Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)
Syndrome de duplication 15q

CHU de Marseille - Centre de Référence CLAD Sud-Est
« Anomalies du développement et syndromes malformatifs avec ou sans Déficience Intellectuelle de causes Rares »
&
Centre de Référence constitutif
Déficiences Intellectuelles de causes rares et polyhandicap

Filière AnDDI-Rares & Filière DéfiScience

Texte du PNDS
Octobre 2022
Coordonnateurs : Dr Sabine Sigaudy / Pr Mathieu Milh

Sommaire

Liste des abréviations **3**

Synthèse à destination du médecin traitant **4**

1 Introduction **7**

2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins **8**

3 Diagnostic et évaluation initiale **9**
3.1 Objectifs 9
3.2 Professionnels impliqués 9
3.3 Circonstances de découverte / Suspicion du diagnostic 10
3.4 Confirmation du diagnostic / diagnostic différentiel 11
3.5 Évaluation de la sévérité / extension de la maladie / recherche de comorbidités / évaluation du pronostic 12
3.6 Recherche de contre-indications au traitement 14
3.7 Annonce du diagnostic et information du patient 15
3.8 Conseil génétique 16

4 Prise en charge thérapeutique **17**
4.1 Objectifs 17
4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination) 17
4.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autres) 17
4.4 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie (au cas par cas) 19
4.5 Recours aux associations de patients 20

5 Suivi **20**
5.1 Objectifs 20
5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination) 20
5.3 Rythme et contenu des consultations 20
5.4 Tableau de suivi 21

Annexe 1. Liste des participants **23**

Annexe 2. Coordonnées du(des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) l'association(s) de patients **24**

Annexe 3. Évaluation de la douleur **30**

Annexe 4. Prise en charge sociale de base **31**

Annexe 5. Carte Urgence **34**

Références bibliographiques **35**

Liste des abréviations

ACPA	Analyse Chromosomique sur Puce à ADN
ADL	Activities of Daily Living – Activités de la vie quotidienne
ADOS	Autistim Diagnostic Observation Schedule - Echelle d'Observation pour le Diagnostic de l'Autisme
AEEH	Allocation d'éducation de l'enfant handicapé
AESHi	Accompagnant d'élèves en situation de handicap individuelle
AJPP	Allocation journalière de présence parentale
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
BP	Break point/point de cassure
CGH	Comparative genomic hybridization - Analyse Chromosomique par Puce à ADN
CLAD	Centres Labellisés Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs
CPDPN	Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal
DI	Déficience Intellectuelle
Dup 15q	Duplication 15q11q13
Dup int 15	Duplication Interstitielle 15q
FISH	Hybridation In Situ en Fluorescence ou Fluorescence In Situ Hybridization
HAS	Haute Autorité de Santé
Idic(15)	Isochromosome dicentrique
Inv dup 15	Duplication Inversée du 15
MPR	Médecine Physique et de Réadaptation
MLPA	Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification - Amplification multiplex de sondes dépendant d'une ligation
ORL	Oto-Rhino-Laryngologie
PAI	Projet d'accueil individualisé
PAP	Plan d'Accompagnement Personnalisé
PCH	Prestation de Compensation du Handicap
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PPS	Projet personnalisé de scolarisation
PWACR	Région Minimale Critique des syndromes d'Angelman et de Prader-Willi
qPCR	Quantitative Polymerase Chain Reaction - PCR quantitative ou PCR en temps réel
RCIU	Retard de Croissance Intra-Utérin
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RGO	Reflux Gastro-Œsophagien
SMC	Supernumerary Marker Chromosomes - Marqueur Chromosomique Surnuméraire
TSA	Troubles du Spectre Autistique
ULIS	Unité localisée pour l'inclusion scolaire

Synthèse à destination du médecin traitant

Caractéristiques de la maladie

Ce syndrome est lié à la présence d'un remaniement chromosomique déséquilibré impliquant le chromosome 15. Le syndrome micro-duplicationnel de la région q11q13 du chromosome 15q (dup 15q) est une maladie génétique rare avec une prévalence estimée à environ 1/30.000 naissance qui touche autant les hommes que les femmes.

Il existe d'autres syndromes en lien avec des duplications segmentaires du bras long (q) du chromosome 15 qui ne sont pas l'objet de ce PNDS.

Le syndrome de la duplication 15q11q13 est lié à la présence d'un remaniement chromosomique déséquilibré impliquant le chromosome 15, le plus souvent d'origine maternelle. Différents mécanismes sont à l'origine de ce déséquilibre :

- Soit une duplication interstitielle du bras long du chromosome 15 ou dup int (15), incluant une copie supplémentaire de la région 15q11.2q13.1. Il en résulte une trisomie de la région 15q (20 à 40 % des cas) ;
- Soit la présence d'un marqueur chromosomique surnuméraire (SMC(15)) ou duplication inversée du 15 (inv dup 15), aussi appelé isochromosome dicentrique du 15 (idic(15)) ou encore tétrasomie 15q11q13. Ce marqueur comprend habituellement 2 copies supplémentaires de la région 15q11.2q13.1.
  Cela signifie qu'il y a 47 chromosomes au lieu des 46 habituels, le fragment supplémentaire correspondant à la partie proximale du bras long du chromosome 15 qui a été dupliquée en miroir (60 à 80 % des cas).

  Le matériel chromosomique supplémentaire peut également être présent en 5 (pentasomie) ou 6 (hexasomie) exemplaires, voire plus, soit 3 ou 4 fragments supplémentaires.

L'anomalie est dite homogène si elle est présente dans toutes les cellules ou en mosaïque si elle n'est retrouvée que dans certaines cellules de l'organisme.

Les remaniements sont de tailles variables (4,5 à 12 Mb) et contiennent de nombreux gènes.

Une personne porteuse d'une duplication 15q11q13 a 50 % de probabilité de la transmettre à sa descendance. Ce risque est plus difficile à préciser pour les porteurs d'un marqueur chromosomique.

Le syndrome de duplication 15q11q13 est principalement caractérisé par :

- Une hypotonie axiale précoce ;
- Des difficultés d'alimentation ;
- Un retard global de développement, essentiellement moteur et du langage ;
- Une déficience intellectuelle modérée à sévère ;
- Des troubles du comportement (troubles du spectre autistique (TSA), troubles anxieux, hyperactivité, labilité émotionnelle) ;
- Une épilepsie, dont des spasmes infantiles ;
- Des éléments morphologiques particuliers du visage.

La sévérité de l'atteinte semble corrélée au nombre de copies supplémentaires de la région 15q11.2q13.1. Les patients porteurs d'un idic(15) sont habituellement plus sévèrement atteints que ceux présentant une dup int 15q.

Diagnostic

Le diagnostic est habituellement établi dans le cadre d'un bilan réalisé pour :

- Un trouble du neurodéveloppement (décalage des acquisitions psychomotrices : retard de langage ou moteur) ;
- Des difficultés des apprentissages ;
- Une déficience intellectuelle;
- Des troubles du comportement, de la cognition sociale (TSA).

Plus rarement, le diagnostic est évoqué devant une dysmorphie faciale, une épilepsie dont des spasmes infantiles.

Le diagnostic est mis en évidence par différents types d'analyses génétiques.

En l'absence d'antécédent familial, celui-ci est rarement posé en prénatal, compte tenu de l'absence de signe d'appel échographique spécifique.

En cas d'antécédent familial de dup 15q, un diagnostic prénatal peut être réalisé après l'avis d'un Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN).

Prise en charge

La prise en charge du patient (médicale, paramédicale et sociale) est globale. Elle repose sur une coopération pluridisciplinaire entre le généticien clinicien et le neuropédiatre d'un Centre de Référence ou de Compétence Maladies Rares et le médecin traitant.

Sur le plan somatique, les enjeux principaux sont la mise en place d'une surveillance du neurodéveloppement, d'une prise en charge thérapeutique de l'épilepsie, afin d'éviter des complications secondaires, de la gestion de la constipation et des problèmes d'alimentation éventuellement associés, ainsi que d'une surveillance de la croissance. La sévérité de l'épilepsie peut justifier une prise en charge dans un centre de compétence ou de référence épilepsies rares.

La prise en charge des troubles cognitifs et comportementaux implique différents médecins (généticien, neuropédiatre, gastro-entérologue, ORL, psychiatre), des professionnels non-médicaux (orthophoniste spécialisé en communication alternative, psychomotricien, ergothérapeute, orthoptiste, kinésithérapeute, psychologue, neuropsychologue, etc.), les centres de ressources autisme pour un bilan des TSA, les centres de référence des troubles d'apprentissage et du langage et les équipes éducatives. Elle doit tenir compte des particularités comportementales et des interactions sociales typiques du syndrome.

Une rééducation précoce et pluridisciplinaire est indispensable avec la mise en place d'un projet de vie coordonné (rééducatif, éducatif, social et professionnel). Le maintien d'un accompagnement à l'âge adulte est nécessaire.

Le rôle du médecin traitant consiste à assurer :

- Une confirmation diagnostique par un Centre de Référence ou de Compétence Maladies Rares ;
- Un suivi médical soit réalisé par une équipe habilitée (Centre de référence ou de compétence) ;
- Une surveillance des complications de la maladie en coordination avec les équipes référentes des filières de santé maladies rares AnDDI-Rares et DéfiScience.

