

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Syndrome KBG

CHU de Rouen et CHU de Marseille
Centres de Référence constitutif « *Anomalies du développement et
syndromes malformatifs* »
CLAD de l'Inter-région Nord-Ouest & Sud-Est

Filière AnDDI-Rares

Texte du PNDS

Décembre 2020

Coordonnateurs : Dr Alice Goldenberg

Pr Nicole Philip

Dr Florence Riccardi

Sommaire

Liste des abréviations	2
Synthèse à destination du médecin traitant	3
1 Introduction	6
2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins	6
3 Diagnostic et évaluation initiale	7
3.1 Objectifs	7
3.2 Professionnels impliqués dans le diagnostic et le suivi	7
3.3 Circonstances de découverte / Présentation clinique / Diagnostic	8
3.3.1 Circonstances du diagnostic	8
3.3.2 Critères diagnostiques	9
3.3.3 Présentation clinique	9
3.4 Confirmation du diagnostic / Diagnostic différentiel	14
3.4.1 Confirmation moléculaire	14
3.4.2 Diagnostics différentiels	15
3.5 Evaluation initiale / Recherche de comorbidités / Evaluation du pronostic	15
3.5.1 Recherche des comorbidités neuropédiatriques et pédopsychiatriques	16
3.5.2 Bilan ORL initial et recherche d'anomalies palatines	16
3.5.3 Recherche de malformations associées	16
3.5.4 Recherche de troubles alimentaires, de la croissance et de la puberté	17
3.5.5 Bilan dentaire initial	17
3.5.6 Bilan ophtalmologique et orthoptique initial	17
3.5.7 Evaluation pronostique	18
3.6 Annonce du diagnostic et explication des éléments génétiques	20
3.6.1 Annonce aux parents d'un enfant présentant un syndrome KBG	20
3.6.2 Annonce en prénatal	20
3.6.3 Expliquer les éléments génétiques	21
4 Prise en charge thérapeutique et suivi	21
4.1 Objectifs	21
4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	22
4.3 Prise en charge thérapeutique	22
4.3.1 Troubles du neurodéveloppement	22
4.3.2 Prise en charge des troubles ORL	25
4.3.3 Prise en charge des malformations associées	25
4.3.4 Alimentation, Croissance et Puberté	26
4.3.5 Stomatologie – odontologie	27
4.3.6 Ophtalmologie	28
4.3.7 Consultations de Conseil génétique – Grossesse – Diagnostic prénatal	28
4.4 Education Thérapeutique	31
4.5 Rythme et contenu des consultations et examens complémentaires	31
4.6 Recours aux associations de patients	35
Annexe 1 Liste des participants	36
Annexe 2. Coordonnées du(des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) l'association(s) de patients .	37
Annexe 3. Arbre décisionnel en vue du diagnostic biologique/génétique	40
Références bibliographiques	41

Liste des abréviations

ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANKRD11	Ankyrin repeat domain 11
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
ADI	Autism diagnostic interview
ADOS	Autism diagnostic observation schedule
AEEH	Allocation d'éducation de l'enfant handicapé
ALD	Affection de longue durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AVS	Auxiliaire de vie scolaire
CAMSP	Centre d'action médico-social précoce
CARS	Childhood autism rating scale
CIA	Communication inter-auriculaire
CIV	Communication inter-ventriculaire
CLAD	Centre de référence maladies rares labellisé pour les anomalies du développement
CMP	Centre médico-psychologique
CPDPN	Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal
CRA	Centre ressource autisme
DI	Déficience intellectuelle
DPN	Diagnostic prénatal
GH	Growth hormone, hormone de croissance
HAS	Haute autorité de santé
IME	Institut médico-éducatif
ITEP	Institut thérapeutique, éducatif et pédagogique
KBG	Initiales des noms des trois premiers patients décrits
MDPH	Maison départementale des personnes handicapées
PECS	Pyramid educational consultants
PPS	Projet personnalisé de scolarisation
ORL	Oto-rhino-laryngologique
QI, QIP, QIV	Quotient intellectuel, de performance, verbal
RQTH	Reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé
SESSAD	Service d'éducation spéciale et de soins à domicile
SVP	Sténose valvulaire pulmonaire
TND	Trouble du neurodéveloppement
TSA	Trouble du spectre de l'autisme
ULIS	Unités Localisées pour l'inclusion scolaire (école, collège et lycée)

Synthèse à destination du médecin traitant

I. Introduction

Le syndrome KBG est une maladie génétique rare causée par une altération hétérozygote du gène *ANKRD11*. La transmission est autosomique dominante. L'anomalie génétique peut survenir *de novo* ou être héritée d'un parent atteint. La présentation clinique du syndrome KBG est variable selon les patients. Du fait du caractère assez peu spécifique des signes cliniques et de l'existence de formes frustes, ce syndrome est encore sous diagnostiqué. Il s'agit d'une maladie rare dont l'incidence n'est pas précisément connue à l'heure actuelle.

II. Caractéristique du syndrome et diagnostic

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

- Un trouble du neurodéveloppement constant mais variable (selon les patients : retard global du développement, troubles des apprentissages, déficience intellectuelle plus ou moins marquée, trouble déficitaire de l'attention, trouble du spectre de l'autisme)
- Un retard de croissance intra utérin et/ou post natal, inconstant et le plus souvent modéré
- Une atteinte ORL très fréquente (surdité, fente vélaire ou palatine, insuffisance vélaire, troubles de l'oralité)
- Une dysmorphie faciale discrète mais évocatrice (visage triangulaire, reliefs malaires larges, brachycéphalie, nez caractéristique avec racine et arête nasale haute, base large, pointe épaisse, narines antéversées, philtrum long, lèvre supérieure longue)
- Des anomalies squelettiques peu sévères (brachydactylies, clinodactylies, scoliose, hémivertèbres)
- Des anomalies dentaires (macrodontie des incisives médianes supérieures, oligodontie, hypoplasie de l'émail, hypominéralisation des molaires et incisives (MIH))
- Des malformations d'organes peuvent s'y associer (cardiaque, rénale)
- Des manifestations épileptiques sont retrouvées chez la moitié des patients
- Parfois des troubles oculaires sont présents (anomalies de la réfraction, strabismes, plus rarement cataractes)

Le diagnostic est confirmé par un test génétique mettant en évidence une variation pathogène ou une délétion du gène *ANKRD11*.

III. Prise en charge

Le suivi des patients doit être multidisciplinaire. Il repose sur une coopération pluridisciplinaire, entre le médecin traitant, le pédiatre, le neuropédiatre, l'ORL, le psychiatre et éventuellement les spécialistes d'organes touchés (cardiologue, ophtalmologue, dentiste, orthopédiste..) ainsi que les acteurs de la prise en charge rééducative (orthophoniste, psychomotricien, orthoptiste, neuropsychologue). Le pédiatre ou le médecin traitant assure le suivi habituel en relation avec l'un des centres de référence ou de compétence « anomalies du développement » (CLAD) de la filière Maladies Rares AnDDI-Rares et ou la filière DéfiScience.

Le suivi doit comporter chez l'enfant :

- La surveillance attentive de l'alimentation, de la croissance et du développement pubertaire
- Le dépistage et le traitement des complications associées (notamment ORL et auditives, cardiaques, épileptiques, squelettiques)

PNDS « Syndrome KBG »

- Le dépistage et la prise en charge rééducative des retards de langage, troubles de la phonation, troubles d'apprentissages, troubles neurovisuels, troubles de l'attention et du comportement, troubles psychiatriques et de la déficience intellectuelle et l'adaptation de la scolarité
- Le soutien psychologique et l'éducation thérapeutique
- La prise en charge sociale notamment dans les formes héritées dans lesquelles les familles sont parfois fragilisées socialement.

La prise en charge globale du patient doit comporter un suivi en lien avec un centre de référence (CRMR) ou de compétence (CCMR) disposant de l'ensemble des spécialités nécessaires à une prise en charge multidisciplinaire :

- biannuel dans les trois premières années de vie
- annuel pendant l'enfance et jusqu'à l'âge adulte
- puis espacé à une consultation tous les 3 à 5 ans, à l'âge adulte, en fonction des besoins. Les adultes devront bénéficier d'un suivi médicosocial et d'un conseil génétique en cas de projet parental, adapté à la diversité des situations.

IV. Rôle du médecin traitant / généraliste

Le rôle du médecin traitant / généraliste consiste à :

- Orienter le patient pour obtenir une confirmation diagnostique par un centre de référence ou de compétence.
- Soutenir la famille pendant la démarche diagnostique et l'annonce, conseiller un lien éventuel vers une association de patients.
- Coordonner la prise en charge conjointement avec le centre de référence ou de compétence : surveillance de la croissance statur pondérale et du développement pubertaire, surveillance du développement psychomoteur, du développement du langage et de l'audition, détection des symptômes d'épilepsie et traitement, aide à l'organisation de la prise en charge éducative, rééducative et aide aux démarches sociales.
- S'assurer que le suivi médical est en cohérence avec les recommandations.
- Assurer ainsi la détection des complications de la maladie.

V. Information et contacts utiles

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

- Site Orphanet : <http://www.orpha.net>
- Site Genetics Home Reference : <https://medlineplus.gov/genetics/condition/kbg-syndrome/>
- Gene Reviews : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK487886/>
- Site de la filière de santé AnDDI-Rares : <http://anddi-raises.org/>
- Site de la filière de santé DéfiScience : <https://www.defiscience.fr/filiere/>

Le Forum maladies rares :

- <http://forums.maladiesraresinfo.org/>

VI. Tableau synthèse pour le médecin généraliste

PNDS « Syndrome KBG »

Médecin généraliste ou pédiatre

Suivi recommandé : JB J15, mensuels jusqu'à 6 mois, 9, 12, 18, 24 mois, puis au moins une fois par an.

- Examen clinique systématique avec notamment : auscultation cardiaque, examen des OGE, examen des hanches, examen du rachis (particulièrement la scoliose à l'adolescence), puberté, anomalies dentaires
- Evaluation : courbes de croissance, alimentation et oralité (bilan nutritionnel et diététique, bilan orthophonique avec rééducation si nécessaire), troubles digestifs (RGO, constipation, encoprésie)
- Evaluation socio-familiale : MDPH, ALD, lien avec la PMI, aide éducative
- Evaluation scolaire
- Coordination du suivi multidisciplinaire



Généticien ou pédiatre

Tous les 6 mois pendant les 2 premières années de vie puis tous les ans.

Neuropédiatre

Tous les 6 à 12 mois

- Evaluation neurodéveloppemental chez le nourrisson : évaluation posturomotrice selon la clinique, kinésithérapie motrice (1-2/semaine), psychomotricité, dépistage premiers signes de troubles précoces des interactions sociales
- Dépistage TSA, TDA-H, déficience, troubles spécifiques du langage et des apprentissages. Utilisation d'échelles spécifiques adaptées, bilan orthophonique, bilan neurovisuel / orthoptique, évaluation neuropsychologique (notamment avant l'entrée à l'école primaire). Adaptation scolaire et prise en charge rééducative et spécialisée
- Dépistage des signes d'épilepsie : EEG si suspicion, traitement si confirmation
- Dépistage et prise en charge des troubles du sommeil

Pédopsychiatre

Suivi au moins annuel
conseillé

- Dépistage des troubles psychiatriques (troubles anxieux, dépression, anxiété de performance, intolérance à la frustration), suivi psychologique et pédopsychiatrique (CMP, SESSAD, libéral)
- Dépistage des TSA et des TDA-H si besoin

ORL

Tous les 6 à 12 mois

- Dépistage surdité, otites séreuses, otites chroniques : audiométrie au diagnostic puis selon la clinique. ATT ou appareillage si besoin
- Dépistage insuffisance vélaire : chirurgie si fente palatine

Ophtalmologiste

Systématique à :
9 mois, 2 ans ½ et 6 ans

- Dépistage cataracte, amblyopie, strabisme, troubles de la réfraction
- Bilan orthoptiste et rééducation si besoin, appareillage et chirurgie selon les situations

Cardiopédiatre

Systématique à
10 et 18 ans

- Recours si anomalie au bilan initial, ou lors du suivi clinique (apparition d'un souffle)
- Prise en charge spécialisée non spécifique du syndrome

Généticien

Dates clés

- Enquête familiale et analyses génétiques parentales lors du diagnostic et à chaque grossesse.
- Conseil génétique au patient au moment jugé approprié

Dentiste

Dès les 1^{ères} dents et à 3,
6, 9, 12, 15, 18 ans

- Recherche anomalie de l'email, hypominéralisation molaires et incisives, macrodontie, encombrement, oligodontie, suivi fente palatine.
- Prise en charge adaptée, vernis, prothèse, recours orthodontiste si besoin.

Spécialités de recours en cas d'anomalie au bilan initial ou lors du suivi clinique :

Urologue pédiatrique

- Recours lors du suivi si ectopies testiculaires ou malformation rénale ou des OGE objectivées au bilan initial. Prise en charge non spécifique au syndrome.

Orthopédiste pédiatrique

- Si anomalie clinique lors du suivi. Radiographie rachis selon clinique (trouble de la statique).
- Prise en charge non spécifique au syndrome.

Gastropédiatre

- Si besoin de support nutritionnel, gestion alimentation entérale si besoin.

Endocrinologue pédiatrique

- Recours si petite taille ou puberté précoce : âge osseux, test de sécrétion de GH, discuter un traitement substitutif par GH et prise en charge puberté précoce.

Texte du PNDS

1 Introduction

Le syndrome KBG (OMIM 148050), dont le nom a été créé avec les initiales des trois premières familles décrites en 1975 est un syndrome associant des troubles légers à modérés du développement et des éléments dysmorphiques et/ou malformatifs. Il associe un trouble du neurodéveloppement (retard des acquisitions, troubles des apprentissages, déficience intellectuelle légère à moyenne, trouble du spectre autistique), une dysmorphie faciale caractéristique, des anomalies mineures des mains, des troubles ORL (surdités, otites récidivantes, anomalies palatines et/ou vélares), un retard de croissance post-natal avec retard d'âge osseux, des anomalies dentaires (macrodontie des incisives supérieures), des anomalies costo-vertébrales. D'autres anomalies peuvent s'y associer (épilepsie, malformations cardiaques, malformations urogénitales). Les bases moléculaires ont été identifiées en 2011, avec la mise en évidence de variants pathogènes ou délétions hétérozygotes du gène *ANKRD11*.

Il s'agit d'une affection autosomique dominante dont la pénétrance est quasi-complète, mais dont l'expressivité est variable. Du fait du caractère assez peu spécifique des signes cliniques, à l'exception de la dysmorphie et de la macrodontie et de l'existence de formes frustes, ce syndrome est encore sous diagnostiqué. Il s'agit d'une maladie rare dont l'incidence n'est pas précisément connue à l'heure actuelle. Un peu plus de 200 cas ont été publiés dans la littérature médicale scientifique internationale.

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 et le parcours de soins d'un patient atteint d'un syndrome KBG.

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

Ce 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. Ce protocole décrit la prise en charge de référence d'un patient atteint de syndrome de KBG. Il sera mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

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

Un document complémentaire comportant en particulier les sources bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet du centre de référence.

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 compétence mais également sur des avis d'experts (cf. annexe 2). De même, le suivi et le rythme de surveillance des patients ont été établis en fonction des avis d'experts.

Ce travail répond notamment aux questions suivantes :

- Quels sont les circonstances de diagnostic et les signes permettant d'évoquer le diagnostic de syndrome de de KBG ?
- Comment confirmer le diagnostic ?
- Quels sont les diagnostics différentiels ?
- Quelles sont les malformations et complications associées du syndrome KBG et quel bilan faire pour les rechercher ?
- Comment assurer le suivi à long terme, prévention et surveillance des complications ?
- Comment délivrer l'information à la famille et au patient sur la pathologie, sa prise en charge et donner les éléments de conseil génétique.

