



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

Texte du PNDS

**Centre de Référence « Anomalies du développement
et syndromes malformatifs » de Grenoble**

Filière Nationale de Santé AnDDI-Rares

**Coordonnateurs : Dr Isabelle Marey & Pr Julien
Thevenon**

Juin 2023

Sommaire

1. Liste des abréviations	3
2. Synthèse à destination du médecin traitant	4
1. Introduction	4
2. Caractéristiques du syndrome et confirmation diagnostique	4
3. Prise en charge globale et rôle du médecin traitant	5
- Ressources collaboratives et participatives européennes : GenIDA (https://genida.unistra.fr) et humandiseaseGene (https://humandiseasegenes.nl/)	5
Texte du PNDS	6
3. Introduction.....	6
4. Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins	6
5. Diagnostic et évaluation initiale.....	7
5.1. Objectifs	7
5.2. Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	8
5.3. Circonstances de découverte / Suspicion du diagnostic	9
5.4. Présentation clinique par système	10
- Dymorphologie	10
- Système nerveux central et neurodéveloppement	10
• Acquisitions neuromotrices	10
• Troubles du comportement	11
• Malformations du système nerveux central	11
• Epilepsie	11
- Système cardio-vasculaire	12
- Ophtalmologie	12
- Appareil génito-urinaire	12
- Appareil musculo-squelettique	12
- ORL et pneumologie	13
- Dermatologie	13
- Endocrinologie	13
- Odontologie	13
5.5. Confirmation du diagnostic / Diagnostic différentiel	13
- Confirmation diagnostique	13
- Diagnostic différentiel	14
5.6. Evaluation de la sévérité / Extension de la maladie / Recherche de comorbidités / Evaluation du pronostic	14
5.7. Annonce du diagnostic et information du patient	15
5.8. Conseil génétique	17
6. Prise en charge	17
6.1. Objectifs	17
6.2. Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	17
6.3. Prise en charge thérapeutique et suivi	18
6.3.1. Traitements pharmacologiques, spécifiques au KDVS	18
6.3.2. Prise en charge neurologique	19
6.3.2.1. Malformation cérébrale	19
6.3.2.2. Neurodéveloppement	19
6.3.2.3. Troubles du comportement	20
6.3.2.4. Troubles des apprentissages	20

6.3.2.5. Aide psychologique	20
6.3.3. Prise en charge cardiologique	20
6.3.4. Prise en charge ophtalmologique	20
6.3.5. Prise en charge uro-néphrologique	21
6.3.6. Prise en charge ORL et stomatologique	21
6.3.6.1. Troubles de l'oralité et alimentaires	21
6.3.6.2. ORL	21
6.3.6.3. Orthophonie	21
6.3.6.4. Stomatologie	22
6.3.7. Prise en charge en médecine physique et rééducation, orthopédique	22
6.3.7.1. Psychomotricité /kinésithérapie/Ergothérapie	22
6.3.8. Prise en charge endocrinologique	22
6.3.9. Prise en charge immunologique	22
6.3.10. Éducation thérapeutique et modification du mode de vie (au cas par cas)	23
6.3.11. Prise en charge médico-sociale	23
6.3.11.1. Démarches auprès de la Sécurité Sociale	23
6.3.11.2. Démarches auprès de la MDPH	23
6.3.11.3. Mesures de protection	24
6.4. Recours aux associations de patients	24
7. Suivi.....	25
7.1. Objectifs	25
7.2. Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	26
7.3. Rythme et contenu des consultations	26
7.4. Examens complémentaires	27
8. Annexes.....	29
9. Références bibliographiques.....	36

1. Liste des abréviations

AAH	Allocation Adultes Handicapés
ABA	Applied Behavior Analysis
ACPA	Analyse Chromosomique sur Puce à ADN
ADN	Acide Désoxyribonucléique
AEEH	Allocation de l'Education de l'Enfant Handicapé
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AESH	Accompagnant d'Elève en Situation de Handicap
CAMSP	Centre d'Action Médico-Social Précoce
CFC	Syndrome Cardio-Facio-Cutané
CIA	Communication Inter Auriculaire
CIV	Communication Inter Ventriculaire
CPDPN	Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal
ECG	Electrocardiogramme
EEG	Electroencéphalogramme
ETP	Education Thérapeutique du Patient
GenIDA	Génétique de la Déficience Intellectuelle et des troubles du spectre Autistique
HAS	Haute Autorité de Santé
IME	Institut Médico Educatif
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
KDVS	Koolen De Vries Syndrome
MDPH	Maison Départementale des Personnes Handicapées
MPLA	Multiplex Ligation-dependant Probe Amplification
MPR	Médecin Physique et Réadaptation
NGS	Next Generation Sequencing
OGE	Organes Génitaux Externes
PC	Périmètre Crânien
PCH	Prestation de Compensation du Handicap
PEC	Prise En Charge
PMI	Protection Maternelle et Infantile
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
qPCR	Quantitative Polymerase Chain Reaction
SESSAD	Service d'Education Spéciale et de Soins A Domicile
TDAH	Trouble Déficitaire de l'Attention avec ou sans Hyperactivité
TSA	Trouble du Spectre Autistique
ULIS	Unité Localisée pour l'Inclusion Scolaire

2. Synthèse à destination du médecin traitant

1. Introduction

Le syndrome de Koolen De Vries est une maladie génétique rare de transmission autosomique dominante dont l'incidence à la naissance n'est pas connue mais dont la prévalence est estimée environ à 1/55 000 avec un ratio homme/femme équivalent. Il est dû à des anomalies majoritairement accidentelles, par mutation ou délétion *de novo* du gène *KANSL1*.

2. Caractéristiques du syndrome et confirmation diagnostique

Le diagnostic repose sur l'association :

- de particularités morphologiques caractéristiques
- d'une hypotonie néonatale
- d'un retard de développement/d'une déficience intellectuelle
- d'un comportement évocateur
- d'un syndrome malformatif
- d'une épilepsie (fréquente)

Un livret d'information grand public reprenant les particularités morphologiques est disponible sur internet (<https://tinyurl.com/yc32ha6b>).

Différentes malformations ou complications peuvent être associées à ce syndrome (malformations cardiaques, rénal, etc.) et devront être recherchées par des examens complémentaires adaptés.

L'examen clinique peut orienter vers une hypothèse clinique de KDVS, conduisant à des investigations complémentaires et notamment génétiques. Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence d'une anomalie pathogène du gène *KANSL1*. Ces anomalies peuvent être détectées par une analyse du gène, ciblée (séquençage Sanger ou NGS pour les mutations ponctuelles et par ACPA/qPCR/MLPA pour les délétions emportant en partie ou la totalité du gène) ou par des études de séquençage à haut débit (d'un groupe de gènes ou pangénomique). Ces variations génétiques surviennent le plus souvent de façon accidentelle (*de novo*).

3. Prise en charge globale et rôle du médecin traitant

Le KDVS est une pathologie associée à un trouble du neurodéveloppement, dit fixé (non progressif), pouvant être associé à des malformations d'organes présentes dès la naissance. A ce jour, il n'existe pas de traitement curatif spécifique. La prise en charge se veut globale et pluridisciplinaire entre neuropédiatre, généticien, médecin traitant, médecins spécialistes selon les complications associées, personnels paramédicaux et le secteur médico-social.

Le traitement est symptomatique et vise à limiter les complications de la maladie par des soins et des approches médicamenteuses, rééducatives et chirurgicales appropriées avec un accompagnement de l'enfant et de sa famille tout au long de la vie. Il s'adapte à chaque patient.

Le rôle du médecin généraliste/traitant est :

- D'assurer le suivi habituel recommandé chez tous les patients (enfant et adulte) : suivi de la croissance staturo-pondérale, prise en charge des pathologies intercurrentes, suivi du schéma vaccinal, etc.
- D'orienter vers un centre de référence ou de compétence pour les maladies rares lors d'une suspicion diagnostique
- De veiller à ce que le suivi soit réalisé par une équipe pluridisciplinaire
- D'assurer la surveillance des complications de la maladie en coordination avec les équipes référentes

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

- Le site orphanet <http://www.orpha.net>,
- GeneReviews <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK24676/>
- Les sites des associations françaises de patients : <https://www.valentin-apac.org/> ou <https://www.koolendevriesfrance.org/>
- Le site de la filière AnDDI-Rares (Anomalies du Développement et Déficience Intellectuelle de Causes Rares) : <http://anddi-rares.org/>
- Le site de la filière de santé DéfiScience (Maladies Rares du Développement Cérébral et Déficiences Intellectuelles de causes rares) : <https://defiscience.fr/filière>
- Le site de maladie rares info service : <https://www.maladiesraresinfo.org>
- Le livret d'information grand public <https://tinyurl.com/yc32ha6b>
- Ressources collaboratives et participatives européennes : GenIDA (<https://genida.unistra.fr>) et humandiseaseGene (<https://humandiseasegenes.nl/>)

Texte du PNDS

3. Introduction

Le syndrome de Koolen de Vries peut être suspecté dès lors qu'un patient associe une déficience intellectuelle de degré variable avec une hypotonie néonatale, des particularités morphologiques caractéristiques, des malformations congénitales (malformations cardiaques, rénales, cryptorchidie, etc.), une épilepsie et des particularités comportementales. Bien que le diagnostic puisse être évoqué cliniquement, le diagnostic est fréquemment porté par une analyse pan-génomique.