Pour se procurer des informations complémentaires :

- Sites Orphanet : http://www.orpha.net
- Site Genetics Home Reference https://medlineplus.gov/genetics/condition/15q11-q13-duplication-syndrome/
- GeneReviews: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20301362/
- Site de la filière de santé AnDDI-Rares : http://anddi-rares.org/
- Site de la filière de santé DéfiScience : https://www.defiscience.fr/
- Site NCBI : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK367946/
- Guides d'Unique en Français : https://rarechromo.org/disorder-guides/

Associations de patients :

- Valentin Association de Porteurs d'Anomalies Chromosomiques ou Valentin APAC: https://www.valentin-apac.org/
- Association dup 15q : https://www.dup15qfrance.fr/page/502718-bienvenue
- L'Everest d'Ernest: https://leverestdernest.com/
- Site de l'Alliance Dup15q (association internationale des patients porteurs du syndrome Dup15Q) : https://dup15q.org/

Texte du PNDS

1 Introduction

Le syndrome de la micro-duplication du segment q11q13 du chromosome 15 (dup 15q) est causé par une anomalie cytogénétique rare décrite pour la première fois en 1977 (*Pettigrew et* al.), dont la prévalence est estimée à environ 1/30.000 naissances. Il touche autant les hommes que les femmes.

Le syndrome est lié à la présence d'un remaniement chromosomique déséquilibré impliquant la région proximale du bras long du chromosome 15, le plus souvent d'origine maternelle.
Différents mécanismes peuvent être à l'origine de ce déséquilibre :

- Soit une duplication interstitielle du bras long du chromosome 15 ou dup int (15), incluant une copie supplémentaire de la région 15q11.2q13.1. Il en résulte une trisomie de cette région ;
- Soit la présence d'un chromosome surnuméraire dit marqueur chromosomique (SMC(15)) ou duplication inversée du 15 (inv dup 15), aussi appelé isochromosome du dicentrique 15 (idic(15)) ou encore tétrasomie 15q11q13, comprenant habituellement 2 copies supplémentaires de la région 15q11.2q13.1. L'anomalie est dite homogène si elle est présente dans toutes les cellules ou en mosaïque si elle n'est retrouvée que dans certaines cellules.

Le tableau clinique des patients porteurs d'une duplication 15q11q13 associe :

- Une hypotonie axiale précoce qui peut retarder les étapes du développement moteur (marche, motricité globale) légère à modérée pour la dup int 15 à sévère pour l'idic 15 ;
- Des troubles gastro-intestinaux (troubles de la déglutition, RGO, constipation, fausses routes) chez 76 % des idic(15) et 87 % des dup int 15;
- Un retard de développement, essentiellement de la motricité globale, mais aussi du langage verbal, de la motricité fine, des troubles de la coordination oculo-motrice ;
- Une déficience intellectuelle modérée pour les patients porteurs de dup int 15 à sévère pour les patients avec idic(15) ou des troubles d'apprentissage, certains enfants pouvant intégrer une ULIS avec AESHi ;
- Des troubles du comportement, troubles du spectre de l'autisme (TSA) plus de 50 % des dup int 15 et plus de 80 % des idic (15), troubles anxieux, hyperactivité, labilité émotionnelle, automutilation, agressivité, troubles obsessionnels compulsifs (TOC) ;
- Des troubles sensoriels (peu ou excès de réponses aux stimuli sonores, trouble de la perception des textures alimentaires, trouble de la sensibilité cutanée avec seuil de la douleur modifié) ;
- Une épilepsie dans environ 63 % des idic(15) et 25 % des dup int 15, dont des spasmes infantiles et des crises tonico-cloniques généralisées, des anomalies caractéristiques à l'EEG ;
- Des éléments morphologiques particuliers du visage (narines antéversées, oreilles basses, fentes palpébrales obliques en bas et en dehors, philtrum long, micrognathie).

La sévérité de l'atteinte semble également corrélée au nombre de copies supplémentaires de la région 15q11.2q13.1 et au taux de mosaïcisme. En effet, plus le taux de mosaïque est important plus le phénotype est sévère. Les patients ayant un idic(15) sont habituellement plus sévèrement atteints que ceux présentant une dup int 15.

Le phénotype est néanmoins caractérisé par une variabilité inter et intra familiale, l'ensemble des signes n'étant pas toujours présent.

Sévérité de l'atteinte	Dup int 15	Idic (15)
Hypotonie	légère à modérée	sévère
Troubles gastro-intestinaux	87 %	76 %
Déficience intellectuelle	modérée	sévère
TSA	plus de 50 %	plus de 80 %
Epilepsie	25 %	63 %

2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'expliciter aux professionnels concernés, la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint de syndrome micro-duplicationnel du chromosome 15 (dup 15q) ou de duplication 15q11q13.
Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de cette maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de mise sur le marché (AMM), ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients, mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste, notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.
Il peut aussi servir au médecin scolaire dans le cadre d'un PAI, PPS ou PAP en concertation avec la famille et l'enseignant référent, notamment pour les enfants accueillis en ULIS avec AESHi, ou encore en maternelle.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint d'un syndrome dup 15q. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

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

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

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet du centre de référence (http://fr.ap-hm.fr/site/clad-paca).

3 Diagnostic et évaluation initiale

3.1 Objectifs

- Détecter la maladie ;
- Confirmer le diagnostic ;
- Assurer un bilan initial, identifier les comorbidités et en apprécier la sévérité ;
- Préciser la prise en charge thérapeutique : médicale, paramédicale et sociale ;
- Délivrer une information et conseil génétique à la famille et au patient.

3.2 Professionnels impliqués

Le diagnostic, l'évaluation initiale et la prise en charge globale du patient sont, le plus souvent, coordonnés par un généticien clinicien ou un neuropédiatre d'un Centre de Référence Maladies Rares ou de Compétence (CRMR / CCMR) Anomalies du Développement et syndromes malformatifs de la filière AnDDI-Rares ou d'un Centre de Référence DéfiScience, en relation avec le pédiatre ou le médecin traitant.
Ils reposent sur une coopération pluridisciplinaire avec l'intervention de plusieurs professionnels :

- Des médecins de plusieurs disciplines : pédiatre, neuropédiatre ou neurologue, généticien clinicien, cardiopédiatre ou cardiologue, hépato-gastro-entérologue, néphrologue, ophtalmologue, ORL, endocrinologue, orthopédiste, médecin de médecine physique et de réadaptation, rhumatologue, psychiatre, un Centre de Ressources Autisme (CRA) pour un bilan des TSA en cas de besoin, radiologue, biologiste;
- des professionnels paramédicaux : masseur-kinésithérapeute, psychomotricien, orthophoniste, ergothérapeute, orthoptiste, éducateur, diététicien, psychologue, neuropsychologue, infirmier, assistant social.

Ces professionnels travaillent conjointement avec le médecin généraliste, le pédiatre et/ou le généticien pour une prise en charge globale du patient.

3.3 Circonstances de découverte / Suspicion du diagnostic

- **EN SITUATION POSTNATALE**

Le syndrome de dup 15q11q13 est généralement découvert dans les premières années de vie autour de 3-4 ans dans le cadre d'un bilan réalisé en raison :

- D'une hypotonie axiale précoce ;
- D'un retard psychomoteur et notamment d'un retard de langage ou du développement moteur ;
- De troubles des apprentissages scolaires ;
- D'une déficience intellectuelle ;
- De troubles du comportement comme des TSA ;
- De signes dysmorphiques mineurs ;
- D'une épilepsie le plus souvent généralisée avec plusieurs types de crises: des myoclonies, des crises généralisées tonico-cloniques, des crises toniques, des absences atypiques et des crises atoniques. Moins souvent des crises focales.
- De troubles du comportement comme des TSA.

Près de la moitié des patients ont des spasmes infantiles, qui surviennent avant l'âge de 1 an (6 mois en moyenne). Le trouble du développement est présent avant le début des spasmes mais parfois non diagnostiqué car peu sévère. Il s'agit de spasmes associés à des myoclonies. L'EEG montre rarement une hypsarythmie typique. Très souvent, la duplication 15q est mise en évidence lors de la réalisation d'une analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA) chez un patient présentant une déficience intellectuelle et/ou des troubles du comportement (TSA).
En effet, les éléments cliniques constituant le syndrome étant peu spécifiques, il est rare d'évoquer cliniquement le diagnostic et de le rechercher spécifiquement par un examen ciblé : analyse complémentaire par la technique de FISH de la région chromosomique 15q11.2-q13.1.

- **EN SITUATION PRENATALE**

Ce syndrome est rarement diagnostiqué en anténatal, en raison de l'absence de signe d'appel échographique spécifique. Le diagnostic peut cependant être posé pendant la grossesse :

