

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Syndrome de Phelan-McDermid

Hôpital Robert DEBRE

*Centre de Référence constitutif Déficiences Intellectuelles de causes rares
&
Centres de référence pour les anomalies du développement et les syndromes
malformatifs*

*Filières de santé
DéfiScience
AnDDI-Rares*

Texte du PNDS

Juillet 2021

Coordonnateurs : Pr Anne-Claude Tabet

Dr Anna Maruani

Sommaire

Liste des abréviations	4
Synthèse à destination du médecin traitant	6
Texte du PNDS.....	9
1- Introduction-Resumé	9
1.1. Informations générales.....	9
1-2 Étiologie.....	9
1.3. Diagnostic biologique	9
1.4. Prise en charge et suivi	10
2- Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins.....	10
3- Génétique du PMS	11
3.1. Tests diagnostiques	11
3.2. Anomalies génétiques dans le PMS.....	11
3.2.1. Délétions 22q13.3	11
3.2.2. Variant de séquence dans <i>SHANK3</i>	12
3.2.3. Anneau du chromosome 22 (<i>Ring (22)</i>)	12
3.2.4. Anomalie génétique homogène ou en mosaïque	13
3.3. Annonce du diagnostic et information du patient.....	13
3.3.1. Annonce prénatale.....	13
3.3.2. Annonce postnatale	13
3.4. Conseil génétique.....	14
3.4.1. Anomalie génétique survenue <i>de novo</i>	14
3.4.2. Anomalie génétique liée à un dérivé d'anomalie chromosomique parentale équilibrée	15
4- Diagnostic et évaluation initiale.....	15
4.1. Objectifs	15
4.2. Professionnels impliqués (et modalités de coordination).....	15
4.3. Circonstances de découverte / Suspicion du diagnostic.....	15
4.4. Confirmation du diagnostic / Diagnostic différentiel.....	16
4.4.1. Tests Diagnostiques	16
4.4.2. Diagnostics différentiels.....	16
4.5. Évaluation initiale et recherche de troubles associés	16

PNDS Syndrome de Phelan-McDermid

4.5.1. Recherche d'éléments dysmorphiques	17
4.5.2. Troubles du neuro développement	17
Déficience intellectuelle	17
Troubles moteurs	18
Trouble de l'acquisition du langage	18
Trouble du spectre autistique (TSA).....	19
4.5.3. Atteintes sensorielles	20
Hyposensibilité à la douleur	20
Autres atteintes sensorielles.....	21
4.5.4. Troubles neuro-psychiatriques	21
Catatonie	21
Régression	21
4.5.5. Troubles du sommeil.....	22
4.5.6. Atteinte digestive.....	22
Reflux Gastro Œsophagien.....	22
Constipation.....	23
Troubles de l'alimentation.....	23
Vomissements.....	23
Atteinte hépatique	23
4.5.7. Atteinte neurologique	24
Epilepsie	24
Anomalies morphologiques cérébrales.....	24
4.5.8. Atteintes rénales	25
4.5.9. Autres troubles moins fréquemment associés au PMS	25
Atteinte visuelle	25
Atteinte auditive.....	25
Atteinte cardiaque	25
Anomalies squelettiques	26
Troubles endocriniens.....	26
Anomalies dentaires.....	26
Lymphœdème	27
4.6. Evolution du syndrome	27
4.6.1. Transition vers l'adolescence et l'âge adulte	27
4.6.2. Facteurs pronostics	27
Anomalie génétique	27

	PNDS Syndrome de Phelan-McDermid	
	Troubles associés	28
5-	Prise en charge thérapeutique	28
	5.1. Recherche de contre-indications au traitement	28
	5.2. Objectifs	28
	5.3. Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	29
	5.4. Prise en charge thérapeutique.....	30
	5.4.1. Prise en charge sociale	30
	5.4.3. Prise en charge des troubles du neurodéveloppement.....	30
	5.4.4. Traitement des troubles digestifs.....	32
	5.4.5. Traitement de l'épilepsie.....	32
	5.4.6. Traitement des troubles ophtalmologiques.....	32
	5.4.7. Traitement des troubles ORL	32
	5.4.8. Traitement des troubles cardiaques	32
	5.4.9. Traitement des troubles endocriniens.....	33
	5.5. Éducation thérapeutique et modification du mode de vie (au cas par cas).....	33
6-	Suivi.....	33
	6.1. Objectifs	33
	6.2. Professionnels impliqués (et modalités de coordination).....	34
	6.3. Rythme et contenu des consultations	34
	6.4. Examens complémentaires.....	37
7-	Recours aux associations de patients.....	37
	7.1. En France,	37
	7.2. À l'international	37
8 -	La recherche dans le PMS	38
	Annexe 1. Liste des participants	39
	Annexe 2. Coordonnées	41
	Annexe 3. Références	42

Liste des abréviations

ACPA	Analyse Chromosomique par Puce à ADN
ADI	Autism Diagnostic Interview
ADN	Acide désoxyribonucléique
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
ARSA	Arylsulfatase A
AVS	Auxiliaire de Vie Scolaire
CAMSP	Centre d'action médicosocial Précoce
CARS	Childhood Autism Rating Scale
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
DMS-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux – version 5)
DPN	Diagnostic Prénatal
ECA-R	Echelle d'Évaluation du Comportement Autistique ou échelle de Bretonneau
ECG	Électrocardiogramme
EEG	Electroencéphalogramme
EFR	Explorations Fonctionnelles Respiratoires
EMA	Agence Européenne des Médicaments
FDA	Food and Drug Administration
FISH	Fluorescent in situ hybridisation
GH	Growth hormone, Hormone de croissance
HAS	Haute Autorité de Santé
IME	Institut Médico-Educatif
ITEP	Institut Thérapeutique, Éducatif et Pédagogique
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
KABC-II	Kaufman Assessment Battery for Children (évaluation clinique et neuropsychologique des fonctions cognitives des enfants de 3 à 12 ans)
LHRH	Luteinizing Hormone Releasing Hormone
LOF	Loss Of Function (perte de fonction)
MDPH	Maison Départementale des Personnes Handicapées
NEMI-2	Nouvelle Echelle Métrique de l'Intelligence de Zazzo
NF2	Neurofibromatose de type 2
OGD	Œso-gastroduodénale
ORL	Oto-Rhino-Laryngologiste
PET	Tomographie par Emission de Positons
PMS	Syndrome Phelan-McDermid
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins

PNDS Syndrome de Phelan-McDermid

PPI	Projet Personnalisé d'Intervention
PPS	Projet Personnalisé de Scolarisation
QI	Quotient Intellectuel
QIP	Quotient Intellectuel de Performance
QIV	Quotient Intellectuel Verbal
RGO	Reflux Gastro Œsophagien
SESSAD	Service d'Education Spéciale et de Soins à Domicile
SHANK3	SH3 and multiple ankyrin repeat domains 3
SRS	Social Responsiveness Scale (échelle de réciprocité sociale)
TAC	Trouble d'Acquisition de la Coordination
TDAH	Trouble du Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité
TSA	Trouble du Spectre Autistique
TSH	Thyroid-Stimulating Hormone
ULIS	Unité localisée pour l'Inclusion Scolaire
WAIS-IV	Wechsler Adult Intelligence Scale 5 (échelle d'intelligence de Wechsler pour adultes)
WES	Séquençage complet de l'exome (<i>Whole Exome Sequencing</i>)
WISC-I	Wechsler Intelligence Scale for Children-1 (échelle d'intelligence de Wechsler pour enfants)
WPPSI-IV	Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence-5 (échelle d'intelligence de Wechsler pour enfants)
ZO 1	Zonula occludens-1 ou Tight junction protein-1

Synthèse à destination du médecin traitant

Le syndrome de Phelan-McDermid (PMS) est une maladie génétique rare d'expression neuro-développementale en rapport avec une anomalie génétique de la région 22q13.3 intéressant le gène *SHANK3*. La fréquence dans la population générale est encore imprécise. Selon une méta-analyse récente, la fréquence des délétions 22qter serait de 0,18% et celle des mutations *SHANK3* de 0,51% dans les cohortes de patients présentant un trouble du spectre de l'autisme (1).

Le phénotype est très hétérogène. Bien que les troubles du langage et le retard psychomoteur semblent constants, les autres symptômes sont variables et peu spécifiques rendant le diagnostic clinique difficile. Le syndrome touche autant les filles que les garçons. La période prénatale est peu étudiée et serait sans particularité en dehors, dans certains cas, d'un retard de croissance intra utérin. La période néonatale est marquée par une hypotonie généralisée et un retard de développement (2). S'y associe constamment un trouble du développement intellectuel de sévérité variable, des troubles du langage allant du décalage des acquisitions à l'absence totale de langage oral et des troubles du spectre autistique (TSA) présents dans au minimum 50 % des cas (3). Il n'existe pas de particularité morphologique spécifique.

Les signes et symptômes inconstants mais fréquemment associés sont :

- Troubles moteurs
- Épilepsie
- Troubles digestifs en particulier : RGO et troubles du transit
- Atteintes ophtalmologiques
- Cardiopathies
- Atteintes rénales
- Atteinte cérébrale morphologique (identifiable à l'IRM cérébrale).

Le PMS est le plus souvent en rapport avec une microdélétion de la partie distale du bras long du chromosome 22 (ou 22qter), intéressant le gène *SHANK3*. Le syndrome peut également être lié à une mutation ponctuelle du gène. Les nouvelles technologies de séquençage pourraient rendre ce type de diagnostic plus efficient, les diagnostics liés à des mutations du gène *SHANK3* pourraient donc être plus fréquents dans les années à venir. Les microduplications 22qter pourraient s'apparenter au PMS mais ceci est encore controversé. Enfin, quelques cas de PMS sont liés à des réarrangements plus complexes de la région 22qter, les anneaux du chromosome 22 entrent dans cette catégorie.

Ce syndrome est le plus souvent sporadique, lié à une anomalie génétique survenue *de novo*.

Le diagnostic qui reste difficile à évoquer sur des arguments cliniques repose sur l'identification d'une variation génétique affectant la région 22qter ou le gène *SHANK3*. Les analyses de génétique sont dans un premier temps des analyses pangénomique type Analyse Chromosomique par Puce à ADN (ACPA). Si l'ACPA est normale, des analyses de séquençage peuvent être demandées : séquençage d'un panel de gènes impliqués dans les pathologies neurodéveloppementales, ou séquençage d'exome complet. Plus rarement, le séquençage spécifique du gène *SHANK3* pourra être demandé directement devant un phénotype très évocateur.

PNDS Syndrome de Phelan-McDermid

Dans tous les cas, les analyses de génétique doivent être prescrites par des médecins spécialistes capables de rendre et expliquer les résultats obtenus. En effet, les analyses de génétique sont uniquement rendues au médecin prescripteur. Les médecins spécialistes peuvent le plus souvent être : un généticien clinicien, un neuropédiatre ou un pédopsychiatre. L'annonce du diagnostic doit être suivie d'une consultation de conseil génétique avec un généticien clinicien.

La prise en charge du patient doit être pluridisciplinaire, coordonnée par le médecin spécialiste référent (pedo)- psychiatre, neuro(pédiatre) , généticien clinicien... Les autres spécialistes médicaux interviendront selon un parcours défini : bilan initial, puis consultations systématiques de suivi. Les interventions sont également adaptées à chaque patient. En particulier, les interventions doivent être précoces, intensives et personnalisées associant des rééducations orthophoniques, psychomotrices, psychoéducatives et comportementales adaptées au profil fonctionnel et aux besoins spécifiques de chaque patient.

Le rôle du médecin traitant est fondamental dans le parcours de soin et d'accompagnement du patient, il devra :

- Assurer et mettre en place un suivi médical de proximité selon les besoins identifiés en collaboration avec le spécialiste référent ou les autres spécialistes sollicités
- Assurer la surveillance des complications de la maladie en coordination avec les équipes référentes
- Adresser le patient à un spécialiste parmi ceux référencés par le centre de référence ou de compétence, en cas d'identification d'un signe d'appel
- Faciliter le déroulement et l'observance des interventions rééducatives, de remédiation ou de guidance et les adapter à l'évolution des troubles et des besoins du patient et de sa famille en collaboration avec l'équipe du centre référent.

