

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

Argumentaire

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

Novembre 2017

Cet argumentaire a été élaboré par le centre de référence Anomalies du développement et syndromes malformatifs de l'interrégion Est. Il a servi de base à l'élaboration du PNDS sur le syndrome de Cohen.

Le PNDS et la liste des actes et prestations associée sont téléchargeables sur le site de la Haute Autorité de Santé www.has-sante.fr

Sommaire

Liste des abréviations	4
Préambule	5
Méthode de travail	6
Rédaction du PNDS	6
Argumentaire	7
1 Recherche documentaire	7
1.1 Bases de données bibliographiques automatisées	7
1.2 Autres sources	7
1.3 Stratégie de recherche	7
1.4 Critères de sélection des articles	8
2 Argumentaire sur les recommandations suivant les signes cliniques	19
Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles	26
Annexe 2. Liste des participants	27
Références bibliographiques	29

Liste des abréviations

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

Préambule

Le PNDS sur le syndrome de Cohen 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). Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

Méthode de travail

La méthode utilisée pour l'élaboration de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est celle des « Recommandations pour la pratique clinique »¹. Elle repose, d'une part, sur l'analyse et la synthèse critiques de la littérature médicale disponible, et, d'autre part, sur l'avis d'un groupe multidisciplinaire de professionnels concernés par le thème du PNDS.

Rédaction du PNDS

Un groupe de rédaction est constitué par le centre de référence Maladies Rares « Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs » de l'InterRégion Est. Après analyse et synthèse de la littérature médicale et scientifique pertinente, le groupe de rédaction rédige une première version du PNDS qui est soumise à un groupe de lecture multidisciplinaire et multiprofessionnel. Il est composé de professionnels de santé, ayant un mode d'exercice public ou privé, d'origine géographique ou d'écoles de pensée diverses, d'autres professionnels concernés et de représentants d'associations de patients et d'usagers. Il est consulté par mail et donne un avis sur le fond et la forme du document, en particulier sur la lisibilité et l'applicabilité du PNDS. Les commentaires du groupe de lecture sont ensuite analysés et discutés par le groupe de rédaction qui rédige la version finale du PNDS. Une réunion physique est organisée en cas de besoin.

¹ Cf. Les recommandations pour la pratique clinique - Base méthodologique pour leur réalisation en France. Anaes, 1999.

Argumentaire

1 Recherche documentaire

1.1 Bases de données bibliographiques automatisées

Recherche documentaire via PubMed, en utilisant successivement les mots clefs suivants :

- Cohen syndrome and management ;
- Cohen syndrome and treatment ;
- Cohen syndrome and review ;
- Cohen syndrome and follow-up ;
- Cohen syndrome and outcome ;
- Cohen syndrome and death ;
- Cohen syndrome and eye ;
- Cohen syndrome and neutropenia ;
- Cohen syndrome and endocrine ;
- Cohen syndrome and obesity ;
- Cohen syndrome and growth ;
- Cohen syndrome and metabolic ;
- Cohen syndrome and heart ;
- Cohen syndrome and teeth ;
- Cohen syndrome and brain ;
- Cohen syndrome and behavior ;
- Cohen syndrome and genotype-phenotype ;
- Cohen syndrome and VPS13B ;
- Cohen syndrome and epidemiology ;
- Cohen syndrome and scholarship ;
- Cohen syndrome and cohort ;

Il n'a pas été indiqué d'années limites, compte tenu d'une bibliographie restant peu fournie dans le domaine.

1.2 Autres sources

GeneReviews (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1482/>)

1.3 Stratégie de recherche

Tableau. Stratégie de recherche documentaire

	Nombre total de références obtenues	Nombre d'articles analysés	Nombre d'articles cités dans la bibliographie finale
Management	4	2	2
Treatment	11	3	3
Review	12	10	5
Follow-up	10	8	3

Outcome	5	4	2
Death	0	0	0
Eye	15	10	5
Neutropenia	7	5	3
Endocrine	2	2	2
Obesity	45	37	12
Growth	10	5	3
Metabolic	3	2	2
Heart	4	2	2
Teeth	4	3	2
Brain	9	7	4
Behavior	13	8	5
Genotype-phenotype	11	9	3
<i>VPS13B/COH1</i>	31	25	15
Epidemiology	7	4	3
Scholarship	0	0	0
Cohort study	9	9	9

1.4 Critères de sélection des articles

- Recommandations de bonnes pratiques
- Articles de revue
- Séries de cas d'au moins 5 patients
- Cas unique si patient génotypé ou diagnostic clinique certain et apportant des informations complémentaires à celle des séries de cas
- Articles en français ou en anglais

A noter une seule recommandation disponible dans la littérature (Genetests) et aucun essai clinique.

