre ou par le médecin traitant.

Le diagnostic et la prise en charge globale du patient sont, le plus souvent, coordonnés par un généticien clinicien ou autre spécialiste d'un Centre de référence de la filière ANDDI-Rares, DéfiScience ou Oscar, en relation avec le pédiatre ou le médecin traitant.

Par la suite, de très nombreux professionnels doivent coopérer pour assurer une prise en charge optimale du patient. Les professionnels impliqués peuvent aussi varier en fonction de l'âge du patient (enfant/adulte).

Dans le cadre d'un diagnostic prénatal :

- Gynécologue-obstétricien

- Généticien
- Pédiatre
- Echographiste/Sage-Femme
- Psychologue
- Spécialiste d'organe en fonction des malformations repérées *in utero*

Pendant l'enfance :

- Généticien clinicien
- Pédiatre
- Médecin traitant
- Neuropédiatre
- Pédopsychiatre
- Endocrinologue pédiatrique
- Chirurgien pédiatre
- Dentiste/chirurgien dentiste
- Ophtalmologue
- ORL
- Cardiologue
- Orthopédiste
- Rhumatologue pédiatre
- Onco-pédiatre
- Médecin de rééducation fonctionnelle
- Radiologue
- Généticien moléculaire – Biologiste
- Kinésithérapeute
- Psychomotricien
- Orthophoniste
- Psychologue/Neuro-psychologue (l'un ne se substituant pas à l'autre)
- Ergothérapeute
- Educateur spécialisé
- Assitant(e) Social(e)

A l'âge adulte :

- Généticien clinicien
- Généraliste/Médecin Traitant
- Ophtalmologue
- ORL
- Dentiste
- Neurologue
- Psychiatre
- Médecin de rééducation fonctionnelle
- Orthopédiste
- Cardiologue
- Kinésithérapeute
- Orthophoniste
- Ergothérapeute
- Psychomotricien
- Psychologue/Neuro-psychologue (l'un ne se substituant pas à l'autre)
- Educateurs

- Conseiller en génétique
- Assistant(e) Social(e)

3.3 Circonstances de découverte / Suspicion du diagnostic

Les circonstances du diagnostic varient en fonction des symptômes présentés par le patient et de son âge.

En période prénatale :

Le diagnostic de syndrome de Weaver est rarement suspecté en anténatal. Les signes d'appels en anténatal sont : une macrosomie fœtale, un hydramnios ou encore une camptodactylie. Ces anomalies ne sont pas spécifiques du syndrome de Weaver et peuvent également être retrouvées dans d'autres syndromes responsables notamment d'une avance staturale.

En cas d'antécédents familiaux (diagnostic déjà posé chez un apparenté au 1^{er} degré), ces signes échographiques peuvent également être évocateurs du syndrome de Weaver.

Dans l'enfance :

Un retard du neurodéveloppement (retard de marche et de langage) et une hypotonie associée à une avance staturale (80%) sont souvent au premier plan. Des pleurs de basse intensité, parfois rauques ont été rapportés dans environ 46% des cas.

Il arrive parfois qu'une hernie ombilicale soit présente.

Enfin, la présence de particularités morphologiques caractéristiques doit être appréciée par un spécialiste (médecin généticien clinicien) car elle permet d'évoquer le diagnostic et d'orienter l'analyse génétique.

A partir de l'adolescence/de l'âge adulte :

Une avance staturale avec avance de l'âge osseux sont au premier plan. Il peut apparaître des malformations squelettiques (exemple : scoliose, camptodactylie). Un trouble du développement intellectuel léger à modéré est présente dans 58% des cas.

Des particularités morphologiques peuvent également orienter le diagnostic.

3.4 Aspects cliniques du syndrome de Weaver

3.4.1 Croissance et avance staturale

Le Syndrome de Weaver est un syndrome avec un excès de croissance qui peut être présent en pré ou post natal.

La taille de naissance est en moyenne à + 2,2 DS (variant de +0,5 DS à 4,9 DS) et environ 53% des patients ont une taille excessive à la naissance en reprenant l'ensemble des données de la littérature.

Le poids de naissance est en moyenne à +1,7 DS (variant de -1,6 à +4,6 DS)

Le périmètre crânien de naissance est en moyenne supérieur à +2 DS avec un maximum rapporté à +5,5 DS.

Puis la croissance staturale dans l'enfance est régulière et généralement > +2 DS, en moyenne +3,5 DS.

La taille dans l'enfance, souvent au moment du diagnostic, est supérieure à +2 DS dans environ 87 % des cas.

La taille adulte finale est supérieure à +2 DS chez 91 % des personnes rapportées mais elle est très variable.

Le SW est donc caractérisé par un excès de croissance harmonieux (PC augmenté) sans disproportion corporelle, sans accélération de la vitesse de croissance (à la différence des grandes tailles d'origine endocrinienne : acromégalie, hyperthyroïdie ...). Le bilan endocrinien est normal, l'âge osseux est avancé, selon la méthode de Greulich et Pyle ou bone expert, avec souvent une dissociation entre les os du carpe et du métacarpe. Ainsi les méthodes de prédiction de taille avec l'âge osseux (type Bailey et Pineau) ne sont pas applicables au SW.

L'association de cette grande taille aux troubles du neurodéveloppement et aux particularités morphologiques oriente vers une origine génétique.

Malgré l'avance d'âge osseux, la puberté semble survenir à un âge normal.

Approche diagnostique d'un excès de croissance

- Calcul de la taille cible (ou taille génétique) à partir de la taille des parents afin d'établir le couloir génétique de croissance de l'enfant (dans le syndrome de Weaver, la taille est située à +1,5 DS du couloir attendu).
- Biologie minimale afin d'éliminer une cause endocrinienne comprenant TSH, T4L, IGF-1, IGFBP3, avec FSH, LH, estradiol et testostérone si signe pubertaire clinique, et androgènes surrénaliens (delta 4 androstenedione, 17 OH-Progesterone, testostérone, sulfate de DHA) si pillosité pubienne ou signes d'hyperandrogénie clinique.
- Radiographie de la main et du poignet gauche de face pour déterminer l'âge osseux.

L'excès de croissance chez ces patients atteints de SW est caractérisé par :

- une taille cible située en moyenne à +1.5DS du couloir attendu (calculé à partir de la taille des parents)
- un bilan endocrinien normal (au minimum TSH, T4L, IGF-1, IGFBP3, ajouter FSH, LH, estradiol et testostérone si signe pubertaire clinique et androgènes surrénaliens (delta 4 androstenedione, 17 OH-Progesterone, testostérone, sulfate de DHA) si pillosité pubienne ou signes d'hyperandrogénie clinique)
- une avance d'âge osseuse (déterminer à partir d'une radiographie de la main et du poignet gauche de face)

L'excès de croissance chez ces patients atteints de SW est caractérisé par :

- une taille cible située en moyenne à +1.5DS du couloir attendu (calculée à partir de la taille des parents)
- un bilan endocrinien normal,
- une avance d'âge osseux

3.4.2 Retard de développement / Trouble du Développement Intellectuel (TDI).

Le syndrome de Weaver est associé à une efficacité intellectuelle très variable, qui peut aller du retard de développement global important avec TDI sévère, à un développement normal. Un retard de langage est classique. Parmi les troubles neurodéveloppementaux classiquement associés au syndrome de Weaver, on note également des anomalies du tonus et des troubles de la coordination motrice.

Dix-pour-cent des patients présentent une efficacité intellectuelle préservée.

Environ 50% des individus atteints ont un TDI léger, compatible avec une scolarité en milieu ordinaire grâce à la mise en place d'aménagements (soutien, AESH, aménagements de l'environnement scolaire par exemple).

Environ 20% des enfants nécessitent un soutien plus important, avec une scolarité adaptée et une autonomie plus limitée à l'âge adulte.

Rarement, le TDI est sévère et rend impossible l'accès à l'autonomie à l'âge adulte ce qui nécessite un accompagnement tout au long de la vie du patient.

Des troubles plus spécifiques, comme un trouble du spectre autistique ou un syndrome anxieux ne sont pas classiquement décrits dans le syndrome de Weaver.

3.4.3 Troubles neurologiques

L'hypotonie est un signe classiquement présent chez le nouveau-né atteint. Elle est en général axiale ou généralisée. Une hypotonie axiale peut être associée à une hypertonie périphérique, une spasticité des membres et des réflexes ostéotendineux vifs. Si cette hypotonie est en général d'évolution favorable après les premières années, elle peut impacter significativement les premières étapes du développement moteur de l'enfant.

Les données de la littérature sont pour le moment insuffisantes pour confirmer l'association d'anomalies cérébrales spécifiques au syndrome de Weaver. Chez plusieurs patients atteints, une polymicrogyrie, une leucomalacie périventriculaire, des anomalies du cervelet ou une ventriculomégalie sans hypertension intracrânienne ont été décrites. Il n'est pas possible d'établir un lien pronostique entre les manifestations cérébrales observées et le phénotype neurodéveloppemental du patient

Une épilepsie peut également être observée mais reste rare. Elle n'est pas nécessairement associée à des anomalies cérébrales. Elle peut se présenter sous forme d'absences, ou de crises tonico-cloniques, en contexte fébrile ou non. En cas de doute sur une symptomatologie épileptique (perte de contact, modifications brutales de l'humeur ou du niveau d'éveil et de conscience, mouvements des membres ou oculaires anormaux, fatigue brutale etc...), il est recommandé de réaliser un électroencéphalogramme.

La prise en charge précoce d'une épilepsie participe à l'amélioration du développement de l'enfant. Il n'existe pas de spécificité en termes d'efficacité des différents traitements anti-épileptiques pour les patients atteints d'un syndrome de Weaver. La conduite du traitement se fait selon les recommandations classiques de prise en charge de l'épilepsie.

3.4.4 Particularités morphologiques

La morphologie du visage est reconnaissable par des médecins expérimentés chez près de la moitié des patients atteints du syndrome de Weaver. Celle-ci est plus facilement remarquable les 1ères années de vie. Il convient parfois de récupérer des photos de la petite enfance pour retrouver ces particularités morphologiques qui peuvent être discrètes et non spécifiques.

Les signes morphologiques associent classiquement un hypertélorisme, de grandes oreilles charnues, un rétrognatisme avec menton long et proéminent marqué par un sillon ou une fossette. Il est décrit chez certains patients un front large, un visage rond, des fentes palpébrales étroites parfois orientées vers le bas et un philtrum long et marqué.

Plus rarement, des médecins rapportent parfois d'autres éléments morphologiques non récurrents (un micrognatisme, une implantation basse de cheveux, des cheveux épais, un cou court, des lèvres charnues, une énoptalmie ou exoptalmie, un épicanthus, un synophris, une macrostomie, un palais ogival...).

3.4.5 Troubles musculo-squelettiques

En dehors de l'avance de maturation osseuse et staturopondérale observée dès la période prénatale, il peut exister des déformations des doigts à type de camptodactylie (44% des cas dans la littérature) et une scoliose (22% des cas dans la littérature). Plus rarement, des pieds bots varus équins (PBVE) et des déformations des doigts en boutonnière chez l'adulte.

Radiologiquement, il est observé une avance d'âge osseux en particulier sur le carpe, et des métaphyses larges en particulier aux extrémités inférieures fémorale et ulnaire. Le col fémoral peut être un peu trapu et valgus.

- Membres supérieurs :

La camptodactylie peut toucher les doigts et/ou les orteils. Chez l'adulte, la déformation peut aller jusqu'à la déformation des doigts en boutonnière associant une hyperflexion de l'interphalangienne proximale et une hyperextension de l'interphalangienne distale. La déformation est modérée et non associée à une perte de fonction. De la kinésithérapie et la réalisation d'orthèse afin de limiter l'aggravation et l'enraidissement pourront être mises en place. Cette prise en charge n'est pas spécifique au SW. Une prise en charge chirurgicale peut être proposée en cas de gêne fonctionnelle importante (ce qui est rarement le cas) ou de difficultés de chaussage. Des aides techniques pourront également être proposées après évaluation par un ergothérapeute.

- Malformations dorsales et thoraciques :

La scoliose est variable, allant d'une simple surveillance sans traitement dans les formes les plus modérées, à une prise en charge chirurgicale dans les formes les plus sévères, après échec du traitement orthopédique par corset. La prise en charge de la scoliose ne présente pas de spécificité, et sera traitée selon les mêmes modalités que celles qui ne sont pas associées au Syndrome de Weaver (SW). L'examen du rachis devra être réalisé à chaque consultation de suivi. Une radiographie du rachis en entier de face et de profil (de préférence debout, à défaut en position assise ou couchée) devra être réalisée en cas de signe d'appel (asymétrie des plis de taille, asymétrie des épaules, et surtout gibbosité dépistée lors de l'antéflexion du rachis). Des antécédents familiaux de scoliose, indépendamment d'une association au SW, doivent conduire à une vigilance accrue. Le suivi d'une scoliose avérée sera assuré par un orthopédiste pédiatre et/ou un médecin de rééducation fonctionnelle (MPR), habilités à prescrire un corset si la scoliose doit être traitée (supérieure à 15°). Les radiographies seront réalisées si possible sur EOS® afin de limiter l'irradiation des patients. La kinésithérapie est fréquemment prescrite en cas de scoliose pour travailler le tonus (en particulier si hypotonie), la posture, étirer les ischio-jambiers, et travailler la capacité ventilatoire en cas de scoliose sévère (risque d'insuffisance respiratoire restrictive). Les massages pourront également aider le patient en cas de douleurs en rapport avec des tensions musculaires, qui peuvent être engendrées par la déformation scoliothique.

Des déformations thoraciques à type de pectus excavatum ou carinatum sont également décrites. Leur prise en charge est purement esthétique. Une correction du pectus carinatum par corset pourra être proposée si une scoliose est associée.

- Dans la littérature :

Plusieurs cas d'instabilité cervicale ayant entraîné des compressions médullaires ont été rapportés. Une subluxation antérieure de C2 sur C3 en flexion a été associée à un syndrome

pyramidal nécessitant une arthrodèse postérieure (Muhonen), tandis que dans d'autres cas, un traitement initial par collier cervical a dû être remplacé par une arthrodèse C1-C3 en raison de l'apparition d'un impingement et d'une sténose du canal cervical (Menezes). Des anomalies vertébrales familiales, incluant subluxations, hypoplasies des corps vertébraux et canal cervical étroit, ont été observées sans atteinte neurologique (Kelly). Enfin, des spondylolyses multi-étagées ont été à l'origine d'une myélopathie cervicale avec aggravation progressive des symptômes moteurs et sphinctériens, le diagnostic ayant été initialement retardé (Yao).