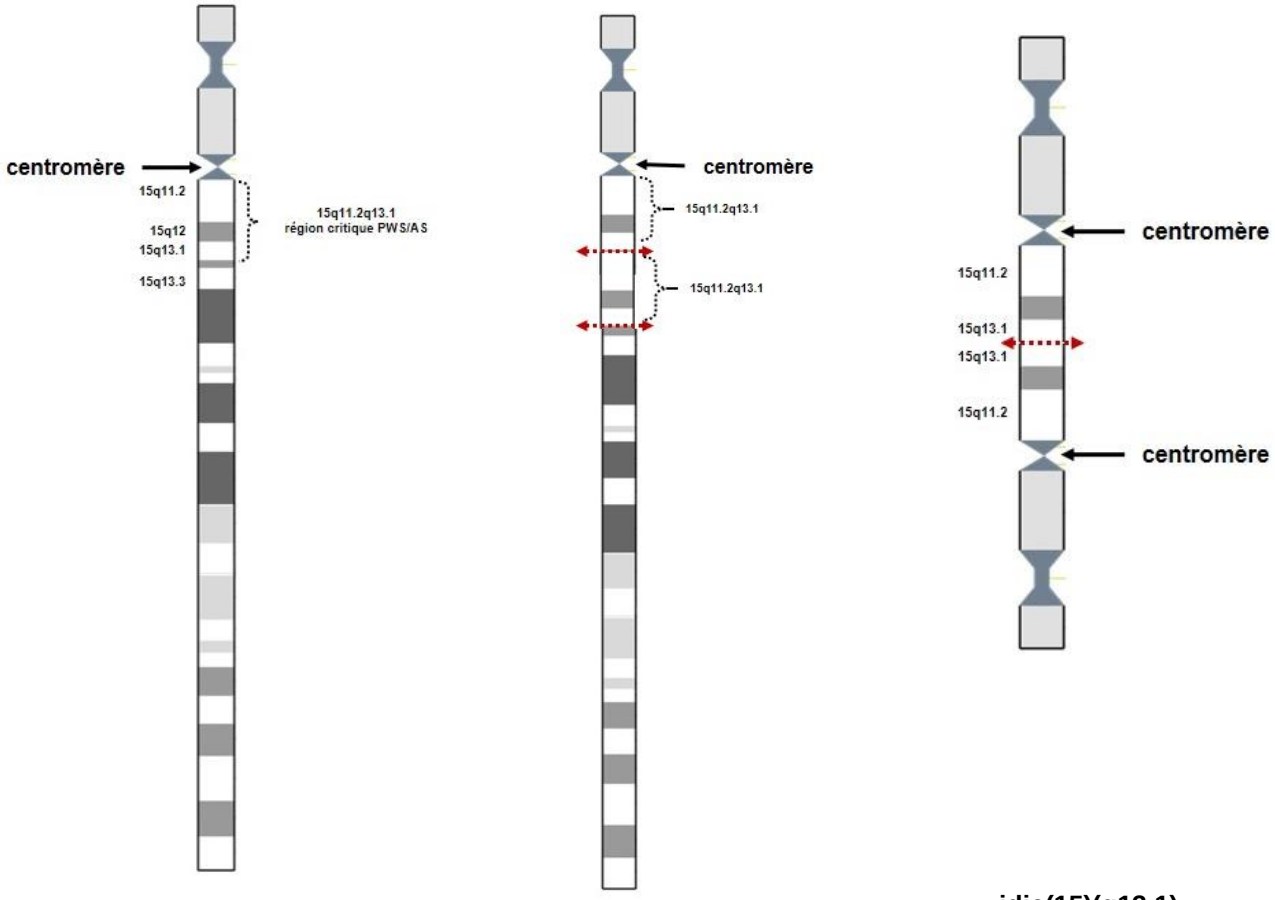
- Sur les résultats d'une ACPA demandée en raison d'un Retard de Croissance Intra-Utérin (RCIU) ou d'une autre anomalie échographique ;
- Sur une recherche ciblée de dup15q en cas d'antécédent familial.

En cas de découverte durant la grossesse d'un idic(15) ou d'une trisomie 15q11q13 chez le fœtus, il n'est pas possible de prédire avec précision la sévérité du phénotype. Cependant, le nombre de copies supplémentaires du bras long du chromosome 15 semble corrélé à la sévérité de l'atteinte mosaïcisme, selon les études réalisées chez des patients en post natal.
En cas de demande par le couple d'une interruption médicale de grossesse, celle-ci est examinée par un Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN).
En l'état actuel de nos connaissances, en raison du niveau de déficience intellectuelle de la dup 15q qui ne permet pas une autonomie à l'âge adulte dans la très grande majorité des cas et en l'absence de traitement curatif de cette déficience, la demande d'interruption médicale de grossesse est le plus souvent acceptée.

3.4 Confirmation du diagnostic / diagnostic différentiel

Le diagnostic biologique est généralement posé par l'ACPA mettant en évidence au moins une copie supplémentaire de la région chromosomique 15q11.2q13.1, d'une taille d'environ 5 Mb et correspondant à la région critique des syndromes de Prader-Willi/Angelman (PWACR).
D'autres techniques peuvent mettre en évidence la microduplication de manière ciblée comme la qPCR, mais également la FISH ou la MLPA. Elles sont le plus souvent utilisées pour confirmer le déséquilibre chromosomique identifié en ACPA ou dans le cadre d'une enquête familiale.

Figure 1: différents types de déséquilibre de la région chromosomique 15q11.2q13.1



Chromosome 15 normal

dup(15)(q11.2q13.1) ou dup int 15

idic(15)(q13.1) ou inv dup 15

Les duplications interstitielles 15q11.2q13.1 ne sont généralement pas identifiées sur un caryotype en technique standard en dehors des idic(15) et dup interstitielles de grande taille (>5 Mb).

Un mosaïcisme a été rapporté pour l'idic(15), en raison de l'instabilité mitotique du chromosome surnuméraire, ce qui peut affecter le phénotype et la sensibilité des stratégies des tests génétiques utilisés pour le diagnostic.

L'ACPA met en évidence une augmentation du nombre de copies de la région chromosomique 15q11.2q13.1 chez un individu. La taille peut varier en fonction des individus. Parfois la taille du déséquilibre observé pourra varier en fonction du type de plateforme d'ACPA utilisée (format de puce, puce CGH ou puce SNP). Cependant l''ACPA ne pourra pas différencier l'idic(15) d'une triplication interstitielle de la région 15q11.2q13.1, car dans ces deux situations, le gain observé sera de 4 copies. L'étude du caryotype permettra de faire la différence.

Ces différents remaniements chromosomiques surviennent au niveau de la région chromosomique 15q11.2q13.1 proche du centromère et connue pour son instabilité, en raison de sa structure génomique riche en duplicons qui s'accompagne de la présence de points de cassure ou break point (BP) favorisant la survenue de ces réarrangements chromosomiques.
La région chromosomique 15q11.2q13.1 inclut la région minimale critique impliquée dans les syndromes d'Angelman et de Prader-Willi (PWACR). Les duplications peuvent varier en taille, en général de 5 Mb (intervalle BP1-BP3), mais pouvant atteindre 12 Mb (intervalle BP1-BP5) dans certaines observations rapportées dans la littérature.
La région dupliquée contient environ une vingtaine de gènes du développement dont *MAGEL2*, *UBE3A, ATP10A*, *GABRB3, GABRA5* et *GABRG3*.
Pour entrainer un phénotype anormal, la dup int 5 doit contenir la région PWACR.

Parmi les gènes situés dans la duplication récurrente de 4,5 à 12 Mb, aucun gène unique lorsqu'il est dupliqué n'est responsable à lui seul du phénotype de la dup int 15.

En raison du chevauchement des caractéristiques phénotypiques des duplications d'origine maternelle ou paternelle, une analyse complémentaire doit être effectuée pour déterminer l'origine parentale de cette dup int 15 (maternelle ou paternelle).
Pour cela, des analyses de méthylation de la région 15q11.2q13.1 (MS-MLPA) ou l'étude de marqueurs microsatellites de cette région chromosomique pourront être proposées.

Dans le cas d'une dup 15q d'origine paternelle, le phénotype est variable, souvent moins sévère, pouvant inclure un retard de développement, des caractéristiques morphologiques faciales, un risque augmenté d'épilepsie, des TSA (moins de 50%) et des troubles du sommeil (parasomnie, comportement anormal ou inhabituel pendant le sommeil).

Avant de retenir la responsabilité de la dup int 15 pour expliquer le tableau clinique, il est important d'éliminer une autre cause de DI d'origine chromosomique ou génique, en particulier si la présentation clinique du patient est sévère.

3.5 Évaluation de la sévérité / extension de la maladie / recherche de comorbidités / évaluation du pronostic

La dup15q se caractérise notamment par une hypotonie et des retards moteurs, une déficience intellectuelle, un trouble du spectre autistique (TSA) et une épilepsie incluant des spasmes infantiles.
Ce phénotype varie y compris chez les individus qui ont la même anomalie génétique. Cependant, il existe des particularités en fonction des différentes anomalies.
Les personnes présentant un idic(15) maternel sont généralement plus sévèrement atteintes par rapport à celles présentant une duplication interstitielle.

En effet, certaines caractéristiques phénotypiques, telles que les TSA, sont observées de manière plus constante chez les individus ayant un idic(15) maternel ou (cf. tableau de synthèse page 8) des duplications interstitielles de grande taille (>5-Mb) qui s'étendent au-delà du PWACR.

- L'hypotonie est généralement légère à modérée dans les dup int 15 et sévère dans les idic(15) ;
- Le retard de développement est modéré dans les dup int 15, sévère dans les idic(15) ;
- Les TSA sont retrouvés dans plus de 50 % des dup int 15, et dans plus de 80 % des idic(15);
- L'épilepsie est retrouvée dans ~ 25 % des dup int15, ~65 % des idic(15) ;
- On décrit des troubles gastro-intestinaux dans 87 % des dup int 15 interstitielles, 76 % des idic(15), essentiellement un RGO et de la constipation.

Lors du diagnostic, un bilan global doit être réalisé, incluant :

- Une consultation de génétique clinique : examen clinique avec mesure des paramètres de croissance et recherche de particularités morphologiques ;
- Un bilan cytogénétique chez les 2 parents et un conseil génétique ;;
- Une évaluation neuropédiatrique : évaluation du trouble du neurodéveloppement et du développement global de l'enfant, diagnostic et traitement d'une épilepsie, prescription des soins et de la prise en charge rééducative du TND ;
- Un suivi pluridisciplinaire: évaluation de l'état nutritionnel, recherche de troubles du transit, et de tout trouble fréquemment retrouvé dans les troubles du neurodéveloppement (comportement, sommeil, orthopédique, etc.). Une consultation pédopsychiatrique ou de psychiatre si nécessaire ;
- Une évaluation ophtalmologique ;
- Une consultation ORL avec bilan de l'audition ;
- Une consultation gastroentérologique pédiatrique en cas de constipation et de difficultés alimentaires ;
- Une consultation endocrinologique pédiatrique en cas de petite taille inexpliquée pour évaluer un éventuel déficit en GH ;
- Instauration d'un suivi paramédical : orthophonique, ergothérapie, kinésithérapie, psychomotricité en fonction des besoins.