La plupart des articles sont d'un faible niveau de preuve (aucune étude comparative, la plupart sont des études rétrospectives de séries de cas, absence de confirmation moléculaire pour les plus anciennes, ne permettant pas d'avoir l'assurance d'une cohorte homogène de patients). Les études avec une série de témoins ou avec confirmation moléculaire ont été classées selon un niveau de preuve modéré.

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Wang et al., 2016, Genereviews http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1482/ Seattle (WA): University of Washington, Seattle	Définir les critères de diagnostic clinique, les bases génétiques disponibles, la prise en charge clinique et le conseil génétique	non	non	non	Revue de la littérature, avis d'experts	Recommandations pour le diagnostic clinique et moléculaire, la prise en charge clinique et le conseil génétique
Limoge et al., Hum Mol Genet. 2015;24(23):6603-13. France	Définir les recommandations de suivi métabolique des patients atteints de SC	oui	Oui, groupe de relecture	non	Bilans biologiques, avis d'experts	Recommandations de suivi métabolique des patients atteints de SC

* date de début et fin de la recherche, bases de données, mots clés renseignés

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Norio et al., Clin Genet. 1984;25:1–14. Finlande	Présenter une revue clinique de 31 cas finlandais	oui	Patients avec SC décrits en Finlande, 25 cas publiés dans la littérature et 6 nouveaux cas	Etude clinique, ophtalmologique et hématologique	Caractéristiques faciales, atteinte rétinienne et neutropénie	Meilleure définition clinique avec une description plus fine des signes OPH et hématologiques, et confirmation des autres signes. L'hypothèse d'hérédité récessive est confortée par l'existence d'une consanguinité dans 2 familles.

Taban et al., J AAPOS. 2007;11:431-7. Finlande	Décrire 9 cas atteints de SC et réaliser une revue de la littérature	oui	Tous les patients rapportés avec SC, avec une distinction suivant les origines ethniques (en particulier les patients juifs ashkénazes, dont le diagnostic était controversé, maintenant exclu)	Manifestations OPH du SC	Tous les signes cliniques avec un focus particulier sur les signes OPH (troubles de la réfraction, strabisme, anomalies des paupières, du cristallin, de la rétine)	La progression vers une dystrophie rétinienne est lente mais inexorable. Cette manifestation est majeure pour le diagnostic
El Chehadeh et al., J Med Genet. 2010;47(8):549-53. France	Déterminer les signes cliniques évocateurs de la présence de mutations du gène <i>VPS13B</i> à partir de l'ensemble des cas publiés dans la littérature	oui	Patients avec SC prouvés sur le plan moléculaire, et tableau clinique décrit	Signes cliniques et mutations	Présence ou absence d'une RP et d'une neutropénie chez les patients porteurs de mutations du gène <i>VPS13B</i>	A partir d'une revue de plus de 160 patients génotypés, les auteurs concluent que le screening de <i>VPS13B</i> n'est pas indiqué en l'absence de neutropénie ou de rétinopathie pigmentaire chez un patient de plus de 5 ans. Un suivi des patients plus jeunes peut être une alternative, en dehors des cas où il existe des questions reproductives.
Douzgou and Petersen. Clin Genet. 2011;79(6):501-6. Grèce	Etudier la variabilité clinique des patients avec SC et les effets fondateurs	oui	Etudes rapportant les signes cliniques des patients avec SC à partir d'un effet fondateur	43 patients avec SC issus de Finlande (mutation c.3348_3349delCT), Grèce (mutation c.11564delA), population Amish (mutation c.8459T>C) et Irlandaise (mutation c.4471G>T)	Evaluation de l'hétérogénéité clinique	Existence d'une certaine hétérogénéité. En particulier, la population grecque est caractérisée par des caractéristiques squelettiques plus marquées, des anomalies cornéennes fréquentes, une fréquence plus importante des troubles autistiques et de la communication non-verbale, une microcéphalie inconstante.
El Chehadeh-Djebbar et al., J Med Genet. 2011;48(11):e1. France	Déterminer la fréquence des CNV du gène <i>VPS13B</i> parmi les événements moléculaires responsables du SC	oui	Séries de patients publiées avec recherche de CNV <i>VPS13B</i>	Recherche de CNV <i>VPS13B</i> par une technique adaptée à cette recherche	Pourcentage de patients avec un SC et un CNV au sein de <i>VPS13B</i>	A partir de cette publication et de 3 autres publications de la littérature, les réarrangements de <i>VPS13B</i> représentent 33% des événements moléculaires.

