

**Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)
Syndrome de Cohen**

Texte du PNDS

**Centre de référence Anomalies du Développement et Syndromes
Malformatifs de l'Interrégion Est
Coordonateurs : Pr Laurence OLIVIER-FAIVRE
Dr Salima EL CHEHADEH**

Novembre 2017

Sommaire

Liste des abréviations.....	3
Synthèse à destination du médecin traitant	4
Texte du PNDS	5
1 Introduction	5
2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins.....	5
3 Diagnostic et évaluation initiale	6
3.1 Objectifs	6
3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	6
3.3 Circonstances de découverte / Suspicion diagnostique	6
3.4 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel	7
3.5 Evaluation de la sévérité /extension de la maladie/recherche de comorbidités/évaluation du pronostic	8
3.6 Recherche de contre-indications au traitement	9
3.7 Annonce du diagnostic et information du patient	9
3.8 Conseil génétique	9
4 Prise en charge thérapeutique	10
4.1 Objectifs	10
4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	10
4.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre)	10
4.4 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie (au cas par cas)	14
4.5 Recours aux associations de patients	15
5 Suivi	15
5.1 Objectifs	15
5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	15
5.3 Rythme et contenu des consultations	15
5.4 Examens complémentaires	16
Annexe 1. Liste des participants.....	18
Annexe 2. Coordonnées du(des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) l'association(s) de patients	19
Annexe 3. Arbre décisionnel en vue du diagnostic biologique/génétique	22
Annexe 4. Signes cliniques évocateurs	23
Annexe 5 : Prise en charge d'une neutropénie fébrile.....	25
Références bibliographiques	26

Liste des abréviations

ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
CAOD	Dents Absentes Cariées Obturées
CGH-array	Hybridation génomique comparative
CLAD	Centre Labellisé Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs
CNV	Variation du nombre de copies
CRP	C-Réactive Protéine
DI	Déficience intellectuelle
EEG	Electroencéphalogramme
EMG	Electromyogramme
ERG	Electrorétinogramme
FeCLAD	Fédération des Centres Labellisés Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs
FO	Fond d'oeil
G-CSF	Granulocyte colony-stimulating factor
HAS	Haute Autorité de Santé
HDL	Lipoprotéine de haute densité
HGPO	Hyperglycémie provoquée par voie orale
IMC	Indice de masse corporelle
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
QI	Quotient Intellectuel
MLPA	Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification
NCSDB	National Cohen Syndrome Database
ODF	Orthopédie Dento-Faciale
OPH	Ophthalmologique
PCT	Procalcitonine
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PNN	Polynucléaires neutrophiles
RP	Rétinopathie pigmentaire
SC	Syndrome de Cohen
SHD	Séquençage Haut Débit
SSCP	Single Strand Conformation Polymorphism
VPS13B	Vacuolar Protein Sorting 13, Yeast, Homolog of, B

Synthèse à destination du médecin traitant

Le syndrome de Cohen (SC) est une maladie génétique rare de transmission autosomique récessive dont l'incidence à la naissance est inconnue. Le syndrome est surreprésenté parmi la population finlandaise et au sein de certaines communautés amish, grecques/méditerranéennes et irlandaises.

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

- Une dysmorphie faciale qui ne devient caractéristique que tardivement dans l'enfance (fentes palpébrales arquées avec de longs cils, sourcils épais, pointe du nez large, visage hypotonique combiné avec un philtrum lisse et court, dégageant les incisives au repos)
- Une microcéphalie progressive débutant dans la petite enfance
- Un retard de développement avec une déficience intellectuelle non progressive, de degré variable, avec un comportement plutôt enjoué
- Des manifestations ophtalmologiques avec dystrophie rétinienne évolutive (type rod-cone) et forte myopie, apparaissant pendant l'enfance, entraînant une détérioration de la vision centrale progressive ainsi que du champ visuel périphérique
- Une neutropénie intermittente ou chronique, menant exceptionnellement à des complications autres que des infections de la sphère orale
- Une distribution anormale des graisses au niveau tronculaire, apparaissant dans l'enfance, contrastant avec des membres plutôt fins (« obésité tronculaire »)
- Des mains et pieds étroits avec des doigts longs, effilés, une hyperlaxité ligamentaire et une hypotonie.

L'association rétinopathie pigmentaire et neutropénie est quasi pathognomonique du SC.

Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence de deux mutations (ou d'une mutation à l'état homozygote) du gène *VPS13B* (nommé *COH1* dans les premières publications de la littérature), retrouvées dans la quasi-totalité des cas convaincants.

La prise en charge globale du patient repose sur une coopération pluridisciplinaire entre le généticien (coordonnateur), le médecin traitant, des médecins de plusieurs disciplines selon les atteintes associées, et les professionnels paramédicaux intervenant dans cette prise en charge (dentiste, orthoptiste, psychomotricien, kinésithérapeute, éducateur, assistante sociale, psychologue, ergothérapeute, instructeur en locomotion, orthophoniste, diététicien...). Les patients atteints de SC sont généralement pris en charge par des structures de rééducation et de soins adaptées à leurs difficultés globales (CAMSP, SESSAD, IME...). La perte de vision progressive doit être anticipée, bien que les méthodes à mettre en œuvre puissent être rendues difficiles par la déficience intellectuelle associée.

Des examens cliniques et paracliniques de suivi (ophtalmologique, dentaire, diététique, métabolique...) doivent être réalisés régulièrement afin de rechercher d'éventuelles complications liées au SC. D'autres examens seront réalisés en fonction de l'examen clinique et de l'interrogatoire.

Les rôles du médecin généraliste sont :

1. d'assurer la confirmation diagnostique par un centre de référence ou de compétence
2. de veiller à ce que le suivi du patient soit réalisé par une équipe multidisciplinaire
3. d'assurer la surveillance des complications de la maladie en coordination avec les équipes référentes.

Pour se procurer des informations complémentaires, il est possible de consulter les sites orphanet (<http://www.orpha.net>), genereviews (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1482/>) ou le site de l'association de patients (<http://www.maladie-rare-sci.com/>) via internet.

Texte du PNDS

1 Introduction

En 1973, Cohen rapportait l'observation de trois enfants atteints d'un syndrome associant une déficience intellectuelle, une obésité, une dysmorphie similaire, une atteinte rétinienne, et des doigts fins. Le SC est une cause maintenant bien connue de déficience intellectuelle avec plus de 200 cas rapportés dans la littérature. Le SC est rare, son incidence est inconnue en France. Le nombre de patients diagnostiqués sur le plan moléculaire est d'environ 50 à l'heure actuelle. Le SC est surreprésenté en Finlande où il a été décrit, et dans la population amish, où la prévalence serait de 1/500, du fait de la présence d'effets fondateurs.

Le phénotype classique est très caractéristique puisqu'il associe des anomalies morphologiques (microcéphalie, dysmorphie faciale reconnaissable, un retard de croissance, des extrémités effilées et hyperlaxes), un déficit intellectuel, des particularités comportementales, une dystrophie rétinienne et une neutropénie intermittente. Cependant, la dystrophie rétinienne, la dysmorphie faciale et le surpoids tronculaire n'apparaissent qu'avec l'âge et la neutropénie peut ne pas être détectée car intermittente, si bien que le diagnostic peut être difficile dans la petite enfance. C'est pourtant dès le jeune âge qu'il est important d'en faire le diagnostic, compte tenu du caractère autosomique récessif de cette affection et donc du risque de récurrence de 25% lors de prochaines grossesses. Le SC est souvent évoqué par les cliniciens devant un tableau d'obésité syndromique. Pourtant, dans la majorité des cas, il ne s'agit pas d'une obésité généralisée mais d'une répartition tronculaire des graisses, le diagnostic est donc suspecté par excès devant l'association obésité et déficience intellectuelle, qui ne suffisent pourtant pas à l'évoquer.

2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

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

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint de SC. Il doit être mis à jour en fonction des nouvelles données 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 plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible via le lien suivant : <http://www.anddi-rares.org/assets/files/argumentaire-pnds-cohen.pdf>.

3 Diagnostic et évaluation initiale

3.1 Objectifs

- Evoquer le diagnostic de SC ;
- Confirmer le diagnostic ;
- Identifier les manifestations associées ;
- Informer sur la pathologie, la prise en charge, le conseil génétique.

3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Le diagnostic est souvent évoqué tardivement pendant l'enfance, après l'apparition des signes distinctifs. Le plus souvent, les patients vont être adressés à une consultation de génétique pour bilan d'une déficience intellectuelle syndromique, sans que le diagnostic n'ait été porté au préalable. C'est donc le généticien clinicien, qui va évoquer, et le plus souvent confirmer cliniquement, le diagnostic de SC.