Plus en détail :

- **<u>L'ÉVALUATION NEUROLOGIQUE ET PSYCHIATRIQUE</u>**

Le bilan neurologique et psychiatrique doit inclure une consultation neuropédiatrique ou à l'âge adulte, auprès d'un neurologue pour :

- Le dépistage, à l'interrogatoire, d'éventuels troubles du sommeil ;
- La prescription d'une IRM cérébrale en cas de signe d'appel : macrocéphalie, épilepsie, régression motrice ou comportementale ;
- La prescription d'un électroencéphalogramme (EEG), en cas de signe clinique épilepsie : chutes, réveils nocturnes nombreux, malaises inexpliqués etc. ;
- Le suivi des prises en charges de rééducation ;
- L'orientation scolaire et institutionnelle ;
- Les troubles du comportement de type comportements défis ;

Le bilan psychiatrique:

- Une évaluation pédopsychiatrique ou psychiatrique pour évaluer, entre autres, la présence d'anxiété sociale, de TDAH, d'un TSA, de comportement de défi (agressivité, automutilation, gestion de la frustration) ;
- Une évaluation neuropsychologique : niveau cognitif global, évaluation de la mémoire, des fonctions exécutives, de l'attention, des fonctions visuo-spatiales et des praxies ;
- Un bilan de cognition sociale :
  - ✓ En effet, le syndrome dup int 15 peut être considéré comme un facteur de risque pour les TSA. Dans cette population, comme dans la population générale, les TSA sont plus fréquents chez les garçons ;
  - ✓ Le diagnostic de TSA chez les sujets porteurs d'un syndrome dup15q doit donc comprendre les échelles d'évaluation ADOS-2, ADI-R, ainsi qu'une observation clinique et doit prendre en compte les autres caractéristiques du syndrome.

D'autres bilans auprès de professionnels sont nécessaires pour optimiser la prise en charge :

- Un bilan orthophonique systématique et précoce, spécialisé en communication alternative et augmentée ;
- Un bilan neurovisuel par un orthoptiste spécialisé ;
- Un bilan en ergothérapie des activités de la vie quotidienne ;
- Un bilan dans un centre de référence des troubles d'apprentissage et du langage (CRTLA) peut être utile, notamment pour ajuster la prise en charge médicale, l'orientation éducative et les droits auprès de la MDPH.

- **PRISE EN CHARGE SOCIALE**

Au moment du diagnostic, le médecin coordinateur de la prise en charge globale du patient rédige :

- Le protocole de soins ;
- Le certificat médical du dossier MDPH ou de la CAF : celui est particulièrement important pour l'ouverture des droits du patient et de sa famille (AEEH, AAH, PCH par la MDPH, AJPP par la CAF).

L'accompagnement d'un(e) assistant(e) social(e) est souhaitable pour aider les familles dans les démarches de prise en charge sociale.
Les coordonnées des associations de familles seront aussi communiquées.

3.6 Recherche de contre-indications au traitement

- En cas de traitement par méthylphénidate pour un TDAH, il faudra rechercher la présence de contre-indications classiques de ces médicaments mentionnées dans le Résumé des caractéristiques du produit (RCP) ;

- Selon une étude basée sur un sondage de familles de patients portant cette anomalie chromosomique (Conant et al, 2014), les benzodiazépines ont une faible efficacité dans les épilepsies des dup int 15 et ont un potentiel effet d'exacerbation des crises ;

- La prescription simultanée de plusieurs médicaments psychotropes (anti-épileptiques et neuroleptiques par exemple) nécessite de vérifier l'absence d'interaction médicamenteuse.

Les molécules antiépileptiques les plus utilisées sont des molécules à large spectre, prescrites dans les épilepsies généralisées sévères et/ou dans le syndrome de Lennox-Gastaut. Comme chez tout patient épileptique, les molécules sont prescrites de manière séquentielle, en expliquant les potentiels effets secondaires aux parents. Ainsi chaque molécule est évaluée avec la famille, et n'est pas poursuivie en cas d'inefficacité, d'aggravation de l'épilepsie et/ou d'effets secondaires. Aucune molécule particulière n'est recommandée ou contre-indiquée a priori dans ces situations.

3.7 Annonce du diagnostic et information du patient

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 (cf. chapitre 3.8 conseil génétique).
L'intervention d'un psychologue pendant la consultation ou dans les suites immédiates est possible en cas de besoin.

L'annonce en situation de 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 auprès de médecins spécialistes qui seraient amenés à prendre en charge le patient en postnatal ;
- Le mode de transmission et le conseil génétique ;
- L'information sur la possibilité d'une éventuelle interruption médicale de grossesse, après discussion avec la commission du Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal – CPDPN. Les autres options seront présentées au couple selon leurs convictions (accouchement sous X, placement en pouponnière) et leurs droits en cas de poursuite de la grossesse ou d'IMG seront évoqués.
- 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) :
  - ✓ Des associations de patients peuvent être communiquées aux parents pour les accompagner au mieux en cas d'IMG comme http://petiteemilie.org/, https://lenfantsansnom.fr/ ; https://mieux-traverser-le-deuil.fr/ ; https://www.vivre-son-deuil.com/ et proposer le guide « *repères pour vous parents en deuil d'un tout petit* »sur www.sparadrap.org) ;
  - ✓ Celles précitées en cas de poursuite de la grossesse.

L'annonce du diagnostic en situation postnatale 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 du suivi ;
- Le dépistage des complications éventuelles ;
- Le point sur le plan social : protocole de soins pour la prise en charge et démarches auprès de la MDPH et de la CAF (AEEH, AAH et PCH pour la MDPH et AJPP pour la CAF) (cf annexe 4) ;

- 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'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. Les associations de patients peuvent jouer un rôle important dans cet accompagnement.

Un soutien psychologique pourra être proposé aux patients, aux parents et à la fratrie.
Un courrier est adressé aux correspondants qui prennent en charge l'enfant pour rapporter les différents points discutés avec les parents.

3.8 Conseil génétique

La consultation de génétique est indispensable pour le rendu du résultat.
Elle est à proposer très rapidement pour les parents de l'enfant atteint, si une autre grossesse est en cours. Elle est réalisée par un généticien ou un conseiller en génétique.

Dans le cas où la mère est porteuse de la dup 15q11q13 (ce qui représente environ 15 % des cas de dup int 15), le risque de transmission est de 50 % à chaque grossesse.
Une demande de diagnostic prénatal dans un contexte familial avec un parent atteint nécessite une consultation de génétique.
Les possibilités de diagnostic prénatal et de diagnostic préimplantatoire doivent être évoquées dans ce type de situation en raison du risque élevé de transmission.

Lorsque la duplication est survenue *de novo*, c'est-à-dire qu'elle n'est pas retrouvée chez les parents, le risque de récidive est faible (environ 1 %), mais supérieur à celui de la population générale en raison du risque de mosaïque germinale (présence de plusieurs gamètes mutés chez un des parents).
Pour une nouvelle grossesse, un diagnostic prénatal pourra être proposé.

Le diagnostic prénatal, réalisée à partir d'une biopsie de villosités choriales ou d'une amniocentèse, sera proposé pour ACPA sur l'ADN fœtal ou FISH de la région chromosomique 15q11.2q13.1 sur cellules fœtales.

4 Prise en charge thérapeutique

4.1 Objectifs

- Dépister et prendre en charge les complications médicales de la maladie rare ;
- Dépister et prendre en charge les comorbidités potentiellement associées ;
- Assurer et coordonner une prise en charge précoce et spécialisée, médicale et paramédicale ;
- Assurer une éducation thérapeutique (http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1241714/fr/education-therapeutique-du-patientetp) ;
- Assurer un accompagnement global du patient et de sa famille.

4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

La coordination globale du suivi est généralement assurée, pendant l'enfance et à l'âge adulte, par l'équipe pluridisciplinaire d'un Centre de Référence ou de Compétence Maladies Rares Anomalies du Développement et Syndrome malformatifs de la filière AnDDI-Rares ou de la Filière DéfiScience, en lien avec le médecin traitant et les médecins d'autres spécialités impliqués.

Le suivi pluridisciplinaire des patients atteints du syndrome de dup 15q11q13 inclut de nombreux professionnels médicaux et non médicaux (se référer au chapitre 3.2).

En pédiatrie, le généticien, le neuropédiatre ou le pédopsychiatre ont un rôle-clé dans la coordination des différentes prises en charge de rééducation des troubles du neurodéveloppement et des éventuels traitements médicamenteux.
À l'âge adulte, le généticien du Centre de Référence Anomalies du Développement et Syndrome malformatifs et le Neurologue d'un Centre de Référence de la Filière de Santé Maladies Rares DéfiScience jouent un rôle-clé dans la coordination avec les différents spécialistes, en assurant le suivi.

L'accompagnement d'un(e) assistant(e) social(e) est souhaitable pour aider les familles à bénéficier d'une prise en charge sociale adaptée (cf. annexe 4).

4.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autres)

- **TROUBLES DU NEURODEVELOPPEMENT**

L'approche doit être globale et pluridisciplinaire : médicale, rééducative, éducative et sociale.

- En cas d'hypotonie, des mesures de rééducation à type de kinésithérapie et de psychomotricité doivent être proposées.

- En cas de trouble moteur, global ou de la motricité fine, une prise en charge par kinésithérapie et/ou psychomotricité et/ou ergothérapie est recommandée.

- En cas de troubles praxiques, une prise en charge en ergothérapie peut être un complément utile à la rééducation par le psychomotricien. L'ergothérapie permet d'adapter l'environnement quotidien du patient à domicile, en classe ou

en structure. Elle permet également l'apprentissage de l'ordinateur et l'utilisation de logiciels adaptés, si le patient en a les capacités ; celle-ci se poursuit souvent jusqu'à l'âge adulte.

Le retard de langage doit être évalué et rééduqué de manière précoce, après avoir recherché une éventuelle hypoacousie ou otites séreuses. Le bilan et la prise en charge dès le diagnostic par un orthophoniste sont indiqués. Un bilan dans un centre de référence des troubles d'apprentissage et du langage (CRTLA) peut être réalisé. La mise en place de techniques de communication facilitée peut être bénéfique dans ce syndrome lorsque les troubles du langage sont majeurs.