Le syndrome de Koolen de Vries a été décrit pour la première fois en 2006 à propos de 3 individus présentant une hypotonie, un retard de développement global pouvant être associé à une déficience intellectuelle et des particularités morphologiques similaires avec une anomalie du chromosome 17 (microdélétion 17q21.31) définissant une nouvelle entité clinique. La prévalence est alors estimée à 1/16 000, puis 1/55 000. Actuellement 131 cas sont rapportés dans la littérature médicale.

En 2021, la ressource GenIDA référençait la participation active de 237 familles concernées par cette pathologie et les associations françaises recensent environ 100 familles. Ces éléments objectivent une probable sous-estimation de la prévalence de cette pathologie.

Le syndrome de Koolen de Vries est lié à une haploinsuffisance du gène *KANSL1*, provoquée par des variations ponctuelles ou délétions du gène, de survenue habituellement *de novo*.

4. Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint du syndrome de Koolen de Vries. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire.

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.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer

à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint d'un syndrome de Koolen de Vries. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées selon les recommandations de l'HAS.

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 plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet du centre de référence (<http://anddi-rares.org/>)

Ce travail s'appuie sur les publications internationales originales, les revues, les études cliniques, les recommandations déjà publiées et les données issues de la plateforme GenIDA. Les familles concernées sont encouragées à partager leur expérience en participant à ce projet et en répondant au questionnaire GenIDA.

En l'absence de preuves dans la littérature (il existe en effet peu d'études avec un haut niveau de preuves) permettant d'aboutir à des conclusions scientifiquement fondées, nous avons, dans certains cas, proposé d'adopter des attitudes consensuelles reposant sur l'expérience des membres du réseau des centres de référence et de compétences mais également sur des avis d'experts (cf. annexe 3). De même, le suivi et le rythme de surveillance des patients ont été établis en fonction des avis d'experts.

5. Diagnostic et évaluation initiale

5.1. Objectifs

- Évoquer le diagnostic de KDVS
- Confirmer le diagnostic
- Informer sur la pathologie, la prise en charge et le conseil génétique
- Assurer un bilan initial, identifier les comorbidités et apprécier la sévérité
- Mettre en place une prise en charge spécifique et un suivi régulier
- Mettre en place un accompagnement parental
- Informer sur les prestations et les aides apportées par la MDPH

5.2. Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Le diagnostic peut être évoqué dans la première année de vie sur une hypotonie associée à des particularités morphologiques ou plus tardivement dans l'enfance devant un retard de développement et l'apparition des signes distinctifs. Ces symptômes motivent une consultation dans un centre de référence ou de compétence pour les maladies rares.

Le plus souvent, les patients vont être adressés à une consultation de génétique pour bilan d'une déficience intellectuelle syndromique, sans que le diagnostic n'ait été porté au préalable. C'est donc souvent le généticien clinicien, qui va évoquer le diagnostic de KDVS. L'évaluation initiale est le plus souvent réalisée 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.

Le diagnostic, l'évaluation initiale comme la prise en charge globale du patient reposent sur une coopération pluridisciplinaire, coordonnée par le pédiatre, le neuropédiatre, le généticien ou le médecin généraliste selon l'âge, et font intervenir selon les manifestations associées des médecins de plusieurs disciplines et notamment :

- Généticien,
- Pédiatre,
- Neuropédiatre ou neurologue,
- Médecin rééducateur,
- Médecin généraliste,
- Cardiopédiatre ou cardiologue,
- Orthopédiste,
- Ophtalmologue,
- ORL,
- Pédopsychiatre ou psychiatre,
- Chirurgien-dentiste, stomatologue,
- Endocrinologue

Les patients atteints de KDVS, présentant par ailleurs un retard global des acquisitions, différents professionnels interviendront pour favoriser les apprentissages :

- Psychomotricien,
- Kinésithérapeute,
- Orthophoniste, psychologue,
- Ergothérapeute,
- Diététicien, dentiste, orthodontiste,

- Educateur spécialisé,
- Infirmier/puéricultrice,
- Podologue,
- Orthoptiste,
- Intervenant en activité physique adaptée,
- Assistante sociale

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

5.3. Circonstances de découverte / Suspicion du diagnostic

Il n'existe pas de critères diagnostiques cliniques formels ou de score clinique publié pour le KDVS. Le diagnostic est généralement suspecté devant l'association d'un retard des acquisitions, d'une dysmorphie faciale caractéristique et de malformations congénitales.

En prénatal

Le diagnostic de KDVS peut être fait en période prénatale. Le diagnostic de KDVS n'est jamais évoqué comme hypothèse unique car les signes d'appel échographiques ne sont pas spécifiques et le diagnostic est identifié par des études pan génomiques proposées du fait de ces signes d'appel échographiques. De ce fait, les diagnostics anténataux en 2022 sont majoritairement réalisés dans les cas de microdélétions et plus rarement des variations géniques.

Les signes d'appel échographiques ayant mené au diagnostic peuvent être des signes majeurs comme des malformations, notamment cérébrales (dilatation ventriculaire, anomalies du corps calleux). L'association de plusieurs signes mineurs peut également conduire à la réalisation d'investigations diagnostiques anténatales. Les signes mineurs, non spécifiques au KDVS, comprennent les atteintes rénales bilatérales (reins hyperéchogènes, multikystiques, pyélectas, etc.), les cardiopathies non spécifiques, la diminution des mouvements actifs fœtaux ou l'augmentation de la quantité de liquide amniotique, etc.

En post-natal

Le diagnostic est le plus souvent posé en post-natal. Les données de la littérature ou de GenIDA ne nous permettent pas de connaître l'âge au diagnostic des personnes atteintes d'un KDVS.

5.4. Présentation clinique par système

- Dysmorphologie

Des traits morphologiques évocateurs chez le jeune enfant sont rapportés et comprennent : un front haut et large, un visage long, des fentes palpébrales obliques en haut et en dehors, un blépharophimosis, un épicanthus, un ptosis, un nez à l'extrémité large, de grandes oreilles proéminentes et une lèvre inférieure éversée.

- Système nerveux central et neurodéveloppement

En anténatal, il peut être identifié une malformation cérébrale avec le plus souvent une atteinte du corps calleux.

En post natal, les troubles du neurodéveloppement sont au premier plan et sont rapportés chez l'ensemble des enfants décrits.

• Acquisitions neuromotrices

Une hypotonie est observée chez une majorité d'enfants dans la première année de vie. Les acquisitions motrices sont généralement retardées. Les enfants sont souvent décrits comme étant hypotoniques avec des troubles de l'alimentation et une hyperlaxité. Ils évoluent avec un retard de développement psychomoteur. En moyenne, les enfants tiennent assis vers 10 mois et marchent vers 24 mois.

L'atteinte du langage est prédominante du fait de l'hypotonie et des troubles praxiques oro-faciaux avec des premiers mots entre 2 ans et demi et 3 ans et demi. Certains enfants garderont une communication verbale très limitée. D'après les données de GenIDA, près de la moitié (44%) des enfants de plus de 13 ans, sont capables de s'exprimer avec des phrases complètes avec une syntaxe correcte.

Une gêne dans l'exécution de tâches de motricité fine est rapportée chez la plupart des patients, qui auront besoin d'une aide extérieure pour réaliser certains actes de la vie quotidienne. Sur une population de personnes atteintes de KDVS de plus de 6 ans, la plupart sont capables de s'habiller (89,4 %), de se brosser les dents (82,1 %), de participer activement aux soins personnels (90,2 %) mais elles restent gênées en motricité fine puisque 21.2% sont capables de nouer leurs lacets selon les données rapportées dans la cohorte de GenIDA.

Les enfants porteurs d'un KDVS évoluent avec une déficience intellectuelle de sévérité très variable et le plus souvent modérée. Les données neuropsychologiques disponibles retrouvent une déficience intellectuelle légère dans 35% des cas, modérée dans 44% des cas et sévère dans 17% des cas. Exceptionnellement, des enfants porteurs d'un KDVS ont été rapportés avec une évaluation de QI dans les normes basses (75/81) avec un profil plutôt de « multidys ». L'atteinte du langage reste au premier plan dans les évaluations. On décrit des troubles des praxies oro-faciales parfois

une composante dysarthrique. Il a parfois été montré une discordance entre le langage expressif et réceptif avec une atteinte prédominante sur le langage expressif et une compréhension préservée, avec une grande variabilité inter-individuelle. Un bégaiement est retrouvé chez presque un individu sur cinq.

Les études portant sur les personnes adultes montrent une autonomie limitée et plutôt stable. Il n'a pas été rapporté de régression.

- **Troubles du comportement**

Sur le plan du comportement, les personnes porteuses d'un KDVS sont décrites comme des enfants souriant avec un caractère plutôt jovial et amical. Les études comparatives avec d'autres personnes atteintes de déficience intellectuelle retrouvent des enfants conciliants, optimistes avec peu d'intolérance à la frustration. Une grande sensibilité émotionnelle (empathie) et une forte appétence sociale sont fréquemment mentionnées.

Les troubles du comportement du spectre autistique, les déficits attentionnels avec hyperactivité, des troubles anxieux sont fréquemment rapportés par les familles (environ la moitié des témoignages de GenIDA), et peu documentés dans la littérature (environ 10% des patients).