Le diagnostic, l'évaluation initiale comme la prise en charge globale du patient reposent sur une coopération pluridisciplinaire, coordonnée par le pédiatre, le généticien ou le médecin généraliste selon l'âge, et font intervenir selon les manifestations associées des médecins de plusieurs disciplines : généticien, pédiatre, médecin généraliste, ophtalmologue, endocrinologue, neuropédiatre, orthopédiste, psychiatre, chirurgien-dentiste, stomatologue, néphrologue, hépato-gastro-entérologue, ORL, médecin de rééducation, biologiste moléculaire ...

Les patients atteints de SC présentant par ailleurs un retard global des acquisitions, différents professionnels interviendront pour favoriser les apprentissages : infirmier(ère)/puéricultrice, psychomotricien(ne), kinésithérapeute, orthophoniste, psychologue, diététicien, dentiste, orthodontiste, éducateur spécialisé, ergothérapeute, podologue...

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

3.3 Circonstances de découverte / Suspicion diagnostique

Le SC n'est jamais évoqué pendant la grossesse ou en période périnatale du fait de l'absence de signes spécifiques. Les échographies anténatales sont le plus souvent normales ou montrent un retard de croissance intra-utérin peu alarmant, les mouvements fœtaux sont souvent diminués. Les enfants naissent le plus souvent à terme avec des mensurations entre le 10^{ème} et le 25^{ème} percentiles. Les nourrissons atteints du SC ont souvent des difficultés d'alimentation pendant les premiers jours de vie, associées à une hypotonie, persistante à l'âge d'un an [Kivitie-Kallio and Norio 2001].

Dans les années qui suivent, les enfants vont développer une microcéphalie évolutive et un retard de l'ensemble des étapes de développement, justifiant des consultations en pédiatrie, neuropédiatrie ou génétique. Mais ces manifestations restent aspécifiques et ne permettent pas de faire un diagnostic clinique. Le diagnostic peut rarement être évoqué par la mise en évidence d'un réarrangement du gène *VPS13B* sur un allèle à partir d'une analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA), examen désormais recommandé à la place du caryotype standard dans le bilan de 1^{ère} intention de la DI, pointant cette hypothèse diagnostique à partir d'une méthode d'analyse pangénomique. Avec l'arrivée du séquençage haut débit (SHD) dans le diagnostic, sous la forme de séquençage ciblé de panels de gènes ou de l'exome, le diagnostic devrait devenir plus fréquent dans les 1^{ères} années de vie.

Le diagnostic est en général porté après l'âge de 4-6 ans, suite à l'apparition de l'un des signes distinctifs, à savoir la dysmorphie faciale caractéristique (fentes palpébrales arquées avec de longs cils, sourcils épais, pointe du nez large, visage hypotonique combiné avec un philtrum lisse et court, dégageant les incisives au repos), un sourire grimaçant, une myopie sévère et progressive, associant la présence des signes

évocateurs de dystrophie rétinienne (photophobie, gêne dans la pénombre, anomalie du champ visuel, baisse de l'acuité visuelle ,etc.), et une neutropénie cyclique ou chronique. Après l'identification du gène *VPS13B*, plusieurs séries de patients ont été rapportées, avec un âge moyen au diagnostic de 17 ans, possiblement biaisé par l'identification récente du gène.

Le SC est souvent évoqué à tort devant la présence d'une obésité et d'une déficience intellectuelle. Ce syndrome peut être d'emblée éliminé cliniquement chez l'adolescent et l'adulte en l'absence des signes caractéristiques (dystrophie rétinienne, neutropénie, dysmorphie faciale caractéristique).

3.4 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel

Le diagnostic peut être confirmé en présence de critères cliniques très performants, comprenant des données cliniques et paracliniques, validés dans plusieurs études ayant recherché des mutations *VPS13B* chez des patients porteurs d'un SC ou Cohen-like (El Chehadeh *et al* ; 2010).

Avant l'identification du gène *VPS13B* en 2003, Kivitie-Kallio and Norio [2001] et Chandler *et al* [2003a] ont proposé de retenir un SC chez une personne avec DI, lorsqu'il existait 2 des 3 signes distinctifs : dysmorphie faciale caractéristique, rétinopathie pigmentaire, neutropénie.

Après l'identification du gène, à partir de 76 patients provenant de 59 familles avec un diagnostic suspecté de SC, Kolehmainen *et al* [2004] ont corrélé les résultats moléculaires et cliniques, ce qui a permis de dégager de nouveaux critères diagnostiques, lorsqu'un patient a 6 ou plus des 8 signes suivants :

- Dystrophie rétinienne et/ou myopie forte
- Microcéphalie
- Retard de développement
- Hypermobilité articulaire
- Dysmorphie faciale typique
- Obésité tronculaire avec des extrémités effilées
- Comportement hypersociable
- Neutropénie

Il a été montré que les critères diagnostiques de Chandler [2003] et Kolehmainen [2004] avaient la même validité. Néanmoins, ils ne sont pas performants avant l'âge de 6 ans, compte tenu du caractère progressif des signes cliniques caractéristiques.

Le diagnostic est confirmé par la biologie moléculaire : analyse du gène *VPS13B*, comprenant :

- Recherche de grands réarrangements par CGH-array à façon ou toute autre méthode de recherche de grands réarrangements (positive dans 30% des cas). Une CGH-array de résolution standard a souvent été réalisée chez les patients dans le bilan préalable de leurs troubles des apprentissages, or certains réarrangements de petite taille peuvent échapper à cette technique. Certaines équipes ont mis au point des techniques MLPA [Parri *et al.*, 2010] ou de CGH-array à façon [Balikova *et al.*, 2009 ; El Chehadeh *et al.*, 2011] permettant de les détecter.
- Séquençage complet du gène *VPS13B* compte tenu d'une hétérogénéité allélique majeure (plus de 100 mutations rapportées, la majorité tronquante) [Hennies *et al.*, 2004, Kolehmainen *et al.*, 2004, Mochida *et al.*, 2004, Seifert *et al.*, 2006, El Chehadeh *et al.*, 2010 ; El Chehadeh *et al.*, 2011 ; Balíková *et al.*, 2009]. Compte tenu de la très grande taille du gène et de l'absence de région « hot spot », en dehors des situations avec effet fondateur, plusieurs équipes référentes ont transféré leur technologie vers le séquençage haut débit ciblé ou d'exome, qui permet également le dépistage des diagnostics différentiels.

Dans les populations où des effets fondateurs ont été rapportés, une recherche ciblée peut être réalisée en première intention :

- Mutation tronquante c.3348_3349delCT dans 75% des cas dans la population finlandaise [Kolehmainen *et al.*, 2003],

- Mutation tronquante c.9258_9259insT chez les personnes atteintes d'origine amish [Falk et al., 2004]
- Délétion des exons 6 à 12 dans une île grecque [Bugiani et al., 2008]
- Mutation tronquante NM_017890.4:c.6879delT; p.Phe2293Leufs*24 ou délétion des exons 37-40 dans la population Pakistanaise [Rafiq et al., 2015]

Des mutations ponctuelles ou grands réarrangements de *VPS13B* sont retrouvées dans la quasi-totalité des cas convaincants.

Les principaux diagnostics différentiels sont :

- les syndromes de Bardet-Biedl et d'Alström, associant retard de développement, rétinopathie pigmentaire et obésité. La polydactylie postaxiale et l'insuffisance rénale ne sont pas rapportées dans le SC. L'obésité est souvent beaucoup plus importante et généralisée dans le syndrome de Bardet-Biedl, et les atteintes endocriniennes (hypogonadisme hypogonadotrophique) plus fréquentes. Une surdité, un diabète et une cardiomyopathie sont fréquents dans l'évolution du syndrome d'Alström, mais pas dans le SC.
- Le syndrome de Prader-Willi associant retard de développement et obésité ne doit pas être confondu avec le SC, car le type d'obésité est différent, il n'existe pas de troubles du comportement alimentaire dans le SC, ni de dystrophie rétinienne et de neutropénie cyclique dans le syndrome de Prader-Willi.
- Un deuxième type de SC a été décrit dans la population juive ashkénaze, sans neutropénie, avec une atteinte rétinienne rare, une obésité généralisée, une grande taille avec macrocéphalie [Sack & Friedman., 1980]. Ce diagnostic avait été remis en cause cliniquement et la notion de 2^{ème} type a été abandonnée au profit d'une homogénéité clinique et génétique [Chandler and Clayton-Smith., 2002].
- Il est probable que le syndrome de Mirhosseini-Holmes-Walton décrit en 1972 chez 2 garçons avec rétinopathie pigmentaire, cataracte, microcéphalie, DI sévère, hyperlaxité, scoliose et doigts longs soit allélique au SC [Mirhosseini et al., 1972 ; Horn et al., 2000].