Pour se procurer des informations complémentaires il est possible de consulter les sites internet suivants:

- Site en français
 - Orphanet: <http://www.orpha.net>
 - Site de la filière de santé DéfiScience : <https://www.defiscience.fr/filiere/>
 - Site de la filière de santé AnDDI-Rares : <http://anddi-raises.org/>
- Sites anglophones :
 - GeneReviews: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1198/>
 - “Unique” comprendre les maladies chromosomiques et génique rares _ <https://www.rarechromo.org/media/information/Chromosome%2022/22q13%20deletions%20Phelan%20McDermid%20syndrome%20FTNW.pdf>
 - PMSF, Phelan-McDermid syndrome fondation : _ https://www.pmsf.org/about_pms/clinical-care-infographic/pms-clinical-french/
Des fiches thérapeutiques rédigées en français sont également disponibles sur le site et peuvent apporter quelques éléments : https://www.pmsf.org/about_pms/pharma-mgt-rec-french/

PNDS Syndrome de Phelan-McDermid

Des associations de patients spécifiques du PMS permettent également de mettre en relation des parents d'enfants atteints et regroupent différentes informations utiles au suivi et à la prise en charge des patients :

- Association française du syndrome Phelan-McDermid :
L'association propose un groupe d'échange entre familles sur Whatsapp, un service d'écoute mensuel par une psychologue pour enfants et adolescents avec troubles du neurodéveloppement, du comportement, des apprentissages, du fonctionnement cognitif et des interactions sociales ; une permanence mensuelle d'accompagnement social, une aide à la formation pour les familles, des rencontres annuelles familles/chercheurs.
 - Site : <https://22q13.fr>
 - Contacts :
 - Mail : del22q13@gmail.com
 - Téléphone : 07 67 77 14 01
 - Facebook: <https://www.facebook.com/AssociationfrancaisedusyndromePhelanmcdermid>

- L'association "Tehani et les enfants Phelan-McDermid"
L'association gère deux groupes d'échange FamillePMS, sur whatsapp et sur Signal. Elle tient une permanence pour recevoir les parents d'enfants PMS sur l'hôpital de la Timone, à Marseille.
 - Site : <http://www.vie-de-tehani.org/>
 - Contacts :
 - mail : tehanipms@gmail.com
 - Tél. : 06 25 73 91 10
 - Facebook : <https://www.facebook.com/AssoTehaniPMS/>

- Association Valentin–Apac (Association de Porteurs d'Anomalies Chromosomiques):
 - Site : <https://www.valentin-apac.org/>
 - Contact : contact@valentin-apac.org

Texte du PNDS

1- Introduction-Resumé

1.1. Informations générales

Le syndrome de Phelan-McDermid (PMS), aussi appelé syndrome de microdélétion 22q13.3 ou 22qter, a été décrit dans la littérature médicale en 1985 par le Dr Katy Phelan.

C'est une maladie rare d'expression principalement neurodéveloppementale dont l'incidence est mal connue. On estime que le taux de délétions 22q13.3 serait d'environ 0,27 % des patients atteints de troubles neurodéveloppementaux (1). Dans des cohortes de patients présentant un trouble du spectre autistique (TSA), le taux des délétions 22q13.3 seraient de 0,18% , celui des mutations *SHANK3* de 0,51% (1). Ces taux n'ont pas récemment été réévalués, ils pourraient avoir évolués de par l'accessibilité aux techniques de séquençage.

Le syndrome touche autant les filles que les garçons. Le phénotype très hétérogène associe une hypotonie souvent marquée, un décalage des acquisitions psychomotrices le plus souvent révélateur d'une déficience intellectuelle de sévérité variable, des troubles de l'acquisition du langage oral allant d'un décalage plus ou moins sévère à une absence totale de langage. Un TSA est présent chez une large majorité des patients (2). D'autres troubles peuvent s'associer, en particulier une épilepsie, des troubles digestifs (reflux gastro œsophagien (RGO), troubles du transit), mais également des troubles ophtalmologique, rénal, cardiaque, endocrinien, orthopédique ou vasculaire.

Il n'existe pas de signe clinique pathognomonique du syndrome et en dépit de tableau parfois évocateur, il est difficile d'évoquer spécifiquement le diagnostic sur les seuls éléments cliniques (4).

1-2 Étiologie

Le syndrome résulte de l'haploinsuffisance du gène *SHANK3*.

SHANK3 code une protéine d'échafaudage de la région dense post synaptique des synapses glutamatergiques, joue un rôle essentiel dans la fonction synaptique (5).

Les mécanismes en cause sont le plus souvent une délétion de la région distale du bras long du chromosome 22 (22qter ou 22q13.3), ou un variant perte de fonction du gène. Plus rarement, un anneau du chromosome 22 peut être responsable du syndrome. Lorsque les chromosomes 22 en anneaux sont associés à un remaniement chromosomique plus complexe qu'une délétion terminale, ils peuvent être responsable d'un phénotype plus sévère (6). Cette anomalie sera traitée à part dans les sections suivantes.

Peu de cas de duplication génomique impliquant le gène *SHANK3* ont été rapportées dans la littérature. En outre les patients porteurs de telles variations pourraient être porteurs d'un syndrome associant des troubles du comportement, une épilepsie et une instabilité motrice (7,8). De par l'absence actuelle de consensus concernant cette anomalie chromosomique, nous ne traiterons pas des duplications 22q13.3 dans ce protocole de soin.

1.3. Diagnostic biologique

Le diagnostic repose sur l'identification de l'anomalie génétique en cause. Le test diagnostic majeur est l'analyse chromosomique par puce à ADN (ACPA ou puce à ADN). Il permet

PNDS Syndrome de Phelan-McDermid

l'identification et la caractérisation d'une délétion 22q13.3 intéressant la totalité ou une partie du gène *SHANK3*. Plus rarement, le diagnostic se fera directement par FISH à l'aide de la sonde spécifique de *SHANK3*. Si l'ACPA est non contributive, le bilan étiologique doit être complété par des techniques de séquençage de panels de gènes impliqués dans les pathologies neurodéveloppementales ou d'exome complet (*Whole Exome Sequencing*, WES) permettant l'identification de mutation ponctuelle du gène *SHANK3* (9). Le diagnostic génétique de PMS doit donner lieu à une consultation de conseil génétique.

1.4. Prise en charge et suivi

Le bilan initial est fondamental pour adapter la prise en charge du patient à ses besoins spécifiques. Il associe un examen clinique rigoureux, l'utilisation d'outils standardisés pour l'évaluation des capacités cognitives et la recherche de troubles associés.

Une demande de reconnaissance de handicap auprès de la MDPH facilite l'accès aux soins. La prise en charge des patients est toujours pluridisciplinaire tant sur le plan diagnostique que thérapeutique. Le suivi des patients est régulier, au minimum d'une consultation annuelle avec le médecin coordinateur des soins. Le rythme des autres consultations est adapté aux besoins et aux spécificités du patient.

2- 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 Phelan-McDermid 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, tous les troubles associés ou toutes les complications, ni toutes les particularités thérapeutiques et 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 de PMS. 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 de la HAS.

Ce PNDS s'appuie sur de nombreuses publications internationales originales, des revues et des études cliniques 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 scientifiques

fondées, nous avons, dans certains cas, proposé d'adopter des attitudes consensuelles reposant sur l'expérience des membres du réseau des centres de référence et de compétences mais également sur des avis d'experts. De même, le suivi et le rythme de surveillance des patients ont été établis en fonction des avis d'experts. Ainsi ce travail répond notamment aux questions suivantes :

- Quels sont les signes permettant d'évoquer le diagnostic de PMS ?
- Quels sont les diagnostics différentiels ?
- Comment confirmer le diagnostic ?
- Quelles sont les comorbidités associées et leurs éventuelles complications et comment les identifier ?
- Quelles sont les modalités de prise en charge des patients ?
- Quelles sont les modalités de surveillance des complications ?
- Quelles sont les modalités d'information des patients et leurs familles ?

3- Génétique du PMS

3.1. Tests diagnostiques

Le test diagnostique de première intention est l'**analyse chromosomique par puce à ADN** (ACPA ou puce à ADN) révélant un déséquilibre génomique en 22q13.3 intéressant le gène *SHANK3* (délétion, ou anomalie plus complexe). Le mécanisme de survenue de l'anomalie chromosomique sera précisé par le caryotype standard et la fluorescence *in situ* (FISH) complétés d'une enquête génétique familiale (caryotype et FISH chez les parents).

Plus rarement, le diagnostic se fera directement par FISH à l'aide de la sonde spécifique du gène *SHANK3* en cas d'enquête génétique familiale (antécédent de translocation familiale).

Si l'ACPA est non contributive, les explorations diagnostiques étiologiques du trouble du neurodéveloppement doivent être complétées par des techniques de **séquençage haut débit de panels de gènes impliqués dans les pathologies du neurodéveloppement ou d'exome complet (WES)** permettant l'identification de mutation ponctuelle du gène *SHANK3* (9). Plus rarement, devant un phénotype évocateur, le séquençage direct du gène *SHANK3* peut être demandé.

3.2. Anomalies génétiques dans le PMS

Le PMS est le plus souvent lié à une délétion de la partie terminale du bras long du chromosome 22, 22qter ou 22q13.3 couvrant le gène *SHANK3*. Depuis l'avènement des techniques de séquençage haut débit, les variants de structure du gène *SHANK3* sont de plus en plus rapportés. Les relations entre l'anomalie génétique elle-même et le phénotype des patients ne sont pas encore clairement établies mais plusieurs données semblent confortées par différentes études (cf infra).

3.2.1. Délétions 22q13.3

Délétion isolée : leur taille est variable (sans point de cassure récurrent) allant de quelques kilobases à plusieurs mégabases. Elles peuvent ne concerner que le gène *SHANK3*, en partie ou en totalité. Selon leur taille, le nombre de gènes impliqués dans la délétion augmente. Les délétions de grande taille sont associées à un phénotype plus sévère, portant notamment sur la présence plus

fréquente de troubles associés. En particulier les troubles sévères du langage seraient liés à la délétion d'une région située en amont de *SHANK3* (10).

Délétion associée à un segment dupliqué d'un autre chromosome. Ces remaniements surviennent dans le cadre de translocations *de novo* ou résultant d'une malségrégation d'une translocation parentale équilibrée. Le segment dupliqué peut moduler le phénotype selon les gènes impliqués.

Délétion associée à un segment dupliqué adjacent sur le chromosome 22. Cette anomalie chromosomique plus complexe peut également être corrélée à un phénotype plus sévère. Le mécanisme de survenue de cette anomalie est essentiel à déterminer puisqu'il peut orienter le conseil génétique familial.

3.2.2. Variant de séquence dans *SHANK3*

Différents types de mutations ont été rapportées dans le gène *SHANK3*. Reparties sur l'ensemble du gène, peu sont récurrentes. Les variants perte de fonction (*Loss Of Function*, LOF) sont le plus souvent délétères et pénétrants. Ainsi, les variants non-sens, entraînant un décalage du cadre de lecture et les variants d'épissage sont généralement délétères et pénétrants, et surviennent le plus souvent *de novo*. Certains variants "in-frame" en phase ou faux sens peuvent être rapportés chez des patients non ou peu atteints (3).

Le phénotype des patients présentant une mutation ponctuelle est proche de celui des patients porteurs de délétion. Toutefois la prévalence des TSA tend à être plus importante (jusqu'à 75%), alors que les troubles du langage pourraient être moins sévères. La plupart des patients porteurs de mutation ponctuelle développent un langage et 41% d'entre eux sont capables de formuler des phrases(3). Les données de séquençage à venir devraient permettre de mieux préciser les relations génotype-phénotype de ces variations.

3.2.3. Anneau du chromosome 22 (*Ring (22)*)

Cette anomalie génétique est plus rare et associe le plus souvent une délétion terminale 22q13.3 pure ou associée à un autre remaniement génomique **sur le chromosome 22**. Les anneaux du chromosome 22 s'identifient par des techniques classiques de cytogénétique visant à établir un caryotype après culture cellulaire. Dans le cas de délétion terminale identifiée en FISH ou ACPA, un caryotype ou une analyse par FISH métaphasique doit être réalisé afin d'identifier un anneau du chromosome 22 le cas échéant.

A taille de deletion égale, la symptomatologie des patients présentant un anneau du chromosome 22 est semblable à celle présentée par les patients avec délétion simple (11,12)

La structure génomique des anneaux du chromosome 22 est souvent plus complexe qu'une délétion terminale isolée. Cette complexité est identifiée par les techniques de puce à ADN résolutive et de séquençage haut débit (6). La complexité du remaniement chromosomique pourrait être associée à un phénotype plus sévère (6)

La fréquence des anneaux du chromosome 22 est mal connue car probablement sous-estimée du fait de l'utilisation de technique quantitative seule (ACPA principalement), elle pourrait être d'au moins 14 %(12).

L'attention chez ces patients doit être portée sur les signes révélateurs d'une neurofibromatose de type 2 (NF2), dont l'association là encore mal quantifiée pourrait être de 16% (13). En effet, le gène *NF2* situé en 22q12.2 est un gène suppresseur de tumeur. La tumorigénèse de la NF2 répond à la théorie du « *double hit model* » dans laquelle le premier évènement est une perte du premier allèle et le deuxième est la perte aléatoire de l'autre allèle dans les cellules monosomiques. Dans le cas des anneaux du chromosome 22, la délétion terminale n'inclut généralement pas le gène *NF2* mais l'instabilité mitotique de ces anneaux entraîne leur perte dans les cellules somatiques

PNDS Syndrome de Phelan-McDermid

suite à la réplication. Dans ces cellules monosomiques, la perte du second allèle est à l'origine d'une NF2. Il s'agit du mécanisme le plus fréquent (13).

Ainsi, les patients porteurs d'une NF2 sont exposés à l'apparition de schwannomes vestibulaires bilatéraux, responsables d'une surdité, une cataracte précoce peut aussi être observée. L'âge de début de la NF2 est variable de 18 à 24 ans (14).