Dans les données de GenIDA, 55 % des parents rapportent des troubles du comportement. Parmi les troubles du comportement considérés comme étant au premier plan ou gênant par les familles, on retrouve les comportements répétitifs et/ou les stéréotypies, les déficits de l'attention avec ou sans hyperactivité associée, les troubles anxieux et les obsessions et les troubles du sommeil. Ces éléments n'ont pas été explorés par des évaluations psychiatriques standardisées.

Les descriptions de personnes adultes porteuses d'un KDVS retrouvent 70% de trouble du comportement avec des troubles anxieux ou des troubles phobiques. Les adultes sont rapportés comme étant plus timides avec des comportements répétitifs et des stéréotypies.

- **Malformations du système nerveux central**

Plus de la moitié des enfants présentent des anomalies anatomiques, et notamment de type ventriculomégalie, hydrocéphalie, agénésie/hypoplasie du corps calleux, malformation d'Arnold-Chiari de type I, anomalie hippocampique ou des hétérotopies souvent uniques.

Rarement, d'autres malformations du système nerveux central ont été rapportées : ectasie durale, spina bifida, kyste de la glande pinéale.

- **Epilepsie**

Environ un tiers des patients présentent une épilepsie. L'âge de survenue de la première crise est en moyenne de 3 ans et demi (4 mois-24 ans). Les crises sont de type variable, généralisées ou focales. Les crises focales prolongées sont les plus fréquemment décrites avec un tracé EEG qui

montre des décharges épileptiques multifocales. Des rires immotivés, des fixités du regard sont rapportés. Une série de cas de 2017 précise que les crises les plus fréquentes sont des crises focales avec perte de contact (65%). Les signes dysautonomiques à type de pâleur, vomissements, désaturation en oxygène sont fréquentes (70%). Des épisodes de fixité oculaire ont été rapportés mais dont l'origine épileptique reste incertaine. Les crises tonico-cloniques généralisées, les absences myocloniques, les spasmes infantiles, les crises atoniques et toniques sont plus rarement rapportées. Les patients ayant une épilepsie complexe peuvent présenter des états de mal épileptique. Les études ciblées sur l'épilepsie dans le KDVS font état d'une épilepsie pharmacorésistante chez 40 % des enfants épileptiques.

- Système cardio-vasculaire

Environ un tiers des patients présentent une malformation cardiaque congénitale (29-38%), et notamment des CIV, CIA, bicuspidie aortique, cardiomyopathie, dilatation aortique.

- Ophtalmologie

Un trouble de réfraction est fréquemment rapporté, en particulier une hypermétropie (36-39%). Des troubles oculomoteurs peuvent être associés et notamment un strabisme (32-40%). Rarement, il a été décrit des cataractes congénitales (1-2%), ou des atrophies optiques. De rares observations mentionnent des malformations ophtalmologiques. Les données recueillies auprès des familles par GenIDA suggèrent la prévalence d'une manifestation ophtalmologique suivie par un spécialiste chez 50-70% des individus.

- Appareil génito-urinaire

Une atteinte rénale et urogénitale est rapportée chez 24-47% des enfants. Il est notamment décrit des cryptorchidies, hydronéphroses, reflux vésico-urétéraux, duplications rénales, hypospadias. Des infections récurrentes de l'appareil urinaire peuvent s'associer. Un cas de néoplasie testiculaire a été rapporté.

- Appareil musculo-squelettique

Chez plus de la moitié des enfants il est décrit une hyperlaxité (48-69%), pouvant faire suite à l'hypotonie ou évoluer de manière indépendante.

Des déformations peuvent être décrites comme des luxations/dysplasies articulaires, des scolioses, des cyphoses, une déformation du pectus excavatum/carinatum, des pieds plats. De façon exceptionnelle il a été rapporté d'autres atteintes osseuses : une craniosténose, un spondylolisthésis, et un canal cervical étroit.

- **ORL et pneumologie**

Chez environ un tiers des enfants, il est décrit une surdité, sans que soit détaillée son origine (23-38% des enfants).

Presque la moitié des enfants (43%) présenteront une symptomatologie pulmonaire, dans la moitié des cas une hyperréactivité bronchique ou asthme, et dans une autre moitié de cas, des pneumopathies. L'association avec un déficit immunitaire n'a pas été rapportée mais elle n'a que peu été recherchée et mériterait sans doute des études complémentaires pour mieux comprendre la fréquence élevée d'infections respiratoires. Une laryngotrachéomalacie peut être rapportée chez environ 20% des enfants.

- **Dermatologie**

Moins de 10% des enfants présenteront des lésions cutanées non spécifiques à type de lésions pigmentaires (naevus multiples, taches café-au-lait, hypopigmentation), vasculaires (hémangiome), dysimmunitaires (vitiligo, alopecie, eczéma) ou de sécheresse cutanée (ichtyose, hyperkératose). Un cas de mélanome a été rapporté. Des particularités phanériennes sont rapportées et comprennent des cheveux épais, de couleur claire, des ongles avec une pousse rapide et cassants.

- **Endocrinologie**

La croissance intra-utérine et les mensurations de naissance sont en général dans les limites de la normale. Il est rarement rapporté des troubles endocriniens, à type d'hypothyroïdie, de déficit en hormones de croissance, d'insuffisance surrénalienne primaire. Il s'agit de descriptions ponctuelles, la fréquence n'est pas connue. Des pubertés précoces ont été rapportées.

- **Odontologie**

Plusieurs études rapportent des anomalies de l'éruption dentaire, des agénésies dentaires ou une atteinte de l'émail.

5.5. Confirmation du diagnostic / Diagnostic différentiel

- **Confirmation diagnostique**

Le diagnostic est établi par la réalisation d'examen de génétique soit par :

- une analyse chromosomique sur puce à ADN pour rechercher les délétions 17q21.31 retrouvées dans 95% des cas
- un séquençage du gène *KANSL 1* à la recherche de variant pathogène retrouvé dans 5 % des cas (substitution ou délétion/duplication d'une ou de plusieurs bases interprétées comme pathogène). Ces anomalies peuvent être détectées par une analyse du gène, ciblée (séquençage Sanger ou NGS) ou par des études de séquençage à haut débit (soit de type panel de gènes ou séquençage de l'exome ou du génome complet).

Ces chiffres évolueront probablement avec la généralisation de l'accès au séquençage.

Il est probable que cette répartition diagnostique entre variations ponctuelles et chromosomique soit le reflet de pratiques actuelles du diagnostic génétique plus que la réalité épidémiologique de la pathologie.

Dans la très grande majorité des cas, l'anomalie est survenue *de novo* chez l'individu atteint et l'anomalie n'est pas détectée dans le matériel génétique des cellules sanguines nucléées des deux parents.

Sur la base des connaissances actuelles, il n'y a pas de différence phénotypique entre les microdélétions et les mutations ponctuelles.

- **Diagnostic différentiel**

De nombreux diagnostics différentiels peuvent être évoqués sur la base des examens cliniques et paracliniques. Dans bien des cas, ces diagnostics différentiels cliniques seront écartés par la conduite diagnostique génétique clinique et moléculaire.

5.6. Evaluation de la sévérité / Extension de la maladie / Recherche de comorbidités / Evaluation du pronostic

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

Organe / Système	But de l'évaluation	Détails de l'évaluation
Système nerveux central et neurodéveloppement	Recherche de malformation cérébrale	Interrogatoire Examen clinique orienté IRM cérébrale en cas de marche après 24 mois, d'anomalie de croissance du périmètre crânien, d'épilepsie ou d'anomalie de l'examen neurologique
	Recherche de crises d'épilepsie	Interrogatoire EEG s'il y a une suspicion d'épilepsie Prise en charge par un neurologue ou un neuropédiatre
	Evaluation du développement neurologique	Evaluation motrice, adaptative, cognitive, et du langage Evaluation en psychomotricité, orthophonie, ergothérapie Evaluation neuropsychologique pour orientation de la prise en charge et adaptation scolaire
Psychiatrique	Recherche de troubles du comportement	Interrogatoire Evaluation par un psychologue

Organe / Système	But de l'évaluation	Détails de l'évaluation
		clinicien ou un pédopsychiatre si nécessaire
Cardiovasculaire	Recherche d'une malformation cardiaque et/ou d'une dilatation aortique	Auscultation lors de l'examen clinique Consultation de cardiologie, ECG, échographie cardiaque
Ophthalmologique	Recherche d'un strabisme, d'un trouble visuel voire d'une malformation oculaire	Examen clinique Consultation d'ophtalmologie
Génito-urinaire	Recherche d'une malformation rénale, uro-génitale	Examen clinique Echographie abdomino-rénale Echographie testiculaire si nécessaire Consultation de chirurgie viscérale/urologie si nécessaire
Musculo-squelettique	Recherche de déformations ou limitations articulaires ou de scoliose	Examen clinique Radiographie du rachis si nécessaire Consultation en médecine physique et rééducation Consultation en orthopédie si nécessaire
Stomatologie, ORL et pneumologie	Recherche d'anomalies dentaires, de mal-implantation, de caries Recherche d'une hypoacousie, Recherche d'une trachéomalacie, d'un trouble de la déglutition/de l'oralité	Examen clinique Consultation dentaire Audiogramme Consultation ORL Evaluation orthophonique
Endocrinologie	Recherche d'un retard / ralentissement de la croissance, d'un déficit hormonal	Mesure de la taille, du poids, du périmètre crânien Tracer les courbes de croissance Recherche de carence d'apport et vitaminique
Immunologie	Rechercher la notion d'infections récurrentes	Interrogatoire Bilan immunitaire et consultation d'immunologie si nécessaire

5.7. Annonce du diagnostic et information du patient

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

L'annonce du diagnostic en 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 l'éventuelle interruption médicale de grossesse après discussion avec la commission du Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal – CPDPN,
- l'information sur l'existence d'associations de patients est donnée à la famille en fonction de la situation et de leur demande (<https://www.valentin-apac.org> ; <https://www.koolendevriesfrance.org>).

