Généralités et difficultés relatives au SYNDROME CORNÉLIA DE LANGE

Présentation : par les professionnels·les présents·es à la rencontre

État de la recherche génétique
8-9 gènes identifiés couvrent environ 80-90% des cas de Cornelia de Lange.

Les recherches actuelles se concentrent sur les causes moléculaires et la compréhension des mécanismes pathologiques.

Les avancées en cancérologie offrent des opportunités de repositionnement de médicaments, pour développer des traitements.

Techniques diagnostiques avancées
Les nouvelles technologies incluent :

- *le séquençage du génome entier,*
- *l'analyse de l'ARN,*
- *les variants introniques profonds,*
- *les signatures de méthylation (épi signatures).*
- *le frottis jugal (qui permet d'identifier les mosaïques tissulaires).*

Il est donc recommandé aux familles n'ayant pas de diagnostic moléculaire, de consulter un service de génétique, afin d'augmenter le rendement diagnostique, à plus de 80%, via ces nouvelles approches.

Il en est de même pour les patients diagnostiqués il y a plus de 10-15 ans.

Il ne faut jamais abandonner la recherche de base moléculaire.

Variabilité clinique et corrélations
La variabilité phénotypique importante entre patients porteurs de la même mutation reste un défi majeur.

Les facteurs épigénétiques, l'environnement (exposome) et, potentiellement des anomalies génétiques secondaires, peuvent expliquer cette variabilité.

Le gène NIPBL reste majoritaire (60-70%), avec des spécificités comportementales, selon les gènes (ex : HDAC8 associé à un profil plus social).

Coordination des soins et suivi

Un suivi annuel en génétique est recommandé pendant la période pédiatrique, pour organiser la prise en charge multidisciplinaire.

Les « Centres de référence et de compétences » forment un maillage territorial, avec des possibilités d'échanges entre eux.

Afin de réduire les délais d'accès aux consultations génétiques, on peut contacter ces centres, directement par mail, pour être orienté vers les services disponibles.

Les généticiens experts peuvent être sollicités, même à distance, grâce à l'usage de la téléconsultation.

L'utilisation du PNDS (Protocole National de Diagnostic et de Soins), publié et accessible gratuitement en ligne, permet une harmonisation des pratiques.

Un binôme « coordination des soins » (pédiatre référent) et « coordination des connaissances de la pathologie » (généticien) est à privilégier.

La communication par des mails communs entre tous les professionnels intervenants (pédiatre, généticien, CAMSP et spécialistes) est encouragée, plutôt que des échanges séparés, ceci pour faciliter la coordination et clarifier qui en porte la responsabilité.

Transition vers l'âge adulte

La transition « pédiatrie → adulte » reste problématique, avec un manque de médecins référents,

spécialisés dans les maladies génétiques rares concernant le public adulte.

À Bordeaux, la même équipe assure le suivi à tout âge.

Des centres spécialisés existent (La Pitié-Salpêtrière à Paris, Génopsy à Lyon).

La connaissance du vieillissement dans ce syndrome, nécessite davantage de recherches et de registres de patients.

En effet, la mise en place d'un registre national exhaustif des patients, avec des bases moléculaires identifiées, permettrait de mieux comprendre l'histoire naturelle et de préparer d'éventuels essais cliniques.

Traitements psychiatriques

Aucune molécule spécifique n'est définie par gène.

Les antidépresseurs semblent apporter des améliorations, selon l'expérience britannique.

Les patients avec syndromes génétiques sont souvent pharmaco-résistants.

Régulièrement, l'efficacité des traitements doit être évaluée, en concertation avec les familles, afin d'envisager leur arrêt, si aucune amélioration n'est constatée.

Conseil génétique
Pour NIPBL (transmission autosomique dominante), le risque de récidive est de 2-5% (mosaïque germinale).

Un diagnostic prénatal non invasif (DPNI) est proposable à la femme enceinte, dès 8-10 semaines de grossesse.

Pour HDAC8 et SMC1A (liés à l'X), le risque est de 50%, si la mère est porteuse.

La fratrie non porteuse n'a aucun risque (il n'y a pas de saut de génération génétique).

Cependant, quant aux frères et sœurs adultes, ayant des projets de grossesse, ils peuvent se rassurer en consultant un service de génétique avec leur conjoint, pour évaluer un risque éventuel ou discuter d'un projet de surveillance.

Vieillissement et évolution
Le Syndrome Cornelia de Lange est considéré comme un syndrome de vieillissement particulier, avec apparition possible de nouveaux symptômes.

Les modifications épigénétiques au cours de la vie, peuvent influencer l'expression clinique, sans nouvelles mutations génétiques.

Même à un rythme espacé, il est donc important de poursuivre les consultations à l'âge adulte, pour collecter des données sur le vieillissement.