En cas d'anéuploïdie du chromosome 22, la surveillance d'une potentielle NF2 inclut des examens oculaires, cutanés et neurologiques annuels entre 2 et 10 ans ainsi qu'un dépistage auditif annuel et une IRM cérébrale tous les deux ans après l'âge de dix ans (13).

3.2.4. Anomalie génétique homogène ou en mosaïque

Les anomalies génétiques décrites ci-dessus surviennent le plus souvent de façon homogène mais quelques cas de mosaïque ont été rapportés. Le phénotype des anomalies survenant en mosaïque pourrait être moins sévère (données non publiées).

3.3. Annonce du diagnostic et information du patient

L'annonce du diagnostic doit faire l'objet d'une consultation dédiée, dans un environnement préservé, en prenant suffisamment de temps, de préférence en présence des deux parents. 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 clinicien (généticien, pédopsychiatre...). Selon le contexte, une autre personne de l'équipe sera également présente à la première consultation (conseiller en génétique, obstétricien, pédiatres néonataux, etc.).

L'intervention d'un psychologue est souvent utile. Il sera au mieux présent lors de la consultation d'annonce. Il pourra assurer un suivi des parents si besoin.

3.3.1. Annonce prénatale

L'annonce est **rarement** faite **dans un cadre prénatal**, il s'agit le plus souvent d'une découverte fortuite (15) (ce fait pourrait changer avec l'avènement des puces à ADN utilisées plus largement en diagnostic prénatal). Dans ce cas, l'annonce doit être faite lors d'une consultation pluridisciplinaire (cf supra). Le contenu des informations concerne :

- L'explication de l'anomalie génétique en cause
- Les 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 (communication des coordonnées).

3.3.2. Annonce postnatale

PNDS Syndrome de Phelan-McDermid

L'annonce du diagnostic est plus souvent faite **en postnatal**. L'annonce a lieu lors d'une consultation pluridisciplinaire et comprend :

- L'explication des principales caractéristiques de la maladie
- Le type et le mode de survenue de l'anomalie génétique
- La transmission et le conseil génétique
- La planification de la prise en charge et de suivi
- Le dépistage des complications éventuelles
- Le plan social : protocole de soin pour la prise en charge et démarches auprès de la MDPH, demande de 100% pour les ALD
- L'information sur l'existence d'associations de patients est donnée à la famille en fonction de la situation et de leur demande (communication des coordonnées).

L'organisation d'une consultation quelques semaines après le diagnostic peut s'avérer très utile pour reprendre avec la famille les informations de la première consultation souvent difficiles à assimiler. Cette deuxième consultation sera l'occasion de présenter l'équipe pluridisciplinaire de suivi. L'accompagnement des parents et des soignants de proximité par l'équipe pluridisciplinaire est indispensable. Il s'agit d'un processus continu qui fera l'objet de réévaluations régulières. La mise en relation avec d'autres parents via les associations de patients peut jouer un rôle important dans cet accompagnement.

De même, 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.

3.4. Conseil génétique

Le conseil génétique se fait en consultation de génétique par un médecin généticien (clinicien ou cytogénéticien). Il dépend du mécanisme de survenue de l'anomalie génétique et peut donner lieu à un diagnostic prénatal.

3.4.1. Anomalie génétique survenue *de novo*

Quel que soit la nature de l'anomalie génétique (délétion impliquant *SHANK3*, variation délétère de *SHANK3*, anneau du chromosome 22, dérivé de translocation), s'il s'agit d'une anomalie survenue *de novo* (non retrouvée chez les parents), le **risque de récurrence est très faible** (moins de 1% des cas) et est en rapport avec une éventuelle mosaïque germinale qu'il est difficile d'identifier. Un diagnostic prénatal peut être proposé lors d'une éventuelle prochaine grossesse par biopsie de trophoblaste dès 12 semaines d'aménorrhées. Les analyses génétiques à réaliser dépendent de la nature de l'anomalie à rechercher :

*Une anomalie chromosomique pourra être recherchée par FISH interphasique ou sur apposition de villosités chorionales, dans ces cas, le délai de rendu du résultat est de quelques jours.

*En cas de mutation, une extraction d'ADN à partir du prélèvement initial est nécessaire, suivi du séquençage du gène, le délai de rendu est dans ce cas d'une dizaine de jours.

Dans tous les cas une culture cellulaire de sauvegarde du prélèvement devra être réalisée et un caryotype fœtal complet pourra être établi à titre systématique. Les analyses pourront être renouvelées après culture cellulaire le cas échéant.

3.4.2. Anomalie génétique liée à un dérivé d'anomalie chromosomique parentale équilibrée

Les analyses génétiques, caryotype et FISH, réalisées chez les parents permettent dans certains cas d'identifier une anomalie chromosomique parentale équilibrée. Il s'agit le plus souvent de translocation réciproque, moins souvent d'inversion du chromosome 22 ou d'insertion.

Dans ces cas, **le risque de récurrence est présent à chaque grossesse** du fait de la ségrégation aléatoire des chromosomes au cours de la méiose parentale. Ce risque doit être explicité par un cytogénéticien en consultation, au besoin à l'aide de schémas explicatifs.

Un diagnostic cytogénétique prénatal doit être envisagé lors d'une éventuelle grossesse ultérieure. Le caryotype fœtal sera proposé dès 12 semaines d'aménorrhées par biopsie de trophoblaste. Une analyse par FISH interphasique ou sur apposition de villosités choriales permet de rendre un premier résultat en quelques jours. Une culture cellulaire du prélèvement permettra d'établir le caryotype fœtal complet et de vérifier après culture le cas échéant.

Dans les deux cas, si pour des raisons obstétricales, la biopsie de trophoblaste ne peut être faite, une ponction de liquide amniotique sera proposée dès 16 semaines d'aménorrhées. Tout diagnostic prénatal doit être encadré par un CPDPN.

4- Diagnostic et évaluation initiale

4.1. Objectifs

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

4.2. Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

La prise en charge du patient est pluridisciplinaire et doit être **coordonnée par un médecin affilié au centre de référence des maladies rares en relation avec le pédiatre ou le médecin traitant.**

Selon les ressources locales, la prise en charge doit faire intervenir un médecin généticien, un (pédo)psychiatre et/ou un neuro(pédiatre), une équipe de rééducation pluridisciplinaire, ainsi que les médecins spécialistes adaptés aux troubles associés (*cf.* chapitre correspondant).

De façon générale, la prise en charge des patients doit être personnalisée. Elle fera l'objet d'une surveillance régulière.

4.3. Circonstances de découverte / Suspicion du diagnostic

Aucun critère de diagnostic clinique spécifique n'a été établi pour le PMS, il ne s'agit pas d'un syndrome malformatif classiquement identifié sur des critères morphologiques. Le diagnostic

PNDS Syndrome de Phelan-McDermid

repose sur les tests génétiques. Toutefois, certaines présentations cliniques peuvent faire évoquer le diagnostic ou le corroborer rétrospectivement.

L'âge de diagnostic tend à diminuer du fait de l'accès aux techniques de diagnostic génétique de plus en plus résolutif.

En période prénatale, le diagnostic de PMS a rarement été rapporté. Dans un cas (article en langue Chinoise, non accessible) un fœtus porteur d'un PMS a été identifié par puce à ADN, l'indication n'est pas précisée dans l'abstract. Le nombre de cas identifié en prénatal pourrait augmenter eu égard à l'utilisation plus large d'ACPA en prénatal dans l'exploration de signes d'appel échographiques. A ce jour, il n'existe pas de signe spécifique intra-utérin.

En période néonatale, le diagnostic pourrait être évoqué devant une hypotonie généralisée associée à des difficultés alimentaires, des troubles digestifs à type de RGO nécessitant une alimentation parentérale dans certains cas, même si sa recherche ciblée n'est pas recommandée dans ce contexte.

Dans la petite enfance et l'enfance, le diagnostic est le plus souvent posé devant une hypotonie, **un décalage des acquisitions psychomotrices et particulièrement du langage oral** (2). Une large majorité des patients **présentent un trouble du spectre autistique**. Les signes morphologiques sont non spécifiques. Ils associent de longs cils épais, un menton pointu et un nez bulbeux (4). Les mains peuvent être larges et charnues et il peut exister une clinodactylie du 5ème doigt. Les troubles associés sont variables et les plus fréquemment rapportés sont digestifs (30 %) (RGO présent quelques fois dès la période néonatale, puis troubles du transit, notamment constipation), particularités sensorielles, anomalies rénales (30%), épilepsie (25%), anomalies ophtalmologiques (20%). Dans moins de 10% des cas, une cardiopathie et des troubles endocriniens peuvent exister (les troubles associés sont détaillés ci-après).

4.4. Confirmation du diagnostic / Diagnostic différentiel

4.4.1. Tests Diagnostiques

Le diagnostic de PMS repose sur l'identification d'une anomalie génétique constitutionnelle chez le patient (cf paragraphe 3.1).

4.4.2. Diagnostics différentiels

Les diagnostics différentiels cliniques sont nombreux et incluent les syndromes associant une hypotonie, un décalage global du développement psychomoteur avec décalage important d'acquisition du langage et une composante autistique.

Le PMS peut se présenter comme un trouble du développement intellectuel, avec ou sans trouble du spectre de l'autisme, sans aucun autre élément clinique malformatif ou spécifique, une situation dont la gamme diagnostique différentielle étiologique est extrêmement large.

4.5. Évaluation initiale et recherche de troubles associés

PNDS Syndrome de Phelan-McDermid

Compte tenu de la grande hétérogénéité clinique du syndrome, de nombreuses présentations sont possibles. L'examen clinique initial réalisé par un médecin généticien, un (pédo)psychiatre et/ou un neuro(pédiatre) doit dans un premier temps détailler l'anamnèse et le contexte familial. Il doit détailler l'examen physique (morphologique, neuromoteur, ostéoarticulaire...) ainsi que la recherche d'éléments dysmorphiques. Il doit permettre d'évaluer le fonctionnement cognitif, les interactions et le langage. Des examens standardisés complémentaires permettent d'évaluer la sévérité des troubles et de mesurer leurs retentissements. L'examen doit rechercher et évaluer l'importance des troubles associés. Nous détaillerons les troubles plus spécifiques du syndrome, présents dans plus de 30% des cas décrits dans la littérature et mentionnerons les autres troubles, moins fréquemment rapportés.

4.5.1. Recherche d'éléments dysmorphiques

Parmi les caractéristiques cranio-faciales les plus courantes figurent une dolichocéphalie, des oreilles larges ou proéminentes, des cils longs, des joues charnues et un nez court ou bulbeux. De façon plus inconstante, on rapporte aussi des yeux enfoncés, une hypoplasie de l'étage moyen de la face, des sourcils épais et une ensellure nasale large (4). Le périmètre crânien est le plus souvent normal mais >10% des patients ont été décrits comme présentant une microcéphalie (définie par un périmètre crânien < 3e percentile), et >15% une macrocéphalie (6, 17).

Les mains peuvent être grandes et charnues, les ongles souvent dysplasiques dans plus de la moitié des cas (16). Une fossette sacrée est également fréquemment retrouvée.

4.5.2. Troubles du neuro développement

Déficience intellectuelle

Le trouble du développement intellectuel est constant, les patients présentant une déficience intellectuelle sévère à profonde dans environ 77% des cas (17) Il constitue un enjeu pronostic majeur tant pour le pronostic fonctionnel que pour l'adaptation de la prise en charge du patient. Un tableau classifiant la déficience intellectuelle selon sa gravité et son retentissement sur le fonctionnement de la personne est disponible via le lien suivant :

<http://www.defiscience.fr/wp-content/uploads/2016/01/DEGRES-DEFICIENCES-INTELLECTUELLES.pdf>

L'examen des capacités adaptatives doit systématiquement accompagner le test d'évaluation du fonctionnement intellectuel. L'évaluation doit se faire sur la base d'outils actualisés et scientifiquement validés afin d'éviter des diagnostics erronés ou incomplets pouvant conduire à une mauvaise orientation des personnes et, par conséquent, à un retard dans la mise en place de projets éducatifs adaptés. Ces tests objectifs d'évaluation doivent donc être systématiquement effectués par un(e) psychologue expérimenté(e) et s'adapter à l'âge et aux capacités supposées du patient.

Selon, l'expertise de l'Inserm, plusieurs instruments de qualité sont actuellement disponibles pour pratiquer l'évaluation du quotient intellectuel : échelles de Wechsler, les plus utilisées en France comme à l'étranger WPPSI IV, WISC I, WAIS IV, KABC-II, et plus récemment, la NEMI-2.

https://www.has-sante.fr/jcms/c_2835191/fr/specificites-de-l-accompagnement-des-adultes-handicapes-psychiques
<http://www.defiscience.fr/documentaires/recommandations-de-bonnes-pratiques/>

Le repérage et l'orientation du diagnostic permettra d'intervenir le plus tôt possible, de mettre en œuvre et coordonner la démarche diagnostique en vue d'une stratégie globale de soins et d'accompagnement précoces, individualisée et adaptée appelant à la coopération de différents acteurs.