- L'épilepsie : une épilepsie peut s'associer au syndrome de dup int 15.
  Dans ce cas, il n'y a pas de recommandation thérapeutique spécifique liée à la présence du syndrome et l'épilepsie devra être prise en charge en fonction de l'âge de la personne, du type clinique de crise et de la sévérité. Les antiépileptiques classiques peuvent être utilisés.
  Certains antiépileptiques tels que les benzodiazépines et autres GABA-ergiques ne sont pas recommandés en première intention en raison de leur faible efficacité et de leur potentiel effet d'exacerbation des crises, selon une étude d'efficacité rapportée par des parents (Conant et al, 2014).

- En cas de troubles neuro-visuels, une rééducation orthoptique sera initiée.

- **<u>TROUBLES DU COMPORTEMENT</u>** :
  - Les troubles de déficit de l'attention / hyperactivité (TDAH) : en cas de trouble attentionnel retentissant sur les apprentissages ou le travail en milieu adapté, si le bilan neuropsychologique confirme les troubles attentionnels, l'introduction de psychostimulants type méthylphénidate doit être discutée avec le neuropédiatre ou neurologue.

  - Les troubles du spectre de l'autisme (TSA) : il existe une augmentation du risque de TSA dans le syndrome. Ce risque est probablement modéré, mais étant donné la présence d'un retard de langage important, la possibilité d'un mutisme sélectif et une anxiété parfois importante, le diagnostic d'autisme peut être difficile à poser, ou au contraire, porté à l'excès. Il ne peut pas reposer uniquement sur l'utilisation d'échelles diagnostiques de type ADI et ADOS ; l'examen et l'observation clinique sont incontournables pour poser un diagnostic de TSA dans ce syndrome.
    Un recours au CRA (centre de ressources autisme) est alors indispensable. Le cas échéant, la prise en charge sera adaptée avec les recommandations du CRA, éducateur spécialisé, thérapie comportementale, cognitive, cognitivo-comportementale, remédiation cognitive, animal thérapie ou remédiation animale, etc…
    Un bilan neurosensoriel sera réalisé pour améliorer le quotidien et la qualité de vie du patient : il pourra déboucher sur des filtres auditifs ou bouchons d'oreilles, à une alimentation dont les textures sont acceptées par le patient, à des activités sportives pour mieux sentir son corps, à l'utilisation de couvertures lestées, etc…

- **TROUBLES ALIMENTAIRES ET DIGESTIFS**
  - Les troubles de la déglutition et oro-faciaux seront rééduqués pour faciliter l'alimentation, prévenir les fausses-routes, faciliter le brossage des dents et les soins dentaires.
  - Les troubles alimentaires majeurs peuvent être pris en charge par alimentation entérale par sonde nasogastrique, voire gastrostomie. Dans ce cas, l'éducation thérapeutique des parents doit être réalisée si le retour à domicile s'accompagne d'une nutrition artificielle. Une association spécifique « la vie à un fil » peut être particulièrement utile dans ce contexte www.lavieparunfil.com/.
  - Le reflux gastro-œsophagien sera le plus souvent pris en charge par les thérapeutiques habituelles.
  - Il est important de diagnostiquer et de traiter précocement une constipation avant l'installation d'une encoprésie.

• **AUTRES PRISES EN CHARGE**
  - Si une modification soudaine du comportement survient :
    Il faut évoquer une origine douloureuse et en rechercher la cause éventuelle (reflux gastro-œsophagien, douleur dentaire, otites aiguës, etc.). Le seuil de perception ou l'expression de la douleur pouvant être modifiés chez les patients, il faudra être parfois plus vigilant et en l'absence de langage, recourir aux grilles d'évaluation de la douleur de Pédiadol ou San Salvadour.
    Un syndrome dépressif ou anxieux peut également être à l'origine de modification comportementale, un évènement récent majeur pourra être recherché : décès, agression, modification du lieu de vie, etc.

  - Un bilan ORL à la recherche d'otites séreuses sera fait si une baisse d'audition est constatée ou avant un bilan orthophonique. Le cas échéant, un traitement est mis en place avec si besoin la pose d'aérateurs trans-tympaniques.

  - Un bilan ophtalmologique est réalisé pour éviter tout surhandicap et en cas de strabisme.

  - Le suivi buccodentaire de l'enfant handicapé doit être mis en place de façon systématique à la recherche d'anomalies dentaires (dents absentes ou encombrement dentaire) et de l'apparition de caries (Hase et al., 2018). Une prévention, selon le contexte propre à chacun, peut être faite avec la pose d'un vernis fluoré.
    Selon le degré de coopération et d'anxiété du patient, certains soins devront être réalisés sous sédation consciente de type MEOPA (mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote) ou dans un des réseaux handident, ou en centre hospitalier.

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

La participation à des programmes d'Éducation Thérapeutique du patient (ETP) développés pour les patients avec des troubles du neurodéveloppement, est envisageable afin de :

- Favoriser la participation active du patient et de sa famille à l'organisation de la prise en charge pluridisciplinaire, notamment de certaines comorbidités comme la constipation et l'atteinte neuropsychiatrique ;
- Apprendre à gérer les traitements ;
- Comment agir en cas de crise d'épilepsie ;
- Assurer la transition à l'âge adulte.

4.5 Recours aux associations de patients

Il est souhaitable de proposer à la famille un contact avec les associations de patients. Elles sont des partenaires incontournables des Centres de Référence ou de Compétence et jouent un rôle essentiel dans l'accompagnement des familles par les informations, les aides et le soutien qu'elles apportent. Les associations favorisent aussi les échanges entre les familles, elles peuvent donner des conseils pratiques pour aider les personnes dans leur vie quotidienne.
La décision de rentrer en relation avec une association reste le choix de la famille ou du patient.
En France, les associations plus spécifiquement en lien avec la dup int 15 sont les suivantes :

- Valentin Association de Porteurs d'Anomalies Chromosomiques ou Valentin APAC : https://www.valentin-apac.org/ ;
- Assocation dup 15q: https://www.dup15qfrance.fr/page/502718-bienvenue ;
- L'Everest d'Ernest : https://leverestdernest.com/.

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 ;
- Informer le médecin traitant ;
- 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)

Le suivi pluridisciplinaire des patients atteints du syndrome de dup 15q inclut de nombreux professionnels médicaux et non médicaux (se référer au chapitre 3.2).

5.3 Rythme et contenu des consultations

Le suivi est le plus souvent coordonné par le généticien clinicien ou un neuropédiatre du Centre de Référence Anomalies du Développement et syndrome malformatif et d'un Centre de Référence Maladies Rares de la filière DéfiScience, en relation avec le pédiatre ou le médecin traitant.

La fréquence du suivi est variable en fonction de la sévérité du phénotype et de l'évolution du patient.
Au passage à l'âge adulte, il est souhaitable de réaliser une consultation de génétique, ainsi qu'une consultation de transition pour assurer notamment la continuité des éventuels suivis psychiatrique, neurologique et la prise en charge des rééducations, afin d'éviter les ruptures de soins et toute régression des acquis.
En parallèle, se décidera à l'âge adulte, l'orientation professionnelle et le milieu de vie, en fonction des capacités acquises, ainsi que la protection du majeur.
Celle-ci pourra jouer un rôle dans la prise en charge médicale selon la mesure de protection prise.

5.4 Tableau de suivi

	Au diagnostic	Suivi < 18 ans	Suivi > 18 ans
Consultation dans un centre de référence ou de compétence maladies rares Bilan génétique	+	Suivi annuel	Suivi tous les 2-3 ans
Confirmation cytogénétique	+		
Bilan cytogénétique chez les 2 parents	+		
Conseil génétique	+		+
Suivi médical			
Consultation pédiatrique	+	Mensuelle jusqu'à 9 mois puis tous les 3 mois jusqu'à 2 ans. Suivi systématique : - Traitement de la constipation / du RGO ; - Evaluation de l'état nutritionnel et des éventuelles difficultés alimentaires ; - Surveillance de la croissance staturo-pondérale et mesure du périmètre crânien.	
Consultation neuropédiatrique / neurologique	+	Suivi annuel : - Dépister et faire le point sur l'évolution des troubles du neuro-développement, d'une éventuelle épilepsie, de troubles du comportement (TDAH, TSA, anxiété) et sur la prise en charge des rééducations ;	Suivi en cas d'épilepsie

		- Contrôle de l'imagerie cérébrale IRM et de l'EEG en fonction de la clinique.	
Consultation psychiatrique		Au besoin	Au besoin
Consultation ophtalmologique	+	Au besoin	Au besoin
Consultation ORL et bilan de l'audition	+	Sur indication clinique	Au besoin
Consultation gastroentérologique	En cas de constipation, de troubles de l'alimentation (dénutrition, trouble de l'oralité)	En cas de constipation, de troubles de l'alimentation (dénutrition, trouble de l'oralité)	En cas de constipation, de troubles de l'alimentation (dénutrition, trouble de l'oralité)
Consultation endocrinologique	En cas de petite taille inexpliquée (évaluer un éventuel déficit en GH)	En cas de besoin	
Suivi paramédical			
Neuropsychologique	+	En fonction de l'évolution clinique ou s'il est utile pour évaluer une orientation scolaire	En fonction de l'évolution clinique ou s'il est utile pour évaluer une orientation professionnelle
Bilan orthophonique	+	En fonction de l'évolution	En fonction de l'évolution
Bilan en ergothérapie	+	En fonction de l'évolution	En fonction de l'évolution
Autres prises en charge des rééducations: kinésithérapie, psychomotricité, suivi psychologique etc.	+	En fonction de l'évolution	En fonction de l'évolution
Autres examens			
IRM cérébrale	En cas de signe d'appel après avis neuropédiatrique : macrocéphalie, épilepsie, régression motrice ou comportementale	En cas de signe d'appel après avis neuropédiatrique	En cas de signe d'appel après avis neuropédiatrique
EEG	En cas de signe d'appel évoquant une épilepsie	En cas de signe d'appel évoquant une épilepsie ou pour le contrôle d'une épilepsie	En cas de signe d'appel évoquant une épilepsie ou pour le contrôle d'une épilepsie

Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Dr Sabine SIGAUDY, Centre de référence des Anomalies du Développement et syndromes malformatifs avec ou sans Déficience Intellectuelle de Causes Rares de la région Sud-Est (Centre de Marseille, CRMR constitutif) et par le Pr Mathieu MILH, Centre de référence Déficience intellectuelle de cause rare et polyhandicap (enfants).

