

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Syndrome de Cornelia de Lange

Synthèse à destination du médecin traitant

CRM MR Maladies Osseuses Constitutionnelles

CRM MR Anomalies du développement et syndromes malformatifs



AnDDI-Rares



Centre de référence « Maladies Osseuses Constitutionnelles »
Centre de référence « Anomalies du développement et syndromes malformatifs »

Sommaire

| | | |
|----------|--|----------|
| 1 | Synthèse à destination du médecin traitant | 3 |
| 2 | Coordonnées des Centres de référence et de compétence | 5 |
| 2.1 | Filière AnDDI-Rares..... | 5 |
| 2.1.1 | Centres de Référence | 5 |
| 2.1.2 | Centres de compétence | 7 |
| 2.2 | Filière OSCAR..... | 9 |
| 2.2.1 | Centres de référence..... | 9 |
| 2.2.2 | Centres de compétence | 9 |

1 Synthèse à destination du médecin traitant

Le syndrome de Cornelia de Lange (CDLS) est une maladie génétique rare, le plus souvent de présentation sporadique, caractérisée par une atteinte multi systémique, des troubles du neurodéveloppement et des particularités morphologiques. Malgré des atteintes reconnaissables, il existe dans le CDLS une grande variabilité phénotypique notamment au niveau du visage et des extrémités y compris au sein d'une même famille. La prévalence du syndrome est estimée entre 1/10 000 et 1 /30 000 naissances.

Les patients CDLS présentent un retard de croissance intrautérin (RCIU) et un retard statural postnatal ainsi qu'une microcéphalie. La dysmorphie faciale est caractéristique et comprend notamment un synophris, des sourcils arqués et des cils longs. Le nez est court avec une arête déprimée et des narines antéversées. Le philtrum est long et effacé et la lèvre supérieure fine.

Les difficultés d'alimentation sont quasi constantes les premières années, comportant des difficultés d'acquisition de la succion-déglutition, un reflux gastro-œsophagien (constant), des difficultés d'acquisition de l'alimentation en morceaux, des troubles de l'oralité alimentaire, et une sélectivité alimentaire.

Les atteintes squelettiques sont fréquemment associées et concernent principalement les anomalies des extrémités en particulier les membres supérieurs mais peuvent également concerner les membres inférieurs et le rachis. Ces anomalies sont souvent asymétriques et peuvent varier de l'absence totale d'avant-bras à une syndactylie digitale. Le CDLS peut également être associé à des malformations gastro-intestinales, cardiaques et moins fréquemment urologique, néphrologique et neurologique.

Les troubles du neurodéveloppement, du comportement et cognitif sont au premier plan. La déficience intellectuelle modérée à profonde, avec retard de langage important en lien avec les atteintes auditives et cognitives, est retrouvée chez une majorité de patients et nécessite dès le plus jeune âge une prise en charge adaptée.

Sur le plan moléculaire, un variant pathogène à l'état hétérozygote ou hémizyote dans les gènes *NIPBL*, *SMC3*, *SMC1A*, *RAD21*, *BRD4* et *HDAC8* est retrouvé chez plus de 70% des patients. Chacun de ses gènes est impliqué dans l'architecture ou la régulation de la cohésine.

La transmission dépend du gène impliqué dans la pathologie. Elle est autosomique dominante lorsqu'elle concerne les gènes *NIPBL*, *SMC3*, *BRD4* et *RAD21*. Elle est dominante liée à l'X pour les gènes *HDAC8* et *SMC1A*

La suspicion d'un syndrome de Cornelia de Lange doit amener à orienter le patient vers le centre de référence/compétence (CRMR/CC) le plus proche, afin de confirmer le diagnostic et mettre en place les mesures de prise en charge et de surveillance adaptées.

Le patient doit être pris en charge par une équipe multidisciplinaire spécialisée. Le suivi est coordonné par le CR/CC. La prise en charge nécessite l'implication de différents spécialistes : généticiens cliniciens, pédiatres, cardiologues, pneumologues, orthopédistes, ORL, ophtalmologues, neurologues, psychiatres en lien avec le médecin traitant (généraliste ou pédiatre). Le soutien psychologique du patient et sa famille, ainsi que l'accompagnement socio-éducatif font partie intégrante du traitement.

