

# Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

## Syndrome de Smith-Magenis

### *Hôpital Robert DEBRE*

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

*Filière de Santé AnDDI-Rares*

**Texte du PNDS**

**Mars 2021**

Coordonnateurs : Dr Laurence PERRIN-SABOURIN  
Pr Alain VERLOES

---

## Table des matières

<b>TABLE DES MATIERES .....</b>	<b>2</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>6</b>
<b>SYNTHESE A DESTINATION DU MEDECIN TRAITANT .....</b>	<b>9</b>
<b>INFORMATIONS UTILES .....</b>	<b>10</b>
<b>PNDS SYNDROME DE SMITH MAGENIS .....</b>	<b>11</b>
<b>1 INTRODUCTION .....</b>	<b>11</b>
<b>1.1 LE SYNDROME DE SMITH MAGENIS .....</b>	<b>11</b>
<b>1.2 CARACTERISTIQUES PHYSIQUES .....</b>	<b>12</b>
1.2.1 MANIFESTATIONS ANTE- OU PERINATALES .....	12
1.2.2 DYSMORPHOLOGIE .....	12
1.2.3 MALFORMATIONS CARDIAQUES .....	13
1.2.4 MALFORMATIONS GENITO-URINAIRES .....	13
1.2.5 MALFORMATIONS CEREBRALES .....	13
<b>1.3 DEFICIT COGNITIF ET TROUBLES DU COMPORTEMENT .....</b>	<b>14</b>
1.3.1 RETARD PSYCHOMOTEUR .....	14
1.3.2 LANGAGE .....	14
1.3.3 COGNITION .....	14
1.3.4 COMPORTEMENT .....	15
<b>1.4 TROUBLES DU SOMMEIL .....</b>	<b>16</b>
<b>1.5 PATHOLOGIES ASSOCIEES .....</b>	<b>17</b>
1.5.1 EVOLUTION STATURO-PONDERALE & OBESITE .....	17
1.5.2 ENDOCRINOLOGIE.....	17

1.5.3	COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES .....	17
1.5.4	PATHOLOGIES GASTRO-INTESTINALES.....	19
1.5.5	PATHOLOGIES URO-NEPHROLOGIQUES .....	19
1.5.6	COMPLICATIONS ORTHOPEDIQUES.....	19
1.5.7	ANOMALIES OPHTALMOLOGIQUES.....	19
1.5.8	COMPLICATIONS ORL ET BRONCHIQUES .....	19
1.5.9	SURDITE.....	20
1.5.10	PATHOLOGIES IMMUNITAIRES.....	20
1.5.11	ANOMALIES BUCCODENTAIRES.....	20
1.5.12	DERMATOLOGIE .....	20
<b>1.6</b>	<b>PARTICULARITES DU SMS PAR MUTATION DU GENE <i>RAI1</i>.....</b>	<b>21</b>
<b>1.7</b>	<b>HEREDITE ET GENETIQUE.....</b>	<b>22</b>
<b>2</b>	<b><u>OBJECTIFS DU PROTOCOLE NATIONAL DE DIAGNOSTIC ET DE SOINS .....</u></b>	<b>23</b>
<b>3</b>	<b><u>DIAGNOSTIC ET EVALUATION INITIALE .....</u></b>	<b>24</b>
<b>3.1</b>	<b>OBJECTIFS.....</b>	<b>24</b>
<b>3.2</b>	<b>PROFESSIONNELS IMPLIQUES .....</b>	<b>24</b>
<b>3.3</b>	<b>DIAGNOSTIC GENETIQUE.....</b>	<b>25</b>
<b>3.4</b>	<b>CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE .....</b>	<b>25</b>
<b>3.5</b>	<b>DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL .....</b>	<b>26</b>
<b>3.6</b>	<b>EVALUATION DE LA SEVERITE / DU PRONOSTIC / EXTENSION DE LA MALADIE / RECHERCHE DE COMORBIDITES .....</b>	<b>26</b>
3.6.1	3.5.1 BILAN INITIAL CHEZ UN NOUVEAU-NE OU UN NOURRISSON .....	26
3.6.2	BILAN INITIAL CHEZ L'ENFANT PLUS AGE.....	26
3.6.3	BILAN INITIAL CHEZ L'ADULTE.....	27
<b>3.7</b>	<b>RECHERCHE DE CONTRE-INDICATIONS AU TRAITEMENT .....</b>	<b>28</b>
<b>3.8</b>	<b>ANNONCE DU DIAGNOSTIC ET INFORMATION DU PATIENT .....</b>	<b>28</b>

<b>3.9</b>	<b>CONSEIL GENETIQUE .....</b>	<b>29</b>
<b>3.10</b>	<b>DIAGNOSTIC PRENATAL .....</b>	<b>29</b>
<b>4</b>	<b><u>PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE .....</u></b>	<b><u>30</u></b>
<b>4.1</b>	<b>OBJECTIFS.....</b>	<b>30</b>
<b>4.2</b>	<b>PROFESSIONNELS IMPLIQUES (ET MODALITES DE COORDINATION) .....</b>	<b>30</b>
<b>4.3</b>	<b>PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE ET PHARMACOLOGIQUE .....</b>	<b>31</b>
4.3.1	NEUROLOGIE .....	31
4.3.2	TROUBLES NEURODEVELOPPEMENTAUX .....	31
4.3.3	TROUBLES DU SOMMEIL.....	34
4.3.4	TROUBLES DU COMPORTEMENT .....	36
4.3.5	CARDIOLOGIE.....	37
4.3.6	UROLOGIE /NEPHROLOGIE .....	38
4.3.7	CROISSANCE ENDOCRINOLOGIE-METABOLISME .....	38
4.3.8	ORTHOPÉDIE – SCOLIOSE .....	39
4.3.9	OPHTALMOLOGIE .....	39
4.3.10	AUDITION ET ORL .....	40
4.3.11	GASTROENTEROLOGIE .....	40
4.3.12	STOMATOLOGIE – DENTISTERIE.....	40
4.3.13	DERMATOLOGIE .....	41
4.3.14	RYTHME, CONTENU DES CONSULTATIONS ET EXAMENS COMPLEMENTAIRES .....	41
<b>4.4</b>	<b>EDUCATION THERAPEUTIQUE ET MODIFICATION DU MODE DE VIE.....</b>	<b>41</b>
<b>4.5</b>	<b>RECOURS AUX ASSOCIATIONS DE PATIENTS .....</b>	<b>41</b>
<b>4.6</b>	<b>GROSSESSE.....</b>	<b>42</b>
<b>5</b>	<b><u>SUIVI.....</u></b>	<b><u>42</u></b>

<b>5.1</b>	<b>OBJECTIFS</b> .....	<b>42</b>
<b>5.2</b>	<b>PROFESSIONNELS IMPLIQUES</b> .....	<b>42</b>
<b>5.3</b>	<b>RYTHME ET CONTENU DES CONSULTATIONS</b> .....	<b>44</b>
<b>5.4</b>	<b>EXAMENS COMPLEMENTAIRES (TABLEAU 1)</b> .....	<b>45</b>
<b>6</b>	<b><u>ANNEXE 1:</u></b> .....	<b>46</b>
<b>6.1</b>	<b>LISTE DES PARTICIPANTS</b> .....	<b>46</b>
<b>6.2</b>	<b>REDACTEURS</b> .....	<b>46</b>
<b>6.3</b>	<b>GROUPE DE TRAVAIL MULTIDISCIPLINAIRE</b> .....	<b>46</b>
<b>6.4</b>	<b>GROUPE DE RELECTURE</b> .....	<b>47</b>
<b>6.5</b>	<b>DECLARATIONS D’INTERET</b> .....	<b>48</b>
<b>6.6</b>	<b>REFERENTIELS PREEXISTANTS</b> .....	<b>48</b>
<b>7</b>	<b><u>ANNEXE 2. COORDONNEES</u></b> .....	<b>50</b>
<b>8</b>	<b><u>ANNEXE 3 : ARBRE DECISIONNEL EN VUE DU DIAGNOSTIC</u></b> .....	<b>54</b>
	<b><u>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</u></b> .....	<b>55</b>

## Liste des abréviations

ACPA	Analyse chromosomique sur puce à ADN
ADI-R	Autism Diagnostic Interview-Revised
ADN	Acide désoxyribonucléique
ADOS	Autism Diagnostic Observation Schedule
AEEH	Allocation d'Education de l'Enfant Handicapé
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AVS	Auxiliaire de Vie Scolaire
AESH	Accompagnant des Elèves en Situation de Handicap
BMI	Body Mass Index (indice de masse corporel – IMC)
CAMSP	Centre d'Action Médico-Social Précoce
CARS	Childhood Autism Rating Scale
CESAP	Comité d'Études, d'Éducation et de Soins Auprès des Personnes Polyhandicapées
CIA	Communication inter-auriculaire
CIV	Communication inter-ventriculaire
CLAD	Centre de référence maladies rares Labellisé pour les Anomalies du Développement
CMP	Centre Médico-Psychologique
CPDPN	Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal
CRA	Centre de Ressource Autisme
DI	Déficiência Intellectuelle
DPN	Diagnostic prénatal
ECBU	Examen Cytobactériologique des Urines

ECG	Electrocardiogramme
EEG	Electroencéphalogramme
EFR	Explorations fonctionnelles respiratoires
EMG	Electromyogramme
FISH	Hybridation <i>in situ</i> en fluorescence
FLCN	Folliculine ou protéine du syndrome de Birt-Hogg-Dubé
GH	Growth Hormone, hormone de croissance
HAS	Haute Autorité de Santé
Hb	Hémoglobine glyquée
HNPP	Neuropathie héréditaire avec hypersensibilité à la pression
IgA/G/M	Immunoglobuline A /G/M
IGF1	Insulin-like Growth Factor-1
IMC	Indice de Masse Corporelle
IME	Institut Médico-Educatif
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
ITEP	Institut Thérapeutique, Educatif et Pédagogique
MDPH	Maison Départementale des Personnes Handicapées
MLPA	<i>Multiplex Ligation dependent Probe Amplification</i>
MYO15 (DFNB3)	<i>Myosine 15</i>
NAHR	Recombinaison homologue non allélique
NGS	Next Generation Sequencing (séquençage d'ADN à haut débit ou séquençage de nouvelle génération)
ORL	Oto-Rhino-Laryngologie

PECS	Méthode de communication par échange d'images ( <i>Picture Exchange Communication System</i> )
PMP22	Peripheral Myelin Protein 22
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PPS	Projet Personnalisé de Scolarisation
QI / QIP / QIV	Quotient Intellectuel / de Performance / Verbal
<i>RAI1</i>	<i>Retinoic Acid-Induced gene 1</i>
RGD	Reflux Gastro-Cœsophagien
RTU	Recommandation temporaire d'utilisation
SAOS	Syndrome d'Apnées Obstructives du Sommeil
SESSAD	Service d'Education Spéciale et de Soins à Domicile
SMS	Syndrome de Smith-Magenis
ULIS	Unités Localisées pour l'Inclusion Scolaire (école, collège et lycée)

## Synthèse à destination du médecin traitant

Le syndrome de Smith Magenis (SMS) est une maladie génétique rare liée dans 10% des cas à une mutation ponctuelle du gène *RAI1* (*Retinoic Acid Induced 1*) et dans 90% des cas à une délétion de la région q11.2 du chromosome 17 (délétion 17p11.2) qui contient ce gène. Ce syndrome associe une déficience intellectuelle, des troubles du comportement invalidants (hyperactivité, colères clastiques), des troubles du sommeil typiques du syndrome, et une dysmorphie faciale, discrète mais caractéristique. Il peut parfois se compliquer de malformations (cœur, rein, scoliose).

L'incidence du SMS est de l'ordre d'une naissance sur 15000 ou 25000.

Le diagnostic peut être évoqué devant une dysmorphie évocatrice, un retard de développement et les troubles caractéristiques du comportement et du rythme du sommeil. Ce diagnostic est toutefois difficile à porter cliniquement dans la petite enfance car la dysmorphie est subtile et ne s'affirme qu'avec le temps. Le retard psychomoteur est précoce. Les troubles du sommeil et des troubles du comportement apparaissent plus tardivement dans l'enfance. Le suivi des patients atteints de SMS est multidisciplinaire. Il doit être adapté à chaque patient car l'atteinte multisystémique est variable selon les patients.

Les anomalies neurodéveloppementales nécessitent un suivi régulier et l'organisation d'une prise en charge médico-éducative et socio-éducative dont les grandes lignes ne sont pas distinctes de celles préconisées pour les autres formes de déficience intellectuelle : évaluation en CAMSP ou en SESSAD, rééducation orthophonique et psychomotricité, orientation vers la MDPH pour la mise en place des aides sociales, de l'orientation médico-éducative, l'obtention d'AVS/AESH...

Le SMS se distingue par ses particularités comportementales. Les troubles du sommeil sont liés à une inversion du rythme circadien de sécrétion de la mélatonine. Aucun traitement n'a réellement prouvé son efficacité à l'heure actuelle. Une attention particulière sera portée aux familles et à la fratrie de ces patients dont la vie peut être fortement impactée par les troubles du comportement et les réveils nocturnes.

Un bilan malformatif systématique doit être effectué au diagnostic. La prise en charge somatique est adaptée aux malformations dépistées initialement (cardiaques, neurologiques, etc...) et réévaluée annuellement pour la prévention des complications secondaires. En effet, le tableau clinique est évolutif, justifiant une surveillance spécialisée tout au long de la vie.

Les enfants atteints de SMS doivent être suivis annuellement par un centre de référence ou de compétence disposant de l'ensemble des spécialités nécessaires à une prise en charge multidisciplinaire. Chez le sujet

adulte, ce suivi peut être réduit à une consultation tous les 3 à 5 ans en fonction des besoins. Le pédiatre ou le médecin traitant assure le suivi habituel en relation avec l'un des centres de référence ou de compétence « anomalies du développement » de la filière Maladies Rares AnDDI-Rares ou « déficiences intellectuelles de causes rares » de la filière DéfiScience en fonction de l'accès sur le territoire.

Le pédiatre ou le médecin traitant ont un rôle essentiel dans l'enfance dans :

- La surveillance du développement psychomoteur et l'aide à l'organisation de la prise en charge éducative, rééducative et sociale.
- La coordination du suivi multidisciplinaire et la détection précoce des complications tardives
- Le soutien psychologique aux familles au moment de l'annonce du diagnostic et lors de l'évolution de la maladie.

## Informations utiles

- Site Web de la Filière de santé AnDDI-Rares : <http://www.anddi-rares.org>
- Site Web de la filière de santé DéfiScience : <http://www.defiscience.fr>
- Association française du syndrome de Smith Magenis (ASM17) : <http://www.smithmagenis17.org>
- Alliances maladies rares : <http://www.alliance-maladies-rares.org>
- Fédération d'associations françaises de représentation et de défense des intérêts des personnes handicapées mentales et de leurs familles : UNAPEI : <http://www.unapei.org>
- Parents and researchers interested in SMS (PRISMS) : <https://www.prisms.org>
- Pour accéder aux formulaires de suivi et de recueil de données du Circadin<sup>®</sup> : [www.rtucircadin.fr](http://www.rtucircadin.fr)
- Pour toute question relative à la RTU CIRCADIN, vous pouvez contacter BIOCDEX : [contact@rtucircadin.fr](mailto:contact@rtucircadin.fr) / 03 44 86 82 28

## PNDS Syndrome de Smith Magenis

### 1 Introduction

#### 1.1 Le syndrome de Smith Magenis

Le syndrome de Smith Magenis (SMS) est un syndrome génétique rare : son incidence est estimée à 1/15000 à 25000 naissances. Il est causé par la perte de fonction d'une des copies du gène *RAI1* porté par le bras court du chromosome 17. Cette perte d'un allèle de *RAI1* survient dans 3 contextes :

- Une mutation ponctuelle du gène qui en abolit la fonction (10% des patients)
- Une délétion de petite taille dans le bras court du chromosome 17: délétion 17p11.2 (près de 90% des cas). La région délétée (longue de plus de 3 millions de paires de bases) contient plusieurs gènes dont le gène *RAI1*. Ce remaniement du chromosome 17 est récurrent : en raison de la structure du chromosome 17, les deux points de cassure du chromosome qui délimitent la région délétée sont similaires chez tous les patients. Cette région contient d'autres gènes que *RAI1*, ce qui peut expliquer pourquoi les patients porteurs de délétion présentent un phénotype plus malformatif que les patients porteurs de mutations ponctuelles du gène *RAI1*.
- Très rarement, un réarrangement chromosomique plus large emportant cette région. Ces réarrangements de grande taille ne sont pas récurrents.

Le SMS se caractérise par une dysmorphie faciale discrète mais reconnaissable, une DI de sévérité variable, et des troubles du comportement et du sommeil caractéristiques. La délétion et son syndrome ont été décrits pour la première fois en 1982 par Ann Smith et précisés en 1986 par la cytogénéticienne Ellen Magenis. L'implication du gène *RAI1* a été démontrée en 2003. La particularité la plus notable du syndrome est l'inversion du cycle de sécrétion de la mélatonine, responsable de troubles majeurs du sommeil. Les personnes atteintes ont une espérance de vie normale si elles n'ont pas de complications associées à leurs malformations cardiaques congénitales.

La délétion 17p11.2 n'est pas visible sur un caryotype standard, dont la résolution n'est pas suffisante. Elle peut être mise en évidence par une technique de cytogénétique ciblée appelée FISH, qui ne peut être prescrite que sur la base d'une suspicion clinique. Le caryotype moléculaire par ACPA (analyse

chromosomique sur puce ADN ou « CGH-array ») est une technique d'analyse chromosomique dont la résolution est 100 X supérieure à celle du caryotype standard. L'ACPA, qui a remplacé progressivement le caryotype standard dans l'évaluation d'un enfant porteur de déficience intellectuelle (DI) ou de malformations, permet de diagnostiquer tous les patients porteurs d'un remaniement de la région 17p11.2, même lorsque l'on ne soupçonne pas cliniquement le diagnostic. Cette technique ne permet toutefois pas d'identifier les 10% de patients SMS porteurs de mutations ponctuelles du gène *RAI1*. Le diagnostic des mutations ponctuelles se fait par des méthodes de séquençage d'ADN à haut débit (appelée séquençage de nouvelle génération ou NGS – pour *next generation sequencing* -). Bien que l'analyse puisse être ciblée sur ce gène (si le diagnostic est soupçonné cliniquement), le séquençage de *RAI1* fait le plus souvent partie d'une analyse plus large d'un panel de gènes de DI ou d'une analyse de tous les gènes (exome), dont l'utilisation tend à se généraliser.

Le diagnostic clinique du SMS est très difficile à la naissance. Il devient plus évident avec l'âge, quand les troubles du sommeil et du comportement apparaissent. Le diagnostic clinique repose sur la reconnaissance d'un morphotype particulier, de troubles du comportement et des troubles caractéristiques du sommeil.

## 1.2 Caractéristiques physiques

### 1.2.1 Manifestations anté- ou périnatales

Les nouveau-nés atteints de SMS ont en général une taille, un poids et un périmètre crânien dans les limites de la normale. La grossesse est le plus souvent sans particularité mais les mamans décrivent parfois *a posteriori* une diminution des mouvements fœtaux. Il n'y a donc pas de signe d'appel spécifique en anténatal, mais certains fœtus peuvent présenter une cardiopathie malformative. Si l'identification d'une cardiopathie conduit à une ACPA fœtale, un diagnostic de SMS par délétion peut être porté.