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

- Dr Sabine SIGAUDY, généticienne, Département de Génétique Médicale, Hôpital Timone Enfant Marseille et CRMR Anomalies de développement- PACA EST
- Dr Chantal MISSIRIAN, cytogénéticienne, Département de Génétique Médicale, Hôpital Timone Enfant Marseille

Groupe de travail multidisciplinaire

- Dr Alexia BOURGOIS, généticienne, CHU de Caen, Caen ;
- Mme Charlotte TARDY, interne de génétique, APHM, Marseille
- Dr Tiffany BUSA, pédiatre, CRMR Anomalies de développement - SUD EST
- Mme Brigitte JARRET, psychologue, Hôpital Timone Enfant Marseille
- Pr Corinne TARDIEU, Odontologie, Hôpital Timone Marseille, Centre de compétence O-Rare (Maladies rares orales et dentaires), Réseau Handident
- Mme Audrey MALLET, Conseillère en Génétique, CRMR Anomalies de développement - SUD EST
- Mme Isabelle MARCHETTI-WATERNAU, Association Valentin APAC
- Mme Olga GLAZUNOVA, CRMR Anomalies de développement - SUD EST

Groupe de relecture

- Dr Yline CAPRI, généticienne, Hôpital Robert Debré - APHP Nord et CRMR Anomalies de développement-Ile de France, Paris
- Pr Martine DOCO FENZI, généticienne, Hôpital Maison Blanche, CHU de Reims et CRMR Anomalies du développement et syndromes malformatif – Région Est -Reims
- Dr Maud GRELET, généticienne, CHITS-Hôpital Sainte Musse et CCMR Anomalie de développement - Toulon
- Dr Agnes GUICHET, généticienne, CHU d'Angers et CRMR Anomalies du développement et syndromes malformatif – Ouest - Angers
- Pr Damien SANLAVILLE, généticien, CHU de Lyon HCL - GH Est et CRMR Anomalies du développement et syndromes malformatif – Sud-Est
- Dr Elise SCHAEFER, généticienne, Institut de Génétique médicale d'Alsace et CRMR Anomalies du développement-Est, Strasbourg.
- Dr Marjolaine WILLEMS, généticienne, Hôpital Armand de Villeneuve et CRMR Anomalie de développement- Sud-Ouest-Occitanie-Réunion, Montpellier.
- Dr Béatrice DESNOUS, neuropédiatre, CRMR Déficience intellectuelle de cause rare et polyhandicap – DéfiScience, Marseille

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 de la filière AnDDI-Rares (http://anddi-rares.org/nos-actions/soigner/guides-procedures-protocoles.html).

Annexe 2. Coordonnées du(des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) l'association(s) de patients

1. Centres coordonnateurs du PNDS

CHU de Marseille

- Centre de référence Anomalies du développement et syndromes malformatifs – Région Sud-Est – site constitutif (Filière AnDDI-Rares)
  RESPONSABLE : Dr Sabine SIGAUDY
  Hôpital de la Timone
  Unité de génétique clinique prénatale
  Département de génétique médicale
  264 rue Saint-Pierre
  13385 MARSEILLE
  Téléphone : 04 91 38 66 49
  @: sabine.sigaudy@ap-hm.fr

- Centre de référence Déficience intellectuelle de cause rare et polyhandicap (enfants) – site constitutif (Filière DéfiScience)
  RESPONSABLE Pr Mathieu MILH
  Hôpital de la Timone
  Service de Neuropediatrie
  264 rue Saint-Pierre
  13385 MARSEILLE
  Téléphone : 04 9138 68 08
  @: mathieux.milh@ap-hm.fr

2. Centres maladies rares

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

CRMR Anomalies du développement et syndromes malformatifs – Ile de France

(Coordonnateur Pr Alain VERLOES)

CRMR coordonnateur

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

CRMR constitutifs – secteur génétique médicale

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

CRMR constitutifs – secteur anomalies des membres (CEREFAM)

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

CCMR– secteur génétique médicale

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

CCMR secteur anomalies des membres (CEREFAM)

- APHP Necker : Pr Stéphanie PANNIER, Service d'Orthopédie Pédiatrique, CHU Paris - Hôpital Necker-Enfants Malades, 149 Rue de Sèvres 75743 PARIS, Tel 01 44 49 51 53
- APHP Robert Debré : Pr Brice ILHARREBORDE, Service de Chirurgie infantile à orientation orthopédique, Hôpital Robert Debré 37 Boulevard Sérurier 75019 PARIS, Tel 01 86 46 82 16
- Institut Robert Merle d'Aubigne : Dr Florence GUILLOU, Service d'Hôpital de Jour, Institut Robert Merle d'Aubigne, 2 Rue Emilion Michaud et Lucien Rabeux 94460 VALENTON, Tel 01 45 10 80 80
- CHU d'Amiens : Dr Céline KLEIN, Service d'Orthopédie Pédiatrique, CHU Amiens-Picardie - Site Sud Avenue René Laënnec - Salouël - D408 80054 AMIENS, Tel 03 22 08 75 80
- CHU de Brest : Dr Laetitia HOUX, Service de Médecine Physique et Réadaptation, CHRU Brest Site Hôpital Morvan 5 Avenue Maréchal Foch 29200 BREST, Tel 02 98 22 34 77
- CHU de Marseille : Dr Franck LAUNAY, Chirurgie Orthopédique et Pédiatrique, Hôpital de la Timone - Hôpital Nord Chemin des Bourrely 13015 MARSEILLE, Tel 04 91 96 86 33
- CHU de Lyon : Dr Marie-Doriane MORARD, Service de Médecine Physique et Réadaptation Pédiatriques, Hôpital Femme Mère Enfant 59 Boulevard Pinel 69677 BRON, Tel 04 72 12 95 04
- CHU de Nancy : Dr Pierre JOURNEAU, Service d'Orthopédie, CHRU Nancy - Hôpitaux de Brabois Rue Du Morvan 54500 VANDOEUVRE LES NANCY, Tel 03 83 85 85 85
- CHU de Saint-Etienne : Pr Vincent GAUTHERON, Service de Médecine Physique et Réadaptation Pôle Couple Mère-Enfant CHU de Saint-Etienne - Hôpital Nord, Avenue Albert Raimond 42270 SAINT-PRIEZ-EN-JAREZ, Tel 04 77 82 87 29
- CHU de Tours : Dr Benoit DE COURTIVRON, Service d'Orthopédie et de Traumatologie, CHU de Tours, 49 Boulevard Beranger 37000 TOURS, Tel 02 47 47 38 22
- CHU de Toulouse : Pr Jérôme SALES DE GAUZY, Pédiatrie - Chirurgie Orthopédique, Traumatologie et Plastique, CHU de Toulouse - Hôpital des Enfants 330 Avenue de Grande Bretagne 31059 TOULOUSE, Tel 05 34 55 85 26
- CHU de Lille : Dr Alice TAQUET, Service de Médecine Physique et Réadaptation, CHRU de Lille - Hôpital Jeanne de Flandre, 2 Avenue Oscar Lambret 59000 LILLE, Tel 03 20 44 59 62

CRMR Anomalies du développement et syndromes malformatif – Région Sud-Ouest Occitanie Réunion (Coordonnateur Pr Didier LACOMBE):

CRMR coordonnateur:

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

CRMR constitutifs

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

CCMR

- CHU Poitiers: Pr Brigitte GILBERT-DUSSARDIER, Service de génétique médicale, CHU de Poitiers, 2 Rue de la Milétrie - CS 90577, 86000 POITIERS, Tel 05 49 44 39 22
- CHU Toulouse: Dr Olivier PATAT, Service de génétique médicale, Pôle de biologie, CHU de Toulouse - Hôpital Purpan, Place du Docteur Baylac - TSA 40031, 31059 TOULOUSE CEDEX 9, Tel 05 61 77 90 55
- CHU de la Martinique : Dr Elisabeth SARRAZIN, Unité de neuromyologie. Hôpital P. Zobda-Quitman, Route de Chateauboeuf. CS 90632. 97261 Fort de France Cedex, Tel : 05 96 75 84 00
- CHU Nîmes: Dr Philippe KHAU VAN KIEN, Unité de génétique médicale et cytogénétique, Pôle Biologie, CHU de Nîmes - Hôpital Caremeau, Place du Professeur Robert Debré, 30029 NIMES CEDEX 9, Tel 04 66 68 41 60

CRMR Anomalies du développement et syndromes malformatif – Inter-région Nord-Ouest (Coordonnateur Pr Florence PETIT)

CRMR coordonnateur

- CHRU de Lille, Pr Florence PETIT, Pôle de Biologie Pathologie Génétique, Hôpital J de Flandre, Clinique de Génétique Guy Fontaine, Rue Pierre 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 - Hôpital Clémenceau, Avenue Georges Clémenceau 14000 CAEN, Tel 02 31 27 25 69
- CHU Rouen, Dr Alice GOLDENBERG, Service de Génétique clinique, Unité de Génétique Clinique, CHU Rouen, Tel 02 32 88 87 47
- CCMR
- CH Le Havre: Dr Valérie LAYET, Unité de génétique, Service de génétique médicale, GH du Havre - Hôpital Jacques Monod, 29 Avenue Pierre Mendès France - BP 24, 76083 LE HAVRE CEDEX, Tel 02 32 73 37 90