Il est donc recommandé de surveiller l'examen clinique neurologique (hypertonie, anomalies des réflexes et apparition d'un Babinski) et de faire des radiographies du rachis de profil en flexion et en extension et/ou une IRM de la charnière craniocervicale et du rachis cervical en cas de doute sur une instabilité cervicale. L'IRM précisera également les lésions éventuellement associées des tissus mous et les lésions ligamentaires. Le scanner pourra préciser les rapports anatomiques et être demandé par le chirurgien pour guider un geste chirurgical.

- Membres inférieurs :

Le PBVE peut être uni ou bilatéral, simple ou fixé, nécessitant alors une prise en charge plus complexe. Là encore, la prise en charge sera la même que pour les PBVE qui ne sont pas associés au SW.

Des pieds plats sont également décrits chez certains patients. Des orthèses plantaires peuvent être proposées en cas de douleurs, mais ne sont pas systématiques. L'orthèse plantaire ne modifiera pas la forme du pied, mais peut apporter un certain confort chez les patients douloureux.

Il a été décrit également des ongles fins et enfoncés et des pouces larges.

Un article relate le cas d'une enfant atteinte du syndrome de Weaver et d'une luxation congénitale bilatérale de hanche associée à une hypoplasie congénitale du talus responsable d'une luxation subtaliennne unilatérale de la cheville.

Chez les patients atteints d'une hypertonie périphérique et de contractures, des luxations de hanche (dites « neurologiques ») sont possibles. Une radiographie de bassin sera réalisée en cas de modification de la mobilité des hanches ou de douleurs. L'enfant sera alors référé à l'orthopédiste pour la prise en charge. Afin de limiter ce risque chez les patients présentant une hypertonie, il est important de mettre en place de la kinésithérapie. L'hypertonie périphérique pourra être responsable de contractures avec déformation et limitation articulaire des grosses articulations (genoux, chevilles et coudes). La

kinésithérapie sera là aussi essentielle dans la prise en charge du patient. Une prise en charge spécifique (orthèse, injections de toxines botuliques, chirurgie) sera évaluée par le MPR et/ou l'orthopédiste.

Une laxité ligamentaire est parfois décrite, mais la prévalence est inconnue. Elle peut être associée (mais cela n'est pas systématique) à des douleurs musculosquelettiques, qui seront traitées par kinésithérapie. L'hypermobilité articulaire peut expliquer, en partie, quand elle est présente, un retard d'acquisition de la marche et des difficultés de coordination ou de proprioception. Une évaluation en psychomotricité et une rééducation adaptée peuvent aider les patients. En cas de douleurs persistantes, une prise en charge en structures spécifiques de prise en charge de la douleur chronique (Centre d'Evaluation et de Traitement de la douleur ou consultation douleurs chroniques) peut être proposée afin de mettre en place des techniques spécifiques de prise en charge de la douleur, médicamenteuses ou non.

- Anomalies du tissu conjonctif :

Des anomalies du tissu conjonctif sont également décrites, avec une peau douce, molle, lâche (52% des cas dans la littérature), et des hernies ombilicales plus fréquentes qu'en population générale (52% des cas). Ces éléments ne doivent pas faire évoquer d'autres pathologies du tissu conjonctif (type syndrome d'Ehlers Danlos).

3.4.6 Troubles sensoriels

- **Anomalies ORL**

- Fentes labiales / Palatines / Vélo-palatines

Des fentes labiales, palatines ou vélopalatines ont été décrites chez trois patients. Leur prise en charge est chirurgicale et dépend du type de fente. Par la suite l'enfant doit disposer d'un suivi ORL et orthodontique.

Un patient présentant une lèvre bifide associée à une agénésie de 2 dents a été rapportée.

- Surdité

Une atteinte auditive a été rapportée chez trois patients. Il est indispensable de réaliser précocement un bilan auditif de dépistage car un problème auditif non pris en charge peut entraîner un retard de développement, notamment un retard d'acquisition du langage et des troubles du comportement.

La prise en charge est alors assurée par le service d'ORL. Elle ne présente pas de spécificité liée au syndrome.

- Autres :

Des pleurs rauques et de faible intensité ont pu être constatés chez quelques nourrissons présentant un syndrome de Weaver

- **Anomalies ophtalmologiques**

Des atteintes ophtalmologiques sont observées chez environ 9% des patients. Les principales atteintes décrites sont des strabismes et des troubles de la réfraction (hypermétropie, myopie) dont certains peuvent être sévères.

Les examens recommandés pour la population générale doivent être réalisés :

- à la première semaine de vie (en général à la maternité par le pédiatre)
- à 4 mois (fixation et poursuite oculaire)
- de 9 à 15 mois (recherche d'amblyopie)
- après 2 ans et demi (mesure de l'acuité visuelle)
- à 6 ans (mesure de l'acuité visuelle et test de vision des couleurs)

Un examen spécialisé rapide est recommandé en cas de signe d'appel tel que le strabisme.

3.4.7 Malformations d'organes

- **Atteintes digestives**

Une hernie ombilicale a été observée chez 50% des patients (30/60) dont certaines ont nécessité une prise en charge chirurgicale. Un patient ayant présenté une hernie ombilicale et une hernie inguinale a été rapporté dans la littérature.

Une hépatosplénomégalie a été décrite chez un patient.

Par ailleurs, il n'est pas décrit de malformation digestive.

- **Génital et réno-urinaire**

Des hydrocèles ont pu être observées chez 3 patients et une cryptorchidie chez 2 patients. Les atteintes rénales ont été rapportées chez 4 patients et ne sont pas spécifiques (néphromégalie, rein en fer à cheval, hydronéphrose). Il n'y a pas d'atteinte urinaire décrite à ce jour. Nous recommandons une échographie abdomino-pelvienne et urinaire à titre systématique au moment du diagnostic. En cas d'anomalie lors de ce bilan, la prise en charge n'est pas spécifique du syndrome et est du domaine des services spécialisés.

- **Malformations cardiaques**

Des malformations cardiaques congénitales sont constatées chez environ 10% des patients et ne sont généralement pas complexes. Ainsi, des communications interventriculaires (CIV), des insuffisances mitrales et un canal artériel persistant ont été observés.

Une échographie cardiaque est recommandée au moment du diagnostic. Une surveillance cardiologique sera mise en place si une anomalie est retrouvée lors du premier bilan.

Le suivi des cardiopathies congénitales et les indications chirurgicales sont du domaine des services spécialisés, ils ne sont pas spécifiques au syndrome.

3.4.8 Risque tumoral

La survenue de tumeur a été rapportée chez huit patients pour lesquels un variant pathogène ou probablement pathogène du gène *EZH2* a été identifié (9%, n= 8/86).

Il s'agit le plus souvent de neuroblastomes (6%, n = 5/86), c'est-à-dire de tumeurs qui se développent à partir des cellules nerveuses immatures appelées « neuroblastes » appartenant au système nerveux autonome sympathique. La localisation abdominale est la plus fréquente, soit au niveau de la glande surrénale, soit à côté de la colonne vertébrale, ou près des vaisseaux.

Plus rarement, il s'agit d'hémopathies malignes (3%, n = 3/86) dont un cas de leucémie aiguë myéloïde, un cas de leucémie aiguë lymphoblastique et un cas de leucémie/lymphome lymphoblastique à précurseurs des cellules B.

Ces données, ainsi que celles des patients présentant d'autres syndromes avec excès de croissance (syndrome Sotos, syndrome Malan,...), suggèrent un risque relatif accru de développement tumoral à l'âge pédiatrique (cancers de l'enfant ou de l'adolescent).

3.5 Aspects moléculaires et corrélations phénotype/génotype

Le syndrome de Weaver est associé à des variations pathogènes (P) ou probablement pathogènes (*Likely Pathogenic* : LP) à l'état hétérozygote du gène *EZH2* (*Enhancer of Zeste homologue 2*) qui code une protéine homonyme faisant partie du *polycomb repressive complex 2* (PRC2). Ce complexe joue un rôle crucial dans la méthylation de l'ADN et la répression transcriptionnelle (modifications épigénétiques de l'ADN). La protéine EZH2, en tant que composant catalytique de PRC2, facilite la méthylation spécifique de l'histone H3 au niveau de la lysine 27 (H3-K27).

Moins de 100 variations P ou LP ont été rapportées dans la littérature à ce jour. Ce sont majoritairement des variations faux-sens réparties sur l'ensemble du gène avec un enrichissement au niveau du domaine SET. Quelques variations tronquantes situées dans le dernier exon ont également été décrites. Il n'a pas été mis en évidence de corrélation entre la présence ou la sévérité des signes cliniques et le type de variation présentée.

La variation est soit de survenue *de novo* en l'absence de symptomatologie chez un parent, soit héritée d'un parent atteint.

Parfois, une variation de signification inconnue peut être mise en évidence. Dans cette situation, la ségrégation familiale et l'évolution des connaissances permet, dans la majorité des cas, de reclasser la variation et de confirmer ou d'infirmer le diagnostic.

3.6 Diagnostics différentiels

Lorsque le diagnostic est évoqué, le test génétique confirme ou infirme le diagnostic. En cas de test génétique négatif (absence de variant probablement pathogène ou pathogène du

gène *EZH2*) alors que le tableau clinique est évocateur, une réévaluation clinique est nécessaire afin de poursuivre les investigations génétiques étiologiques. Dans ces situations, les diagnostics différentiels du SW doivent être discutés, comme les syndromes avec macrosomie, comme par exemple :

Le diagnostic différentiel du syndrome de Weaver vise à écarter les autres syndromes avec macrosomie.

En cas d'origine génétique, la macrosomie peut constituer un critère majeur, comme dans les syndromes suivants :

- **Syndrome de Wiedemann-Beckwith**, qui peut associer également macroglossie, omphalocèle ou hernie ombilicale, hémi-hypertrophie, viscéromégalie, encoches des oreilles, dysplasie placentaire, angiomes en flammèche. Le risque d'hypoglycémie néonatale est important. Des anomalies cardiaques (cardiomyopathies) ou rénales peuvent être notées. Ce syndrome est lié à des anomalies génétiques ou épigénétiques de la région 11p15 qui donnent un risque plus ou moins important suivant le mécanisme, de développement de tumeur embryonnaire (en particulier de néphroblastome).
- **Syndrome de Simpson-Golabi-Behmel** pouvant associer faciès grossier, dysmorphie faciale, macroglossie, organomégalie, dysplasie rénale, hernie diaphragmatique, mamelons surnuméraires, malformations cardiaques, digestives, squelettiques, cérébrales, et anomalies des extrémités (mains courtes et larges, metatarsus varus, hypoplasie des ongles, polydactylie). Ce syndrome est lié à des variants pathogènes du gène *GPC3*
- **Syndrome de Perlman**, dans lequel on peut également retrouver en prénatal un hydramnios, et en postnatal des particularités morphologiques faciales (cheveux dressés sur la partie antérieure du cuir chevelu, une racine du nez plate, un aspect hypotonique du visage avec bouche ouverte, une lèvre supérieure proéminente et une légère micrognathie), une agénésie du corps calleux, des hémangiomes des plexus choroïdes, une fente palatine, une dextroposition du coeur, une interruption de l'arc aortique, une hernie diaphragmatique, une splanchnomégalie, une hyperplasie thymique, une hypoplasie musculaire abdominale, une atrésie iliaque distale et une cryptorchidie. L'hyperinsulinisme est un élément majeur du syndrome, ainsi que le risque de développer un néphroblastome. Ce syndrome est lié à des variants pathogènes bialléliques du gène *DIS3L2*
- **Syndrome de Sotos**, pour lequel les patients présentent aussi une macrocéphalie disproportionnée par rapport à la taille, un visage étroit et long, des fentes palpébrales orientées en bas et en dehors, un hypertélorisme, un front proéminent, des cheveux clairsemés, un palais ogival et un menton pointu. Le syndrome de Sotos est associé à un retard de développement psychomoteur, une hypotonie néonatale, des difficultés à s'alimenter. Il est rapporté un TDI léger à modéré, ainsi que des troubles du comportement. On note ensuite une avance d'âge osseux, une scoliose, un prognathisme, une éruption dentaire précoce, de grandes mains et de grands pieds. Des crises convulsives et des anomalies visibles à l'encéphalogramme sont

fréquentes. Ce syndrome est très majoritairement lié à des variants pathogènes ou des microdélétions du gène *NSD1*.

- **Syndrome de Malan** : Il s'agit d'un syndrome avec croissance excessive post-natale (pendant la petite enfance et l'enfance), qui s'atténue avec l'âge. Elle peut associer un retard de développement, un TDI modéré à sévère et un comportement inhabituel (anxiété, sensibilité au bruit, comportement hétéro ou auto-agressif). Les particularités morphologiques faciales comportent une macrocéphalie, un visage long et triangulaire, un front proéminent, une racine du nez plate, une énoptalmie, des fentes palpébrales orientées en bas et en dehors, un nez court et des narines antéversées, une petite bouche et une lèvre inférieure éversée, ainsi qu'un prognathisme. On peut retrouver une scoliose et un pectus excavatum, ainsi que de longues mains. Les problèmes ophtalmologiques et l'épilepsie sont fréquents. Des malformations cérébrales peuvent être présentes (ventriculomégalie, hypoplasie du corps calleux). Des variants pathogènes du gène *NFIX* ou des microdélétions de 19p13 emportant ce gène sont à l'origine du syndrome.
- **Syndrome de Tatton-Brown-Rahman** qui associe une croissance postnatale excessive, un TDI léger à modéré, des troubles du comportement et des particularités morphologiques faciales : visage rond, sourcils épais horizontaux implantés bas, des fentes palpébrales étroites et des incisives centrales supérieures proéminentes. On retrouve fréquemment une hypermobilité articulaire, une hypotonie et une scoliose. Ce syndrome est lié à des variants pathogènes du gène *DNMT3A*.
- **Syndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba** dans lequel on peut retrouver une macrocéphalie, une thyroïdite de Hashimoto, une lipomatose, des malformations vasculaires et des anomalies des organes génitaux externes (lentiginose). Un retard de développement et une polypose gastro-intestinale hamartomateuse sont parfois présents. Ce syndrome est lié à des variants pathogènes de *PTEN*.

La macrosomie peut néanmoins être d'origine non génétique, en prénatal notamment, en cas de diabète gestationnel, d'obésité maternelle ou d'une importante prise de poids durant la grossesse.

Dans certaines pathologies, la macrosomie est inconstante et peut constituer un critère mineur, comme par exemple dans les RASopathies (syndrome de Noonan, Cardio-Facio-Cutané ou Costello), syndrome de Pallister Killian (isochromosome 12p surnuméraire), syndrome de Phelan-McDermid (monosomie 22q13) et plus rarement la trisomie 8 en mosaïque.