Le rôle du médecin traitant (pédiatre et/ou médecin généraliste) consiste à :

Assurer le suivi clinique habituel, et notamment surveiller la croissance staturo-pondérale ;

Dépister des complications dans l'évolution clinique (cassure de la courbe de croissance, anomalies d'auscultation cardiopulmonaire, difficultés d'alimentation, apnées du sommeil, infections des voies aériennes supérieures, etc...) ;

Dépister les difficultés psychologiques liées à la maladie ;

Accompagner le patient et sa famille dans l'adhésion au suivi au long cours

2 Coordonnées des Centres de référence et de compétence

2.1 Filière AnDDI-Rares

Centres de référence et de compétence « Anomalies du développement et syndromes malformatifs ».
Site de la Filière : <http://www.anddirares.org>

2.1.1 Centres de Référence

Région Ile de France

CRMR coordonnateur

- APHP Robert Debré, Pr Alain VERLOES, Département de Génétique, GHU Paris-Nord - Hôpital Robert Debré, 37 bd SERURIER, 75019 PARIS, Tel 01 40 03 53 42

CRMR constitutifs

- APHP Necker, Pr Jeanne AMIEL, Service de Génétique Médicale - GHU Paris-Centre - Hôpital Necker-Enfants Malades - 149 Rue de Sèvres 75743 PARIS CEDEX 16, Tel 01 44 49 51 53
- Poissy, Dr Rodolphe DARD, Hôpital Intercommunal de Poissy - StGermain- 10 rue du Champ Gaillard 78303 POISSY CEDEX, Tel 01 39 27 47 00
- APHP P. Salpêtrière - Armand Trousseau, Dr Sandra WHALEN, Service de Génétique et d'Embryologie Médicale, GHU Paris-Sorbonne Université - Hôpital Pitié Salpêtrière - Armand-Trousseau - site AT 26 Avenue du Docteur Arnold Netter 75571 PARIS, Tel 01 44 73 67 27
- APHP K. Bicêtre, Pr Judith MELKI, GHU Paris-Sud - Hôpital de Bicêtre - 78 Rue du Général Leclerc 94270 Le Kremlin-Bicêtre, Tel 01 49 59 53 70

Région Sud-Ouest Occitanie Réunion

CRMR coordonnateur

- CHU de Bordeaux, Pr Didier LACOMBE, CHU de Bordeaux, Service de Génétique Médicale, Groupe hospitalier Pellegrin, Place Amélie Rabaléon, 33076 BORDEAUX Cedex – Tel 05 57 82 03 63 »

CRMR constitutifs

- CHU Montpellier, Pr David GENEVIEVE, Service de Génétique Médicale - Hôpital Arnaud de Villeneuve - 371 Avenue du Doyen Gaston Giraud 34295 MONTPELLIER CEDEX 6, Tel 04 67 33 65 64
- CHU de la Réunion, Dr Beatrice DORAY, Service de Génétique clinique, Hôpital Félix Guyon Bellepierre, Allée des Topazes, 97400, La Réunion, Tel 02 62 90 64 00

Inter-région Nord-Ouest

CRMR coordonnateur

- CHRU de Lille, Pr Florence PETIT, Pôle de Biologie Pathologie Génétique, Hôpital J de Flandre, Clinique de Génétique Guy Fontaine, Rue Pierre Decoux, 59037 Lille Cedex France – Tel 03 20 44 49 11 »

CRMR constitutifs

- CHU Amiens, Dr Gilles MORIN, CHU Amiens Picardie, Service de Génétique Clinique et Oncogénétique Site Sud - Avenue René Laënnec - Salouël - D408 80054 Amiens Cedex 1, Tel 03 22 08 75 80
- CHU Caen, Dr Marion GERARD / Dr Nicolas GRUCHY, Service de Génétique Clinique, CHU de Caen - Hôpital Clémenceau, Avenue Georges Clémenceau 14000 CAEN, Tel 02 31 27 25 69
- CHU Rouen, Dr Alice GOLDENBERG, Service de Génétique clinique, GOLDENBERG, Unité de Génétique Clinique, CHU Rouen, Tel 02 32 88 87 47