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

CRMR coordonnateur

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

CRMR constitutifs

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

CCMR

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

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

CRMR coordonnateur

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

CRMR constitutifs

- CHU Nancy, Dr Laëtitia LAMBERT, Service de Génétique Médicale, CHU Nancy - Hôpital d'Enfants, 10 Rue du Docteur Heydenreich CS 74213 54042 NANCY CEDEX, Tel 03 83 34 43 76
- CHU Strasbourg, Dr Elise SCHAEFFER, Service de Génétique Médicale – CHU de Strasbourg Hôpital de Hautepierre, 1 Avenue Molière 67098 STRASBOURG CEDEX, Tel 03 88 12 81 20
- CHU Reims, Dc Céline POIRSIER, Service de Génétique - CHRU Hôpital Maison Blanche, 45 Rue Cognacq-Jay 51092 REIMS CEDEX, Tel 03 26 78 90 03

CCMR

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

CRMR Anomalies du développement et syndromes malformatif – Région Sud-Est (Coordonnateur Pr Patrick EDERY):

CRMR coordonnateur

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

CRMR constitutifs

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

CCMR

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

Autres centres de référence compétents

- **Centres de référence pour la déficience intellectuelle filière DéfiScience :** https://www.defiscience.fr/filiere/cartographie/

CRMR coordonnateur

- CRMR : Dr Delphine HERON, APHP - Hôpital Pitié-Salpêtrière, Consultation de Génétique, 47-83 boulevard de l'Hôpital 75013 PARIS – Tel 01 42 16 13 47

CRMR constitutifs

- CRMR : Pr Vincent DES PORTES, CHU de Lyon HCL - Hôpital Femme Mère Enfant, Service de neuropédiatrie, 59 Boulevard Pinel 69677 BRON CEDEX – Tel 04 27 85 54 58
- CRMR : Dr Stéphanie VALENCE, APHP - Hôpital Armand-Trousseau, Service de Neuropédiatrie - Unité de neuropédiatrie et pathologie du développement de l'enfant, 26 avenue du Docteur Arnold Netter Bâtiment Brissaud, porte 3 75571 PARIS CEDEX 12 – Tel 01 44 73 61 41
- CRMR : Pr Mathieu MILH, APHM - CHU TIMONE, Service de neurologie pédiatrique / Aix-Marseille Université GMGF UMR 910, 265 Rue Saint Pierre 13005 Marseille – Tel 04 91 38 55 80
- CRMR : Pr Christel THAUVIN-ROBINET, CHU Dijon Bourgogne, Centre de génétique Hôpital d'enfants 14 rue Paul Gaffarel 21079 DIJON Cedex – Tel 03 80 29 53 13
- CRMR : Dr Sylviane PEUDENIER, CHRU de Brest - Hôpital Morvan, Département de pédiatrie et génétique médicale, 2 avenue Foch 29609 Brest – Tel 02 98 22 33 89
- CRMR : Dr Salima EL CHEHADEH, CHRU de STRASBOURG - Hôpital de Hautepierre, Service de génétique médicale, 1 Avenue Molière 67200 STRASBOURG Cedex – Tel
- CRMR : Dr Nadia BAHI BUISSON, APHP - Hôpital Necker-Enfants Malades, Service de neurologie pédiatrique, 149 rue de Sèvres 75743 PARIS – Tel 01 42 19 26 99
- CRMR : Dr Marlène RIO, APHP - Hôpital Necker-Enfants Malades, Service de Génétique Médicale - Institut Imagine 1er étage, 149 rue de Sèvres 75743 PARIS – Tel 01 44 49 51 58
- CRMR : Dr Laurent PASQUIER, Hôpital Sud - CHU Rennes, Service de Génétique Médicale, 16 boulevard de Bulgarie 35203 RENNES cedex 2 – Tel
- CRMR : Dr David GERMANAUD, APHP - Hôpital Robert Debré Service de Neurologie, 48 boulevard Sérurier 75019 Paris – Tel 01 40 03 53 91

CCMR

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

- **Centres de référence pour les troubles du langage et de l'apprentissage (CRTLA)**

3. Filières de santé Maladies rares

- **Filière AnDDI-Rares**

Centres de référence « Anomalies du développement et syndromes malformatifs ».
Site de la filière « Anomalies du Développement avec ou sans Déficience Intellectuelle de causes Rares » : http://www.anddirares.org

- **Filière DéfiScience**

Centres de référence « Déficiences intellectuelles de causes rares
Site de la filière « Maladies Rares du Développement Cérébral et Déficience intellectuelle » : https://www.defiscience.fr/filiere/.

4. Associations de patients

- Isabelle MARCHETTI-WATERNAUX présidente de Valentin APAC
- Association dup 15q: https://www.dup15qfrance.fr/page/502718-bienvenue ;
- L'association L'Everest d'Ernest pour les patients porteurs du syndrome Dup15q: https://leverestdernest.com/ ;
- Site de l'Alliance Dup15q (association internationale des patients porteurs du syndrome Dup15Q) : https://dup15q.org/.

Annexe 3. Évaluation de la douleur

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 : • EN • EVS • Echelle des 6 visages • Schéma de la douleur	Essayer une auto-évaluation (cf ci-avant) Hétéro-évaluation si échec : • 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.cnrd.fr/documents/documentation/fichiers/2018/09/A1537973301SD_17-Chapitre%2017%20-%20Douleurs%20et%20sante%20mentale.pdf

- 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.cnrd.fr

Annexe 4. Prise en charge sociale de base

Droits et aides financières

L'aide d'une assistante sociale est recommandée :

- Pour constituer son dossier, le remplir et faire reconnaitre ses droits. Les équipes « relais handicaps rares », MDPH ou les associations de malades peuvent également apporter une aide ;
- Pour obtenir les aides financières et prestations sociales de la MDPH.

Le certificat médical rédigé par le médecin traitant ou le médecin référent d'un CRMR, est essentiel pour l'octroi des droits en terme de prise en charge paramédicale, médicosociale, scolaire, professionnelle, de lieu de vie, voire de protection du majeur : le certificat accompagne les dossiers de demande.

Il est à noter que les troubles du neurodéveloppement (TND) ou les troubles du spectre autistique (TSA) sont pris en charge par l'assurance maladie de 0 à 12 ans. Cela comprend les bilans réalisés dans le cadre de ce parcours.

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 Maison Départementale des Personnes handicapée (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 dont 3 types existent :

- Priorité ;
- Stationnement ;
- Invalidité à partir de 80 %, différentes 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 18/20 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 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.
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).

Taux d'incapacité :
Dans le cas de l'idic(15), étant d'un marqueur chromosomique surnuméraire, les patients peuvent bénéficier du texte dérogatoire sur les anomalies de nombre et bénéficier d'un taux à 80 % si les parents le demandent pour leur enfant.

Scolarité et travail :
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.

Lieu de vie :

Avant 20 ans

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

Après 20 ans

L'adulte sera au domicile par choix ou en attente d'une place en structure (dossier MDPH en attente d'acceptation, liste d'attente).
En dehors des orientations « classiques » (foyer de vie, FAM, 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 (temporaire, internat, foyer de vie, répit).
En cas de situation de rupture de parcours (par ex. personne à domicile faute de prise en charge), la famille peut solliciter le dispositif d'orientation permanent de la MDPH (rapport Piveteau).

La responsabilité de la personne handicapée

Avant 18 ans

Elle relève des parents.
Selon les conséquences du handicap, il est nécessaire de souscrire une assurance responsabilité civile adaptée.

Après 18 ans

La personne handicapée est considérée comme responsable de ses actes. Or, pour la protéger il est parfois nécessaire de la mettre sous tutelle, ou curatelle renforcée ou curatelle simple, avec des amendements spécifiques selon chaque cas.

Documents officiels :

- Décret n°2018-1297 du 28 décembre 2018 (enfants de 0 à 7 ans).
- Décret n°2021-383 du 1er avril 2021 a modifié l'article R. 2135-1 du Code de santé publique (enfants de 7 à 12 ans).
- L''idic(15), étant un marqueur chromosomique surnuméraire, les patients peuvent bénéficier du texte dérogatoire au guide barème sur les anomalies de nombre et bénéficier d'un taux à 80 % si les parents le demandent pour leur enfant (Guide CNSA « *Les anomalies chromosomiques* » juin 2018, guide barème annexe II du 4/11/1993).