* date de début et fin de la recherche, bases de données, mots clés renseignés

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Kivitie-Kallio et al., Br J Haematol. 1997;98:308–11. Finlande	Etudier les signes hématologiques du SC.	Faible	26 patients finlandais dont 16 avec explorations complémentaires	Myélogramme, administration d'adrénaline, d'hydrocortisone et de G-CSF chez certains patients	Degré de neutropénie et complications infectieuses	Neutropénie légère à modérée, non cyclique, jamais fatale, souvent responsable d'infections de la sphère buccale et cutanées. Moelle normale, réponse subnormale à l'adrénaline et l'hydrocortisone, augmentation du taux de neutrophiles après G-CSF.
Alaluusua S, et al., J Periodontol. 1997;68(5):473-8. Finlande	Décrire l'atteinte parodontale des patients avec SC et neutropénie	Modéré Comparaison avec une population témoin avec DI	15 patients	Panoramique dentaire et écouvillonnage sous-gingival	Perte osseuse et infection	Les sujets avec SC ont une perte osseuse alvéolaire plus fréquente et plus importante que les contrôles avec DI d'une autre cause, et des agents pathogènes plus souvent retrouvés.
Kivitie-Kallio et al., Clin Genet. 1999a;56:41–50. Finlande	Evaluer les manifestations cardiaques, endocrinologiques et radiologiques du SC	Faible	22 patients finlandais	ECG et échographie cardiaque, bilan endocrinien, radiographies de squelette	Patients non génotypés mais clinique convaincante avec critères cliniques positifs	Absence de malformation cardiaque et de pathologie endocrinienne. Taille moyenne à -2DS quel que soit l'âge, cypho-scoliose fréquente avec pieds plats valgus. Doigts fins et hyperlaxes.
Kivitie-Kallio et al., Neuropediatrics. 1999b;30:181–9. Finlande	Evaluer les signes neurologiques et psychologiques de patients porteurs d'un SC	Faible	18 patients âgés de 11 mois à 57 ans	EMG, EEG, évaluation neuropsychologique	Patients non génotypés mais clinique convaincante avec critères cliniques positifs	Dépistage du retard de développement entre 6 mois et 1 an, marche acquise entre 2 et 5 ans, retard de langage constant d'importance variable, pas de régression. EMG normal, pas de signes épileptiques à l'EEG. 15/18 patients ont une DI sévère à profonde. Comportement sociable, troubles du comportement rares.
Kivitie-Kallio et al., Ophthalmology. 2000;107:1737–45. Finlande	Etudier les manifestations ophtalmologiques sur le long terme du SC	Faible	22 patients âgés de 2 à 57 ans	Etude rétrospective pour 14/22, bilan ophtalmologique complet (acuité visuelle, étude de la réfraction, biomicroscopie, examen à la lampe à fente, fond d'œil avec photographies	Patients non génotypés mais clinique convaincante avec critères cliniques positifs	À l'exception des deux patients les plus jeunes, tous les patients avaient des symptômes comprenant des troubles de la vision nocturne et une détérioration du champ visuel. Une myopie progressive et sévère, un astigmatisme et une dystrophie chorioretinienne sont constants chez les patients les plus âgés. Les premières anomalies visibles au FO sont une papille et un fond d'œil pâles avec ou sans pigment rétinien, visibles entre 10 à 20 ans le plus souvent, plus généralisés vers 35 à 40 ans, et évoluant vers une atrophie chorioretinienne sévère avec un