L'annonce du diagnostic en postnatal comprend :

- l'explication des principales caractéristiques de la maladie,
- le mode de transmission et le conseil génétique,
- la planification de la prise en charge et de suivi,
- le dépistage des complications éventuelles,
- le point sur le plan social : protocole de soins pour la PEC et démarches auprès de la MDPH,
- l'information sur l'existence d'associations de patients est donnée à la famille en fonction de la situation et de leur demande (<https://www.valentin-apac.org> ; <https://www.koolendevriesfrance.org>), la remise de cartes d'urgence et du livret d'information grand public (<https://tinyurl.com/yc32ha6b>).

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

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.

5.8. Conseil génétique

Lors de la consultation, le généticien doit expliquer dès la suspicion diagnostique le mode de transmission autosomique dominant. Ces données seront reprises lors de la consultation de rendu de résultats.

Dans la grande majorité des cas, il s'agit d'une anomalie génétique survenue *de novo*, c'est-à-dire que l'anomalie génétique n'est pas retrouvée sur l'ADN extrait des prélèvements sanguins de la mère ni du père.

Le risque de récurrence pour un couple ayant eu un enfant atteint est faible sauf en cas de mosaïcisme germinale ou somatique parentale, ou de remaniement chromosomique équilibré chez l'un des parents qui pourrait favoriser la récurrence d'un réarrangement du gène *KANSL1* ou de la région chromosomique 17q21.31. Le risque lié à une mosaïque germinale est estimé inférieur à 1% ; pour les autres situations, le risque est à estimer en fonction du taux de mosaïcisme et du risque de déséquilibre du remaniement chromosomique parentale.

Un diagnostic prénatal peut être proposé par la méthode adaptée lorsque l'anomalie génétique chez le cas index a été identifiée. Si le couple demande une interruption de grossesse pour motif fœtal, celle-ci doit faire l'objet d'une discussion au sein d'un CPDPN. Elle est généralement acceptée compte tenu du pluri-handicap attendu chez l'enfant à naître.

Pour le cas index, le risque théorique de transmission est de 50%. Le ratio homme/femme est équivalent. Compte tenu de la sévérité de la pathologie, il n'a pas été, à l'heure actuelle, décrit de cas transmis dans la littérature. Pour la fratrie ou les apparentés plus éloignés, le risque de donner naissance à un enfant atteint est le même que celui de la population générale.

6. Prise en charge

6.1. Objectifs

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

6.2. Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

La prise en charge globale de la maladie du patient repose sur une coopération pluridisciplinaire, coordonnée par l'un des médecins du centre de référence maladies rares.

La prise en charge globale des patients concerne de nombreux professionnels en ville et à l'hôpital qui travaillent conjointement avec le médecin traitant ou le pédiatre. Ces professionnels comprennent des médecins spécialistes (cardiologue, ORL, ophtalmologue, etc.), des paramédicaux (orthophoniste, psychomotricien, ergothérapeute, kinésithérapeute, assistance sociale, etc.) et éventuellement d'autres professionnels (éducateur spécialisé, enseignant référent, etc.).

Une coordination avec un éventuel établissement d'éducation spécialisée est nécessaire ainsi que la mise en place d'une prise en charge à 100% et d'une reconnaissance de handicap auprès de la MPDH.

6.3. Prise en charge thérapeutique et suivi

La prise en charge de chaque symptôme doit être celle de la population générale, réalisée par un spécialiste sensibilisé à une patientèle présentant des troubles du développement et du comportement.

Les protocoles chirurgicaux des malformations observées dans le KDVS et le traitement des complications de la maladie ne diffèrent habituellement pas de ceux des enfants de la population générale.

En fonction de l'état général du patient, les interventions chirurgicales envisagées devront faire l'objet d'une discussion éthique pour évaluer le(s) bénéfice(s) attendu(s) de l'intervention en fonction du (des) risque(s) encouru(s) par le patient. Une préparation très attentive de la période post-opératoire devra être anticipée si le patient présente une atteinte multiviscérale ou un polyhandicap.

6.3.1. Traitements pharmacologiques, spécifiques au KDVS

Il n'y a pas de traitement curatif ou de traitement médicamenteux spécifique au KDVS à l'heure actuelle. Toute nouvelle prescription ou posologie fait l'objet d'une vigilance quant aux interactions médicamenteuses et aux modifications comportementales pouvant être associées, en particulier chez les patients dyscommunicants.

La prise en charge de l'épilepsie est guidée par le type de crise, le syndrome épileptique et l'histoire personnelle du patient. Dans la littérature et dans GenIDA les molécules les plus utilisées ont été le Valproate de sodium, le Lévétiracétam, la Carbamazépine, l'Oxcarbazépine et le Topiramate. Une seule étude suggère une meilleure efficacité des antiépileptiques à action GABAergique, de la carbamazépine et de l'oxcarbazépine ne permettant pas d'émettre de recommandations.

La prise en charge est symptomatique et les thérapeutiques éventuellement nécessaires sont utilisées dans le cadre de l'indication et les conditions d'utilisation déjà prévues dans l'AMM. Ces traitements sont les mêmes que ceux proposés en population générale.

6.3.2. Prise en charge neurologique

6.3.2.1. Malformation cérébrale

Si une malformation cérébrale congénitale est présente, la prise en charge (chirurgicale ou médicamenteuse) ne diffère pas des protocoles habituellement appliqués pour la même indication dans la population générale. Le suivi chirurgical et cardiologique se fait à un rythme décidé par les praticiens spécialisés.

6.3.2.2. Neurodéveloppement

Les troubles du neurodéveloppement sont souvent au premier plan des difficultés à moyen et long terme présentées par les patients atteints de KDVS. Ils comprennent une hypotonie des premiers mois de vie, un retard posturo-moteur, un retard de langage, un trouble du développement intellectuel aboutissant à une déficience intellectuelle de degré variable.

Le repérage précoce de ces troubles et leur prise en charge ne sont pas spécifiques au KDVS et doivent faire l'objet d'un suivi selon les recommandations de l'HAS disponibles sur le site : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3161334/fr/troubles-du-neurodeveloppement-reperage-et-orientation-des-enfants-a-risque.

6.3.2.3. Epilepsie

La survenue d'une épilepsie est fréquente dans le KDVS et doit être explorée en milieu spécialisé. Le traitement et le suivi doivent être mis en œuvre selon les recommandations de ces spécialistes en fonction du type de crise observé, du syndrome épileptique et des résultats des explorations complémentaires réalisées lors du bilan initial.

En cas d'aggravation d'une épilepsie initialement stable sous traitement, il faut rechercher un facteur déclenchant : une douleur (constipation, douleur orthopédique, douleur dentaire), une infection (urinaire, otite, etc.), un trouble du sommeil, etc. particulièrement si le patient est peu communicant ou s'il existe une mauvaise observance du traitement.

En cas de régression des aptitudes motrices, des facultés cognitives ou de l'apparition de troubles du comportement chez un patient non connu pour être épileptique, la présence de phénomènes épileptiques doit être recherchée.

6.3.2.4. Troubles du comportement

La présence ou l'apparition de troubles du comportement doit être évaluée à chaque visite afin d'en rechercher l'origine et tenter de les réduire.

6.3.2.5. Troubles des apprentissages

Les aides éducationnelles doivent être réfléchies dans le cadre d'un projet pédagogique. L'enfant sera le plus souvent pris en charge en milieu spécialisé en raison de troubles de l'apprentissage. L'évolution scolaire et la prise en charge éducative seront adaptées aux capacités de l'enfant. Sur le plan comportemental, des techniques de type ABA peuvent être indiquées pour travailler le comportement, la cognition sociale.

6.3.2.6. Aide psychologique

Un accompagnement psychologique est utile dans un premier temps pour dépister d'éventuels troubles du comportement et pour réaliser une prise en charge en fonction de la symptomatologie présentée (trouble anxieux, trouble de l'humeur, dépression, comportement obsessionnel-compulsif et manifestations psychosomatiques). Selon la symptomatologie, un suivi psychiatrique peut être nécessaire. Cet accompagnement pourra ensuite permettre au patient plus âgé d'apprendre à vivre avec une maladie progressive pouvant aboutir à des handicaps sévères et d'optimiser l'insertion socioprofessionnelle. Cette proposition de suivi psychologique pourra être étendue aux parents et/ou la fratrie, lors de l'annonce diagnostique comme lors de l'évolution de la maladie.

6.3.3. Prise en charge cardiologique

Si une malformation cardiaque congénitale est présente, la prise en charge (chirurgicale ou médicamenteuse) ne diffère pas des protocoles habituellement appliqués pour la même indication dans la population générale. Le suivi chirurgical et cardiologique se fait à un rythme décidé par les praticiens spécialisés.

Si le patient ne présentait pas de malformation cardiaque lors du bilan diagnostic, aucun suivi systématique ne serait nécessaire.