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

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

Ce bilan comprend :

- Interrogatoire (développement et évolution de la symptomatologie, troubles visuels, autonomie, infections répétées, troubles bucco-dentaires, comportement, facteurs de risque cardiovasculaires, interrogatoire nutritionnel) ;
- Examen clinique (examen général, croissance, mesure du tour de taille, calcul de l'indice de masse corporelle (IMC), prise de la tension artérielle, examen de la face, de la bouche, des extrémités, des organes génitaux, mesure de la tension artérielle, examen orthopédique) ;
- Examen ophtalmologique comprenant une mesure de la réfraction et un fond d'œil après dilatation pupillaire sous cycloplégiques, une mesure de l'acuité visuelle, un examen à la lampe à fente, un champ visuel central et périphérique (Champ visuel Goldman) (manuel ou automatique en fonction des possibilités, de la coopération et de l'âge). Une tomographie de cohérence optique (OCT) peut être réalisée en fonction de l'évolution, des photographies du fond d'œil et utilisation de l'ophtalmoscopie à balayage laser confocale (cSLO) pour des clichés en autofluorescence, examen non invasif permettant d'authentifier les signes de dystrophie rétinienne/ rétinopathie pigmentaire au fond d'œil. Un électrorétinogramme (ERG) sera réalisé en complément des examens ci-dessus, quand les examens précédents n'ont pas clairement permis de conclure à l'existence ou non d'une rétinopathie pigmentaire.

- Biologie sanguine comprenant numération formule sanguine, glycémie à jeun, hémoglobine glyquée (HbA1c) (+/- HGPO selon le résultat, bilan hépatique, cholestérol total, HDL cholestérol, triglycérides, bilan thyroïdien).
- Bilan immunitaire avec dosage pondéral des immunoglobulines +/- phénotypage lymphocytaire
- Echographie ou IRM hépatique pour éliminer une stéatose hépatique

Selon l'âge et les données de l'examen clinique, on réalisera une évaluation :

- Dentaire
- Diététique
- Endocrinologique pour une évaluation de la croissance et de la puberté puis chez l'adulte pour le dépistage de complications métaboliques
- Psychologique et orthophonique

3.6 Recherche de contre-indications au traitement

Absence de traitement spécifique.

La vaccination par vaccin vivant (dont BCG) doit être discutée en cas de neutropénie sévère.

Les médicaments pouvant entraîner une neutropénie médicamenteuse doivent être évités.

Les médicaments potentiellement rétinotoxiques (essentiellement les antipaludéens de synthèse dérivés de la quinine) doivent être proscrits en cas d'atteinte rétinienne.

3.7 Annonce du diagnostic et information du patient

Elle doit faire l'objet d'une consultation dédiée, par le médecin généticien qui a évoqué cliniquement le diagnostic, ou le prescripteur de l'analyse moléculaire, qui a permis de confirmer le diagnostic. La présence d'un(e) psychologue est vivement recommandée.

Les principales caractéristiques du syndrome, les possibilités de prise en charge et de suivi sont expliquées aux parents durant cette annonce. Sont également abordés le mode de transmission et le conseil génétique (cf. chapitre 3.8). Les coordonnées d'une association de patients sont communiquées aux parents (cf. chapitre 4.5).

Un soutien psychologique pourra être proposé aux parents et à la fratrie.

Un courrier est adressé aux correspondants qui prennent en charge le patient pour rapporter les différents points discutés avec les parents.

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

3.8 Conseil génétique

Lors de la consultation, le généticien doit expliquer dès la suspicion diagnostique les bases de l'hérédité autosomique récessive du SC. Il est important de reprendre ces données lors de la consultation de rendu des résultats de l'étude moléculaire. Le risque de récurrence lors des prochaines grossesses est de $\frac{1}{4}$ (25%)

à chaque grossesse pour un couple ayant eu un enfant atteint du SC, et ce quel que soit le sexe de l'enfant attendu. Un diagnostic prénatal ou pré-implantatoire peut être proposé par méthode moléculaire lorsque les mutations du cas index ont été identifiées. La demande d'interruption médicale de grossesse pour motif foetal en cas de récurrence est en général acceptée, compte tenu du pluri-handicap attendu chez l'enfant à venir.

En cas de demande de conseil génétique provenant d'un apparenté sain, un risque de récurrence faible est donné, compte tenu de la fréquence basse des hétérozygotes dans la population générale, sous réserve que les deux conjoints ne soient pas apparentés.

4 Prise en charge thérapeutique

4.1 Objectifs

- Dépister et prendre en charge les complications médicales (ophtalmologiques, hématologiques et infectieuses, métaboliques...)
- Assurer une prise en charge précoce et spécialisée (psychomotricité, orthoptie avec prise en charge basse vision, orthophonie, psychologue, ergothérapeute), afin d'optimiser l'évolution des acquisitions psychomotrices.
- Assurer une éducation thérapeutique et une prise en charge globale du patient et de sa famille.

4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

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

La prise en charge globale des patients concerne de nombreux professionnels en ville et à l'hôpital qui travaillent conjointement avec le médecin traitant ou le pédiatre (cf § 3.2).

Une coordination avec l'établissement d'éducation spécialisée et la reconnaissance du handicap sont nécessaires.

Une coordination avec un établissement spécialisé pour personnes malvoyantes est nécessaire.

4.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique¹ et autre)

Traitements pharmacologiques

En règle générale, il n'y a pas de traitement spécifique pour les complications de la maladie, la prise en charge étant superposable à celle proposée en population générale pour le traitement:

- Du retard de croissance : traitement par hormone de croissance à envisager avec un endocrino-pédiatre pour les mêmes indications que celles de la population générale;
- Du retard pubertaire : traitement hormonal substitutif identique à celui de la population générale après avis d'un endocrino-pédiatre
- Des complications métaboliques

Traitement des infections

L'évaluation du patient et la règle de décision sont basées sur l'examen clinique (annexe 5). Les examens complémentaires, même simples, tels que l'hémogramme, la CRP ou la PCT, ne sont pas obligatoires mais

guidés par l'examen clinique. Une antibiothérapie orale n'est pas systématiquement prescrite en cas d'infection, puisque la plupart des épisodes infectieux sont d'origine virale.

L'existence de troubles hémodynamiques, de conscience ou de signes d'infection focale (cellulite, pneumopathie, etc.) nécessite une hospitalisation. Après la réalisation d'examens bactériologiques (hémoculture, examen cyto bactériologique des urines, etc...) et une radiographie pulmonaire, une antibiothérapie parentérale doit être commencée rapidement, avec une combinaison d'une céphalosporine de troisième génération et d'un aminoside et être adaptée dans un second temps à l'antibiogramme en cas d'identification d'un germe. Si la fièvre persiste au-delà de 48 heures, le traitement antimycosique peut être ajouté. La prise en charge de ces épisodes infectieux sévère doit être faite conjointement avec un spécialiste des déficits immunitaires. Si l'état du patient est inquiétant, le G-CSF peut être discuté à la dose standard de 5 µg/kg/j. La dose devrait être augmentée si aucune amélioration n'est observée. Ceci peut être envisagé même si on ne connaît pas l'étiologie précise de l'infection. En cas de neutropénie avec infections sévères récurrentes, les patients devraient être évalués par un spécialiste de l'immunologie d'un centre de référence ou de compétence (liste actualisée sur www.neutropenie.fr).

Autres traitements et prestations

► Traitements préventifs

- Une antibioprophylaxie doit être réalisée en cas de procédure chirurgicale chez les patients porteurs de neutropénie ;
- L'antibioprophylaxie systématique par Bactrim est peu efficace sur la prévention des atteintes gingivo-stomatiques ;
- La vaccination par vaccin vivant (dont BCG) doit être discutée en cas de neutropénie sévère. Les vaccins contre la grippe saisonnière, le pneumocoque et la varicelle sont recommandés ;
- Le traitement par G-CSF n'a pas fait la preuve de son efficacité à titre préventif. Il peut parfois être proposé en cas de neutropénie associée avec une gingivo stomatite chronique en concertation avec une équipe d'hématologie pédiatrique et le centre de référence des neutropénies chroniques. Ce traitement doit être régulièrement évalué, pour juger de sa pertinence ;
- Les compléments vitaminiques et oligoéléments avant l'hiver sont jugés utiles par de nombreuses familles ;
- Il est important de veiller à une hygiène dentaire rigoureuse et de réaliser un détartrage annuel ;
- Les médicaments entraînant une baisse du taux de neutrophiles doivent être évités (en particulier (chloramphénicol, amidopyrine et noramidopyrine, phénylbutazone, certains cytotoxiques);

► Psychomotricité

La prise en charge psychomotrice vise à renforcer le tonus musculaire, faciliter les acquisitions motrices du jeune enfant, prendre en charge les troubles de la coordination et du champ visuel périphérique.

► Orthophonie

Une prise en charge orthophonique précoce est nécessaire et sera orientée sur le retard d'acquisition du langage, les troubles de phonation, les troubles de construction des phrases. Celle-ci doit être débutée aux premiers signes de retard ou troubles du langage. En cas de déficit verbal, une rééducation en orthophonie par une méthode utilisant des signets et pictogrammes, comme le PECS ou le Makaton, peut être envisagée.