3 Diagnostic et évaluation initiale

3.1 Objectifs

- Décrire les professionnels impliqués (3.2)
- Décrire les circonstances de diagnostic de syndrome de de KBG. Détailler les signes cliniques, critères diagnostiques (3.3)
- Décrire les modalités de confirmation du diagnostic et évoquer des diagnostics différentiels (3.4)
- Donner la conduite à tenir pour apprécier la sévérité, rechercher les malformations et complications associées du syndrome KBG (3.5)

3.2 Professionnels impliqués dans le diagnostic et le suivi

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

Il s'agit d'une coopération pluridisciplinaire avec l'intervention de plusieurs professionnels :

CRMR « Anomalies du développement et syndromes malformatifs » - sites constitutifs,
Inter-région Nord-Ouest & Sud-Est
Décembre 2020

- **Des médecins de plusieurs disciplines :**
 - Pédiatre
 - Généticien clinicien
 - Médecin traitant
 - Neuropédiatre et neurologue d'adultes
 - Pédopsychiatre et psychiatre
 - Dentiste, orthodontiste
 - Ophtalmologiste
 - ORL d'enfants et d'adultes
 - Endocrinopédiatre
 - Cardiologue
 - Orthopédiste
 - Radiologue
 - Généticien moléculaire - Biologiste

- **Des professionnels paramédicaux :**
 - Orthophoniste
 - Infirmier
 - Orthoptiste
 - Neuropsychologue
 - Masseur-kinésithérapeute
 - Psychomotricien
 - Ergothérapeute
 - Orthoptiste
 - Psychologue
 - Diététicien
 - Educateur
 - Assistant social

3.3 Circonstances de découverte / Présentation clinique / Diagnostic

3.3.1 Circonstances du diagnostic

Les circonstances du diagnostic varient en fonction de l'âge du patient et des signes cliniques au premier plan.

- **Dans la petite enfance**, le retard de croissance, les troubles alimentaires, les troubles ORL et le retard posturomoteur sont au premier plan. Parfois, une malformation majeure (cardiaque par exemple) peut être au premier plan du tableau clinique. La présence d'une dysmorphie caractéristique doit être appréciée par un spécialiste (médecin généticien clinicien) car elle permet d'évoquer le diagnostic et d'orienter l'analyse génétique.

- **Chez l'enfant plus grand**, voire **chez l'adulte**, les troubles des apprentissages scolaires, les particularités comportementales (troubles de l'attention, hyperactivité, traits autistiques), voire la déficience intellectuelle, sont au centre du tableau clinique. Ces troubles sont souvent associés à une petite taille et des antécédents ORL. L'ensemble du tableau clinique est évocateur

PNDS « Syndrome KBG »

d'une maladie génétique rare et permet d'orienter vers une consultation génétique spécialisée. De même, la présence d'une dysmorphie caractéristique permet d'évoquer directement le diagnostic et d'orienter l'analyse génétique.

- **En période anténatale**, il est plutôt rare que des signes soient déjà présents lors des échographies de dépistage. Il peut s'agir de clarté nucale augmentée, cardiopathie malformative, malformations urinaires ou retard de croissance. Ces anomalies sont non spécifiques. En présence d'antécédents familiaux (diagnostic déjà posé chez un apparenté au 1^{er} degré), ils peuvent néanmoins être évocateurs d'une transmission ou récursive.
- Le diagnostic chez l'**adulte pauci-symptomatique** peut être porté à la suite du diagnostic de son enfant.

3.3.2 Critères diagnostiques

Selon Low *et al*, 2016, le diagnostic de syndrome KBG doit être suspecté devant :

- un trouble du neurodéveloppement (retard des acquisitions, trouble des apprentissages, trouble déficitaire de l'attention, trouble du comportement, déficience intellectuelle)

Associé à :

- 2 critères majeurs
- ou 1 critère majeur et 2 critères mineurs parmi

Critères majeurs	Macrodontie ou facies caractéristique chez le jeune enfant
	Taille inférieure au 10 ^{eme} percentile
	Otites récurrentes et / ou surdité
	Apparenté au premier degré atteint de syndrome KBG
Critères mineurs	Brachydactylie ou anomalies caractéristiques des mains
	Epilepsie
	Cryptorchidie
	Troubles alimentaires
	Anomalies palatines
	Diagnostic formel de trouble du spectre de l'autisme
	Retard de fermeture de la fontanelle

3.3.3 Présentation clinique

3.3.3.1 Dysmorphie faciale

La dysmorphie caractéristique comporte :

- une forme générale du visage plutôt triangulaire, des reliefs malaires et pommettes larges
- une brachycéphalie
- parfois un synophris et/ou des sourcils larges, fournis
- un hypertélorisme modéré

- un nez caractéristique : racine et arête nasale haute, base large, pointe épaisse, bulbeuse, narines antéversées
- un philtrum long, parfois plat et souvent projeté en avant chez le jeune enfant
- une lèvre supérieure longue, un vermillon fin sur les parties latérales donnant un aspect en tente
- un microrétrognathisme est possible
- des anomalies peu spécifiques mais fréquentes des oreilles (grandes, décollées et dysplasiques).

3.3.3.2 Troubles du neurodéveloppement

Plus de 90% des patients ont rencontré des difficultés de développement entrant dans le cadre des TND (Troubles du neurodéveloppement) tels qu'ils sont définis par la Haute Autorité de Santé (retard des acquisitions, troubles de l'acquisition des coordinations, trouble du langage, trouble du développement intellectuel, trouble du développement des interactions sociales, trouble spécifique des apprentissages scolaires, troubles de l'attention), dont la nature et la sévérité sont variables et propres à chaque enfant.

- **De 0 à 36 mois**

Un retard de développement est rapporté dans la majorité des cas (91% à 100%). Il s'agit le plus souvent d'un retard global modéré des acquisitions (63%).

- **Retard posturo-moteur**

L'hypotonie modérée est fréquente chez le nourrisson. Les premières inquiétudes motrices surviennent en général vers 1 an. Le retard posturo-moteur est modéré (retard de la station assise, retard des premiers déplacements au sol et de la marche) avec un âge d'acquisition des premières coordinations de la petite enfance (marche, saut, pédalage) légèrement décalé également. L'âge moyen de la marche est de 21 mois. Il n'existe généralement pas de handicap moteur par la suite.

- **Retard de Langage**

Le retard d'acquisition du langage est quasi constant mais variable en termes de sévérité. L'âge moyen des premiers mots est situé aux alentours de 24 à 36 mois.

L'existence d'une fente (ou *a minima* d'une insuffisance vélaire) et/ou d'une surdité peuvent majorer le retard de langage.

Il peut être à l'origine et/ou majorer les troubles du comportement.

- **De 3 à 6 ans**

On observe le plus souvent un décalage global modéré de l'acquisition des coordinations et du langage. L'entrée dans les premiers apprentissages est variable d'un enfant à l'autre. Les premiers signes de troubles spécifiques des apprentissages sont présents avant l'âge scolaire.

- **Trouble spécifique du langage (TSLO) / Dysphasie**

Des troubles spécifiques du langage oral peuvent être présents. Il peut exister une atteinte de tous les composants du langage (compréhension, interaction et production) et ce de façon hétérogène avec des intensités variables.

- **Trouble praxique / Dyspraxie**

Certains patients présentent des difficultés dans l'enchaînement automatique des gestes. Ces troubles entraînent des difficultés dans l'élaboration, la planification et l'automatisation de certains

gestes et mouvements (motricité fine, coordinations). Les gestes et apprentissages d'autonomie du quotidien restent longtemps maladroits.

- **De 6 à 12 ans**

Les difficultés d'apprentissage scolaire sont quasi constantes (94%). Elles sont dues à des déficiences cognitives légères à moyennes et ou des troubles multiples des apprentissages sans déficience intellectuelle.

La réalisation d'un bilan neuropsychologique permet d'évaluer les fonctions cognitives et de distinguer une déficience intellectuelle d'un trouble spécifique complexe des apprentissages. Il permet d'identifier les fonctions cognitives préservées pour organiser les rééducations.

Les troubles déficitaires de l'attention et troubles du spectre autistique/traits autistiques sont fréquents. Ils peuvent majorer les difficultés cognitives.

- **Déficience intellectuelle**

Une déficience intellectuelle, d'intensité variable est fréquente. Il s'agit le plus souvent d'une déficience intellectuelle légère (QI compris entre 55 et 70) mais, plus rarement, elle peut être de sévérité moyenne (QI entre 40 et 55).

- **Troubles spécifiques des apprentissages = "dys"**

Ils regroupent les troubles spécifiques des apprentissages avec déficit en lecture (dyslexie), de l'expression écrite (dysorthographe) et du calcul (dyscalculie). Ils peuvent être isolés ou associés à un trouble spécifique du langage oral et/ou un trouble praxique et des fonctions exécutives. L'apprentissage de la lecture peut être difficile, surtout chez les enfants ayant eu un retard de langage oral.

- **Déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDA-H)**

Les troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité sont présents dans 11 à 50% des cas.

Les patients présentant un syndrome KBG semblent avoir des scores plus faibles au niveau de l'attention soutenue, en comparaison aux patients ayant une déficience intellectuelle liée à d'autres causes génétiques, sur le profil cognitif (échelles de Weschler) et aux évaluations par explorations complémentaires (TEA-Ch, TAP).

- **Troubles du spectre autistique / traits autistiques**

Une altération des capacités d'interaction sociale et l'existence de traits autistiques ont été rapportées de façon récurrente dans la littérature. Un trouble du spectre de l'autisme plus ou moins complet, plus ou moins typique et plus ou moins sévère peut être associé au syndrome KBG et doit être dépisté de façon systématique.

- **Adolescents et jeunes adultes**

Les troubles des apprentissages et troubles cognitifs légers à modérés, s'accompagnant souvent de troubles comportementaux, posent problème autour de l'adolescence et chez l'adulte jeune pour l'acquisition de l'autonomie et la formation professionnelle. Des troubles psychiatriques peuvent se développer à cet âge.

Le pronostic à l'âge adulte est néanmoins plutôt favorable, plus de la moitié des adultes décrits ont une autonomie relative dans la vie quotidienne (accompagnement social pour la comptabilité et les papiers administratifs) et parfois un emploi en milieu ordinaire. Le diagnostic de syndrome KBG peut être posé rétrospectivement chez un parent considéré antérieurement comme asymptomatique ou pauci-symptomatique.

3.3.3.3 Scolarité

Certains enfants sont en scolarité normale avec des aides (AESH), accompagnés par des rééducations orthophoniques principalement et d'autres ont besoin d'une prise en charge plus adaptée (CAMPS, CMP, SESSAD) ou d'orientation en école spécialisée. L'orientation vers un enseignement adapté (ULIS, IME, ITEP...) est indispensable pour certains enfants.

3.3.3.4 Troubles du comportement – autres troubles psychiatriques

Les troubles comportementaux, aspécifiques sont fréquents. Les comportements les plus fréquemment rapportés sont les crises de colères, d'agitation, d'impulsivité, les comportements oppositionnel, l'intolérance à la frustration. Ils sont en lien direct avec les troubles des fonctions exécutives.

Il peut exister une anxiété généralisée et/ou une anxiété de performance. Des traits ou des troubles obsessionnels compulsifs sont décrits.

Des phénomènes délirants ont été rapportés ainsi que des épisodes dépressifs.

3.3.3.5 Epilepsie

Des crises d'épilepsie surviennent dans 25 à 43 % des cas.

Les manifestations épileptiques sont le plus souvent des crises tonico-cloniques généralisées ou des absences. Plus rarement, il s'agit de myoclonies ou de spasmes infantiles. Elles débutent dans la petite enfance ou parfois l'adolescence.

L'évolution est généralement favorable avec la mise en place des traitements antiépileptiques habituels.

Certains patients présentent des anomalies non spécifiques à l'EEG sans manifestations épileptiques cliniques. Il n'y a pas, à ce jour, d'élément électroencéphalographique spécifique à ce syndrome.

3.3.3.6 Troubles ORL et anomalies palatines

- **Atteinte de l'oreille**

L'atteinte de l'oreille est très fréquente, se traduisant par des otites séreuses, des otites chroniques et/ou une surdité. Les otites séreuses sont fréquentes, peuvent être asymptomatiques mais se compliquer de surinfection, d'otite chronique (perforation tympanique, rétraction tympanique, cholestéatome) ou de surdité.

La surdité concerne au moins 30% des patients. Il peut s'agir de surdité de perception, de transmission ou de surdités mixtes. Il s'agit le souvent de surdité légère à moyenne, qui peuvent être congénitale ou d'apparition secondaire.

- **Atteinte du palais**

Une insuffisance vélaire à des degrés divers est fréquente (20 à 74% des patients), il s'agit d'un voile non fonctionnel, d'une luette bifide ou d'une fente palatine ou sous muqueuse. L'insuffisance vélaire est à dépister précocement pour une prise en charge spécifique.

3.3.3.7 Malformations associées

- **Cardiopathies**

Les malformations cardiaques touchent 15 à 26 % des patients.

Il s'agit de communications interventriculaires (CIV), communications interauriculaires (CIA), sténose valvulaires pulmonaires, canal atrioventriculaire et par ailleurs de valvulopathies mineures, détectées sur bilan systématique. Deux cas de dilatation aortique ont été rapportés.

- **Génito-urinaires**

Des malformations urogénitales sont assez fréquentes (ectopie testiculaire chez 18 à 35 % des patients, hypospadias 6%).

Les uropathies malformatives sont relativement rares (environ 10%) et peu spécifiques (reflux vésico-urétéral, rein unique, méga-uretère).

- **Squelettiques**

Les malformations squelettiques sont fréquentes (75% des cas), cependant, elles sont le plus souvent mineures avec peu d'incidence clinique.

Il s'agit :

- d'anomalies des doigts : clinodactylies, brachydactylies, camptodactylies
- d'anomalies costo-vertébrales découvertes sur des radiographies (côtes surnuméraires, anomalies de formes des vertèbres, fusions postérieures de certaines vertèbres, spina bifida occulta, fusion de côtes, côtes bifides).

Certains patients ont cependant des anomalies ayant un impact clinique : dysplasies de hanches, hémivertèbres, scoliose, cyphose, appendice caudal proéminent.

Il peut exister une faible minéralisation, un retard de fermeture de la fontanelle.

Un retard d'âge osseux est fréquent.

Des raideurs articulaires ont été décrites.

3.3.3.8 Troubles de l'alimentation, de la croissance et de la puberté

- **Alimentation**

Les troubles alimentaires non spécifiques sont fréquents chez le nourrisson. Il s'agit de difficultés de succion déglutition, reflux gastrooesophagien (RGO), retard à l'ingestion de morceaux. Des troubles plus complexes de l'oralité ont été observés notamment en cas de fente palatine et rétrognathisme. Ces troubles ont une incidence sur la croissance et l'état général des premières années de vie et requièrent une prise en charge spécifique.

Chez les patients présentant des troubles du spectre autistique (TSA), une sélectivité alimentaire peut être présente et entrant dans le cadre d'un trouble de l'oralité.

Une constipation est fréquente, non spécifique.

- **Croissance**

La petite taille en particulier post natale est un des signes caractéristiques de ce syndrome.

Une taille inférieure au 3ème percentile est présente selon les études chez 40% à 77% des patients.

Un retard d'âge osseux est présent dans 60 à 70 % des cas. Sur de très petites séries, les tailles finales à l'âge adulte se situent à -2 voire -3DS.

Il n'existe pas, à ce jour, de courbe de croissance spécifique à ce syndrome.

- **Puberté**

Le développement pubertaire doit être évalué. Une puberté précoce (développement mammaire avant 8 ans chez la fille et augmentation du volume testiculaire avant 9 ans chez le garçon) ou une puberté plus modérément avancée peuvent être associés au syndrome KBG et doivent être dépistée. L'existence d'une puberté précoce ou avancée aggrave le pronostic statural.

3.3.3.9 Anomalies dentaires

La macrodontie des incisives centrales supérieures définitives est fréquente mais inconstante, (69 à 95% des cas). La macrodontie concerne très majoritairement les dents définitives, il s'agit d'une augmentation de la largeur des incisives (>10 mm chez les hommes et 9.7 mm chez les femmes). Ce signe n'est pas une aide au diagnostic chez le jeune enfant car il ne concerne habituellement pas les dents de lait.