Troubles moteurs

Le retard des acquisitions psychomotrices est quasi constant chez les patients atteints de PMS mais de sévérité variable. L'acquisition de la marche est décalée avec une moyenne à 22 mois (18). Dans le cadre d'une hypotonie posturo-motrice déjà décrite, la marche est par ailleurs souvent instable avec un faible tonus musculaire ce qui peut engendrer des troubles de l'équilibre secondaires et peu spécifiques.

Des troubles de la motricité globale et de la motricité fine sont également rapportés. Allant d'un simple retard à un trouble d'acquisition de la coordination (TAC).

Plus tard, chez l'enfant, le TAC se manifeste par un décalage des acquisitions motrices dans la vie de tous les jours avec maladresse, lenteur, difficultés d'apprentissage moteur (contrôle postural et équilibre altérés, difficultés visuo-motrices, dextérité manuelle défaillante, ...) et à l'école (difficultés pour le graphisme, la géométrie, l'éducation physique, ...).

Bilan minimum d'évaluation :

- Évaluation des étapes du développement et des paramètres d'acquisitions psychomotrices : indispensable à l'aide d'outils standardisés.
- Bilan de psychomotricité : évaluation des compétences motrices au cours d'une démarche diagnostique coordonnée par le médecin où seront envisagés les diagnostics différentiels et les prises en charge spécifiques.
- Bilan en ergothérapie : évaluer les difficultés de l'enfant et adapter la prise en charge par plusieurs séances le cas échéant.

L'ensemble du bilan doit être consigné dans le dossier de suivi car cela participe à l'évaluation de la sévérité du syndrome et aux enjeux de rééducation.

Trouble de l'acquisition du langage

Les troubles du langage dans le PMS sont constants, il existe un spectre d'expression et de sévérité allant d'un retard de l'acquisition à une absence totale de langage. La sévérité des troubles pourrait être liée à la taille de la délétion 22q13 (10,20). Chez les patients porteurs de mutations du gène *SHANK3*, l'atteinte du langage pourrait être moins sévère (3).

Ces atteintes peuvent toucher tous les domaines :

- L'articulation (les sons isolément) et la phonologie (l'assemblage des sons)
- Le lexique (le vocabulaire)
- La syntaxe (la grammaire)
- La pragmatique (le sens général du discours, l'usage social, la communication).

Son exploration comporte deux versants :

- Réceptif (compréhension)
- Expressif (production).

PNDS Syndrome de Phelan-McDermid

Un bilan orthophonique approfondi est indispensable afin de déterminer le niveau de sévérité de l'atteinte et orienter les rééducations adaptées. Réalisé en parallèle de l'évaluation intellectuelle, il permet de savoir si le déficit du langage en particulier oral excède ou non celui attendu pour l'efficacité intellectuelle. Il permet d'apprécier les axes de rééducation/remédiation et d'outillage alternatif pertinent. Il comprend un examen des différentes dimensions au moyen des tests standardisés disponibles et adaptés à l'âge et au fonctionnement intellectuel :

- Langage réceptif et expressif
- Communication verbale (articulation, phonologie, lexicale, morphosyntaxe) et pragmatique (usage social du langage tel que demander, raconter, discuter, expliquer, convaincre, etc.)
- Communication non verbale (mimiques, regard, prosodie, postures, gestes, symboles).

Trouble du spectre autistique (TSA)

Dans le DSM-5 (<http://www.dsm5.org>), révision proposée par l'APA en 2013, les TSA sont définis selon deux domaines :

- Déficiences persistantes dans la communication sociale et l'interaction sociale
- Aspects restreints et répétitifs des comportements, des intérêts ou des activités pouvant inclure en particulier : une hyper ou hypo réactivité aux stimuli sensoriels ou un intérêt inhabituel pour les aspects sensoriels de l'environnement.

La notion de spectre rend compte de la diversité des formes cliniques, de la diversité des personnes atteintes et de la gradation des signes. Tous les domaines peuvent être atteints avec une hétérogénéité d'expression selon les personnes et selon les étapes du développement.

Selon les recommandations de la HAS, le diagnostic de TSA relève d'une démarche médicale. Il ne peut se réduire au seul résultat d'une échelle diagnostique. La démarche comporte l'anamnèse appuyée par les observations parentales et l'observation clinique de l'enfant (directe et indirecte). Elle peut être structurée au moyen d'outils standardisés que la plupart des professionnels spécifiquement formés aux troubles du neurodéveloppement peuvent faire passer : l'anamnèse au moyen de l'ADI, et des observations cliniques au moyen de l'ADOS, la CARS, l'ECA-R ou la SRS. Il sera indispensable d'y associer une mesure du niveau de langage, du fonctionnement intellectuel et des processus sensoriels à l'aide d'outil adaptés.

Les liens ci-dessous apportent de nombreuses ressources documentaires :

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-02/trouble_du_spectre_de_lautisme_de_lenfant_et_ladolescent_-_argumentaire.pdf

https://www.has-sante.fr/jcms/c_468812/fr/trouble-du-spectre-de-l-autisme-signes-d-alerte-reperage-diagnostic-et-evaluation-chez-l-enfant-et-l-adolescent

Les troubles du spectre autistique concernent 50 à 90 % des patients PMS, le taux varie d'une étude à l'autre selon les critères diagnostiques retenus (3).

Dans une étude menée par Denayer et coll., sur sept personnes (3 enfants, 4 adultes) présentant un PMS, tous les participants présentaient des caractéristiques de TSA et l'un des enfants a été

PNDS Syndrome de Phelan-McDermid

diagnostiqué comme ayant un TDAH (21). Les symptômes des TSA ont également été décrits dans une autre étude portant sur 40 enfants et adolescents atteints du syndrome (22). Ces symptômes de TSA comprenaient en accord avec le DSM-5 (<http://www.dsm5.org>, révision proposée par l'APA en 2013), des atteintes selon deux domaines :

- Déficiences persistantes dans la communication sociale et l'interaction sociale
- Aspects restreints et répétitifs des comportements, des intérêts ou des activités pouvant inclure en particulier : une hyper ou hypo réactivité aux stimuli sensoriels ou un intérêt inhabituel pour les aspects sensoriels de l'environnement.

Les troubles socio-communicatifs étaient présents chez 90 % (36/40) des participants à cette étude, tandis que les comportements restrictifs et répétitifs étaient présents chez 55 % (22/40) (22).

Le phénotype pourrait sensiblement différer chez les porteurs de délétions versus les porteurs de variants de séquence de *SHANK3* (3).

Concernant les personnes avec autisme, Serret et coll., rapportent deux personnes ayant reçu un diagnostic de trouble du spectre autistique pendant leur enfance et qui présentaient une régression, des caractéristiques de catatonie et des problèmes de comportement perturbateur après un événement stressant pendant l'adolescence (23).

4.5.3. Atteintes sensorielles

Près de 80% des patients atteints de PMS présentent des troubles sensoriels, qui peuvent concerner l'audition, la vision, le toucher ou la sensibilité à la douleur (en particulier une hyposensibilité).

Ces **particularités sensorielles** sont parfois difficiles à déterminer et évaluer compte tenu du niveau intellectuel des enfants et des capacités langagières.

Hyposensibilité à la douleur

La prévalence de l'hyposensibilité à la douleur varie de 42 à 77 % selon les études (16);(4), ce taux pourrait augmenter avec l'âge des patients (24). Comparant des enfants porteurs de PMS à des enfants porteurs de TSA idiopathique, une étude démontre la présence d'une hypersensibilité à la douleur équivalente dans les deux groupes alors que des dysfonctions sensorielles seraient moins fréquentes dans le groupe de patients avec PMS (25).

Un examen clinique à la recherche de ce trouble sensoriel est important pour prévenir d'éventuels traumatismes (coupures, fractures) ou des affections médicales habituellement douloureuses et nécessitant un traitement ou une prise en charge urgente, les douleurs n'étant ni ressenties ni exprimées par le patient. Toutefois, une douleur, bien que moins bien ressentie chez les patients peut être à l'origine d'un trouble aigu du comportement. Les familles et accompagnants de personnes atteintes doivent être sensibilisés à ce trouble. Un changement brutal de comportement fera rechercher une affection douloureuse, un traumatisme ou un autre événement intercurrent. Compte tenu des conséquences, une hyposensibilité importante à la douleur doit être notée dans le dossier de l'enfant voire rapportée sur le carnet de santé.

Autres atteintes sensorielles

Les patients PMS peuvent également présenter des troubles de la régulation thermique (68 %), une diminution de la transpiration (60 %) et hypersensibilité aux stimuli tactiles (46 %) (24), auditifs ou visuels. Au maximum, l'hypersensibilité à divers stimuli peut être à l'origine de troubles du comportement aigus ou d'anxiété. Par ailleurs, il peut exister des recherches de stimuli oraux par exemple (léchage d'objets ou mâchonnement de papier), olfactifs (sentir des choses ou des personnes) ou proprioceptifs (se déplacer sur les fesses ou les genoux), ces comportements semblent diminuer avec l'âge (26,27).

4.5.4. Troubles neuro-psychiatriques

Une étude récente (28) chez 38 personnes suivies en psychiatrie retrouve que l'apparition des troubles psychiatriques se ferait de façon précoce dans l'enfance avec un second pic au passage à l'âge adulte. Les troubles rapportés dans cette étude, répondent aux critères d'un épisode maniaque, d'un épisode dépressif ou d'épisode psychotique bref. Des symptômes du registre du trouble anxieux accompagnent les épisodes thymiques chez la majorité de ces patients.

De façon générale, les études semblent rapporter des troubles psychiatriques en particulier des troubles de l'humeur, et troubles du spectre schizophrénique (29) plus fréquemment qu'en population générale. Toutefois, les données longitudinales de ce domaine chez les patients PMS sont encore peu nombreuses.

Il convient de proposer une surveillance régulière par un psychiatre, pour dépister l'apparition de ces troubles psychiatriques fréquemment associés dans l'enfance, à l'âge adulte et aux phases de transition d'un âge à l'autre.

Catatonie

Des symptômes correspondant à un diagnostic de catatonie ont été rapportés, le plus souvent dans un contexte de trouble psychiatrique, en particulier de trouble bipolaire (21).

Les symptômes rapportés dans ces descriptions, étaient très variables, mais les symptômes moteurs semblaient être communs, avec des postures stéréotypées, (attitude en flexion des membres, posture voûtée, instabilité, bradykinésie, tremblement au repos des membres supérieurs et mouvements stéréotypés). Certains rapportent une spasticité légère ou une paraparésie spastique intermittente et des comportements négativistes. Un mutisme a également été rapporté : patients qui ont cessé de parler, de bouger, de s'engager dans leurs activités préférées, ou refusant de manger, refusant de répondre et semblant apathique.

Régression

Un épisode de régression d'acquisition, limité dans le temps mais possiblement aux conséquences durables, a été rapporté par un certain nombre de parents de personnes atteintes de PMS. La perte de la parole est la plus fréquemment signalée, mais la perte des capacités motrices, de communication, d'interactions sociales, et de la marche ont également été décrits, et ce à un âge

PNDS Syndrome de Phelan-McDermid

variable au-delà des 3 premières années de vie. Dans une étude portant sur 42 personnes, âgées de 4 à 48 ans, (30) les chercheurs ont constaté que les parents ont décrits une régression chez 43 % des personnes, avec une apparition vers l'âge de six ans soit plus tardivement que dans les régressions fréquemment rapportés dans le TSA ou le syndrome de Rett. Ces épisodes semblent avoir un impact non seulement sur les compétences langagières mais plus encore sur les capacités motrices et l'autonomie (26,30). Certaines familles ont également rapporté des épisodes de régression plus tardifs en période pré-pubertaire ou au passage à l'âge adulte (19). L'aggravation du tableau neurologique chez les patients adolescents ou adultes pourrait ne pas avoir le même support physiopathologique et correspondre à une altération corticale (26).

De façon récente, il a été rapporté qu'une régression précoce pouvait être expliquée par une mutation du gène *ARSA* sur l'allèle controlatéral (31,32).

4.5.5. Troubles du sommeil

Les troubles du sommeil sont très fréquents pouvant atteindre jusqu'à 90% des patients selon les personnes aidantes. Toutefois, peu de patients disposent de tests d'évaluation objectifs de troubles du sommeil et la nature même des troubles du sommeil n'est pas précise. Dans une étude basée sur des questionnaires remplis par les aidants ou les parents concernant 201 personnes atteintes, les troubles du sommeil correspondent principalement à des troubles à l'endormissement, des parasomnies ou une somnolence diurne (33). Ces troubles contribuent aux difficultés de prise en charge des patients par les familles. Ils peuvent également entraîner une perturbation du sommeil des personnes aidantes ou des parents. Il convient d'objectiver ces troubles au moyen d'outils tels qu'un agenda du sommeil ou des questionnaires standardisés tels que des questionnaires des habitudes de sommeil.