► Psychologique

Un accompagnement psychologique est utile dans un premier temps pour dépister d'éventuels troubles du comportement et pour réaliser une prise en charge en fonction de la symptomatologie présentée (trouble anxieux, trouble de l'humeur, dépression, comportement obsessionnel-compulsif et manifestations psychosomatiques). Selon la symptomatologie, un suivi psychiatrique peut être indiqué. Cet accompagnement pourra ensuite permettre d'apprendre aux patients plus âgés à vivre avec une maladie progressive pouvant aboutir à un handicap sévère et d'optimiser son insertion socio-professionnelle. Cette proposition de suivi psychologique pourra être étendue aux parents et/ou la fratrie, lors de l'annonce

diagnostique comme lors de l'évolution de la maladie. Toute autre forme d'intégration en collectivité est importante à favoriser.

► **Prise en charge sociale**

L'accompagnement social doit prendre en compte la déficience intellectuelle et la malvoyance.

► **Prise en charge de la basse vision**

Il n'existe pas, à l'heure actuelle, de traitement permettant de guérir de la rétinopathie pigmentaire. Comme pour toute affection de l'œil, les troubles de la réfraction doivent être corrigés de manière optimale. Quelques précautions peuvent diminuer la symptomatologie (conditions d'éclairage, protection contre l'éblouissement, etc...). Le port de verres protecteurs et filtrants, le port d'un chapeau à visière, protégeant de la lumière de courte longueur d'ondes sont recommandés à l'extérieur. Il est également conseillé d'éviter les expositions au soleil sans cette protection (mer, montagne).

Une rééducation précoce et une réadaptation aux troubles de la vision par une équipe spécialisée dans le domaine du handicap visuel sont recommandées (voir chapitre éducation thérapeutique). En cas de handicap visuel important, le patient sera pris en charge en collaboration avec une équipe spécialisée pour personnes malvoyantes.

Les greffes de cellules rétiniennes, la thérapie génique et les approches pharmacologiques spécifiques restent actuellement du domaine de la recherche. Les implants rétiniens sont réservés à des indications très limitées et pour des formes très évoluées.

► **Ergothérapie et ergothérapeute basse vision**

L'ergothérapeute aidera à l'acquisition des activités essentielles de la vie quotidienne ; il sera important de décomposer chaque activité en sous-tâches afin d'en faciliter l'apprentissage.

Des conseils pour l'aménagement d'un environnement visuel adapté seront donnés : augmenter les contrastes, adapter l'éclairage (en fonction de la température de couleur et de l'intensité lumineuse) et limiter l'éblouissement (choix de filtres colorés, visière, etc.). En effet, comme dans toutes atteintes visuelles, trop ou pas assez d'éclairage peuvent perturber l'action.

L'ergothérapeute aidera à la mise en place de matériel (aides techniques non-optiques) tel que systèmes parlants, etc.

L'ergothérapeute participe à la sensibilisation de l'entourage par le port de lunettes simulant l'atteinte visuelle du patient atteint de SC et peut présenter la technique de guide.

► **Instructeur en locomotion**

Du fait de la réduction du champ de vision, les déplacements en lieux sombres ou de nuit peuvent être rendus difficile voire impossibles. Il sera, de plus, difficile pour les patients atteints de SC d'anticiper les obstacles (cadre de portes, cartons laissés sur le sol, passants dans la rue, etc.), qui peuvent occasionner des chutes. Les déplacements en lieux connus sont facilités du fait de la représentation mentale de l'environnement.

L'instructeur en locomotion (professionnel de la basse vision spécialisé dans les déplacements) pourra intervenir afin d'aider le patient à se déplacer seul, en sécurité et avec aisance ; ceci par la mise en place de stratégies multisensorielles, par le travail de la représentation mentale et par l'apprentissage de la manipulation de la canne blanche.

La technique de guide devra être présentée à l'entourage afin de guider la personne en sécurité.

► **Aides éducationnelles**

Celles-ci doivent être réfléchies au sein d'un projet pédagogique. L'enfant sera le plus souvent pris en charge en milieu spécialisé en raison de troubles de l'apprentissage. L'évolution scolaire et la prise en charge éducative seront adaptées aux capacités de l'enfant.

► **Prise en charge odontologique curative et préventive**

- Les soins de préventions (informations, enseignement au contrôle de plaque) et de prophylaxie dentaire (application topique de fluor, polissage, détartrage, déplaquage) sont effectués chez le dentiste de famille.

- En revanche, en fonction du degré de coopération du patient, certains soins sont à programmer sous sédation consciente chez un odontologiste habilité à l'utilisation du MEOPA (Mélange Equimolaire d'oxygène et de Protoxyde d'Azote) ou dans un Centre Hospitalier Universitaire. Le degré de coopération et d'anxiété peut être évalué grâce à l'échelle de Venham ou de Frankl. La sédation consciente autorise tout type de soins conservateurs ou chirurgicaux (avulsions, pose d'implants dentaires). Les anesthésies générales doivent être réservées aux avulsions dentaires, qu'il convient d'éviter par une prise en charge préventive car elles peuvent entraîner des conséquences handicapantes chez les patients atteints du SC. En effet, un traitement prothétique amovible n'est pas toujours supporté chez ces patients.
- La correction d'une anomalie de croissance maxillaire est importante. Un avis auprès d'un dentiste qualifié en orthopédie dentofaciale (ODF) est à envisager à partir de l'âge de 6 ans en cas d'apparition d'un ou des signes cliniques suivants : inoclusion labiale antérieure ou béance avec « impression de bouche ouverte », interposition linguale entre les arcades dentaires supérieure et inférieures à la déglutition, incisives centrales supérieures devenant proéminentes avec l'apparition d'un diastème. Afin de corriger ces dysmorphoses, un traitement interceptif fixe pour libérer la croissance maxillaire et normaliser la déglutition peut être proposé vers l'âge de 6 à 8 ans. Un traitement multibague est à éviter au vu de la DI.
- Au vu des atteintes cariogènes et parodontales fréquentes dans le SC, des soins préventifs de prophylaxie régulière sont indispensables pour maintenir les dents. Pour la prévention de la pathologie carieuse, l'application topique de fluor est recommandée par l'utilisation de dentifrice hyperfluoré (Fluocaril Bifluoré 250mg) et l'utilisation de gouttière avec un gel fluoré (Fluocaril Bifluoré 2000). Le traitement par microabrasion amélaire des colorations opaques amélaire jaunes-brunes sur les incisives maxillaires et les premières molaires permet la restitution d'une surface amélaire normale empêchant la colonisation des bactéries cariogènes.
- En cas de complications parodontales favorisées par la neutropénie (saignements au brossage, mobilités dentaires, halitose, antécédents d'abcès), un débridement sous gingival type surfaçage doit être entrepris sous anesthésie locale, accompagnée d'une sédation si nécessaire. En l'absence de soins parodontaux, la programmation d'avulsion dentaire sous anesthésie générale est inéluctable. C'est le cas de dents présentant une mobilité dentaire importante, une alvéolyse à 70% ou des antécédents d'infections et de douleurs.
- En cas de non-coopération aux soins, prévoir des consultations de suivi régulières dans un centre d'odontologie adapté aux patients avec troubles cognitifs (réseau Handident, avec accès au MEOPA)
- En cas d'aphtes, réduire l'inflammation, éviter la surinfection et accélérer la cicatrisation : bain de bouche antiseptique (chloréxidine sans alcool : Paroex®), antifongiques locaux (Fungizone®). Si douleur : traitement antalgique par voie orale, Xylocaïne visqueuse avant les repas, bain de bouche corticoïde (Solupred®), Gel Aphtamed®. En cas d'altération de l'état général, consulter le médecin référent pour discuter une antibiothérapie ;

► Prises en charge chirurgicales

- En cas de cataracte
- En cas d'infections ORL récidivantes et hypertrophie des amygdales : amygdalectomie
- En cas de cryptorchidie (un traitement par gonadotrophines chorioniques peut être essayé au préalable) ;
- En cas d'otites moyennes chroniques : aérateurs transtympaniques.
- En cas de malocclusion dentaire impliquant les bases osseuses.

► Diététique

Dans leur évolution, les enfants avec SC développent une surcharge pondérale tronculaire, dès la deuxième décennie. Bien que ce surpoids ne soit en général pas dû à des erreurs hygiéno-diététiques, des consignes peuvent être données précocement aux parents et l'intervention d'une diététicienne est recommandée. Le grignotage est à proscrire car il favorise l'obésité et les caries dentaires.

► Appareillage en cas d'apnées du sommeil

L'hypotonie favorise l'obstruction des voies aériennes postérieures à l'origine d'apnées du sommeil. L'objectif de l'appareillage est l'amélioration de la qualité du sommeil et la baisse des risques de complications associées. L'un des impératifs de faisabilité est la présence d'un nombre suffisant de dents en bouche, avec une répartition suffisante entre les arcades dentaires supérieure et inférieure.

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

L'éducation thérapeutique constitue une dimension de l'activité de soins. Elle doit veiller à la bonne compréhension et à l'implication du patient ayant un SC et de ses proches. L'éducation thérapeutique vise à « aider les patients et leur entourage à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique ».