Il peut exister d'autres anomalies dentaires (anomalies de formes des dents, hypoplasie de l'émail, hypominéralisation des molaires et incisives (MIH), dents manquantes, oligodontie, anomalies d'implantation dentaire).

3.3.3.10 Troubles visuels

Des anomalies de la vision sont rapportées chez 55 % des patients. Un strabisme ou des troubles de réfraction sont fréquents. Plus rarement, il peut s'agir d'amblyopie, de cataracte congénitale, de myopie forte, d'une mégalocornée.

Les anomalies neurovisuelles sont très fréquentes et précoces. Elles constituent des contraintes importantes au développement des apprentissages.

3.4 Confirmation du diagnostic / Diagnostic différentiel

3.4.1 Confirmation moléculaire

Le diagnostic moléculaire repose sur la mise en évidence d'un variant pathogène hétérozygote impliquant le gène *ANKRD11*.

Il s'agit majoritairement de variations de séquence induisant une perte de fonction (mutations non-sens ou mutation induisant un décalage du cadre de lecture (mutation frameshift). Ces variations pathogènes sont identifiées par étude ciblée en séquençage Sanger ou étude d'un panel de gènes ou séquençage d'exome ou de génome.

Parfois, il s'agit d'une variation du nombre de copies (microdélétion ou microduplication intragénique ou large délétion impliquant plusieurs gènes) identifiée alors en général sur une Analyse Chromosomique sur Puce à ADN (ACPA) appelée aussi CGH (Hybridation Génomique Comparative).

PNDS « Syndrome KBG »

Le diagnostic peut être évoqué cliniquement sur les critères définis précédemment et confirmé par une analyse moléculaire ciblée.

Le diagnostic de syndrome KBG peut également être porté *a posteriori* après une analyse génétique pangénomique (ACPA(CGH), séquençage d'exome ou de génome) pratiquée dans le cadre du bilan d'un trouble du développement / d'une déficience intellectuelle (ou de malformations) sans que le diagnostic n'ait été évoqué cliniquement. La confrontation des résultats moléculaires et des présentations cliniques *a posteriori* (reverse phenotyping) est alors une étape indispensable permettant de confirmer le diagnostic avant la consultation d'annonce.

Ainsi, en particulier en cas d'identification d'un variant faux-sens, le tableau clinique du cas index et le cas échéant du parent porteur du variant, doit être méticuleusement étudié et la classification moléculaire du variant doit être établie et discutée en réunion clinico-biologique. En effet, les variants faux-sens du gène *ANKRD11* sont fréquents et le plus souvent non pathogènes. Si le tableau clinique n'est pas évocateur, il est donc indispensable de ne pas retenir ce diagnostic à tort et de poursuivre les explorations génétiques à la recherche d'une autre cause.

Cependant, même si la dysmorphie faciale et les anomalies des extrémités constituent un point central donnant du poids à la suspicion clinique de syndrome KBG, des formes peu symptomatiques ont également été décrites, rendant l'interprétation de certains variants difficile.

3.4.2 Diagnostics différentiels

De nombreux syndromes constituent des diagnostics différentiels.

C'est le cas notamment des syndromes associant :

- des retards de croissance, troubles alimentaires précoces avec éléments dysmorphiques (microdélétion 22q11.2, syndrome de Cornelia de Lange, autres cohésinopathies et transcriptomopathies, Syndrome de Silver Russel, syndrome de Floating Harbor, Syndrome de Noonan et autres RASopathies)
- des retards de développement légers ou troubles des apprentissages associés à des éléments dysmorphiques (microdélétion 22q11.2, syndrome de Cornelia de Lange de forme mild, autres cohésinopathies et transcriptomopathies)
- des pathologies ORL avec fentes palatines et insuffisances vélares (microdélétion 22q11.2, syndrome de Floating Harbor)

D'autres tableaux cliniques associant déficience intellectuelle légère ou troubles des apprentissages et/ou troubles du comportement (TDAH, TSA) +/- quelques éléments dysmorphiques associés sont des diagnostics différentiels, dont de nombreux patients pour qui les bases génétiques ne sont pas encore connues à l'heure actuelle et dont le bilan étiologique peut rester négatif malgré des analyses pangénomiques.

3.5 Evaluation initiale / Recherche de comorbidités / Evaluation du pronostic

3.5.1 Recherche des comorbidités neuropédiatriques et pédopsychiatriques

Le dépistage précoce des troubles du neurodéveloppement (TND) (retard des acquisitions, troubles de l'acquisition des coordinations, trouble du langage, trouble du développement intellectuel, trouble du développement des interactions sociales, trouble spécifique des apprentissages scolaires, troubles de l'attention) est d'importance majeure et doit suivre les recommandations de l'HAS (Troubles du neurodéveloppement - Repérage et orientation des enfants à risque – Recommandation de bonne pratique).

Les enfants présentant un syndrome KBG sont à considérer dans le groupe des enfants « à haut risque » de TND.

L'évaluation initiale d'un enfant présentant un syndrome KBG doit donc comporter une évaluation complète des acquisitions et apprentissages afin de caractériser précisément les troubles notamment : recherche d'une hypotonie précoce, d'un retard d'acquisition des coordinations, d'un trouble praxique (motricité fine), de troubles spécifiques du langage oral, de troubles spécifiques des apprentissages (dys) et des troubles des interactions sociales, intérêts restreints, stéréotypies, particularités sensorielles (TSA) et des troubles de l'attention (TDA-H) (cf. chapitres 3.3.3.2 à 3.3.3.4).

Il est donc recommandé en fonction de l'âge et de la présentation de l'enfant de prendre l'avis des soignants paramédicaux qui prennent en charge l'enfant et de faire un bilan par un kinésithérapeute, un bilan orthophonique, psychomoteur, neuropsychologique, et orthoptique ainsi que de proposer des échelles pédopsychiatriques de dépistage et diagnostic adaptées à la situation de l'enfant notamment pour l'attention et la possibilité de TSA associé.

Dès lors qu'un trouble du neurodéveloppement est dépisté l'enfant doit être adressé soit à un neuropédiatre soit à un pédopsychiatre.

La situation sociale et familiale devra également être évaluée soigneusement.

3.5.2 Bilan ORL initial et recherche d'anomalies palatines

Le bilan initial doit comporter un bilan ORL complet qui comprend une évaluation auditive complète, une recherche d'otite séreuse, les hypoacusies de transmission étant fréquentes.

Ce bilan initial doit comporter également un examen spécialisé à la recherche d'une insuffisance vélaire ou de fente palatine.

Un suivi longitudinal doit être systématique proposé en ORL pédiatrique.

3.5.3 Recherche de malformations associées

- **Cardiaque**

Une malformation cardiaque associée est à dépister de façon systématique au bilan initial par auscultation cardiaque et échographie systématique, sans urgence, si l'auscultation est normale.

- **Urogénitale**

Une échographie rénale doit être systématique au bilan initial pour rechercher une uropathie malformative.

Chez le garçon, les organes génitaux doivent être examinés de façon systématique et l'enfant doit être adressé en urologie pédiatrique s'il existe une ectopie testiculaire.

- **Squelettique**

Chez le nourrisson, l'examen clinique sera pratiqué à la recherche d'un appendice caudal saillant, d'une fossette sacrée. Chez l'enfant plus âgé, on recherche une scoliose par examen clinique +/- radiographies et consultation spécialisée en orthopédie infantile si signes cliniques évocateurs. En l'absence de signes cliniques, un bilan radiologique systématique n'est pas indispensable.

3.5.4 Recherche de troubles alimentaires, de la croissance et de la puberté

L'évaluation initiale au moment du diagnostic comporte l'évaluation nutritionnelle, l'évaluation de la croissance et du développement pubertaire.

Chez le nourrisson, l'état nutritionnel est à évaluer ainsi que son alimentation (troubles de l'oralité reflux gastrooesophagien, défaut d'ingestion des morceaux, difficultés à la diversification) et sa croissance staturopondérale.

Un avis gastroentérologique pédiatrique sera à demander en cas de signe de dénutrition, troubles alimentaires sévères ou retard pondéral.

Après 2 ans, le bilan initial doit comporter également une évaluation de la croissance staturopondérale et nutritionnelle, une évaluation de la vitesse de croissance et de l'âge osseux. Un avis endocrinologique sera demandé en cas de taille inférieure à -2DS. La petite taille est un signe très fréquent.

Le développement pubertaire doit être évalué. Une puberté précoce (développement mammaire avant 8 ans chez la fille et augmentation du volume testiculaire avant 9 ans chez le garçon) ou une puberté plus modérément avancée peuvent être associés au syndrome KBG et doivent être dépistées. L'existence d'une puberté précoce ou avancée aggrave le pronostic statural.

3.5.5 Bilan dentaire initial

Chez le petit enfant, un simple examen endobuccal pourra dépister les troubles de l'émail dentaire. Chez l'enfant de plus de cinq ans, un avis spécialisé est nécessaire pour rechercher les hypoplasies de l'émail des incisives et molaires (dents jaunâtres ou brunes), hypominéralisation des molaires et incisives (MIH), les retards d'évolution dentaire (souvent corrélés à un retard d'âge osseux), les dents anormales (macrodontie, pseudoduplication, dent bifide, dent conique..), les anomalies d'implantation, les encombrements dentaires, les dents manquantes, les oligodonties.

3.5.6 Bilan ophtalmologique et orthoptique initial

Dépistage des troubles visuels de l'enfant adapté à l'âge du patient, selon les recommandations nationales. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Depistage_des_troubles_visuels_chez_l_enfant.pdf
Un bilan ophtalmologique avec évaluation de la réfraction sous cycloplégique et un bilan orthoptique est indispensable. A partir de 6 ans un bilan neurovisuel permet de préciser l'existence de contraintes praxiques pouvant retentir sur les apprentissages.

3.5.7 Evaluation pronostique

L'évaluation du pronostic du patient dépend :

- de l'âge du patient
- de l'existence ou non de malformation et de leur caractère réparable ou non
- de l'existence ou non d'un retard staturopondéral important
- des troubles sensoriels associés
- de la sévérité des troubles neurodéveloppementaux et comportementaux, qui pourraient entraver son accès à l'autonomie
- de la situation socio-familiale et de l'accès et l'observance aux soins proposés.

PNDS « Syndrome KBG »

Bilan initial au diagnostic de syndrome KBG

	Examens à pratiquer	Nourrisson	Enfant	Adulte
Dépistage de troubles du neurodéveloppement	Evaluation posturomotrice Bilan kinésithérapique	+		
	Bilan psychomoteur		+	
	Bilan orthophonique	+ Si trouble de l'oralité	+	
	Bilan neuropsychologique		+	+ (à proposer si besoin pour aide à la prise en charge d'une déficience intellectuelle méconnue)
	Avis neuropédiatrique	+	+	+ si besoin (neurologie adulte)
	EEG si suspicion de crises	+	+	+ si symptômes ou ATCD
	Recherche de comorbidités psychiatriques	+ (troubles précoces des interactions sociales)	+ (TSA, TDA-H, anxiété de performance, intolérance à la frustration, troubles obsessionnels)	+ (Trouble anxieux, TSA, dépression, troubles obsessionnels)
	Evaluation socio-familiale et scolaire	+	+	+
Bilan ORL initial	Audiométrie	+	+	+
	Otites séreuses	+	+	+
	Surdité	+	+	+
	Recherche de fente palatine / vélopalatine Insuffisance vélaire	+	+	+ si anomalie phonatoire
Recherche de malformations associées	Echographie cardiaque	+	+	+
	Echographie rénale	+	+	+
	Examen clinique du rachis, radio et avis spécialisé si anomalie clinique	+	+	+
	Examen clinique des OGE et avis spécialisé si anomalie clinique	+ Recherche d'hypospade ou ectopie testiculaire	+ Recherche d'ectopie testiculaire	
Croissance et puberté	Recherche de troubles alimentaires	+ Troubles de l'oralité RGO Dénutrition	+ Sélectivité alimentaire	
	Courbes de croissance	+	+	
	Age osseux et consultation endocrinologique si croissance <-2DS Ou si puberté avancée		+	
	Stade pubertaire		+	
Examen dentaire	Consultation spécialisée		Hypominéralisation des molaires et incisives (MIH) Retard d'évolution Macrodonie Encombrement Agénésies, oligodontie	
Examen ophtalmologique	Consultation spécialisée	+ Dépistage (cataractes amblyopies strabismes) +/- bécévision	+ Dépistage et appareillage des troubles de réfraction et strabismes + bilan orthoptique et neurovisuel	
Conseil génétique	Consultation spécialisée	+	+	+

3.6 Annonce du diagnostic et explication des éléments génétiques

3.6.1 Annonce aux parents d'un enfant présentant un syndrome KBG

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 (consultation pluridisciplinaire). Dans le cas contraire, il est recommandé de programmer rapidement une consultation de génétique. La présence d'un psychologue est recommandée.

L'annonce du diagnostic comprend :

- L'explication des principales caractéristiques de la maladie
- La planification de la prise en charge et de suivi spécialisé
- Le dépistage des complications éventuelles
- La prise en charge sociale : démarches de demande d'ALD 100% et constitution du dossier auprès de la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH)
- Le mode de transmission de la pathologie et le conseil génétique
- 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. Elle permet de reprendre avec la famille, les informations de la première consultation souvent difficiles à assimiler compte tenu du choc de l'annonce. Elle permet également de présenter l'équipe pluridisciplinaire de suivi, dont l'assistante sociale. Un soutien psychologique pourra être proposé 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. 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 4.3.7).

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 des patients peuvent jouer un rôle important dans cet accompagnement.

3.6.2 Annonce en prénatal

De façon plus rare on se trouve devant une situation de diagnostic en période prénatale suite à un bilan génétique pratiqué devant des signes d'appel échographiques. Dans ce cas 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(aient) amené(s) à prendre en charge le patient en postnatal
- Le mode de transmission et le conseil génétique

- L'information sur la possibilité éventuelle de réaliser une interruption médicale de grossesse (IMG) notamment en cas de malformation sévère et après discussion au sein d'un 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).

3.6.3 Expliquer les éléments génétiques

Le syndrome KBG est une pathologie héréditaire, de transmission autosomique dominante.

L'anomalie peut être survenue de novo, par néomutation chez le cas index, ou être héritée d'un des deux parents.

Selon le mode de transmission autosomique dominant, une personne atteinte a un risque de 1 sur 2 de transmettre la pathologie.

La pénétrance est probablement complète mais l'expressivité est variable d'un sujet à l'autre, y compris dans une même famille. Par ailleurs, l'évolution peut être relativement favorable au fil du temps ce qui fait qu'un parent considéré asymptomatique peut présenter une forme en réalité pauci-symptomatique de syndrome KBG, diagnostiquée rétrospectivement, après le diagnostic de son enfant.

Lorsqu'une mutation est identifiée chez le patient index, il convient donc de proposer l'analyse génétique chez ses parents afin de savoir si la variation pathogène du gène ANKRD11 est survenue de novo ou si elle a été transmise. **Cette analyse chez les parents et le conseil génétique doit être faite dans le cadre d'une consultation de génétique** et l'histoire personnelle de développement et le phénotype des parents doit être évalué ainsi que les ATCD familiaux (cf chapitre 4.3.7 pour le détail du conseil génétique).

4 Prise en charge thérapeutique et suivi

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-patient-etp)
- Assurer un accompagnement global du patient et de sa famille
- 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.

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

- Suivre la croissance
- Dépister précocement et traiter les complications médicales (malformations, troubles neurosensoriels)
- Dépister les difficultés cognitives et organiser la prise en charge éducative.

Les traitements des complications ne diffèrent habituellement pas de ceux des enfants de la population générale.

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 un médecin coordonnateur en lien avec le Centre de référence ou de compétence Anomalies du Développement et syndromes malformatifs (AnDDi-Rares), en lien également avec le médecin traitant et les médecins d'autres spécialités impliquées notamment les pédopsychiatres et neuropédiatres éventuellement au sein de centres référents de la filière DéfiScience et de centres référents pour les troubles du langage et des apprentissages (CRTLA).