6.3.4. Prise en charge ophtalmologique

Le strabisme, les troubles de réfraction et des malformations oculaires (microphthalmie, colobome, cataracte, etc.) sont à rechercher lors d'examens ophtalmologiques systématiques et leur correction n'est pas spécifique.

6.3.5. Prise en charge uro-néphrologique

Le traitement et le suivi chirurgical ou médical de ces symptômes ne diffèrent pas par rapport à ceux appliqués dans la population générale. Une consultation et un suivi en néphrologie et en chirurgie viscérale/urologique devront être organisés.

6.3.6. Prise en charge ORL et stomatologique

6.3.6.1. Troubles de l'oralité et alimentaires

La prise en charge précoce des difficultés alimentaires et/ou troubles de l'oralité nécessite la mise en place dès que possible d'une rééducation par kinésithérapie et orthophonie.

Le reflux gastro-œsophagien sera le plus souvent pris en charge médicalement par traitement symptomatique (règles hygiéno-diététiques, anti-H2, inhibiteurs de la pompe à protons). Une prise en charge chirurgicale n'est pas habituellement envisagée.

Il peut être discuté la mise en place d'une sonde naso-gastrique pour nutrition entérale en cas d'incapacité à maintenir un état trophique suffisant par une alimentation orale exclusive. Les difficultés alimentaires s'améliorent généralement progressivement dans la petite enfance, la mise en place d'une gastrostomie est rarement envisagée. Les décisions ne sont pas spécifiques au KDVS et sont prises selon les protocoles standards. L'éducation thérapeutique des parents doit être réalisée si le retour à domicile s'accompagne d'une nutrition artificielle.

6.3.6.2. ORL

L'hypoacousie et les otites moyennes chroniques sont à rechercher lors de consultations ORL systématiques et leur traitement n'est pas spécifique.

La prise en charge des infections ORL et des apnées obstructives du sommeil est essentielle et peut nécessiter l'adressage vers un spécialiste du sommeil.

6.3.6.3. Orthophonie

Un suivi orthophonique doit être mis en place précocement. L'orthophoniste assure une prise en charge de l'oralité, de la communication et du langage, des praxies oro-faciales et propose un accompagnement parental autour de ces axes.

Une évaluation complète et régulière de la sphère oro-faciale, des fonctions de déglutition, de communication verbale et non verbale permet de déterminer les objectifs de la rééducation et les outils adaptés à l'enfant. Les systèmes de communication augmentatifs, basés sur l'utilisation de signes et/ou de pictogrammes, offrent une aide visuelle intéressante pour l'enfant porteur d'un KDVS.

6.3.6.4. Stomatologie

Comme pour tous les enfants, un brossage des dents est à réaliser dès l'éruption des premières dents. Un suivi bucco-dentaire doit être mis en place de façon systématique à la recherche d'anomalies dentaires (encombrement dentaire, mauvaise implantation dentaire) et de l'apparition de caries.

La prise en charge peut être réalisée de façon standard mais, selon le degré de coopération et d'anxiété du patient, certains soins devront être réalisés sous sédation consciente de type MEOPA (mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote) dans un cabinet dentaire habilité ou en centre hospitalier.

6.3.7. Prise en charge en médecine physique et rééducation, orthopédique

La statique rachidienne doit être examinée à chaque visite médicale. Le traitement ne diffère pas de celui de la population générale en tenant compte de la réduction de mobilité du patient.

La correction des déformations articulaires doit être faite par une équipe de MPR et orthopédistes habituée à la prise en charge des enfants qui présentent un retard de marche.

6.3.7.1. Psychomotricité /kinésithérapie/Ergothérapie

Son objectif sera de renforcer le tonus musculaire, faciliter les acquisitions motrices du jeune enfant, prendre en charge les troubles de la coordination. Prévenir les complications orthopédiques.

6.3.8. Prise en charge endocrinologique

La croissance staturo-pondérale doit être suivie régulièrement : le poids, la taille et le périmètre crânien doivent être reportés sur les courbes de croissance du carnet de santé. En cas de cassure de la courbe de croissance staturo-pondérale, un bilan doit être envisagé pour en rechercher la cause et la traiter.

Des symptômes d'insuffisance surrénalienne, d'hypothyroïdie de puberté précoce seront recherchés et pris en charge.

6.3.9. Prise en charge immunologique

Les patients qui développent des infections sévères et récurrentes bénéficieront d'une recherche de déficit immunitaire significatif évalué par un immunologiste connaissant les maladies rares génétiques ou faisant partie d'un centre de référence ou de compétence des « Déficiences immunitaires héréditaires » (liste actualisée : <https://www.ceredih.fr/locations/centers>).

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

L'éducation thérapeutique constitue une dimension de l'activité de soin. Elle doit veiller à la bonne compréhension et à l'implication du patient et de ses proches. L'éducation thérapeutique vise à « aider les patients et leur entourage à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique ». Elle peut être envisagée au moyen de médiations individuelles, familiales, ou collectives, notamment sous la forme d'ETP. Idéalement, il est souhaitable que ces différents aspects soient abordés de manière coordonnée.

Il n'existe pas de programme d'ETP spécifique pour le KDVS mais il existe des programmes généraux, comme le programme national « en route vers l'autonomie », pouvant être proposé à tous les patients porteurs d'une maladie chronique.

L'éducation thérapeutique peut également porter sur certains symptômes de la maladie :

- En cas d'épilepsie : éducation à la mise en sécurité du patient et à l'administration de traitement d'urgence en cas de crise prolongée ou répétée, connaître les gestes à éviter.
- Les difficultés comportementales et relationnelles inhérentes au syndrome peuvent faire l'objet de rééducations spécifiques, d'aide éducative et de groupes de parole parentaux.
- Les techniques de communication alternative et augmentative : leur utilisation doit être précoce, adaptée aux capacités du patient (motrices et cognitives), en tenant compte dans le choix de l'outil des capacités intellectuelles et donc de la symbolique. Il est important de le faire de façon suffisamment précoce et soutenue, en impliquant d'emblée et beaucoup les parents, aidants et soignants à travers une éducation thérapeutique ciblée.

6.3.11. Prise en charge médico-sociale

6.3.11.1. Démarches auprès de la Sécurité Sociale

Une prise en charge à 100% doit être demandée au moment du diagnostic si elle n'avait pas été faite au préalable. Chez l'enfant, une première étape est de faire la demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

6.3.11.2. Démarches auprès de la MDPH

Un dossier auprès de la MDPH doit également être établi pour statuer sur la structure d'accueil de la personne, sa prise en charge, les aides accordées et les allocations attribuées. Il permettra la reconnaissance du handicap, son taux, la mise en place de compensations financières et l'orientation scolaire ou professionnelle.

Les informations complètes sont à retrouver sur le site internet :

<https://www.monparcourshandicap.gouv.fr/aides>

Durant l'enfance, différentes allocations peuvent être demandées :

- **Allocation pour Éducation d'un Enfant Handicapé (AEEH).** L'allocation de base peut être augmentée de compléments (pour réduction du temps de travail des parents, pour embauche d'une tierce-personne rémunérée pendant le temps de travail des parents, pour besoin d'aide humaine etc.)
- **Prestation de Compensation du Handicap (PCH).** Les droits sont ouverts si l'enfant ne peut réaliser une activité importante du quotidien parmi [un référentiel d'activités](#) (19 items) ou s'il a de grandes difficultés à réaliser au moins 2 activités importantes de ce référentiel. La PCH n'est pas cumulable avec un complément d'AEEH. Chez l'enfant, seule la PCH aménagement du logement, du véhicule et surcoût transport est cumulable avec l'AEEH de base.

Chez l'adulte à partir de 20 ans, le dossier MDPH doit aussi être établi pour statuer sur des structures d'accueil et de prise en charge en fonction des capacités de la personne (ESAT, foyer de vie, FAM, MAS, etc.). Il permet aussi d'avoir accès à différentes allocations.

Les allocations pouvant être demandées sont :

- **Allocation pour Adulte Handicapé (AAH).** Le taux d'incapacité sera fixé par la MDPH en se basant sur le dossier médical. Lors d'un accueil à temps complet en maison d'accueil spécialisée, seule une partie de l'AAH est versée. En cas d'hébergement en foyer de vie, médicalisé ou non, l'AAH est versée à la personne qui doit en reverser une part à l'établissement.
- **Prestation de Compensation du Handicap (PCH) pour l'adulte.** Comme pour l'enfant il peut être demandé une allocation supplémentaire en cas de frais importants (aides humaines, aides techniques, adaptation du logement et du véhicule et surcoût transport, aides animalières, aides spécifiques exceptionnelles).

6.3.11.3. Mesures de protection

A partir de 18 ans, la mise en place d'une mesure de protection juridique (habilitation familiale, curatelle simple ou renforcée, ou tutelle) est recommandée.

6.4. Recours aux associations de patients

Les associations de personnes malades sont des partenaires incontournables des centres de référence ou de compétence. Elles jouent un rôle essentiel dans l'accompagnement des familles par les informations, les aides et le soutien qu'elles apportent.