L'éducation thérapeutique est principalement centrée sur l'enseignement relatif à l'utilisation du matériel de rééducation des troubles de vision, l'hygiène dentaire, l'éducation nutritionnelle et la gestion des infections récurrentes.

Une rééducation précoce et une réadaptation aux troubles de la vision doivent être prises en charge par une équipe spécialisée. L'utilisation d'une canne blanche pour pallier aux troubles du champ visuel périphérique peut être proposée avec un apprentissage auprès d'un instructeur en locomotion par exemple. Une évaluation fonctionnelle des répercussions du handicap visuel dans les activités de la vie quotidienne devra être réalisée pour permettre la mise en place d'aides optiques (lunettes grossissantes, loupes, télescopes), d'aides non-optiques (livres à gros caractères, montres parlantes, cadrans de téléphone à gros caractères) et d'aides électroniques (dispositifs de lecture informatisés intégrés). Une prise en charge organisée par un établissement spécialisé pour malvoyants doit être proposée. Cette prise en charge doit être conjointe à celle de la déficience intellectuelle, qui domine souvent le tableau clinique.

Une hygiène dentaire rigoureuse doit être enseignée au patient et sa famille, et peut se faire par un dentiste non spécialisé. Une aide au brossage est souvent nécessaire compte tenu des difficultés en motricité fine et en coopération du patient. L'utilisation de la brosse à dent électrique est suggérée. Des contrôles réguliers doivent être effectués, avec une attention particulière sur les gencives, et inclure un détartrage pour éviter les complications parodontales.

L'hématologue est en charge d'éduquer les parents du patient à la nécessité de consulter systématiquement en cas de fièvre, afin de juger de la nécessité de mise en place d'une antibiothérapie. Il est important d'évaluer la gravité potentielle de chaque épisode infectieux au moyen d'un examen clinique minutieux. Une température corporelle > 39°C et une baisse du compte de globules blancs (0.1 G/L) doivent être considérées comme des facteurs de gravité.

L'implication d'un diététicien peut être nécessaire pour l'apprentissage et l'évaluation des bases diététiques adaptées au surpoids tronculaire et d'éventuelles complications, telles que des troubles du métabolisme glucidique et les dyslipidémies. La mise en place d'un programme d'activité physique régulière est aussi importante pour contrôler le poids et favoriser les échanges sociaux. Le choix de l'activité sera fonction des capacités physiques du patient.

Ces actions d'éducation thérapeutique requièrent le concours de différents professionnels de santé, qui peuvent intervenir au moyen d'actes individuels auprès des patients ou par une éducation de groupe. La coordination des différents professionnels est préférable à la juxtaposition d'interventions isolées.

Le recours aux associations de patients est systématiquement proposé, le choix devant rester au patient et ses parents. Les associations peuvent participer activement à l'éducation thérapeutique en informant, orientant, aidant, soutenant le patient et ses proches.

4.5 Recours aux associations de patients

Les associations de patients et d'usagers, comme l'Association Syndrome de Cohen Internationale (SCI), peuvent accompagner la famille dans l'acceptation du diagnostic, dans l'organisation des soins...

5 Suivi

5.1 Objectifs

- Coordonner la prise en charge ;
- Surveiller l'apparition de complications ;
- Inciter à la prise en charge des comorbidités ;
- Informer les patients et leurs familles sur l'évolution des connaissances ;
- Informer le médecin traitant ;
- Aider le passage de l'enfance à l'âge adulte.

5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Le suivi sera le plus souvent coordonné par le généticien ou le pédiatre du centre de référence ou de compétence des filières de santé AnDDI-Rares (Anomalies du Développement et Déficiência Intellectuelle de Causes Rares) ou DefiScience (Maladies Rares du Développement Cérébral et Déficiences Intellectuelles de causes rares). Le patient sera également suivi de façon régulière par un pédiatre ou le médecin traitant en fonction de son âge, informé des possibles complications intercurrentes, et par un ophtalmologiste référent, en lien avec le centre de référence ou de compétence de la filière SENSGENE (Maladies Rares Sensorielles).

La prise en charge éducationnelle doit anticiper les besoins en relation avec les troubles visuels du futur adulte. Les professionnels des centres « basse vision » seront indispensables à la prise en charge et au suivi. Les associations d'aide aux personnes malvoyantes peuvent jouer un rôle important dans ce cadre.

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

Le médecin de PMI, le médecin scolaire, l'assistante sociale participent à la résolution des difficultés médico-sociales. Cette dernière intervient notamment pour l'aide aux démarches administratives, le lien avec les instances administratives et le service social du secteur si elle n'en fait pas partie, le suivi de l'intégration scolaire, l'orientation professionnelle et l'information sur la législation par rapport au handicap.

5.3 Rythme et contenu des consultations

Examen systématique 1 fois par an.
Plus souvent en cas de complication(s) associée(s).

- Interrogatoire (développement et évolution de la symptomatologie, troubles visuels, autonomie, infections répétées, troubles bucco-dentaires, comportement, facteurs de risque cardiovasculaires, interrogatoire nutritionnel, dépistage des troubles du sommeil).
- Examen clinique pour le dépistage des complications comprenant :
 - Courbe de croissance avec mesure du poids, de la taille, du périmètre crânien et évaluation de l'IMC, suivi du surpoids tronculaire (tour de taille)
 - Evaluation du stade pubertaire en fonction de l'âge
 - Mesure de la tension artérielle
 - Recherche de complications orthopédiques (genu valgum, pieds plats, troubles de la statique vertébrale)
 - Examen bucco-dentaire
- Examen ophtalmologique comprenant une mesure de l'acuité visuelle, et une évaluation précise de la réfraction, un examen des segments antérieurs à la recherche d'une cataracte, un fond d'œil avec dilatation, un examen de l'auto fluorescence du fond d'œil et une tomographie en cohérence optique (OCT), un champ visuel central et périphérique (manuel ou automatique en fonction des possibilités, de la coopération et de l'âge).
- Évaluation de la connaissance de la maladie par les patients et/ou leur entourage
- Interrogatoire sur la qualité de vie
- Entretien avec l'assistante sociale du fait des difficultés d'insertion entraînées par la multiplicité des handicaps
- Rappel de l'intérêt du lien associatif (soutien, échange d'expérience, et contribution à l'éducation thérapeutique).
- Si nécessaire :
 - Entretien psychologique ;
 - Evaluation psychomotrice chez l'enfant ;
 - Consultation endocrinologique en cas de troubles du métabolisme glucidique, d'une petite taille, d'un retard pubertaire ou de suspicion de maladie thyroïdienne ;
 - Consultation gynécologique, en particulier en cas de nécessité de contraception ;
 - Consultation de diététique ;
 - Consultation orthopédique.

Ainsi, à la fin de l'adolescence, une transition avec les services d'adultes doit être mise en place afin d'éviter l'interruption du suivi.

5.4 Examens complémentaires

Il n'existe pas d'indication de bilan systématique annuel, mais des examens seront réalisés en fonction des données de l'examen clinique et de l'interrogatoire :

- Monitoring des complications métaboliques en cas de surpoids tronculaire : glycémie à jeun, hémoglobine glyquée, cholestérol total, HDL cholestérol, triglycérides, ASAT, ALAT, GGT
- NFS plaquettes en cas d'infections récurrentes
- Polysomnographie en cas d'éléments évocateurs d'apnées du sommeil
- Bilan avec un(e) diététicien(ne) en cas de prise de poids excessive
- Evaluation ORL et audiogramme systématique devant un retard de langage, puis en cas d'épisodes avérés ou suspectés d'otites
- Echographie cardiaque tous les 5 ans à l'âge adulte, plus fréquemment en cas de cardiopathie congénitale connue.
- Radiographie du poignet gauche pour déterminer l'âge osseux en cas de retard de croissance, ou pour monitoring endocrinien en fonction du stade pubertaire clinique

- Orthopantomogramme si la coopération du patient le permet
- Bilan thyroïdien en cas de prise de poids excessive, de troubles de l'humeur et de diminution d'activité
- Surveillance de la densité minérale osseuse en cas d'hypogonadisme
- En cas de stéatose hépatique lors du bilan initial, le calcul du score NAFLD (basé sur l'âge, le BMI, la présence d'une hyperglycémie, le taux de plaquettes, le taux d'albumine, le rapport ASAT/ALAT) permettra d'évaluer le risque de développement d'une fibrose hépatique.

Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Pr. Laurence Olivier-Faivre, Centre de référence “Anomalies du développement et Syndromes Malformatifs” de l’Interrégion Est.