3.7 Bilan initial et évaluation des comorbidités

Un bilan initial est effectué pour rechercher les manifestations et les complications associées au syndrome afin de guider la prise en charge. Ce bilan peut être variable en fonction de l'âge au diagnostic (Cf tableau de synthèse du bilan initial et de suivi).

L'espérance de vie ne semble pas diminuée chez les patients atteints du syndrome de Weaver, excepté en cas d'atteinte oncohématologique.

3.8 Annonce du diagnostic et information au patient

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

- Il n'existe pas actuellement de consensus sur la présence du psychologue lors d'une annonce diagnostique. La présence du psychologue a cependant un intérêt, et est fortement recommandée. Il se présente aux patients, transmet ses coordonnées, propose une consultation systématiquement et explique sa disponibilité. Le psychologue souligne également l'accompagnement de l'équipe auprès des patients, sur la durée.

Il est nécessaire d'être vigilant sur le nombre de professionnels présents lors de l'annonce. Cela peut être impressionnant si les professionnels sont nombreux, en particulier en comparaison au patient et à sa famille.

L'annonce du diagnostic prénatal comprend :

- L'explication des principales caractéristiques de la maladie
- Les possibilités de prise en charge et de suivi en postnatal
- La possibilité de prendre un avis complémentaire de(s) médecin(s) spécialiste(s) qui serait(ent) amené(s) à prendre en charge le patient
- Le mode de transmission et le conseil génétique
- L'information sur l'éventuelle possibilité d'interruption médicale de grossesse après discussion avec la commission du Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal – CPDPN, à la demande du couple
- L'information sur l'existence d'associations de patients en fonction de la situation et de la demande du couple (communication des coordonnées)

L'annonce du diagnostic en postnatal comprend :

- L'explication des principales caractéristiques de la maladie
- Le mode de transmission et le conseil génétique
- La planification de la prise en charge et de suivi
- Le dépistage des complications éventuelles
- Le point sur la situation sociale : protocole de soin pour la prise en charge et démarches auprès de la MDPH
- L'information sur l'existence d'associations de patients en fonction de la situation et de la demande du patient et de sa famille (communication des coordonnées)

En contexte pré ou postnatal, les caractéristiques de cette annonce doivent être réfléchies en amont par les différents intervenants. Il est nécessaire qu'un créneau horaire suffisant soit prévu et dédié à l'annonce.

Le lieu de l'annonce fait également partie de la réflexion, effectivement, il participe au cadre et à l'accueil du patient et de sa famille. Il est nécessaire de rencontrer les patients dans un espace clos, l'espace doit aussi être intime, propice à l'échange.

L'organisation d'une consultation quelques semaines après le diagnostic peut s'avérer très utile pour reprendre avec la famille les informations de la première consultation, souvent difficiles à assimiler compte tenu du choc de l'annonce, ainsi que pour leur présenter l'équipe pluridisciplinaire de suivi, dont l'assistante sociale.

Il n'existe pas de consensus sur l'âge auquel annoncer à l'enfant sa maladie. Cela se fait au cas par cas, en fonction de la maturité de l'enfant et de sa demande. Il est nécessaire d'avoir en tête que beaucoup d'éléments font déjà offices d'annonce pour l'enfant dans sa vie quotidienne. Il n'y a donc pas de réponse univoque à fournir aux parents lorsqu'ils se questionnent sur l'âge le plus adapté pour parler de la maladie à l'enfant.

Un soutien psychologique pourra être proposé aux parents et à la fratrie. L'accompagnement proposé n'est pas le même si l'annonce a été faite en pré ou postnatal. En période prénatale, un accompagnement psychologique spécialisé en périnatalité est proposé. Celui-ci permet aux parents qui le souhaitent d'être accompagnés dans leur parentalité face à cette annonce. Il peut tout à fait être couplé à un suivi psychologique par un psychologue spécialisé en génétique afin d'accueillir la souffrance des parents face à l'annonce de ce diagnostic spécifiquement. Les deux peuvent aussi être proposés et le patient peut alors choisir vers quel professionnel il souhaite se tourner.

En période postnatale, un accompagnement psychologique spécialisé en périnatalité peut être proposé à court terme après l'accouchement. Le professionnel peut ensuite passer le relai du suivi en institution (Centre Médico Psychologique) ou en libéral pour les parents comme pour l'enfant, s'ils le souhaitent. Tout comme en période prénatale, le psychologue spécialisé en génétique se montre disponible pour recevoir les parents, l'enfant, et la fratrie, peu importe leur âge ou depuis quand le diagnostic a été annoncé.

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

Si l'annonce du diagnostic n'a pas été réalisée par un généticien, il est fortement recommandé de réaliser une consultation de génétique (cf chapitre 3.8 conseil génétique).

3.9 Conseil génétique et diagnostic prénatal

La consultation de génétique est indispensable, elle a pour but d'informer le patient et/ou ses parents :

- Du mode de transmission de la maladie,
- De la possibilité d'avoir recours à un diagnostic prénatal (DPN) ou au diagnostic pré-implantatoire (DPI)
- Et de l'obligation légale de transmettre l'information à la parentèle (loi de bioéthique 2013, Décret 2013-527 du 20/6/2013).

Il s'agit d'une maladie génétique autosomique dominante, il suffit d'avoir un seul exemplaire du gène atteint pour exprimer la maladie avec un risque de 50% de transmission à la descendance. Les variations P ou LP d'*EZH2* sont *de novo* (origine accidentelle) dans 70 % des cas renseignés dans la littérature et héritées dans 30 % des cas. On observe une variabilité phénotypique inter et intra-familiale, avec un symptôme généralement constant : la grande taille. La pénétrance semble donc proche de 100 % avec une expressivité variable rendant le diagnostic parfois difficile.

Une enquête familiale est recommandée après identification d'une personne malade. Celle-ci permet de déterminer le caractère hérité ou non de la variation génétique et d'adapter l'information à la parentèle. Dans les formes héritées, le risque de transmission est de 50 % à chaque grossesse quel que soit le sexe de l'enfant à naître. Dans les formes sporadiques, le risque de récurrence pour le couple est de l'ordre de 1 % en raison du risque de mosaïque germinale.

Lorsqu'une anomalie génétique identifiée chez un individu est de signification inconnue ou incertaine, les difficultés d'interprétation du résultat génétique doivent être exposées à l'individu ou à son/ses tuteurs légaux.

Pour les parents d'un enfant porteur d'un SW survenu *de novo*, une démarche de DPN peut être proposée. Pour les individus porteurs d'un SW, un DPN, et/ou un DPI peut être discuté. Les modalités de ces prises en charge seront expliquées lors de la consultation de génétique. Toute demande de DPN / DPI / DPNI est soumise au Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic PréNatal (CPDPN) ou de diagnostic préimplantatoire (CPDPI) pour discuter de sa recevabilité.

Le DPN consiste à évaluer le statut génétique du fœtus. En cas de fœtus atteint, le couple peut formuler une demande d'interruption médicale de grossesse (IMG) s'il le souhaite. L'analyse fœtale est réalisée à partir d'un prélèvement de villosités choriales (chorioncentèse ou biopsie de trophoblaste), réalisable entre 12 et 14 semaines d'aménorrhée, ou d'une amniocentèse réalisable à partir de 15 semaines d'aménorrhée. Ces deux gestes invasifs, même conduits dans des conditions de compétence et de sécurité maximales, comportent un risque de fausse couche estimé à 0,5%.

Le DPI consiste à évaluer le statut génétique des embryons après fécondation in-vitro pour conserver uniquement les embryons sains. Le DPI pourra être pris en charge sous réserve de conditions techniques satisfaisantes (résultats du bilan de médecine de la reproduction, informativité des marqueurs pour le diagnostic moléculaire indirect). Le couple pourra être adressé par le généticien clinicien ou le conseiller en génétique dans l'un des centres de DPI pour évaluation de sa faisabilité.

Le DPNI d'Exclusion est possible dans les cas où la mutation survient *de novo* chez le cas index ou que le variant est hérité du père.

Le don de gamètes peut être une autre alternative au DPN et au DPI pour les couples qui souhaitent ne pas transmettre la maladie, sans avoir recours à une IMG ou à une sélection d'embryons.

La restitution du résultat génétique s'accompagne d'une préconisation sur l'obligation d'informer les membres de leur famille, ce d'autant plus s'il existe un impact pour eux. En cas de refus des individus de transmettre l'information eux mêmes, ils peuvent demander au médecin de contacter les membres de la famille afin de les informer de l'existence d'une atteinte génétique familiale et de la possibilité d'un conseil génétique au plus près de chez eux.

Le ou la psychologue du service se montre également disponible pour recevoir en consultation psychologique d'autres membres de la famille qui souhaiteraient un espace de parole pour échanger sur la situation. Ils peuvent être reçus, même s'ils n'ont pas encore réalisé de consultation de génétique car les délais de consultation en génétique peuvent être conséquents.

4 Prise en charge thérapeutique

4.1 Objectifs

- Dépister et prendre en charge les complications médicales.
- Assurer et coordonner une prise en charge précoce et spécialisée, médicale, paramédicale et rééducative.
- Assurer une éducation thérapeutique.
- Assurer un accompagnement global du patient et de sa famille.

4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Pendant l'enfance :

- Généticien clinicien
- Pédiatre
- Médecin traitant
- Neuropédiatre

- Pédopsychiatre
- Endocrinologue pédiatrique
- Chirurgien pédiatre
- Dentiste/chirurgien dentiste
- Ophtalmologue
- ORL
- Cardiologue
- Orthopédiste
- Rhumatologue pédiatre
- Onco-pédiatre
- Médecin de rééducation fonctionnelle
- Radiologue
- Généticien moléculaire – Biologiste
- Kinésithérapeute
- Psychomotricien
- Orthophoniste
- Psychologue/Neuro-psychologue (l'un ne se substituant pas à l'autre)
- Ergothérapeute
- Educateur spécialisé
- Assitant(e) Social(e)

A l'âge adulte :

- Généticien clinicien
- Généraliste/Médecin Traitant
- Ophtalmologue
- ORL
- Dentiste
- Neurologue
- Psychiatre
- Médecin de rééducation fonctionnelle
- Orthopédiste
- Cardiologue
- Kinésithérapeute
- Orthophoniste
- Ergothérapeute
- Psychomotricien
- Psychologue/Neuro-psychologue (l'un ne se substituant pas à l'autre)
- Educateurs
- Conseiller en génétique
- Assistant(e) Social(e)

4.3 Introduction

Il n'existe pas de traitement spécifique ou curatif du SW. La prise en charge est à adapter à la symptomatologie du patient.

4.4 Croissance et avance staturale

Il n'existe pas de recommandation consensuelle sur le traitement de l'avance staturale en l'absence de cause endocrinienne.

L'administration d'Estrogène à forte dose chez un patient a été rapportée dans une publication en 2002. Cependant ce traitement est maintenant très controversé dans le doute d'un risque tumoral accru notamment de mélanomes et de cancer du sein mais aussi d'un risque d'altération de la fertilité chez ces adolescentes traitées.

L'épiphysiodèse bilatérale percutanée utilisée pour les grandes tailles constitutionnelles permettrait une réduction de taille de 4 à 6 cm par rapport à la taille prédite mais n'a jamais été rapportée dans un contexte de syndrome de Weaver.

Un soutien psychologique peut être proposé en fonction de la tolérance psychologique de cette grande taille.

4.5 Développement cognitif, comportement, troubles neurologiques

Une surveillance régulière des étapes du développement psychomoteur de l'enfant permet le dépistage précoce d'un éventuel trouble du neurodéveloppement. Une rééducation et un accompagnement adaptés des troubles cognitifs et moteurs sont essentiels pour assurer à l'enfant les meilleures chances d'acquérir au plus vite une autonomie et une meilleure compensation de ses troubles. Les manifestations neurodéveloppementales du syndrome de Weaver sont variables et l'exploration d'un trouble du neurodéveloppement doit être holistique, pour pouvoir poser un diagnostic catégoriel et fonctionnel précis et ainsi proposer une prise en charge spécifiquement adaptée au patient. Le suivi de l'enfant par un pédiatre, un neuropédiatre, ou un médecin spécialisé dans les troubles du neurodéveloppement est recommandé précocément. Le recours à un centre de référence (CRTLA, CRA, CRMR) doit être pensé dès la pose du diagnostic de syndrome de Weaver.

En cas de décalage dans les acquisitions psychomotrices ou langagières, l'enfant devra être référé à une structure ou une plateforme dédiée (CAMSP, PCO, CMPP, CMP) afin de bénéficier d'un suivi précoce et pluridisciplinaire adapté. Une prise en charge en psychomotricité pourra être nécessaire dans les premières années de vie pour soutenir les acquisitions motrices globales, comme la station assise, la marche, ou la motricité fine, la préhension, et la coordination, ainsi que l'autonomie dans les gestes du quotidien. Le suivi psychomoteur précoce de l'enfant hypotonique peut mener à l'acquisition d'une station assise ou d'une marche libérée plus stables et plus précoces, ouvrant à l'enfant de nouvelles stimulations essentielles à son neurodéveloppement. La prise en charge orthophonique pourra se justifier en cas de retard d'acquisition du langage oral ou écrit, de difficultés logicomathématiques par exemple, mais aussi en cas de bavage ou de difficultés liées au développement de la sphère orale (macroglossie). L'ergothérapeute sera une ressource précieuse pour travailler avec l'enfant plus âgé en difficulté dans l'acquisition d'une

autonomie dans son environnement, ou nécessitant des adaptations matérielles. En cas de difficultés dans le diagnostic catégoriel ou fonctionnel, le recours à un neuropsychologue peut être justifié. Les suivis psychologiques et infirmiers peuvent être nécessaires pour soutenir le développement relationnel, psychique et comportemental de l'enfant.

Il n'existe pas de spécificité en termes d'efficacité des différents traitements anti-épileptiques pour les patients atteints d'un syndrome de Weaver. La conduite du traitement se fait selon les recommandations de prise en charge classiques de l'épilepsie.

4.6 Problèmes orthopédiques

La prise en charge de ces différentes déformations ou troubles musculosquelettiques n'est pas spécifique au SW.

Déformation des doigts :

- Camptodactylie : prise en charge classique de ce type de déformation (pas de prise en charge particulière pour le SW), c'est-à-dire kinésithérapie et réalisation d'orthèse afin de limiter l'aggravation et l'enraidissement. En cas de gêne fonctionnelle importante ou de difficultés de chaussage (rare), une prise en charge chirurgicale pourra être proposée et des aides techniques par les ergothérapeutes.
- Clinodactylie : prise en charge classique de ce type de déformation, avec surveillance simple. Une chirurgie pourra être proposée en cas de déformation s'aggravant, gênante sur le plan fonctionnel ou pour le chaussage.