### 1.2.2 Dysmorphologie

Le tableau dysmorphique caractéristique évolue avec l'âge. Le visage est généralement carré, avec des bosses frontales saillantes et une arête nasale déprimée. La mâchoire est plutôt petite chez le jeune enfant, mais progresse vers un prognathisme relatif avec l'âge. Le crâne est brachycéphale. Il existe une hypoplasie malaire et un développement insuffisant de l'étage moyen de la face. Les yeux sont trop écartés (hypertélorisme), avec des fentes palpébrales obliques vers le haut et le dehors. Les sourcils sont horizontaux, épais, et tendent à se rejoindre sur la ligne médiane (synophris). La bouche a un aspect caractéristique, dû à la rétraction et l'éversion de la lèvre supérieure (aspect triangulaire dit en "chapeau de

gendarme’’). Avec l’âge, ces signes tendent à devenir plus marqués. Les fentes labiales ou vélopalatines sont rares. Les agénésies dentaires (prémolaires) sont communes.

Un excès de poids apparaît généralement dans l’enfance. Il conduit à une obésité essentiellement tronculaire. Les doigts sont souvent courts et larges (brachydactylie). On peut observer un pli palmaire transverse unique, une syndactylie du 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> doigt ou une clinodactylie du 5<sup>e</sup> doigt. Il peut exister une limitation de l’extension des coudes. Les mollets sont fins. La peau est sèche et souvent le siège d’un prurit. On observe souvent des séquelles d’automutilation : morsures du dos des mains, ongles rongés à sang, lésions de grattage et excoriations cutanées...

La démarche des enfants porteurs d’un SMS est particulière, chaloupée, avec un élargissement du polygone de sustentation, malgré l’absence d’anomalie évidente de l’examen neurologique.

### **1.2.3 Malformations cardiaques**

La fréquence des anomalies cardiovasculaires dans le SMS est de 37-47%. Elles sont exceptionnelles en cas de mutation ponctuelle de *RAI1*. Elles sont variées : insuffisance ou sténose tricuspide ou mitrale, communications interauriculaires ou interventriculaires (CIA, CIV), sténose supra-auriculaire aortique ou pulmonaire, tétralogie de Fallot, retour veineux pulmonaire anormal total...

### **1.2.4 Malformations génito-urinaires**

Les malformations urinaires et rénales sont décrites chez 15 à 35% des patients avec SMS porteurs d’une délétion. Elles n’ont pas été retrouvées chez les sujets porteurs d’une mutation ponctuelle de *RAI1*. Peuvent être retrouvées : une duplication des uretères, une implantation ectopique des uretères et/ou un reflux vésico-urétéral et une agénésie ou une ectopie rénale.

Des anomalies génitales ont été rapportées chez le garçon et chez la fille : cryptorchidie, scrotum peu développé, hypoplasie utérine.

### **1.2.5 Malformations cérébrales**

L’IRM cérébrale est souvent normale, mais des anomalies cérébrales sont rapportées : dilatation ventriculaire, hétérotopies neuronales périventriculaires, corps calleux fin, élargissement de la cisterna magna, kyste de la fosse postérieure et anomalies du vermis... Par ailleurs, le volume de la substance grise insulo-lenticulaire pourrait être diminué chez les patients présentant un SMS. Un syndrome de Moya-Moya (occlusion de la portion intrapétreuse des carotides avec développement d’une circulation collatérale) a été rapporté.

## 1.3 Déficit cognitif et troubles du comportement

### 1.3.1 Retard psychomoteur

Un retard de développement psychomoteur et une déficience intellectuelle (DI) sont rencontrés chez la plupart des patients atteints de SMS. L'hypotonie est fréquente dans l'enfance, associée à un retard moteur. La marche est généralement acquise vers 24 mois. La déficience cognitive est variable, généralement légère à modérée, plus rarement sévère. Quelques patients ont un QI dans les limites de la normale. Ils sont souvent porteurs d'une mutation de *RAI1*. Ils présentent souvent un profil multi-dys avec une labilité attentionnelle, une impulsivité et des troubles exécutifs (surtout en termes de flexibilité cognitive). La DI est plus sévère chez les patients présentant une délétion atypique de grande taille, mais les troubles du comportement caractéristiques du SMS ne sont pas corrélés à la taille de la délétion ni à l'intensité de la DI.

### 1.3.2 Langage

Il existe une diminution des vocalises et du babillage dans le jeune âge. L'apparition du langage est habituellement retardée. La plupart des enfants conservent un déficit relatif des performances verbales et des troubles articulatoires. La voix tend à être grave et rauque, parfois nasonnée. Le langage émerge en général vers 4 à 5 ans, et peut devenir intelligible tardivement, entre 8 et 9 ans, rendant souvent nécessaire le recours à des méthodes de communication augmentée comme la langue des signes, le Makaton et l'usage de pictogrammes. La rééducation orthophonique est un point important de la prise en charge précoce. Néanmoins la présence de troubles praxiques peut gêner l'utilisation des signes. Ces patients présentent souvent une dysfonction buccofaciale qui entraîne des difficultés d'alimentation, une faiblesse linguale et un bavage. Ils gardent souvent la bouche ouverte.

### 1.3.3 Cognition

Les patients ont des compétences et des fragilités qu'il convient d'évaluer soigneusement aux différents âges de la vie pour adapter la prise en charge en adaptant la stimulation au profil cognitif : des situations de sur- ou sous-stimulation peuvent majorer les troubles du comportement. Dans le SMS, les troubles exécutifs (troubles de la flexibilité cognitive, difficultés de planification et d'organisation), l'impulsivité et les troubles attentionnels prédominent. Ces dysfonctionnements rendent compte de l'intolérance à la frustration, à la nouveauté et aux changements. Les passages à l'acte clastiques sont également à mettre en lien avec ces faiblesses cognitives. La mémoire à long terme représente souvent un point fort. En revanche, les troubles praxiques, fréquents et sévères, pénalisent l'acquisition de l'écriture et de la manipulation fine d'objets. Les personnes avec SMS présentent aussi un retard dans le comportement adaptatif, dans la communication et

la socialisation. Ces enfants s'adaptent facilement aux outils informatiques, ce qui facilite l'introduction d'un clavier pour l'apprentissage de l'écriture.

### 1.3.4 Comportement

Les troubles du comportement sont une composante majeure et quasi constante du SMS ; ils conditionnent le pronostic d'insertion scolaire et/ou professionnelle ultérieure et de qualité de vie. Ils sont souvent majorés en fin de matinée, lors du pic de somnolence, ou en fin d'après-midi, en raison de l'avance de phase (voir ci-dessous : troubles du sommeil). Les personnes SMS présentent moins de troubles du comportement en situation duelle qu'en groupe. Ils cherchent souvent à capter l'attention des adultes qui les entourent et plus particulièrement celle de la figure d'attachement.

Les troubles du comportement peuvent se rencontrer sous la forme d'une auto ou d'une hétéro-agressivité, de crises de colères clastiques, d'une impulsivité, et d'une hyperactivité motrice et psychique.

- Les comportements auto-agressifs sont présents chez la quasi-totalité des individus et sont corrélés au niveau d'anxiété. Ils sont favorisés par les émotions qu'elles soient positives ou négatives. Ils peuvent prendre plusieurs formes : morsures du dos des mains ou des avant-bras (parfois au point de saigner), onychotillomanie, pincements répétés de la peau, excoriations entretenues par le grattage... Ils peuvent s'infliger des gifles ou de violents coups sur la tête, sans manifester de signe extérieur de souffrance. Les patients avec SMS ont aussi une tendance à la polyembolokoïlomanie (insertions d'objets dans les orifices corporels).
- Les troubles hétéro-agressifs sont plus fréquemment tournés vers la figure d'attachement. Le mode d'expression des troubles du comportement est corrélé au niveau cognitif de la personne. Plus le niveau cognitif est élevé, plus les passages à l'acte sont élaborés et susceptibles d'être prémédités. Les personnes avec SMS présentent souvent des changements de comportement brutaux et difficiles à anticiper même lorsqu'on les connaît bien. Cependant l'entourage proche parvient à dépister les prodromes d'une crise comportementale et à détourner l'attention de la personne.
- L'impulsivité est importante et s'accompagne fréquemment d'une agitation motrice pouvant être un frein majeur aux apprentissages.
- Les personnes avec SMS ont une grande intolérance au changement (liée à l'anxiété et au manque de flexibilité cognitive) et à la frustration.

- Des comportements compulsifs stéréotypés ou se rapprochant des troubles du spectre autistique peuvent être retrouvés. Certains mouvements stéréotypés sont caractéristiques, notamment les auto-serrements du tronc, les mouvements de torsion des mains et le bruxisme.
- Enfin, au moment de la puberté une désinhibition sexuelle peut s'observer, chez la fille et le garçon. Non prise en charge, elle peut mettre en péril la vie en collectivité.

La combinaison de DI et des troubles du comportement complique la réalisation des évaluations neuropsychologiques et nécessitent que ces dernières soient réalisées dans un milieu spécialisé. Il est parfois nécessaire de les différer. La présence d'un adulte référent peut être nécessaire pour rendre possible les évaluations.

## 1.4 Troubles du sommeil

Les troubles du sommeil débutent dans l'enfance et perdurent à l'âge adulte. Ils sont dûs à une inversion du cycle de sécrétion de la mélatonine qui semble pathognomonique du SMS. Les bases génétiques et l'implication du gène *RAI1* dans leur physiopathologie sont mal comprises. Dans les premiers mois de vie, les enfants avec SMS sont décrits comme sages et calmes. Ils ont souvent besoin d'être réveillés pour les repas. Les troubles du sommeil apparaissent dans l'enfance, généralement vers 18 mois. Ils ont été décrits au plus tôt dès 6 à 9 mois. Les enfants s'endorment très rapidement le soir, vers 19h/20h et dorment jusqu'à 1h ou 2h du matin. Suivent des périodes d'éveils prolongées pendant lesquelles les enfants sont très agités, avec quelquefois un réveil définitif dès 4h du matin. En journée, ils ont souvent des phases de somnolence ou de sommeil après le repas du midi.

Ces troubles du sommeil majorent les troubles du comportement et l'hyperactivité, et engendrent des troubles de la concentration néfastes aux apprentissages. Ces enfants présentent fréquemment une énurésie et des ronflements (majorés par le surpoids) qui contribuent à dégrader la qualité de leur sommeil. Pendant les réveils nocturnes, les enfants peuvent perturber le sommeil des autres membres de leur foyer, fouiller dans le réfrigérateur ou se mettre en danger. Certains parents se voient obligés d'enfermer les enfants pour assurer leur sécurité.

La combinaison du manque de sommeil chez les parents et des troubles du comportement présentés par ces enfants complique souvent la vie familiale. Certains parents peuvent demander une mise en internat tellement la prise en charge de ces enfants au quotidien peut se révéler difficile.

## 1.5 Pathologies associées

### 1.5.1 Evolution staturo-pondérale & obésité

La majorité des enfants avec SMS naissent eutrophes. Ils peuvent présenter des difficultés d'alimentation en période néonatale. La courbe de taille s'infléchit généralement dans la première année pour se situer entre -2 et -3DS durant l'enfance et l'adolescence. La taille adulte se situe généralement entre le 3<sup>ème</sup> et le 10<sup>ème</sup> p, associée à des mains et pieds de petite taille et une brachydactylie. Le retard statural est moins fréquent avec une mutation *RAI1*.

L'indice de masse corporelle (IMC) semble augmenter avec l'âge. L'obésité des patients avec SMS est tronculaire (androïde). Elle apparaît habituellement avant le début de la puberté, ou au moment de celle-ci. Elle est aggravée par les traitements neuroleptiques et les troubles des conduites alimentaires (fringales nocturnes). Comme toute obésité, elle peut s'accompagner d'un syndrome d'apnées du sommeil, d'un diabète de type 2 et de dyslipidémie. Une hypercholestérolémie est fréquemment retrouvée dès l'enfance (jusqu'à 70% des cas), en dehors de toute obésité. Elle doit être recherchée systématiquement. Le risque d'athérosclérose prématurée n'est pas connu.

### 1.5.2 Endocrinologie

L'incidence des maladies endocriniennes est mal définie. 25% des patients avec SMS développent une hypothyroïdie, qui doit être systématiquement recherchée. Les patients avec SMS ont une puberté spontanée survenant généralement à un âge normal. Ils peuvent présenter une adrénarchie prématurée (apparition précoce de la pilosité pubienne sans anomalie du bilan endocrinien). Un cas d'insuffisance surrénalienne et d'un déficit en hormone de croissance répondant au traitement substitutif ont été rapportés, mais leur relation causale avec le SMS reste à démontrer. Un screening de la fonction surrénalienne semble indiqué au moment du diagnostic chez les individus porteurs d'une large délétion.

### 1.5.3 Complications neurologiques

#### 1.5.3.1 Convulsions/épilepsie

Une épilepsie survient chez 11 à 30% des patients. Le type de crises est varié (généralisées, partielles, absences, syndrome de West...). Elles peuvent survenir à tout âge. 25 à 50% des patients avec SMS ont un EEG intercritique anormal. Le choix du traitement antiépileptique dépend du type de crises et de l'âge du patient. Les effets secondaires connus de certains antiépileptiques sur le comportement (en particulier le levetiracetam, le topiramate, la lamotrigine et le zonizamide) devront être pris en compte chez les patients SMS dans le choix du traitement. Les antiépileptiques présentant la plus forte incidence de troubles du

comportement de type agressif sont le topiramate, la tiagabine, le clobazam, le levetiracetam, la vigabatrine et le perampanel ; l'hyperactivité et l'agitation ont été signalées le plus souvent avec le phénobarbital, le clobazam et la vigabatrine. Il n'y a pas d'étude spécifique chez des patients avec SMS.

### 1.5.3.2 Complications neurovasculaires

Les sujets porteurs de SMS pourraient avoir un risque accru de complications vasculaires prématurées. Un accident vasculaire cérébral a été rapporté chez trois patients dont deux en âge pédiatrique. L'un de ces deux patients présentait un syndrome de Moya-Moya.

Les patients avec SMS présentent un risque de dyslipidémie, même en l'absence d'obésité marquée. A noter qu'il n'y a toutefois pas de données sur les risques d'athérosclérose chez les patients SMS âgés en lien avec cette dyslipidémie. Dans le doute, le dépistage de celle-ci est donc recommandé annuellement. La prise en charge diététique et médicamenteuse éventuelle n'a fait l'objet d'aucun consensus, mais il semble justifié de la traiter selon les recommandations applicables à la population générale, même si son efficacité n'a pas été étudiée.

### 1.5.3.3 Neuropathie périphérique

La plupart des patients présentent des signes cliniques d'une neuropathie périphérique qui ne semble pas progressive. Les patients avec SMS ont souvent des mollets fins et des pieds creux. Il peut exister dans l'enfance une hyporéflexie tendineuse, mais les vitesses de conduction sont rarement diminuées. Certains enfants marchent sur la pointe des pieds. Le gène *PMP22* (dont la duplication est responsable d'une forme de maladie de Charcot-Marie-Tooth) est situé à proximité de *RAI1*. Il ne semble pas impliqué dans les signes présentés par ces patients, sauf dans de rares cas de délétion atypique de grande taille emportant *PMP22* et *RAI1*, dans lesquels on observe la coexistence d'un SMS et d'une neuropathie héréditaire avec hypersensibilité à la pression (HNPP) liée à la perte de *PMP22*.

### 1.5.3.4 Insensibilité à la douleur

Les patients avec SMS peuvent présenter une diminution du seuil de la sensibilité à la douleur, dont la physiopathologie est mal connue. Cette insensibilité, combinée aux troubles du comportement, fait que les patients avec SMS peuvent s'infliger des automutilations sérieuses sans réaction apparente. Cette absence de réponse à la douleur complique le diagnostic des pathologies dentaires et des infections urinaires.

#### 1.5.4 Pathologies gastro-intestinales

Les difficultés alimentaires sont présentes dans l'enfance chez la plupart des patients mais elles ne nécessitent que rarement le recours à une sonde nasogastrique ou à une gastrostomie. Elles peuvent être favorisées par une dysfonction oromotrice avec des difficultés de succion et de déglutition, une insuffisance et/ou une hypotonie vélopharyngée. Un reflux gastro-oesophagien est de plus très fréquemment observé. Les patients avec SMS peuvent présenter une hypotonie buccofaciale : ils gardent la bouche ouverte, avec une protrusion linguale. Malgré les difficultés alimentaires, les jeunes enfants ne sont habituellement pas dénutris et ont plutôt un IMC normal, avant que n'apparaissent la phase d'obésité.

Une constipation chronique est rapportée dans plus de la moitié des cas. Une encoprésie peut être rencontrée.

#### 1.5.5 Pathologies uro-néphrologiques

Des infections urinaires peuvent se révéler par une aggravation des troubles du comportement. La plupart des enfants porteurs d'un SMS présentent une énurésie nocturne qui peut persister longtemps. La région communément déléetée dans le SMS contient le gène *FLCN*, gène suppresseur de tumeur et responsable du syndrome de Birt-Hogg-Dube, une génodermatose qui prédispose aux tumeurs rénales et cutanées. Des cas de tumeurs rénales ont été rapportés chez 3 patients avec SMS, âgés de 45 à 57 ans. Le rôle du gène *FLCN* dans la survenue de ces tumeurs n'est pas clairement établi. Les recommandations spécifiques pour le syndrome de Birt-Hogg-Dube conseillent une surveillance annuelle par imagerie rénale.

#### 1.5.6 Complications orthopédiques

La scoliose est une complication fréquente (60% à partir de l'âge de 4 ans). Elle n'est que rarement associée à une malformation des vertèbres. Elle peut être progressive et nécessiter un traitement chirurgical. Sont également rapportées : brachydactylie, clinodactylie du 5<sup>ème</sup> doigt, syndactylie du 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> au niveau des pieds et polydactylie postaxiale.

#### 1.5.7 Anomalies ophtalmologiques

Les anomalies ophtalmologiques sont fréquentes (85% des cas) et variées dans le SMS : anomalies iriennes (colobome, hamartome, hétérochromie etc.), microcornée, strabisme, troubles de la réfraction, cataracte... Un décollement rétinien secondaire à la myopie ou à des traumatismes peut survenir.

#### 1.5.8 Complications ORL et bronchiques

Les anomalies ORL sont extrêmement fréquentes dans le SMS. Il existe souvent une insuffisance vélopharyngée avec une voix nasonnée. Des anomalies laryngées, polypes, nodules, œdèmes et paralysie des cordes vocales peuvent être mises en évidence par laryngoscopie. Ces anomalies contribuent à donner

aux patients une voix grave et rauque. Les sinusites sont fréquentes tout comme les infections pulmonaires et les bronchites. On note aussi des vertiges positionnels.

### 1.5.9 Surdité

Deux-tiers des patients présentent une surdité qui peut être de conduction ou de perception. La plupart des enfants développe une otite chronique qui nécessite souvent la mise en place d'aérateurs transtympaniques et un suivi ORL régulier. La surdité de perception apparaît généralement après 10 ans. Le gène *MYO15* (DFNB3), présent dans la région communément délétée, est responsable d'une forme de surdité autosomique récessive. Il pourrait contribuer à la physiopathologie de cette surdité. Les patients avec SMS normalement entendants peuvent présenter une sensibilité accrue aux sons.

### 1.5.10 Pathologies immunitaires

Les patients avec SMS sont fréquemment sujets aux otites, aux infections pulmonaires et aux sinusites. Ils peuvent présenter une diminution des taux d'immunoglobulines (surtout IgA) et une insuffisance de réponse au vaccin antipneumococcique. Ils ne semblent pas y avoir plus de maladies auto-immunes ou d'allergies que dans la population générale.

### 1.5.11 Anomalies buccodentaires

Il existe souvent une protrusion des incisives inférieures qui contribue à l'apparence prognathe. Outre l'hypotonie buccale et l'attitude "bouche ouverte" déjà mentionnées, les patients avec SMS présentent souvent des anomalies dentaires : agénésies des prémolaires, taurodontisme ( longation de la chambre pulpaire des molaires visible sur un orthopantogramme). Le maintien des soins et de l'hygiène buccodentaire est rendu difficile par la DI et les troubles du comportement. Cette carence d'hygiène conduit à une augmentation de la plaque dentaire, à une gingivite chronique et une maladie parodontale, et à des caries.