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						<p>aspect d'œil-de-bœuf. Des opacités cristalliniennes nucléaires sont fréquentes chez les adolescents et les jeunes adultes, évoluant vers des cataractes sous capsulaires postérieures. Une atrophie de l'iris et un irido-phacodonésis sont aussi fréquents.</p> <p>L'acuité visuelle commence à se détériorer à l'âge de 6 à 10 ans, mais reste relativement bonne jusqu'à l'âge de 30 ans. Les patients plus âgés sont sévèrement handicapés sur le plan visuel mais aucun n'est complètement aveugle.</p> <p>Les patients avec SC nécessitent un suivi ophtalmologique minutieux à tous les âges. Leurs troubles visuels doivent être considérés dans la planification de leurs activités quotidiennes.</p>
Kivitie-Kallio et al., Am J Med Genet. 2001;102:125–35. Finlande	Déterminer les principaux signes cliniques et l'histoire naturelle du SC	Faible	29 patients finlandais	Bilan OPH, hématologique, IRM cérébrale, ECG et échographie cardiaque, bilan endocrinien	Fréquence des manifestations cliniques	22% des patients ont une DI profonde, 61% sévère, 6% modérée, et 11% légère. Seuls les patients les plus jeunes ne présentent pas de problème visuel. La myopie progressive et la dystrophie rétinienne ont été retrouvées chez tous les patients de plus de 5 ans. L'évolution des troubles visuels est lente. Tous les patients avaient une neutropénie isolée. L'anatomie du cœur était normale, mais une fonction ventriculaire gauche diminuée a été retrouvée chez les patients plus âgés. Aucune anomalie endocrinienne n'a été retrouvée. Les doigts sont étroits et hyperlaxes.
Chandler et al., Br J Ophthalmol. 2002;86:1395–8. UK	Décrire les signes OPH de la cohorte de patients anglais avec SC	Faible	22 patients	Bilan OPH	Fréquence des signes OPH	Les patients ont des problèmes visuels qui débutent dès les années préscolaires. 82% ont développé un strabisme ou une anomalie de réfraction dans les 5 premières années de vie. 70% ont développé une myopie forte au cours de la deuxième décennie. En revanche, contrairement aux précédentes publications, la dystrophie rétinienne a pu être diagnostiquée avant l'âge de 5 ans chez 80% de patients. 35% des patients sont malvoyants ou aveugles.

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Hurmerinta et al., Clin Genet. 2002;62:157–64. Finlande	Etudier la morphologie faciale du SC	Modéré Comparaison avec une population témoin	22 patients dont 14 patients avec étude anthropométrique et radiologique (14-57 ans)	Mesures anthropométriques et céphalométriques faciales	Confirmation de la microcéphalie, la largeur de l'étage inférieur du visage est plus petite, le philtrum plus court que chez les contrôles. La base du crâne est plus courte.	La microcéphalie, le philtrum court et la faible dimension de la base du crâne sont les caractéristiques essentielles du syndrome Cohen. Les mesures anthropométriques et céphalométriques confirment les données de l'examen clinique.
Chandler et al., J Med Genet. 2003a;40:233–41. UK	Décrire les signes cliniques et l'histoire naturelle du SC et définir des critères cliniques	Faible	33 patients anglais	Bilan clinique	Fréquence des principaux signes cliniques	La microcéphalie n'est pas constante, la petite taille est présente dans 2/3 des cas et est sévère dans 1/3 des cas ; la notion d'obésité a été rapportée de façon excessive, car si la moitié des patients ont un surpoids, seuls 1/5 sont obèses, essentiellement avec une obésité tronculaire. Les polynucléaires neutrophiles sont la seule lignée hématologique abaissée, mais le caractère possiblement intermittent de la neutropénie explique qu'elle puisse être absente des bilans au moment du test. Le niveau de DI est souvent sévère, mais peut être modéré. Une DI profonde avec des troubles du comportement de type autistique sont rapportés chez 1/5 des patients. Proposition des 1ers critères cliniques permettant de définir un SC lorsque 2 des 3 critères suivants sont retrouvés : dysmorphie faciale caractéristique, neutropénie, rétinopathie pigmentaire.
Chandler et al., Neuropediatrics. 2003b;34:7–13. UK	Caractériser le profil neuropsychologique d'un groupe de patients britanniques atteints de SC.	Faible	16 patients	Bilan neuropsychologique	Niveau de DI, trouble de la relation sociale	Un trouble du comportement adaptatif léger est noté chez 13/16 patients et sévère chez 3/16 patients. Même si des troubles du comportement autistiques sont rapportés, un diagnostic d'autisme n'est pas retenu.