Elles sont aussi une source d'informations non négligeable et permettent aux patients et à leur entourage de se sentir moins seuls en leur offrant la possibilité d'échanger avec d'autres personnes se trouvant dans la même situation et de prodiguer des conseils pratiques pour aider les personnes dans leur vie quotidienne

Elles concourent à renforcer et aider l'accompagnement du patient en collaboration avec les centres de référence et de compétence, avec le soutien de la filière AnDDI-Rares et de la filière DefiScience. Elles participent aux projets de recherche et peuvent, le cas échéant, financer des projets d'intérêt majeur pour les patients. Les coordonnées des associations sont données systématiquement aux familles mais la décision de rentrer en relation avec une association reste le choix de la famille ou du patient.

Les deux associations françaises sont :

- Valentin APAC, qui propose depuis de nombreuses années de l'information, du soutien et un accompagnement des familles porteuses d'anomalies chromosomiques et notamment dédiées au syndrome de Koolen de Vries (<https://www.valentin-apac.org>)

- L'association Koolen de Vries France, qui est une association dédiée aux familles ayant reçu un diagnostic de cette affection (<https://www.koolendevriesfrance.org>)

7. Suivi

7.1. Objectifs

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

7.2. Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Le suivi sera le plus souvent coordonné par le généticien du centre de référence ou de compétence des filières de santé AnDDI-Rares ou DéfiScience. L'enfant sera également suivi de façon régulière par un pédiatre ou le médecin traitant, informés des possibles complications intercurrentes.

Selon les malformations et symptômes associés, pourront intervenir un cardiologue, un orthopédiste, un kinésithérapeute, un neurologue, un néphrologue, un gastro-entérologue, un ORL, etc.

Les patients atteints du KDVS présentant par ailleurs un retard global des acquisitions, différents professionnels interviendront pour favoriser ses apprentissages : psychomotricien, orthophoniste, éducateur spécialisé, etc. L'enfant sera en général pris en charge par des centres de soins adaptés à ses difficultés globales dans la petite enfance (CAMSP, SESSAD, etc.), puis au sein de son établissement scolaire spécialisé. L'intégration dans un programme d'intervention précoce avec anticipation des besoins éducationnels doit être mise en place. Les professionnels des centres de référence resteront disponibles comme interlocuteurs privilégiés du personnel de ces centres afin d'optimiser la prise en charge apportée à l'enfant.

Le médecin de PMI, le médecin scolaire, l'assistante sociale participent à la résolution des difficultés médico-sociales.

Ces derniers interviennent notamment pour l'aide aux démarches administratives, le lien avec les instances administratives et le service social du secteur si elle n'en fait pas partie, le suivi de l'intégration scolaire, l'orientation professionnelle et l'information sur la législation par rapport au handicap.

7.3. Rythme et contenu des consultations

Examen systématique 2 fois par an entre 0 et 2 ans puis une fois par an jusqu'à 6 ans dans un centre de référence (généticien / neuropédiatre puis généticien / neurologue). Le suivi sera adapté en fonction de l'âge de l'enfant et des complications observées.

Ce suivi va rechercher les complications intercurrentes possibles par :

- Un interrogatoire : évolution, complications médicales, prise en charge médico-sociale ;
- Un examen clinique : courbe de croissance, complications orthopédiques ;
- Un bilan dentaire ;
- Evaluation de la connaissance de la maladie, rappel du lien associatif.

D'autres examens seront réalisés en fonction des données de l'examen clinique et de l'interrogatoire :

- Un examen ophtalmologique avec examen à la lampe à fente et fond d'œil ;
- EEG si éléments évocateurs d'épilepsie ;
- Bilan ORL et audiogramme si épisodes avérés ou suspectés d'otites ;
- Suivi cardiologique ;
- Consultation de gynécologie ;
- Consultation en orthopédie et/ou MPR ;
- Une polysomnographie ;
- Une recherche de déficit immunitaire.

Les bilans en psychologie et orthophonie seront réalisés à une fréquence dépendant de l'âge de l'enfant et des demandes d'orientation, de même que l'entretien avec l'assistante sociale.

La pratique d'activités physiques est recommandée dans le but de prévenir la prise de poids et de favoriser les échanges sociaux. Le choix de l'activité sera fonction des capacités physiques. Par ailleurs, toute autre forme d'intégration en collectivité est importante à favoriser (crèche, milieu scolaire, centre aéré, etc.).

A la fin de l'adolescence, il est important d'accompagner la transition avec le secteur adulte pour éviter les ruptures de soins.

7.4. Examens complémentaires

Il n'existe pas d'indication de bilan systématique annuel, mais des examens seront réalisés en fonction des données de l'examen clinique et de l'interrogatoire. Le suivi sera espacé à la fin de la puberté et à la fin de la croissance du patient.

Professionnels	Rôle dans la prise en charge	Rythme de suivi (à titre indicatif)
Médecin généraliste et/ou pédiatre	Suivi général de proximité et de coordination Suivi du calendrier vaccinal Suivi général et coordination	1/an
Généticien clinicien	Diagnostic et conseil génétique Suivi général et coordination	1/2 ans
Neuropédiatre/ Neurologue	Suivi développemental Suivi et traitement de l'épilepsie Suivi général et coordination	1/6 mois avant l'âge de 6 ans 1/an
Cardiopédiatre/ Cardiologue	Suivi pré- et post-chirurgical des cardiopathies congénitales	Selon présence ou non d'une cardiopathie
Gastropédiatre	Prise en charge et suivi des difficultés alimentaires et des nutritons par sonde	1/6 mois dans petite enfance selon signes d'appel

Professionnels	Rôle dans la prise en charge	Rythme de suivi (à titre indicatif)
Pédopsychiatre	Suivi des troubles comportementaux et des manifestations autistiques	1/an
Orthopédiste	Suivi et prise en charge orthopédique ou chirurgicale d'un trouble de la statique rachidienne, des troubles de la statique des pieds	Selon signes d'appel à l'examen du médecin traitant
Ophthalmologiste	Dépistage et suivi des troubles de la réfraction, d'éventuelle malformation oculaire. Prévention du surhandicap	1/an
ORL	Dépistage et suivi de la déficience auditive, Prévention du surhandicap	1/an
Chirurgien-dentiste/ orthodontiste	Dépistage et suivi des soins bucco-dentaires	1/an
Médecin de médecine physique et de rééducation	Prise en charge de l'hypotonie	1/an
Orthophoniste	Prise en charge des troubles de l'oralité, des praxies oro-faciales et de la communication verbale et non verbale	Suivi hebdomadaire, à réévaluer selon les besoins
Orthoptiste	Prise en charge des troubles ophtalmologiques	Suivi hebdomadaire, à réévaluer selon les besoins
Masseur-kinésithérapeute/ psychomotricien	Prise en charge paramédicale des troubles moteurs	Suivi hebdomadaire, à réévaluer selon les besoins
Psychologue	Prise en charge psychologique du patient et soutien familial	Selon besoins
Éducateur spécialisé	Guidance dans l'éducation, vers l'autonomie	Selon besoins
Assistante sociale	Conseils et prise en charge des parents dans leurs démarches administratives auprès de la MDPH et des structures de soins	Selon besoins
Chirurgiens spécialistes	En fonction des malformations et symptômes à prendre en charge	Selon besoins

8. Annexes

Annexe 1. Carte d'Urgence du Syndrome de Koolen-de Vries

<p>Personnes à prévenir en priorité</p> <p>Mme/M. : Tél. :</p> <p>Mme/M. : Tél. :</p> <p>Médecin traitant : Tél. :</p> <p>Centre de suivi : Tél. :</p> <p>Spécialiste référent : Tél. :</p>	 <p>Liberté - Égalité - Fraternité REPUBLIQUE FRANÇAISE</p> <p>MINISTÈRE CHARGÉ DE LA SANTÉ</p>  <p>maladies rares</p> <p>CARTE D'URGENCE EMERGENCY CARD</p> <p>En raison d'un syndrome Koolen de Vries (del17q21.31)</p> <p>Nom : Date de naissance :</p> <p>Prénom : /..... /.....</p> <p> Informations 1^{ères} urgences : épilepsie, difficultés de compréhension, troubles du comportement. Possibles malformations cardiaques, rénales, cérébrales.</p>
  	

<p>INFORMATIONS SPÉCIFIQUES AU PATIENT</p> <p>Alimentation : <input type="checkbox"/> Orale <input type="checkbox"/> Gastrostomie <input type="checkbox"/> Sur sonde</p> <p>Épilepsie : <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> OUI</p> <p>Malformations : <input type="checkbox"/> Cardiaques <input type="checkbox"/> Rénales <input type="checkbox"/> Pulmonaires <input type="checkbox"/> Urologique</p> <p>Troubles orthopédiques : <input type="checkbox"/> Hanche (Luxation) <input type="checkbox"/> Thoracique (Pectus excavatum) <input type="checkbox"/> Colonne vertébrale</p> <p>Marche acquise : <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> OUI</p> <p>Troubles sensoriels : <input type="checkbox"/> Visuel <input type="checkbox"/> Auditif</p>	<p>MOYEN DE COMMUNICATION</p> <p>Compréhension : <input type="checkbox"/> Bonne <input type="checkbox"/> Moyenne <input type="checkbox"/> Faible</p> <p>Troubles du comportement : <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> OUI</p> <p>Communication : <input type="checkbox"/> Verbale <input type="checkbox"/> Signée <input type="checkbox"/> Pictogrammes</p> <p>INFORMATIONS DIVERSES</p> <p>Allergies : <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> OUI - Lesquelles :</p> <p>Seuil de douleur élevé : <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> OUI</p> <p>Traitements médicamenteux :</p> <p>Pour en savoir plus : Numéro Orpha 96 169 Mise à jour le /..... /.....</p>
---	---