Une fois correctement diagnostiqués, de nombreux troubles du sommeil peuvent être améliorés par une prise en charge comportementale adaptée, des règles hygiéno-diététique voire un traitement médicamenteux en cas d'échec des stratégies non médicamenteuses (33).

4.5.6. Atteinte digestive

Les troubles gastro-intestinaux sont fréquemment rapportés dans le PMS, ils sont hétérogènes et de sévérité variable.

Reflux Gastro Œsophagien

Un **reflux gastro-œsophagien** (RGO) est observé chez 25-59% des patients et des vomissements chez environ 29% des individus, qui peuvent prendre un caractère cyclique. Aucune étude thérapeutique du RGO n'est disponible au cours du PMS. Par analogie, la prise en charge pourra suivre les recommandations préconisées pour les patients autistes ou polyhandicapés. Une pH-métrie peut aider à diagnostiquer un RGO en l'absence de régurgitations extériorisées. L'endoscopie digestive haute permet d'éliminer une lésion d'oesophagite chez un patient qui semble douloureux.

Constipation

La constipation et l'encoprésie non rétentionnelle sont également rapportés dans 40 à 65% des cas (4). L'étiopathogénie de ces troubles est mal connue. Un modèle animal suggère un ralentissement du péristaltisme intestinal en cas de délétion de *SHANK3*. Par ailleurs, *Shank3* pourrait réguler l'expression de *ZO1* et intervenir dans le contrôle de la perméabilité intestinale et altérer les capacités d'absorption. *Shank3* interagit également avec le métabolisme du zinc à plusieurs étapes. *Shank3* semble réguler certains transporteurs entérocytaires du zinc, *ZAP2* préférentiellement, majorant ainsi le risque de carence en zinc chez les patients porteurs d'un PMS. Dans les neurones, *Shank3* participe au développement et maturation de la synapse après avoir polymérisé de façon dépendante du zinc. Toute carence en zinc ou en *Shank3* altère la formation des domaines post-synaptiques, ce qui pourrait participer aux symptômes neurologiques et digestifs observés au cours du PMS. Les 2 systèmes semblent liés avec une intensité exacerbée des symptômes digestifs chez les patients porteurs de retard psychomoteur plus marqué, et d'une délétion génique plus grande. Des traitements de supplémentation en zinc sont en cours d'étude à la recherche d'un impact favorable sur les symptômes neurologiques.

La constipation souvent opiniâtre et résistante aux traitements conventionnels est souvent rapportée comme invalidante et s'accompagnant de douleurs abdominales sévères. Les traitements habituels de la constipation peuvent être proposés, laxatifs prolongés et éducation sphinctérienne. L'entraînement à l'exonération fonctionne tardivement aux environs de l'âge de 5 ans et doivent souvent être conservés toute la vie.

Attention, une constipation peut être exacerbée par des prises médicamenteuses notamment certains anti épileptiques, anti cholinergiques et opiacés; par l'immobilisme ou encore une hypothyroïdie qu'il convient de rechercher.

Les prévalences du RGO et de la constipation semblent rester stables au cours de la vie.

Troubles de l'alimentation

Les troubles de l'alimentation sont fréquents (76%) et relèvent de symptômes neurologiques, (hypotonie, déglutition) et comportementaux. Ils peuvent être présents dès la naissance.(17)

La sévérité des troubles digestifs du PMS peut justifier des explorations permettant d'objectiver des complications (fibroscopie OGD en cas de RGO sévère) ou d'écarter des diagnostics différentiels (transit) en fonction de l'âge et de l'évolution.

Vomissements

Il a également été rapporté des épisodes de vomissements et de nausées fréquents (vomissements cycliques).

Atteinte hépatique

Les atteintes hépatiques sont rarement rapportées chez les patients. Toutefois, deux patients ont été rapportés avec une hépatite aiguë (34,35) dont l'une a nécessité une transplantation hépatique urgente(35). Dans les deux cas, un processus auto immun était vraisemblablement en cause.

Par ailleurs, deux autres patients présentant une dysfonction hépatique peu spécifique ont été rapportés, les auteurs suggèrent le possible impact d'un polymorphisme dans le gène *PNPLA3* (36)

4.5.7. Atteinte neurologique

Epilepsie

L'épilepsie au cours du PMS est peu documentée. Elle est rapportée chez 17 à 70 % des personnes atteintes de PMS, ce pourcentage semblant augmenter avec l'âge (37–39), pour une moyenne autour d'un enfant sur 3 ayant eu au moins une crise épileptique (6, 17). Il existe donc un excès d'épilepsie au cours du syndrome. L'âge de début des crises est très variable, allant de quelques mois à l'âge adulte. La sémiologie des crises est très hétérogène et inclue une rupture de contact, des crises d'absence atypique (les plus fréquentes), des crises focales ou tonico-cloniques. Des syndromes épileptiques graves ont été occasionnellement rapportés sans que cela soit fréquent (par exemple syndrome de Lennox Gastaut, Isikawa 2015). De même, la résistance au traitement semble rare mais a pu être observée.

Le risque de développer une épilepsie pourrait être corrélé à la taille de la délétion (10,30) ou à la transmission parentale (17) sans préjuger de sa sévérité.

Un **EEG inter-critique** avec sommeil doit être proposé en cas de crise typique, d'épisodes critiques nouveaux ou mal caractérisés dont l'analyse sémiologique clinique ne permet pas d'affirmer le caractère non épileptique (stéréotypie, autostimulation...), de régression ou rupture comportementale inexpliquée. Des altérations de l'EEG peuvent s'observer en cas d'épilepsie mais également en dehors de toute épilepsie (17, 19), mais il n'existe pas de tracé de fond pathognomonique. Il n'y a pas lieu de proposer un EEG à titre systématique après diagnostic étiologique de PMS.

Anomalies morphologiques cérébrales

En dehors de l'excès d'anomalie de croissance cérébral déjà signalé, des anomalies cérébrales ont été observées chez 32 à 70% des patients ayant bénéficiés d'une IRM. Les signes observés sont mineurs ou non spécifiques : anomalie de myélinisation (décalage de myélinisation, hypersignaux T2 persistants), hypoplasie relative de lobes frontaux ou du vermis, anomalies du corps calleux (hypoplasie, dysmorphie avec amincissement), ventriculomégalie ou atrophie (6). Les kystes arachnoïdiens sont décrits chez environ 15% des personnes atteintes du syndrome de Phelan-McDermid, alors qu'ils seraient présents chez environ 1% de la population générale, mais sans conséquence fonctionnelle hors exception. Toutefois, il n'existe pas de signes spécifiques du PMS.

L'**IRM cérébrale** est souvent proposée à titre systématique avant le diagnostic étiologique compte tenu de la présentation clinique et de la trajectoire développementale (décalage d'acquisition motrice importante...). Après le diagnostic étiologique de PMS, son intérêt doit être mis en balance avec les modalités de réalisation (sédation, anesthésie) compte tenu d'un faible bénéfice en l'absence d'épilepsie, de signe neurologique focal, d'anneau du 22 pouvant faire craindre une NF2

associée, ou d'anomalie anormalement sévère ou progressive du périmètre crânien (microcéphalie ou macrocéphalie sévère).

4.5.8. Atteintes rénales

Les anomalies rénales ont été rapportées dans 30 à 40 % des cas et sont de nature variable (4,20) : agénésie rénale, hydronéphrose, reflux vésico-urétéral, pyélectasie, infections fréquentes des voies urinaires, rétention aiguë d'urine, malformations structurelles moins fréquentes de type rein en fer à cheval, reins polykystiques ou dysplasiques.

L'identification d'anomalies rénales nécessite un suivi par un néphrologue.

Une échographie rénale et vésicale est à proposer à 8 jours de vie si le diagnostic a été posé en période prénatale ou néonatale (à noter, ces malformations peuvent être vues en échographie prénatale chez 1 à 4 % des fœtus mais ne sont pas spécifiques du PMS). Puis à 1 mois et 6 mois afin de dépister une évolution vers une hydronéphrose. Le suivi sera ensuite annuel. Les autres examens complémentaires (cystographies et scintigraphie) sont demandés selon les cas par le néphrologue.

4.5.9. Autres troubles moins fréquemment associés au PMS

Atteinte visuelle

Des anomalies de la fonction visuelle sont décrites chez près de 20% des patients. Il s'agit essentiellement d'anomalies de la réfraction (myopie, astigmatisme, hypermétropie) et de pathologies strabiques, avec une fréquence supérieure à la population générale.

D'autres anomalies centrales de la fonction visuelle ont été rapportées chez 5 à 6% des patients, moins bien caractérisées car associant des troubles complexes : utilisation extensive de la vision périphérique par rapport à la vision centrale, avec difficultés de fixation, difficulté à percevoir des images complexes, anomalies de la perception de la profondeur ou du relief (associées ou non au strabisme), propension à se détourner des objets avant de les saisir...

Enfin, il peut exister une hypoplasie du nerf optique et/ou des anomalies des voies visuelles. La malvoyance est possible (vision <3/10), voire la cécité « légale » (vision <1/20).

Atteinte auditive

Les particularités de la sphère auditive ont été décrites allant de l'hypo à hypersensibilité aux stimuli auditifs ou une réponse retardée aux signaux verbaux. Les patients peuvent présenter une difficulté à discerner les mots prononcés du bruit de fond.

Ces deux facteurs, ainsi que la survenue fréquente d'infections ORL et l'existence d'otites séreuses dans un contexte de dysfonction tubaire pourraient contribuer aux troubles auditifs rapportés.

Atteinte cardiaque

PNDS Syndrome de Phelan-McDermid

L'incidence des malformations cardiaques congénitales varie de 3% à 25% (4,27,40) selon les études. Il n'existe pas un type de cardiopathie spécifique du PMS et diverses malformations ont été rapportées (régurgitation aortique, canal artériel persistant, anomalies du retour veineux, shunt inter auriculaire, insuffisance tricuspide). Elle est probablement rare.

Anomalies squelettiques

Des anomalies squelettiques, en particulier **des scolioses** sont rapportées chez 20% des individus (4).

Troubles endocriniens

- *Croissance*

Les troubles de la croissance ne sont pas spécifiques dans le PMS et 80 % des patients ne présentent pas de trouble de croissance. Dans une cohorte d'environ 50 patients, une avance staturale a été observée dans environ 11 % des patients, le retard statural concerne la même proportion de patients. Il est nécessaire de surveiller les courbes de croissance (taille, poids, indice de masse corporelle, périmètre crânien) (4,41).

- *Hypothyroïdie*

Elle survient chez 3% à 6% des personnes atteintes (4). Responsable de variations dans les troubles du comportement, une dysrégulation thyroïdienne doit être recherchée lors du bilan initial et devant une aggravation des troubles du comportement, un ralentissement de la vitesse de croissance, un retard pubertaire, une fatigue anormale ou une prise de poids inappropriée.

- *Puberté*

Une puberté précoce a été rapportée dans 12% des cas dans une étude (41). Une attention particulière au développement précoce des signes pubertaires (développement des seins avant l'âge de 8 ans chez la fille et augmentation du volume testiculaire avant l'âge de 9 ans chez le garçon), est nécessaire afin de les prendre en charge de manière appropriée.

Par ailleurs, des modifications hormonales qui s'accompagnent d'une étape de maturation cérébrale intense liée à la puberté peuvent provoquer des troubles du comportement nécessitant une prise en charge adaptée.

Anomalies dentaires

Les problèmes dentaires sont rapportés chez environ 19% des patients (4). Les anomalies les plus fréquemment décrites sont la malocclusion et l'entassement. Un faible tonus musculaire, une mastication incessante, un grincement des dents et une protrusion de la langue peuvent contribuer à la malocclusion. La malocclusion (associées aux difficultés pratique oro-buccales) peut engendrer bavage et des troubles de déglutition pouvant parfois majorer les particularités langagières. Les stéréotypies à type de mâchonnement peuvent contribuer à la détérioration de

l'état buccodentaire. Les anomalies dentaires doivent être recherchées et traitées de façon précoce (42).

Lymphœdème

Un lymphœdème est rapporté dans environ 25% des cas et une cellulite récurrente a été observée chez 10% des individus, devenant généralement problématiques à l'adolescence et à l'âge adulte (4). Comparé à d'autres anomalies chromosomiques, il apparaît que la fréquence du lymphœdème est plus importante chez les patients PMS.

L'un des mécanismes évoqués serait une malformation du système lymphatique vasculaire, toutefois, le mécanisme exact qui sous-tend le lymphœdème dans le syndrome 22q13 est encore inconnu. Il n'existe pas de traitement spécifique du lymphœdème dans le PMS.

4.6. Evolution du syndrome

4.6.1. Transition vers l'adolescence et l'âge adulte

Il conviendra d'assurer un suivi spécialisé et rapproché au moment de la transition à l'adolescence et à l'âge adulte, période pendant laquelle les troubles peuvent s'aggraver (26,30,43).

La faible prévalence connue des personnes âgées atteintes du PMS ne permet pas de recenser des données longitudinales suffisantes pour déterminer l'espérance de vie, ni anticiper les complications à l'âge adulte.