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

4.3 Prise en charge thérapeutique

Vue la grande variabilité des trajectoires développementales des enfants atteints de syndrome KBG, une approche individualisée est nécessaire. Un suivi régulier des étapes du développement psychomoteur et des compétences cognitives et adaptatives sera réalisé afin de cibler au mieux les difficultés et organiser leur prise en charge.

Les familles doivent être orientées vers la Maison Départementale de la Personne Handicapée (MDPH) dès que la prescription d'une rééducation est envisagée afin de leur permettre d'obtenir une reconnaissance de handicap et l'ouverture des droits spécifiques liés à celui-ci.

4.3.1 Troubles du neurodéveloppement

La prise en charge des troubles du neurodéveloppement au sens large (retard des acquisitions, troubles de l'acquisition des coordinations, trouble du langage, trouble du développement intellectuel, trouble du développement des interactions sociales, trouble spécifique des apprentissages scolaires, troubles de l'attention) doit suivre les recommandations de l'HAS (https://www.has-sante.fr/jcms/p_3161334/fr/troubles-du-neurodeveloppement-reperage-et-orientation-des-enfants-a-risque) à la fois en termes de repérage précoce et en termes de rééducations.

4.3.1.1 Nourrissons et enfants de moins de 6 ans

Une évaluation régulière du développement psychomoteur (incluant le langage) est réalisée.

L'hypotonie et le retard posturomoteur des premiers mois de vie justifient la mise en place de séances de kinésithérapie motrice puis de psychomotricité.

Une prise en charge orthophonique précoce est souvent nécessaire. Le recours aux méthodes de communication alternative et augmentée (CAA, PECS, Makaton...) doit être mis en œuvre avec l'orthophoniste sans attendre, en cas de déficit persistant du langage oral après 3 ans.

En cas de retard des acquisitions, un enfant de moins de 6 ans peut être orienté vers un CAMSP. En l'absence de place au CAMSP, des séances de kinésithérapie motrice, de psychomotricité et orthophonie en libéral peuvent être proposées.

Une allocation d'éducation pour enfant handicapé (AEEH) pourra être argumentée auprès de la MDPH pour financer la psychomotricité, non remboursée par la sécurité sociale.

Vers 5 ans, une évaluation psychométrique (bilan neuropsychologique) formelle est souhaitable, avant l'entrée en école élémentaire. Elle permet d'évaluer les prérequis aux apprentissages scolaires, d'ajuster l'orientation et de demander éventuellement une aide humaine (AESH, accompagnant des élèves en situation de handicap).

4.3.1.2 Enfants d'âge scolaire (> 6 ans)

La prise en charge n'est pas spécifique du syndrome KBG et sera adaptée au niveau développemental et non au diagnostic clinique.

L'approche doit être globale et pluridisciplinaire : médicale, éducative, sociale et rééducative (orthophonie, psychomotricité, kinésithérapie, ergothérapie...).

Le choix du type de scolarité le plus adapté à l'enfant doit prendre en compte ses déficiences mais aussi ses compétences cognitives et affectives, pour stimuler ses apprentissages sans qu'il perde confiance en lui et se démotive. Il faut savoir réévaluer une décision d'orientation si l'enfant est en difficulté.

- **Si l'enfant a des difficultés d'apprentissage sans déficience intellectuelle** : une scolarisation en classe ordinaire doit être envisagée. Dans l'enseignement primaire ou secondaire l'enfant peut bénéficier de l'accompagnement d'une AESH, pour tout ou partie du temps de scolarité, selon ses besoins et ceux de l'organisation locale. Cette scolarisation en milieu ordinaire peut être soutenue par une structure de type SESSAD pour les rééducations, réévaluations et adaptations.
- **Pour les enfants plus en difficulté (déficience intellectuelle légère – QI entre 70 et 50)** : des dispositifs particuliers, les unités localisées pour l'inclusion scolaire (ULIS) peuvent être mis en place dans des établissements de l'Education Nationale : ULIS-Ecole, ULIS-Collège et ULIS-Lycée. Les ULIS permettent d'accueillir des petits groupes d'enfants ayant des besoins spécifiques et favoriser la mise en œuvre du projet personnel de scolarisation (PPS) de l'enfant.
- **Si la déficience intellectuelle est modérée à sévère (QI inférieur à 50)** : la scolarisation en établissement ordinaire est souvent impossible du fait des difficultés trop importantes au

niveau de la compréhension, de la communication et/ou de troubles du comportement. Une demande de scolarisation dans un établissement spécialisé peut alors être déposée auprès de la MDPH. Il peut s'agir, par exemple, d'un institut médico-éducatif (IME) qui reçoit des enfants avec une déficience intellectuelle, ou un ITEP (Institut Thérapeutique Educatif et Pédagogique) qui reçoit des enfants ayant des troubles du comportement. L'accompagnement doit être poursuivi jusqu'à l'insertion professionnelle en milieu ordinaire ou protégé et tout au long de la vie, quel que soit le type de scolarité.

Une évaluation neurodéveloppementale (bilan neuropsychologique) systématique par un neuropsychologue est très utile pour objectiver le niveau des enfants. En particulier, ces évaluations sont utiles les années qui précèdent un changement de cycle scolaire :

- à 5 ans pour l'entrée en primaire
- vers 10 ou 11 ans avant le passage en collège (ou équivalent)
- et au lycée (ou équivalent), c'est-à-dire au moment de la transition enfant-adulte pour l'orientation professionnelle.

4.3.1.3 Troubles du spectre de l'autisme (TSA)

Une évaluation dans un ETADA (équipe territoriale d'appui au diagnostic des troubles du spectre de l'autisme) ou en Centre de Ressource Autisme (CRA) sera proposée. Des évaluations spécifiques (tests standardisés) seront réalisées, en particulier l'ADI R (Autism Diagnostic Interview), l'ADOS (Autism Diagnostic Observation Schedule) et la CARS 2 (Childhood Autism Rating Scale).

Si un trouble du spectre autistique est objectivé, la prise en charge devra comporter une prise en charge spécifique de ce versant, éventuellement en structure de soin adaptée au vu des atteintes cognitives éventuellement associées et précisées pour chaque patient.

Les troubles du spectre de l'autisme nécessitent une prise en charge adaptée qui améliore les capacités fonctionnelles du patient à interagir avec le monde qui l'entoure et à s'y adapter. Cette prise en charge, pluridisciplinaire et individualisée, est un parcours de soin qui évolue avec l'enfant, puis l'adolescent et l'adulte.

<https://www.autismeinfoservice.fr/informer/aides-droits/prises-charge>

<https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/autisme>

4.3.1.4 TDAH

La prise en charge du TDAH est pluridisciplinaire. Elle doit être la plus précoce et être adaptée aux symptômes de l'enfant et à leur sévérité et au contexte socio-familial. Dans un premier temps, la prise en charge est basée sur la psychothérapie, la rééducation et une guidance des parents. Si cela est insuffisant, un médicament psychostimulant ou non peut être prescrit dans certains cas par un médecin spécialisé (neuropédiatre ou pédopsychiatre).

<https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/trouble-deficit-attention-hyperactivite-tdah/soins-prescrits#:~:text=Le%20traitement%20du%20TDAH&text=En%20cas%20de%20trouble%20d%C3%A9ficit,%C3%AAtre%20prescrit%20dans%20certains%20cas.>

4.3.1.5 Troubles du comportement - troubles psychiatriques

En complément du bilan neuropédiatrique réalisé notamment pour les troubles des apprentissages, une prise en charge (pédo)psychiatrique doit systématiquement être organisée en présence de

troubles du comportement. Même si ces troubles sont volontiers pour certains en lien avec les troubles des apprentissages ils peuvent être très présents et pénalisants notamment à l'adolescence et lors de la transition enfant-adulte.

Un accompagnement pédopsychiatrique peut être proposé au sein d'un CMP (Centre Médico-Psychologique) du secteur ou dans une autre structure de soin de type SESSAD ou en secteur libéral.

4.3.1.6 Manifestations épileptiques

Une consultation en neuropédiatrie ou neurologie adulte doit être systématiquement organisée en présence de mouvements anormaux ou tous autres signes évocateurs de crise d'épilepsie. L'épilepsie dans le cadre du syndrome KBG est le plus souvent pharmacosensible. Il n'existe pas de spécificité du traitement de l'épilepsie survenant dans le cadre d'un syndrome KBG. La prise en charge thérapeutique ne diffère pas de celle des autres patients épileptiques du même âge.

4.3.2 Prise en charge des troubles ORL

- **Atteinte de l'oreille**

L'examen ORL doit être systématique et régulier, pour le dépistage des otites séreuses et de leur complication. Un bilan ORL régulier, tous les ans même en l'absence d'otite séreuse est recommandé. En cas d'otites récurrentes ou d'otites séreuses le bilan doit être plus rapproché, au minimum tous les 6 mois. Le traitement de l'otite séreuse repose sur la pose d'aérateurs transtympaniques.

Une audiométrie est recommandée au moment du diagnostic.

En cas de surdité, un bilan tous les 6 mois puis tous les ans est conseillé.

En cas de surdité de transmission, une malformation ossiculaire est à rechercher.

La prise en charge de la surdité dépend du type de surdité et est identique à celle des autres patients atteints de surdité. Un appareillage auditif peut être nécessaire.

- **Atteinte du voile du palais**

L'insuffisance vélaire sera recherch e au cours de l'examen ORL (recherche de reflux nasal, difficulté à prononcer certaines consonnes, difficulté à boire   la paille...). En cas d'insuffisance vélaire, un bilan orthophonique doit être réalisé. Une amygdalectomie ou adénoïdectomie pratiqu e sans avoir dépisté une insuffisance vélaire peut aggraver considérablement un trouble phonatoire.

Une r ducation orthophonique basée sur le travail du souffle et la mise en place de certains sons absents ou déformés sera débutée.

Si le travail orthophonique ne suffit pas, une chirurgie est envisagée, après au moins 6 mois de r ducation orthophonique bien suivie. La chirurgie consiste en une pharyngoplastie ou une véloplastie selon la situation.

4.3.3 Prise en charge des malformations associées

La prise en charge des malformations associées (cardiaques, urog nitaes, digestives) n'est pas spécifique du syndrome KBG et doit être réalisée par le spécialiste d'organe approprié.

La spécificité de la prise en charge est liée à son aspect multidisciplinaire. En effet, la multidisciplinarité est nécessaire du fait de l'association de diverses problématiques chirurgicales, développementales, nutritionnelles (etc.).

4.3.3.1 Cardiologie

Les cardiopathies malformatives congénitales font l'objet de recommandations spécifiques quel que soit le syndrome génétique.

Dans le syndrome KBG, la prise en charge à long terme doit comporter le dépistage d'une valvulopathie secondaire car son incidence apparaît plus élevée que dans la population générale.

4.3.3.2 Malformations urogénitales et génitales

La prise en charge des uropathies malformatives et des anomalies génitales suit les recommandations de la spécialité. Il n'y a pas de recommandation spécifique au syndrome KBG.

Les hommes atteints de syndrome KBG peuvent rencontrer des problèmes de fertilité s'ils ont eu une ectopie testiculaire non prise en charge.

Les femmes atteintes de syndrome KBG ont *a priori* une fertilité normale.

4.3.3.3 Anomalies squelettiques

La statique rachidienne doit être systématiquement surveillée cliniquement tout au long de la croissance et en particulier pendant la puberté.

Qu'il y ait des malformations à type d'hémivertèbres ou non, le risque de scoliose existe et doit être surveillé cliniquement de façon rapprochée.

En cas de gibbosité, un avis sera demandé à l'orthopédiste pédiatre. La prise en charge suivra les recommandations de la spécialité. Il n'y a pas de recommandation spécifique au syndrome KBG.

Le sacrum saillant ou « appendice caudal » peut être gênant mais ne requiert pas de prise en charge chirurgicale en général. Un coussin ergonomique pour rendre la position assise confortable notamment à l'école peut s'avérer utile.

Certaines clino-camptodactylies peuvent relever d'une prise en charge chirurgicale, mais il s'agit de situations rares.

Des raideurs articulaires diffuses ont également été décrites.

4.3.4 Alimentation, Croissance et Puberté

4.3.4.1 Nutrition et gastroentérologie

Chez le nourrisson, en cas de difficultés alimentaires persistantes avec troubles de l'oralité retentissant sur la croissance pondérale, une nutrition entérale par sonde nasogastrique est parfois requise dans le syndrome KBG. La pose d'un dispositif de nutrition entérale par sonde nasogastrique ou gastrostomie sont parfois nécessaires transitoirement, leurs indications ne sont pas spécifiques au syndrome KBG mais dépendent de l'importance du trouble et de ses conséquences.

Le reflux gastro-œsophagien peut être pris en charge par les mesures hygiéno-diététiques et la prescription d'un traitement symptomatique (anti-H2, inhibiteurs de pompe à protons), selon les recommandations pédiatriques habituelles.

Une rééducation orthophonique spécialisée doit être proposée en cas de troubles de la déglutition, troubles de l'oralité du nourrisson.

La constipation doit être traitée selon les traitements pédiatriques symptomatiques habituels et une encoprésie doit être dépistée et traitée.

4.3.4.2 Croissance

Durant l'enfance, la taille et la vitesse de croissance doivent être évaluées tous les six mois.

Chez le nourrisson, un ralentissement staturopondéral précoce (avant 2 ans) est commun en cas de troubles alimentaires et le suivi doit être rapproché.

Par la suite, la croissance staturopondérale doit être suivie tous les 6 mois sur une courbe standard. L'âge osseux (évalué à partir d'une radiographie de main et poignet gauches de face selon la méthode de Greulich et Pyle) doit être évalué en fonction de l'âge civil, de la taille pour interpréter et suivre la croissance en connaissance de la maturation osseuse et du stade pubertaire. En cas de retard statural ($\leq -2DS$) une évaluation endocrinopédiatrique est indispensable.

- **Traitement par hormone de croissance :**

En cas de retard de croissance persistant, faisant éventuellement suite à un retard de croissance intra utérin ou en cas de déficit avéré en hormone de croissance, l'expertise d'un endocrinopédiatre est requise.

L'indication, la mise en place et la surveillance du traitement par hormone de croissance sont réalisées par l'endocrinologue pédiatre.

La sécrétion de l'hormone de croissance sera évaluée sur des tests de stimulation réalisés en hospitalisation de jour pour rechercher un déficit en hormone de croissance.

Le traitement substitutif nécessite :

- Une information complète et objective des parents sur le bénéfice incertain
- Une IRM cérébrale initiale systématique à la recherche d'une anomalie hypothalamo-hypophysaire.

4.3.4.3 Puberté

Une puberté précoce ou avancée doit être dépistée au cours des consultations régulières par le médecin traitant ou le pédiatre. En cas de puberté précoce, définie par un développement mammaire avant 8 ans chez la fille ou une augmentation du volume testiculaire avant 9 ans chez le garçon, ou en cas de puberté plus modérément avancée ou d'avance de l'âge osseux, l'enfant doit être adressé en endocrinologie pédiatrique. L'existence d'une puberté précoce ou avancée aggrave le pronostic statural.

4.3.5 Stomatologie – odontologie

La prise en charge dentaire comporte :

- Une visite régulière chez le dentiste à l'apparition des premières dents et aux âges clés (visites systématiques recommandées par l'assurance maladie à 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21 et 24 ans, <https://www.ameli.fr/chirurgien-dentiste/exercice-liberal/services-patients/dents>).
- Un dépistage des anomalies au fur et à mesure de la croissance
- Des traitements protecteurs en cas d'hypoplasie de l'émail (verniss fluorés)

PNDS « Syndrome KBG »

- Des traitements orthodontiques en cas d'encombrement pour gagner de la place ou réaligner (distracteurs, appareillages, bagues...)
- Des prothèses en cas d'oligodonties.

Les soins dentaires et prise en charge orthodontiques sont parfois mis en difficultés par le trouble de l'oralité persistant. Une communication entre les différents spécialistes et rééducateurs spécialisée est intéressante. Une rééducation orthophonique spécialisée préalable améliore la prise en charge orthodontique.