Scoliose : pas de prise en charge spécifique au SW. La prise en charge sera réalisée de façon classique, par un orthopédiste pédiatre ou un MPR, avec la mise en place d'orthèse en cas de scoliose de plus de 15° et s'aggravant, voire une prise en charge chirurgicale en cas de déformation majeure. De la kinésithérapie pourra être associée en cas d'hypotonie, de douleurs, et afin de travailler la posture. De la kinésithérapie respiratoire pourra être adjointe en cas de scoliose thoracique importante avec risque de syndrome restrictif pulmonaire.

Pectus excavatum ou carinatum : prise en charge purement esthétique. Une correction du pectus carinatum par corset pourra être proposée si une scoliose est associée.

Pieds bots varus équins (PBVE) : prise en charge là encore classique de ce type de malformation est proposée.

Pieds plats : des orthèses plantaires sur mesures pourront être proposées en cas de douleurs, mais ne sont pas systématiques.

Dysplasie unguéale : prise en charge classique avec surtout une éducation des parents puis de l'enfant/adolescent quand il s'autonomise pour ne pas couper les ongles trop courts. Des soins locaux seront privilégiés en cas d'incarnation (en privilégiant une pousse de l'ongle,

et l'absence de coupe de l'ongle). Une plastie sera discutée dans certains cas, en lien avec un chirurgien plasticien ou un orthopédiste pédiatre habitué à ce type de prise en charge.

Hypertonie périphérique/contractures musculaires : kinésithérapie, parfois orthèses, injections de toxines botuliques intra-musculaire, parfois chirurgie après évaluation par un MPR et/ou un orthopédiste en cas de déformation articulaire, limitation et/ou luxation de hanche.

Laxité ligamentaire associée à des douleurs musculosquelettiques : kinésithérapie proprioceptive et posturale, renforcement musculaire, physiothérapie seront proposées. Parfois des vêtements compressifs à visée proprioceptive, comme dans les troubles du spectre de l'hypermobilité articulaire pourront être proposés.

Instabilité du rachis cervical : avis auprès d'une équipe habituée à prendre en charge ce type d'anomalies de la charnière craniocervicale, qui en fonction des centres peut être un orthopédiste ou un neurochirurgien. La mise en place d'un collier cervical limitant la flexion pourra parfois être suffisant, mais une fixation du rachis cervical pourra être recommandée en fonction des complications en lien avec la subluxation/ instabilité du rachis cervical (sténose du canal cervical, retentissement médullaire, impingement vertébral...)

4.7 Prise en charge des malformations d'organes

Des hernies ombilicales ont été décrites chez environ un tiers des patients. Une première évaluation auprès d'un médecin spécialiste est recommandée.

Leur traitement dépend de l'âge et des symptômes du patient. Une surveillance peut être recommandée chez les enfants dans un premier temps car l'évolution est souvent spontanément favorable avant l'âge de 5 ans. Une prise en charge chirurgicale peut être indiquée en cas de persistance après l'âge de 5 ans ou de signes de complication (hernie étranglée, douleur...). La prise en charge n'est pas spécifique de ce syndrome.

4.8 Risque tumoral et surveillance

L'ensemble des informations disponibles reste actuellement insuffisant pour pouvoir proposer des recommandations spécifiques de surveillance. Cependant, devant des symptômes et/ou signes cliniques évocateurs, le médecin doit facilement recourir à investigations paracliniques et adresser le patient à une consultation spécialisée d'oncohématologie.

- Par ailleurs, il n'existe pas de données sur l'effet potentiel des thérapies anti-cancéreuses ciblant le complexe polycomb 2 (et en particulier la protéine EZH2) - tel que le Tazemetostat ou le Valemestostat - chez les patients ayant un SW (variation constitutionnelle dans le gène *EZH2*). Il est important de noter que l'utilisation de ces thérapies pourrait présenter un risque (efficacité, effets secondaires...) chez ces patients par rapport à des individus n'ayant pas

de variation constitutionnelle de ce gène. En cas de survenue de cancers (hémopathies malignes, cancer du poumon non à petites cellules) chez des patients atteints du SW, les traitements seront donc à adapter en fonction de ce risque potentiel.

– Dépistage des cancers de l'enfant et de l'adolescent

Évaluation d'une éventuelle tumeur maligne, en particulier neuroblastome et hémopathies malignes. Bien qu'aucune surveillance spécifique ne soit recommandée, il est conseillé de rechercher systématiquement les symptômes et signes cliniques d'une éventuelle tumeur.

Neuroblastome :

- Symptômes : changement de comportement, pleurs inhabituels, apparition de troubles du sommeil, déficit moteur d'installation rapidement progressif, en particulier chez le nourrisson (neuroblastome en sablier) ou de l'alimentation. La détection de ces signes peut être difficile du fait de la symptomatologie neurodéveloppementale observée dans le SW.
- Signes cliniques :
 - **HTA à rechercher systématiquement.** Celle-ci est liée soit à la compression des vaisseaux du rein par la tumeur, soit à des sécrétions de substances hypertensives par la tumeur.
 - Dépendant de la localisation et de la taille de la tumeur : masse abdominale palpable associée ou non à des douleurs abdominales et/ou une constipation, détresse respiratoire en cas de tumeur thoracique, compression de la moelle épinière ou de ses racines avec des anomalies de mobilité des jambes.
 - En cas de métastases : nodules sous-cutanés, augmentation du volume du foie pour les nourrissons, douleurs, parfois fièvre, boiterie, fatigue en rapport avec les métastases osseuses chez les enfants plus grands.
 - Très rarement, un syndrome neurologique avec des mouvements anormaux des yeux et des troubles de l'équilibre (syndrome opso-myoclonique).

Hémopathie maligne :

- Symptômes : pâleur, asthénie, tachycardie/palpitations, céphalées, vertiges et malaises, saignements inhabituels des gencives ou épistaxis, hématomes faciles, fièvre inexpliquée, angine traînante ou trop sévère, douleurs osseuses ou abdominales
- Signes cliniques : adénopathies, hépatosplénomégalie, tuméfaction anormale des gencives.
- Bilan sanguin montrant une anémie, une thrombopénie ou une leucopénie.

A noter qu'il n'y a pas de donnée sur la survenue de cancers à l'âge adulte.

Attention, ce PNDS ne traite pas des patients présentant une tumeur dont certaines cellules présentent une variation pathogène somatique du gène EZH2 (c'est-à-dire une variation qui est présente dans certaines cellules tumorales), mais n'est pas présente à l'état

constitutionnel, dans toutes les cellules du patient comme c'est le cas des patients atteints du Syndrome de Weaver.

4.9 Education thérapeutique et modification du mode de vie

Dans le cadre des missions des Centres de Référence Maladies Rares (CRMR), la filière AnDDI-Rares a développé, plusieurs programmes d'éducation thérapeutique (ETP) destinés à s'inscrire dans une prise en charge multidisciplinaire des personnes concernées (patients, parents, aidants). L'ETP est un atout pour instaurer une dynamique positive d'autonomie et de partage d'expériences entre pairs. Il permet également la bonne compréhension et l'implication du patient et de ses proches.

Ces programmes délivrent une information solide sur des connaissances et des bonnes pratiques. Ils donnent la capacité d'approfondir la relation médecin-patient.

Il n'existe pas de programme ETP spécifique au SW mais il existe des programmes généraux, pouvant être proposé à tous les patients porteurs d'une maladie rare et chronique. Possibilité de se renseigner localement auprès du Centre de Référence Maladies Rares local pour voir ce qui est mis en place au plus proche du patient.

4.10 Prise en charge médico-psycho-sociale et Recours aux associations de patients

Accompagnement psychologique

L'accompagnement par un psychologue est important à proposer aussi bien au patient qu'à la famille (fratrie éventuelle, parents...). Le psychologue du service de génétique se montre disponible à tout moment, peu importe l'âge du patient. Cependant, l'annonce du diagnostic, l'adolescence de l'enfant, et la transition de l'enfance à l'âge adulte avec l'acquisition de l'autonomie sont des périodes charnières où le patient et/ou sa famille, sont souvent en demande d'un soutien psychologique. Le psychologue, qui peut être présent lors des consultations de suivi de génétique, est vigilant au vécu du patient et de sa famille lors de ces différents temps. Y compris pour un seul et même syndrome, l'accompagnement psychologique est à adapter en fonction de la singularité de chaque patient. Cette singularité peut être liée au Syndrome de Weaver (déficience intellectuelle légère, par exemple) mais peut ne pas être liée.

Il n'existe, ainsi, pas de « bonne pratique » pour prendre en charge un patient atteint du SW, excepté le fait de rencontrer avant tout une personne, avec son histoire, plutôt qu'une pathologie diagnostiquée.

Prise en charge médico-sociale

L'aide d'une assistante sociale issue notamment du secteur médico-social, est fondamentale pour constituer son dossier, le remplir et faire reconnaître ses droits, ainsi que les dispositifs d'information, d'orientation et de coordination « les Equipes Relais Handicaps

Rares » (ERHR). Si besoin, la MDPH ou les associations de malades sont là pour aider à constituer le dossier.

Aides financières et prestations sociales :

- **MDPH** (Maison Départementale des Personnes Handicapées)
- **CAF** (Caisse d'Allocations familiales)

Il est indispensable d'anticiper au maximum la constitution du dossier MDPH, notamment pour solliciter un droit financier, en raison du temps nécessaire pour regrouper l'ensemble des éléments. Toutes les demandes font l'objet d'une instruction et d'une évaluation par une équipe pluridisciplinaire avant d'être présentées devant la CDAPH (Commission des droits et de l'autonomie des personnes en situation de handicap) qui prendra les décisions.

Pour éviter toute rupture de droits, les demandes sont à renouveler 6 mois avant le terme de l'aide en cours, ou en cas d'aggravation ou de changement de situation de rééducation. En cas de refus, un recours gracieux ou contentieux, ou bien une conciliation sont possibles.

Le certificat médical rédigé par le médecin traitant ou le médecin référent accompagne les dossiers de demande. Dans tous les cas, il doit être rempli avec un maximum de précisions afin de permettre une évaluation correcte de la situation du demandeur dans les meilleurs délais.

Un formulaire complémentaire facultatif au dossier obligation MDPH est disponible sur le site de la CNSA (Caisse Nationale de Solidarité pour l'Autonomie). Il permet à la personne en situation de handicap rare ou de maladie rare et aux personnes qui les accompagnent de mieux décrire le quotidien et de favoriser une bonne description de leur situation et permettre aux MDPH de disposer d'informations utiles à l'identification des besoins.

Avant 20 ans

Les parents peuvent demander :

- L'Allocation d'Éducation de l'Enfant Handicapé (AEEH) et ses compléments et/ou la Prestation de Compensation du Handicap (PCH) auprès de la MDPH
- Et/ou l'Allocation Journalière de Présence Parentale (AJPP) auprès de la Caisse d'Allocations Familiales (CAF).
- L'AJPP est cumulable avec l'AEEH de base, mais pas avec le complément d'AEEH.

Il est également possible d'obtenir auprès de la MDPH une carte mobilité inclusion(CMI) dont il existe 3 types :

- **Priorité**
- **Stationnement**
- **Invalidité à partir de 80%**, différentes autres mentions étant possibles « besoin d'accompagnement » et « besoin d'accompagnement cécité ».

La famille doit choisir entre l'AEEH et la PCH ; quel que soit ce choix, elle peut demander :

- L'aide à l'aménagement du logement, du véhicule,
- Et le surcoût lié au transport qui sont cumulables avec l'AEEH.

La MDPH est également destinataire des demandes d'orientation et d'adaptation scolaire et des demandes d'orientation vers les structures médico-sociales.

À partir de 18 ans

Il est nécessaire de discuter avec la famille de la nécessité de mettre en place ou non une mesure de protection des majeurs vulnérables (**curatelle, tutelle ou habilitation familiale**). Ces mesures peuvent être exercées par la famille ou par un professionnel tiers (mandataire judiciaire à la protection des majeurs).

Ces démarches se font auprès du juge des tutelles au tribunal de grande instance.

À partir de 19 ans (9 à 12 mois avant le passage à l'âge adulte qui est fixé à **20 ans** pour la MDPH)

Les parents, le tuteur ou le curateur peuvent demander à la MDPH l'allocation adulte handicapé (AAH), PCH et CMI.

Il existe certaines prestations proposées par les services soutenant l'autonomie :

- Service d'accompagnement médico-social pour adultes handicapés (SAMSAH) ;
- Service d'accompagnement à la vie sociale (SAVS).

La MDPH évaluera une orientation professionnelle vers le milieu ordinaire ou adapté : Etablissement et Service d'Accompagnement par le travail (ESAT).

En cas d'incapacité au travail, le patient peut être orienté vers un foyer de vie ou un foyer occupationnel, ou un foyer d'accueil médicalisé (FAM), ou en maison d'accueil spécialisée (MAS).

Scolarité et travail

Avant 18 ans

Que ce soit en milieu ordinaire (avec AVS/AESH –ULIS (Pro), SEGPA), ou spécialisé (IME-IMPro), l'ensemble des démarches est réalisé par les parents. Pour s'assurer de la bonne orientation, il est utile de s'appuyer :

- **Sur des bilans** (tels que réalisés dans un Centre de Référence des troubles d'apprentissage et du langage, par un orthophoniste, un ergothérapeute, un neuropsychologue, un ophtalmologue, un orthoptiste, un ORL) ;
- **Sur les rééducations** faites ou à faire, et prendre le temps que celles-ci produisent leurs effets bénéfiques chez la personne porteuse de handicap.

Après 18 ans

Que ce soit pour un travail en milieu ordinaire avec l'aide de Cap emploi ou du Dispositif Emploi Accompagné ou en milieu adapté (Établissements et Structures d'Accompagnement par le travail (ESAT), Entreprises Adaptées (EA), couplés au foyer de vie), il est recommandé de :

- Visiter ces structures.

- Faire les demandes d'orientation à la MDPH et la demande de Reconnaissance de Qualité de Travailleur Handicapé (RQTH), 6 à 12 mois à l'avance.

Si la personne porteuse de handicap ne peut pas accéder à un emploi à temps plein, du fait de son handicap, l'AAH est à demander.

Lieu de vie

Avant 20 ans

Dans la majorité des cas, le jeune habite au domicile des parents. Il est rare, sauf troubles sévères du comportement, d'avoir recours à des structures d'accueil temporaire ou des hospitalisations de plusieurs semaines. La scolarisation peut avoir lieu en éducation spécialisée quand l'adolescent est en internat et la distance domicile-établissement trop importante.