Des crises convulsives tardives, une perte de poids inexplicquée et une perte de la motricité peuvent survenir chez les personnes âgées et nuire à la qualité de la vie (26).

4.6.2. Facteurs pronostics

Anomalie génétique

- *Nature et taille de l'anomalie génétique*

Bien qu'associé à une très grande variabilité phénotypique y compris chez des patients présentant une même anomalie génétique, la nature et la taille de l'anomalie génétique à l'origine du syndrome sont des éléments pronostics (cf paragraphe 3.2).

- *Anomalie génétique homogène ou en mosaïque*

Là encore peu de cas de mosaïque sont rapportés (15). De façon empirique, le phénotype des délétions en mosaïque pourrait être moins sévère que celui associé aux délétions homogènes. Des mutations en mosaïques n'ont à ce jour pas été identifiées.

- *Fond génétique*

Quelle que soit la nature du remaniement impliquant *SHANK3*, la présence d'autres variants génomiques localisés ailleurs dans le génome (sur une autre région du chromosome 22 ou sur d'autres chromosomes) peut moduler la sévérité du phénotype voire causer une deuxième pathologie additionnelle.

PNDS Syndrome de Phelan-McDermid

Pour exemple, deux cas récemment publiés font état d'une mutation du gène *ARSA* sur l'allèle controlatéral à l'origine du développement d'une leucodystrophie métachromatique responsable d'une régression précoce (31,32).

Troubles associés

La nature et la sévérité des troubles associés peuvent grever le pronostic du patient à l'échelle individuelle.

5- Prise en charge thérapeutique

5.1. Recherche de contre-indications au traitement

Le PMS ne constitue pas en soi une contre-indication particulière aux traitements médicamenteux qu'il conviendra d'adapter à chaque patient.

5.2. Objectifs

- Assurer et coordonner une prise la charge précoce et spécialisée, médicale et paramédicale
- Dépister et prendre en charge les complications médicales de la maladie
- Dépister et prendre en charge les comorbidités associées
- 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.

5.3. Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Professions médicales	Rôle dans la prise en charge
Pédiatre et/ou Médecin généraliste	Surveillance du développement et dépistage des troubles des apprentissages. Dépistage et prise en charge des atteintes d'organes.
Psychiatre ou pédopsychiatre	Coordination, dépistage, diagnostic et surveillance des troubles psychiatriques et neurodéveloppementaux, bilan de synthèse et définition du PPI et du PPS.
Psychologue	Évaluation du fonctionnement. Prise en charge psycho-éducative, guidance et soutien parental.
Orthophoniste	Diagnostic et prise en charge des troubles et retard du langage, des troubles de la communication, des troubles de l'oralité.
Psychomotricien	Diagnostic et prise en charge des troubles de la coordination et des particularités psychomotrices.
Kinesithérapeute	Prise en charge de l'hypotonie, des déformations articulaires le cas échéant. Travail de la musculature des membres.
Gastro-entérologue	Dépistage, diagnostic et surveillance des troubles gastro-entérologiques (troubles intestinaux, RGO, diarrhée, constipation).
Neurologue	Diagnostic, surveillance et traitement des complications neurologiques.
ORL	Dépistage, diagnostic, surveillance des troubles ORL (infections, otites séreuses, audition).
Ophthalmologue	Dépistage, diagnostic, traitement des troubles ophtalmologiques.
Néphrologue	Dépistage et surveillance des anomalies vasculaires à retentissement rénal, des malformations rénales
Endocrinologue	Dépistage, diagnostic et surveillance des troubles de croissance et/ou de la puberté, des troubles thyroïdiens.
Orthopédiste	Dépistage, diagnostic, surveillance des anomalies squelettiques.
Cardiologue	Dépistage, diagnostic et surveillance des troubles cardiologiques.
Dentiste	Dépistage, diagnostic et surveillance des anomalies dentaires.

5.4. Prise en charge thérapeutique

Il n'existe pas de traitement curatif à ce jour.

Les traitements sont symptomatiques et adaptés au patient, en outre, tous les patients ne répondent pas de la même façon au traitement et quelques-uns présentent des résistances inhabituelles à certaines molécules.

Les troubles associés doivent être traités de façon habituelle.

5.4.1. Prise en charge sociale

Afin de faciliter la prise en charge des patients, le médecin coordonnateur s'assurera d'une déclaration auprès de la MDPH (Maison Départementale des Personnes Handicapées) afin de faciliter l'accès aux droits et aux prestations destinées aux personnes en situation de handicap.

5.4.3. Prise en charge des troubles du neurodéveloppement

Selon l'expertise de l'Inserm, la coordination des soins a pour finalité d'organiser la complémentarité et la continuité des prises en charge et des accompagnements, notamment entre les trois secteurs d'activité suivants :

- Le secteur sanitaire, qui recouvre la médecine de ville et les établissements de santé essentiellement hospitaliers
- Le secteur social, qui concerne les actions visant l'insertion sociale et professionnelle des personnes
- Le secteur médico-social, qui regroupe les services apportant de l'aide et des soins aux personnes vivant à domicile et les établissements (avec ou sans hébergements) accueillant des personnes en situation de handicap.

Le repérage des différentes dimensions diagnostiques permettra d'intervenir le plus tôt possible, par domaine fonctionnel, de mettre en œuvre une stratégie globale de soins et d'accompagnement et d'ajuster les interventions dans le cadre d'un projet personnalisé c'est à dire dans le respect et l'accord de la singularité de la personne et de son entourage.

Dans tous les cas, les prises en charges rééducatives doivent être coordonnées, précoces (c'est à dire dès l'apparition des symptômes et/ou d'un nouveau trouble associé), intensives et pluridisciplinaires (appelant à la coopération de différents acteurs). Elles seront évaluées au moins une fois par an par le médecin coordonnateur et adaptées à l'évolution du patient et de ses besoins.

Les enjeux de cette prise en charge personnalisée sont:

- Favoriser l'éducation inclusive, l'insertion, l'aide à la socialisation (groupes)
- Éviter l'institutionnalisation
- Limiter le recours aux traitements médicamenteux
- Accompagner les familles (aide à la compréhension du fonctionnement du patient).

Pour les TSA et/ ou la DI la prise en charge n'est pas spécifique du PMS. Des guides de bonnes pratiques sont disponibles sur le site de la HAS et sur le site Autisme Info Service via les liens suivants :

PNDS Syndrome de Phelan-McDermid

- https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-03/coordination_synthese_et_outils.pdf
- https://comprendrelautisme.com/wp-content/uploads/2017/07/autisme_2012-enf-et-ado.pdf
- https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-03/synthese_autisme_ted_enfant_adolescent_interventions.pdf
- <https://www.autismeinfoservice.fr/informer/aides-droits/prises-charge>

Cette prise en charge vise à renforcer le développement dans différents domaines fonctionnels et comprend :

- Une rééducation orthophonique intensive avec utilisation des outils de communication augmentée adaptée (<https://www.clepsy.fr/comment-et-pourquoi-utiliser-un-outil-de-communication-alternative-et-augmentee-pecs-makaton/>)
- Une prise en charge psycho-éducative pour la gestion des comportements, la socialisation, l'aide à inclusion scolaire et sociale, le renforcement de l'autonomie, les apprentissages et les compétences adaptatives
- Une guidance parentale
- Une prise en charge en psychomotricité pour les troubles sensoriels, moteurs, etc.
- Une rééducation en ergothérapie pour l'adaptation de l'environnement (structuration spatio-temporelle, environnement sonore et lumineux, etc.), une anticipation des situations entraînant habituellement un comportement-problème.

Lors de l'évaluation d'un comportement difficile (trouble du comportement de type auto/hétéro-agressivité), il est indispensable d'effectuer une analyse fonctionnelle incluant l'identification et l'évaluation de tout facteur susceptible de déclencher ou de maintenir le comportement, par exemple - les troubles physiques (dentaires, digestifs, etc.) - l'environnement social (y compris les relations avec les membres de la famille, les partenaires, les soignants et les amis) - l'environnement physique (y compris les facteurs sensoriels) - les troubles mentaux co-existants (y compris la dépression, les troubles anxieux et la psychose) - les problèmes de communication - les changements de routine ou de circonstances personnelles.

La prise en charge de ces comportements doit être étiologique (soigner une constipation, une carie...) puis comportementale à l'aide de méthode psycho-éducative adaptée (ABA, utilisation d'outil de communication alternative augmentée..). Un traitement médicamenteux ne sera proposé qu'en cas d'échec des stratégies non médicamenteuses. L'introduction de traitement médicamenteux devra se faire après un bilan pre-therapeutique cherchant des contre-indications et suivra les recommandations en vigueur en fonction de l'âge. Le traitement est symptomatique temporaire et doit être réévalué régulièrement tant sur l'efficacité que sur l'apparition d'éventuels effets secondaires indésirables ; il ne remplace en aucun les prises en charge non médicamenteuses.

Les traitements médicamenteux

Il n'existe actuellement aucun traitement médicamenteux spécifique du PMS, des TSA ou de la DI. Les psychotropes doivent être prescrits de manière exceptionnelle et de manière temporaire. En cas d'inefficacité ou d'intolérance, ils doivent être interrompus. Une évaluation régulière sera faite pour définir les bénéfices/risques liés au traitement. La prescription de psychotropes de type neuroleptique nécessite une évaluation préalable, à la recherche de contre-indication.

5.4.4. Traitement des troubles digestifs

Le traitement des troubles digestifs n'est pas spécifique au syndrome et ne diffère pas des prises en charge qui pourraient être proposées indépendamment de ce dernier.

Pour le RGO : il s'agit d'un traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien (inhibiteurs de pompe à protons) associé aux mesures hygiéno-diététiques, selon les pratiques standard.

En période néonatale, une nutrition entérale peut s'avérer nécessaire, l'indication n'est pas spécifique au PMS. Elle est indiquée en cas d'incapacité à maintenir un état trophique suffisant par une alimentation orale exclusive, en raison de trouble de l'oralité menant au décrochage de la courbe pondérale, voire à une stagnation ou encore en cas de prise alimentaire anormalement longue (>3h/jours).

5.4.5. Traitement de l'épilepsie

Le traitement et la prise en charge de l'épilepsie n'est pas spécifique au syndrome.

Dans tous les cas, il conviendra d'effectuer une consultation avec un neuro-pédiatre dans la petite enfance. La présence du syndrome ne contre-indique pas en soit la prise en charge médicamenteuse d'une épilepsie

Les données sont très peu nombreuses concernant la thérapeutique antiépileptique chez les patients épileptiques porteurs d'un PMS et il n'y a pas à l'heure actuelle d'argument pour penser qu'il faille privilégier tel ou tel antiépileptique chez ces patients, tant pour des questions d'efficacité que de tolérance. En conséquence le traitement antiépileptique doit rester guidé par les recommandations générales basées sur le type de syndrome épileptique ou de crise, ainsi que plus accessoirement sur la tolérance avérée ou suspectée des différentes molécules en présence de certains troubles du neurodéveloppement (19). A ce titre, compte tenu de l'intrication des troubles chez certains patients avec PMS, il est recommandable de prendre un avis expert en épileptologie lorsque le contrôle des crises n'est pas obtenu en monothérapie ou bithérapie usuelle à dose habituelle et que l'on se dirige vers des associations plus lourdes ou plus complexes. C'est aussi valable pour les états de mal épileptique éventuels.

5.4.6. Traitement des troubles ophtalmologiques

Port de lunettes pour les anomalies réfractives, prévention et traitement de l'amblyopie, traitement médical et éventuellement chirurgical du strabisme

5.4.7. Traitement des troubles ORL

Une attention doit être portée au dépistage et à la prise en charge des éventuelles otites séreuses pouvant être responsables d'une surdité de transmission : si une otite séreuse est objectivée, il faut en évaluer l'éventuel retentissement auditif par un audiogramme. Une perte auditive supérieure à 30 dB sur les 2 oreilles peut justifier de la mise en place d'aérateurs transtympaniques.

Devant une hyperacousie, on peut proposer de limiter l'exposition aux bruits forts (quand ceux-ci peuvent être anticipés) ou conseiller l'utilisation de bouchons d'oreille ou de casques au cas par cas.

5.4.8. Traitement des troubles cardiaques

La surveillance cardiologique sera conditionnée par la nature de l'anomalie et n'est pas spécifique du syndrome.

5.4.9. Traitement des troubles endocriniens

Trouble de croissance : En l'absence d'insuffisance somatotrope, il n'y a pas d'indication de traitement par hormone de croissance. Il pourra être discuté dans certains cas si le déficit statural est très sévère (>moins 3 DS) avec un antécédent personnel de retard de croissance intra utérin.

Trouble de la puberté : Un traitement freinateur de la puberté par les analogues au LHRH (injectable toutes les 4 à 12 semaines selon les préparations) peut être indiqué en cas de puberté précoce centrale. L'indication et la surveillance de ce traitement seront réalisées en milieu spécialisé par les endocrinologues pédiatres.