Ont participé à l’élaboration du PNDS :

Rédacteurs

- Pr Laurence Olivier-Faivre, généticienne, Dijon
- Dr Salima El Chehadeh, généticienne, Strasbourg
- Pr Christel Thauvin, généticienne, Dijon

Groupe de travail multidisciplinaire

- Pr. Alain Verloes, Génétique médicale, CHU R. Debré, Paris
- Pr. Sylvie Odent, Génétique médicale, CHU Rennes
- Pr. Didier Lacombe, Génétique médicale, CHU Bordeaux
- Pr. Nicole Philip, Génétique médicale, CHU Marseille
- Pr. Patrick Edery, Génétique médicale, CHU Lyon
- Dr Massimiliano Rossi, Génétique médicale, CHU Lyon
- Pr. Sylvie Manouvrier-Hanu, Génétique médicale, CHU Lille
- Pr. David Geneviève, Génétique médicale, CHU Montpellier
- Dr. Jean Donadiou, Hématologie Pédiatrique, Hôpital Trousseau
- Pr. Hélène Dollfus, Génétique Ophtalmologique, CHRU Strasbourg
- Dr. Yaumara Perdomo Trujillo, Ophtalmologiste, CHRU Strasbourg
- Pr. Dominique Bremond-Gignac, Ophtalmologiste, Hôpital Necker Enfants
- Pr. José-Alain Sahel, Ophtalmologiste, Hôpital XV-XX- Paris
- Pr Isabelle Audo, Ophtalmologiste, Hôpital XV-XX- Paris
- Pr Christian Hamel, Ophtalmologiste, CHU Montpellier
- Dr Monique Gerson-Thomas, Ophtalmologiste, Centre de basse vision, CHU Dijon
- Pr. Jean-Michel Petit, Endocrinologie, CHU Dijon
- Dr. Laurence Duplomb-Jego, Chercheur, CHU Dijon
- Dr. Arnaud Lafon, Odontologie, CHU Lyon
- Dr. Pierre-Henri Roux-Levy, Médecin généraliste, Dijon
- Elodie Gautier, Assistante de coordination recherche, CHU Dijon
- Mme Marie France Zanette, Association Syndrome de Cohen Internationale
- Mme Isabelle Leblavec, Association Syndrome de Cohen Internationale
- Mme Anne Fays-Gaudissart, ergothérapeute, Centre de basse vision, CHU Dijon
- Mme Foiza Struder, orthoptiste, CHRU Strasbourg
- Mme Lorraine Joly, Psychologue, CHU Dijon
- Mme Isabelle Gueneau, Assistante sociale, CHU Dijon
- Mme Annick Steinmetz, Puéricultrice, CHU Dijon
- Mme Amandine Baurand, Conseillère en génétique, CHU Dijon
- Mme Elisa Cacaud, Diététicienne, CHU Dijon
- Mr Romain Da Costa, Chercheur, Université de Bourgogne

Déclarations d’intérêt

Tous les participants à l’élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d’intérêt. Les déclarations d’intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet de la filière de santé AnDDI-Rares (<http://www.anddi-rares.org/assets/files/dpi-pnds-cohen.pdf>).

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

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

Site de la filière « anomalies du développement et syndromes malformatifs » : <http://www.anddirares.org>

- **Région Ile de France (Coordonnateur Pr VERLOES)**: Département de Génétique, CHU Robert DEBRE, 37 bd SERURIER, 75019 PARIS - Tel 01 40 03 53 42

- ▶ CRMR constitutif : APHP Necker, Poissy, APHP P. Salpêtrière, APHP K. Bicêtre

- **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

- ▶ CRMR constitutif : CHU Montpellier, Réunion

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

- ▶ CRMR constitutif : CHU Amiens, Caen, Rouen

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

- ▶ CRMR constitutif : CHU Nantes, Tours, Angers

- **Région Est (Coordonnateur Pr OLIVIER-FAIVRE)**: Centre de Génétique -Hôpital d'enfants -10 Boulevard Mal de Lattre de Tassigny -BP 77908 -21079 DIJON CEDEX – Tel 03 80 29 53 13

- ▶ CRMR constitutif : CHU Nancy, Strasbourg, Reims

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

- ▶ CRMR constitutif : CHU Grenoble, Clermont-Ferrand, Marseille

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

- Région Ile de France :

- ▶ APHP Trousseau : Service de génétique et d'embryologie médicales, CHU Hôpital d'Enfants Armand-Trousseau, 26 Avenue du Docteur Arnold Netter, 75571 PARIS CEDEX 12, Tel 01 44 73 67 27
- ▶ APHP R Poincaré : service de génétique médicale, 104 Boulevard Raymond Poincaré, 92380 Garches, Tel 01 47 10 44 38
- ▶ APHP J Verdier : Service de pédiatrie, CHU Paris Seine-Saint-Denis - Hôpital Jean Verdier, Avenue du 14 juillet, 93140 BONDY, Tel 01 48 02 62 45
- ▶ Pointe à Pitre : Unité de génétique clinique, CHU de Pointe à Pitre, Morne Chauvel, 97110 POINTE À PITRE, Tel 05 90 89 14 95
- ▶ Créteil : Unité de génétique clinique, Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, 40 Avenue de Verdun, 94010 CRÉTEIL CEDEX, Tel 01 45 17 55 77 ou 01 57 02 22 10

- Région Sud-Ouest Occitanie Réunion

- ▶ Poitiers : Service de génétique médicale, CHU de Poitiers, 2 Rue de la Milétrie - CS 90577, 86000 POITIERS, Tel 05 49 44 39 22
- ▶ Toulouse : Service de génétique médicale, Pôle de biologie, CHU de Toulouse - Hôpital Purpan, Place du Docteur Baylac - TSA 40031, 31059 TOULOUSE CEDEX 9, Tel 05 61 77 90 55
- ▶ Martinique
- ▶ Nîmes : Unité de génétique médicale et cytogénétique, Pôle Biologie, CHU de Nîmes - Hôpital Caremeau, Place du Professeur Robert Debré, 30029 NÎMES CEDEX 9, Tel 04 66 68 41 60

- Inter région Nord-Ouest

- ▶ Villeneuve-d'Ascq : Ssr pédiatrique marc sautelet, 10 rue du petit boulevard, 59650 Villeneuve-d'Ascq, Tel 03 28 80 07 70
- ▶ Le Havre : Unité de génétique, Service de génétique médicale, GH du Havre - Hôpital Jacques Monod, 29 Avenue Pierre Mendès France - BP 24, 76083 LE HAVRE CEDEX, Tel 02 32 73 37 90

- Région Ouest

- ▶ Brest : Département de pédiatrie, CHRU de Brest - Hôpital Morvan, 2 Avenue Foch, 29609 BREST CEDEX, Tel 02 98 22 33 89
- ▶ Le Mans : Service de génétique, Centre hospitalier, 194 Avenue Rubillard, 72037 LE MANS CEDEX, Tel : 33 (0)2 43 43 27 39
- ▶ Vannes : Génétique Médicale – Consultation, CHBA Centre hospitalier Bretagne Atlantique - CH Chubert, 20 boulevard du Général Maurice Guillaudot - BP 70555, 56017 VANNES CEDEX, Tel 02 97 01 42 03

- Région Est

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

- Région Sud-Est

- ▶ Saint-Etienne : Service de génétique clinique, Pôle Couple Mère-Enfant, CHU de Saint-Etienne - Hôpital Nord, Avenue Albert Raimond, 42270 SAINT-PRIEST-EN-JAREZ, Tel 04 77 82 91 12
- ▶ Nice : Service de génétique médicale, CHU de Nice - Hôpital l'Archet 2, 151 Route Saint-Antoine de Ginestière BP 3079, 06202 NICE CEDEX 3, Tel 04 92 03 62 43
- ▶ Toulon : Service de Génétique Médicale, CHI Toulon La Seyne-sur-Mer - Hôpital Font-Pré, 1208 Avenue Colonel Picot BP 1412, 83056 TOULON CEDEX, Tel 04 94 61 61 92

▪ Centres de référence et de compétence pour les affections ophtalmologiques rares :

Site de la filière de santé des maladies rares sensorielles, SENSGENE : <http://www.sensgene.com/>

- Centre de référence pour les Affections Rares en Génétique Ophtalmologique (CARGO) (Coordonnateur : Pr DOLLFUS)

1 Place de l'Hôpital BP 426, 67091 STRASBOURG Cedex, Tél. : 03 88 11 67 53.

- ▶ CRMR constitutif : CHU de Toulouse
- ▶ CCMR associé : CHU de Nantes, Lille, Poitiers, Clinique Jules verne, Fondation ophtalmologique Rothschild

- Centre de référence des maladies rares neurorétiniennes (RefeRet) (Coordonnateur : Pr SAHEL)

Centre hospitalier national d'ophtalmologie des Quinze-Vingt, 28, rue de Charenton, 75571 PARIS cedex 12 – Tel : 01 40 02 14 14.

- ▶ CRMR constitutif : CH Intercommunal de Créteil, Fondation ophtalmologique Rothschild
- ▶ CCMR associé : CHU de Nantes, Lille, Poitiers, Bordeaux, Clinique Jules verne,

- Centre de référence des maladies rares en ophtalmologie (OPHTARA) (Coordonnateur: Pr BREMOND-GIGNAC)

AP-HP Hôpital Necker - Enfants Malades, Service d'ophtalmologie, 149, rue de Sèvres, 75743 PARIS cedex 15 – Tel : 01 44 49 45 03.