4.3.6 Ophtalmologie

Les examens systématiques recommandés pour la population générale sont à réaliser : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Depistage_des_troubles_visuels_chez_l_enfant.pdf

- la première semaine de vie (en général par le pédiatre de la maternité qui alertera l'ophtalmologiste en cas d'anomalie évidente)
- à 9 mois (car les capacités visuelles sont évaluables)
- à 2 ans et demi (avec l'importance de dépister une amblyopie)
- à 6 ans (à l'entrée au CP).

Tout signe d'appel (strabisme, nystagmus, reflet anormal de la pupille...) implique un examen rapide sans suivre le calendrier classique. Les troubles ophtalmologiques classiques (myopie, strabisme...) sont très fréquents et ne sont parfois diagnostiqués qu'après un examen sous cycloplégiques. Ils doivent être dépistés précocement et systématiquement chez l'enfant selon les recommandations habituelles. Il existe plus rarement des cataractes à suivre également selon les pratiques habituelles.

4.3.7 Consultations de Conseil génétique – Grossesse – Diagnostic prénatal

La consultation de génétique est importante dans le parcours du patient et de sa famille dans plusieurs situations :

- Au moment de l'**annonce** pour donner les informations détaillées concernant ce syndrome rare
- Au moment de la **mise en place de la prise en charge multidisciplinaire** et la coordination des soins si nécessaire.
- Au moment de la **transition enfant-adulte**
- Pour le **conseil génétique et le diagnostic prénatal** éventuel et répondre aux questions concernant la pathologie :
 - son mode d'hérédité,
 - les risques éventuels pour d'autres personnes de la famille ou pour d'autres enfants du couple (concernant la personne elle-même atteinte de syndrome KBG ou concernant les parents de l'enfant atteint)

La consultation de génétique est urgente si une autre grossesse est en cours.

4.3.7.1 Conseil génétique et grossesse pour une Personne Adulte Atteinte de syndrome KBG

Informations avant grossesse

PNDS « Syndrome KBG »

Pour une personne atteinte de syndrome KBG, le risque élevé de transmission de la pathologie (risque de 1 sur 2) justifie une prise en charge spécialisée.

Une consultation de génétique doit être prévue à l'adolescence dans le but de fournir à la personne atteinte de syndrome KBG des explications sur la nature de l'anomalie génétique, le mode de transmission et le risque de 50% de transmettre la pathologie.

Plusieurs consultations sont souhaitables ainsi qu'un accompagnement psychologique.

En cas de projet parental, une information éclairée devra être délivrée au couple : le risque de transmission de 1 sur 2 et la variabilité d'expression de la pathologie, les possibilités de suivi et de diagnostic prénatal, le suivi post natal.

Le degré de sévérité de la maladie, si elle est transmise, ne peut être prédit, ni en termes de malformation ni en termes de handicap.

Suivi de la grossesse

En général, les patientes atteintes de syndrome KBG ne rencontrent pas de problèmes médicaux spécifiques quant à la fertilité ou le déroulement d'une grossesse, en dehors des situations médicales individuelles particulières.

Pour les patientes ayant un traitement médicamenteux (antiépileptique, traitement à visée cardiaque, thyroïdienne, etc.), il est indispensable de s'assurer de l'absence de contre-indication du traitement en cas de grossesse. Une consultation avec le spécialiste d'organe (neurologue, cardiologue, endocrinologue, etc.), en amont de la grossesse (dès que le projet de grossesse se précise), permettra de valider une prise en charge et un suivi adapté.

En particulier, on évitera toute grossesse en cas de traitement par l'acide valproïque (dépakine). La modification du traitement antiépileptique vers des médicaments à moindre risque tératogène avant l'arrêt de la contraception est du ressort du neurologue.

Que ce soit la femme ou l'homme qui soit atteint de syndrome KBG, l'équipe médicale devra être attentive à la situation personnelle, familiale et sociale du couple. Un accompagnement social médical et psychologique devra être mis en place si nécessaire.

Suivi au Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal en cas de grossesse

Une grossesse chez une personne atteinte de syndrome KBG justifie une prise en charge spécialisée au sein d'un CPDP (Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal).

Concernant le risque malformatif (malformation cardiaque, urologique, fente palatine) ou de retard de croissance intra-utérin (RCIU), une surveillance échographique spécifique au sein d'un CPDPN doit être proposée.

En cas de signe d'appel échographique, un diagnostic prénatal moléculaire pourra être proposé pour rechercher l'anomalie responsable du syndrome KBG dans la famille. Cependant, compte tenu de l'absence de spécificité des signes d'appel anténataux, il ne faudra pas omettre de discuter la recherche d'une autre cause. Le dossier doit être discuté au sein d'un CPDPN, selon les recommandations habituelles.

PNDS « Syndrome KBG »

Concernant le risque cognitif, la question de la sévérité de l'atteinte (trouble du neurodéveloppement) est complexe et met en jeu des questions éthiques dans une famille où l'un des parents est atteint.

Avant toute prise de décision de demande de diagnostic prénatal (DPN), il est nécessaire :

- d'accompagner le couple par un parcours de soin comprenant plusieurs consultations médicales (généticien, gynécologue, spécialistes d'organe selon les atteintes) et des entretiens avec un psychologue ;
- de s'assurer de la bonne compréhension du risque de transmission, du risque de malformations et des enjeux et questions éthiques.

Le choix d'une prise en charge prénatale doit donc être adapté à chaque couple et famille.

A l'issue de ce parcours, si le couple souhaite un diagnostic prénatal ou diagnostic préimplantatoire, la demande doit être formulée auprès d'un CPDPN.

Diagnostic prénatal (DPN)

Si à l'issue de cette démarche, le couple souhaite un diagnostic prénatal et que leur demande est acceptée par le CPDPN, une recherche de la mutation familiale précédemment identifiée pourra être effectuée à partir d'une biopsie des villosités choriales à 12SA ou d'une amniocentèse à partir de 16SA. Le laboratoire agréé réalise une analyse ciblée (par FISH de la région 16q24.3 ou séquençage sanger du gène ANKRD11) en fonction de l'anomalie génétique identifiée chez le cas index).

Diagnostic préimplantatoire (DPI)

Dans les cas familiaux où l'un des membres du couple est atteint, une demande de diagnostic préimplantatoire (DPI) peut être formulée. L'information concernant le diagnostic préimplantatoire doit être donnée lors d'une consultation dédiée. La même démarche d'accompagnement, que celle pour un DPN, doit être entreprise.

Si la demande est acceptée par le CPDPN, le couple doit être orienté vers l'un des 5 centres agréés pour le DPI en France (Montpellier, Paris, Nantes, Grenoble et Strasbourg).

https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/2015_brochure_dpi_vdef.pdf

4.3.7.2 Conseil génétique dans un cas sporadique pour les parents sains d'un enfant atteint

Lorsque l'anomalie génétique est survenue de novo, c'est-à-dire qu'elle n'est pas retrouvée chez les parents, le risque de récurrence est faible, mais supérieur à celui de la population générale en raison du risque de mosaïque germinale (présence de plusieurs gamètes mutés chez l'un des parents). Il est estimé de 1 à 3%.

En raison de la variabilité d'expression interindividuelle, le degré de sévérité de la maladie, si elle est transmise, ne peut être prédit, ni en termes de malformation ni en termes de handicap. Pour une nouvelle grossesse, un suivi au sein d'un CPDPN est donc recommandé pour une surveillance échographique spécialisée et un éventuel diagnostic prénatal.

Concernant le risque malformatif (malformation cardiaque, urologique, fente palatine) ou de retard de croissance intra-utérin (RCIU), une surveillance échographique spécifique doit être proposée. En cas de signe d'appel échographique, un diagnostic prénatal moléculaire pourra être proposé pour rechercher l'anomalie responsable du syndrome KBG dans la famille. Cependant, compte tenu de

PNDS « Syndrome KBG »

l'absence de spécificité des signes d'appel anténataux, il ne faudra pas omettre de discuter la recherche d'une autre cause. Le dossier doit être discuté au sein d'un CPDPN, selon les recommandations habituelles.

Le diagnostic prénatal génétique peut être réalisé sur cellules fœtales prélevées par biopsie de villosités chorales à 12 SA ou par une amniocentèse à partir de 16 SA. Selon l'anomalie génétique identifiée chez le cas index le biologiste agréé réalise une analyse ciblée (par FISH de la région de la région 16q24.3 ou séquençage sanger du gène *ANKRD11*). Le risque théorique dû à la ponction de villosités chorales ou de liquide amniotique (environ 1/200) est à mettre en balance avec le risque de récurrence (1 à 3%). Le choix du couple se fera après une information éclairée et un accompagnement spécialisé en consultation de génétique et par le CPDP.

Par ailleurs, dans ce cas présent les parents étant sains et la mutation étant survenue *de novo*, en raison de ce faible risque de récurrence, un diagnostic préimplantatoire n'est en revanche pas justifié.

4.4 Education Thérapeutique

La mise en place de programme d'éducation thérapeutique est envisageable afin de :

- favoriser la participation active du patient et de sa famille à l'organisation de la prise en charge pluridisciplinaire et notamment des comorbidités
- assurer la transition à l'âge adulte.

4.5 Rythme et contenu des consultations et examens complémentaires

La prise en charge est pluridisciplinaire. Elle devrait être coordonnée par le pédiatre, le médecin traitant et/ou le généticien. Elle doit être adaptée aux problèmes associés : voir Tableau.

PNDS « Syndrome KBG »

Consultations et surveillance clinique	Bilans complémentaires	Traitements et Prises en charge	
Nourrisson 0-2 ans			
Médecin généraliste ou pédiatre	Examens cliniques systématiques commandés (J8 J15, mensuels jusqu'à 6 mois, 9 mois, 12 mois, 18 mois, 24 mois)		
Pédiatre / Généticien (tous les 6 mois)	<p>Examen clinique avec mensurations Courbe de croissance, vitesse de croissance Evaluation alimentation et oralité</p> <p>Examen des organes génitaux externes Recherche de symptômes ou ATCD d'infections urinaires</p> <p>Examen des hanches et du rachis</p> <p>Auscultation cardiaque</p> <p>Evaluation socio-familiale</p>	<p>Bilan nutritionnel et diététique Bilan orthophonique si trouble de l'oralité Gastroentéro-pédiatre si besoin de support nutritionnel</p> <p>Echographie rénale au bilan initial, à ne répéter que si anomalie</p> <p>Radio rachis si anomalie clinique</p> <p>Echo cardiaque au bilan initial, à ne répéter que si anomalie</p>	<p>Rééducation oralité si besoin</p> <p>Alimentation entérale si besoin</p> <p>Suivi si anomalie selon les recommandations du spécialiste</p> <p>Suivi si anomalie selon les recommandations du spécialiste</p> <p>Suivi si anomalie selon les recommandations du spécialiste</p> <p>Proposition de crèche Proposition d'aide de la PMI, d'aide éducative Dossier MDPH Prise en charge à 100 % ALD</p>
Généticien (selon contexte - tous les 6 mois)	<p>Coordination du suivi multidisciplinaire – identification des référents</p> <p>Conseil génétique (couple parental au diagnostic et évaluation projet familial, nouvelle consultation à chaque grossesse)</p>	<p>Enquête familiale Analyses génétiques parentales</p>	<p>Coordination du suivi multidisciplinaire – identification des référents</p>
Neuropédiatre (tous les 6 mois)	<p>Évaluation neurodéveloppementale Dépistage premiers signes de troubles précoces des interactions sociales</p> <p>Dépistage signes d'épilepsie</p>	<p>Evaluation posturomotrice (bilan kiné)</p> <p>EEG si suspicion d'épilepsie traitement</p>	<p>Kinésithérapie motrice 1 à 2 fois par semaine Psychomotricité Prise en charge type CAMSP</p> <p>Traitement de l'épilepsie</p>
ORL (tous les 6 mois si signes cliniques, tous les ans si bilan normal)	<p>Consultation au diagnostic Dépistage surdité et insuffisance vélaire</p>	<p>Audiométrie au diagnostic puis suivi et nouvelles audiom�tries selon la clinique</p>	<p>Traitement chirurgical si fente Aérateurs transtympaniques si besoin Appareillage si besoin</p>
Ophthalmologiste (au minimum à 9 mois, à adapter selon la clinique)	<p>Dépistage cataracte, amblyopie, strabisme</p>	<p>Bilan orthoptique si besoin</p>	<p>R�ducation orthoptique si besoin Appareillage si besoin</p>
Cardiopédiatre (si anomalie)	<p>Dépistage cardiopathies au bilan initial</p>	<p>Echographie cardiaque au diagnostic à ne répéter que si anomalie et recommandations du spécialiste</p>	<p>Prise en charge non spécifique du syndrome Suivi si anomalie selon les recommandations du spécialiste</p>
Urologue pédiatrique (si anomalie)	<p>Dépistages échographique des uropathies malformatives au bilan initial Prendre avis si infections urinaires ou anomalies échographiques ectopies testiculaires</p>	<p>Echographie rénale au diagnostic</p> <p>A adresser si infections ou ectopies testiculaires</p>	<p>Prise en charge non spécifique du syndrome suivi si anomalie selon recommandations du spécialiste</p>
Orthopédiste pédiatrique (si anomalie)	<p>Si anomalie clinique</p>	<p>Radio rachis si anomalie clinique</p>	<p>Prise en charge non spécifique du syndrome suivi si anomalie selon recommandations du spécialiste</p>

PNDS « Syndrome KBG »

Consultations et surveillance clinique	Bilans complémentaires	Traitements et Prises en charge	
Enfant			
Médecin généraliste	Visites systématiques recommandées et visites en cas de pathologies intercurrentes. Examen clinique complet Croissance puberté rachis ORL Evaluation développementale et scolaire	Refaire un point sur les différents suivis Réadresser aux spécialistes pour bilans annuels si échappe au suivi Revoir si prise en charge sociale adaptée	
Pédiatre - généticien (1 fois par an)	Examen clinique complet Surveillance de croissance et la puberté - examen des OGE Dépistage anomalie cardiaque Dépistage de la scoliose Dépistage des troubles digestifs (RGO, constipation, encoprésie) Dépistage des anomalies dentaires Evaluation socio-familiale Conseil génétique (couple parental au diagnostic et à chaque grossesse/ patient au moment approprié)	Age osseux Consultation endocrinopédiatrie si petite taille ou puberté avancée ou précoce Réadresser au cardiopédiatre si apparition d'un souffle Radiographies et consultation spécialisée Réadresser aux spécialistes selon le besoin Revoir si prise en charge sociale et familiale adaptée	
Neuropédiatre (tous les 6 mois à 1 an)	Evaluation et suivi développemental Dépistage de signes évocateurs de TSA Dépistage TDA-H, Evaluation comportementale Anxiété de performance Intolérance à la frustration Dépistage des troubles du sommeil Dépistage de l'épilepsie	Evaluation précise du trouble neurodéveloppemental (déficience, troubles spécifiques du langage et des apprentissages, TDA-H, TSA) par les échelles diagnostiques spécifiques adaptées Bilan orthophonique oral et écrit Evaluation neuropsychologique avant l'entrée à l'école primaire Evaluation psychomotrice Bilan neurovisuel /orthoptique EEG si signes évocateurs	Prise en charge rééducative (orthophonique psychomotrice ou autre) selon le diagnostic précis Prise en charge médicamenteuse parfois indiquée (TDA-H..) Orientation vers pédopsychiatre selon le diagnostic Adaptation de la scolarité selon les besoins – dossier MDPH Traitement des troubles du sommeil Traitement de l'épilepsie
Pédopsychiatre (suivi au moins annuel - systématique conseillé)	Dépistage des troubles psychiatriques associées Dépistage d'un TSA et/ou d'un TDA-H Anxiété de performance Intolérance à la frustration Trouble anxieux dépression	Evaluation diagnostique TSA TDA-H si besoin	Suivi pédopsychiatrique référent (CMP, SESSAD, libéral) Suivi psychologique Traitement selon recommandations du spécialiste
ORL (tous les 6 mois si signes cliniques, tous les ans si bilan normal)	Suivi longitudinal systématique en consultation ORL	Suivi et dépistage surdité / otites séreuses / otites chroniques	Appareillage, chirurgie selon les situations
Ophthalmologiste (au minimum à 2 ans ½ et 6 ans, à adapter selon la clinique)	Dépistage des hypermétropies, myopies, strabismes	Bilan orthoptique	Suivi orthoptique appareillage, chirurgie selon les situations