Hypothyroïdie : Le traitement ne diffère pas de celui des autres causes d'hypothyroïdie et est indiqué lorsque la TSH est supérieure à 10 mUI/l. Lorsque l'hypothyroïdie est subclinique (TSH entre 5 et 10 mUI/l), la fonction thyroïdienne doit être surveillée et le traitement est indiqué en cas d'aggravation de la fonction thyroïdienne et/ou devant l'apparition de signes cliniques d'hypothyroïdie. Le traitement consiste en une prise orale quotidienne de Levothyroxine (entre 2 et 5 µg/kg/jour). L'objectif est de normaliser la TSH (entre 0.5 et 3.5 mUI/l) et les hormones thyroïdiennes libres.

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

Suite aux évaluations diagnostiques et fonctionnelles, l'ensemble des professionnels ainsi que la famille se concertent afin de définir le PPS du patient. Les résultats des bilans doivent être traduits en objectifs d'intervention selon les volets éducatif, thérapeutique et pédagogique.

Les interventions doivent être choisies en fonction du profil de développement de l'enfant et de la sévérité de sa symptomatologie. La prise en compte des comportements adaptatifs est essentielle pour le projet d'accompagnement de la personne. Celui-ci participe à la qualité de vie de la personne et de son entourage.

L'information et la psychoéducation des aidants est indispensable.

Les familles ont un rôle central dans le parcours de soin, ceci doit être reconnu ainsi que le caractère essentiel du partenariat parents-professionnels. Du fait de l'importance des répercussions familiales liées au trouble il pourra être nécessaire de proposer de manière systématique un accompagnement aux parents ainsi qu'à la fratrie.

6- Suivi

6.1. Objectifs

- Coordonner la prise en charge multidisciplinaire médicale et non médicale
- Surveiller l'apparition de troubles associés et de complications
- Inciter à la prévention et la prise en charge des comorbidités

PNDS Syndrome de Phelan-McDermid

- 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 et accompagner les prises en charge adaptées à l'adulte.

6.2. Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Le suivi est le plus souvent coordonné par le psychiatre, le généticien clinicien ou le médecin du centre de référence. Le médecin coordonnateur doit :

- Travailler en étroite relation avec le médecin de ville (pédiatre ou médecin traitant) qui assure le suivi régulier du patient
- Dépister les éventuels troubles associés et leurs complications
- Orienter si nécessaire vers un spécialiste (cf 4.2).

La prise en charge de l'enfant doit également être adaptée au retard global des acquisitions et/ou des complications neurologiques. L'enfant sera souvent pris en charge par des centres de soins adaptés à ses difficultés globales (CAMSP, SESSAD, CMP, IME etc.). Dans ce cas, la coordination de la prise en charge médicale sera le plus souvent assurée par un pédopsychiatre ou un généticien en lien avec l'un des centres de référence ou de compétence.

6.3. Rythme et contenu des consultations

La consultation faite par le médecin coordonnateur du patient doit avoir lieu 1 fois par an notifiant l'évolution de la maladie, l'apparition de troubles associés (motivait l'orientation vers un spécialiste à qui une lettre d'accompagnement sera adressée).

Cette consultation permet l'adaptation de la prise en charge globale du patient.

Elle permet également de répondre aux interrogations et demandes des soignants et des familles.

Le rythme des autres consultations doit être adapté aux besoins spécifiques des patients.

PNDS Syndrome de Phelan-McDermid

Période	0-2 ans	Enfance	Adolescence /puberté	Adulte
Examen en Centre de référence	Au diagnostic consultation pluridisciplinaire, annonce et coordination de la prise en charge : au minimum : - généticien/pédiatre - pédopsychiatre - psychologue (évaluation neuropsychologique, dépistage précoce des TSA) - neuropédiatre - gastroentérologue	Consultation annuelle pour adaptation de la prise en charge, au minimum : - pédiatre/généticien - pédopsychiatre - psychologue (évaluation neuropsychologique si non encore réalisée) - neuropédiatre	Consultation annuelle pour adaptation de la prise en charge, au minimum : - pédiatre/généticien - pédopsychiatre - psychologue - neuropédiatre - endocrinologue - gynécologue	Consultation annuelle pour adaptation de la prise en charge, au minimum : - généticien adulte - neurologue - psychiatre - endocrinologue - gynécologue (contraception)
Consultation (pédo)-psychiatrie	Au diagnostic Evaluation du développement suivi d'une réunion de synthèse notifiant les conclusions et décrivant le PPI Prise en charge précoce des TSA éventuels	Suivi annuel	Suivi annuel de 12 à 15 ans Tous les 6 mois de 15 ans à 20 ans Dépistage des troubles du comportement liés à la puberté, aux troubles associés, au passage à l'âge adulte	Suivi annuel
Examen systématique de proximité	Suivi tous les mois jusqu'à 6 mois puis tous les 3 mois chez le pédiatre/médecin traitant - courbe de croissance - état nutritionnel - auscultation cardiaque - développement psychomoteur - calendrier vaccinal - recherche de troubles associés	Suivi par le pédiatre/médecin traitant au minimum annuel	Suivi par le pédiatre/médecin traitant au minimum annuel Surveillance signes pubertaires Surveillance du rachis	Suivi par le médecin traitant au minimum annuel Prise en charge et orientation des troubles associés
Consultation Gastro-entérologue	Au diagnostic puis annuel ou adapté aux besoins Recherche et traitement du RGO	Suivi annuel	Suivi à adapter aux troubles (mensuel voire annuel)	Suivi à adapter aux troubles (mensuel voire annuel)

PNDS Syndrome de Phelan-McDermid

Examen ophtalmologique	Au diagnostic	À 1 ans À 3 ans À 6 ans	Si nécessaire	Si nécessaire
Examen ORL	Au diagnostic	À 2 ans À 6 ans ou Fréquence adaptée à la pathologie	Si nécessaire	Si nécessaire
Examen Cardologique	Au diagnostic	Tous les 3 ans (systématique) ou Fréquence adaptée à la pathologie	Tous les 5 ans (systématique) ou Fréquence adaptée à la pathologie	Tous les 5 ans (systématique) ou Fréquence adaptée à la pathologie
Examen Endocrinologique	Au diagnostic, surveillance de la croissance	Idem	Idem + surveillance des troubles de l'humeur ou du comportement de l'évolution de la croissance et de la puberté (puberté/hypothyroïdie)	Surveillance des troubles du comportement (hypothyroïdie)
Dentiste	Au diagnostic	Consultation annuelle ou Fréquence adaptée à la pathologie	Consultation annuelle ou Fréquence adaptée à la pathologie	Consultation annuelle ou Fréquence adaptée à la pathologie

6.4. Examens complémentaires

Après le diagnostic, un examen clinique détaillé et la recherche de signes dysmorphiques doivent être complétés des examens complémentaires suivants :

Évaluation du neurodéveloppement	Évaluation du fonctionnement cognitif et adaptatif Évaluation d'un éventuel TSA Bilan orthophonique approfondi Bilan ergothérapeutique et psychomotricité
Neurologie	EEG en cas d'épilepsie IRM cérébrale de principe
Tête et cou	Examen ORL et audiogramme Examen ophtalmologique réfraction sous cycloplégie et anatomique avec Examen du segment antérieur et du segment postérieur Bilan stomatologique (éventuel)
Gastroentérologie	pHmétrie en cas de RGO Examens adaptés aux troubles du transit éventuels
Uro-néphrologie	Échographie rénale et vésicale
Cardiologie	Échographie cardiaque ECG
Endocrinologie	Report des paramètres de croissance Surveillance de la puberté et de la régularité des cycles menstruels chez la fille Bilan métabolique et thyroïdien dans le bilan initial puis adapté à la clinique
Orthopédiste	Radiographies à adapter à l'examen clinique Prise en charge spécialisée d'une éventuelle scoliose

7- Recours aux associations de patients

Les associations de patients sont des "pivots" très utiles aux familles, elles font le lien entre les soignants, les chercheurs et les familles.

7.1. En France,

Il existe deux associations (cf p8)

- L'association française du syndrome de Phelan-McDermid :
- L'association "Tehani et les enfants Phelan-McDermid"

7.2. À l'international :

PNDS Syndrome de Phelan-McDermid

- Fondation américaine pour le syndrome de Phelan-McDermid :
 - Site internet : <http://22q13.org>
- Registre international des patients PMS :
 - Site internet : <https://pmsregistry.patientcrossroads.org>

8 - La recherche dans le PMS

Plusieurs recherches sont en cours au niveau national et international, incluant des essais thérapeutiques sur des modèles cellulaires ou animaux et également chez l'homme.

Un site répertorie les projets américains sur le PMS dont les projets thérapeutiques en cours : <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=%2222q13.3+deletion+syndrome%22>

Un site Européen donne également des informations sur les essais cliniques en cours. L'un d'eux concerne l'effet de l'insuline intra nasale sur le développement et le comportement des enfants atteints de PMS : <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=phelan-McDermid>

En France,

Un projet de recherche européen est en cours au laboratoire du Pr T. Bourgeron. Ce projet a pour objectif de comprendre la variabilité phénotypique du PMS.

Un essai thérapeutique de phase 2 est actuellement en cours à l'Hôpital Robert Debré. L'objectif est de tester le Lithium pour l'amélioration des symptômes autistiques chez les enfants PMS :

- Effect of Lithium in Patients With Autism Spectrum Disorder and Phelan-McDermid Syndrome (SHANK3 Haploinsufficiency) (Lisphem) *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04623398*

Annexe 1. Liste des participants

Rédacteurs

Ce travail a été coordonné et rédigé par :

- Pr Anne-Claude TABEL, Responsable UF de Cytogénétique, Département de génétique, Hôpital Robert Debré, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris
- Dr Anna MARUANI, Service de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, Hôpital Robert Debré, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris

Centres de référence impliqués :

- Anomalies du Développement cérébral avec ou sans Déficience Intellectuelle de causes Rares, **Filière DéfiScience**
- Centre de référence des anomalies du développement et syndromes malformatifs d'Ile-de-France, **Filière AnDDI-Rares**

Groupe de travail multidisciplinaire ayant participé à l'élaboration du PNDS :

- Pr Richard DELORME, Centre d'excellence de l'autisme et des troubles du neurodéveloppement, Service de Psychiatrie de l'enfant, Hôpital Robert Debré, Paris
- Pr Thomas BOURGERON, Unité Génétique Humaine et Fonctions Cognitives, département de Neurosciences, Institut Pasteur, Paris.
- Mme Helena BENESTI, Attachée de Recherche Clinique
- Dr Arnaud MAILLARD, DES de génétique, Paris
- Dr David GERMANAUD, Service de Neurologie Pédiatrique, Hôpital Robert Debré, Paris. Coordinateur du CRMR DICR, Hôpital Robert Debré
- Pr Alain VERLOES, Unité de Génétique Clinique Département de Génétique, Hôpital Robert Debré, Paris
- Dr Laurence PERRIN, Unité de Génétique Clinique, Département de génétique, Hôpital Robert Debré, Paris
- Pr Jérôme VIALA, Service de Gastro entérologie, Hôpital Robert Debré, Paris
- Pr Natacha TEISSIER, Service ORL pédiatrique, Hôpital Robert Debré, Paris
- Pr Juliane LEGER, Service d'endocrinologie pédiatrique, Hôpital Robert DEBRE & CRMR « maladies endocriniennes rares de la croissance et du développement », Paris
- Pr Emmanuel BUI QUOC, Service d'Ophtalmologie, Hôpital Robert Debré, Paris
- Dr Constance BEYLER, Service de Cardiologie pédiatrique, Hôpital Robert Debré, Paris
- Dr Theresa KWON, service de Néphrologie, Hôpital Robert Debré, Paris
- Mme Valerie CHAPUT psychologue Centre d'excellence de l'autisme et des troubles du neurodéveloppement, Service de Psychiatrie de l'enfant, Hôpital Robert Debré, Paris
- Mme Angeline CHARMET, psychologue Centre d'excellence de l'autisme et des troubles du neurodéveloppement, Service de Psychiatrie de l'enfant, Hôpital Robert Debré, Paris

PNDS Syndrome de Phelan-McDermid

- Mme Marie Alix NOËL, Centre d'excellence de l'autisme et des troubles du neurodéveloppement, Service de Psychiatrie de l'enfant, Hôpital Robert Debré, Paris
- Dr Fabien ROCHE, Médecin généraliste et membre de l'association 22qter
- Mme Frédérique MEUNIER, Représentante et responsable de l'Association de parents, PMSF
- Mme Nadège BURNS, responsable de l'Association Téhani et les enfants Phelan-McDermid

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

► Les filières de Santé

1- Les maladies rares du développement cérébral et déficience intellectuelle de cause rare, <http://www.defiscience.fr/filiere/>

La filière regroupe 27 centres de référence et 79 centres de compétences aux expertises complémentaires sur l'ensemble du territoire national.