Après 20 ans

L'adulte habite généralement au domicile par choix ou en attente d'une place en structure (dossier MDPH en cours, liste d'attente).

Selon chaque contexte, il est nécessaire de demander les aides adaptées répondant aux besoins de la personne porteuse de handicap et de l'aidant familial au travers de la PCH.

En dehors des orientations « classiques » (foyer de vie, Foyer d'Accueil Médicalisé (FAM), Maison d'Accueil Spécialisé (MAS)), d'autres types d'hébergements émergent : maison partagée, appartement thérapeutique, logement inclusif.

Il est donc conseillé de demander son orientation dès 19 ans et de visiter les structures d'accueil à disposition (temporaires, internat, foyer de vie, répit).

En cas de situation de rupture de parcours (par exemple personne à domicile faute de prise en charge), la famille peut solliciter le dispositif d'orientation permanent de la MDPH (rapport Piveteau).

Enfin, l'Amendement Creton (loi du 13 Janvier 1989) autorise des jeunes adultes en situation de handicap de **plus de 20 ans** qui sont déjà dans un établissement médico-social pour enfants en situation de handicap (exemple : IME) à y rester même quand ils n'ont plus l'âge pour y évoluer, en l'absence de solution et, dans l'attente, par exemple, d'une place en établissement pour adulte (exemple : MAS/FAM). Il est nécessaire que les parents en fassent la demande parce que cela n'est pas systématique.

Il faut impérativement avoir demandé au préalable une orientation vers un établissement pour adultes auprès de la MDPH et ne pas avoir trouvé de place. Le dossier est à déposer 6 mois avant les 20 ans à la MDPH comprenant une demande de maintien en IME/IEM au titre de l'amendement Creton et une demande d'orientation vers un établissement pour adultes.

La responsabilité de la personne en situation de handicap

Avant 18 ans : elle relève des parents.

Selon les conséquences du handicap, il est nécessaire de souscrire à une assurance responsabilité civile adaptée.

Après 18 ans

La personne en situation de handicap est considérée comme responsable de ses actes. Pour la protéger des abus, faire les dossiers administratifs, gérer ses biens, assurer son suivi médical en structure, etc... et faire annuler en justice certains actes, il peut être demandé une mesure de protection en faveur d'un adulte vulnérable (tutelle, curatelle renforcée, curatelle simple). En attendant la mise en place de cette mesure, **une sauvegarde de justice** peut être demandée.

D'autres mesures existent :

- **L'habilitation familiale**
- **Le mandat de protection future pour l'aidant familial** ou curateur / tuteur qui serait un parent proche (parent, fratrie).

EN SAVOIR PLUS - Les cahiers d'Orphanet – Vivre avec une maladie rare en France – Aides et prestations pour les personnes atteintes de maladies rares et leurs proches - décembre 2024, mise à jour annuelle.

Recours aux associations de patients

Au moment où paraît ce PNDS, il n'existe pas d'association spécifique pour le syndrome de Weaver en France. Des associations spécifiques existent notamment en Angleterre (Child Growth Foundation) et aux USA (Weaver Syndrome Network). Celles-ci sont facilement accessibles sur les sites internet et les réseaux sociaux.

Le recours aux associations de patients doit être **systématiquement proposé** par le médecin. Le choix d'y avoir recours reste au patient ou à la famille. Les associations contribuent à une meilleure prise en charge en favorisant la coopération entre les patients, les associations de patients et les professionnels de santé. Elles favorisent les échanges entre les familles touchées par une même maladie. Elles leur apportent soutien et réconfort, les informent par la communication d'informations sur la pathologie, sur l'accès au réseau de soins et aux services sociaux, les accompagnent pour éviter l'isolement.

Les malades et leurs familles peuvent se rapprocher **de plusieurs associations** qui partagent des problématiques communes :

-Association LEA Association familles-aidants - accompagne les 0-18 ans

<https://www.asso-lea.org/>

-Maladies Rares Info Services – service d'information et de soutien sur les maladies rares

<https://www.maladiesraresinfo.org/> contact n° vert service et appel gratuit : 0 800 40 40 43

-Alliance Maladies Rares <https://alliance-maladies-rares.org>

-Orphanet – Portail des maladies rares et des médicaments orphelins – <https://www.orpha.net/fr>

-C 360 - Communauté 360 dans chaque département – en étroite collaboration et en complémentarité du rôle dévolu aux MDPH et aux partenaires de droit commun - aide les personnes en situation de handicap, leur famille, les aidants à trouver une solution de proximité adaptée à leurs besoins, notamment pour les situations les plus complexes.

Contact n° vert service et appel gratuit : 0 800 360 360

5 Suivi

5.1 Objectifs

- Coordonner la prise en charge multidisciplinaire médicale et non médicale ;
- Surveiller l'apparition de complications ;
- Inciter à la prévention et la prise en charge des comorbidités ;
- Informer les patients sur l'évolution des connaissances ;
- Aider le passage de l'enfance à l'âge adulte : à la fin de l'adolescence, une transition avec les services d'adultes doit être mise en place afin d'éviter l'interruption du suivi.

5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Pendant l'enfance :

- Généticien clinicien
- Pédiatre
- Médecin traitant
- Neuropédiatre
- Pédopsychiatre
- Endocrinologue pédiatrique
- Chirurgien pédiatre
- Dentiste/chirurgien dentiste
- Ophtalmologue
- ORL
- Cardiologue
- Orthopédiste
- Rhumatologue pédiatre
- Onco-pédiatre
- Médecin de rééducation fonctionnelle
- Radiologue
- Généticien moléculaire – Biologiste
- Kinésithérapeute
- Psychomotricien
- Orthophoniste
- Psychologue/Neuro-psychologue (l'un ne se substituant pas à l'autre)
- Ergothérapeute
- Educateur spécialisé
- Assitant(e) Social(e)

A l'âge adulte :

- Généticien clinicien

- Généraliste/Médecin Traitant
- Ophtalmologue
- ORL
- Dentiste
- Neurologue
- Psychiatre
- Médecin de rééducation fonctionnelle
- Orthopédiste
- Cardiologue
- Kinésithérapeute
- Orthophoniste
- Ergothérapeute
- Psychomotricien
- Psychologue/Neuro-psychologue (l'un ne se substituant pas à l'autre)
- Educateurs
- Conseiller en génétique
- Assistant(e) Social(e)

5.3 Rythme et contenu des consultations

	AU DIAGNOSTIC	SUIVI <18 ANS	SUIVI ≥ 18 ANS
CONSULTATION DANS UN CENTRE DE REFERENCE OU DE COMPETENCE MALADIES RARES (Anomalies du Développement, Déficience Intellectuelle...)	+	Suivi systématique annuel jusqu'à l'âge de 6 ans Puis 1 fois/2 ans à discuter en fonction du souhait du patient/de la famille	Suivi systématique tous les 2-3 ans
BILAN GENETIQUE			
• Confirmation génétique	+		
• Bilan génétique chez les deux parents	+		
• Conseil génétique	+		+
CONSULTATION PEDIATRIQUE	+	Mensuel jusqu'à 9 mois puis tous les 3 mois jusqu'à 2 ans Suivi systématique : - évaluer une éventuelle hernie ombilicale - surveillance de la croissance staturale avec mesure du périmètre crânien - développement neurologique et moteur - recherche d'anomalies squelettiques - symptômes évocateurs d'une atteinte tumorale	
BILAN CARDIOLOGIQUE	Echographie cardiaque	En fonction du bilan echographique	
BILAN APPAREIL URINAIRE	Echographie réno-vésicale	En fonction du bilan echographique	
CONSULTATION EN ENDOCRINOLOGIE	+		
SUIVI ORTHOPEDIQUE/MPR	+	Suivi annuel ou tous les 6 mois si scoliose	Au cas par cas en fonction des symptômes
CHIRURGIE DIGESTIVE		Au cas par cas en fonction de la présence Ou non d'une hernie ombilicale	
BILAN ORL		Dès la naissance, puis suivi classique de la Population générale	

BILAN OPHTALMOLOGIQUE	Dès la naissance, puis suivi classique de la Population générale
SUIVI ONCO-HEMATO PEDIATRIQUE	Au cas par cas, si anomalie à la NFS ou signes faisant évoquer un neuroblastome

Suivi paramédical et psychologique

Il n'y a pas de recommandations particulières concernant le suivi paramédical. Ils sont à adapter aux besoins de chaque patient. Une prise en charge en psychomotricité, orthophonie, kinésithérapie et ergothérapie est souvent nécessaire. Il est important que les patients ainsi que leur entourage puissent bénéficier d'un suivi psychologique s'ils le souhaitent.

Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Dr Aline VINCENT-DEVULDER, responsable du Centre de référence des anomalies du développement et syndromes polymalformatifs , CHU de Caen – Avenue de la Cote de Nacre.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

- Dr Aline VINCENT-DEVULDER, Génétique Médicale et Coordination du CRM « Anomalies du Développement », CHU de Caen
- Mme Thaïs GARIN, interne en Génétique Médicale, CHU de Caen
- Dr Manon GODIN, Génétique Médicale, CHU de Caen
- Dr Nicolas GRUCHY, Génétique Médicale, CHU de Caen
- Dr Alexandra DESDOITS, Rhumatologie Pédiatrique, CHU de Caen

Groupe de travail multidisciplinaire

- Dr Varoona BIZAOUI, Génétique médicale, CH Avranches
- Dr Philippe DENIZEAU, Oncogénétique
- Dr Estelle DOLBET, Médecine générale Caen
- Dr Antoine LAQUIEVRE, Chirurgie Pédiatrique, CHU de Caen
- Dr Godelieve MOREL, Génétique médicale, CHU La Réunion
- Dr Virginie RIBAUT, Endocrinologie pédiatrique, CHU de Caen
- Dr Florence RICCARDI, Génétique médicale, CH Toulon
- Dr Sophie RONDEAU, Génétique médicale, Hôpital Necker Paris
- Mme Anaïs COUASNON, interne en Génétique médicale, CHU de Caen
- Mme Isaure CHAGNEAUD, Psychologue clinicienne, Service de Génétique, CHU de Caen
- Mme Nicole DELPERIE, Alliance Maladies Rares
- Mme Catherine MERIDDA, CRM « Anomalies du Développement », CHU de Caen

Relecteurs

- Dr Geneviève BAUJAT, Génétique Médicale, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris
- Pr Charles-Patrick EDERY, Génétique pédiatrique, CHU de Lyon
- Dr Maude GRELET, Génétique Médicale, CH Toulon
- Mme Elisabeth GUYARD, Psychologue, CHU de Caen
- Dr Antoine LAQUIEVRE, Chirurgie Pédiatrique, CHU de Caen
- Dr Arnaud MOLIN, Génétique Médicale, CHU de Caen
- Dr Zakia NEJJARI, Génétique Médicale, CHU de Lyon
- Dr Juliette PIARD, Génétique Médicale, CHU Besançon
- Dr Jérémie ROUGER, Onco-Hématologie Pédiatrique, CHU Caen
- Pr Julie STEFFANN, Génétique Moléculaire, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris
- Dr Julien VAN GILS, Génétique Médicale, CHU Bordeaux

Déclarations d'intérêt

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

Annexe 2. Coordonnées des centres de référence, de compétence et des associations de patients

Site de la filière « anomalies du développement et syndromes malformatifs » :

<http://www.anddirares.org>

❖ Centres de référence pour les anomalies du développement et les syndromes malformatifs

– Région Ile de France (Coordonnateur Dr CAPRI):

▸ CRMR coordonnateur :

- **APHP Robert Debré**, Dr Yline CAPRI, 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 Daphné LEHALLE, 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 (Coordonnateur Pr LACOMBE):

▸ CRMR coordonnateur :

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

▸ CRMR constitutifs :

- **CHU Montpellier**, Pr David GENEVIEVE, Service de Génétique Médicale - Hôpital Arnaud de Villeneuve - 371 Avenue du Doyen Gaston Giraud 34295 MONTPELLIER CEDEX 6, Tel 04 67 33 65 64
- **CHU de la Réunion**, Pr Bérénice ROY-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 (Coordonnateur Pr PETIT):

► **CRMR coordonnateur :**

- **CHRU de Lille**, Pr Florence PETIT, Pôle de Biologie Pathologie Génétique, Hôpital J de Flandre, Clinique de Génétique Guy Fontaine, Rue Pierre 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 Aline VINCENT-DEVULDER, Service de Génétique Clinique, CHU de Caen – Avenue de la Cote de Nacre 14000 CAEN, Tel 02 31 27 25 69
- **CHU Rouen**, Dr Alice GOLDENBERG, Service de Génétique clinique, Unité de Génétique Clinique, CHU Rouen, Tel 02 32 88 87 47

– **Région Ouest (Coordonnateur Pr ODENT):**

► **CRMR coordonnateur :**

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

► **CRMR constitutifs :**

- **CHU Nantes**, Dr Bertrand ISIDOR, Service de Génétique clinique, CHU de Nantes - Hôtel Dieu, 1 Place Alexis Ricordeau 44093 NANTES, Tel 02 40 08 32 45
- **CHRU Tours**, Pr Patrick VOUREC'H, 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 (Coordonnateur Pr FAIVRE):**

► **CRMR coordonnateur :**

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

► **CRMR constitutifs :**

- **CHU Nancy**, Dr Laëtitia LAMBERT, Service de Génétique Médicale, CHU Nancy - Hôpital d'Enfants, 10 Rue du Docteur Heydenreich CS 74213 54042 NANCY CEDEX, Tel 03 83 34 43 76
- **CHU Strasbourg**, Dr Elise SCHAEFFER, -Service de Génétique Médicale – CHU de Strasbourg Hôpital de Hautepierre, 1 Avenue Molière 67098 STRASBOURG CEDEX, Tel 03 88 12 81 20

- **CHU Reims**, Dr Céline POIRSIER, Service de Génétique - CHRU Hôpital Maison Blanche - 45 Rue Cognacq-Jay 51092 REIMS CEDEX, Tel 03 26 78 90 03
 - **CHU Besançon**, Dr Juliette PIARD, Centre de Génétique Humaine – CHU Jean Minjoz-3 Bd Alexandre Fleming- 25030 BESANCON CEDEX, Tel 03 81 21 81 87
- **Région Sud-Est (Coordonnateur Pr EDERY):**
- **CRMR coordonnateur :**
 - **CHU de LYON**, Pr Charles-Patrick EDERY, Service de génétique - Groupement Hospitalier Est - Hôpital Femme Mère Enfant- 59 boulevard Pinel – 69 677 BRON - Tel 04 27 85 55 73
 - **CRMR constitutifs :**
 - **CHU Grenoble**, Dr Julien THEVENON, Service de Génétique Clinique, CHU Grenoble site Nord - Hôpital Couple-Enfant, Quai Yermolof - Cs 10217 38043 GRENOBLE CEDEX 10, Tel 04 76 76 72 85
 - **CHU Clermont-Ferrand**, Dr Christine FRANCANNET- Service de Génétique Médicale CHU de Clermont-Ferrand - Hôpital d'Estaing, 1 Place Lucie Aubrac 63003 Clermont-Ferrand CEDEX 2, Tel 04 73 75 06 53
 - **CHU Marseille**, Pr Mathieu MILH - 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