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Falk et al., Am J Med Genet A. 2004;128A:23–8. USA, Ohio	Décrire le SC dans la population fondatrice des Amish de l'Ohio.	Faible	8 patients issus de 2 larges familles consanguines	Etude clinique et séquençage du gène <i>VPS13B</i>	Mutation tronquante homozygote c.9258_9259insT	Le diagnostic de SC n'avait pas été retenu cliniquement par une assemblée de dysmorphologistes devant l'absence de dysmorphie faciale caractéristique, bien que les autres signes cliniques spécifiques aient été présents. Cet article montre que ce critère n'est pas un bon indicateur du SC dans toutes les populations. Les signes cliniques sont comparés avec d'autres populations de patients.
Karpf et al., Clin Genet. 2004;65:327–32. Angleterre, Irlande, Danemark	Caractériser les profils cognitifs, langagiers et adaptatifs chez des patients atteints de SC.	Faible	45 patients de 4 à 48 ans (âge moyen 16.5 ans), non génotypés mais cliniquement retenus après réévaluation, issus de l'association britannique des patients avec SC	Bilan neuropsychologique avec Vineland	Comportement cognitif, adaptatif, communication, autonomie	La variabilité cognitive est plus large que rapportée, soulevant la question de devoir ou non considérer la DI comme un composant nécessaire au diagnostic.
Mochida et al., J Med Genet. 2004;41:e87. Allemagne	Démontrer l'implication du gène <i>VPS13B</i> dans des populations de SC autres que finlandaise.	Faible	11 patients issus de 4 familles d'origine omanaise, saoudienne, japonaise et française	Séquençage direct du gène <i>VPS13B</i>	Identification de mutations pathogènes	Première publication rapportant des nouvelles mutations du gène <i>VPS13B</i> dans des familles non-finlandaises. La microcéphalie n'est pas constante dans ces populations, à l'inverse de la population finlandaise.
Kolehmainen et al., Am J Hum Genet. 2004;75:122–7. Allemagne	Etudier les corrélations génotype-phénotype du SC.	Modéré	A partir de 76 patients issus de 59 familles différentes référées pour suspicion de SC. Un diagnostic a été retenu pour 22 patients et 17 patients ont été classifiés comme	SSCP puis séquençage du gène <i>VPS13B</i>	Corrélation entre le diagnostic clinique et la confirmation moléculaire	Identification de mutations du gène <i>VPS13B</i> chez 89% des patients avec critères diagnostiques positifs, et chez un seul de patient avec SC-like.