Annexe 2. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par les Dr Marey Isabelle & Pr Thevenon Julien, site constitutif Grenoble du Centre de référence anomalie du développement et syndrome malformatif Sud Est, CHU Grenoble-Alpes.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

Mme Marjolaine GAUTHIER, Attachée de Recherche Clinique, Grenoble

Dr Isabelle MAREY, Généticienne, Grenoble

Pr Julien THEVENON, Généticien, Grenoble

Groupe de travail multidisciplinaire

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

Dr Véronique BOURG, MPR pédiatrique, Grenoble

Mme Pauline BURGER GenIDA, Strasbourg

Dr Salima ELCHEHADEH, Généticienne clinicienne, Strasbourg

Dr Damien HAYE, Généticien clinicien, Lyon

Pr Jean-Louis MANDEL, GenIDA, Strasbourg

Groupe de relecture

Dr Roseline CAUMES, Pédiatre, Lille

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

Pr Charles-Patrick EDERY, Généticien clinicien, Lyon

Pr Laurence FAIVRE, Généticienne clinicienne, Dijon

Pr Didier LACOMBE, Généticien clinicien, Bordeaux

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

Dr Céline POIRSIER, Généticienne, Reims

Dr Céline SOUCHAY, Directrice de Recherche CNRS, Grenoble

Pr Annick TOUTAIN, Généticienne, Tours

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

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

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

Centres de références

– **Région Ile de France :**

- CRMR coordonnateur : Pr Alain VERLOES, Département de Génétique, GHU Paris-Nord - Hôpital Robert Debré, 37 bd Sérurier, 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 Florence PETIT, Pôle de Biologie Pathologie Génétique, CHRU de Lille - Hôpital Jeanne de Flandre - Clinique de Génétique Guy Fontaine, Rue Pierre Decoulx, 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 Femme-Enfant, 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 fœtale - Reproduction et génétique, CHRU de Tours - Hôpital Bretonneau, 2 Boulevard Tonnellé 37044 TOURS – Tel 02 47 47 47 99

- 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, Institut de Génétique Médicale d'Alsace, 1 rue Eugène BOECKEL, 67000 STRASBOURG – Tel : 03 69 55 19 55
- CRMR constitutif : Dr Céline POIRSIER, 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 69677 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 compétences :

– **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- Aymes, 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 : Dr Olivier PATAT, 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 la Martinique : Dr Elisabeth SARRAZIN, Unité de neuromyologie. Hôpital P. Zobda-Quitman, Route de Chateauboeuf. CS 90632. 97261 Fort de France - Cedex, Tel : 05 96 75 84 00
- 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

- 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 : Dr Juliette PIARD, 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

Centres de références et de compétences Déficiences Intellectuelles de Causes Rares

Site de la filière de santé « Défiscience » : <http://defiscience.org/>

Centre de référence :

- CRMR : Pr Vincent DES PORTES, CHU de Lyon HCL - Hôpital Femme Mère Enfant, Service de neuropédiatrie, 59 Boulevard Pinel 69677 BRON CEDEX – Tel 04 27 85 54 58
- CRMR : Dr Stéphanie VALENCE, APHP - Hôpital Armand-Trousseau, Service de Neuropédiatrie - Unité de neuropédiatrie et pathologie du développement de l'enfant, 26 avenue du Docteur Arnold Netter Bâtiment Brissaud, porte 3 75571 PARIS CEDEX 12 – Tel 01 44 73 61 41
- CRMR : Pr Mathieu MILH, APHM - CHU TIMONE, Service de neurologie pédiatrique / Aix-Marseille Université GMGF UMR 910, 265 Rue Saint Pierre 13005 Marseille – Tel 04 91 38 55 80
- CRMR : Pr Christel THAUVIN-ROBINET, CHU Dijon Bourgogne, Centre de génétique Hôpital d'enfants 14 rue Paul Gaffarel 21079 DIJON Cedex – Tel 03 80 29 53 13
- CRMR : Dr Sylviane PEUDENIER, CHRU de Brest - Hôpital Morvan, Département de pédiatrie et génétique médicale, 2 avenue Foch 29609 Brest – Tel 02 98 22 33 89
- CRMR : Dr Salima EL CHEHADEH, CHRU de STRASBOURG - Hôpital de Hautepierre, Service de génétique médicale, 1 Avenue Molière 67200 STRASBOURG Cedex – Tel
- CRMR : Dr Nadia BAHY BUISSON, APHP - Hôpital Necker-Enfants Malades, Service de neurologie pédiatrique, 149 rue de Sèvres 75743 PARIS – Tel 01 42 19 26 99
- CRMR : Dr Marlène RIO, APHP - Hôpital Necker-Enfants Malades, Service de Génétique Médicale - Institut Imagine 1er étage, 149 rue de Sèvres 75743 PARIS – Tel 01 44 49 51 58
- CRMR : Dr Laurent PASQUIER, Hôpital Sud - CHU Rennes, Service de Génétique Médicale, 16 boulevard de Bulgarie 35203 RENNES cedex 2 – Tel
- CRMR : Dr Delphine HERON, APHP - Hôpital Pitié-Salpêtrière, Consultation de Génétique, 47-83 boulevard de l'Hôpital 75013 PARIS – Tel 01 42 16 13 47
- CRMR : Dr David GERMANAUD, APHP - Hôpital Robert Debré Service de Neurologie, 48 boulevard Sérurier 75019 Paris – Tel 01 40 03 53 91

Centres de compétences :

CCMR : Pr Patrick BERQUIN, CHU AMIENS-PICARDIE – SITE SUD 80054 AMIENS Cedex 1- Tel 03 22 08 76 75

CCMR : Dr Elise BOUCHER, CHRU de Besançon - Hôpital Saint-Jacques Pavillon Saint-Paul, 2 Place Saint-Jacques 25030 BESANÇON CEDEX – Tel 03 81 21 81 87

CCMR : Pr Annick TOUTAIN, CHRU de Tours – Hôpital Bretonneau, Service de Génétique, Bâtiment Olympe de Gouges, 2 Boulevard Tonnellé 37044 TOURS CEDEX 9 – Tel 02 47 47 88 50

CCMR : Dr Pierre MEYER, CHU MONTPELLIER - HOPITAL GUI DE CHAULIAC, Pédiatrie spécialisée - Consultation de neuropédiatrie, 80 Avenue AUGUSTIN FLICHE 34295 – MONTPELLIER – Tel 04 67 33 74 22

CCMR : Dr Nathalie BEDNAREK, CHU de Reims - American Memorial Hospital, Pole Femme parents enfant - médecine néo natale et réanimation pédiatrique, 47 Rue Cognacq Jay 51092 Reims – Tel 03 26 78 36 03

CCMR : Dr Marilyn LACKMY-PORT-LIS, CHU de Pointe à Pitre – Abymes, Unité de génétique clinique, Route de Chauvel - BP 465 97159 POINTE À PITRE – Tel 05 90 89 10 10

CCMR : Dr Khaoula ZAAFRANE-KHACHNAOUI, CHU de Nice - Hôpital de l'Archet 2, Service de Génétique, 151 route de Saint-Antoine-de-Ginestière 06202 NICE CEDEX 3 – Tel 04 92 03 62 43

CCMR : Dr Cyril GOIZET, CHU de Bordeaux - Groupe hospitalier Pellegrin, Service de Génétique Médicale, Ecole de sages-femmes, Place Amélie Raba-Léon 33076 BORDEAUX Cedex – Tel 05 56 79 59 52

CCMR : Dr Caroline KARSENTY, CHU de Toulouse - Hôpital des Enfants, Unité de Neuropédiatrie, 330 Avenue de Grande-Bretagne 31059 TOULOUSE Cedex 9 – Tel 05 34 55 87 05

CCMR : Dr Laetitia LAMBERT, CHU de Nancy - Hôpital de Brabois enfants, Service de pédiatrie médicale - Unité d'endocrinologie et diabétologie pédiatrique, Rue du Morvan 54511 VANDOEUVRE-LÈS-NANCY CEDEX – Tel 03 83 15 45 00

CCMR : Dr Bertrand ISIDOR, CHU Nantes - Hôtel Dieu Service de génétique médicale, 1 place Alexis Ricordeau 44093 NANTES cedex 1 – Tel 02 40 08 32 45

CCMR : Dr Anya ROTHENBUHLER, APHP Kremlin Bicêtre, Service d'Endocrinologie Pédiatrique, 78 rue du général Leclerc 94270 Le Kremlin Bicêtre – Tel 01 45 21 78 53

► Centre de Référence et de compétences maladies rares à expression psychiatrique

Site de la filière de santé « Défiscience » : <http://defiscience.org/>

Centre de référence :

Centre de référence Coordonnateur des maladies rares à expression psychiatrique : Pr David Cohen Médecin coordonnateur du Centre de référence de Déficiences intellectuelles de causes rares - Adresse : AP-HP, Hôpital Pitié Salpêtrière - Département de génétique et cytogénétique - 47-83, boulevard de l'Hôpital 75651 Paris cedex 13

Centres de référence constitutifs des maladies rares à expression psychiatrique :