❖ Centres de compétences pour les anomalies du développement et les syndromes malformatifs

- **Région Ile de France :**
- **APHP R Poincaré** : Pr Dominique GERMAIN, Service de génétique médicale, GHU Paris-Université Paris Saclay – Hôpital Raymond Poincaré, 104 Boulevard Raymond Poincaré 92380 GARCHES, Tel 01 47 10 44 38
 - **APHP J Verdier** : Pr Andrée DELAHAYE-DURIEZ, Service de pédiatrie, GHU Paris- Hôpitaux Universitaires Paris Seine-Saint-Denis - Hôpital Jean Verdier, Avenue du 14 juillet, 93140 BONDY, Tel 01 48 02 62 45
 - **Pointe à Pitre** : Dr Marilyn LACKMY-PORT-LIS, Unité de génétique clinique, CHU de Pointe à Pitre, Morne Chauvel, 97110 POINTE À PITRE, Tel 05 90 89 14 81
 - **Créteil** : Pr 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 et Martinique**
- **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 Nicolas CHASSAING, 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
- **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** : Pr Lionel VAN MALDERGEM, 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

Site de la Filière Maladies Rares de l'Os, du Calcium et du Cartilage - OSCAR :
<https://www.filiere-oscar.fr>

Site de la Filière Maladies Rares du Neurodéveloppement – DéfiScience :
<http://defiscience.fr>

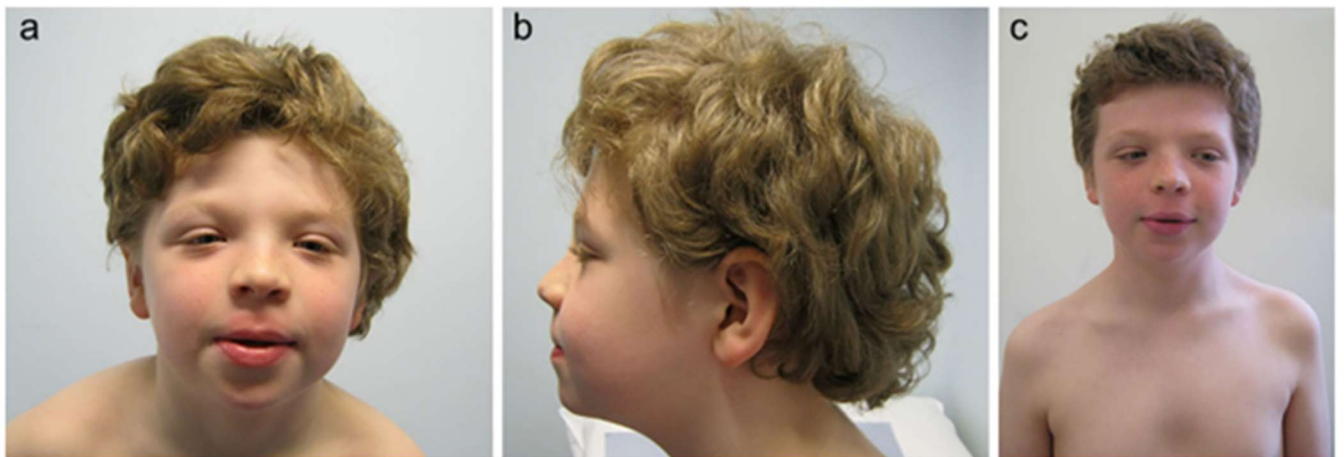
Annexe 3. Photographies des patients de la littérature



Tatton-Brown K., 2011



Turkkahraman et al, Am J Med Genet. 2021



Suri and Dixit, Am J Med Genet Part A, 2017

Annexe 4. Evaluation de la douleur

Une évaluation de la douleur permet :

- D'objectiver un phénomène subjectif pour lequel il n'existe pas de marqueurs spécifiques,
- D'établir l'existence ou non d'une douleur, d'en apprécier l'intensité, la localisation et le type,
- D'évaluer l'efficacité d'un traitement antalgique et de l'adapter au besoin.

Evaluer la douleur fait partie intégrante de l'évaluation clinique d'un patient. Tout soignant (médecin et paramédicaux, mais aussi le personnel éducatif dans les structures d'accueil des personnes en situation de handicap) peut évaluer la douleur.

Il n'existe pas d'échelles spécifiques pour les patients atteints d'un syndrome de Weaver. La douleur doit être évaluée par une échelle validée, adaptée à l'âge et aux capacités cognitives du patient, ainsi qu'au contexte. L'auto-évaluation (évaluation par le patient lui-même) est privilégiée lorsqu'elle est possible. L'hétéro-évaluation (évaluation par un ou plusieurs observateurs) est réalisée si le patient est dans l'incapacité de s'évaluer (jeune enfant < 4 ans, patient polyhandicapé ou non communicant).

L'échelle utilisée lors de la première cotation est l'échelle de référence pour les évaluations suivantes, sauf si ce moyen ne paraît pas adapté.

1. Echelles d'auto-évaluation :

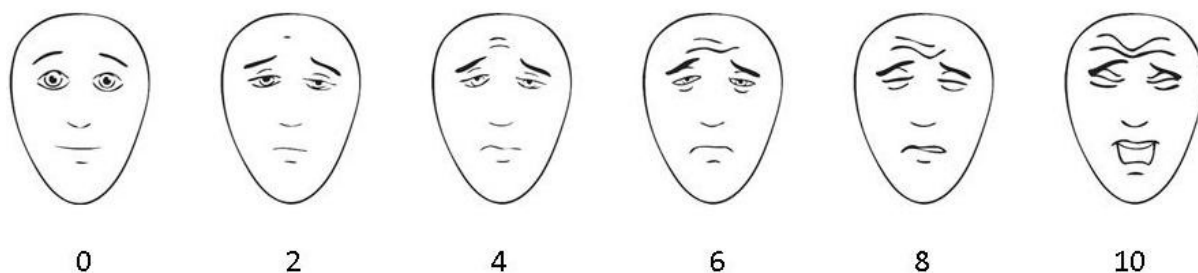
C'est l'âge du patient et son développement cognitif qui guident le choix, mais aussi ses préférences. Il faut employer un outil qu'il comprend. Entre 4 et 6 ans (parfois également chez l'enfant plus grand ou l'adulte atteint de déficience intellectuelle), on utilise conjointement 2 outils d'auto-évaluation pour tester les capacités d'évaluation.

- **A partir de 4 ans**, on peut utiliser :

- Echelle des 6 visages : FPS-R (Faces Pain Scale - Revised). Cette échelle peut également être utilisée par certains patients dyscommunicants (enfants, adolescents ou adultes) ou en cas de troubles du spectre autistique. Le seuil thérapeutique est de 4/10.

Consigne donnée : « Ces visages montrent combien on peut avoir mal. Ce visage (montrer celui de gauche) montre quelqu'un qui n'a pas mal du tout. Ces visages (les montrer un à un de gauche à droite) montrent quelqu'un qui a de plus en plus mal, jusqu'à celui-ci (montrer celui de droite), qui montre quelqu'un qui a très très mal. Montre-moi le visage qui montre combien tu as mal en ce moment. »

Les scores sont de gauche à droite : 0, 2, 4, 6, 8, 10. 0 correspond donc à « pas mal du tout » et 10 correspond à « très très mal ». Exprimez clairement les limites extrêmes : « pas mal du tout » et « très très mal ». N'utilisez pas les mots « triste » ou « heureux ». Précisez bien qu'il s'agit de la sensation intérieure, pas de l'aspect affiché de leur visage.

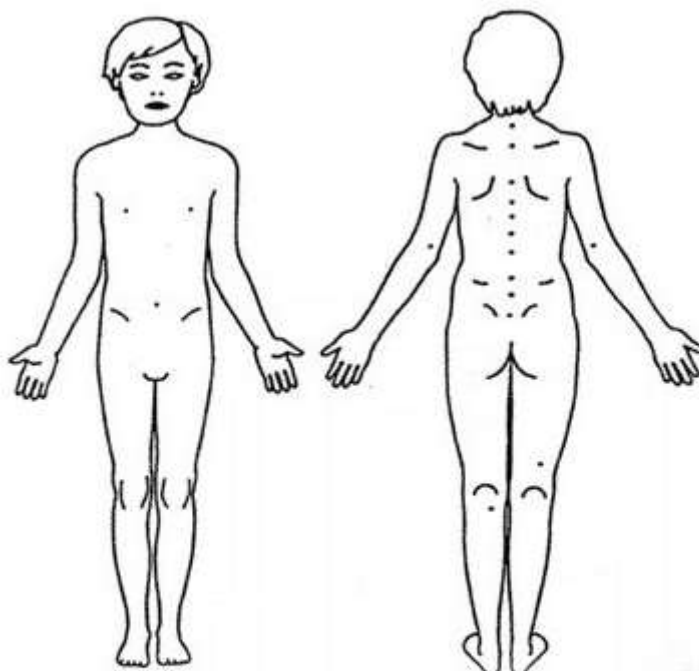


©2001, [International Association for the Study of Pain](#)

Sources : Hicks CL, von Baeyer CL, Spafford P, van Korlaar I, Goodenough B. The Faces Pain Scale – Revised : Toward a common metric in pediatric pain measurement. Pain 2001 ; 93 : 173-83.

Bieri D, Reeve R, Champion GD, Addicoat L, Ziegler J. The Faces Pain Scale for the self-assessment of the severity of pain experienced by children : Development, initial validation and preliminary investigation for ratio scale properties. Pain 1990 ; 41 : 139-50.

- Echelle Verbale Simple (EVS) : un peu, moyen, beaucoup, très mal (peu précis, mais permet souvent une évaluation par le patient lui-même)
- Schéma du bonhomme : L'enfant colorie les zones qui lui font mal. Si le patient en est capable, il pourra choisir d'abord une couleur différente pour 4 niveaux de douleur (un peu, moyen, beaucoup, très mal). Il est préférable d'encadrer le patient quand il dessine pour qu'il ne colorie que les zones douloureuses. Ce dessin permet parfois de révéler des localisations qui étaient passées inaperçues.



Ça fait mal : Choisir la couleur correspondant à l'intensité de la douleur puis colorier la zone du corps concernée

un peu ☐ moyen ☐ beaucoup ☐ très mal ☐

- L'échelle des jetons (poker ships) est utilisable à partir de 4 ans, mais peu utilisée en France.

- **A partir de 6 ans (niveau CP) : Echelle Visuelle Analogique (EVA).**

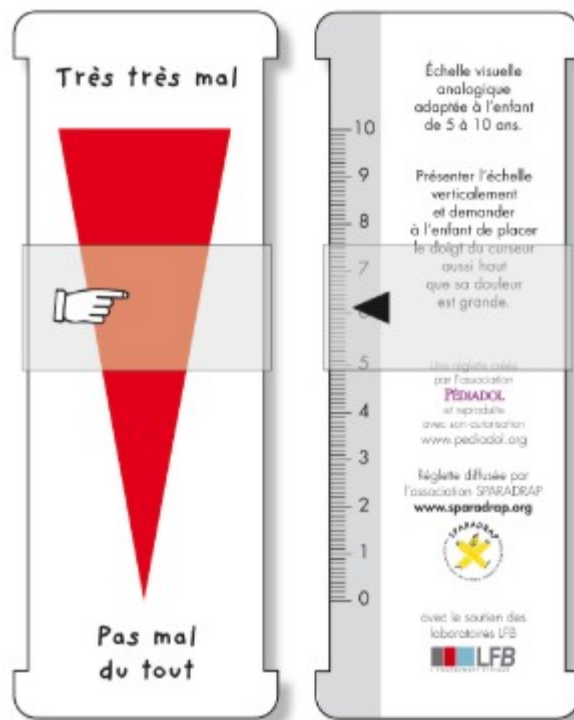
Elle est proposée verticalement. Il faut définir les extrémités basses (pas de douleur ou pas mal du tout) et hautes (douleur très forte ou très très mal) pour que l'enfant comprenne comment situer sa douleur sur l'échelle.

Il n'existe pas de consensus sur la manière d'expliquer l'EVA à l'enfant. Il faut s'adapter à chaque enfant sans faire référence au passé, ni à l'imagination. L'une des manières de présenter cette échelle peut être : « Place le doigt aussi haut que ta douleur est grande »

Avant de mesurer l'intensité de la douleur, on vérifie que l'enfant a bien compris le principe. Certains ont tendance à placer leur douleur aux extrémités (0 ou 10) de l'EVA. Dans ce cas, il est utile d'employer d'autres échelles d'évaluation, en particulier une échelle de visages. Si les résultats semblent toujours en contradiction avec le comportement, on emploiera une échelle d'hétéro-évaluation.

Il peut être préférable chez les adolescents d'utiliser une EVA horizontale comme pour les adultes ou une échelle numérique simple.

Le seuil de traitement est de 3/10.



© Association SPARADRAP

- **A partir de 10 ans (niveau collège) : Echelle Numérique (EN)**

« Donne un chiffre à ta douleur entre 0 et 10. » Il est nécessaire de définir la signification des extrémités : « 0 : tu n'as pas mal - 10 : c'est une douleur très très forte ».

Cette échelle nécessite de se représenter mentalement les quantités et de pouvoir les comparer entre elles. C'est donc une opération mentale complexe (il ne suffit pas de savoir compter). Le seuil de traitement est de 3/10.

2. Echelles d'hétéro-évaluation

Différentes échelles existent en fonction du contexte : douleur aiguë (post-opératoire, affection médicale, douleur provoquée par un soin...) ou prolongée, douleur en réanimation (personne intubée et sédaturée),

douleur chez la personne en situation de handicap, douleur chez le nouveau-né, douleur en pré-hospitalier ou aux urgences...

Toutes ces situations ne seront pas évoquées dans ce texte. Les autres échelles sont consultables sur le site de Pédiadol (www.pediadol.org) ou du Centre National Ressources de lutte contre la Douleur (CNRD - www.cnrdf.fr).