### 1.5.12 Dermatologie

Les patients avec SMS présentent une xérose cutanée qui est le siège d'un prurit parfois intense. La majorité des patients présente une kératose pileaire. On peut également retrouver une pachydermie qui prédomine au niveau des régions distales et une kératodermie palmoplantaire parfois siège de fissures. Une folliculite du dos est commune. Les cheveux et les sourcils sont épais et les cils sont souvent anormalement épais (trichom galie). Des dermatofibromes sont décrits chez l'adulte. Des lésions d'automutilation sont fréquemment retrouvées (ongles rongés, morsures, lésions de grattage, trichotillomanie) avec leurs séquelles (cicatrices dystrophiques du dos des mains, plages d'alopécie ...).

## 1.6 Particularités du SMS par mutation du gène *RAI1*

Le phénotype des patients présentant une mutation ponctuelle de *RAI1* est superposable à celui des patients présentant la délétion pour la plupart des symptômes mais la surdité, l'hypotonie, la petite taille et les malformations cardiaques et rénales sont moins fréquemment retrouvées (cf. tableau ci-dessous). Le retard de langage et le retard de la marche sont également moins fréquents. Le phénotype comportemental est similaire, y compris l'inversion du cycle veille/sommeil. Le risque d'obésité semble plus important.

*Comparaison entre délétion et mutation ponctuelle (d'après Elsea et Girijian, EJHG 2008)*

<i>Signes cliniques</i>	<i>Délétion 17p11.2 (%)</i>	<i>Mutation RAI1 (%)</i>
<b><i>Anomalies craniofaciales et squelettiques</i></b>		
Brachycéphalie	>90	81,8
Hypoplasie de l'étage moyen de la face (malaire)	>90	72,7
Prognathisme	>50	88,8
Lèvre supérieure rétractée et éversée	70–90	91,6
Visage carré	>80	90,9
Synophris	30–65	33,3
Fente labiale ou palatine	0–10	0
Brachydactylie	>80	83,3
Petite taille	>70	9
Scoliose	40–70	36,3
<b><i>Anomalies ORL</i></b>		
Otites récurrentes	80–90	54,5
Surdité	60–70	10
Voix grave et rauque	>80	100
<b><i>Neurodéveloppement</i></b>		
Déficiência intellectuelle	100	100
Retard de langage	>90	70
Retard moteur	>90	70
Hypotonie	>90	61
Epilepsie / convulsions	11–30	16,6
Troubles du sommeil	>90	100
Stéréotypies d'embrassement et de torsion des mains	50–80	100
Comportement pour attirer l'attention	80–100	100
Automutilation	70–90	100
Onychotillomanie	25–85	100
Polyembolokoïlomanie	25–85	80
Se frapper la tête ou se gifler	70	90
Morsure des mains ou des membres	80	60
<b><i>Ophtalmologie</i></b>		
Myopie	50–60	60
Strabisme	50–80	40

<i>Signes cliniques</i>	<i>Délétion 17p11.2 (%)</i>	<i>Mutation RAI1 (%)</i>
<i>Autres</i>		
Malformations cardiaques	30–40	0
Malformations rénales & voies urinaires	15–30	0
Obésité	13	66,7
Anomalies dentaires (hypodontie, taurodontie)	>90	?

## 1.7 Hérité et génétique

La majorité des signes du syndrome SMS peut être attribuée à la perte de fonction (par mutation ou par délétion, survenant *de novo*) d'un des 2 allèles du gène *RAI1*. Le SMS par délétion 17p11.2 est un syndrome des gènes contigus : plusieurs gènes sont présents dans la région délétée, dont certains sont susceptibles d'enrichir le phénotype par un mécanisme d'haploinsuffisance (effet de la perte de l'expression d'un des 2 allèles d'un gène). Le mécanisme responsable de la délétion commune de 3.5Mb en 17p11.2 (70% des patients) qui caractérise le SMS est une recombinaison homologue non allélique (NAHR) entre 2 régions voisines du chromosome 17, qui partagent une grande similarité de séquence. Des délétions atypiques causées par des mécanismes n'impliquant pas une NAHR, sont toutefois observées. Des délétions atypiques peuvent être plus petites que la délétion récurrente, ou plus étendues (plus de 9Mb pour 20% des patients porteurs de délétions atypiques). Ces grandes délétions peuvent aggraver le phénotype neurodéveloppemental du SMS.

Il existe une variabilité clinique importante entre individus pour une même taille de délétion. Le diagnostic du SMS peut se faire dans 3 contextes :

- **Diagnostic ciblé**

Un diagnostic ciblé est prescrit spécifiquement quand le diagnostic est suspecté sur des bases cliniques, ciblant le gène *RAI1* ou la délétion commune. La délétion classique de 3,5 Mb n'est pas visible sur un caryotype standard. Elle est mise en évidence par la technique de FISH, en utilisant une sonde spécifique ou par analyse chromosomique sur puce ADN (ACPA). Le séquençage ciblé du gène *RAI1* est également concevable dans ce cas.

- **Diagnostic cytogénétique non ciblé**

Actuellement, le recours systématique à l'analyse chromosomique sur puce ADN (ACPA - CGH array ou équivalent) en première intention dans l'exploration d'une DI permet de poser le diagnostic de SMS par

délétion chromosomique même lorsque la clinique n'est pas évocatrice. Des cas plus modérés ou atypiques ont donc pu être diagnostiqués. Les SMS par mutation ponctuelle de *RAI1* (10% des patients) ne sont pas détectés par l'ACPA.

- **Diagnostic par séquençage non ciblé**

Lorsque l'ACPA est normale, il est désormais recommandé de poursuivre par l'analyse d'un panel de gènes de DI par une technique de séquençage de nouvelle génération (NGS : *next generation sequencing*). Cette dernière approche tend à se généraliser dans les Centres de Référence de la filière AnDDI-Rares. Ces panels, dont la composition peut varier selon les laboratoires, couvrent souvent plusieurs dizaines ou plusieurs centaines de gènes de DI, ou la totalité des gènes impliqués en pathologie humaine (exome clinique). Le gène *RAI1* figure dans ces panels, ce qui permet le diagnostic de SMS par mutation de *RAI1* même lorsque la clinique n'est pas évocatrice ou atypique.

Il faut toutefois se rappeler que les méthodes de séquençage (classique ou NGS) n'ont pas une sensibilité de 100% : devant un patient typique sans anomalie identifiée en routine, une discussion avec le laboratoire de génétique peut s'avérer très utile pour exclure une mutation dans une région de *RAI1* mal couverte par la technique utilisée.

## 2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est de décrire la prise en charge diagnostique et thérapeutique et le parcours de soins d'un patient atteint d'un SMS.

Ce travail répond notamment aux questions suivantes :

- Quels sont les signes permettant d'évoquer le diagnostic de SMS ?
- Quels sont les diagnostics différentiels ?
- Comment confirmer le diagnostic ?
- Quelles sont les malformations associées et les complications du SMS et comment les identifier ?
- Quelles sont les modalités de surveillance des complications ?
- Quelles sont les modalités d'information sur la pathologie et sa prise en charge ?

Le PNDS a pour but d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie afin d'améliorer la qualité de vie des patients et de leur entourage. Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la caisse d'assurance maladie), en concertation avec les médecins spécialistes,

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.

Ce 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. Ce protocole décrit la prise en charge de référence d'un patient atteint de SMS. 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](http://www.has-sante.fr)).

Un document complémentaire comportant en particulier les sources bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet de la filière AnDDI-Rares (<http://anddi-rares.org/nos-actions/soigner/guides-procedures-protocoles.html>).

### 3 Diagnostic et évaluation initiale

#### 3.1 Objectifs

- Détecter la maladie ;
- Confirmer le diagnostic ;
- Préciser la sévérité des troubles et identifier les comorbidités ;
- Délivrer une information génétique et donner un conseil génétique ;
- Préciser la prise en charge thérapeutique ;
- Informer sur les aides et prestations apportées par la MDPH.

#### 3.2 Professionnels impliqués

L'évaluation initiale est le plus souvent coordonnée par un généticien clinicien ou un neuropédiatre du Centre de référence *anomalies du développement et syndromes malformatifs* ou du Centre de référence *déficiences intellectuelles de causes rares*, en relation avec le pédiatre ou le médecin traitant. Selon les complications associées, pourront intervenir d'autres spécialistes détaillés dans le chapitre suivant. Des professionnels paramédicaux seront impliqués d'emblée ou au fil du suivi, en fonction des besoins, conduisant à une prise en charge modulée. Les professionnels habituellement sollicités sont les suivants :

kinésithérapeute, psychomotricien, orthophoniste, ergothérapeute, psychologue, diététicien, orthoptiste, éducateur.

### 3.3 Diagnostic génétique

Le diagnostic de SMS est basé sur la recherche de la délétion interstitielle du chromosome 17p11.2 incluant le gène *RAI1* (90% des cas) ou l'identification d'une mutation pathogène dans le gène *RAI1* (10% des cas). La délétion peut être mise en évidence par des techniques cytogénétiques (examen avec une sonde spécifique par la technique de FISH sur un caryotype standard) ou par un examen chromosomique moléculaire sur puce ADN (ACPA). La recherche de mutations ponctuelles dans le gène *RAI1* est effectuée par séquençage classique, par séquençage haut débit (méthode dite NGS) d'un panel de gènes de DI incluant *RAI1* ou par une analyse de l'exome. En cas de suspicion clinique, il est raisonnable d'avoir une approche séquentielle : ACPA puis NGS.

### 3.4 Circonstances de découverte

Le diagnostic peut être fait de façon ciblée, fondé sur une conviction clinique. La délétion 17p11.2 peut être identifiée de façon fortuite par ACPA, demandée devant un retard de développement ou une déficience intellectuelle sans orientation clinique précise. Le diagnostic fortuit d'une mutation ponctuelle de *RAI1* est possible dans le cas d'un bilan comportant une analyse par NGS d'un panel de gènes de DI.

Le diagnostic de syndrome de Smith Magenis est évoqué sur un faisceau d'arguments qui varient avec l'âge.

- **In utero** : le diagnostic est fortuit. Il peut être fait lors du bilan étiologique d'une malformation cardiaque ou rénale, lorsque les investigations proposées par le Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN) incluent la réalisation d'une ACPA ou d'un autre examen ciblant les microremaniements chromosomiques (par exemple la technique BOBS).
- **A la naissance** : le diagnostic est toujours fortuit, dans le cadre de l'exploration par ACPA d'une hypotonie, d'un trouble de l'oralité, ou de malformations.
- **Dans la petite enfance** : le diagnostic est le plus souvent fortuit, devant un retard de développement psychomoteur, une dysmorphie et/ou des troubles du sommeil.
- **Dans l'enfance et à l'âge adulte** : diagnostic fortuit ou ciblé devant la dysmorphie et/ou les troubles caractéristiques du comportement et du sommeil.

### 3.5 Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel comprend principalement le syndrome de Kleefstra (délétion 9q34 et mutation dans le gène *EHMT1*), la trisomie 21, le syndrome de Pitt-Hopkins et le syndrome de Prader-Willi. L'ensemble de ces diagnostics, à l'exception des formes de syndrome de Prader-Willi liées à des anomalies épigénétiques, est abordé en un seul temps, si l'on utilise la stratégie ACPA puis panel NGS/exome.

### 3.6 Evaluation de la sévérité / du pronostic / extension de la maladie / recherche de comorbidités

#### 3.6.1 3.5.1 Bilan initial chez un nouveau-né ou un nourrisson

- Examen clinique complet
- Echographies cardiaque et rénale
- Radiographie du rachis
- Examen ORL avec audiométrie
- Examen ophtalmologique
- Dosage pondéral des immunoglobulines (IgG, A, M) +/- sérologies post vaccinales (si justifié par l'âge), bilan thyroïdien
- Cas particuliers :
  - Si difficultés d'alimentation, mauvaise prise pondérale : consultation en gastroentérologie+/- bilan nutritionnel
  - Si point d'appel neurologique (hypotonie ou retard sévère, épilepsie) : IRM cérébrale
  - Si convulsions/épilepsie : EEG
  - Pour les individus ayant une large délétion s'étendant en 17p12 : un screening de la fonction surrénalienne (dosage du cortisol de base et tests de stimulation) est indiqué au moment du diagnostic. En cas de délétion emportant le gène PMP22, il faut informer les parents du risque de neuropathie avec hypersensibilité à la pression.

#### 3.6.2 Bilan initial chez l'enfant plus âgé

- Examen clinique et reconstitution de la courbe de croissance
- Echographie cardiaque
- Echographie rénale
- Radiographie du rachis en cas de doute sur la statique rachidienne
- Examen ORL avec audiométrie

- En cas de retard de langage
- Ou systématiquement chez l'enfant de moins de 2 ans
- Bilan ophtalmologique et orthoptique (systématique avant l'entrée à l'école)
- Dosage pondéral des immunoglobulines (IgG, A, M) +/- sérologies postvaccinales, bilan thyroïdien, bilan lipidique (cholestérol)
- Evaluation du développement psychomoteur, à adapter à l'ampleur des problèmes observés et à l'âge de la première évaluation (évaluation psychométrique, bilan orthophonique...)
- Evaluation du sommeil : agenda de sommeil
- Cas particuliers :
  - Si déficit statural : bilan endocrinien (dosage de l'IGF1, âge osseux et, si anormal, tests de stimulation de l'hormone de croissance)
  - Si suspicion d'apnées du sommeil : polysomnographie
  - Si surpoids : évaluation diététique
  - Si point d'appel neurologique (retard sévère, épilepsie) : IRM cérébrale
  - Si convulsions/épilepsie : EEG
  - Pour les individus ayant une large délétion s'étendant en 17p12 :
    - Un screening de la fonction surrénalienne (dosage du cortisol de base et tests de stimulation) est indiqué au diagnostic.
    - En cas de délétion emportant le gène PMP22, il faut informer les parents du risque de neuropathie héréditaire avec hypersensibilité à la pression à la pression.

### 3.6.3 Bilan initial chez l'adulte

- Bilan malformatif : échographies cardiaque et abdomino-rénale
- IRM cérébrale si point d'appel neurologique
- EEG si convulsions/épilepsie
- Radiographie du rachis si suspicion de scoliose
- Si suspicion d'apnées du sommeil : polysomnographie
- Dosage pondéral des immunoglobulines (IgG, A, M) +/- sérologies post-vaccinales, bilan thyroïdien, bilan lipidique à jeun (cholestérol)
- Bilan ophtalmologique
- Examen ORL +/- audiométrie

- Pour les individus ayant une large délétion s'étendant en 17p12 :
  - Un screening de la fonction surrénalienne (dosage du cortisol de base et tests de stimulation) est indiqué au diagnostic.
  - En cas de délétion emportant le gène PMP22, il faut informer du risque de neuropathie héréditaire avec hypersensibilité à la pression (HNPP).

### 3.7 Recherche de contre-indications au traitement

Evaluation cardiologique (ECG et/ou consultation de cardiologie avec échographie cardiaque) si décision de traitement par neuroleptiques et/ou  $\beta$ -bloquants.

Le levetiracetam, le topiramate, la lamotrigine et le zonizamide doivent être utilisés avec précaution dans ce syndrome car ils peuvent renforcer les troubles du comportement.

### 3.8 Annonce du diagnostic et information du patient

L'annonce du diagnostic doit être faite, dans un environnement préservé, en prenant suffisamment de temps, en présence des deux parents. Elle peut associer le prescripteur de l'examen génétique, éventuellement secondé par un médecin ayant une expertise du SMS si le prescripteur ne l'est pas lui-même et, en fonction du contexte par un psychologue, un conseiller en génétique, un infirmier...

Elle comprend :

- L'explication du diagnostic et des différents résultats biologiques ou paracliniques ;
- L'information sur la maladie, son mode de transmission pour la fratrie actuelle et future et les complications associées ;
- L'information sur la nécessité d'un suivi régulier, d'une prise en charge multidisciplinaire et leur planification ;
- L'explication concernant le ou les traitements envisagés, leurs modalités d'administration et leurs effets indésirables potentiels.

L'intervention d'un psychologue est utile, soit pendant la consultation d'annonce, soit immédiatement après et dans le cadre du suivi. Les aides apportées peuvent être individuelles, en couple ou familiales en fonction de la situation. La fratrie ne doit pas être oubliée.

Une consultation à distance avec le médecin peut être proposée.

Les coordonnées des associations de patients sont remises à la famille (Association Smith Magenis 17 France).

### 3.9 Conseil génétique

Le SMS est une affection autosomique dominante. Une personne atteinte a théoriquement un risque de 50% de la transmettre à sa descendance. En raison de la DI, le SMS est le plus souvent sporadique. Lorsqu'un patient est diagnostiqué, la recherche de l'anomalie génétique est proposée systématiquement chez les parents, afin d'exclure chez l'un d'entre eux une mosaïque génétique détectable sur les lymphocytes circulants : les patients porteurs d'un SMS en mosaïque peuvent être asymptomatiques ou présenter un phénotype très atténué. En présence d'une mosaïque avérée chez un parent, le risque de récurrence est élevé (théoriquement 50%). Si l'examen des parents est normal, le risque de récurrence pour une prochaine grossesse est de l'ordre de 1% : on ne peut en effet jamais exclure une mosaïque confinée à la lignée germinale, indétectable sur un examen sanguin. Pour s'affranchir de ce risque, il est recommandé de proposer un diagnostic prénatal dans tous les cas sur un prélèvement fœtal.

### 3.10 Diagnostic prénatal

Il n'existe pas de signes spécifiques du SMS en période anténatale. Des anomalies cardiaques et/ou rénales sont parfois mises en évidence et conduisent au diagnostic fortuit sur des examens génétiques réalisés à titre systématique (BOBS et/ou ACPA). Une augmentation de la clarté nucale est rarement retrouvée.

En cas de diagnostic de SMS chez un enfant du couple, un examen fœtal peut être proposé. Deux situations à risque sont à considérer :

- **Risque élevé de récurrence.** Si l'un des parents est porteur d'une mosaïque, on privilégie un examen génétique sur villosités chorales (réalisé entre 11 et 13 semaines d'aménorrhée). Une amniocentèse est également envisageable, à partir de 16 semaines d'aménorrhée.
- **Risque faible de récurrence.** Si l'examen génétique des parents ne montre pas de mosaïque, on propose de réaliser ce dépistage sur une biopsie de villosités chorales à 12SA ou une amniocentèse, à partir de 16 semaines d'aménorrhée selon les centres.

Il n'y a pas lieu de proposer des investigations à la fratrie d'un individu atteint.

## 4 Prise en charge thérapeutique

### 4.1 Objectifs

En l'absence de traitement curatif spécifique du SMS, les objectifs thérapeutiques sont de :

- Évaluer les difficultés cognitives et organiser la prise en charge éducative
- Dépister précocement et traiter les complications médicales

Les traitements des complications ne diffèrent habituellement pas de ceux des enfants de la population générale confrontés à des problèmes médicaux similaires.