Région Ouest

CRMR coordonnateur

- CHU de Rennes, Pr Sylvie ODENT, Service de Génétique Clinique - Hôpital Sud -16, boulevard de Bulgarie- BP 90347 -35203 Rennes Cedex 2 – Tel 02 99 26 67 44 »

CRMR constitutifs

- CHU Nantes, Dr Bertrand ISIDOR, Service de Génétique clinique, CHU de Nantes - Hôtel Dieu, 1 Place Alexis Ricordeau 44093 NANTES, Tel 02 40 08 32 45
- CHRU Tours, Pr Annick TOUTAIN, Service de génétique médicale, CHRU de Tours, Hôpital Bretonneau - 2 Boulevard Tonnelles 37044 TOURS CEDEX 9, Tel 02 47 47 47 99
- CHU Angers, Pr Dominique BONNEAU, Service de Génétique Clinique, CHU d'Angers, 4, Rue Larrey 49933 ANGERS, Tel 02 41 35 38 83

Région Est

Centre de référence « Maladies Osseuses Constitutionnelles »
 Centre de référence « Anomalies du développement et syndromes malformatifs »

CRMR coordonnateur

- CHU de Dijon, Pr Laurence FAIVRE, Centre de Génétique -Hôpital d'enfants -14 Rue Paul Gaffarel 21000 DIJON CEDEX – Tel 03 80 29 53 13 »

CRMR constitutifs

- CHU Nancy, Dr Laëtitia LAMBERT, Service de Génétique Médicale, CHU Nancy - Hôpital d'Enfants, 10 Rue du Docteur Heydenreich CS 74213 54042 NANCY CEDEX, Tel 03 83 34 43 76
- CHU Strasbourg, Dr Elise SCHAEFFER, -Service de Génétique Médicale – CHU de Strasbourg Hôpital de Hautepierre, 1 Avenue Molière 67098 STRASBOURG CEDEX, Tel 03 88 12 81 20
- CHU Reims, Pr Martine DOCO-FENZY, Service de Génétique - CHRU Hôpital Maison Blanche - 45 Rue Cognacq-Jay 51092 REIMS CEDEX, Tel 03 26 78 90 03

Région Sud-Est

CRMR coordonnateur

- CHU de LYON, Pr Patrick EDERY, Service de génétique - Groupement Hospitalier Est - Hôpital Femme Mère Enfant- 59 boulevard Pinel – 69 677 BRON - Tel 04 27 85 55 73 »

CRMR constitutifs

- CHU Grenoble, Dr Julien THEVENON, Service de Génétique Clinique, CHU Grenoble site Nord - Hôpital Couple-Enfant, Quai Yermolof - Cs 10217 38043 GRENOBLE CEDEX 10, Tel 04 76 76 72 85
- CHU Clermont-Ferrand, Dr Christine FRANCANNET- Service de Génétique Médicale CHU de Clermont-Ferrand - Hôpital d'Estaing, 1 Place Lucie Aubrac 63003 Clermont-Ferrand CEDEX 2, Tel 04 73 75 06 53
- CHU Marseille, Dr Sabine SIGAUDY-Département de Génétique Médicale - CHU de Marseille - Hôpital de la Timone AP-HM, 264 Rue Saint-Pierre 13385 MARSEILLE CEDEX 06, Tel 04 91 38 67 49

2.1.2 Centres de compétence

Région Ile de France

Centre de référence « Maladies Osseuses Constitutionnelles »
Centre de référence « Anomalies du développement et syndromes malformatifs »

- APHP R Poincaré : Dr Dominique GERMAIN, Service de génétique médicale, GHU Paris- Université Paris Saclay Hôpital Raymond Poincaré, 104 Boulevard Raymond Poincaré 92380 GARCHES, Tel 01 47 10 44 38 »
- APHP J Verdier : Dr Andrée DELAHAYE-DURIEZ, Service de pédiatrie, GHU Paris- Hôpitaux Universitaires Paris Seine-Saint-Denis - Hôpital Jean Verdier, Avenue du 14 juillet, 93140 BONDY, Tel 01 48 02 62 45 »
- Pointe à Pitre : Dr Marilyn LACKMY-PORT-LIS, Unité de génétique clinique, CHU de Pointe à Pitre, Morne Chauvel, 97110 POINTE À PITRE, Tel 05 90 89 14 81 »
- Créteil : Dr Benoit FUNALOT, Unité de génétique clinique, Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, 40 Avenue de Verdun, 94010 CRÉTEIL, Tel 01 45 17 55 77