PNDS « Syndrome KBG »

Endocrinopédiatre	Suivi croissance et puberté	Surveillance âge osseux Test de sécrétion de GH si petite taille Consultation rapide en cas de puberté précoce	Traitement substitutif par GH selon avis endocrinopédiatrique Traitement de la puberté précoce si nécessaire
Dentiste / stomatologue / orthodontiste	Recherche anomalie de l'émail, hypominéralisation des molaires et incisives (MIH), macrodontie, encombrement dentaire, oligodontie, suivi de fente palatine		Prise en charge adaptée Vernis protecteurs, prothèse, traitement orthodontique...
Cardiopédiatre	Si malformation cardiaque En l'absence de malformation cardiaque	Suivi spécialisé Bilan au diagnostic puis à 10 ans et 18 ans.	Prise en charge non spécifique du syndrome Selon recommandations du spécialiste
Urologue pédiatrique Si malformation rénale ou des OGE	Dépistages uropathies au bilan initial Dépister ectopies testiculaires	Echographie rénale au diagnostic A adresser si infections ou ectopies testiculaires	Prise en charge non spécifique du syndrome Selon recommandations du spécialiste
Orthopédiste pédiatrique	Si scoliose cyphose ou malformation vertébrale En l'absence d'anomalie : surveiller cliniquement en particulier à l'adolescence (pédiatre /médecin généraliste)	Suivi spécialisé annuel ou biannuel en phase de croissance rapide Radiographie rachis si anomalie clinique	Prise en charge non spécifique du syndrome Selon recommandations du spécialiste

PNDS « Syndrome KBG »

Consultations et surveillance clinique	Bilans complémentaires		Traitements et Prises en charge
Adulte			
Médecin généraliste (1 fois par an minimum)	Examen clinique général Dépistage de troubles psychiatriques Evaluation socio-familiale		Evaluation coordination des soins Aide à la prise en charge socio-familiale Prise en charge en ALD si justifié Dossier MDPH si justifié
Génécienn (avant projet parental et à chaque grossesse)	Examen initial suite au diagnostic Conseil génétique	Enquête familiale Suivi en fonction du projet parental	Aide à la coordination du suivi multidisciplinaire suite au diagnostic – identification des référents
Neurologue	Diagnostic d'une déficience intellectuelle si méconnue Suivi d'épilepsie	Bilan neuropsychologique si besoin	Aide à la prise en charge si déficience intellectuelle Traitement de l'épilepsie
Psychiatre	Suivi et dépistage de la comorbidité déficience, TSA, dépression anxiété psychose		Prise en charge adaptée
ORL (tous les 6 mois si signes cliniques, tous les ans si bilan normal)	Suivi et dépistage surdité / otites séreuses / otites chroniques		Appareillage, chirurgie selon les situations
Ophthalmologiste	Selon symptômes		
Cardiologue		Echographie cardiaque Dépistage valvulopathie au diagnostic puis tous les 10 ans	
Urologue/néphrologue	Si malformation rénale		
Orthopédiste	Si anomalie squelettique		
Dentiste (1 fois par an minimum)		Suivi anomalie de l'émail, Prévention caries soins	

4.6 Recours aux associations de patients

Il est recommandé de donner aux familles les coordonnées des associations dédiées au syndrome KBG ou des associations et organisme de support.
L'Association KBG France est en cours de création.

Annexe 1 Liste des participants

Ce travail a été co-dirigé par les Dr Alice Goldenberg du Centre de référence Anomalies du développement et syndromes malformatifs de Rouen, le Pr Nicole Philip et le Dr Florence Riccardi du Centre de référence Anomalies du Développement et syndromes malformatifs de Marseille.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

- Dr Alice Goldenberg, Génétique clinique-Centre de référence ANDDI-Rares Rouen
- Pr Nicole Philip, Génétique clinique-Centre de référence ANDDI-Rares Marseille
- Dr Florence Riccardi, Génétique clinique-Centre de référence ANDDI-Rares Marseille

Groupe de travail multidisciplinaire

- Dr Anne-Marie Guerrot Génétique clinique-Centre de référence ANDDI-Rares Rouen
- Dr Tiffany Busa, Génétique clinique-Centre de référence ANDDI-Rares Marseille
- Dr Pascale Saugier-Weber, Génétique moléculaire, Rouen
- Dr Aurore Marcolla, ORL, Rouen
- Dr Alain Duret, orthodontie, Rouen
- Dr Aude Charollais, neuropédiatrie, Rouen
- Dr Sophie Radi, neuropédiatrie, Rouen
- Dr Stephane Rondeau, neuropédiatrie, CAMSP, Rouen
- Dr Mireille Castanet, endocrinopédiatrie, Rouen
- Dr Maryam Soleimani pédopsychiatre Rouen
- Dr Victor Vincent médecin généraliste Le Plessis-Robinson

Relecteurs

- L'ensemble des responsables des centres de référence de la FECLAD au sein de la filière ANDDI-Rares (<http://anddi-rares.org/annuaire/centres-de-reference-et-de-competences.html>).

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 du(des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) l'association(s) de patients

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

Centres de référence

Région Ile de France :

- CRMR coordonnateur : Pr Alain VERLOES, Département de Génétique, GHU Paris-Nord - Hôpital Robert Debré, 37 bd SERURIER, 75019 PARIS - Tel 01 40 03 53 42
- CRMR constitutif : Pr Jeanne AMIEL, Service de Génétique Médicale, GHU Paris-Centre - Hôpital Necker-Enfants Malades, 149 Rue de Sèvres 75743 PARIS – Tel 01 44 49 51 53
- CRMR constitutif : Dr Rodolphe DARD, Service de Génétique Médicale et Biologie de la Reproduction, Centre Hospitalier Intercommunal Poissy-Saint-Germain-en-Laye, 10 Rue du Champ Gaillard 78303 POISSY – Tel 01 39 27 47 00
- CRMR constitutif : Dr Sandra WHALEN, Service de Génétique et d'Embryologie Médicale, GHU Paris-Sorbonne Université - Hôpital Pitié Salpêtrière - Armand-Trousseau, site AT 26 Avenue du Docteur Arnold Netter 75571 PARIS – Tel 01 44 73 67 27
- CRMR constitutif : Pr Judith MELKI, Unité de Génétique Médicale, GHU Paris-Sud - Hôpital de Bicêtre, 78 Rue du Général Leclerc 97270 LE KREMLIN-BICETRE - Tel 01 49 59 53 70

Région Sud-Ouest Occitanie Réunion :

- CRMR coordonnateur : Pr Didier LACOMBE, Service de Génétique Médicale, CHU de Bordeaux - Groupe hospitalier Pellegrin, Place Amélie Raba-Léon, 33076 BORDEAUX Cedex – Tel 05 57 82 03 63
- CRMR constitutif : Pr David GENEVIEVE, Département de Génétique Médicale, CHU Montpellier - Hôpital Arnaud de Villeneuve, 371 Avenue du Doyen Gaston Giraud 34295 MONTPELLIER Cedex 15 – Tel 04 67 33 65 64
- CRMR constitutif : Pr Bérénice DORAY, Service de Génétique, CHU de la Réunion - Hôpital Félix Guyon Bellepierre, Allée Topazes 97405 SAINT-DENIS Cedex – Tel 02 62 90 64 00

Inter région Nord-Ouest :

- CRMR coordonnateur : Pr Sylvie MANOUVRIER, Pôle de Biologie Pathologie Génétique, CHRU de Lille - Hôpital J de Flandre - Clinique de Génétique Guy Fontaine, Rue Pierre Decoux, 59037 Lille Cedex France – Tel 03 20 44 49 11
- CRMR constitutif : Pr Gilles MORIN, Service de Génétique Clinique et Oncogénétique, CHU Amiens-Picardie - Site Sud, Avenue René Laënnec - Salouël - D408 80054 AMIENS – Tel 03 22 08 75 80
- CRMR constitutif : Dr Marion GERARD, Service de Génétique, CHU de Caen - Hôpital Clémenceau, Avenue Georges Clémenceau 14033 CAEN – Tel 02 31 27 25 69
- CRMR constitutif : Dr Alice GOLDENBERG, Unité de Génétique Clinique, CHU de Rouen - Hôpital Charles Nicolle, 1 Rue de Germont 76031 ROUEN – Tel 02 32 88 87 47

Région Ouest :

- CRMR coordonnateur : Pr Sylvie ODENT, Service de Génétique Clinique - Pôle de pédiatrie médico-chirurgicale et génétique clinique, CHU de RENNES - Hôpital Sud, 16, boulevard de Bulgarie- 35203 RENNES – Tel 02 99 26 67 44
- CRMR constitutif : Dr Bertrand ISIDOR, Service de génétique médicale - Unité de Génétique Clinique, CHU de Nantes - Hôtel Dieu, 1 Place Alexis Ricordeau 44093 NANTES – Tel 02 40 08 32 45
- CRMR constitutif : Pr Annick TOUTAIN, Service de Génétique Clinique - Pôle Gynécologie obstétrique - Médecine foetale - Reproduction et génétique, CHRU de Tours - Hôpital Bretonneau, 2 Boulevard Tonnellé 37044 TOURS – Tel 02 47 47 47 99

PNDS « Syndrome KBG »

- CRMR constitutif : Pr Dominique BONNEAU, Service de Génétique, CHU d'Angers, 4 Rue Larrey 49933 ANGERS – Tel 02 41 35 38 83

Région Est :

- CRMR coordonnateur : Pr Laurence OLIVIER-FAIVRE, Centre de Génétique, CHU de Dijon - Hôpital d'enfants, 14 Rue Paul Gaffarel 21000 DIJON – Tel 03 80 29 53 13
- CRMR constitutif : 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
- CRMR constitutif : Dr Elise SCHAEFER, Service de Génétique Médicale, CHU Strasbourg - Hôpital de Hautepierre, 1 Avenue Molière 67200 STRASBOURG – Tel 03 88 12 81 20
- CRMR constitutif : Pr Martine DOCO-FENZY, Service de Génétique, CHU Reims - Hôpital Maison Blanche, 45 Rue Cognacq-Jay 51092 REIMS – Tel 03 26 78 90 03

Région Sud-Est :

- CRMR coordonnateur : Pr Patrick EDERY, Service de Génétique, CHU de LYON - Groupement Hospitalier Est (GHE) - Hôpital Femme Mère Enfant (HFME), 59 boulevard Pinel 69 677 BRON - Tel 04 27 85 55 73
- CRMR constitutif : Dr Julien THEVENON, Service de Génétique Clinique, CHU Grenoble site Nord - Hôpital Couple-Enfant, Quai Yermolof - Cs 10217 38043 GRENOBLE – Tel 04 76 76 72 85
- CRMR constitutif : Dr Christine FRANCANNET, Pôle de pédiatrie - Service de Génétique Médicale, CHU de Clermont-Ferrand - Hôpital d'Estaing, 1 Place Lucie Aubrac 63003 CLERMONT-FERRAND – Tel 04 73 75 06 53
- CRMR constitutif : Dr Sabine SIGAUDY, Département de génétique médicale - Unité de Génétique Clinique, CHU de Marseille - Hôpital de la Timone AP-HM, 264 Rue Saint-Pierre 13385 MARSEILLE – Tel 04 91 38 67 49

Centres de compétence :

Région Ile de France :

- CCMR : Dr Dominique GERMAIN, service de génétique médicale, GHU Paris-Université Paris Saclay – Hôpital Raymond Poincaré, 104 Boulevard Raymond Poincaré 92380 GARCHES, Tel 01 47 10 44 38
- CCMR : Dr Andrée DELAHAYE-DURIEZ, Service de pédiatrie, GHU Paris- Hôpitaux Universitaires Paris Seine-Saint-Denis - Hôpital Jean Verdier, Avenue du 14 juillet 93140 BONDY - Tel 01 48 02 62 45
- CCMR : Dr Marilyn LACKMY-PORT-LIS, Unité de génétique clinique, CHU de Pointe à Pitre-Abyes, Route de Chauvel 97159 POINTE À PITRE - Tel 05 90 89 14 81
- CCMR : Dr Benoit FUNALOT, Unité de génétique clinique, Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, 40 Avenue de Verdun 94010 CRÉTEIL - Tel 01 45 17 55 77

Région Sud-Ouest Occitanie Réunion

- CCMR : 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
- CCMR: Pôle de biologie Service de génétique médicale, CHU de Toulouse - Hôpital Purpan, Place du Docteur Baylac 31059 TOULOUSE CEDEX 9 - Tel 05 61 77 90 55
- CHU de 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.
- CCMR : Dr Philippe KHAU VAN KIEN, Pôle Biologie - Unité de génétique médicale et cytogénétique, CHU de Nîmes - Hôpital Caremeau, Place du Professeur Robert Debré 30029 NÎMES CEDEX 9 -Tel 04 66 68 41 60

Inter région Nord-Ouest

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

Région Ouest

PNDS « Syndrome KBG »

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

Région Est

- CCMR : Pr Lionel VAN MALDERGEM, Pôle Biologie et Anatomie Pathologique - Centre de génétique humaine, CHRU de Besançon - Hôpital Saint-Jacques, 2 Place Saint-Jacques 25030 BESANÇON CEDEX - Tel 03 81 21 81 87

Région Sud-Est

- CCMR : Dr Renaud TOURAINE, Pôle Couple Mère-Enfant - Service de génétique clinique, CHU de Saint-Etienne - Hôpital Nord, Avenue Albert Raimond 42270 SAINT-PRIEST-EN-JAREZ - Tel 04 77 82 91 12
- CCMR : Dr Maude GRELET, Service de Génétique Médicale, CHI Toulon - Hôpital Sainte Musse, Avenue Henri Sainte Claire Deville 83056 TOULON - 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/>
- Centres de référence pour les troubles du langage et de l'apprentissage (CRTLA)