L'hétéro-évaluation nécessite de se référer au comportement habituel d'un enfant du même âge ou au comportement habituel de la personne évaluée (en particulier chez les personnes en situation de handicap). Toute modification du comportement habituel doit en effet évoquer la possibilité d'une douleur et doit faire réaliser une évaluation. Ces modifications peuvent prendre différents aspects chez le patient polyhandicapé ou ayant des troubles du spectre autistique. Outre les signes habituels de douleur (pleur, faciès douloureux, gémissement, réaction de défense d'une zone douloureuse), on peut observer :

- Une atonie ou une régression psychomotrice (diminution de l'intérêt pour l'environnement, des capacités d'interaction)
- Une auto ou hétéro-agressivité
- Un rire paradoxal
- Une augmentation des mouvements anormaux ou de la spasticité

Quelques échelles d'hétéro-évaluation, les plus adaptées aux patients concernés par ce PNDS sont présentées ci-dessous.

- **EVENDOL** (EValuation ENfant DOuLeur) : validée initialement chez l'enfant de la naissance à 7 ans pour les douleurs aiguës et prolongées aux urgences, elle a depuis été validée pour les services de pédiatries (affection médicale), en post-opératoire et en pré-hospitalier.

**Evaluation
Enfant
Douleur**



Echelle validée
de la naissance à 7 ans.
Score de 0 à 15,
seuil de traitement 4/15.

Notez tout ce que vous observez... même si vous pensez que les signes ne sont pas dus à la douleur, mais à la peur, à l'inconfort, à la fatigue ou à la gravité de la maladie.

Nom	Signe absent	Signe faible ou passager	Signe moyen ou environ la moitié du temps	Signe fort ou quasi permanent	Evaluation à l'arrivée		Evaluations suivantes Evaluations après antalgique ³												
					au repos ¹ ou calme (R)	à l'examen ² ou la mobilisation (M)	Antalgique		R		M		R		M				
							R	M	R	M	R	M	R	M					
Expression vocale ou verbale																			
pleure et/ou crie et/ou gémît et/ou dit qu'il a mal	0	1	2	3															
Mimique																			
a le front plissé et/ou les sourcils froncés et/ou la bouche crispée	0	1	2	3															
Mouvements																			
s'agite et/ou se raidit et/ou se crispe	0	1	2	3															
Positions																			
a une attitude inhabituelle et/ou antalgique et/ou se protège et/ou reste immobile	0	1	2	3															
Relation avec l'environnement																			
peut être consolé et/ou s'intéresse aux jeux et/ou communique avec l'entourage	normale 0	diminuée 1	très diminuée 2	absente 3															
Remarques	Score total / 15																		
	Date et heure																		
	Initiales évaluateur																		

¹ Au repos ou calme (R) : observer l'enfant avant tout soin ou examen, dans les meilleures conditions possibles de confort et de confiance, par exemple à distance, avec ses parents, quand il joue...

² A l'examen ou la mobilisation (M) : il s'agit de l'examen clinique ou de la mobilisation ou palpation de la zone douloureuse par l'infirmière ou le médecin.

³ Réévaluer régulièrement en particulier après antalgique, au moment du pic d'action : après 30 à 45 minutes si oral ou rectal, 5 à 10 minutes si IV. Préciser la situation, au repos (R) ou à la mobilisation (M).

Echelle validée pour mesurer la douleur (aiguë ou prolongée avec atonie), de 0 à 7 ans, en pédiatrie, aux urgences, au SAMU, en salle de réveil, en post-opératoire - Référence bibliographique : Archives de Pédiatrie 2006, 13, 922, P129-130. Archives de Pédiatrie 2012, 19, 922, P42-44. Journées Paris Pédiatrie 2009 : 265-276. Paris 2012, 153 : 15/73-1582. Contact : elisabeth.lourenco-charrier@bclaphp.fr - © 2011 - Groupe EVENDOL

- **FLACC** (Face Legs Activity Cry Consolability - utilisable de l'âge de 2 mois à 7 ans) et **FLACC modifiée** (utilisable de la naissance à 18 ans en situation de handicap) : échelle validée en post-opératoire et pour évaluer la douleur liée aux soins.

Elle ne nécessite pas de connaître le comportement habituel de l'enfant. Elle est donc particulièrement utile dans les services de soins, en particulier de chirurgie pédiatrique. Elle ne prend cependant pas en compte les signes d'atonie psychomotrice en cas de douleur prolongée. Le seuil thérapeutique est de 3/10.

ÉCHELLE FLACC : Face Legs Activity Cry Consolability

Elaborée pour mesurer la douleur de la personne handicapée de 0 à 18 ans – [Items modifiés écrits en italique entre crochets]

Chaque item est coté de 0 à 2

Score de 0 à 10

		Date						
		Heure						
VISAGE	0 Pas d'expression particulière ou sourire 1 Grimace ou froncement occasionnel des sourcils, retrait, désintéressé <i>[semble triste ou inquiet]</i> 2 Froncements fréquents à permanents des sourcils, mâchoires serrées, tremblement du menton <i>[visage affligé - expression d'effroi ou de panique]</i>							
JAMBES	0 Position habituelle ou détendue 1 Gêné, agité, tendu <i>[trémulations occasionnelles]</i> 2 Coups de pieds ou jambes recroquevillées <i>[augmentation marquée de la spasticité, trémulations ou sursauts permanents]</i>							
ACTIVITÉ	0 Allongé calmement, en position habituelle, bouge facilement 1 Se tortille, se balance d'avant en arrière, est tendu <i>[mouvement agité (ex. : bouge sa tête d'avant en arrière, agressif) : respiration superficielle, saccadée, sprints intermittents]</i> 2 Arc-bouté, figé, ou sursaute <i>[agitation sévère, se cogne la tête, tremblement (non rigide) : retient sa respiration, halète ou inspire profondément : respiration saccadée importante]</i>							
CRIS	0 Pas de cris (éveillé ou endormi) 1 Gémissements ou pleurs, plainte occasionnelle <i>[explosion verbale ou grognement occasionnel]</i> 2 Pleurs ou cris constants, hurlements ou sanglots, plaintes fréquentes <i>[explosion verbale répétée ou grognement constant]</i>							
CONSOLABILITÉ	0 Content, détendu 1 Rassuré occasionnellement par le toucher, l'étreinte ou la parole. Peut être distrait 2 Difficile à consoler ou à reconforter <i>[repousse le soignant, s'oppose aux soins ou aux gestes de confort]</i>							
SCORE TOTAL								
OBSERVATIONS								

© 2006, Université de Michigan, Système de santé. Droits réservés.

Traduction par l'équipe de l'Unité d'évaluation et de traitement de la douleur, Centre hospitalier universitaire Robert Debré, Paris, France.

Contre-translation par le Dr Marie-Claude Grégoire, IWK Health Center, Dalhousie University, Halifax, Canada et par le Dr Peter Jones, Centre hospitalier universitaire Robert Debré, Paris, France.

Instructions

Patients éveillés : Observer pendant au moins 2 à 5 minutes. Observer les jambes et le corps découverts. Repositionner le patient ou observer sa motricité, évaluer la rigidité et le tonus. Consoler le patient si nécessaire.

Patients endormis : Observer pendant au moins 5 minutes ou plus. Observer les jambes et le corps découverts. Si possible repositionner le patient. Toucher le corps et évaluer sa rigidité et son tonus.

Visage

Cotez 0 si le patient a un visage détendu, un contact visuel et s'il manifeste de l'intérêt pour son environnement.

Cotez 1 si le patient a une expression du visage anxieuse, les sourcils froncés, les yeux mi-clos, les pommettes surélevées, la bouche pincée.

Cotez 2 si le patient a des plis marqués sur le front (le front très crispé) et les yeux fermés, les mâchoires serrées ou la bouche ouverte et des sillons naso-labiaux accentués.

Jambes

Cotez 0 si le patient a une motricité et un tonus habituels au niveau des membres (jambes et bras).

Cotez 1 si le patient a un tonus augmenté, une rigidité, une tension, des mouvements de flexion-extension intermittents des membres.

Cotez 2 si le patient a une hypertonie, les jambes raides, des mouvements de flexion-extension des membres exagérés, des trémulations.

Activité

Cotez 0 si le patient se mobilise facilement et librement, s'il a une activité motrice habituelle.

Cotez 1 si le patient change fréquemment de position ou au contraire hésite à bouger, si le torse est raide, si une partie du corps est tendue.

Cotez 2 si le patient est figé ou au contraire se balance, bouge sa tête de part et d'autre, frotte une partie de son corps.

Cris

Cotez 0 si le patient n'émet aucun cri ou gémissement, qu'il soit éveillé ou endormi.

Cotez 1 si le patient gémit, crie, pleure ou soupire de temps en temps.

Cotez 2 si le patient gémit, crie ou pleure fréquemment ou continuellement.

Consolabilité

Cotez 0 si le patient est calme et n'a pas besoin d'être consolé.

Cotez 1 si le patient est reconforté par le toucher ou la parole en 30 à 60 secondes.

Cotez 2 si le patient a besoin d'être reconforté en permanence ou ne peut être consolé.

À chaque fois qu'il est possible, l'évaluation comportementale de la douleur doit être associée à une autoévaluation. Quand celle-ci est impossible, l'interprétation des manifestations comportementales de la douleur et la prise de décision thérapeutique nécessitent une analyse attentive du contexte dans lequel les manifestations de douleur ont été observées.

Chaque item est coté de 0 à 2, ce qui donne un score total entre 0 et 10 :

0 = détendu et confortable

1-3 = léger inconfort

4-6 = douleur modérée

7-10 = douleur sévère ou inconfort majeur

© 2006, Université de Michigan, Système de santé. Droits réservés.

Traduction par l'équipe de l'Unité d'évaluation et de traitement de la douleur, Centre hospitalier universitaire Robert Debré, Paris, France.

Contre-translation par le Dr Marie-Claude Grégoire, IWK Health Center, Dalhousie University, Halifax, Canada et par le Dr Peter Jones, Centre hospitalier universitaire Robert Debré, Paris, France.

- **GED-DI** (Grille d'Évaluation de la Douleur - Déficience Intellectuelle).

Utilisable de 3 ans à l'âge adulte pour la douleur des patients ne pouvant s'évaluer ou communiquer verbalement, en relation avec un handicap cognitif, en particulier dans le cadre du polyhandicap. Elle ne nécessite pas de connaître le comportement habituel du patient, et est validé en post-opératoire. Elle est cependant un peu longue à remplir (30 items) et est peu utilisée en France. Le seuil thérapeutique est à 6/90 (ou 6/81 en post-opératoire où 3 items d'évaluation sont retirés). Les détails de cette échelle sont consultables sur le site pédiadol (www.pediadol.org).

- **DESS** (Douleur Enfant San Salvador)

Elle permet l'évaluation de la douleur des patients polyhandicapés. La cotation est effectuée de façon rétrospective sur 8 heures. La grille est couplée à un dossier de base décrivant le comportement habituel du patient. Ces informations sont obtenues auprès de la personne s'occupant habituellement de l'enfant. À partir de 6/40, la douleur est certaine. Cette grille est particulièrement intéressante pour les structures accueillant des patients polyhandicapés sur le long terme (centre de rééducation, IME, MAS...), qui connaissent bien les comportements habituels des personnes évaluées. Les détails de la grille sont consultables sur le site pédiadol (www.pediadol.org).

- **PPP** (Pediatric Pain Profile) :

Utilisable de 1 à 18 ans pour toute douleur de la personne avec handicap neurologique sévère ou polyhandicap. L'échelle est destinée en priorité aux personnes délivrant habituellement les soins, en particulier les parents. Un score de base, lorsque l'enfant va bien, est un préalable requis. Le seuil de prescription est de 14/60. Le dossier complet (recueil de base et échelle) est consultable sur le site pédiadol (www.pediadol.org).

- **EDAAP** (Evaluation de l'expression de la Douleur chez l'Adolescent et l'Adulte Polyhandicapé) :

L'évaluation mesure l'écart entre l'expression habituelle de la personne (état basal) et l'expression perturbée dans l'hypothèse d'une douleur. L'existence d'une douleur sera affirmée pour tout score supérieur ou égal 7 et confirmée par un retour progressif de l'expression habituelle du patient après prise en charge ou mise en place d'un traitement efficace. Elle est particulièrement adaptée dans les établissements d'accueil au long cours de patients adultes polyhandicapés (MAS en particulier). La grille est consultable sur le site du CNRD. (https://www.cnr.fr/documents/documentation/fichiers/2018/12/A1544025616SD_grille%20edaap.pdf).

Une version modifiée de cette échelle existe (**EDD** : Evaluation de l'expression de la Douleur chez les personnes Dyscommunicantes) et est consultable sur le site de l'Association Nationale pour la Promotion des Soins Somatiques en Santé Mentale (<https://www.anp3sm.com/actus/rndsm>).

- **ESDDA** : Echelle Simplifiée d'évaluation de la Douleur chez les personnes Dyscommunicantes avec troubles du spectre de l'Autisme.

Cette échelle spécifique a été développée récemment pour les personnes atteintes de troubles du spectre de l'autisme et ne pouvant pas s'auto-évaluer. Une douleur est suspectée à partir d'un seuil de 2/6.