Région Sud-Ouest Occitanie Réunion

- CHU Poitiers : Pr Brigitte GILBERT-DUSSARDIER, Service de génétique médicale, CHU de Poitiers, 2 Rue de la Milétrie - CS 90577, 86000 POITIERS, Tel 05 49 44 39 22
- CHU Toulouse : Dr Olivier PATAT, 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
- CHU de la Martinique : Dr Elisabeth Sarrazin, Unité de neuromyologie. Hôpital P. Zobda-Quitman, Route de Chateauboeuf. CS 90632. 97261 Fort de France Cedex, Tel : 05 96 75 84 00
- CHU Nîmes : Dr Philippe KHAU VAN KIEN, 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

- CH Le Havre : Dr Valérie LAYET, 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

- CHU Brest : Dr Séverine AUDEBERT-BELLANGER, Département de pédiatrie, CHRU de Brest - Hôpital Morvan, 2 Avenue Foch, 29609 BREST CEDEX, Tel 02 98 22 34 77
- CH Le Mans : Dr Radka STOEVA, Service de génétique, Centre hospitalier du Mans, 194 Avenue Rubillard, 72037 LE MANS CEDEX, Tel 02 44 71 01 84
- CH Vannes : Dr Florence DEMURGER, 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

- CHU Besançon : Dr Juliette PIARD, 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

- CHU Saint-Etienne : Dr Renaud TOURAINE, 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 »
- CH Toulon : Dr Maude GRELET, 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 14 50 05

2.2 Filière OSCAR

Centre de Référence et de Compétence « Maladies Osseuses Constitutionnelles ». Site de la filière <https://filiere-oscar.fr>

2.2.1 Centres de référence

CRMR Coordonnateur

- APHP Hôpital Necker Universitaire Enfants Malades : Pr Valérie CORMIER-DAIRE, Service de génétique clinique - AP-HP - Hôpital Necker - Enfants Malades, 149 rue de Sèvres, 75015 Paris, Tel 01 42 19 27 13, mail cr.moc.nck@aphp.fr

CRMR Constitutif

- APHP Hôpital Cochin : Pr Christian ROUX, Service de rhumatologie - AP-HP - Hôpital Cochin 27 rue du Fbg Saint-Jacques, 75014 Paris, Tel 01 58 41 25 78, mail cathie.lacazette@aphp.fr
- APHP Hôpital Lariboisière : Pr Martine COHEN SOLAL, Service de rhumatologie - AP-HP - Hôpital Lariboisière, 2 rue Ambroise Paré, 75010 Paris, Tel 01 49 95 63 58, mail cecile.pavis@aphp.fr

2.2.2 Centres de compétence

- CHU de Clermont-Ferrand : Dr Christine FRANCANNET, Service de génétique clinique - CHU Clermont-Ferrand - CHU Estaing, Place Lucie et Raymond Aubrac, 63000 Clermont-Ferrand, Tel 04 73 75 06 53, mail genetique@chu-clermontferrand.fr
- CHU de Lyon : Dr Massimiliano ROSSI, Service de génétique clinique - CHU Lyon - Hôpital Femme Mère Enfant, 32 avenue Doyen Jean Lépine, 69500 Bron, Tel 04 27 85 55 73, mail GHE.GENETIQUEHFME@chu-lyon.fr
- CHU de Rennes, Dr Mélanie Fradin, , Service de génétique clinique - CHU Rennes - Hôpital Sud, 2 rue Henri Le Guilloux, 35000 Rennes, Tel 02 99 26 67 44, mail