Filière de santé Maladies rares

Filière AnDDI-Rares

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

Filière DéfiScience

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

Association de patients

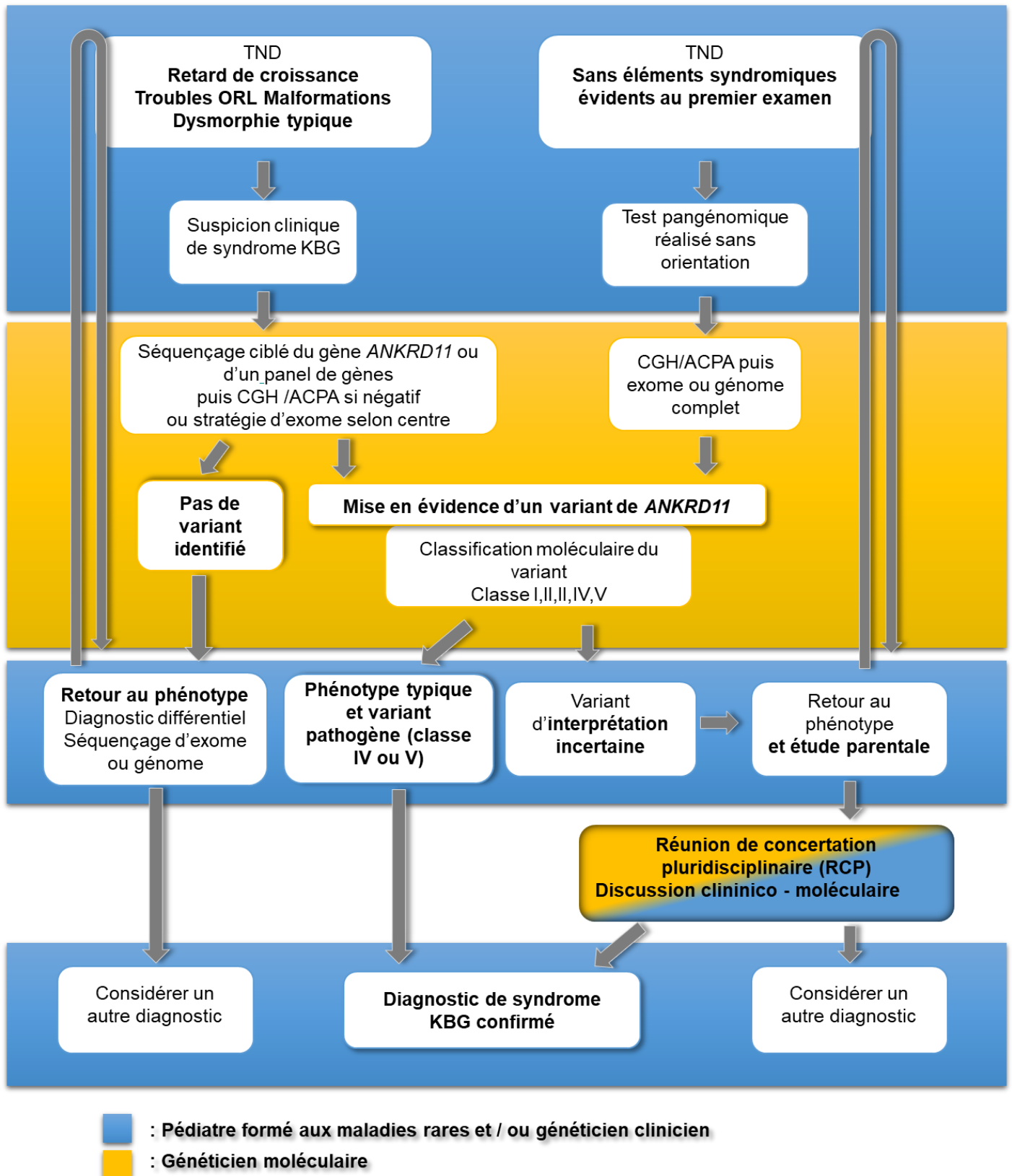
Association syndrome KBG en cours de création

Informations générales :

Orphanet (<http://www.orpha.net>)

- Genetics Home Reference (<https://medlineplus.gov/genetics/condition/kbg-syndrome/>),
- Gene Reviews (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK487886/>),
- AnDDI-Rares (<http://anddi-rares.org/>),
- DéfiScience (<https://www.defiscience.fr/filiere/>)
- et le forum maladies rares (<http://forums.maladiesraresinfo.org/>).

Annexe 3. Arbre décisionnel en vue du diagnostic biologique/génétique



Références bibliographiques

- Aitken S, Firth HV, McRae J, Halachev M, Kini U, Parker MJ, Lees MM, Lachlan K, Sarkar A, Joss S, Splitt M, McKee S, Németh AH, Scott RH, Wright CF, Marsh JA, Hurles ME, FitzPatrick DR; DDD Study. Finding Diagnostically Useful Patterns in Quantitative Phenotypic Data. *Am J Hum Genet.* 2019 Nov 7;105(5):933-946.
- Alfieri P, Demaria F, Licchelli S, Santonastaso O, Caciolo C, Digilio MC, Sinibaldi L, Leoni C, Gnazzo M, Tartaglia M, Pasqualetti P, Vicari S. Obsessive Compulsive Symptoms and Psychopathological Profile in Children and Adolescents with KBG syndrome. *Brain Sci.* 2019 Nov 7;9(11):313.
- Almandey AH, Anthonappa RP, King NM, Fung CW. KBG syndrome: clinical features and specific dental findings. *Pediatr Dent.* 2010 Sep-Oct;32(5):439-44.
- Alves RM, Uva P, Veiga MF, Oppo M, Zschaber FCR, Porcu G, Porto HP, Persico I, Onano S, Cuccuru G, Atzeni R, Vieira LCN, Pires MVA, Cucca F, Toralles MBP, Angius A, Crisponi L. Novel ANKRD11 gene mutation in an individual with a mild phenotype of KBG syndrome associated to a GEFS+ phenotypic spectrum: a case report. *BMC Med Genet.* 2019 Jan 14;20(1):16.
- Ansari M, Poke G, Ferry Q, Williamson K, Aldridge R, Meynert AM, Bengani H, Chan CY, Kayserili H, Avci S, Hennekam RC, Lampe AK, Redeker E, Homfray T, Ross A, Falkenberg Smeland M, Mansour S, Parker MJ, Cook JA, Splitt M, Fisher RB, Fryer A, Magee AC, Wilkie A, Barnicoat A, Brady AF, Cooper NS, Mercer C, Deshpande C, Bennett CP, Pilz DT, Ruddy D, Cilliers D, Johnson DS, Josifova D, Rosser E, Thompson EM, Wakeling E, Kinning E, Stewart F, Flinter F, Girisha KM, Cox H, Firth HV, Kingston H, Wee JS, Hurst JA, Clayton-Smith J, Tolmie J, Vogt J, Tatton-Brown K, Chandler K, Prescott K, Wilson L, Behnam M, McEntagart M, Davidson R, Lynch SA, Sisodiya S, Mehta SG, McKee SA, Mohammed S, Holden S, Park SM, Holder SE, Harrison V, McConnell V, Lam WK, Green AJ, Donnai D, Bitner-Glindzic M, Donnelly DE, Nellåker C, Taylor MS, FitzPatrick DR. Geneticheterogeneity in Cornelia de Lange syndrome (CdLS) and CdLS-like phenotypes with observed and predicted levels of mosaicism. *J Med Genet.* 2014 Oct;51(10):659-68.
- Aoi H, Mizuguchi T, Ceroni JR, Kim VEH, Furquim I, Honjo RS, Iwaki T, Suzuki T, Sekiguchi F, Uchiyama Y, Azuma Y, Hamanaka K, Koshimizu E, Miyatake S, Mitsuhashi S, Takata A, Miyake N, Takeda S, Itakura A, Bertola DR, Kim CA, Matsumoto N. Comprehensive genetic analysis of 57 families with clinically suspected Cornelia de Lange syndrome. *J Hum Genet.* 2019 Oct;64(10):967-978.
- Barbaric I, Perry MJ, Dear TN, Rodrigues Da Costa A, Salopek D, Marusic A, Hough T, Wells S, Hunter AJ, Cheeseman M, Brown SD. An ENU-induced mutation in the Ankrd11 gene results in an osteopenia-like phenotype in the mouse mutant Yoda. *Physiol Genomics.* 2008 Feb 19;32(3):311-21.
- Behnert A, Auber B, Steinemann D, Frühwald MC, Huisinga C, Hussein K, Kratz C, Ripperger T. KBG syndrome patient due to 16q24.3 microdeletion presenting with a paratesticular rhabdoid tumor: Coincidence or cancer predisposition? *Am J Med Genet A.* 2018 Jun;176(6):1449-1454.
- Bianchi PM, Bianchi A, Digilio MC, Tucci FM, Sitzia E, De Vincentiis GC. Audiological findings in a de novo mutation of ANKRD11 gene in KBG syndrome: Report of a case and review of the literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2017 Dec;103:109-112.
- Brancati F, D'Avanzo MG, Digilio MC, Sarkozy A, Biondi M, De Brasi D, Mingarelli R, Dallapiccola B. KBG syndrome in a cohort of Italian patients. *Am J Med Genet A.* 2004 Dec 1;131(2):144-9.
- Brancati F, Sarkozy A, Dallapiccola B. KBG syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2006 Dec 12;1:50.
- Crippa M, Bestetti I, Maitz S, Weiss K, Spano A, Masciadri M, Smithson S, Larizza L, Low K, Cohen L, Finelli P. SETD5 Gene Haploinsufficiency in Three Patients With Suspected KBG Syndrome. *Front Neurol.* 2020 Jul 24;11:631.
- Crippa M, Rusconi D, Castronovo C, Bestetti I, Russo S, Cereda A, Selicorni A, Larizza L, Finelli P. Familial intragenic duplication of ANKRD11 underlying three patients of KBG syndrome. *Mol Cytogenet.* 2015 Mar 26;8:20.
- Cucco F, Sarogni P, Rossato S, Alpa M, Patimo A, Latorre A, Magnani C, Puisac B, Ramos FJ, Pié J, Musio A. Pathogenic variants in EP300 and ANKRD11 in patients with phenotypes overlapping Cornelia de Lange syndrome. *Am J Med Genet A.* 2020 Jul;182(7):1690-1696.
- Davanzo AM, Rosalia G, Biondi M, De Brasi D, Colucci AR, Panetta A, Zaccagnino P, Andreoli G, Roggini M. Eight isolated cases of KBG syndrome: a new hypothesis of study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2005 Jan-Feb;9(1):49-52.

PNDS « Syndrome KBG »

16. David D, Freixo JP, Fino J, Carvalho I, Marques M, Cardoso M, Piña-Aguilar RE, Morton CC. Comprehensive clinically oriented workflow for nucleotide level resolution and interpretation in prenatal diagnosis of de novo apparently balanced chromosomal translocations in their genomic landscape. *Hum Genet.* 2020 Apr;139(4):531-543.
17. De Bernardi ML, Ivanovski I, Caraffi SG, Maini I, Street ME, Bayat A, Zollino M, Lepri FR, Gnazzo M, Errichiello E, Superti-Furga A, Garavelli L. Prominent and elongated coccyx, a new manifestation of KBG syndrome associated with novel mutation in ANKRD11. *Am J Med Genet A.* 2018 Sep;176(9):1991-1995.
18. Deciphering Developmental Disorders Study. Prevalence and architecture of de novo mutations in developmental disorders. *Nature.* 2017 Feb 23;542(7642):433-438.
19. Devriendt K, Holvoet M, Fryns JP. Further delineation of the KBG syndrome. *Genet Couns.* 1998;9(3):191-4. PMID: 9777340.
20. Dowling PA, Fleming P, Gorlin RJ, King M, Nevin NC, McEntagart M. The KBG syndrome, characteristic dental findings: a case report. *Int J Paediatr Dent.* 2001 Mar;11(2):131-4.
21. Fryns JP, Haspeslagh M. Mental retardation, short stature, minor skeletal anomalies, craniofacial dysmorphism and macrodontia in two sisters and their mother. Another variant example of the KBG syndrome? *Clin Genet.* 1984 Jul;26(1):69-72.
22. Gallagher D, Voronova A, Zander MA, Cancino GI, Bramall A, Krause MP, Abad C, Tekin M, Neilsen PM, Callen DF, Scherer SW, Keller GM, Kaplan DR, Walz K, Miller FD. Ankrd11 is a chromatin regulator involved in autism that is essential for neural development. *Dev Cell.* 2015 Jan 12;32(1):31-42.
23. Ge XY, Ge L, Hu WW, Li XL, Hu YY. Growth hormone therapy for children with KBG syndrome: A case report and review of literature. *World J Clin Cases.* 2020 Mar 26;8(6):1172-1179.
24. Gnazzo M, Lepri FR, Dentici ML, Capolino R, Pisaneschi E, Agolini E, Rinelli M, Alesi V, Versacci P, Genovese S, Cesario C, Sinibaldi L, Baban A, Bartuli A, Marino B, Cappa M, Dallapiccola B, Novelli A, Digilio MC. KBG syndrome: Common and uncommon clinical features based on 31 new patients. *Am J Med Genet A.* 2020 May;182(5):1073-1083.
25. Goldenberg A, Riccardi F, Tessier A, Pfundt R, Busa T, Cacciagli P, Capri Y, Coutton C, Delahaye-Duriez A, Frebourg T, Gatinois V, Guerrot AM, Genevieve D, Lecoquierre F, Jacqueline A, Khau Van Kien P, Leheup B, Marlin S, Verloes A, Michaud V, Nadeau G, Mignot C, Parent P, Rossi M, Toutain A, Schaefer E, Thauvin-Robinet C, Van Maldergem L, Thevenon J, Satre V, Perrin L, Vincent-Delorme C, Sorlin A, Missirian C, Villard L, Mancini J, Saugier-veber P, Philip N. Clinical and molecular findings in 39 patients with KBG syndrome caused by deletion or mutation of ANKRD11. *Am J Med Genet A.* 2016 Nov;170(11):2847-2859.
26. Hafiz A, Mufeed A, Ismael M, Alam M. An unusual case of KBG syndrome with unique oral findings. *BMJ Case Rep.* 2015 Jul 17;2015
27. Hah M, Lotspeich LJ, Phillips JM, Torres AD, Cleveland SC, Hallmayer JF. Twins with KBG syndrome and autism. *J Autism Dev Disord.* 2009 Dec;39(12):1744-6.
28. Handrigan GR, Chitayat D, Lionel AC, Pinsk M, Vaags AK, Marshall CR, Dyack S, Escobar LF, Fernandez BA, Stegman JC, Rosenfeld JA, Shaffer LG, Goodenberger M, Hodge JC, Cain JE, Babul-Hirji R, Stavropoulos DJ, Yiu V, Scherer SW, Rosenblum ND. Deletions in 16q24.2 are associated with autism spectrum disorder, intellectual disability and congenital renal malformation. *J Med Genet.* 2013 Mar;50(3):163-73. doi: 10.1136/jmedgenet-2012-101288. Epub 2013 Jan 18. Erratum in: *J Med Genet.* 2013 Apr;50(4):270.
29. Herrmann J, Pallister PD, Tiddy W, Opitz JM. The KBG syndrome-a syndrome of short stature, characteristic facies, mental retardation, macrodontia and skeletal anomalies. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1975;11(5):7-18.
30. Hodgetts Morton V, Quinlan-Jones E, Butts N, Williams D, Hamilton S, Marton T, Morris K. The first antenatal diagnosis of KBG syndrome: a microdeletion at chromosome 16q24.2q24.3 containing multiple genes including ANKRD11 associated with the disorder. *Clin Case Rep.* 2017 Dec 11;6(1):189-191.
31. Homma TK, Freire BL, Honjo Kawahira RS, Dauber A, Funari MFA, Lerario AM, Nishi MY, Albuquerque EV, Vasques GA, Collett-Solberg PF, Miura Sugayama SM, Bertola DR, Kim CA, Arnhold IJP, Malaquias AC, Jorge AAL. Genetic Disorders in Prenatal Onset Syndromic Short Stature Identified by Exome Sequencing. *J Pediatr.* 2019 Dec;215:192-198.
32. Isrie M, Hendriks Y, Gielissen N, Sijm EA, Willemsen MH, Peeters H, Vermeesch JR, Kleefstra T, Van Esch H. Haploinsufficiency of ANKRD11 causes mild cognitive impairment, short stature and minor dysmorphisms. *Eur J Hum Genet.* 2012 Feb;20(2):131-3.
33. Ka M, Kim WY. ANKRD11 associated with intellectual disability and autism regulates dendrite

PNDS « Syndrome KBG »