### 4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Professions médicales	Rôle dans la prise en charge
Médecin généraliste et / ou pédiatre	Suivi général de proximité et coordination
Généticien clinicien	Suivi général et coordination Diagnostic et conseil génétique
Neuropédiatre / neurologue	Suivi développemental Suivi des complications neurologiques (épilepsie, troubles du comportement)
Gastro-entérologue pédiatre et adulte	Prise en charge et suivi des difficultés alimentaires et du RGO
Endocrinologue pédiatre et adulte	Suivi et prise en charge éventuelle des problèmes de croissance Prise en charge de l'obésité
Chirurgien	Traitement chirurgical des malformations urologiques
Pédopsychiatre	Suivi des troubles comportementaux
Orthopédiste pédiatrique et adulte	Suivi et prise en charge orthopédique ou chirurgicale de la scoliose
ORL	Dépistage et suivi de la déficience auditive
Ophtalmologiste	Dépistage et suivi des troubles de la réfraction
Néphrologue / urologue	Prise en charge des malformations réno-urinaires, reflux vesico-urétéraux, infections
Chirurgien-dentiste / orthodontiste	Prise en charge bucco-dentaire, y compris les soins orthodontiques
Médecin de médecine physique et de rééducation	Prise en charge des problèmes orthopédiques et moteurs
Masseur-kinésithérapeute, audioprothésiste, orthoptiste, etc	Prise en charge paramédicale de diverses complications Prise en charge des troubles sensoriels
Psychomotricien, orthophoniste, éducateur spécialisé, etc.	Prise en charge paramédicale des troubles du neurodéveloppement
Structures spécialisées de rééducation	Prise en charge paramédicale des troubles du neurodéveloppement
Assistante sociale	Etablissement des dossiers MDPH/aide à l'orientation scolaire

## 4.3 Prise en charge thérapeutique et pharmacologique

### 4.3.1 Neurologie

#### 4.3.1.1 Mesures de base

- Un examen neurologique annuel
- Des mesures de rééducation pour pallier l'hypotonie : kinésithérapie, psychomotricité
- EEG si manifestations cliniques d'épilepsie
- Une imagerie cérébrale n'est réalisée qu'en cas signe d'appel neurologique (épilepsie, microcéphalie, retard moteur sévère...).

#### 4.3.1.2 Prise en charge de la neuropathie

Un EMG peut être réalisé en cas de signes patents de neuropathie périphérique. Une surveillance particulière doit être mise en place au domicile du fait de la relative insensibilité à la douleur de ces patients, qui peut conduire à des conduites à risque et à un sous-diagnostic de pathologie douloureuses (infections urinaires, douleurs dentaires ou ORL, etc.).

Il n'y a pas de traitement spécifique de la neuropathie périphérique, d'autant qu'elle est peu sévère et non évolutive.

#### 4.3.1.3 Prise en charge de l'épilepsie

Une évaluation et une prise en charge spécialisées par un neuropédiatre puis un neurologue doivent être proposées en cas de suspicion clinique de crise épileptique, afin de mettre en œuvre un traitement adapté à l'âge et au type de crise. Les approches thérapeutiques ne sont pas spécifiques au SMS. Un changement d'humeur ou une augmentation brutale des troubles du comportement sans étiologie apparente doit faire réévaluer la possible survenue de crises convulsives. Les crises répondent habituellement bien au traitement médical mais les patients avec SMS sont souvent particulièrement sensibles aux effets secondaires de ces traitements qui peuvent influencer leur comportement et le sommeil de façon positive ou négative. Certains des médicaments antiépileptiques peuvent également favoriser le surpoids.

### 4.3.2 Troubles neurodéveloppementaux

La détection et la prise en charge des difficultés d'apprentissage doivent être très précoces. Les familles doivent être orientées vers la Maison Départementale de la Personne Handicapée (MDPH) dès que la prescription d'une rééducation est envisagée afin de leur permettre d'obtenir une reconnaissance de

handicap et l'ouverture des droits spécifiques liés à celui-ci. L'approche doit être globale et pluridisciplinaire : médicale, éducative, sociale et rééducative (orthophonie, psychomotricité, kinésithérapie, ergothérapie...).

Vu la grande variabilité des trajectoires développementales des enfants atteints de syndrome de SMS, une approche individualisée est nécessaire, avec un suivi régulier des étapes du développement psychomoteur et des compétences cognitives et adaptatives.

L'hypotonie des premiers mois justifie la mise en place de séances de psychomotricité ou de kinésithérapie motrice :

- Kinésithérapie motrice active pour lutter contre l'hypotonie, et passive pour limiter les rétractions musculotendineuses et articulaires en cas de raideur des membres.
- Psychomotricité pour améliorer le contrôle postural, la précision du geste et initier les déplacements (4 pattes, marche). La psychomotricité peut également être un soutien dans les apprentissages scolaires (graphisme).

En cas de retard de langage, un déficit auditif (central ou périphérique) doit être recherché, en particulier si le langage n'est pas apparu à 18 mois. Une rééducation orthophonique sera nécessaire. Le recours aux méthodes de communication facilitée (PECS, Makaton...) doit être mis en œuvre avec l'orthophoniste sans attendre en cas de déficit persistant du langage oral après 3 ans. La mise en place d'une rééducation active au niveau du langage peut aider à limiter les troubles du comportement liés à des difficultés de communication.

En cas de retard des acquisitions, un enfant de moins de 6 ans peut être orienté vers un CAMSP. En l'absence de place au CAMSP, des séances de kinésithérapie motrice et de psychomotricité peuvent être proposées. Une allocation d'éducation pour enfant handicapé (AEEH) peut être argumentée auprès de la MDPH pour financer la psychomotricité, non remboursée par la sécurité sociale. Un accompagnement pédopsychiatrique peut être proposé en CMP (Centre Médico-Psychologique) du secteur. Une évaluation régulière des progrès du développement psychomoteur est réalisée. Vers 5 ans, une évaluation psychométrique formelle est souhaitable, avant l'entrée en école élémentaire, pour évaluer les prérequis aux apprentissages scolaires, ajuster l'orientation et demander éventuellement une aide humaine (auxiliaire de vie scolaire (AVS ou AESH)). De même, une évaluation régulière du langage et une prise en charge orthophonique précoce sont nécessaires. Au-delà de 6 ans, la coordination des rééducations peut se faire par l'intermédiaire d'un CMP, CESAP ou d'un SESSAD. Ce dernier pourra aussi intervenir à domicile ou sur le lieu de scolarisation.

Le lecteur peut se référer au guide de bonne pratique pour la prise en charge de la DI disponible sur le site de la HAS.

Les enfants avec SMS sont souvent passionnés par les écrans et ont des facilités à utiliser l'outil informatique. Les supports numériques peuvent être utilisés pour renforcer les apprentissages.

Le choix du type de scolarité le plus adapté à l'enfant doit prendre en compte ses déficiences mais aussi ses compétences cognitives et affectives, pour stimuler ses apprentissages sans qu'il perde confiance en lui et se démotive. Il faut savoir réévaluer une décision d'orientation si l'enfant est en difficulté :

- Si l'enfant a des difficultés d'apprentissage sans DI, une scolarisation en classe ordinaire doit être envisagée. Dans l'enseignement primaire ou secondaire, l'enfant peut bénéficier de l'accompagnement d'une AESH, pour tout ou partie du temps de scolarité, selon les besoins de l'enfant et l'organisation locale.
- En cas de plus de difficulté (DI légère – QI entre 70 et 55), l'enfant peut être orienté vers une unité localisée pour l'inclusion scolaire (ULIS). Divers niveaux d'ULIS ont été mis en place dans des établissements de l'Education Nationale : ULIS-Ecole, ULIS-Collège et ULIS-Lycée. Les ULIS permettent d'accueillir des petits groupes d'enfants ayant des besoins spécifiques et de favoriser la mise en œuvre du projet personnel de scolarisation (PPS) de l'enfant.
- Si la DI est modérée à sévère (QI inférieur à 55), la scolarisation en établissement ordinaire est souvent impossible du fait de difficultés trop importantes au niveau de la compréhension, de la communication et/ou de troubles du comportement. Une demande de scolarisation dans un établissement spécialisé tel qu'un IME (Institut médico-éducatif) qui reçoit des enfants avec une DI, ou un ITEP (Institut Thérapeutique Educatif et Pédagogique) qui reçoit des enfants ayant des troubles du comportement, peut alors être déposée auprès de la MDPH. L'accompagnement doit être poursuivi jusqu'à l'insertion professionnelle et tout au long de la vie, quel que soit le type de scolarité. Le but est d'obtenir le maximum d'autonomie possible.

Une évaluation dans un Centre de Ressource Autisme (CRA) peut être indiquée si des troubles de la communication sont présents. Le diagnostic d'autisme repose sur un score établi à partir de ADI-R (recueil standardisé des données de l'anamnèse), l'ADOS (outil standardisé, semi-structuré, d'observation des comportements de communication, de socialisation et des capacités de jeu) ou la CARS. Si un trouble du spectre autistique est objectivé, la prise en charge se fera de préférence dans des structures adaptées.

### 4.3.3 Troubles du sommeil

Il n'y a actuellement pas de consensus sur le traitement des troubles du sommeil associés à ce syndrome.

#### 4.3.3.1 Mesures de base

- Agenda du sommeil et actigraphie afin de préciser le rythme Veille/Sommeil. A l'interrogatoire recherche de symptômes diurnes et nocturnes, de syndrome d'apnées du sommeil (sommolence, ronflements, sommeil agité, respiration buccale, apnées constatées par l'entourage...). Une évaluation en centre du sommeil est recommandée.
- Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) doit être traité selon les pratiques standards avec amygdalectomie et adénoïdectomie si nécessaire. Une polysomnographie doit être proposée pour l'authentifier. Le risque du SAOS est majoré par rapport à la population générale en raison de l'obésité et la promandibulie dont les prévalences sont augmentées.
- Hygiène du rythme veille/sommeil : siestes courtes, horaires de sommeil réguliers, limitation des écrans le soir, favoriser les interactions sociales.
- Sécurisation de la chambre : éviter les objets potentiellement dangereux. Installation d'œillère sur la porte de chambre. Fermeture de la porte la nuit pour éviter la déambulation. Utilisation d'un système de fermeture du couchage (tente etc...).
- Eviter de laisser dormir l'enfant avec ses parents (co-bedding) qui perturbe le sommeil parental et empêche l'autonomisation du sommeil des enfants.

#### 4.3.3.2 Traitement médicamenteux

Une combinaison  $\beta$ -bloquant/mélatonine a été proposée dans un essai non contrôlé afin de rétablir le rythme circadien. Le  $\beta$ -bloquant vise à supprimer la sécrétion diurne inappropriée de mélatonine. La mélatonine retard est donnée le soir pour rétablir le rythme circadien de cette hormone. Il n'y a jamais eu d'étude randomisée en double aveugle ayant prouvé l'efficacité et l'innocuité de ce traitement.

- L'acébutolol (Sectral<sup>®</sup>) est donné à 8h du matin à la dose de 10 mg/kg à partir de l'âge de 4 ans. Un palier à 5 mg/kg paraît souhaitable pour vérifier la tolérance (expérience personnelle). La dose maximale sera à adapter au poids et à l'âge du patient (pas de recommandations publiées). Une dose maximale de 500mg paraît recommandée (expérience personnelle). Une consultation de pneumologie avec épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) et une consultation de cardiologie avec un ECG et, éventuellement une échographie cardiaque doivent être discutées afin de vérifier l'absence de contre-indications cardiaque et respiratoire (asthme) à la mise sous traitement.

- La mélatonine à libération prolongée est commercialisée sous 2 formes : Circadin<sup>®</sup> et Slenyto<sup>®</sup>.

Le Circadin (commercialisé en comprimé à 2mg) est donné à 20h, au moment du rituel du coucher. Il est prescrit à la dose de 6mg dans le SMS (avis HAS) (remboursement maximal limité à la dose de 4mg). Le Circadin est prescrit aux enfants de 6 à 18 ans porteurs du SMS dans le cadre d'une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) (disposition dérogatoire d'une durée de 3 ans qui permet la mise à disposition exceptionnelle en France d'un médicament). La prescription initiale de Circadin est réservée aux pédiatres, neurologues et psychiatres. Les renouvellements peuvent être faits par tout médecin. En pratique, l'ordonnance devra porter la mention « Prescription sous Recommandation Temporaire d'Utilisation », Le médecin qui décide de prescrire le Circadin s'engage à respecter le protocole de suivi associé à la RTU. Pour accéder aux formulaires de suivi et de recueil de données : [www.rtucircadin.fr](http://www.rtucircadin.fr). Pour toute question relative à la RTU CIRCADIN, contacter BIOCODEX : [contact@rtucircadin.fr](mailto:contact@rtucircadin.fr) / 03 44 86 82 28

En l'absence de données issues d'essais thérapeutiques (et avant l'introduction du Slenyto), l'expérience commune nationale était qu'une dose supérieure à 4 mg n'apportait pas de bénéfice supplémentaire (données non publiées). L'Association de parents américaine PRISMS conseille des doses plus faibles (< 3mg).

La fragmentation du comprimé de Circadin (en raison de sa taille conséquente) est un facteur qui diminue son efficacité qui se traduit par des réveils nocturnes précoces. Il faut bien expliquer à la famille que le comprimé doit être avalé tel quel pour obtenir la libération prolongée. Pour répondre à cette difficulté une deuxième spécialité de mélatonine à libération prolongée a été récemment mise sur le marché (Slenyto).

Le Slenyto a obtenu l'AMM pour le traitement de l'insomnie chez les enfants et les adolescents de 2 à 18 ans présentant un SMS, lorsque les mesures d'hygiène du sommeil ont été insuffisantes. Il s'agit d'un comprimé de mélatonine à libération prolongée (1mg et 5mg). Il s'agit d'un traitement de deuxième intention en complément de la poursuite des mesures d'hygiène de facilitation du sommeil et après échec des mesures d'hygiènes du sommeil seules. L'instauration du traitement nécessite une surveillance régulière du patient afin d'évaluer l'effet sur le sommeil et d'envisager toute potentielle adaptation du traitement. La prescription initiale est restreinte aux pédiatres, neurologues et psychiatres. La dose initiale recommandée est de 2mg. En cas de réponse insuffisante, la dose doit être augmentée à 5mg, avec une dose maximale recommandé de 10mg. Le Slenyto doit être pris 30 minutes à 1 heure avant le coucher. Les comprimés doivent être avalés entiers et peuvent être mis dans de la nourriture (yaourt, jus d'orange etc...). La prise peut être difficile chez le jeune enfant. Le patient doit être surveillé au moins tous les 6 mois. Après 3 mois de traitement, le médecin doit évaluer son effet et envisager l'arrêt s'il ne donne lieu à aucun effet

cliniquement pertinent. Si un effet amoindri est observé après la prescription d'une dose plus élevée, le prescripteur doit d'abord envisager une diminution de la dose avant de décider d'un arrêt complet du traitement. Une perte d'efficacité peut être observée après une période d'utilisation supérieure à 6 mois avec toutes les formes galéniques de mélatonine. Une fenêtre thérapeutique de 7-10 jours suffit pour retrouver de nouveau l'effet thérapeutique recherché à la reprise du traitement.

#### 4.3.4 Troubles du comportement

Les personnes avec SMS présentent dans certains cas des troubles du comportement-défis. Ces troubles parfois sévères sont prédictifs d'une mauvaise qualité de vie pour la personne et son entourage et une prise en charge doit être proposée. Le traitement doit être adapté à chaque patient et s'appuie généralement sur des mesures rééducatives et éducationnelles. Sur le plan rééducatif, l'orthophonie est au cœur de la prise en charge car le développement de la communication, qu'elle soit verbale ou non, améliore constamment les difficultés comportementales. La prise en charge des troubles du sommeil constitue une étape particulièrement importante pour l'amélioration du comportement. Dans la plupart des cas, une guidance parentale doit être proposée. En effet, une attention particulière doit être accordée au vécu de la famille (parents et fratrie) : la difficulté à freiner ou canaliser le comportement de l'enfant peut être la source de grandes difficultés intrafamiliales et sociales, y compris dans le milieu scolaire et rééducatif. La mise en place d'une structure type internat peut être bénéfique à la fois pour le patient et son entourage. La mise en place de mesures limitant les comportements peut être nécessaire (casque, fermeture des sorties du domicile la nuit, cadenas sur le réfrigérateur...)

Si la mise en place de ces différentes mesures est insuffisante, les troubles du comportement résiduels peuvent nécessiter un traitement complémentaire par psychotrope. Il n'y a pas à l'heure actuelle de consensus sur le traitement des troubles comportementaux du SMS ni de recommandations de bonne pratique pour l'utilisation des psychotropes, mais une monothérapie doit être privilégiée en première intention.

Pour des troubles du comportement modérés chez un patient anxieux, de petites posologies d'hydroxyzine (Atarax) réparties sur la journée peuvent améliorer les symptômes (dose recommandée : 1 mg/kg/jour)(10 à 50mg/j). Il faut surveiller l'absence de somnolence diurne sous traitement car les pics de troubles du comportement sont souvent concomitants des pics de fatigue/somnolence dans le syndrome. L'hydroxyzine peut être utilisée avant 6 ans.

En cas de trouble du comportement important chez les enfants, la rispéridone (Risperdal) peut être utilisée à partir de 6 ans. Il est généralement efficace chez l'enfant pour des doses de 0,25 à 0,75 mg/jour. Chez l'adulte, la posologie habituelle est de 2 à 6 mg/j. La dose minimale efficace doit être recherchée en commençant à 0.25 à 0.5 mg/j et en augmentant par paliers de 0.25 à 0.5 mg jusqu'à l'apaisement. Comme pour tout traitement neuroleptique, un ECG doit être réalisé avant introduction, le poids, la glycémie et le dosage des lipides doivent être surveillés (risque de syndrome métabolique). L'introduction de la rispéridone s'accompagne fréquemment d'une prise de poids initiale qui se stabilise au bout de quelques semaines. Chez les adultes, on privilégiera la clozapine (Léponex) à posologies modérées (25 à 200 mg), très efficace dans le SMS, notamment grâce à l'anxiolyse qu'elle procure. La prise de clozapine nécessite la surveillance hebdomadaire de la numération formule sanguine durant 19 semaines. A l'issue, la surveillance devient mensuelle durant toute la durée du traitement. Avec un tel suivi et l'utilisation de posologies modérées, le risque d'agranulocytose est très réduit. Rarement, le traitement peut se compliquer d'une hyperéosinophilie, d'une thrombopénie, d'une myocardite en début de traitement, d'une péricardite ou d'une cardiomyopathie. Une attention particulière doit être portée au transit, en raison du risque de constipation pouvant aller jusqu'à l'occlusion. Ces traitements peuvent aussi induire des effets secondaires neurologiques (hypertonie, tremblements etc...) qu'il faut dépister. Une réduction des posologies permet alors d'améliorer les symptômes. Le recours aux anticholinergiques doit être strictement limité aux manifestations neurologiques aiguës (dyskinésies).

Le traitement du trouble attentionnel avec ou sans hyperactivité nécessite d'abord la prise en charge de l'anxiété. Le méthylphénidate (Ritaline<sup>®</sup>, Concerta<sup>®</sup>) peut être efficace chez certains patients. Chez certains enfants, un repli sur soi résolutif à l'arrêt du traitement a été constaté. Le méthylphénidate peut aussi réduire l'appétit et le sommeil : ces effets secondaires ont cependant été plus rarement observés dans le SMS.

Les troubles du comportement sexuel chez les jeunes adolescents ou adultes peuvent nécessiter la mise en place d'un traitement anti-androgénique, à discuter avec un endocrinologue.

#### **4.3.5 Cardiologie**

Le suivi des cardiopathies congénitales et leurs indications opératoires sont du domaine des services spécialisés. Le lecteur peut se référer aux PNDS N°15, 16 et 17, pour certaines cardiopathies complexes.

Le traitement préventif de l'endocardite d'Osler est indiqué chez les patients ayant des anomalies à risque. Les recommandations ont été publiées par la Société Française de Cardiologie <https://sfc cardio.fr/recommandations/recommandations-1>

Les patients qui nécessitent une chirurgie cardiaque à cœur ouvert doivent bénéficier d'une évaluation en vue d'éliminer une possible athérosclérose précoce.

#### 4.3.6 Urologie /néphrologie

Les interventions chirurgicales nécessaires au traitement ne sont pas spécifiques du syndrome.

La présence d'une fièvre inexplicée doit faire penser à une infection urinaire et faire pratiquer un examen des urines : la dysurie peut être masquée par l'absence de plaintes ou de réactions appropriées. Un ECBU annuel peut être proposé.