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
			SC-like			
Howlin et al., Eur Child Adolesc Psychiatry. 2005;14(2):57-64. Même population que Karpf et al., 2004	Décrire les caractéristiques neuropsychologiques et comportementales chez les individus atteints de SC	Faible	45 patients de 4 à 48 ans (âge moyen 16.5 ans), non génotypés mais cliniquement retenus après réévaluation, issus de l'association britannique de patients avec SC	Bilan neuropsychologique complet	Evaluation du QI, du niveau d'anxiété, de la sociabilité, des troubles du comportement de type autistique, de l'autonomie	La déficience intellectuelle est constante. 57% des individus ont été rapportés avec des troubles du comportement, le plus souvent en lien avec une anxiété ou des troubles des interactions sociales. Des comportements antisociaux marqués étaient rarement décrits. La moitié des patients remplissaient les critères diagnostiques d'autisme, selon un profil atypique.
Seifert et al., J Med Genet. 2006;43:e22. Allemagne	Décrire le spectre mutationnel et l'hétérogénéité clinique du SC.	Modéré	24 patients de 16 familles et ethnies différentes, de 2.5 à 60 ans	Séquençage direct du gène <i>VPS13B</i>	Etude de corrélation génotype-phénotype	25 mutations différentes ont été identifiées, la plupart tronquantes. Une dysmorphie faciale typique est notée dans 23/24 patients. Une myopie progressive est présente chez tous les patients de plus de 5 ans, et une RP chez 12/14 patients de plus de 5 ans.
Katzaki et al., J Hum Genet. 2007;52:1011-7. Italie	Décrire les caractéristiques cliniques et moléculaires d'une cohorte de patients italiens avec SC	Modéré	10 patients italiens issus de 9 familles, de 5 à 52 ans	Etude clinique et étude en DHPLC du gène <i>VPS13B</i>	Confirmation sur le plan moléculaire	15 mutations du gène <i>VPS13B</i> , la majorité tronquantes, et 2 délétions partielles intragéniques ont été identifiées, la plupart non rapportées. Une mutation récurrente a été décrite dans 3 familles de la plaine de Veneto (c.11125delC). Il n'a pas été identifié de différence clinique avec les descriptions précédentes.
Peeters et al., Genet Couns. 2008;19:1-14. Belgique	Décrire l'évolution à long terme de 6 adultes atteints de SC et leurs caractéristiques comportementales	Faible	6 patients adultes	Suivi sur le long terme, questionnaires normalisés de comportement	Evolution clinique	Le suivi à long terme montre une relative stabilité clinique neurocognitive à l'âge adulte. Aucun problème sévère de comportement, le comportement est calme et facile pour l'entourage des patients.
Seifert et al., Hum Mutat. 2009;30:E404-20. Allemagne	Etendre le spectre mutationnel du SC, étudier les transcrits du gène <i>VPS13B</i> et leur expression	Modéré	12 patients issus de 9 familles différentes	Séquençage direct et recherche de grands réarrangements	Etude du spectre moléculaire	Elargissement du spectre moléculaire, la plupart des mutations sont tronquantes, et retrouvées chez des patients avec critères cliniques positifs.

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
	tissulaire			du gène <i>VPS13B</i>		
Balikova et al., Hum Mutat. 2009;30:E845–54. Belgique, Finlande, Angleterre	Démontrer que les réarrangements du gène <i>VPS13B</i> (<i>COH1</i>) peuvent élucider les cas de patients avec un SC et négatifs pour le séquençage du gène <i>VPS13B</i> , ou porteurs d'une seule mutation.	Modéré	35 patients issus de 26 familles différentes, avec un SC convainquant, et seulement une ou aucune mutation du gène <i>VPS13B</i>	CGH-array haute résolution ciblée sur la région	Identification d'une altération du nombre de copies: 2 délétions homozygotes et 5 hétérozygotes	Les variations du nombre de copies du gène <i>VPS13B</i> représentent une cause importante de SC et cette recherche doit faire partie intégrante du bilan diagnostique des patients.
Parri et al., Eur J Hum Genet. 2010;18:1133–40. Italie	Etablir la fréquence des CNV de <i>VPS13B</i> comme cause du SC	Modéré	14 familles européennes avec une ou aucune mutation du gène <i>VPS13B</i>	Analyse MLPA	Mise en évidence de variation du nombre de copies de <i>VPS13B</i>	Les variations de nombre de copies du gène <i>VPS13B</i> représentent 42% des événements. Les délétions sont plus fréquentes que les duplications. La recherche de CNV est cruciale dans la recherche moléculaire du SC.
Waite et al., Am J Med Genet. 2010;152A(9):239 0-3. Angleterre, Finlande, USA	Confirmation de l'association d'une hypoplasie cérébelleuse et d'un SC	Faible	3 nouveaux patients avec hypoplasie cérébelleuse, menant à 6 le nombre de patients rapportés avec cette particularité radiologique	IRM cérébrale	Analyse du cervelet et des autres structures cérébrales	L'imagerie cérébrale doit faire partie du bilan de tous les patients avec SC, et pas seulement ceux qui présentent une microcéphalie. L'identification d'une hypoplasie cérébelleuse peut permettre une meilleure évaluation du retard de développement.
El Chehadeh et al., J Med Genet. 2010;47(8):549-53. France	Rechercher les meilleurs indicateurs pour la présence d'une mutation du gène <i>VPS13B</i>	Modéré	34 patients Français avec suspicion de syndrome de Cohen, dont 12 avec mutations <i>VPS13B</i>	Etude clinique et moléculaire par séquençage direct du gène <i>VPS13B</i>	Corrélation entre 2 séries de patients avec ou sans mutation du gène <i>VPS13B</i> et évaluation des critères cliniques	La présence d'une dystrophie chorioretinienne (92% versus 32%, p=0.0023), d'une neutropénie intermittente (92% versus 5%, p<0.001) et d'une microcéphalie postnatale (100% versus 48%, p=0.0045) sont significativement plus fréquentes dans le groupe de patients avec mutation du gène <i>VPS13B</i> comparativement au groupe sans mutation. Tous les patients avec mutations du gène <i>VPS13B</i> ont une dystrophie chorioretinienne et/ou une neutropénie intermittente. A partir d'une revue de plus de 160