- differentiation via the BDNF/TrkB signaling pathway. *Neurobiol Dis.* 2018 Mar;111:138-152.
34. Kaname T, Yanagi K. A commentary on ANKRD11 variants cause variable clinical features associated with KBG syndrome and Coffin-Siris-like syndrome. *J Hum Genet.* 2017 Aug;62(8):739-740.
 35. Kang Y, He D, Li Y, Zhang Y, Shao Q, Zhang M, Ban B. A heterozygous point mutation of the ANKRD11 (c.2579C>T) in a Chinese patient with idiopathic short stature. *Mol Genet Genomic Med.* 2019 Dec;7(12):e988
 36. Khalifa M, Stein J, Grau L, Nelson V, Meck J, Aradhya S, Duby J. Partial deletion of ANKRD11 results in the KBG phenotype distinct from the 16q24.3 microdeletion syndrome. *Am J Med Genet A.* 2013 Apr;161A(4):835-40.
 37. Kim HJ, Cho E, Park JB, Im WY, Kim HJ. A Korean family with KBG syndrome identified by ANKRD11 mutation, and phenotypic comparison of ANKRD11 mutation and 16q24.3 microdeletion. *Eur J Med Genet.* 2015 Feb;58(2):86-94
 38. Kleyner R, Malcolmson J, Tegay D, Ward K, Maughan A, Maughan G, Nelson L, Wang K, Robison R, Lyon GJ. KBG syndrome involving a single-nucleotide duplication in ANKRD11 Cold Spring Harb Mol Case Stud. 2016 Nov;2(6):a001131.
 39. Kumar H, Prabhu N, Cameron A. KBG syndrome: review of the literature and findings of 5 affected patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009 Sep;108(3):e72-9.
 40. Libianto R, Wu KH, Devery S, Eisman JA, Center JR. KBG syndrome presenting with brachydactyly type E. *Bone.* 2019 Jun;123:18-22.
 41. Lim JH, Seo EJ, Kim YM, Cho HJ, Lee JO, Cheon CK, Yoo HW. A de novo microdeletion of ANKRD11 gene in a Korean patient with KBG syndrome. *Ann Lab Med.* 2014 Sep;34(5):390-4.
 42. Lim SP, Wong NC, Suetani RJ, Ho K, Ng JL, Neilsen PM, Gill PG, Kumar R, Callen DF. Specific-site methylation of tumour suppressor ANKRD11 in breast cancer. *Eur J Cancer.* 2012 Nov;48(17):3300-9.
 43. Lo-Castro A, Brancati F, Digilio MC, Garaci FG, Bollero P, Alfieri P, Curatolo P. Neurobehavioral phenotype observed in KBG syndrome caused by ANKRD11 mutations. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2013 Jan;162B(1):17-23.
 44. Low K, Ashraf T, Canham N, Clayton-Smith J, Deshpande C, Donaldson A, Fisher R, Flinter F, Foulds N, Fryer A, Gibson K, Hayes I, Hills A, Holder S, Irving M, Joss S, Kivuva E, Lachlan K, Magee A, McConnell V, McEntagart M, Metcalfe K, Montgomery T, Newbury-Ecob R, Stewart F, Turnpenny P, Vogt J, Fitzpatrick D, Williams M; DDD Study, Smithson S. Clinical and genetic aspects of KBG syndrome. *Am J Med Genet A.* 2016 Nov;170(11):2835-2846.
 45. Low KJ, Hills A, Williams M, Duff-Farrier C, McKee S, Smithson SF. A splice-site variant in ANKRD11 associated with classical KBG syndrome. *Am J Med Genet A.* 2017 Oct;173(10):2844-2846.
 46. Maegawa GH, Leite JC, Félix TM, da Silveira HL, da Silveira HE. Clinical variability in KBG syndrome: report of three unrelated families. *Am J Med Genet A.* 2004 Dec 1;131(2):150-4.
 47. Marshall CR, Noor A, Vincent JB, Lionel AC, Feuk L, Skaug J, Shago M, Moessner R, Pinto D, Ren Y, Thiruvahindrapuram B, Fiebig A, Schreiber S, Friedman J, Ketelaars CE, Vos YJ, Ficicioglu C, Kirkpatrick S, Nicolson R, Sloman L, Summers A, Gibbons CA, Teebi A, Chitayat D, Weksberg R, Thompson A, Vardy C, Crosbie V, Luscombe S, Baatjes R, Zwaigenbaum L, Roberts W, Fernandez B, Szatmari P, Scherer SW. Structural variation of chromosomes in autism spectrum disorder. *Am J Hum Genet.* 2008 Feb;82(2):477-88.
 48. Mathieu M, Helou M, Morin G, Dolhem P, Devauchelle B, Piussan C. The KBG syndrome: an additional sporadic case. *Genet Couns.* 2000;11(1):33-5
 49. Meyer R, Soellner L, Begemann M, Dicks S, Fekete G, Rahner N, Zerres K, Elbracht M, Eggermann T. Targeted Next Generation Sequencing Approach in Patients Referred for Silver-Russell Syndrome Testing Increases the Mutation Detection Rate and Provides Decisive Information for Clinical Management. *J Pediatr.* 2017 Aug;187:206-212.e1.
 50. Miao P, Feng J, Guo Y, Wang J, Xu X, Wang Y, Li Y, Gao L, Zheng C, Cheng H. Genotype and phenotype analysis using an epilepsy-associated gene panel in Chinese pediatric epilepsy patients. *Clin Genet.* 2018 Dec;94(6):512-520.
 51. Miyatake S, Murakami A, Okamoto N, Sakamoto M, Miyake N, Saito H, Matsumoto N. A de novo deletion at 16q24.3 involving ANKRD11 in a Japanese patient with KBG syndrome. *Am J Med Genet A.* 2013 May;161A(5):1073-7.
 52. Miyatake S, Okamoto N, Stark Z, Nabetani M, Tsurusaki Y, Nakashima M, Miyake N, Mizuguchi T, Ohtake A, Saito H, Matsumoto N. ANKRD11 variants cause variable clinical features associated with KBG syndrome and Coffin-Siris-like syndrome. *J Hum Genet.* 2017 Aug;62(8):741-746.
 53. Morel Swols D, Foster J 2nd, Tekin M. KBG syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2017 Dec 19;12(1):183.
 54. Morel Swols D, Tekin M. KBG Syndrome. 2018 Mar 22. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace

PNDS « Syndrome KBG »

- SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. GeneReviews[®] [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020.
55. Morghen I, Ferri E. The KBG syndrome: Case report. *Cases J.* 2008 Sep 26;1(1):186.
 56. Murray N, Burgess B, Hay R, Colley A, Rajagopalan S, McGaughran J, Patel C, Enriquez A, Goodwin L, Stark Z, Tan T, Wilson M, Roscioli T, Tekin M, Goel H. KBG syndrome: An Australian experience. *Am J Med Genet A.* 2017 Jul;173(7):1866-1877.
 57. Neilsen PM, Cheney KM, Li CW, Chen JD, Cawrse JE, Schulz RB, Powell JA, Kumar R, Callen DF. Identification of ANKRD11 as a p53 coactivator. *J Cell Sci.* 2008 Nov 1;121(Pt 21):3541-52.
 58. Nicolini F, Beghi C, Gherli T. Aortic valve regurgitation in a patient affected by KBG syndrome. *J Heart Valve Dis.* 2009 Jan;18(1):122-4.
 59. Noll JE, Jeffery J, Al-Ejeh F, Kumar R, Khanna KK, Callen DF, Neilsen PM. Mutant p53 drives multinucleation and invasion through a process that is suppressed by ANKRD11. *Oncogene.* 2012 Jun 7;31(23):2836-48.
 60. Novara F, Rinaldi B, Sisodiya SM, Coppola A, Giglio S, Stanzial F, Benedicenti F, Donaldson A, Andrieux J, Stapleton R, Weber A, Reho P, van Ravenswaaij-Arts C, Kerstjens-Frederikse WS, Vermeesch JR, Devriendt K, Bacino CA, Delahaye A, Maas SM, Iolascon A, Zuffardi O. Haploinsufficiency for ANKRD11-flanking genes makes the difference between KBG and 16q24.3 microdeletion syndromes: 12 new cases. *Eur J Hum Genet.* 2017 Jun;25(6):694-701.
 61. Ockeloen CW, Simpson J, Urquhart J, Davies J, Bowden M, Patrick K, Dore J, Clayton-Smith J. Velopharyngeal insufficiency: high detection rate of genetic abnormalities if associated with additional features. *Arch Dis Child.* 2014 Jan;99(1):52-7.
 62. Ockeloen CW, Willemsen MH, de Munnik S, van Bon BW, de Leeuw N, Verrips A, Kant SG, Jones EA, Brunner HG, van Loon RL, Smeets EE, van Haelst MM, van Haften G, Nordgren A, Malmgren H, Grigelioniene G, Vermeer S, Louro P, Ramos L, Maal TJ, van Heumen CC, Yntema HG, Carels CE, Kleefstra T. Further delineation of the KBG syndrome phenotype caused by ANKRD11 aberrations. *Eur J Hum Genet.* 2015 Sep;23(9):1176-85. Erratum in: *Eur J Hum Genet.* 2015 Sep;23(9):1270.
 63. Oegema R, Schot R, de Wit MC, Lequin MH, Oostenbrink R, de Coo IF, Mancini GM. KBG syndrome associated with periventricular nodular heterotopia. *Clin Dysmorphol.* 2010 Jul;19(3):164-5.
 64. Parenti I, Gervasini C, Pozojevic J, Graul-Neumann L, Azzollini J, Braunholz D, Watrin E, Wendt KS, Cereda A, Cittaro D, Gillissen-Kaesbach G, Lazarevic D, Mariani M, Russo S, Werner R, Krawitz P, Larizza L, Selicorni A, Kaiser FJ. Broadening of cohesinopathies: exome sequencing identifies mutations in ANKRD11 in two patients with Cornelia de Lange-overlapping phenotype. *Clin Genet.* 2016 Jan;89(1):74-81.
 65. Parloir C, Fryns JP, Deroover J, Lebas E, Goffaux P, van den Berghe H. Short stature, craniofacial dysmorphism and dento-skeletal abnormalities in a large kindred. A variant of K.B.G. syndrome or a new mental retardation syndrome. *Clin Genet.* 1977 Nov;12(5):263-6.
 66. Reynaert N, Ockeloen CW, Sävendahl L, Beckers D, Devriendt K, Kleefstra T, Carels CE, Grigelioniene G, Nordgren A, Francois I, de Zegher F, Casteels K. Short Stature in KBG Syndrome: First Responses to Growth Hormone Treatment. *Horm Res Paediatr.* 2015;83(5):361-4.
 67. Rivera-Vega MR, Leyva Juárez N, Cuevas-Covarrubias S A, Kofman-Alfar S H Congenital heart defect and conductive hypoacusia in a patient with the KBG syndrome. *Clin Genet.* 1996 Oct;50(4):278-9.
 68. Roberts JL, Hovanes K, Dasouki M, Manzardo AM, Butler MG. Chromosomal microarray analysis of consecutive individuals with autism spectrum disorders or learning disability presenting for genetic services. *Gene.* 2014 Feb 1;535(1):70-8.
 69. Sacharow S, Li D, Fan YS, Tekin M. Familial 16q24.3 microdeletion involving ANKRD11 causes a KBG-like syndrome. *Am J Med Genet A.* 2012 Mar;158A(3):547-52.
 70. Samanta D, Willis E. Electroencephalographic findings in KBG syndrome: a child with novel mutation in ANKRD11 gene. *Acta Neurol Belg.* 2015 Dec;115(4):779-82.
 71. Sayed ISM, Abdel-Hamid MS, Abdel-Salam GMH. KBG syndrome in two patients from Egypt. *Am J Med Genet A.* 2020 Jun;182(6):1309-1312.
 72. Scarano E, Tassone M, Graziano C, Gibertoni D, Tamburrino F, Perri A, Gnazzo M, Severi G, Lepri F, Mazzanti L. Novel Mutations and Unreported Clinical Features in KBG Syndrome. *Mol Syndromol.* 2019 May;10(3):130-138.
 73. Sirmaci A, Spiliopoulos M, Brancati F, Powell E, Duman D, Abrams A, Bademci G, Agolini E, Guo S, Konuk B, Kavaz A, Blanton S, Digilio MC, Dallapiccola B, Young J, Zuchner S, Tekin M. Mutations in ANKRD11 cause KBG syndrome, characterized by intellectual disability, skeletal malformations, and

PNDS « Syndrome KBG »

- macrodontia. *Am J Hum Genet.* 2011 Aug 12;89(2):289-94
74. Skjei KL, Martin MM, Slavotinek AM. KBG syndrome: report of twins, neurological characteristics, and delineation of diagnostic criteria. *Am J Med Genet A.* 2007 Feb 1;143A(3):292-300
75. Smithson SF, Thompson EM, McKinnon AG, Smith IS, Winter RM. The KBG syndrome. *Clin Dysmorphol.* 2000 Apr;9(2):87-91.
76. Soekarman D, Volcke P, Fryns JP. The KBG syndrome: follow-up data on three affected brothers. *Clin Genet.* 1994 Oct;46(4):283-6
77. Spengler S, Oehl-Jaschkowitz B, Begemann M, Hennes P, Zerres K, Eggermann T. Haploinsufficiency of ANKRD11 (16q24.3) Is Not Obligatorily Associated with Cognitive Impairment but Shows a Clinical Overlap with Silver-Russell Syndrome. *Mol Syndromol.* 2013 Jun;4(5):246-9.
78. Srivastava P, Gambhir PS, Phadke SR. KBG syndrome: 16q24.3 microdeletion in an Indian patient. *Clin Dysmorphol.* 2017 Jul;26(3):161-166.
79. Tekin M, Kavaz A, Berberoğlu M, Fitoz S, Ekim M, Ocal G, Akar N. The KBG syndrome: confirmation of autosomal dominant inheritance and further delineation of the phenotype. *Am J Med Genet A.* 2004 Oct 15;130A(3):284-7.
80. Tunovic S, Barkovich J, Sherr EH, Slavotinek AM. De novo ANKRD11 and KDM1A gene mutations in a male with features of KBG syndrome and Kabuki syndrome. *Am J Med Genet A.* 2014 Jul;164A(7):1744-9.
81. van Dongen LCM, Wingbermhühle E, Oomens W, Bos-Roubos AG, Ockeloen CW, Kleefstra T, Egger JIM. Intellectual Profiles in KBG-Syndrome: A Wechsler Based Case-Control Study. *Front Behav Neurosci.* 2017 Dec 19;11:248.
82. van Dongen LCM, Wingbermhühle E, van der Veld WM, Vermeulen K, Bos-Roubos AG, Ockeloen CW, Kleefstra T, Egger JIM. Exploring the behavioral and cognitive phenotype of KBG syndrome. *Genes Brain Behav.* 2019 Apr;18(4):e12553.
83. Vasmatzis G, Johnson SH, Knudson RA, Ketterling RP, Braggio E, Fonseca R, Viswanatha DS, Law ME, Kip NS, Ozsan N, Grebe SK, Frederick LA, Eckloff BW, Thompson EA, Kadin ME, Milosevic D, Porcher JC, Asmann YW, Smith DI, Kovtun IV, Ansell SM, Dogan A, Feldman AL. Genome-wide analysis reveals recurrent structural abnormalities of TP63 and other p53-related genes in peripheral T-cell lymphomas. *Blood.* 2012 Sep 13;120(11):2280-9.
84. Walz K, Cohen D, Neilsen PM, Foster J 2nd, Brancati F, Demir K, Fisher R, Moffat M, Verbeek NE, Bjørge K, Lo Castro A, Curatolo P, Novelli G, Abad C, Lei C, Zhang L, Diaz-Horta O, Young JI, Callen DF, Tekin M. Characterization of ANKRD11 mutations in humans and mice related to KBG syndrome. *Hum Genet.* 2015 Feb;134(2):181-90.
85. Willemsen MH, Fernandez BA, Bacino CA, Gerkes E, de Brouwer AP, Pfundt R, Sikkema-Raddatz B, Scherer SW, Marshall CR, Potocki L, van Bokhoven H, Kleefstra T. Identification of ANKRD11 and ZNF778 as candidate genes for autism and variable cognitive impairment in the novel 16q24.3 microdeletion syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2010 Apr;18(4):429-35.
86. Wong JK, Campbell D, Ngo ND, Yeung F, Cheng G, Tang CS, Chung PH, Tran NS, So MT, Cherny SS, Sham PC, Tam PK, Garcia-Barcelo MM. Genetic study of congenital bile-duct dilatation identifies de novo and inherited variants in functionally related genes. *BMC Med Genomics.* 2016 Dec 12;9(1):75.
87. Youngs EL, Hellings JA, Butler MG. ANKRD11 gene deletion in a 17-year-old male. *Clin Dysmorphol.* 2011 Jul;20(3):170-1.
88. Zollino M, Battaglia A, D'Avanzo MG, Della Bruna MM, Marini R, Scarano G, Cappa M, Neri G. Six additional cases of the KBG syndrome: clinical reports and outline of the diagnostic criteria. *Am J Med Genet.* 1994 Sep 1;52(3):302-7.