Ce maillage assure la pluridisciplinarité à la prise en charge de l'ensemble des problématiques des maladies rares du développement cérébral et de la déficience intellectuelle

- **Centres de référence coordinateur**

- **Réseau Déficience intellectuelle de causes rares (Dr Delphine HERON) :**
APHP - Hôpital Pitié-Salpêtrière, Consultation de Génétique, 47-83 boulevard de l'Hôpital 75013 PARIS – Tel 01 42 16 13 47

- **Les centres constitutifs**

- La liste des centres constitutifs est disponible sur le site:

- <http://www.defiscience.fr/filiere/>

2- Anomalies du Développement cérébral avec ou sans Déficience Intellectuelle de causes Rares <http://anddi-rares.org/>

- **Centres de référence pour les anomalies du développement et les syndromes malformatifs :**

- **Les centres coordinateurs**

- **Région Ile de France (Coordonnateur Pr VERLOES) :** Département de Génétique, CHU Robert Debré, 48 bd SERURIER, 75019 PARIS - Tel 01 40 03 53 42

- **Région Sud-Ouest Occitanie Réunion (Coordonnateur Pr LACOMBE) :** CHU de Bordeaux, Service de Génétique Médicale, Groupe hospitalier Pellegrin, Place Amélie Raba-Léon, 33076 BORDEAUX Cedex – Tel 05 57 82 03 63 / 05 56 79 59 52

- **Inter-région Nord-Ouest (Coordonnateur Pr PETIT) :** Hôpital J de Flandre, Rue Pierre Decoulx, 59037 Lille Cedex France – Tel 03 20 44 49 11

- **Région Ouest (Coordonnateur Pr ODENT) :** Hôpital Sud -16, boulevard de Bulgarie- BP 90347 -35203 Rennes Cedex 2 – Tel 02 99 26 67 44

- **Région Est (Coordonnateur Pr FAIVRE) :** Hôpital d'enfants -14 Rue Paul Gaffarel 21000 DIJON CEDEX – Tel 03 80 29 53 13

- **Région Sud-Est (Coordonnateur Pr EDERY) :** Groupement Hospitalier Est - Hôpital Femme Mère Enfant- 59 boulevard Pinel – 69 677 BRON - Tel 04 27 85 55 73

- **Les centres constitutifs**

- La liste des centres constitutifs est disponible sur le site: <http://anddi-rares.org/>

Annexe 3. Références

1. Leblond CS, Nava C, Polge A, Gauthier J, Huguet G, Lumbroso S, et al. Meta-analysis of SHANK Mutations in Autism Spectrum Disorders: a gradient of severity in cognitive impairments. *PLoS Genet.* sept 2014;10(9):e1004580.
2. Cusmano-Ozog K, Manning MA, Hoyme HE. 22q13.3 deletion syndrome: A recognizable malformation syndrome associated with marked speech and language delay. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2007;145C(4):393–8.
3. De Rubeis S, Siper PM, Durkin A, Weissman J, Muratet F, Halpern D, et al. Delineation of the genetic and clinical spectrum of Phelan-McDermid syndrome caused by SHANK3 point mutations. *Mol Autism.* 2018;9:31.
4. Kolevzon A, Angarita B, Bush L, Wang AT, Frank Y, Yang A, et al. Phelan-McDermid syndrome: a review of the literature and practice parameters for medical assessment and monitoring. *J Neurodev Disord.* 2014;6(1):39.
5. Monteiro P, Feng G. SHANK proteins: roles at the synapse and in autism spectrum disorder. *Nat Rev Neurosci.* 2017;18(3):147–57.
6. Kurtas N, Arrigoni F, Errichiello E, Zucca C, Maghini C, D'Angelo MG, et al. Chromothripsis and ring chromosome 22: a paradigm of genomic complexity in the Phelan-McDermid syndrome (22q13 deletion syndrome). *J Med Genet.* avr 2018;55(4):269–77.
7. Han K, Holder JL, Schaaf CP, Lu H, Chen H, Kang H, et al. SHANK3 overexpression causes manic-like behaviour with unique pharmacogenetic properties. *Nature.* 7 nov 2013;503(7474):72–7.
8. Johannessen M, Haugen IB, Bakken TL, Braaten Ø. A 22q13.33 duplication harbouring the SHANK3 gene: does it cause neuropsychiatric disorders? *BMJ Case Rep.* 2 nov 2019;12(11):e228258.
9. Dhar SU, del Gaudio D, German JR, Peters SU, Ou Z, Bader PI, et al. 22q13.3 deletion syndrome: clinical and molecular analysis using array CGH. *Am J Med Genet A.* mars 2010;152A(3):573–81.
10. Tabet A-C, Rolland T, Ducloy M, Lévy J, Buratti J, Mathieu A, et al. A framework to identify contributing genes in patients with Phelan-McDermid syndrome. *NPJ Genomic Med.* 2017;2:32.
11. Luciani J, de Mas P, Depetris D, Mignon-Ravix C, Bottani A, Prieur M, et al. Telomeric 22q13 deletions resulting from rings, simple deletions, and translocations: cytogenetic, molecular, and clinical analyses of 32 new observations. *J Med Genet.* sept 2003;40(9):690–6.
12. Bonaglia MC, Giorda R, Beri S, De Agostini C, Novara F, Fichera M, et al.

PNDS Syndrome de Phelan-McDermid

- Molecular mechanisms generating and stabilizing terminal 22q13 deletions in 44 subjects with Phelan/McDermid syndrome. *PLoS Genet.* juill 2011;7(7):e1002173.
13. Ziats CA, Jain L, McLarney B, Vandenboom E, DuPont BR, Rogers C, et al. Neurofibromatosis type 2 in Phelan-McDermid syndrome: Institutional experience and review of the literature. *Eur J Med Genet.* nov 2020;63(11):104042.
 14. Denayer E, Brems H, de Cock P, Evans GD, Van Calenbergh F, Bowers N, et al. Pathogenesis of vestibular schwannoma in ring chromosome 22. *BMC Med Genet.* 22 sept 2009;10:97.
 15. Phelan MC, Brown EF, Rogers RC. Prenatal diagnosis of mosaicism for deletion 22q13.3. *Prenat Diagn.* 2001;21(12):1100–1100.
 16. Phelan K, Rogers RC, Boccuto L. Phelan-McDermid Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, et al., éditeurs. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cité 28 oct 2020]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1198/>
 17. Soorya L, Kolevzon A, Zweifach J, Lim T, Dobry Y, Schwartz L, et al. Prospective investigation of autism and genotype-phenotype correlations in 22q13 deletion syndrome and SHANK3 deficiency. *Mol Autism.* 11 juin 2013;4:18.
 18. Burdeus-Olavarrieta M, San José-Cáceres A, García-Alcón A, González-Peñas J, Hernández-Jusdado P, Parellada-Redondo M. Characterisation of the clinical phenotype in Phelan-McDermid syndrome. *J Neurodev Disord.* 10 juill 2021;13(1):26.
 19. Prasad C, Prasad AN, Chodirker BN, Lee C, Dawson AK, Jocelyn LJ, et al. Genetic evaluation of pervasive developmental disorders: the terminal 22q13 deletion syndrome may represent a recognizable phenotype. *Clin Genet.* févr 2000;57(2):103–9.
 20. Sarasua SM, Dwivedi A, Boccuto L, Chen C-F, Sharp JL, Rollins JD, et al. 22q13.2q13.32 genomic regions associated with severity of speech delay, developmental delay, and physical features in Phelan-McDermid syndrome. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* avr 2014;16(4):318–28.
 21. Denayer A, Van Esch H, de Ravel T, Frijns J-P, Van Buggenhout G, Vogels A, et al. Neuropsychopathology in 7 Patients with the 22q13 Deletion Syndrome: Presence of Bipolar Disorder and Progressive Loss of Skills. *Mol Syndromol.* juin 2012;3(1):14–20.
 22. Oberman LM, Boccuto L, Cascio L, Sarasua S, Kaufmann WE. Autism spectrum disorder in Phelan-McDermid syndrome: initial characterization and genotype-phenotype correlations. *Orphanet J Rare Dis.* 27 août 2015;10:105.
 23. Serret S, Thümmler S, Dor E, Vesperini S, Santos A, Askenazy F. Lithium as a rescue therapy for regression and

- catatonia features in two SHANK3 patients with autism spectrum disorder: case reports. *BMC Psychiatry*. 7 mai 2015;15:107.
24. Sarasua SM, Boccuto L, Sharp JL, Dwivedi A, Chen C-F, Rollins JD, et al. Clinical and genomic evaluation of 201 patients with Phelan-McDermid syndrome. *Hum Genet*. juill 2014;133(7):847–59.
 25. Mieses AM, Tavassoli T, Li E, Soorya L, Lurie S, Wang AT, et al. Brief Report: Sensory Reactivity in Children with Phelan-McDermid Syndrome. *J Autism Dev Disord*. 2016;46(7):2508–13.
 26. Kolevzon A, Delaby E, Berry-Kravis E, Buxbaum JD, Betancur C. Neuropsychiatric decompensation in adolescents and adults with Phelan-McDermid syndrome: a systematic review of the literature. *Mol Autism*. 2019;10:50.
 27. Phelan K, Betancur C. Clinical utility gene card for: Deletion 22q13 syndrome. *Eur J Hum Genet* [Internet]. avr 2011 [cité 16 nov 2020];19(4). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3060317/>
 28. Kohlenberg TM, Trelles MP, McLarney B, Betancur C, Thurm A, Kolevzon A. Psychiatric illness and regression in individuals with Phelan-McDermid syndrome. *J Neurodev Disord*. 12 févr 2020;12(1):7.
 29. Durand CM, Betancur C, Boeckers TM, Bockmann J, Chaste P, Fauchereau F, et al. Mutations in the gene encoding the synaptic scaffolding protein SHANK3 are associated with autism spectrum disorders. *Nat Genet*. janv 2007;39(1):25–7.
 30. Reiersen G, Bernstein J, Froehlich-Santino W, Urban A, Purmann C, Berquist S, et al. Characterizing Regression in Phelan McDermid Syndrome (22q13 Deletion Syndrome). *J Psychiatr Res*. août 2017;91:139–44.
 31. Ahn H, Seo GH, Keum C, Heo SH, Kim T, Choi J, et al. Diagnosis of metachromatic leukodystrophy in a patient with regression and Phelan-McDermid syndrome. *Brain Dev*. mai 2020;42(5):414–7.
 32. Mingbunjerdasuk D, Wong M, Bozarth X, Sun A. Co-occurrence of Metachromatic Leukodystrophy in Phelan-McDermid Syndrome. *J Child Neurol*. 29 sept 2020;883073820960308.
 33. Bro D, O’Hara R, Primeau M, Hanson-Kahn A, Hallmayer J, Bernstein JA. Sleep Disturbances in Individuals With Phelan-McDermid Syndrome: Correlation With Caregivers’ Sleep Quality and Daytime Functioning. *Sleep* [Internet]. 1 févr 2017 [cité 28 oct 2020];40(2). Disponible sur: <https://academic.oup.com/sleep/article/40/2/zsw062/2662320>
 34. Tufano M, Della Corte C, Cirillo F, Spagnuolo MI, Candusso M, Melis D, et al. Fulminant autoimmune hepatitis in a girl with 22q13 deletion syndrome: a

PNDS Syndrome de Phelan-McDermid

- previously unreported association. *Eur J Pediatr.* févr 2009;168(2):225–7.
35. Bartsch O, Schneider E, Damatova N, Weis R, Tufano M, Iorio R, et al. Fulminant hepatic failure requiring liver transplantation in 22q13.3 deletion syndrome. *Am J Med Genet A.* 2010;152A(8):2099–102.
 36. Boccuto L, Abenavoli L, Cascio L, Srikanth S, DuPont B, Mitz AR, et al. Variability in Phelan-McDermid syndrome: The impact of the *PNPLA3* p.I148M polymorphism. *Clin Genet.* déc 2018;94(6):590–1.
 37. Holder JL, Quach MM. The spectrum of epilepsy and electroencephalographic abnormalities due to *SHANK3* loss-of-function mutations. *Epilepsia.* oct 2016;57(10):1651–9.
 38. Jeffries AR, Curran S, Elmslie F, Sharma A, Wenger S, Hummel M, et al. Molecular and phenotypic characterization of ring chromosome 22. *Am J Med Genet A.* 30 août 2005;137(2):139–47.
 39. Khan OI, Zhou X, Leon J, Kessler R, Gaughan T, D'Souza P, et al. Prospective longitudinal overnight video-EEG evaluation in Phelan-McDermid Syndrome. *Epilepsy Behav EB.* 2018;80:312–20.
 40. Clinical utility gene card for: Deletion 22q13 syndrome | *European Journal of Human Genetics* [Internet]. [cité 28 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/ejhg2010193>
 41. Rollins JD, Sarasua SM, Phelan K, DuPont BR, Rogers RC, Collins JS. Growth in Phelan-McDermid syndrome. *Am J Med Genet A.* sept 2011;155(9):2324–6.
 42. Ivanoff C, Ivanoff AE. Deletion syndrome 22q13: what the dentist should know to manage children with Phelan-McDermid syndrome effectively. *J Tenn Dent Assoc.* Spring-Summer 2014;94(1):15–8; quiz 19–20.
 43. Messias E, Kaley SN, McKelvey KD. Adult-onset psychosis and clinical genetics: a case of Phelan-McDermid syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2013;25(4):E27.