La délétion la plus fréquente du SMS comporte le gène *FLCN* associé au syndrome de Birt-Hogg-Dubé caractérisé par des fibrofolliculomes cutanés, des kystes pulmonaires pouvant donner des pneumothorax et des tumeurs rénales. Plusieurs cas de tumeurs rénales à l'âge adulte ont été décrites dans le SMS. L'implication du gène *FLCN* n'est pas établie et il n'y a pas de recommandations de suivi publiées pour les patients SMS. Les recommandations concernant le syndrome de Birt-Hogg-Dubé suggèrent une IRM rénale annuelle à partir de 20 ans, voire un scanner si l'IRM n'est pas possible. A noter, que des surveillances thyroïdienne (échographie annuelle) et colique (coloscopie annuelle à partir de 40 ans) sont également recommandées. En l'absence de recommandation dans le SMS, une échographie rénale tous les 3 ans à l'âge adulte nous paraît indiquée.

#### 4.3.7 Croissance endocrinologie-métabolisme

##### 4.3.7.1 Mesures de base

- Monitoring régulier du poids, de la taille et du périmètre crânien avec réalisation d'une courbe de croissance en utilisant les courbes standards pour la population française. Un calcul du BMI est nécessaire à une bonne évaluation.
- Dépistage des complications du surpoids : apnées du sommeil...

##### 4.3.7.2 Surveillance biologique

- Contrôle annuel du bilan thyroïdien et du bilan lipidique : cholestérol total à jeun.
- Recherche d'un éventuel déficit en GH en fonction des données cliniques.
- Glycémie à jeun et Hb glycosylée en cas de surpoids.

#### 4.3.7.3 Traitement

- Mise en place de règles hygiéno-diététiques adaptées avec, le cas échéant, fermeture cadénassée de la porte du réfrigérateur si nécessaire.
- Essai de limitation des traitements neuroleptiques.
- Traitement de substitution en cas d'insuffisance hormonale selon les pratiques standard.

#### 4.3.8 Orthopédie – scoliose

L'examen annuel devra s'attacher à rechercher une scoliose surtout à l'adolescence. Les radiographies sont prescrites en fonction de l'examen clinique. Les déformations plantaires et/ou les inégalités de longueur des membres pourront faire l'objet d'une prescription de semelles orthopédiques.

En cas de courbure évolutive ou supérieure à 20°, un avis sera demandé à l'orthopédiste pédiatrique. Avant l'adolescence, le traitement sera le plus souvent orthopédique, à l'aide d'un corset nocturne. En cas d'évolution malgré le corset de nuit, le port d'un corset diurne pourra être ajouté, éventuellement relayé par des séries de plâtres (généralement 2x45 jours). La prise en charge n'est pas spécifique du SMS. Les indications de traitement chirurgical seront portées par l'orthopédiste, le plus souvent en fin de croissance, en fonction de l'angle de la déformation (> 45°), du déséquilibre clinique et de la demande cosmétique.

#### 4.3.9 Ophtalmologie

Les troubles de la réfraction de l'enfant (hypermétropie, myopie, strabisme...) sont fréquents. Ils doivent être détectés précocement et systématiquement : un premier examen vers un an avec dilatation des pupilles par un collyre cycloplégiant, et examen anatomique du segment antérieur et du fond d'œil. Une évaluation ophtalmologique régulière est recommandée pendant la période sensible du développement visuel (première décennie de la vie) : 1<sup>ère</sup> semaine de vie, 12 mois, 3 ans, 6 ans, 10 ans.

Tout signe d'appel d'apparition soudaine (baisse de vision ressentie par l'enfant à l'âge verbal, déviation des yeux et/ou mouvements anormaux des yeux, reflet anormal de la pupille...) implique un examen rapide sans attendre le contrôle systématique (ces recommandations ne sont pas spécifiques au SMS).

La prescription de verres correcteurs peut être nécessaire. Il faut toutefois tenir compte de la faible compliance de beaucoup d'enfants au port de lunettes de vue. Un strabisme sera traité selon les standards habituels. Le port de casque peut être recommandé pour limiter l'impact des traumatismes crâniens et limiter l'incidence des traumatismes du globe oculaire et des décollements de rétine.

### 4.3.10 Audition et ORL

Il est indispensable de dépister précocement les problèmes auditifs en raison de leurs impacts sur l'acquisition du langage et le comportement de l'enfant. L'examen ORL et l'audiométrie sont donc réalisés au moment du diagnostic et répétés tout au long de la croissance. Ces recommandations ne sont pas spécifiques du SMS. La réalisation de ces examens peut toutefois être rendue difficile par les troubles du comportement.

La prise en charge d'une déficience auditive est assurée par les services d'ORL spécialisés et ne présente pas de spécificité liée au SMS. Les infections ORL sont fréquentes et doivent être traitées. Il est parfois nécessaire de mettre en place une antibiothérapie prophylactique ou des aérateurs transtympaniques. Une diminution du taux des immunoglobulines devra être prise en compte dans le traitement. Un bilan orthophonique doit être réalisé en cas d'hypotonie bucco-faciale afin de prévenir le retard de langage, diminuer le bavage et améliorer les capacités de mastication.

### 4.3.11 Gastroentérologie

#### 4.3.11.1 Suivi de base

L'examen clinique recherchera des signes de reflux gastro-œsophagien (RGO) et de constipation. Une évaluation clinique du fonctionnement orofacial, de la déglutition et des apports doit être réalisée.

#### 4.3.11.2 Traitement

- Traitement symptomatique du RGO (anti-H2, inhibiteurs de pompe à protons) associé aux mesures hygiéno-diététiques, selon les pratiques standards.
- Mise en place de rééducation par orthophonie bucco-faciale.
- Traitement de la constipation par des règles hygiéno-diététiques et, si nécessaire, par un traitement médicamenteux selon les pratiques standards.

### 4.3.12 Stomatologie – Dentisterie

En raison du risque carieux important lié à des facteurs aggravants comme le reflux gastro-œsophagien, les prises alimentaires longues et les difficultés à assurer l'hygiène bucco-dentaire en cas de DI, il est important de mettre en place un programme d'hygiène bucco-dentaire dès l'apparition des premières dents temporaires. L'éducation au brossage effectué par un parent et ensuite supervisé est à mettre en place précocement. L'utilisation de dentifrice fluoré est à proposer. Des visites régulières chez le chirurgien-dentiste (2 à 4 fois par an) sont nécessaires. Elles pourront être espacées en fonction de l'évolution du risque

carieux. Des soins de type fluoruration topique, scellement de sillons, etc., à visée préventive pourront être proposés. Les soins dentaires peuvent être effectués sous sédation consciente, voire sous anesthésie générale, en fonction des difficultés de coopération et des actes à réaliser. Un bilan orthodontique précoce permet de prendre en charge les troubles de l'occlusion.

En cas de soins dentaires, il faut prévoir la prévention d'une endocardite infectieuse en cas de cardiopathie (cf. section cardiologie).

#### **4.3.13 Dermatologie**

Evaluation de l'état dermatologique lors des examens annuels avec surveillance des zones d'automutilation. La mise en place de manches longues peut limiter les automutilations. Les émoullients peuvent aider à lutter contre la sécheresse cutanée mais leur efficacité reste à démontrer. L'entretien des ongles doit être régulier pour optimiser l'hygiène unguéale. Une meilleure connaissance des facteurs de stress conduisant aux automutilations permet d'en limiter l'impact.

#### **4.3.14 Rythme, contenu des consultations et examens complémentaires**

La prise en charge du SMS est pluridisciplinaire. Elle doit être coordonnée par le pédiatre, le médecin traitant et/ou le généticien. Elle doit être adaptée aux problèmes associés : voir Tableau section 5.3.

### **4.4 Education thérapeutique et modification du mode de vie**

L'éducation thérapeutique constitue une dimension de l'activité de soin. Elle doit veiller à la bonne compréhension et à l'implication du patient ayant un SMS 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 porte en particulier sur les points suivants :

- En cas d'épilepsie : éducation à la mise en sécurité du patient et à l'administration de traitement d'urgence en cas de crise prolongée ou répétée, connaître les gestes à éviter.
- De façon générale : éducation aux soins corporels habituels et à l'hygiène bucco-dentaire...

### **4.5 Recours aux associations de patients**

Le recours aux associations de patients est systématiquement proposé. Le choix doit en rester au patient et sa famille. Les associations peuvent participer activement à l'éducation thérapeutique en informant, orientant, aidant, soutenant le patient et ses proches. Les associations favorisent les échanges entre des

familles touchées par une même maladie en leur donnant la possibilité de partager en groupe autour d'un même vécu quotidien, mais aussi avec des médecins et/ou des accompagnants professionnels, psychologues entre autres.

En France, une Association est dédiée au SMS (ASM17) (coordonnées disponibles dans annexes 2). Des associations similaires existent dans de nombreux pays, notamment anglo-saxons. Ceux-ci ont souvent développé des sites internet et des blogs dédiés.

## 4.6 Grossesse

La majorité des SMS surviennent à la suite d'un événement génétique *de novo*. Exceptionnellement, l'un des parents peut être porteur du syndrome (il sera probablement symptomatique) ou porteur asymptomatique à l'état mosaïque de l'anomalie identifiée chez son enfant. Il est donc indispensable d'exclure chez les parents (selon le cas) la délétion (par FISH ciblée sur le locus 17q11.2) ou la mutation *RAI1*. Les recommandations pour le diagnostic prénatal sont présentées dans la section « Diagnostic prénatal ».

## 5 Suivi

### 5.1 Objectifs

Le suivi a pour objectif de :

- Surveiller l'état nutritionnel chez le nourrisson ;
- Dépister les complications cardiaques, neurologiques, endocriniennes, dermatologiques, sensorielles, bucco-dentaires et orthopédiques ;
- Mettre en place et adapter la prise en charge médicale en fonction des besoins du patient ;
- Aider à la prise en charge éducative et rééducative.

### 5.2 Professionnels impliqués

Le suivi est le plus souvent coordonné par le généticien clinicien ou le pédiatre d'un CRMR de la filière AnDDI-Rares. L'enfant sera également suivi de façon régulière par un pédiatre ou le médecin traitant, informé des possibles complications intercurrentes. Le généticien clinicien ou le pédiatre du CRMR joue un rôle central dans la coordination du suivi. Il doit travailler en étroite relation avec le pédiatre traitant ou le médecin traitant. Selon l'évolution et les complications associées, pourront intervenir d'autres spécialistes, liste détaillées à la section 4.2.

Les patients présentent habituellement un retard global des acquisitions et/ou des complications neurologiques pour lesquels une prise en charge rééducative doit être mise en place en partenariat avec les centres de soins adaptés (selon l'âge et l'offre locale : CAMSP, SESSAD, CMPP, etc.). Dans ce cas, la coordination de la prise en charge médicale sera le plus souvent assurée par un neuropédiatre, un pédopsychiatre ou un généticien en lien avec l'un des CRMR ou des centres de compétence « Déficiences intellectuelles de causes rares » de la filière DéfiScience, dont l'expertise dans le champ du neurodéveloppement, des troubles cognitifs et des épilepsies sévères est complémentaire de celle de la filière AnDDI-Rares.

Le généticien clinicien à l'interface des nombreux spécialistes d'organes, restera disponible comme coordonnateur du projet de soins et interlocuteur privilégié du personnel de ces centres afin d'optimiser la prise en charge apportée à l'enfant.

## 5.3 Rythme et contenu des consultations

<b>Examen systématique de proximité</b>	<p><u>Suivi tous les 2 mois jusqu'à 6 mois puis tous les 3 mois</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Calendrier vaccinal</li> <li>• Courbe de croissance</li> <li>• État nutritionnel</li> <li>• Auscultation cardiaque</li> <li>• Développement psychomoteur</li> </ul>	<p><u>Suivi habituel :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Calendrier vaccinal</li> <li>• Croissance</li> <li>• Développement psychomoteur</li> <li>• Surveillance du rachis</li> </ul>	<p><u>Suivi habituel :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Calendrier vaccinal</li> <li>• Croissance</li> <li>• Signes pubertaires</li> <li>• Surveillance du rachis</li> </ul>	<p><u>Suivi par le médecin traitant.</u></p>
<b>Examen ophtalmologique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dans la 1<sup>er</sup> semaine de vie (à la maternité)</li> <li>• A 12 mois</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A 3 ans</li> <li>• A 6 ans</li> <li>• A 10 ans (fin de la période sensible du développement visuel)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si signe d'appel (baisse de vision, strabisme...)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si signe d'appel (baisse de vision, strabisme...)</li> </ul>
<b>Examen cardiologique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consultation initiale et suivi spécifique si nécessaire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluation cardiologique systématique avant mise sous traitement ([- bloquants neuroleptiques, Méthylphénidate)</li> <li>• Suivi spécifique si nécessaire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluation cardiologique systématique avant mise sous traitement ([- bloquants neuroleptiques, Méthylphénidate ...)</li> <li>• Suivi spécifique si nécessaire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluation cardiologique systématique avant mise sous traitement ([- bloquants, neuroleptiques, Méthylphénidate ...)</li> <li>• Suivi spécifique si nécessaire</li> </ul>
<b>Examen systématique en Centre de référence</b>	<p><u>Consultation tous les 6 mois (consultations de préférence groupées géographiquement) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Généticien/pédiatre</li> <li>• Neuropédiatre</li> <li>• Psychologue</li> <li>• Chirurgien-dentiste (dès l'apparition des dents)</li> <li>• ORL</li> </ul>	<p><u>Consultation annuelle :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Généticien/pédiatre</li> <li>• Neuropédiatre</li> <li>• Chirurgien-dentiste</li> <li>• Psychologue (évaluation neuropsychologique vers 5 ans)</li> <li>• Pédopsychiatre</li> <li>• ORL entre 3 et 5 ans</li> </ul>	<p><u>Consultation annuelle :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Généticien/pédiatre</li> <li>• Neuropédiatre</li> <li>• Chirurgien-dentiste</li> <li>• Psychologue</li> <li>• Pédopsychiatre</li> </ul>	<p><u>Consultation tous les 2 à 5 ans :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Généticien : examen général, conseil génétique</li> <li>• Neurologue</li> <li>• Gynécologue : surveillance d'un éventuel traitement substitutif, contraception...</li> <li>• Psychiatre</li> </ul>
<b>Selon besoin</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gastro-entérologue et/ou diététicien</li> <li>• Orthopédiste</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gastro-entérologue</li> <li>• MPR</li> <li>• Dermatologue</li> <li>• Orthopédiste</li> <li>• Endocrinologue</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ORL</li> <li>• Gastro-entérologue</li> <li>• MPR</li> <li>• Dermatologue</li> <li>• Orthopédiste</li> <li>• Endocrinologue</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chirurgien-dentiste</li> <li>• Orthopédiste</li> <li>• Endocrinologue</li> <li>• En cas de geste chirurgical : consultation d'anesthésie</li> </ul>

## 5.4 Examens complémentaires (tableau 1)

Tableau 1 – Examens complémentaires nécessaires à la prise en charge et au suivi

PRISE EN CHARGE INITIALE		SI NECESSAIRE
<b>Bilan gastroentérologique</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bilan nutritionnel</li> <li>• pH-métrie œsophagienne</li> <li>• Fibroscopie œso-gastro-duodénale</li> <li>• Bilan diététique</li> </ul>
<b>Bilan cardiologique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Echographie cardiaque initiale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Echographies cardiaques de suivi si nécessaire</li> </ul>
<b>Bilan respiratoire</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• EFR, polysomnographie</li> </ul>
<b>Bilan uro-néphrologique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Echographie abdomino-rénale initiale</li> <li>• ECBU annuel</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ECBU si majoration des troubles du comportement ou autre symptôme</li> <li>• Bilan d'énurésie</li> <li>• Suivi d'imagerie rénale à l'âge adulte (échographie abdominale tous les 3 ans) (proposition à discuter, en l'absence de recommandations publiées)</li> </ul>
<b>Bilan endocrinien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bilan thyroïdien (TSH, T4 libre) annuel</li> <li>• Bilan lipidique (cholestérol total) annuel</li> <li>• Dépistage d'un déficit surrénalien en cas de large délétion</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recherche d'un déficit en hormone de croissance</li> <li>• Age osseux</li> <li>• Dépistage du diabète</li> </ul>
<b>Bilan ophtalmologique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recherche d'une anomalie de la réfraction avec dilatation sous cycloplégie et FO pendant la période sensible du développement visuel (tous les ans ou tous les deux ans), recherche d'un strabisme</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Examen identique mais à programmer rapidement si signe d'appel (baisse de vision ressentie par l'enfant à l'âge verbal, déviation des yeux et/ou mouvements anormaux des yeux, reflet anormal de la pupille...)</li> </ul>
<b>Bilan auditif</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Audiométrie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Potentiels évoqués auditifs</li> </ul>
<b>Bilan des anomalies bucco-dentaires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Examen buccodentaire</li> </ul>	
<b>Bilan orthopédique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Radiographie du rachis initiale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Radiographie de rachis entier (face et profil) si suspicion clinique</li> </ul>
<b>Bilan neurologique et neuropsychologique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluation neuropsychologique selon l'âge</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EEG et/ou IRM cérébrale si convulsions ou anomalie de l'examen neurologique</li> <li>• Evaluation neuropsychologique</li> </ul>
<b>Bilan immunologique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosage pondéral des immunoglobulines (IgG, A, M)+/-sérologies post vaccinales au bilan initial</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosage pondéral des immunoglobulines (IgG, A, M)+/-sérologies post vaccinales si indiqué cliniquement</li> </ul>

## 6 Annexe 1:

### 6.1 Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Pr Alain VERLOES, Coordonnateur du Centre de référence anomalie du développement, Région Île-de-France (Département de Génétique, CHU Robert Debré, 37, boulevard Sérurier, 75019 Paris – Tél. : 01 40 03 36 18).