ESDDA

Echelle Simplifiée d'évaluation de la Douleur
chez les personnes Dyscommunicantes
avec troubles du spectre de l'Autisme

IDENTIFICATION DE LA PERSONNE EVALUEE

Nom :
Prénom :
Date de naissance :

Date de l'évaluation/...../.....	/...../.....	/...../.....	/...../.....	/...../.....	/...../.....	/...../.....	
Heureh.....	h.....	h.....	h.....	h.....	h.....	h.....	
	OUI	NON	OUI	NON	OUI	NON	OUI	NON	OUI	NON	OUI	NON	OUI	NON
1. Comportement modifié par rapport à l'habitude?														
2. Mimiques et expressions du visage modifié par rapport à l'habitude?														
3. Plaintes (cris, gémissements...) modifié par rapport à l'habitude?														
4. Sommeil modifié par rapport à l'habitude?														
5. Opposition lors de soins														
6. Zone douloureuse identifiée à l'examen														
TOTAL DE OUI	/6		/6		/6		/6		/6		/6		/6	
Complétée par														

Centre régional douleur et soins somatiques en santé mentale et autisme - Document réalisé par le Dr Isabelle MYTYCH et le Dr Julie RENAUD-MIERZEJEWSKI - version du 31/01/2017

3. En résumé, selon l'âge et le contexte, on peut utiliser :

Avant 18 ans	Douleur aiguë	Douleur prolongée
Hétéro-évaluation		
0-7 ans	FLACC EVENDOL	EVENDOL
Urgences/SAMU/post-opératoire/affection médicale 0-7 ans	EVENDOL	
Poly-handicap (0-18 ans)	FLACC modifiée (post-opératoire/soins) GED-DI DESS EDAAP (adolescents) ESDDA (troubles du spectre de l'autisme) PPP	
Réanimation (0-18 ans)	COMFORT B	
Auto-évaluation		
A partir de 4 ans	Echelle des 6 visages EVS Schéma du bonhomme	
A partir de 6 ans	EVA	
A partir de 8-10 ans	EN	

Adultes communicants +/- déficience intellectuelle +/- troubles du spectre autistique	Adultes avec troubles de la communication +/- déficience intellectuelle +/- troubles du spectre autistique +/- polyhandicap
Auto-évaluation : <ul style="list-style-type: none"> • EN • EVS • Echelle des 6 visages • Schéma de la douleur 	Essayer une auto-évaluation (cf ci-avant) Hétéro-évaluation si échec : <ul style="list-style-type: none"> • EDAAP • EDD • GED-DI • ESDDA • FLACC modifiée

Adapté de « La Douleur en Question » (SFETD/CNRD). Ed 2018 (chapitre 17 : douleur et santé mentale, pages 95 à 97)

https://www.cnrdr.fr/documents/documentation/fichiers/2018/09/A1537973301SD_17-Chapitre%2017%20-%20Douleurs%20et%20sante%20mentale.pdf

4. Références bibliographiques :

- Prise en charge de la douleur aiguë et chronique chez l'enfant : Recommandations AFSSAPS 2009
- Référentiel de pratiques professionnelles : Prise en charge de la douleur postopératoire ; HAS juin 2005
- Evaluation et stratégies de prise en charge de la douleur aiguë en ambulatoire chez l'enfant de 1 mois à 15 ans ; ANAES 2000
- Site Pédiadol : www.pediadol.org
- Site du CNRD : www.cnrdr.fr

Annexe 5. Annonce du diagnostic et rôle du psychologue

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

Il n'existe pas actuellement de consensus sur la présence du psychologue lors d'une annonce diagnostic. L'annonce n'est pas le lieu d'une consultation psychologique. Certains services proposent des consultations psychologiques juste après l'annonce diagnostic. Cependant, il peut être difficile pour les patients de se mobiliser au niveau psychologique après une annonce. Effectivement, ces annonces sont souvent remplies d'informations, qui sont, pour la plupart, oubliées, contrairement aux détails sensoriels de l'annonce (odeurs, couleurs, lieux).

La présence du psychologue lors de l'annonce a cependant un intérêt, et est fortement recommandée, même si celui-ci parle peu. Il se présente aux patients, transmet ses coordonnées, propose une consultation systématiquement et explique sa disponibilité. Le psychologue souligne également l'accompagnement de l'équipe auprès des patients, sur la durée, afin de créer un étayage enveloppant sur lequel les patients savent pouvoir se reposer à l'avenir. Il insiste à la fois sur la disponibilité à venir de l'équipe pluridisciplinaire. Il est nécessaire d'être vigilant sur le nombre de professionnels présents lors de l'annonce. Cela peut être impressionnant si les professionnels sont nombreux, en particulier en comparaison au patient et à sa famille. Cependant, la présence d'étudiants en médecine peut, dans de nombreuses situations, être bénéfique. En effet, le patient et, éventuellement, sa famille a parfois rencontré l'interne ou l'externe auparavant, lors d'hospitalisations ou de consultations. Ainsi, la présence d'un visage connu peut être rassurant. Il est ainsi souhaitable d'adapter au cas par cas, en fonction de chaque situation.

L'annonce du diagnostic prénatal comprend :

- L'explication des principales caractéristiques de la maladie
- Les possibilités de prise en charge et de suivi
- La possibilité de prendre un avis complémentaire de(s) médecin(s) spécialiste(s) qui serait(eient) amené(s) à prendre en charge le patient en postnatal
- Le mode de transmission et le conseil génétique
- L'information sur l'éventuelle interruption médicale de grossesse après discussion avec la commission du Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal – CPDPN
- L'information sur l'existence d'associations de patients est donnée à la famille en fonction de la situation et de leur demande (communication des coordonnées)

L'annonce du diagnostic en postnatal comprend :

- L'explication des principales caractéristiques de la maladie
- Le mode de transmission et le conseil génétique
- La planification de la prise en charge et de suivi
- Le dépistage des complications éventuelles
- Faire un point sur le plan social : protocole de soin pour la PEC et démarches auprès de la MDPH

- L'information sur l'existence d'associations de patients est donnée à la famille en fonction de la situation et de leur demande (communication des coordonnées)

En contexte pré ou postnatal, les caractéristiques de cette annonce doivent être réfléchies en amont par les différents intervenants. Il est nécessaire qu'un créneau horaire suffisant ait été prévu et dédié à l'annonce. Le moment choisi dépend en grande partie du médecin annonceur et de ses besoins : absence de consultations avant ou après l'annonce, pas d'annonce en fin de journée, etc. Le créneau prévu doit être relativement long. Cela s'explique par différents éléments. D'une part, une annonce diagnostic implique un certain nombre d'informations, comme énoncé précédemment. D'autre part, il est nécessaire de laisser du temps entre ces différentes informations et à la fin de consultation, pour que le patient puisse poser ses questions au fur et à mesure et en bilan de la consultation.

Le lieu de l'annonce fait également partie de la réflexion, effectivement, il participe au cadre et à l'accueil du patient et de sa famille. Il est nécessaire de rencontrer les patients dans un espace clos, cela rend l'intervention et l'accompagnement des professionnels contenant. L'espace doit aussi être intime, propice à l'échange, pour que la consultation ne soit pas dérangée par l'entrée de différents professionnels, ce qui pourrait être vécu de manière intrusive par les patients.

Si l'annonce est réalisée en hospitalisation, il est important de trouver un bureau dédié, et ne pas annoncer le diagnostic dans la chambre d'hospitalisation. En effet, il ne s'agit pas d'un espace intime car les chambres peuvent être doubles et le passage des soignants fréquent. Par ailleurs, une chambre d'hospitalisation ne dispose pas toujours de chaises, ainsi le risque est que les professionnels restent debout et que l'annonce soit réalisée rapidement. La gêne du/des professionnel(s) lié à l'annonce et au cadre spatial peuvent être perçus par le patient, qui peut ainsi l'associer à son diagnostic. Cela pourrait participer à mettre en difficulté le patient dans l'intégration de sa maladie. Enfin, il est à favoriser les espaces avec fenêtres, si cela est possible.

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

Il n'existe pas de consensus sur l'âge auquel annoncer à l'enfant sa maladie. Cela se fait au cas par cas, en fonction de la maturité de l'enfant et de sa demande. Il est nécessaire d'avoir en tête que beaucoup d'éléments font déjà offices d'annonce pour l'enfant dans sa vie quotidienne : les changements/particularités du corps ou de développement (retard de marche et de langage), les différents lieux comme l'hôpital, la salle d'attente, l'attitude verbale et non verbale des parents, les pairs à l'école ou frères/sœurs à la maison. Ainsi, l'annonce d'une maladie peut intervenir comme un soulagement pour l'enfant qui se questionne parfois déjà depuis un temps conséquent. Il n'y a donc pas de réponse univoque à fournir aux parents lorsqu'ils se questionnent sur l'âge le plus adapté pour parler de la

maladie à l'enfant. Y compris pour une seule et même maladie, la conduite à tenir sera à adapter au cas par cas.

Néanmoins, si l'annonce intervient en postnatal, durant l'enfance du patient, l'équipe peut participer à expliquer à l'enfant sa maladie, en soutien aux parents qui sollicitent l'aide des soignants car ne réussissent pas à trouver les mots adaptés. Il est fréquent que les parents ne veuillent pas nuire à l'enfant avec un savoir qu'ils estiment comme potentiellement difficile à intégrer pour lui. Par exemple, ils ne souhaitent parfois pas transmettre le nom de la maladie à l'enfant. Cela peut créer un tabou sur la maladie, une zone de flou autour de l'enfant et de son suivi médical et il sera alors plus difficile pour l'enfant d'intégrer cette maladie dans son histoire.

Planifier une consultation avec les parents peut leur permettre de poser leur question en l'absence de l'enfant. Une consultation dans un second temps peut aussi être le lieu d'échanger autour de la maladie de l'enfant. Planifier de cette manière permet d'éviter les situations où les parents souhaitent poser des questions que l'enfant n'a pas posées, et auxquelles il n'est peut-être pas prêt à recevoir les réponses. Effectivement, être authentique avec l'enfant en répondant à ses questions est indispensable, cependant, il n'est pas forcément bénéfique d'aller au-delà des questions de l'enfant. Celui-ci posera ses questions au fur et à mesure, à son rythme. Il est nécessaire de veiller à respecter la temporalité de chacun, qui peut être différente, y compris au sein du couple parental.

Un soutien psychologique pourra être proposé aux parents et à la fratrie. L'accompagnement proposé n'est pas le même si l'annonce a été faite en pré ou postnatal. En période prénatale, un accompagnement psychologique spécialisé en périnatalité est proposé. Celui-ci permet aux parents qui le souhaitent d'être accompagnés dans leur parentalité face à cette annonce. Il peut tout à fait être couplé à un suivi psychologique par un psychologue spécialisé en génétique afin d'accueillir la souffrance des parents face à l'annonce de ce diagnostic spécifiquement. L'important étant que les deux espaces ne se superposent pas et que le patient puisse y trouver des ressources différentes. Les deux peuvent aussi être proposés et le patient peut alors choisir vers quel professionnel il souhaite se tourner.

En période postnatale, un accompagnement psychologique spécialisé en périnatalité peut être proposé à court terme après l'accouchement. Le professionnel peut ensuite passer le relai du suivi en institution (CMP) ou en libéral pour les parents comme pour l'enfant, s'ils le souhaitent. Tout comme en période prénatale, le psychologue spécialisé en génétique se montre disponible pour recevoir les parents, l'enfant, et la fratrie, peu importe leur âge ou depuis quand le diagnostic a été annoncé.

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

- Si l'annonce du diagnostic n'a pas été réalisée par un généticien, il est fortement recommandé de réaliser une consultation de génétique (cf chapitre 3.8 conseil génétique)....

Ces éléments ont chacun leur importance car ce qui se transmet lors de l'annonce ne dépend pas uniquement du langage, mais aussi de la posture des professionnels ainsi que du dispositif institutionnel mis en place (accueil des patients, lieux, organisation, etc).

Références bibliographiques

Al-Salem *et al.* Weaver Syndrome and Defective Cortical Development: A Rare Association, 2013. Am J Med Genet Part A 161A : 225-227.

Ba Yao and Ranita Harpreet Kaur Manocha. Delayed diagnosis of cervical myelopathy in an adult with Weaver syndrome, 2024. PM&R.

Benyi Emelie *et al.* Risks of malignant and non-malignant tumours in tall women treated with high-dose oestrogen during adolescence, 2014. Horm Res Paediatr ; 82(2) : 89-96.

Cohen Ana SA *et al.* Les variants de la protéine *EZH2* associés au syndrome de Weaver montrent une fonction altérée de l'histone méthyltransférase *in vitro*, 2016. H Mut, Vol. 37, No. 3, 301–307

Cyrus *et al.* Rare *SUZ12* variants commonly cause an overgrowth phenotype, 2019. Am J med Genet C Semin Med Genet ; 181(4) : 532-547.

Gibson William T *et al.* Mutations in *EZH2* Cause Weaver Syndrome, 2012. AJHG, Vol 90, numero 1.

Griffiths Sara *et al.* EED and EZH2 constitutive variants: A study to expand the Cohen-Gibson syndrome phenotype and contrast it with Weaver syndrome, 2019. Wyley Human Genome Variation Society.

Huffman Cheryl *et al.* Weaver syndrome with neuroblastoma and cardiovascular anomalies, 2001. American Journal of Medical Genetics.

Imagawa *et al.* Mutations in genes encoding polycomb repressive complex 2 subunits cause Weaver syndrome, 2017. Wyley Human Genome Variation Society.

Inseong Oh *et al.* First Korean Case of Weaver Syndrome Along with Neuroblastoma and Genetic Confirmation of EZH2 Variant, 2023. Lab Med Online Vol. 13, No. 1: 48-52.

Kendir-Demirkol Yasemin *et al.* Expanding the Phenotypic and Genotypic Spectrum of Weaver Syndrome: A Missense Variant of the *EZH2* Gene, 2024. Mol Syndromol 15(2) : 161-166.

Koubi Myriam *et al.* Au coeur d'une complexité biologique : *EZH2*, une protéine du groupe Polycomb, 2017. Médecine/Sciences.

Lui J.C *et al.* *Ezh2* Mutations Found in the Weaver Overgrowth Syndrome Cause a Partial Loss of H3K27 Histone Methyltransferase, 2018. Clinical Research Article.

Maroteaux Pierre et Le Merrer Martine. Les maladies osseuses de l'enfant, 2002. Flammarion médecine-sciences.

Menezes Arnold and W. Vogel Timothy. Specific entities affecting the craniocervical region: syndromes affecting the craniocervical junction, 2008. Child's Nervous System : 24, 1155-1163.

Mikalef P *et al.* Weaver syndrome associated with bilateral congenital hip and unilateral subtalar dislocation, 2010. Hippokratia.

Ocansey Sharon. *EZH2*- Related Overgrowth, 2013. GeneReviews.

Rossignoli Sara *et al.* Phenotypic Overlap in Children with Tall Stature: A Case of Weaver Syndrome, 2022. Iran J Pediatr.

Tatton-Brown Katrina *et al.* Weaver Syndrome and *EZH2* Mutations: Clarifying the Clinical Phenotype, 2013. American Journal of Medical Genetics.

Turkkahraman Doga *et al.* A novel *EZH2* gene variant in a case of Weaver syndrome with postaxial polydactyly, 2021. American Journal of Medical Genetics. Part A.

Suri Tanay *et al.* The phenotype of *EZH2* haploinsufficiency 1.2-Mb deletion at 7q36.1 in a child with tall stature and intellectual disability, 2017. American Journal of Medical Genetics. Part A.

Usemann Jakob *et al.* *EZH2* Mutation in an Adolescent with Weaver Syndrome Developing Acute Myeloid Leukemia and Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis, 2016. American Journal of Medical Genetics.

Venn Alison *et al.* Oestrogen treatment to reduce the adult height of tall girls: long-term effects on fertility, 2004. Lancet; 364(9444) : 1513-8.

Voorhoeve P G *et al.* The difficulty of height prediction in Weaver syndrome, 2002. Clinical Dysmorphology 11(1):p49-52.