- ▶ CRMR constitutif : APHP P Salpêtrière, APHP Paris Ouest Site G Pompidou, APHP Paris Centre Site Cochin
- ▶ CCMR associé : CHU Marseille, APHPA Paré, APHA R Debré, APHA Trousseau, APHP K Bicêtre, Lille, Brest, Clermont-Ferrand, Nantes, Nice, Pointe à Pitre, Poitiers, Grenoble, Réunion, Clinique Jules verne, Fondation ophtalmologique Rothschild

- Centre de référence des affections sensorielles d'origine génétique (MAOLYA) (Coordonnateur : Pr HAMEL)

CHU de Montpellier, Hôpital Gui de Chauliac, Service d'ophtalmologie, 80, avenue Augustin Fliche, 34295 MONTPELLIER cedex 5 – Tel : 04 67 33 02 78.

- ▶ CCMR associé : Chu Marseille, Lille, Nantes, Toulouse, Grenoble, Clinique Jules verne

▪ Centres de référence des neutropénies chroniques :

Site de la filière de santé maladies rares MARIH : <http://www.marih.fr/>

- Région Ile de France : Service d'Hémo-Oncologie Pédiatrique, Hopital Trousseau, 26 avenue du Dr Netter, 75012 PARIS, Tel 01 44 73 53 14, www.neutropenie.fr

- **Association de patients**

- **Association Syndrome de Cohen Internationale (SCI)**

- Mme. Marie-France ZANNETTE – Association SCI ROOY-SUD - BP 152 24101 BERGERAC Cedex 1 - Tél. : 33 (0) 5 53 58 21 39

- Site : <http://www.maladie-rare-sci.com/>

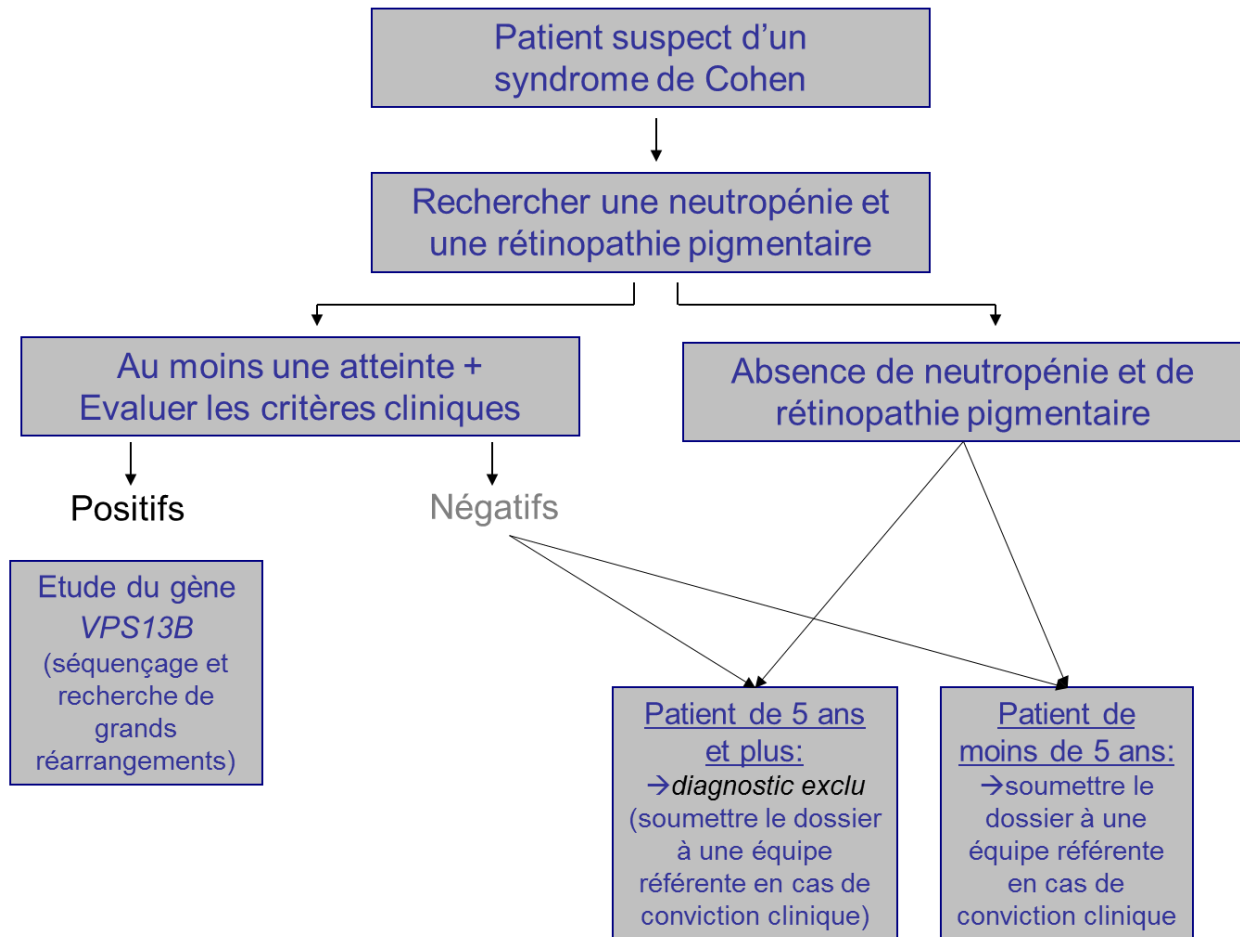
- **Association Rétina France - 'Vaincre les maladies de la vue'**

- 2 Chemin du Cabirol BP 62 - 31771 COLOMIERS CEDEX -France tel : 33 (0)810 30 20 50

- Site : <http://www.retina.fr/>

Informations générales : <http://www.orpha.net>

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



Annexe 4. Signes cliniques évocateurs

Photo 1 : Visage d'un adulte avec SC. Notez le visage hypotonique, des fentes palpébrales 'en forme de vague', des sourcils épais, une racine du nez proéminente, un philtrum très court résultant en une apparence « bouche ouverte », des incisives supérieures centrales proéminentes et un sourire grimaçant caractéristique.

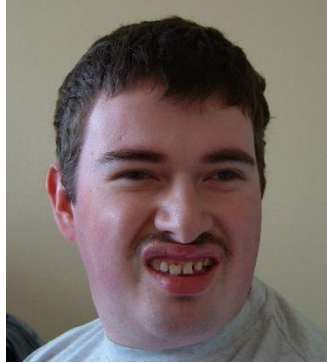


Photo 2 : Aspect des mains d'un enfant porteur d'un SC. Notez l'aspect effilé des doigts.



Photo 3 : Aspect général d'un enfant porteur d'un SC. Notez un surpoids de répartition tronculaire contrastant avec des membres fins.

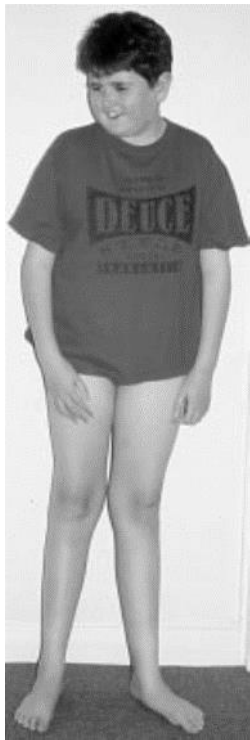


Photo 4 : Aspect buccal d'un enfant atteint du SC. Notez la coloration jaune-brunes des dents, la protrusion des incisives centrales (d'ailleurs la 11 est fracturée), l'occlusion en bout à bout à Droite et la béance occlusale à Gauche. L'endognathie maxillaire semble évidente. Les dents manquantes sont la 45, 34, 35, 25, 15, 18, 28, 38, 48.