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						patients génotypés, les auteurs concluent que le screening du gène <i>VPS13B</i> n'est pas indiqué en l'absence de neutropénie ou de RP chez un patient âgé de plus de 5 ans. Un suivi des patients plus jeunes peut être une alternative, en dehors des cas où il existe des questions reproductives.
Douzgou et al., Am J Med Genet 2011;155A(3):534-9. Ile grecque	Caractériser l'atteinte ophtalmologique de patients grecs atteints de SC.	Modéré	14 patients étudiés sur le plan clinique avec SC confirmé sur le plan moléculaire dans deux petites îles voisines de l'archipel grec oriental, rapportés par Bugiani et al., en 2008	Examen ophtalmologique complet dont examen de la cornée	Fréquence des manifestations OPH, de la chambre antérieure et postérieure	A la différence des patients avec SC d'autres populations, la majorité des patients présentent des anomalies cornéennes. Deux sœurs présentaient un kératocône bilatéral. La présence d'une cataracte bilatérale est très fréquente (86 %) même à un jeune âge. Le phénotype OPH des patients grecs est donc caractérisé par une atteinte du segment postérieur comme antérieur de façon bilatérale dans 93% des cas. Le risque de cécité est plus important que dans les autres populations. L'examen OPH des patients avec SC doit inclure l'examen du segment antérieur comme postérieur de l'œil.
El Chehadeh-Djebbar et al., J Med Genet. 2011;48(11):e1. France	Identifier des CNV du gène <i>VPS13B</i> chez des patients avec SC clinique et une ou aucune mutation <i>VPS13B</i>	Modéré	5 patients avec 1 seule mutation et 1 patient convainquant avec aucune mutation du gène <i>VPS13B</i>	CGH-array à façon	Identification d'une délétion ou duplication du gène <i>VPS13B</i>	Les CNV représentent 29% des événements moléculaires de la cohorte française. A partir de cette publication et de 3 autres publications de la littérature, les réarrangements représentent 33% des événements.
El Chehadeh-Djebbar et al., Eur J Hum Genet. 2013;21(7):736-42. France	Etudier l'évolution du phénotype facial du SC et recherche d'arguments pour un diagnostic plus précoce	Modéré	18 patients avec SC prouvé sur le plan moléculaire	Etude de photographies au fur et à mesure des années	Evolution du phénotype facial	Les caractéristiques faciales du SC ne sont habituellement pas reconnaissables avant 3 ans. Cependant, les enfants en bas âge avec CS partagent déjà un certain nombre de caractéristiques faciales communes qui ont tendance à évoluer avec le temps. Nous avons aussi identifié des patients adultes ne présentant pas une dysmorphie faciale typique, impliquant que l'absence de dysmorphie typique à l'âge adulte ne doit pas exclure le diagnostic de SC. Ces observations soulignent l'importance de la