- CHU de Nantes, Dr Bertrand ISIDOR, Service de génétique clinique - CHU Nantes - Hôpital Hôtel-Dieu, 1 place Alexis Ricordeau, 44000 Nantes, Tel 02 40 08 32 45, mail bp-secretariat-genetique-clinique@chu-nantes.fr
- CHU de Strasbourg, Dr Elise SCHAEFER, Service de génétique clinique - CHU Strasbourg - Hôpital de Hautepierre, 1 avenue Molière, 67200 Strasbourg, Tel [03 88 12 81 20](tel:0388128120), mail genmed@chru-strasbourg.fr
- CHU de Nancy, Pr Pierre Journeau, Service de médecine interne et immunologie clinique - CHU Nancy - Hôpital Brabois Enfants, Rue du Morvan, 54511 Vandoeuvre-lès-Nancy, Tel [03 83 15 48 00](tel:0383154800)
- CHU de Lille, Dr Anen Dieux, - CHU Lille - Hôpital Jeanne de Flandre, Avenue Eugène Avinée, 59000 Lille, Tel [03 20 44 49 11](tel:0320444911)
- CHU de Caen, Dr Alexandra DESDOITS, Service de chirurgie pédiatrique orthopédique - CHU Caen - Hôpital Côte de Nacre, Avenue de la Côte de Nacre, 14000 Caen, Tel [02 31 06 44 86](tel:0231064486), mail hatrel-a@chu-caen.fr
- CHU de Montpellier, Dr Marjolaine WILLEMS, Département de génétique médicale - CHU Montpellier - Hôpital Arnaud de Villeneuve, 371 avenue du Doyen Gaston Giraud, 34000 Montpellier, Tel [04 67 33 58 57](tel:0467335857)
- APHM Hôpital de la Timone : Dr Sabine SIGAUDY, Service de génétique clinique - AP-HM - Hôpital de la Timone, 264 rue Saint-Pierre, 13005 Marseille, Tel [04 91 38 67 49](tel:0491386749), mail rdv.genetiquemedicale@ap-hm.fr
- CHU de la Réunion : Dr Jean Luc ALESSANDRI, Service de pédiatrie - CHU La Réunion - Hôpital Félix Guyon, Allée des Topazes, 97400 La Réunion, Tel [02 62 90 58 31](tel:0262905831), mail sec.neonat.fguyon@chu-reunion.fr
- CHU de Dijon : Dr Marie BOURNEZ, Service de pédiatrie - CHU Dijon - Hôpital d'enfants, 14 rue Paul Gaffarel, 21000 Dijon
- APHP Hôpital Armand Trousseau : Dr Hina SIMONNET, service de médecine physique et réadaptation pédiatrique - AP-HP - Hôpital Armand-Trousseau, 26 avenue du Dr Arnold Netter, 75012 Paris, Tel [01 44 73 68 51](tel:0144736851)
- CHU de Bordeaux : Dr Gilian VAN GILS, Service de génétique médicale - CHU Bordeaux, Place Amélie Raba-Léon, 33000 Bordeaux, Tel [05 57 82 28 28](tel:0557822828), mail mocpedia@chu-bordeaux.fr
- CHU de Grenoble : Dr Julien THEVENON, Service de génétique clinique - CHU Grenoble - Hôpital Michallon, Boulevard de la Chantourne, 38700 La Tronche, Tel [04 76 76 72 85](tel:0476767285), Mail secretariatgenetiqueclinique@chu-grenoble.fr
- CHU de Saint Etienne : Dr Isabelle COURTOIS, Service de médecine physique et réadaptation adulte - CHU de Saint Etienne, Boulevard Pasteur, 42055 Saint Etienne, Mail ccmoc@chu-st-etienne.fr
- CHU de Poitiers : Pr Françoise DEBIAIS, Service de rhumatologie - CHU de Poitiers, 2 Rue de la Milétrie, 86000 Poitiers, Tel [05 49 44 49 48](tel:0549444948)
- CHU de Toulouse : Dr Thomas EDOUARD, Service de pédiatrie - CHU Toulouse - Hôpital des enfants, 330 avenue de Grande Bretagne, 31300 Toulouse, Tel [05 34 55 85 49](tel:0534558549)
- CHU d'Amiens : Dr Gilles MORIN, Service de génétique médicale - CHU Amiens-Picardie, Rond-point Fernand Léger, 80080 Amiens, Tel [03 22 08 75 80](tel:0322087580), Mail genetique.secretariat@chu-amiens.fr
- CHU de Tours : Pr Thierry ODENT, Service de chirurgie orthopédique - CHU Tours - Hôpital Clocheville, 49 Boulevard Béranger, 37044 TOURS, Tel [02 47 47 47 52](tel:0247474752)