Centre de Référence Constitutif CH Le Vinatier, Bron Dr Caroline Demily

Centre de Référence Constitutif CH Sainte Anne, Paris Pr Marie-Odile Krebs

Centres de compétences :

Centre Compétence CHRU Lille

Centre Compétence CHU Nantes

Centre Compétence CHU Nice

Centre Compétence CHU Toulouse

Centre Compétence APHM Marseille

Centre Compétence APHP Necker Paris

Centre Compétence CHU Rennes

Centre Compétence CHU Poitiers

Centre Compétence CH Le Vinatier, Bron

Centre Compétence CHS CHI Clermont de l'Oise

Centre Compétence CH La Chartreuse, Dijon

Centre Compétence CHU Clermont Ferrand

Centre Compétence CHU Montpellier

Centre Compétence CHU Rouen

Centre Compétence Fondation Ophtalmologique Rothschild, Paris

Centre Compétence CHU Strasbourg

Pr Renaud JARDRI

Pr Olivier Bonnot

Pr Florence Askenazy

Pr Jean-Philippe Raynaud

Pr Christophe Lançon

Pr Arnold Munnich

Pr Sylvie Tordjman

Pr Jaafari Nematollah

Pr Nicolas Franck

Dr Marie-Cécile Bralet

Dr Martin Juliette

Pr Pierre-Michel Llorca

Pr Amaria Baghdali

Pr Priscille Gerardin

Dr Paola Atzori

Pr Carmen M. Schröder

GenIDA :

<https://genida.unistra.fr>,

Association de patients :

Valentin APAC

Site internet : <https://www.valentin-apac.org>

Contact mail : contact.site@valentin-apac.org

Association Koolen de Vries France

Site internet : koolendevriesfrance.org

Contact mail : contact@koolendevriesfrance.org

Livret d'information grand public : <https://tinyurl.com/yc32ha6b>

9. Références bibliographiques

1. Amenta S, Frangella S, Marangi G, Lattante S, Ricciardi S, Doronzio PN, et al. Adult phenotype in Koolen-de Vries/KANSL1 haploinsufficiency syndrome. *J Med Genet.* févr 2022;59(2):189-95.
2. Barone C, Novelli A, Capalbo A, Del Grano AC, Giuffrida MG, Indaco L, et al. An additional clinical sign of 17q21.31 microdeletion syndrome: preaxial polydactyly of hands with broad thumbs. *Am J Med Genet A.* juill 2015;167(7):1671-3.
3. Bernardo P, Madia F, Santulli L, Del Gaudio L, Caccavale C, Zara F, et al. 17q21.31 microdeletion syndrome: Description of a case further contributing to the delineation of Koolen-de Vries syndrome. *Brain Dev.* août 2016;38(7):663-8.
4. Brand F, Vijayananth A, Hsieh TC, Schmidt A, Peters S, Mangold E, et al. Next-generation phenotyping contributing to the identification of a 4.7 kb deletion in KANSL1 causing Koolen-de Vries syndrome. *Hum Mutat.* nov 2022;43(11):1659-65.
5. Ciaccio C, Dordoni C, Ritelli M, Colombi M. Koolen-de Vries Syndrome: Clinical Report of an Adult and Literature Review. *Cytogenet Genome Res.* 2016;150(1):40-5.
6. Digilio MC, Bernardini L, Capolino R, Digilio M, Dentici ML, Novelli A, et al. Hypopigmented skin patches in 17q21.31 microdeletion syndrome: expanding the spectrum of cutaneous findings. *Clin Dysmorphol.* janv 2014;23(1):32-4.
7. Dingemans AJM, Stremmelaar DE, Vissers LELM, et al. Human disease genes website series: An international, open and dynamic library for up-to-date clinical information. *Am J Med Genet A.* 2021;185(4):1039-1046. doi:10.1002/ajmg.a.62057
8. Dornelles-Wawruk, Halinna et al. "Complex Phenotype Associated with 17q21.31 Microdeletion." *Molecular Syndromology* 4 (2013): 297 - 301.
9. Dubourg C, Sanlaville D, Doco-Fenzy M, Le Caignec C, Missirian C, Jaillard S, et al. Clinical and molecular characterization of 17q21.31 microdeletion syndrome in 14 French patients with mental retardation. *Eur J Med Genet.* avr 2011;54(2):144-51.
10. Egger JIM, Wingbermhle E, Verhoeven WMA, Dijkman M, Radke S, de Bruijn ERA, et al. Hypersociability in the behavioral phenotype of 17q21.31 microdeletion syndrome. *Am J Med Genet A.* janv 2013;161A(1):21-6.
11. Egloff M, Encha-Razavi F, Garel C, Bonnière-Darcy M, Millischer AE, Lapierre JM, et al. 17q21.31 microdeletion: brain anomalies leading to prenatal diagnosis. *Cytogenet Genome Res.* 2014;144(3):178-82.
12. El Chehadeh-Djebbar S, Callier P, Masurel-Paulet A, Bensignor C, Méjean N, Payet M, et al. 17q21.31 microdeletion in a patient with pituitary stalk interruption syndrome. *Eur J Med Genet.* juin 2011;54(3):369-73.
13. Farnè M, Bernardini L, Capalbo A, Cavarretta G, Torres B, Sanchini M, et al. Koolen-de Vries syndrome in a 63-year-old woman: Report of the oldest patient and a review of the adult phenotype. *Am J Med Genet A.* févr 2022;188(2):692-707.
14. Kitsiou-Tzeli S, Frysira H, Giannikou K, Syrmou A, Kosma K, Kakourou G, et al. Microdeletion

and microduplication 17q21.31 plus an additional CNV, in patients with intellectual disability, identified by array-CGH. *Gene*. 15 janv 2012;492(1):319-24.

15. Koolen DA, Sharp AJ, Hurst JA, Firth HV, Knight SJL, Goldenberg A, et al. Clinical and molecular delineation of the 17q21.31 microdeletion syndrome. *J Med Genet*. nov 2008;45(11):710-20.
16. Koolen DA, Morgan A, de Vries BBA. Koolen-de Vries Syndrome. 2010 Jan 26 [updated 2023 Feb 2]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews*[®] [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023.
17. Koolen DA, Dupont J, de Leeuw N, Vissers LELM, van den Heuvel SPA, Bradbury A, et al. Two families with sibling recurrence of the 17q21.31 microdeletion syndrome due to low-grade mosaicism. *Eur J Hum Genet*. juill 2012;20(7):729-33.
18. Koolen DA, Kramer JM, Neveling K, Nillesen WM, Moore-Barton HL, Elmslie FV, et al. Mutations in the chromatin modifier gene *KANSL1* cause the 17q21.31 microdeletion syndrome. *Nat Genet*. 29 avr 2012;44(6):639-41.
19. Koolen DA, Pfundt R, Linda K, Beunders G, Veenstra-Knol HE, Conta JH, et al. The Koolen-de Vries syndrome: a phenotypic comparison of patients with a 17q21.31 microdeletion versus a *KANSL1* sequence variant. *Eur J Hum Genet*. mai 2016;24(5):652-9.
20. Koolen DA, Vissers LELM, Pfundt R, de Leeuw N, Knight SJL, Regan R, et al. A new chromosome 17q21.31 microdeletion syndrome associated with a common inversion polymorphism. *Nat Genet*. sept 2006;38(9):999-1001.
21. Maley AM, Spraker MK, de Vries BBA, Koolen DA. Vitiligo in the Koolen-de Vries or 17q21.31 microdeletion syndrome. *Clin Dysmorphol*. avr 2015;24(2):86-7.
22. Martorell L, Yubero D, Capdevila EC, Fernández Isern G, Salinas D, Mari Vico R, et al. The diagnosis of the first-documented intragenic *KANSL1* microduplication patient broadens the genetic spectrum of Koolen de Vries syndrome. *Clin Genet*. mai 2022;101(5-6):575-6.
23. Moreno-Igoa M, Hernández-Charro B, Bengoa-Alonso A, Pérez-Juana-del-Casal A, Romero-Ibarra C, Nieva-Echebarria B, et al. *KANSL1* gene disruption associated with the full clinical spectrum of 17q21.31 microdeletion syndrome. *BMC Med Genet*. 22 août 2015;16:68.
24. Morgan AT, Haafte L van, van Hulst K, Edley C, Mei C, Tan TY, et al. Early speech development in Koolen de Vries syndrome limited by oral praxis and hypotonia. *Eur J Hum Genet*. 2018;26(1):75-84.
25. Myers KA, Mandelstam SA, Ramantani G, Rushing EJ, de Vries BB, Koolen DA, et al. The epileptology of Koolen-de Vries syndrome: Electro-clinico-radiologic findings in 31 patients. *Epilepsia*. 2017;58(6):1085-94.
26. Paolo P, Matteo F, Rossella L, Anna M, Rosario C, Paola G, et al. Koolen-de Vries Syndrome: Preliminary Observations of Topiramate Efficacy. *Child Neurol Open*. déc 2021;8:2329048X211019183.
27. Parthenis C, Panagopoulos P. Aberrant right subclavian artery leading to prenatal diagnosis of Koolen de Vries syndrome. *Ginekol Pol*. 2021;92(8):597-8.
28. Pascolini G, Gaudio F, Fadda MT, Laino L, Ferraris A, Grammatico P. Koolen-de Vries

syndrome in the first adulthood patient of Southern India ancestry. *Am J Med Genet A*. mars 2021;185(3):978-81.

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