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

### 6.2 Rédacteurs

- Pr VERLOES Alain, généticien, APHP Nord-Université de Paris, Hôpital Robert Debré, Paris
- Dr PERRIN Laurence, pédiatre, APHP Nord-Université de Paris, Hôpital Robert Debré & CRMR « Anomalies du développement – Ile de France », Paris

### 6.3 Groupe de travail multidisciplinaire

- Mme AUZIAS, Présidente de l'Association française du syndrome de Smith Magenis (ASM17)
- Dr BEYLER Constance, cardiopédiatre, APHP Nord-Université de Paris, Hôpital Robert Debré, Paris
- Pr BLOCH-ZUPAN Agnès, chirurgien-dentiste, CRMR Manifestations odontologiques de maladies rares, Pôle de médecine et chirurgie bucco-dentaire, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg
- Dr BOKOV Plamen, médecin du sommeil, Centre du sommeil, APHP Nord-Université de Paris, Hôpital Robert Debré, Paris
- Dr BUI QUOC Emmanuel, ophtalmologue, APHP Nord-Université de Paris, Hôpital Robert Debré, Paris
- Dr DELEERSNYDER Hélène, pédiatre, Paris
- Pr DEMILY Caroline, psychiatre, Centre de Références Maladies Rares à Expression Psychiatrique GénoPsy Centre Hospitalier le Vinatier et Institut Marc Jeannerod, Bron
- Dr DUBOURG Christèle, biologiste, Laboratoire de génétique moléculaire et génomique médicale, Rennes
- Dr DUGELAY Emmanuelle, gastro-pédiatre, APHP Nord-Université de Paris, Hôpital Robert Debré, Paris
- Dr SOUCHET Philippe, orthopédiste pédiatrique, APHP Nord-Université de Paris, Hôpital Robert Debré, Paris

- Dr MARTINERIE Laetitia, endocrinologue pédiatrique, APHP Nord-Université de Paris, Hôpital Robert Debré, Paris
- Dr GUERIN-MOREAU Morgane, dermatologue, CHU, Angers
- Dr NICOLAS Alain, médecin du sommeil, Centre de Références Maladies Rares à Expression Psychiatrique GénoPsy, Centre Hospitalier le Vinatier et Institut Marc Jeannerod, Bron
- Dr PASSEMARD Sandrine, neuropédiatre, APHP Nord-Université de Paris, Hôpital Robert DEBRE & CRMR « déficience intellectuelle de causes rares »
- Dr PEUDENIER Sylviane, neuropédiatre, Centre de Référence Maladies Rares Déficiences Intellectuelles de causes rares et Polyhandicap, CHRU Brest
- Dr POISSON Alice, neuropédiatre, Centre de Références Maladies Rares à Expression Psychiatrique GénoPsy, Centre Hospitalier le Vinatier et Institut Marc Jeannerod, Bron
- Mlle SERRANO Emilie, Conseillère en génétique, APHP Nord-Université de Paris, Hôpital Robert Debré, Paris
- Pr TEISSIER Natacha, ORL pédiatrique, APHP Nord-Université de Paris, Hôpital Robert Debré, Paris

## 6.4 Groupe de relecture

- CRMR AD & SM d'Île-de-France
  - Pr Jeanne AMIEL, AP-HP HU NECKER-ENFANTS MALADES AP-HP
  - Dr Rodolphe DARD, CH INTERCOMMUNAL DE POISSY ST-GERMAIN
  - Pr Frank FITOUSSI, AP-HP HU EST PARISIEN SITE TROUSSEAU AP-HP
  - Pr Dominique GERMAIN, AP-HP HU PARIS SITE RAYMOND-POINCARÉ AP-HP
  - Dr Marilyn LACKMY-PORT-LIS, CHU DE POINTE-À-PITRE/ABYMES
  - Dr Cyril MIGNOT, AP-HP HU PITIÉ-SALPÊTRIÈRE AP-HP
  - Dr Nathaly QUINTERO, Hôpital National de St Maurice, Paris
- CRMR AD & SM de l'inter-région Nord-Ouest
  - Dr Marion GERARD CHU CÔTE DE NACRE - CAEN
  - Dr Alice GOLDENBERG CHU ROUEN
  - Pr Sylvie MANOUVRIER- HANU CHR LILLE
  - Dr Gilles MORIN CHU AMIENS
- CRMR AD & SM de l'Est

- Pr M. DOCO-FENZY, CHU DE REIMS
- Pr Bruno LEHEUP, CHU DE NANCY
- Pr Laurence OLIVIER-FAIVRE, CHU DIJON
- Dr Élise SCHAEFER, HÔPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG
- CRMR AD & SM de l'Ouest
  - Dr Bertrand ISIDOR, CHU DE NANTES
  - Pr Annick TOUTAIN, CHRU DE TOURS
- CRMR AD & SM du Sud-Est
  - Pr Charles-Patrick EDERY, HOSPICES CIVILS DE LYON
  - Dr Christine FRANCANNET, CHU DE CLERMONT- FERRAND
- CRMR AD & SM du Sud-Ouest Occitanie Réunion
  - Pr Bérénice DORAY CHU RÉUNION
  - Pr David GENEVIEVE, CHU MONTPELLIER
  - Pr Didier LACOMBE, CHU HÔPITAUX DE BORDEAUX
- Associations
  - Association Smith Magenis 17

## 6.5 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.

## 6.6 Référentiels préexistants

- Smith ACM, Boyd KE, Brennan C, Charles J, Elsea SH, Finucane BM, Foster R, Gropman A, Girirajan S, Haas-Givler B. Smith-Magenis Syndrome. 2001 Oct 22 [updated 2019 Jun 20]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019.
- Edelman EA, Girirajan S, Finucane B, Patel PI, Lupski JR, Smith AC, Elsea SH. Gender, genotype, and phenotype differences in Smith-Magenis syndrome: a meta-analysis of 105 cases. Clin Genet. 2007 Jun;71(6):540-50.
- Elsea SH, Girirajan S. Smith-Magenis syndrome. Eur J Hum Genet. 2008 Apr;16(4):412-21.
- De Leersnyder H. Smith-Magenis syndrome. Handb Clin Neurol. 2013;111:295-6.

- Poisson, A., A. Nicolas, D. Sanlaville, P. Cochat, H. De Leersnyder, C. Rigard, P. Franco, V. des Portes, P. Edery, et C. Demily. 2015. « [Smith-Magenis syndrome is an association of behavioral and sleep/wake circadian rhythm disorders] ». *Archives De Pédiatrie : Organe Officiel De La Société Française De Pédiatrie* 22 (6): 638-45.
- Management of Genetic Syndromes: Third edition, Suzanne B Cassidy, Judith E. Allanson. Wiley-Blackwell
- PRISMS Management Guidelines Working Group (Ann CM Smith, Kerry Boyd, Jane Charles, Christine Brennan) with review and final approval by PRISMS Professional Advisory Board on January 24, 2018.

## 7 Annexe 2. Coordonnées

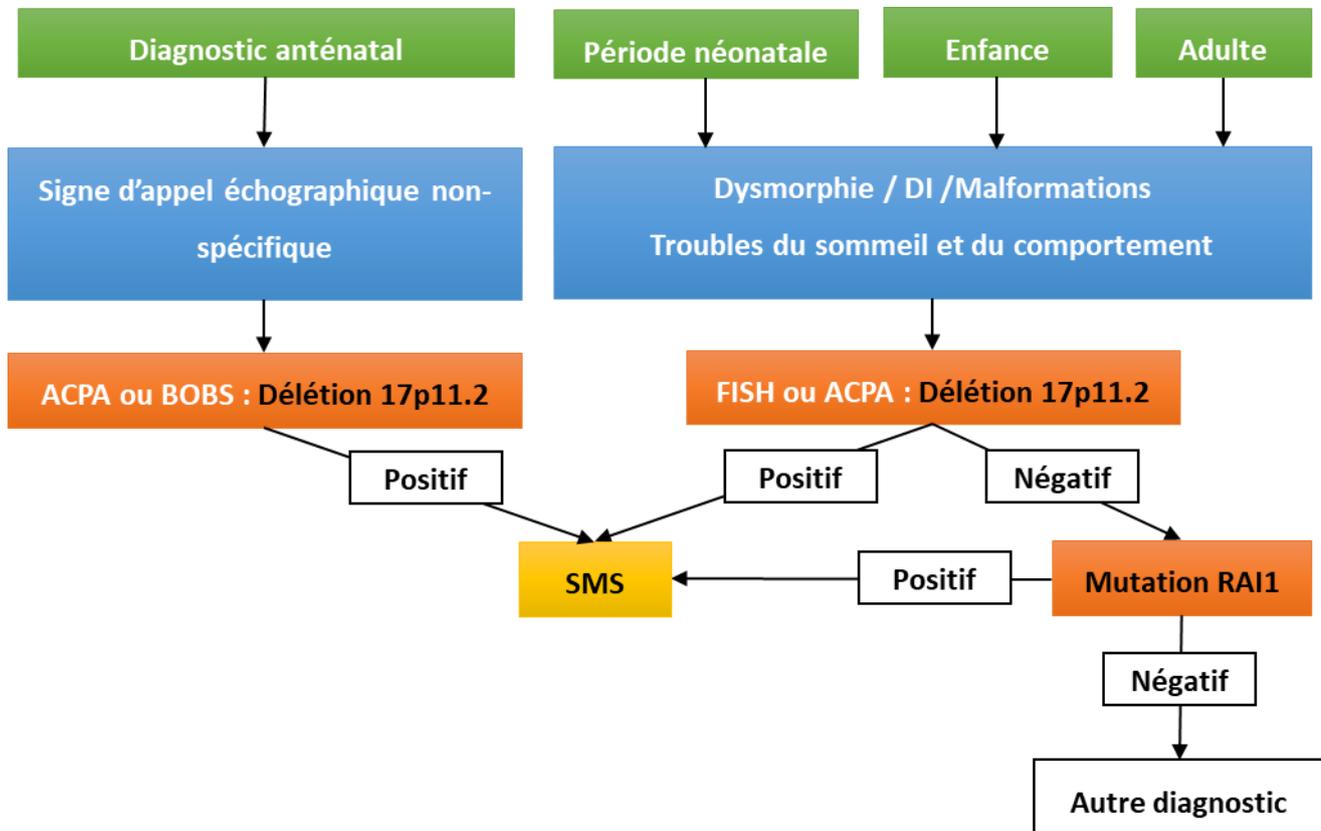
- Centres de Référence Maladies Rares « anomalies du développement et syndromes malformatifs » :
  - **Région Ile de France (Coordonnateur Pr VERLOES):**
    - ▶ **CRMR coordonnateur:**
      - **APHP Robert Debré**, Pr Alain VERLOES, Département de Génétique, GHU Paris-Nord - Hôpital Robert Debré, 37 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 - St-Germain- 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 (Coordonnateur Pr LACOMBE):**
    - ▶ **CRMR coordonnateur:**
      - **CHU de Bordeaux**, Pr Didier LACOMBE, CHU de Bordeaux, Service de Génétique Médicale, Groupe hospitalier Pellegrin, Place Amélie Raba-Léon, 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 (Coordonnateur Pr MANOUVRIER):**
    - ▶ **CRMR coordonnateur:**

- **CHRU de Lille**, Pr Sylvie MANOUVRIER, 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 constitutif:**
  - **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, 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 (Coordonnateur Pr ODENT):**
  - ▶ **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 (Coordonnateur Pr FAIVRE):**
  - ▶ **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 Laëtizia 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 (Coordonnateur Pr EDERY):**

- ▶ **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
- Centres de Compétence Maladies Rares « anomalies du développement et syndromes malformatifs » :
  - **Région Ile de France :**
    - **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 Nicolas CHASSAING, 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:** Pr Lionel VAN MALDERGEM, 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
  
- Association française du syndrome de Smith Magenis (ASM17) :
  - Présidente : Mme Michèle AUZIAS - [michele.auzias@gmail.com](mailto:michele.auzias@gmail.com)
  - Site : <http://www.smithmagenis17.org>
  - Forum : <https://www.smithmagenis17.org/Forum>

## 8 Annexe 3 : arbre décisionnel en vue du diagnostic



## Références bibliographiques

### ARTICLES GENERAUX:

- Allanson JE, Greenberg F, Smith AC. The face of Smith-Magenis syndrome: a subjective and objective study. *J Med Genet.* 1999 May;36(5):394-7.
- Chen L, Mullegama SV, Alaimo JT, Elsea SH. Smith-Magenis syndrome and its circadian influence on development, behavior, and obesity - own experience. *Dev Period Med.* 2015 Apr-Jun;19(2):149-56. Review.
- Colley AF, Leversha MA, Voullaire LE, Rogers JG. Five cases demonstrating the distinctive behavioural features of chromosome deletion 17(p11.2 p11.2) (Smith-Magenis syndrome). *J Paediatr Child Health.* 1990 Feb;26(1):17-21.
- Crumley FE. Smith-Magenis syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1998 Nov;37(11):1131-2.
- de Rijk-van Andel JF, Catsman-Berrevoets CE, van Hemel JO, Hamers AJ. Clinical and chromosome studies of three patients with Smith-Magenis syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 1991 Apr;33(4):343-7.
- Gamba BF, Vieira GH, Souza DH, Monteiro FF, Lorenzini JJ, Carvalho DR, Morreti-Ferreira D. Smith-Magenis syndrome: clinical evaluation in seven Brazilian patients. *Genet Mol Res.* 2011 Oct 31;10(4):2664-70.
- Girirajan S, Vlangos CN, Szomju BB, Edelman E, Trevors CD, Dupuis L, Nezarati M, Bunyan DJ, Elsea SH. Genotype-phenotype correlation in Smith-Magenis syndrome : evidence that multiple genes in 17p11.2 contribute to the clinical spectrum. *Genet Med.* 2006 Jul;8(7):417-27.
- Greenberg F, Guzzetta V, Montes de Oca-Luna R, Magenis RE, Smith AC, Richter SF, Kondo I, Dobyns WB, Patel PI, Lupski JR. Molecular analysis of the Smith-Magenis syndrome: a possible contiguous-gene syndrome associated with del(17)(p11.2). *Am J Hum Genet.* 1991 Dec;49(6):1207-18.
- Greenberg F, Lewis RA, Potocki L, Glaze D, Parke J, Killian J, Murphy MA, Williamson D, Brown F, Dutton R, McCluggage C, Friedman E, Sulek M, Lupski JR. Multi-disciplinary clinical study of Smith-Magenis syndrome (deletion 17p11.2). *Am J Med Genet.* 1996 Mar 29;62(3):247-54.
- Gropman AL, Duncan WC, Smith AC. Neurologic and developmental features of the Smith-Magenis syndrome (del 17p11.2). *Pediatr Neurol.* 2006 May;34(5):337-50. Review.

- Gropman AL, Elsea S, Duncan WC Jr, Smith AC. New developments in Smith-Magenis syndrome (del 17p11.2). *Curr Opin Neurol*. 2007 Apr;20(2):125-34.
- Gupta R, Gupta N, Nampoothiri S, Mandal K, Kishore Y, Sharma P, Kabra M, Phadke SR. Smith-Magenis Syndrome: Face Speaks. *Indian J Pediatr*. 2016 Jun;83(6):589-93.
- Huang C, Yang YF, Zhang H, Xie L, Chen JL, Wang J, Tan ZP, Luo H. Microdeletion on 17p11.2 in a Smith-Magenis syndrome patient with mental retardation and congenital heart defect: first report from China. *Genet Mol Res*. 2012 Aug 13;11(3):2321-7.
- Lacombe D, Moncla A, Malzac P, Mattei MG, Battin J. [Smith-Magenis syndrome]. *Arch Pediatr*. 1997 May;4(5):438-42.
- Livet MO, Moncla A, Delobel B, Croquette MF, Philip N, Vallée L. [Smith-Magenis syndrome]. *Arch Pediatr*. 1997 Dec;4(12):1231-7.
- Lockwood D, Hecht F, Dowman C, Hecht BK, Rizkallah TH, Goodwin TM, Allanson J. Chromosome subband 17p11.2 deletion: a minute deletion syndrome. *J Med Genet*. 1988 Nov;25(11):732-7.
- Moncla A, Livet MO, Auger M, Mattei JF, Mattei MG, Giraud F. Smith-Magenis syndrome: a new contiguous gene syndrome. Report of three new cases. *J Med Genet*. 1991 Sep;28(9):627-32
- Nijim Y, Adawi A, Bisharat B, Bowirrat A. First Case Report of Smith-Magenis Syndrome (SMS) Among the Arab Community in Nazareth: View and Overview. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Jan;95(3):e2362.
- Potocki L, Shaw CJ, Stankiewicz P, Lupski JR. Variability in clinical phenotype despite common chromosomal deletion in Smith-Magenis syndrome [del(17)(p11.2p11.2)]. *Genet Med*. 2003 Nov-Dec;5(6):430-4.
- Shelley BP, Robertson MM. The neuropsychiatry and multisystem features of the Smith-Magenis syndrome: a review. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2005 Winter;17(1):91-7. Review.
- Smith AC, McGavran L, Robinson J, Waldstein G, Macfarlane J, Zonona J, Reiss J, Lahr M, Allen L, Magenis E. Interstitial deletion of (17)(p11.2p11.2) in nine patients. *Am J Med Genet*. 1986 Jul;24(3):393-414.
- Smith AC, Magenis RE, Elsea SH. Overview of Smith-Magenis syndrome. *J Assoc Genet Technol*. 2005;31(4):163-7.
- Stratton RF, Dobyns WB, Greenberg F, DeSana JB, Moore C, Fidone G, Runge GH, Feldman P, Sekhon GS, Pauli RM, et al. Interstitial deletion of (17)(p11.2p11.2): report of six additional patients with a new chromosome deletion syndrome. *Am J Med Genet*. 1986 Jul;24(3):421-32.

- Tug E, Cine N, Aydin H. A Turkish patient with large 17p11.2 deletion presenting with Smith Magenis syndrome. *Genet Couns.* 2011;22(1):11-9.
- Vieira GH, Rodriguez JD, Carmona-Mora P, Cao L, Gamba BF, Carvalho DR, de Rezende Duarte A, Santos SR, de Souza DH, DuPont BR, Walz K, Moretti-Ferreira D, Srivastava AK. Detection of classical 17p11.2 deletions, an atypical deletion and RAI1 alterations in patients with features suggestive of Smith-Magenis syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2012 Feb;20(2):148-54.
- Yamamoto T, Ueda H, Kawataki M, Yamanaka M, Asou T, Kondoh Y, Harada N, Matsumoto N, Kurosawa K. A large interstitial deletion of 17p13.1p11.2 involving the Smith-Magenis chromosome region in a girl with multiple congenital anomalies. *Am J Med Genet A.* 2006 Jan 1;140(1):88-91.
- Yeetong P, Vilboux T, Ciccone C, Boulier K, Schnur RE, Gahl WA, Huizing M, Laje G, Smith AC. Delayed diagnosis in a house of correction: Smith-Magenis syndrome due to a de novo nonsense RAI1 variant. *Am J Med Genet A.* 2016 Sep;170(9):2383-8.
- DL, Paylor R, Lupski JR. RAI1 deficiency in mice causes learning impairment and motor dysfunction, whereas RAI1 heterozygous mice display minimal behavioral phenotypes. *Hum Mol Genet.* 2007 Aug 1;16(15):1802-13.
- Boddaert N, De Leersnyder H, Bourgeois M, Munnich A, Brunelle F, Zilbovicius M. Anatomical and functional brain imaging evidence of lenticulo-insular anomalies in Smith Magenis syndrome. *Neuroimage.* 2004 Mar;21(3):1021-5.
- Capra V, Biancheri R, Morana G, Striano P, Novara F, Ferrero GB, Boeri L, Celle ME, Mancardi MM, Zuffardi O, Parrini E, Guerrini R. Periventricular nodular heterotopia in Smith-Magenis syndrome. *Am J Med Genet A.* 2014 Dec;164A(12):3142-7.
- Chen B, Choi H, Hirsch LJ, Katz A, Legge A, Buchsbaum R, Detyniecki K. Psychiatric and behavioral side effects of antiepileptic drugs in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2017 Nov;76:24-31.
- Chevillard C, Le Paslier D, Passage E, Ougen P, Billault A, Boyer S, Mazan S, Bachellerie JP, Vignal A, Cohen D, et al. Relationship between Charcot-Marie-Tooth 1A and Smith-Magenis regions. snU3 may be a candidate gene for the Smith-Magenis syndrome. *Hum Mol Genet.* 1993 Aug;2(8):1235-43.
- Freeman J, Deleyiannis F, Bernard TJ, Fenton LZ, Somme S, Wilkinson CC. Moyamoya in a

**ARTICLES SPECIFIQUES CLASSES PAR SPECIALITE NEUROLOGIE:**

- Bi W, Yan J, Shi X, Yuva-Paylor LA, Antalffy BA, Goldman A, Yoo JW, Noebels JL, Armstrong

Patient with Smith-Magenis Syndrome. *Pediatr Neurosurg.* 2017;52(3):195-204.

- Girirajan S, Mendoza-Londono R, Vlangos CN, Dupuis L, Nowak NJ, Bunyan DJ, Hatchwell E, Elsea SH. Smith-Magenis syndrome and Moyamoya disease in a patient with del(17)(p11.2p13.1). *Am J Med Genet A.* 2007 May 1;143A(9):999-1008
- Goldman AM, Potocki L, Walz K, Lynch JK, Glaze DG, Lupski JR, Noebels JL. Epilepsy and chromosomal rearrangements in Smith-Magenis Syndrome [del(17)(p11.2p11.2)]. *J Child Neurol.* 2006 Feb;21(2):93-8.
- Hino-Fukuyo N, Haginoya K, Uematsu M, Nakayama T, Kikuchi A, Kure S, Kamada F, Abe Y, Arai N, Togashi N, Onuma A, Tsuchiya S. Smith-Magenis syndrome with West syndrome in a 5-year-old girl: a long-term follow-up study. *J Child Neurol.* 2009 Jul;24(7):868-73.
- Masuno M, Asano J, Arai M, Kuwahara T, Orii T. Interstitial deletion of 17p11.2 with brain abnormalities. *Clin Genet.* 1992 May;41(5):278-80
- Maya I, Vinkler C, Konen O, Kornreich L, Steinberg T, Yeshaya J, Latarowski V, Shohat M, Lev D, Baris HN. Abnormal brain magnetic resonance imaging in two patients with Smith-Magenis syndrome. *Am J Med Genet A.* 2014 Aug;164A(8):1940-6.
- Natacci F, Corrado L, Pierri M, Rossetti M, Zuccarini C, Riva P, Miozzo M, Larizza L. Patient

with large 17p11.2 deletion presenting with Smith-Magenis syndrome and Joubert syndrome phenotype. *Am J Med Genet.* 2000 Dec 18;95(5):467-72.