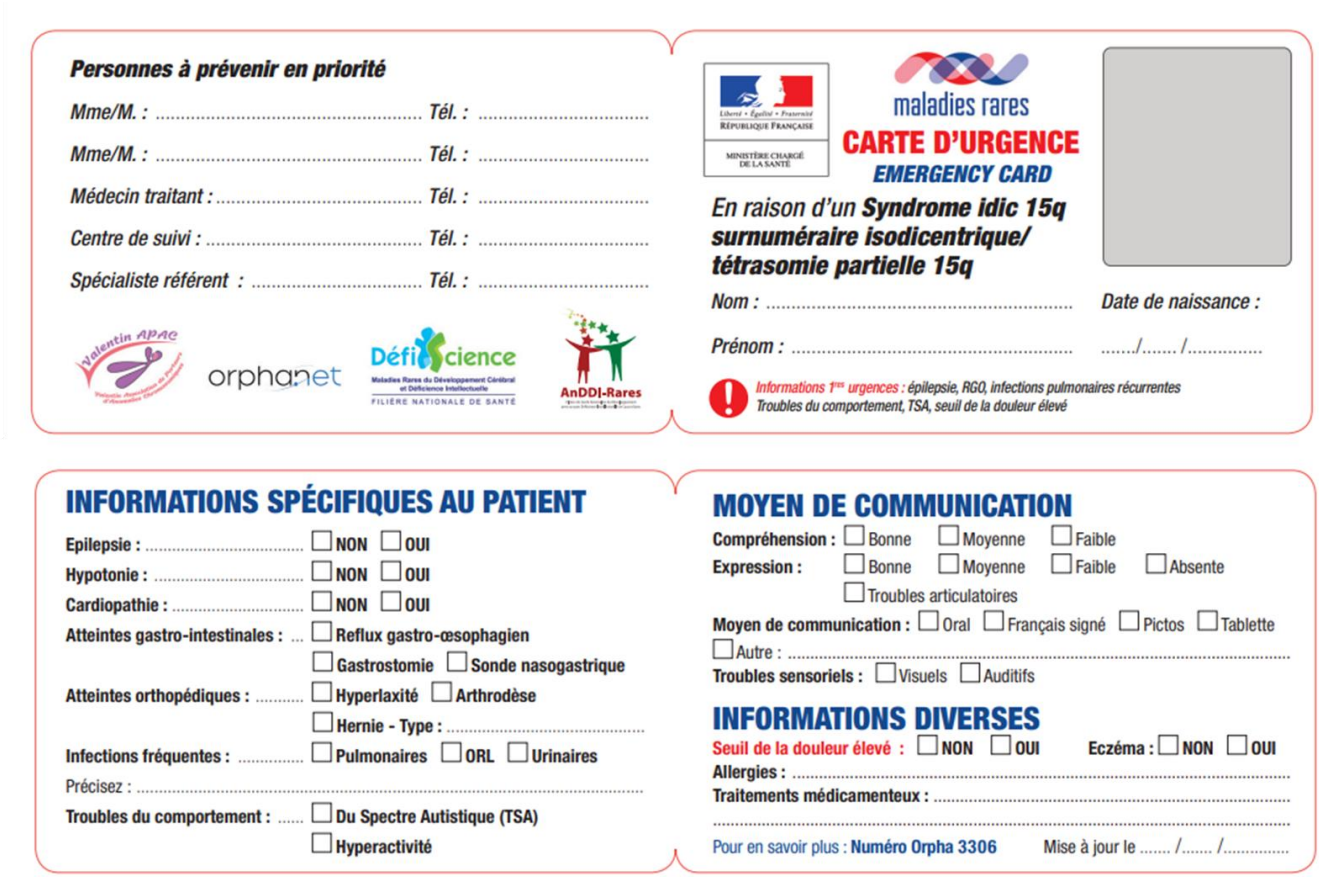
Autres ressources :

- 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 2021 – mise à jour annuelle.
  www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Vivre_avec_une_maladie_rare_en_France.pdf
- Les ERHR : www.gnchr.fr/ ;
- Les communautés 360 : www.cnsa.fr/grands-chantiers/communautes-360 ;
- Les 19 plateformes d'expertises maladies rares et les 4 en milieu ultramarins : www.remarares.re/wp-content/uploads/2022/01/Annuaire-PEMR-PCOM-.pdf ;
- Les 2 réseaux d'aide :
  - PRIOR région Pays de la Loire : https://prior-maladiesrares.fr/ ;
  - Maladies Rares en Occitanie : www.maladies-rares-occitanie.fr ;
- Les pôles de compétences et de prestations externalisées (PCPE) : https://handicap.gouv.fr/IMG/pdf/livret_pcpe-2.pdf ;

Annexe 5. Carte Urgence

Les cartes d'urgence sont distribuées aux patients atteints de maladies rares. Elles indiquent les symptômes à prendre en compte dans l'évaluation du malade, en synthétisant les gestes et actes à éviter et à recommander en situation d'urgence.
Elles sont proposées par les Centres de Référence Maladies Rares (CRMR).
Elles sont personnelles et soumises au secret médical. Ce modèle est commun à toutes les filières de santé maladies rares et a été validé par le Ministère de la Santé. Sa conception est soumise à l'appréciation des spécialistes et représentants d'associations de patients.
Les cartes sont remises et remplies par le médecin qui assure la prise en charge et le suivi dans le centre de référence ou de compétence maladies rares.
Si vous êtes médecin généraliste, rapprochez-vous du centre de référence ou de compétence le plus proche de chez vous sur
https://www.filieresmaladiesrares.fr/#carte-hp.
Certaines cartes sont réalisées en format bilingue (français/anglais), afin de pouvoir l'utiliser si besoin lors de déplacements à l'étranger.

La carte d'urgence Carte idic(15) est disponible dans les CRMR :



Personnes à prévenir en priorité

Mme/M. : ..... Tél. : .....
Mme/M. : ..... Tél. : .....
Médecin traitant : ..... Tél. : .....
Centre de suivi : ..... Tél. : .....
Spécialiste référent : ..... Tél. : .....

Valentin APAC · orphanet · Défi Science · AnDDI-Rares

maladies rares

CARTE D'URGENCE
EMERGENCY CARD

En raison d'un ***Syndrome idic 15q surnuméraire isodicentrique/ tétrasomie partielle 15q***

Nom : .....
Prénom : .....
Date de naissance : ...../...../.....

Informations 1ères urgences : épilepsie, RGO, infections pulmonaires récurrentes
Troubles du comportement, TSA, seuil de la douleur élevé

INFORMATIONS SPÉCIFIQUES AU PATIENT

Epilepsie : ☐ NON ☐ OUI
Hypotonie : ☐ NON ☐ OUI
Cardiopathie : ☐ NON ☐ OUI
Atteintes gastro-intestinales : ☐ Reflux gastro-œsophagien ☐ Gastrostomie ☐ Sonde nasogastrique
Atteintes orthopédiques : ☐ Hyperlaxité ☐ Arthrodèse ☐ Hernie - Type : .....
Infections fréquentes : ☐ Pulmonaires ☐ ORL ☐ Urinaires
Précisez : .....
Troubles du comportement : ☐ Du Spectre Autistique (TSA) ☐ Hyperactivité

MOYEN DE COMMUNICATION

Compréhension : ☐ Bonne ☐ Moyenne ☐ Faible
Expression : ☐ Bonne ☐ Moyenne ☐ Faible ☐ Absente ☐ Troubles articulatoires
Moyen de communication : ☐ Oral ☐ Français signé ☐ Pictos ☐ Tablette ☐ Autre : .....
Troubles sensoriels : ☐ Visuels ☐ Auditifs

INFORMATIONS DIVERSES

Seuil de la douleur élevé : ☐ NON ☐ OUI Eczéma : ☐ NON ☐ OUI
Allergies : .....
Traitements médicamenteux : .....
.....
Pour en savoir plus : **Numéro Orpha 3306** Mise à jour le ...../...../.....

Références bibliographiques

Antonucci R, Vacca N, Ghisu E. Acute lymphoblastic leukemia in a nine-year-old girl with isodicentric chromosome 15 syndrome. Cancer Genet 2019; 235-236:93-94. PMID: 31155481

Conant KD, Finucane B, Cleary N. A survey of seizures and current treatments in 15q duplication syndrome. Epilepsia 2014; 55(3):396-402. PMID: 24502430

Czakó M, Till Á, Szabó A. Possible Phenotypic Consequences of Structural Differences in Idic (15) in a Small Cohort of Patients. Int J Mol Sci. 2019; 20(19):4935. PMID: 31590400

Dangles MT, Malan V, Dumas G. Electro-clinical features in epileptic children with chromosome 15q duplication syndrome. Clin Neurophysiol. 2021; 132(5):1126-1137. PMID: 33773177

Isobe K, Matsumoto H, Tamura Y. Infantile spasms in a mosaic monocentric and duplicated SMC 15 patient. Brain Dev. 2018; 40(10):891-896. PMID: 29960745

Hase Y, Kemekura N, Nitta Y. Manejo anestésico de paciente com tetrassomia 15q para tratamento odontológico [Anesthetic management of a patient with 15q tetrasomy for dental treatment]. Braz J Anesthesiol. 2018; 68(4):392-395. PMID: 28549523.

Hu J, Madan-Khetarpal S, Serrano Russi AH. Three supernumerary marker chromosomes in a patient with developmental delay, mental retardation, and dysmorphic features.
Genet Res Int. 2011; 185271. PMID: 22567345

Leader G, Forde J, Naughton K. Relationships among gastrointestinal symptoms, sleep problems, challenging behaviour, comorbid psychopathology and autism spectrum disorder symptoms in children and adolescents with 15q duplication syndrome. J Intellect Disabil Res. 2021; 65(1):32-46. PMID: 33073413

Li H, Du J, Li W, Cheng D. Rare partial octosomy and hexasomy of 15q11-q13 associated with intellectual impairment and development delay: report of two cases and review of literature. Mol Cytogenet. 2018; 11:15. PMID: 29441129

Park Doug HO, Lim S, Park ES. A Nine-Month-Old Boy with Isodicentric Chromosome 15: A Case Report Ann Rehabil Med 2013; 37(2):291-4. PMID: 23705128

Pettigrew AL, Gollin SM, Greenberg F. Duplication of proximal 15q as a cause of Prader-Willi syndrome. Am J Med Genet. 1987; 28(4):791-802. PMID: 3688017.

Roy B, Han J, Hope KA, Peters TL. An Unbiased Drug Screen for Seizure Suppressors in Duplication 15q Syndrome Reveals 5-HT1A and Dopamine Pathway Activation as Potential Therapies. Biol Psychiatry. 2020; 88(9):698-709. PMID: 32507391

Shaaya EA, Pollack SF, Boronat S. Gastrointestinal problems in 15q duplication syndrome. Eur J Med Genet. 2015; 58(3):191-3. PMID: 25573720

Tan ES, Yong MH, Lim EC.Chromosome 15q11-q13 copy number gain detected by array-CGH in two cases with a maternal methylation pattern. Mol Cytogenet. 2014; 7:32. PMID: 24959201

Yang J, Yang Y, Huang Y. A study of two Chinese patients with tetrasomy and pentasomy 15q11q13 including Prader-Willi/Angelman syndrome critical region present with developmental delays and mental impairment. BMC Med Genet. 2013; 14:9. PMID: 23320815