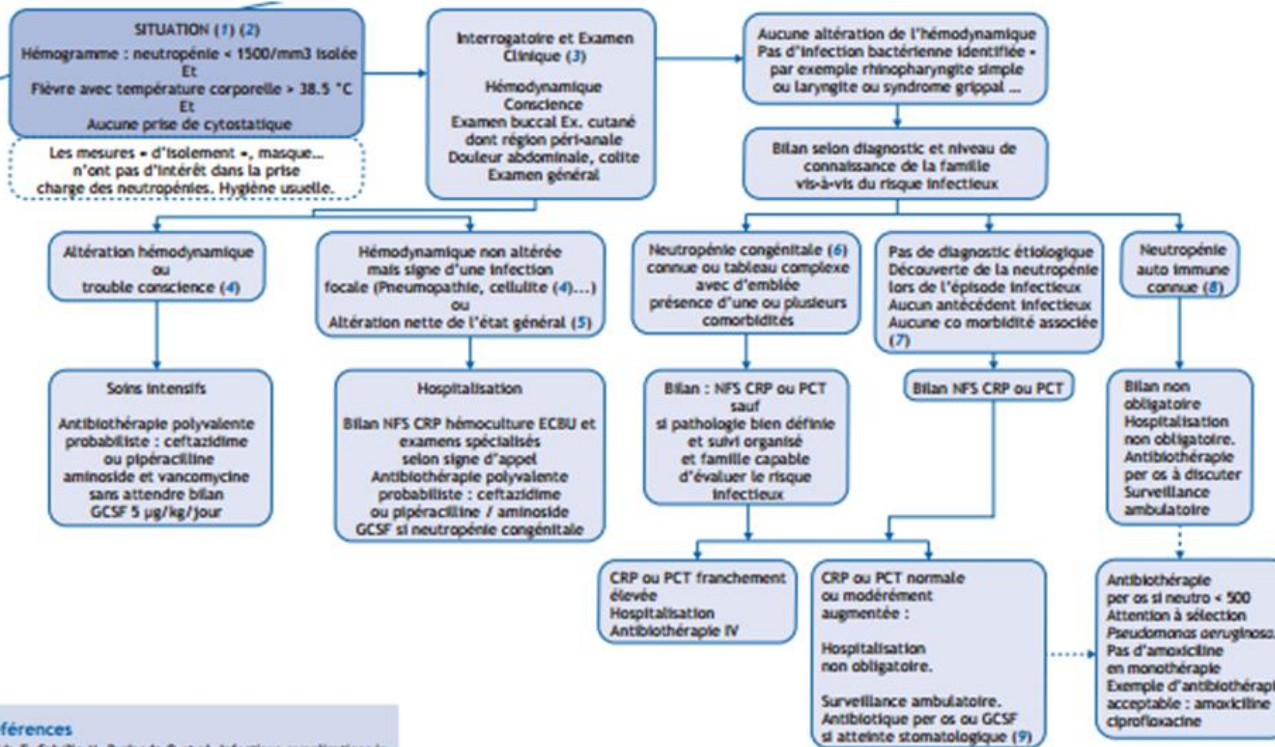


Annexe 5 : Prise en charge d'une neutropénie fébrile

Prise en charge d'une neutropénie fébrile hors chimiothérapie

J. Donadieu

Service d'hématologie pédiatrique, registre des neutropénies, centre de référence des déficits immunitaires, hôpital Trousseau, 26, avenue du Docteur-Arnold-Netter, 75012 Paris, France



Références

Fiorredda F, Calvillo M, Burlando O et al. Infectious complications in children with severe congenital, autoimmune or idiopathic neutropenia: a retrospective study from the Italian Neutropenia Registry. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:410-2.

Donadieu J, Fenneteau O, Beaupain B, et al. Congenital neutropenia: diagnosis, molecular bases and patient management. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:26.

Correspondance :
Adresse e-mail : jean.donadieu@trs.aphp.fr (J. Donadieu)

Abréviations

CRP : Protéine C Réactive
GCSF : Granulocyte-colony stimulating factor
PCT : Procalcitonine

Références bibliographiques

1. Alalususua S, Kivitie-Kallio S, Wolf J, Haavio ML, Asikainen S, Pirinen S. Periodontal findings in Cohen syndrome with chronic neutropenia. *J Periodontol.* 1997;68(5):473-8.
2. Chandler KE, Biswas S, Lloyd IC, Parry N, Clayton-Smith J, Black GC. The ophthalmic findings in Cohen syndrome. *Br J Ophthalmol.* 2002;86:1395-8.
3. Chandler KE, Kidd A, Al-Gazali L, Kolehmainen J, Lehesjoki AE, Black GC, Clayton-Smith J. Diagnostic criteria, clinical characteristics, and natural history of Cohen syndrome. *J Med Genet.* 2003a;40:233-41.
4. Chandler KE, Moffett M, Clayton-Smith J, Baker GA. Neuropsychological assessment of a group of UK patients with Cohen syndrome. *Neuropediatrics.* 2003b;34:7-13.
5. Cohen MM Jr, Hall BD, Smith DW, Graham CB, Lampert KJ. A new syndrome with hypotonia, obesity, mental deficiency, and facial, oral, ocular, and limb anomalies. *J Pediatr.* 1973;83:280-4.
6. Donadieu J, Fenneteau O, Beaupain B, Mahlaoui N, Chantelot CB. Congenital neutropenia: diagnosis, molecular bases and patient management. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:26
7. Duplomb L, Duvet S, Picot D, Jegou G, El Chehadé-Djebbar S, Marle N, Gigot N, Aral B, Carmignac V, Thevenon J, Lopez E, Rivière JB, Klein A, Philippe C, Droin N, Blair E, Girodon F, Donadieu J, Bellanné-Chantelot C, Delva L, Michalski JC, Solary E, Faivre L, Foulquier F, Thauvin-Robinet C. Cohen syndrome is associated with major glycosylation defects. *Hum Mol Genet.* 2014;23(9):2391-9.
8. El Chehadé S, Aral B, Gigot N, Thauvin-Robinet C, Donzel A, Delrue MA, Lacombe D, David A, Burglen L, Philip N, Moncla A, Cormier-Daire V, Rio M, Edery P, Verloes A, Bonneau D, Afenjar A, Jacqueline A, Heron D, Sarda P, Pinson L, Doray B, Vigneron J, Leheup B, Frances-Guidet AM, Dienne G, Holder M, Masurel-Paulet A, Huet F, Teyssier JR, Faivre L. Search for the best indicators for the presence of a VPS13B gene mutation and confirmation of diagnostic criteria in a series of 34 patients genotyped for suspected Cohen syndrome. *J Med Genet.* 2010;47(8):549-53.
9. El Chehadé-Djebbar S, Faivre L, Moncla A, Aral B, Missirian C, Popovici C, Rump P, Van Essen A, Frances AM, Gigot N, Cusin V, Masurel-Paulet A, Gueneau L, Payet M, Ragon C, Marle N, Mosca-Boidron AL, Huet F, Balikova I, Teyssier JR, Mugneret F, Thauvin-Robinet C, Callier P. The power of high-resolution non-targeted array-CGH in identifying intragenic rearrangements responsible for Cohen syndrome. *J Med Genet.* 2011 Nov;48(11):e1.
10. Hennies HC, Rauch A, Seifert W, Schumi C, Moser E, Al-Taji E, Tariverdian G, Chrzanoska KH, Krajewska-Walasek M, Rajab A, Giugliani R, Neumann TE, Eckl KM, Karbasiyan M, Reis A, Horn D. Allelic heterogeneity in the COH1 gene explains clinical variability in Cohen syndrome. *Am J Hum Genet.* 2004;75:138-45.
11. Kivitie-Kallio S, Larsen A, Kajasto K, Norio R. Neurological and psychological findings in patients with Cohen syndrome: a study of 18 patients aged 11 months to 57 years. *Neuropediatrics.* 1999b;30:181-9.
12. Kivitie-Kallio S, Norio R. Cohen syndrome: essential features, natural history, and heterogeneity. *Am J Med Genet.* 2001;102:125-35.
13. Kivitie-Kallio S, Rajantie J, Juvonen E, Norio R. Granulocytopenia in Cohen syndrome. *Br J Haematol.* 1997;98:308-11.
14. Kivitie-Kallio S, Summanen P, Raitta C, Norio R. Ophthalmologic findings in Cohen syndrome. A long-term follow-up. *Ophthalmology.* 2000;107:1737-45.
15. Kolehmainen J, Black GC, Saarinen A, Chandler K, Clayton-Smith J, Traskelin AL, Perveen R, Kivitie-Kallio S, Norio R, Warburg M, Fryns JP, de la Chapelle A, Lehesjoki AE. Cohen syndrome is caused by mutations in a novel gene, COH1, encoding a transmembrane protein with a presumed role in vesicle-mediated sorting and intracellular protein transport. *Am J Hum Genet.* 2003;72:1359-69.
16. Kolehmainen J, Wilkinson R, Lehesjoki AE, Chandler K, Kivitie-Kallio S, Clayton-Smith J, Traskelin AL, Waris L, Saarinen A, Khan J, Gross-Tsur V, Traboulsi EI, Warburg M, Fryns JP, Norio R, Black GC, Manson FD. Delineation of Cohen syndrome following a large-scale genotype-phenotype screen. *Am J Hum Genet.* 2004;75:122-7.
17. Limoge F, Faivre L, Gautier T, Petit JM, Gautier E, Masson D, Jegou G, El Chehadé-Djebbar S, Marle N, Carmignac V, Deckert V, Brindisi MC, Edery P, Ghomid J, Blair E, Lagrost L, Thauvin-Robinet C, Duplomb L. Insulin response dysregulation explains abnormal fat storage and increased risk of diabetes mellitus type 2 in Cohen Syndrome. *Hum Mol Genet.* 2015;24(23):6603-13.