- Roccella M, Parisi L. The Smith-Magenis syndrome: a new case with infant spasms. *Minerva Pediatr.* 1999 Mar;51(3):65-71. English, Italian.
- Salinas-Torres VM, Domínguez MG, Ornelas-Arana ML, Rivera H. Callosotomy in a girl with refractory epilepsy and Smith-Magenis syndrome. *Genet Couns.* 2013;24(2):239-42.
- Stephen LJ, Wishart A, Brodie MJ. Psychiatric side effects and antiepileptic drugs: Observations from prospective audits. *Epilepsy Behav.* 2017 Jun;71(Pt A):73-78.
- Yuan B, Neira J, Gu S, Harel T, Liu P, Briceño I, Elsea SH, Gómez A, Potocki L, Lupski JR. Nonrecurrent PMP22-RAI1 contiguous gene deletions arise from replication-based mechanisms and result in Smith-Magenis syndrome with evident peripheral neuropathy. *Hum Genet.* 2016 Oct;135(10):1161-74.

#### ORL:

- Andrieux J, Villenet C, Quief S, Lignon S, Geffroy S, Roumier C, de Leersnyder H, de Blois MC, Manouvrier S, Delobel B, Benzacken B, Bitoun P, Attie-Bitach T, Thomas S, Lyonnet S, Vekemans M, Kerckaert JP. Genotype phenotype correlation of 30 patients with

Smith-Magenis syndrome (SMS) using comparative genome hybridisation array: cleft palate in SMS is associated with larger deletions. *J Med Genet.* 2007 Aug;44(8):537-40. Epub 2007 Apr 27

- Brendal MA, King KA, Zalewski CK, Finucane BM, Introne W, Brewer CC, Smith ACM. Auditory Phenotype of Smith-Magenis Syndrome. *J Speech Lang Hear Res.* 2017 Apr 14;60(4):1076-1087.
- Churbanov AY, Karafet TM, Morozov IV, Mikhalskaia VY, Zytsar MV, Bondar AA, Posukh OL. Whole Exome Sequencing Reveals Homozygous Mutations in RAI1, OTOF, and SLC26A4 Genes Associated with Nonsyndromic Hearing Loss in Altaian Families (South Siberia). *PLoS One.* 2016 Apr 15;11(4):e0153841.
- Di Cicco M, Padoan R, Felisati G, Dilani D, Moretti E, Gueneri S, Selicorni A. Otorhinolaryngologic manifestation of Smith-Magenis syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2001 Jun 7;59(2):147-50.
- Liburd N, Ghosh M, Riazuddin S, Naz S, Khan S, Ahmed Z, Riazuddin S, Liang Y, Menon PS, Smith T, Smith AC, Chen KS, Lupski JR, Wilcox ER, Potocki L, Friedman TB. Novel mutations of MYO15A associated with profound deafness in consanguineous families and moderately severe hearing loss in a patient with Smith-Magenis syndrome. *Hum Genet.* 2001 Nov;109(5):535-41.

#### CARDIOLOGIE:

- Chaudhry AP, Schwartz C, Singh AK. Stroke after cardiac surgery in a patient with Smith-Magenis syndrome. *Tex Heart Inst J.* 2007;34(2):247-9.
- Myers SM, Challman TD. Congenital heart defects associated with Smith-Magenis syndrome: two cases of total anomalous pulmonary venous return. *Am J Med Genet A.* 2004 Nov 15;131(1):99-100. Review.
- Sweeney E, Peart I, Tofeig M, Kerr B. Smith-Magenis syndrome and tetralogy of Fallot. *J Med Genet.* 1999 Jun;36(6):501-2.
- Wong JT, Chan DK, Wong KY, Tan M, Rudduck C, Tien SL. Smith-Magenis syndrome and cyanotic congenital heart disease: a case report. *Clin Dysmorphol.* 2003 Jan;12(1):73-4.
- ENDOCRINOLOGIE/NUTRITION :
- Alaimo JT, Barton LV, Mullegama SV, Wills RD, Foster RH, Elsea SH. Individuals with Smith-Magenis syndrome display profound neurodevelopmental behavioural deficiencies and exhibit food-related behaviors equivalent to Prader-Willi syndrome. *Res Dev Disabil.* 2015 Dec;47:27-38.
- Burns B, Schmidt K, Williams SR, Kim S, Girirajan S, Elsea SH. RAI1 haploinsufficiency causes reduced Bdnf expression resulting in hyperphagia, obesity and altered fat distribution in mice and humans with no

evidence of metabolic syndrome. *Hum Mol Genet.* 2010 Oct 15;19(20):4026-42.

- Connor V, Zhao S, Angus R. Non-invasive ventilation for sleep-disordered breathing in Smith-Magenis syndrome. *BMJ Case Rep.* 2016 Aug 5;2016.
- Smith AC, Gropman AL, Bailey-Wilson JE, Goker-Alpan O, Elsea SH, Blancato J, Lupski JR, Potocki L. Hypercholesterolemia in children with Smith-Magenis syndrome: del (17)(p11.2p11.2). *Genet Med.* 2002 May-Jun;4(3):118-25.
- Spadoni E, Colapietro P, Bozzola M, Marseglia GL, Reossi L, Danesino C, Larizza L, Maraschio P. Smith-Magenis syndrome and growth hormone deficiency. *Eur J Pediatr.* 2004 Jul;163(7):353-8.
- Thaker VV, Esteves KM, Towne MC, Brownstein CA, James PM, Crowley L, Hirschhorn JN, Elsea SH, Beggs AH, Picker J, Agrawal PB. Whole exome sequencing identifies RAI1 mutation in a morbidly obese child diagnosed with ROHHAD syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 May;100(5):1723-30.

#### DERMATOLOGIE:

- Guérin-Moreau M, Colin E, Nguyen S, Andrieux J, de Leersnyder H, Bonneau D, Martin L. Dermatologic features of Smith-Magenis syndrome. *Pediatr Dermatol.* 2015 May-Jun;32(3):337-41.

#### OPHTALMOLOGIE:

- Babovic-Vuksanovic D, Jalal SM, Garrity JA, Robertson DM, Lindor NM. Visual impairment due to macular disciform scars in a 20-year-old man with Smith-Magenis syndrome: no other ophthalmologic complication. *Am J Med Genet.* 1998 Dec 4;80(4):373-6.
- Barnicoat AJ, Moller HU, Palmer RW, Russell-Eggitt I, Winter RM. An unusual presentation of Smith-Magenis syndrome with iris dysgenesis. *Clin Dysmorphol.* 1996 Apr;5(2):153-8
- Chen RM, Lupski JR, Greenberg F, Lewis RA. Ophthalmic manifestations of Smith-Magenis syndrome. *Ophthalmology.* 1996 Jul;103(7):1084-91. Review.
- Finucane BM, Jaeger ER, Kurtz MB, Weinstein M, Scott CI Jr. Eye abnormalities in the Smith-Magenis contiguous gene deletion syndrome. *Am J Med Genet.* 1993 Feb 15;45(4):443-6.
- Jardón J, Izquierdo NJ. Smith-Magenis syndrome in Puerto Rico: a case report. *Bol Asoc Med P R.* 2009 Apr-Jun;101(2):59-61.
- Salati R, Marini G, Degiuli A, Dalprà L. Brown's syndrome associated with Smith-Magenis syndrome: Case report. *Strabismus.* 1996;4(3):139-43.

#### ORTHOPEDIE:

- Kondo I, Matsuura S, Kuwajima K, Tokashiki M, Izumikawa Y, Naritomi K, Niikawa N, Kajii T.

Diagnostic hand anomalies in Smith-Magenis syndrome: four new patients with del (17)(p11.2p11.2). *Am J Med Genet.* 1991 Nov 1;41(2):225-9.

- Li Z, Shen J, Liang J, Sheng L. Congenital scoliosis in Smith-Magenis syndrome: a case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2015 May;94(17):e705.
- Mariannejensen L, Kirchhoff M. Polydactyly in a boy with Smith-Magenis syndrome. *Clin Dysmorphol.* 2005 Oct;14(4):189-90.
- Meinecke P. Confirmation of a particular but nonspecific metacarpophalangeal pattern profile in patients with the Smith-Magenis syndrome due to interstitial deletion of 17p. *Am J Med Genet.* 1993 Feb 15;45(4):441-2
- Schlesinger AE, Potocki L, Poznanski AK, Lupski JR. The hand in Smith-Magenis syndrome (deletion 17p11.2): evaluation by metacarpophalangeal pattern profile analysis. *Pediatr Radiol.* 2003 Mar;33(3):173-6. Epub 2002 Nov 12.
- Spilsbury J, Mohanty K. The orthopaedic manifestations of Smith-Magenis syndrome. *J Pediatr Orthop B.* 2003 Jan;12(1):22-6.
- Tsirikos AI, Baker AD, McClean C. Surgical treatment of scoliosis in Smith-Magenis syndrome: a case report. *J Med Case Rep.* 2010 Jan 28;4:26.

#### STOMATOLOGIE:

- Surendar MN, Pandey RK, Khanna R. Bilateral taurodontism in primary dentition with hypodontia. *BMJ Case Rep.* 2013 Jan 22;2013.
- Tomona N, Smith AC, Guadagnini JP, Hart TC. Craniofacial and dental phenotype of Smith-Magenis syndrome. *Am J Med Genet A.* 2006 Dec 1;140(23):2556-61.

#### IMMUNOLOGIE:

- Chinen J, Martinez-Gallo M, Gu W, et al. Transmembrane activator and CAML interactor (TACI) haploinsufficiency results in B-cell dysfunction in patients with Smith-Magenis syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 127:1579–1586.
- Yang J, Chandrasekharappa SC, Vilboux T, Smith AC, Peterson EJ. Immune complex-mediated autoimmunity in a patient With Smith-Magenis syndrome (del 17p11.2). *J Clin Rheumatol.* 2014 Aug;20(5):291-3.

#### URO NEPHROLOGIE:

- Chou IC, Tsai FJ, Yu MT, Tsai CH. Smith-Magenis syndrome with bilateral vesicoureteral reflux: a case report. *J Formos Med Assoc.* 2002 Oct;101(10):726-8.
- Dardour L, Verleyen P, Lesage K, Holvoet M, Devriendt K. Bilateral renal tumors in an adult man with Smith-Magenis syndrome: The role of

the FLCN gene. *Eur J Med Genet.* 2016 Oct;59(10):499-501.

- Hienonen T, Sammalkorpi H, Isohanni P, Versteeg R, Karikoski R, Aaltonen LA. A 17p11.2 germline deletion in a patient with Smith-Magenis syndrome and neuroblastoma
- Myers SM, Challman TD, Bock GH. End-stage renal failure in Smith-Magenis syndrome. *Am J Med Genet A.* 2007 Aug 15;143A(16):1922-4.
- Sanford EF, Bermudez-Wagner K, Jeng LJ, Rauen KA, Slavotinek AM. Congenital diaphragmatic hernia in Smith-Magenis syndrome: a possible locus at chromosome 17p11.2. *Am J Med Genet A.* 2011 Nov;155A(11):2816-20.

#### CONSEIL GENETIQUE ET GENETIQUE:

- Acquaviva F, Sana ME, Della Monica M, Pinelli M, Postorivo D, Fontana P, Falco MT, Nardone AM, Lonardo F, Iacone M, Scarano G. First evidence of Smith-Magenis syndrome in mother and daughter due to a novel RAI mutation. *Am J Med Genet A.* 2017 Jan;173(1):231-238.
- Bi W, Yan J, Stankiewicz P, Park SS, Walz K, Boerkoel CF, Potocki L, Shaffer LG, Devriendt K, Nowaczyk MJ, Inoue K, Lupski JR. Genes in a refined Smith-Magenis syndrome critical deletion interval on chromosome 17p11.2 and the syntenic region of the mouse. *Genome Res.* 2002 May;12(5):713-28.
- Bi W, Saifi GM, Girirajan S, Shi X, Szomju B, Firth H, Magenis RE, Potocki L, Elsea SH, Lupski JR. RAI1 point mutations, CAG repeat variation, and SNP analysis in non-deletion Smith-Magenis syndrome. *Am J Med Genet A.* 2006 Nov 15;140(22):2454-63.
- Campbell IM, Yuan B, Robberecht C, Pfundt R, Szafranski P, McEntagart ME, Nagamani SC, Erez A, Bartnik M, Wiśniowiecka-Kowalnik B, Plunkett KS, Pursley AN, Kang SH, Bi W, Lalani SR, Bacino CA, Vast M, Marks K, Patton M, Olofsson P, Patel A, Veltman JA, Cheung SW, Shaw CA, Vissers LE, Vermeesch JR, Lupski JR, Stankiewicz P. Parental somatic mosaicism is underrecognized and influences recurrence risk of genomic disorders. *Am J Hum Genet.* 2014 Aug 7;95(2):173-82.
- Chen KS, Manian P, Koeth T, Potocki L, Zhao Q, Chinault AC, Lee CC, Lupski JR. Homologous recombination of a flanking repeat gene cluster is a mechanism for a common contiguous gene deletion syndrome. *Nat Genet.* 1997 Oct;17(2):154-63.
- Elsea SH, Juyal RC, Jiralerspong S, Finucane BM, Pandolfo M, Greenberg F, Baldini A, Stover P, Patel PI. Haploinsufficiency of cytosolic serine hydroxymethyltransferase in the Smith-Magenis syndrome. *Am J Hum Genet.* 1995 Dec;57(6):1342-50.
- Elsea SH, Purandare SM, Adell RA, Juyal RC, Davis JG, Finucane B, Magenis RE, Patel PI.

Definition of the critical interval for Smith-Magenis syndrome. *Cytogenet Cell Genet.* 1997;79(3-4):276-81. Erratum in: *Cytogenet Cell Genet* 1998;81(1):67.

- Finucane BM, Kurtz MB, Babu VR, Scott CI Jr. Mosaicism for deletion 17p11.2 in a boy with the Smith-Magenis syndrome. *Am J Med Genet.* 1993 Feb 15;45(4):447-9.
- Goh ES, Banwell B, Stavropoulos DJ, Shago M, Yoon G. Mosaic microdeletion of 17p11.2-p12 and duplication of 17q22-q24 in a girl with Smith-Magenis phenotype and peripheral neuropathy. *Am J Med Genet A.* 2014 Mar;164A(3):748-52.
- Hicks M, Ferguson S, Bernier F, Lemay JF. A case report of monozygotic twins with Smith-Magenis syndrome. *J Dev Behav Pediatr.* 2008 Feb;29(1):42-6.
- Juyal RC, Figuera LE, Hauge X, Elsea SH, Lupski JR, Greenberg F, Baldini A, Patel PI. Molecular analyses of 17p11.2 deletions in 62 Smith-Magenis syndrome patients. *Am J Hum Genet.* 1996 May;58(5):998-1007.
- Juyal RC, Kuwano A, Kondo I, Zara F, Baldini A, Patel PI. Mosaicism for del(17)(p11.2p11.2) underlying the Smith-Magenis syndrome. *Am J Med Genet.* 1996 Dec 11;66(2):193-6.
- Kosaki R, Okuyama T, Tanaka T, Migita O, Kosaki K. Monozygotic twins of Smith-Magenis syndrome. *Am J Med Genet A.* 2007 Apr 1;143A(7):768-9.
- Moncla A, Piras L, Arbex OF, Muscatelli F, Mattei MG, Mattei JF, Fontes M. Physical mapping of microdeletions of the chromosome 17 short arm associated with Smith-Magenis syndrome. *Hum Genet.* 1993 Feb;90(6):657-60.
- Neira-Fresneda J, Potocki L. Neurodevelopmental Disorders Associated with Abnormal Gene Dosage: Smith-Magenis and Potocki-Lupski Syndromes. *J Pediatr Genet.* 2015 Sep;4(3):159-67.
- Park JP, Moeschler JB, Davies WS, Patel PI, Mohandas TK. Smith-Magenis syndrome resulting from a de novo direct insertion of proximal 17q into 17p11.2. *Am J Med Genet.* 1998 Apr 28;77(1):23-7.
- Schoumans J, Staaf J, Jönsson G, Rantala J, Zimmer KS, Borg A, Nordenskjöld M, Anderlid BM. Detection and delineation of an unusual 17p11.2 deletion by array-CGH and refinement of the Smith-Magenis syndrome minimum deletion to approximately 650 kb. *Eur J Med Genet.* 2005 Jul-Sep;48(3):290-300.
- Seranski P, Hoff C, Radelof U, Hennig S, Reinhardt R, Schwartz CE, Heiss NS, Poustka A. RAI1 is a novel polyglutamine encoding gene that is deleted in Smith-Magenis syndrome patients. *Gene.* 2001 May 30;270(1-2):69-76.
- Shaw CJ, Lupski JR. Non-recurrent 17p11.2 deletions are generated by homologous and non-homologous mechanisms. *Hum Genet.* 2005 Jan;116(1-2):1-7.

- Shaw CJ, Bi W, Lupski JR. Genetic proof of unequal meiotic crossovers in reciprocal deletion and duplication of 17p11.2. *Am J Hum Genet.* 2002 Nov;71(5):1072-81. Epub 2002 Oct 9.
- Truong HT, Solaymani-Kohal S, Baker KR, Girirajan S, Williams SR, Vlangos CN, Smith AC, Bunyan DJ, Roffey PE, Blanchard CL, Elsea SH. Diagnosing Smith-Magenis syndrome and duplication 17p11.2 syndrome by RAI1 gene copy number variation using quantitative real-time PCR. *Genet Test.* 2008 Mar;12(1):67-73.
- Vlangos CN, Yim DK, Elsea SH. Refinement of the Smith-Magenis syndrome critical region to approximately 950kb and assessment of 17p11.2 deletions. Are all deletions created equally? *Mol Genet Metab.* 2003 Jun;79(2):134-41.
- Vlangos CN, Wilson M, Blancato J, Smith AC, Elsea SH. Diagnostic FISH probes for del(17)(p11.2p11.2) associated with Smith-Magenis syndrome should contain the RAI1 gene. *Am J Med Genet A.* 2005 Jan 30;132A(3):278-82.
- Zori RT, Lupski JR, Heju Z, Greenberg F, Killian JM, Gray BA, Driscoll DJ, Patel PI, Zackowski JL. Clinical, cytogenetic, and molecular evidence for an infant with Smith-Magenis syndrome born from a mother having a mosaic 17p11.2p12 deletion. *Am J Med Genet.* 1993 Sep 15;47(4):504-11.

#### PRENATAL :

- Fan YS, Farrell SA. Prenatal diagnosis of interstitial deletion of 17(p11.2p11.2) (Smith-Magenis syndrome). *Am J Med Genet.* 1994 Jan 15;49(2):253-4.
- Lei, Ting-Ying, Ru Li, Fang Fu, Jun-Hui Wan, Yong-Ling Zhang, Xiang-Yi Jing, et Can Liao. 2016. « Prenatal Diagnosis of Smith-Magenis Syndrome in Two Fetuses with Increased Nuchal Translucency, Mild Lateral Ventriculomegaly, and Congenital Heart Defects ». *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology* 55 (6): 886-90.
- Thomas DG, Jacques SM, Flore LA, Feldman B, Evans MI, Qureshi F. Prenatal diagnosis of smith-magenis syndrome (del 17p11.2). *Fetal Diagn Ther.* 2000 Nov-Dec;15(6):335-7.
- Zhou Y, Xie Y, Zhu Y, Wu J, Shang M, Chen B, Fang Q. Smith-Magenis syndrome in monozygotic twin fetuses presenting with discordant phenotypes and uteroplacental insufficiency. *Mol Med Rep.* 2016 Jan;13(1):347-52.

#### MUTATION RAI1 / GENE RAI1:

- Bi W, Saifi GM, Shaw CJ, Walz K, Fonseca P, Wilson M, Potocki L, Lupski JR. Mutations of RAI1, a PHD-containing protein, in nondelation patients with Smith-Magenis syndrome. *Hum Genet.* 2004 Nov;115(6):515-24.

- Bi W, Ohyama T, Nakamura H, Yan J, Visvanathan J, Justice MJ, Lupski JR. Inactivation of RAI1 in mice recapitulates phenotypes observed in chromosome engineered mouse models for Smith-Magenis syndrome. *Hum Mol Genet.* 2005 Apr 15;14(8):983-95.
- Carmona-Mora P, Encina CA, Canales CP, Cao L, Molina J, Kairath P, Young JI, Walz K. Functional and cellular characterization of human Retinoic Acid Induced 1 (RAI1) mutations associated with Smith-Magenis Syndrome. *BMC Mol Biol.* 2010 Aug 25;11:63.
- Carmona-Mora P, Canales CP, Cao L, Perez IC, Srivastava AK, Young JI, Walz K. RAI1 transcription factor activity is impaired in mutants associated with Smith-Magenis Syndrome. *PLoS One.* 2012;7(9):e45155.
- Dubourg C, Bonnet-Brilhault F, Toutain A, Mignot C, Jacquette A, Dieux A, Gérard M, Beaumont-Epinette MP, Julia S, Isidor B, Rossi M, Odent S, Bendavid C, Barthélémy C, Verloes A, David V. Identification of Nine New RAI1-Truncating Mutations in Smith-Magenis Syndrome Patients without 17p11.2 Deletions. *Mol Syndromol.* 2014 Feb;5(2):57-64.
- Elsea SH, Williams SR. Smith-Magenis syndrome: haploinsufficiency of RAI1 results in altered gene regulation in neurological and metabolic pathways. *Expert Rev Mol Med.* 2011 Apr 19;13:e14.
- Falco M, Amabile S, Acquaviva F. RAI1 gene mutations: mechanisms of Smith-Magenis syndrome. *Appl Clin Genet.* 2017 Nov 3;10:85-94. doi: 10.2147/TACG.S128455. eCollection 2017. Review.
- Girirajan S, Elsas LJ 2nd, Devriendt K, Elsea SH. RAI1 variations in Smith-Magenis syndrome patients without 17p11.2 deletions. *J Med Genet.* 2005 Nov;42(11):820-8.
- Slager RE, Newton TL, Vlangos CN, Finucane B, Elsea SH. Mutations in RAI1 associated with Smith-Magenis syndrome. *Nat Genet.* 2003 Apr;33(4):466-8.
- Truong HT, Dudding T, Blanchard CL, Elsea SH. Frameshift mutation hotspot identified in Smith-Magenis syndrome: case report and review of literature. *BMC Med Genet.* 2010 Oct 8;11:142.
- Vilboux T, Ciccone C, Blancato JK, Cox GF, Deshpande C, Introne WJ, Gahl WA, Smith AC, Huizing M. Molecular analysis of the Retinoic Acid Induced 1 gene (RAI1) in patients with suspected Smith-Magenis syndrome without the 17p11.2 deletion. *PLoS One.* 2011;6(8):e22861.
- Williams SR, Zies D, Mullegama SV, Grotewiel MS, Elsea SH. Smith-Magenis syndrome results in disruption of CLOCK gene transcription and reveals an integral role for RAI1 in the maintenance of circadian

rhythmicity. *Am J Hum Genet.* 2012 Jun 8;90(6):941-9.

#### DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL:

- Behjati F, Mullarkey M, Bergbaum A, Berry AC, Docherty Z. Chromosome deletion 17p11.2 (Smith-Magenis syndrome) in seven new patients, four of whom had been referred for fragile-X investigation. *Clin Genet.* 1997 Jan;51(1):71-4.
- Berger SI, Ciccone C, Simon KL, Malicdan MC, Vilboux T, Billington C, Fischer R, Introne WJ, Gropman A, Blancato JK, Mullikin JC; NISC Comparative Sequencing Program, Gahl WA, Huizing M, Smith ACM. Exome analysis of Smith-Magenis-like syndrome cohort identifies de novo likely pathogenic variants. *Hum Genet.* 2017 Apr;136(4):409-420.
- Garayzábal Heinze E, Osório A, Lens M, Sampaio A. Concrete and relational vocabulary: comparison between Williams and Smith-Magenis syndromes. *Res Dev Disabil.* 2014 Dec;35(12):3365-71.
- Langthorne P, McGill P. An indirect examination of the function of problem behavior associated with fragile X syndrome and Smith-Magenis syndrome. *J Autism Dev Disord.* 2012 Feb;42(2):201-9. doi: 10.1007/s10803-011-1229-6.
- Vieira GH, Rodriguez JD, Boy R, de Paiva IS, DuPont BR, Moretti-Ferreira D, Srivastava AK.

Differential diagnosis of Smith-Magenis syndrome: 1p36 deletion syndrome. *Am J Med Genet A.* 2011 May;155A(5):988-92.

#### TROUBLES DU SOMMEIL:

- Angriman M, Caravale B, Novelli L, Ferri R, Bruni O. Sleep in children with neurodevelopmental disabilities. *Neuropediatrics.* 2015 Jun;46(3):199-210.
- Blackmer AB, Feinstein JA. Management of Sleep Disorders in Children With Neurodevelopmental Disorders: A Review. *Pharmacotherapy.* 2016 Jan;36(1):84-98.
- Boone PM, Reiter RJ, Glaze DG, Tan DX, Lupski JR, Potocki L. Abnormal circadian rhythm of melatonin in Smith-Magenis syndrome patients with RAI1 point mutations. *Am J Med Genet A.* 2011 Aug;155A(8):2024-7. doi: 10.1002/ajmg.a.34098. Epub 2011 Jul 7.
- Boudreau EA, Johnson KP, Jackman AR, Blancato J, Huizing M, Bendavid C, Jones M, Chandrasekharappa SC, Lewy AJ, Smith AC, Magenis RE. Review of disrupted sleep patterns in Smith-Magenis syndrome and normal melatonin secretion in a patient with an atypical interstitial 17p11.2 deletion. *Am J Med Genet A.* 2009 Jul;149A(7):1382-91.
- Carpizo R, Martínez A, Mediavilla D, González M, Abad A, Sánchez-Barceló EJ. Smith-Magenis syndrome: a case report of improved sleep after treatment with beta1-adrenergic

antagonists and melatonin. *J Pediatr.* 2006 Sep;149(3):409-11.

- Chik CL, Rollag MD, Duncan WC, Smith AC. Diagnostic utility of daytime salivary melatonin levels in Smith-Magenis syndrome. *Am J Med Genet A.* 2010 Jan;152A(1):96-101.

- Cornélissen G, Halberg F, Tarquini R, Perfetto F, Salti R, Laffi G, Otsuka K. Point and interval estimations of circadian melatonin ecphasia in Smith-Magenis syndrome. *Biomed Pharmacother.* 2003 Oct;57 Suppl 1:31s-34s.

- De Leersnyder H, de Blois MC, Vekemans M, Sidi D, Villain E, Kindermans C, Munnich A. beta(1)-adrenergic antagonists improve sleep and behavioural disturbances in a circadian disorder, Smith-Magenis syndrome. *J Med Genet.* 2001 Sep;38(9):586-90.

- De Leersnyder H, De Blois MC, Claustrat B, Romana S, Albrecht U, Von Kleist-Retzow JC, Delobel B, Viot G, Lyonnet S, Vekemans M, Munnich A. Inversion of the circadian rhythm of melatonin in the Smith-Magenis syndrome. *J Pediatr.* 2001 Jul;139(1):111-6.

- De Leersnyder H. [Melatonin treatment of sleep disorders in children]. *Arch Pediatr.* 2002 May;9 Suppl 2:190s-191s. Review.

- De Leersnyder H, Bresson JL, de Blois MC, Souberbielle JC, Mogenet A, Delhotal-Landes B, Salefranque F, Munnich A. Beta 1-adrenergic antagonists and melatonin reset the clock and restore sleep in a circadian disorder, Smith-

Magenis syndrome. *J Med Genet.* 2003 Jan;40(1):74-8.

- De Leersnyder H, de Blois MC, Bresson JL, Sidi D, Claustrat B, Munnich A. [Inversion of the circadian melatonin rhythm in Smith-Magenis syndrome]. *Rev Neurol (Paris).* 2003 Nov;159(11 Suppl):6S21-6.

- De Leersnyder H. Inverted rhythm of melatonin secretion in Smith-Magenis syndrome: from symptoms to treatment. *Trends Endocrinol Metab.* 2006 Sep;17(7):291-8. Epub 2006 Aug 4. Review.

- De Leersnyder H, Claustrat B, Munnich A, Verloes A. Circadian rhythm disorder in a rare disease: Smith-Magenis syndrome. *Mol Cell Endocrinol.* 2006 Jun 27;252(1-2):88-91.

- De Leersnyder H, Zisapel N, Laudon M. Prolonged-release melatonin for children with neurodevelopmental disorders. *Pediatr Neurol.* 2011 Jul;45(1):23-6.

- Itoh M, Hayashi M, Hasegawa T, Shimohira M, Kohyama J. Systemic growth hormone corrects sleep disturbance in Smith-Magenis syndrome. *Brain Dev.* 2004 Oct;26(7):484-6.

- Kocher L, Brun J, Devillard F, Azabou E, Claustrat B. Phase advance of circadian rhythms in Smith-Magenis syndrome: a case study in an adult man. *Neurosci Lett.* 2015 Jan 12;585:144-8.

- Lacaria M, Gu W, Lupski JR. Circadian abnormalities in mouse models of Smith-

Magenis syndrome: evidence for involvement of RAI1. *Am J Med Genet A*. 2013 Jul;161A(7):1561-8.

- Leoni C, Cesarini L, Dittoni S, Battaglia D, Novelli A, Bernardini L, Losurdo A, Vollono C, Testani E, Della Marca G, Zampino G. Hypoventilation in REM sleep in a case of 17p11.2 deletion (Smith-Magenis syndrome). *Am J Med Genet A*. 2010 Mar;152A(3):708-12.
- Nováková M, Nevsímalová S, Příhodová I, Sládek M, Sumová A. Alteration of the circadian clock in children with Smith-Magenis syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Feb;97(2):E312-8.
- Potocki L, Glaze D, Tan DX, Park SS, Kashork CD, Shaffer LG, Reiter RJ, Lupski JR. Circadian rhythm abnormalities of melatonin in Smith-Magenis syndrome. *J Med Genet*. 2000 Jun;37(6):428-33.
- Sánchez-Barceló EJ, Mediavilla MD, Tan DX, Reiter RJ. Clinical uses of melatonin: evaluation of human trials. *Curr Med Chem*. 2010;17(19):2070-95. Review.
- Shayota BJ, Elsea SH. Behavior and sleep disturbance in Smith-Magenis syndrome. *Curr Opin Psychiatry*. 2019 Mar;32(2):73-78
- Smith AC, Dykens E, Greenberg F. Sleep disturbance in Smith-Magenis syndrome (del 17 p11.2). *Am J Med Genet*. 1998 Mar 28;81(2):186-91.
- Spruyt K, Braam W, Smits M, Curfs LM. Sleep Complaints and the 24-h Melatonin Level in Individuals with Smith-Magenis Syndrome: Assessment for Effective Intervention. *CNS Neurosci Ther*. 2016 Nov;22(11):928-935.
- Takenouchi T, Saito H, Oishi N, Fukushima H, Kosaki R, Torii C, Takahashi T, Kenjiro K. Daytime somnolence in an adult with Smith-Magenis syndrome. *Am J Med Genet A*. 2013 Jul;161A(7):1803-5.
- Trickett J, Oliver C, Heald M, Denyer H, Surtees A, Clarkson E, Gringras P, Richards C. Sleep in children with Smith-Magenis syndrome: a case-control actigraphy study. *Sleep*. 2020 Apr 15;43(4):zsz260.
- Wheeler B, Taylor B, Simonsen K, Reith DM. Melatonin treatment in Smith Magen is syndrome. *Sleep*. 2005 Dec;28(12):1609-10

#### DEFICIT COGNITIF/ TROUBLES DU

#### COMPORTEMENT:

- Arron K, Oliver C, Moss J, Berg K, Burbidge C. The prevalence and phenomenology of self-injurious and aggressive behaviour in genetic syndromes. *J Intellect Disabil Res*. 2011 Feb;55(2):109-20.
- Bersani G, Russo D, Limpido L, Marconi D. Mood disorder in a patient with Smith-Magenis syndrome: a case report. *Neuro Endocrinol Lett*. 2007 Feb;28(1):7-10.

- Burke SL, Maramaldi P. Smith-Magenis Syndrome and Social Security Administration's Compassionate Allowances Initiative: An Evaluative Review of the Literature. *Intellect Dev Disabil.* 2016 Aug;54(4):273-84.
- Dykens EM, Finucane BM, Gayley C. Brief report: cognitive and behavioural profiles in persons with Smith-Magenis syndrome. *J Autism Dev Disord.* 1997 Apr;27(2):203-11.
- Dykens EM, Smith AC. Distinctiveness and correlates of maladaptive behaviour in children and adolescents with Smith-Magenis syndrome. *J Intellect Disabil Res.* 1998 Dec;42 ( Pt 6):481-9.
- Einspieler C, Hirota H, Yuge M, Dejima S, Marschik PB. Early behavioural manifestation of Smith-Magenis syndrome (del 17p11.2) in a 4-month-old boy. *Dev Neurorehabil.* 2012;15(4):313-6.
- Feinstein C, Singh S. Social phenotypes in neurogenetic syndromes. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2007 Jul;16(3):631-47. Review.
- Finucane BM, Konar D, Haas-Givler B, Kurtz MB, Scott CI Jr. The spasmodic upper-body squeeze: a characteristic behavior in Smith-Magenis syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 1994 Jan;36(1):78-83.
- Finucane B, Dirrigl KH, Simon EW. Characterization of self-injurious behaviors in children and adults with Smith-Magenis syndrome. *Am J Ment Retard.* 2001 Jan;106(1):52-8.
- Foster RH, Kozachek S, Stern M, Elsea SH. Caring for the caregivers: an investigation of factors related to well-being among parents caring for a child with Smith-Magenis syndrome. *J Genet Couns.* 2010 Apr;19(2):187-98.
- Gnanavel S. Smith-Magneis syndrome: behavioural phenotype mimics ADHD. *BMJ Case Rep.* 2014 Jan 6;2014.
- Hildenbrand HL, Smith AC. Analysis of the sensory profile in children with Smith-Magenis syndrome. *Phys Occup Ther Pediatr.* 2012 Feb;32(1):48-65.
- Hodapp RM, Fidler DJ, Smith AC. Stress and coping in families of children with Smith-Magenis syndrome. *J Intellect Disabil Res.* 1998 Oct;42 ( Pt 5):331-40.
- Hodnett J, Scheithauer M, Call NA, Mevers JL, Miller SJ. Using a Functional Analysis Followed by Differential Reinforcement and Extinction to Reduce Challenging Behaviors in Children With Smith-Magenis Syndrome. *Am J Intellect Dev Disabil.* 2018 Nov;123(6):558-573.
- Laje G, Bernert R, Morse R, Pao M, Smith AC. Pharmacological treatment of disruptive behavior in Smith-Magenis syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2010 Nov 15;154C(4):463-8. doi: 10.1002/ajmg.c.30282.

- Laje G, Morse R, Richter W, Ball J, Pao M, Smith AC. Autism spectrum features in Smith-Magenis syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2010 Nov 15;154C(4):456-62.
- Madduri N, Peters SU, Voigt RG, Llorente AM, Lupski JR, Potocki L. Cognitive and adaptive behavior profiles in Smith-Magenis syndrome. *J Dev Behav Pediatr.* 2006 Jun;27(3):188-92.
- Martin SC, Wolters PL, Smith AC. Adaptive and maladaptive behavior in children with Smith-Magenis Syndrome. *J Autism Dev Disord.* 2006 May;36(4):541-52.
- Moshier MS, York TP, Silberg JL, Elsea SH. Siblings of individuals with Smith-Magenis syndrome: an investigation of the correlates of positive and negative behavioural traits. *J Intellect Disabil Res.* 2012 Oct;56(10):996-1007.
- Moss J, Oliver C, Arron K, Burbidge C, Berg K. The prevalence and phenomenology of repetitive behavior in genetic syndromes. *J Autism Dev Disord.* 2009 Apr;39(4):572-88. doi: 10.1007/s10803-008-0655-6. Epub 2008 Nov 27.
- Nag HE, Hoxmark LB, Nærland T. Parental experiences with behavioural problems in Smith-Magenis syndrome: The need for syndrome-specific competence. *J Intellect Disabil.* 2019 May
- Nag HE, Nærland T. Age-related changes in behavioural and emotional problems in Smith-Magenis syndrome measured with the Developmental Behavior Checklist. *J Intellect Disabil.* 2020 Jan 26:1744629519901056
- Niederhofer H. Efficacy of risperidone treatment in Smith-Magenis syndrome (del 17 pll. 2). *Psychiatr Danub.* 2007 Sep;19(3):189-92.
- Osório A, Cruz R, Sampaio A, Garayzábal E, Carracedo A, Fernández-Prieto M. Cognitive functioning in children and adults with Smith-Magenis syndrome. *Eur J Med Genet.* 2012 Jun;55(6-7):394-9.
- Poisson A, Nicolas A, Cochat P, Sanlaville D, Rigard C, de Leersnyder H, Franco P, Des Portes V, Edery P, Demily C. Behavioral disturbance and treatment strategies in Smith-Magenis syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2015 Sep 4;10:111.
- Sarimski K. Communicative competence and behavioural phenotype in children with Smith-Magenis syndrome. *Genet Couns.* 2004;15(3):347-55.
- Shelley BP, Robertson MM. The neuropsychiatry and multisystem features of the Smith-Magenis syndrome: a review. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2005 Winter;17(1):91-7
- Shelley BP, Robertson MM, Turk J. An individual with Gilles de la Tourette syndrome and Smith-Magenis microdeletion syndrome: is chromosome 17p11.2 a candidate region for Tourette syndrome putative susceptibility

genes? J Intellect Disabil Res. 2007 Aug;51(Pt 8):620-4.

- Sloneem J, Oliver C, Udwin O, Woodcock KA. Prevalence, phenomenology, aetiology and predictors of challenging behaviour in Smith-Magenis syndrome. J Intellect Disabil Res. 2011 Feb;55(2):138-51.

- Smith AC, Dykens E, Greenberg F. Behavioral phenotype of Smith-Magenis syndrome (del 17p11.2). Am J Med Genet. 1998 Mar 28;81(2):179-85. Review.

- Smith MR, Hildenbrand H, Smith AC. Sensory motor and functional skills of dizygotic twins: one with Smith-Magenis syndrome and a twin control. Phys Occup Ther Pediatr. 2009;29(3):239-57.

- Taylor L, Oliver C. The behavioural phenotype of Smith-Magenis syndrome: evidence for a gene-environment interaction. J Intellect Disabil Res. 2008 Oct;52(10):830-41.

- Udwin O, Webber C, Horn I. Abilities and attainment in Smith-Magenis syndrome. Dev Med Child Neurol. 2001 Dec;43(12):823-8.

- Wilde L, Mitchell A, Oliver C. Differences in Social Motivation in Children with Smith-Magenis Syndrome and Down Syndrome. J Autism Dev Disord. 2016 Jun;46(6):2148-59.

- Wolters PL, Gropman AL, Martin SC, Smith MR, Hildenbrand HL, Brewer CC, Smith AC. Neurodevelopment of children under 3 years of

age with Smith-Magenis syndrome. Pediatr Neurol. 2009 Oct;41(4):250-8.