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						recherche de neutropénie et de RP dans le bilan des enfants d'âge préscolaire avec retard de développement, hypotonie persistante et les premières caractéristiques faciales du SC.
Limoge et al., Hum Mol Genet. 2015;24(23):6603-13. France	Etudier les manifestations endocriniennes de patients atteints de SC	Modéré	14 patients avec SC prouvé sur le plan moléculaire	Bilans lipidique, glucidique, et endocrinien	Identification de recommandations à partir de ces bilans	<p>Identification de recommandations de suivi métabolique pour le SC :</p> <p>Le terme 'obésité' devrait être remplacé par 'distribution anormale des graisses'.</p> <p>Recommandations cliniques :</p> <ul style="list-style-type: none"> · prise de la tension artérielle annuelle · prise en compte d'un risque de maladie cardiovasculaire · éducation nutritionnelle · recherche d'un syndrome métabolique <p>Tests de laboratoire :</p> <ul style="list-style-type: none"> · bilan lipidique avec une attention particulière sur les valeurs de HDL · bilan du métabolisme glucidique: glycémie à jeun et hémoglobine glyquée une fois par an. HGPO pendant l'adolescence puis tous les 5 ans.
Rafiq et al., BMC Med Genet. 2015 Jun 25;16:41. Pakistan	Rapporter des nouvelles mutations du gène <i>VPS13B</i> dans 3 grandes familles pakistanaises avec SC, suggérant des variations prédisposant à des signes cliniques pseudo-autistiques	Modéré	15 patients pakistanais issus de 3 familles différentes	Etude clinique, cartographie par homozygotie et séquençage du gène <i>VPS13B</i>	Identification de mutations du gène <i>VPS13B</i>	Identification d'une mutation et d'un grand réarrangement récurrent du gène <i>VPS13B</i> . La mutation c.6879delT semble être associée à un risque d'autisme plus élevé. Le diagnostic clinique n'avait pas été porté en présence de caractéristiques faciales moins typiques, et d'une difficulté à investiguer les manifestations OPH et hématologiques chez certains patients avec un accès difficile au soin.

2 Argumentaire sur les recommandations suivant les signes cliniques

Incidence/prévalence de la maladie

Aucune étude épidémiologique n'est disponible dans la littérature, permettant de définir l'incidence ou la prévalence du SC. Ce point est rendu difficile par une fréquence plus élevée dans certaines populations en raison d'effets fondateurs, et par le fait qu'il soit sous diagnostiqué. En effet, parmi les larges séries d'exomes diagnostiques sur des populations de patients avec retard de développement sans diagnostic, une première étude a permis de porter le diagnostic de SC chez 0.7 % des 1070 individus étudiés [Rauch et al., 2006], le classant comme le cinquième diagnostic le plus fréquent, immédiatement après le syndrome X-fragile (1.2 %). Dans une deuxième étude sur 2000 individus sans diagnostic, 2 individus ont présenté un diagnostic de SC parmi 504 individus ayant bénéficié d'un diagnostic moléculaire au terme de l'étude, soit une prévalence de 0,4% [Yang et al., 2014].

Quelques données de fréquence peuvent être citées :

- plus de 200 cas rapportés dans la littérature, dont plus de 160 cas génotypés,
- à partir de l'expérience du seul laboratoire français proposant depuis 2006 l'analyse du gène *VPS13B*, le diagnostic de SC a été prouvé sur le plan moléculaire chez près de 40 patients en France,
- le SC est surreprésenté dans la population finlandaise, avec plus de 35 individus rapportés jusqu'à présent,
- le SC est surreprésenté également dans la population amish de l'Ohio, où la prévalence serait de 1/500 avec plus de 30 individus identifiés, avec la présence d'effets fondateurs au sein d'une population fortement consanguine [Falk et al., 2004].

Signes cliniques de la maladie

Bien qu'une hétérogénéité clinique ait été rapportée dans la littérature, il s'agit d'un syndrome génétiquement très homogène, avec un seul gène muté expliquant la totalité des patients convaincant cliniquement.

La littérature datant d'avant 2003 doit être interprétée avec précaution car l'ensemble des cas décrits n'avaient pas été confirmés sur le plan moléculaire, ce qui a entraîné de nombreuses erreurs. En particulier, plusieurs publications ont fait état d'un phénotype différentiel dans la population juive ashkénaze [Sack & Friedman 1980 ; 1896], ce qui a troublé les descriptions cliniques, jusqu'à ce que ce diagnostic soit officiellement remis en cause dans la littérature [Chandler and Clayton-Smith., 2002]. Il convient aussi d'être vigilant sur la fréquence des signes cliniques, car le facteur âge a souvent été négligé, alors que les deux signes caractéristiques sont évolutifs, soit avec l'âge (atteinte OPH), soit de façon intermittente (neutropénie).

Certains chiffres issus de la base de données américaine du SC (National Cohen Syndrome Database (NCSD)) sont transmis via la revue GeneReviews, mais ne sont pas disponibles par le biais d'une publication ou d'un site internet [Nye et al., 2005]. Néanmoins, le diagnostic de SC a été confirmé par l'étude moléculaire du gène *VPS13B* dans la grande majorité des individus, et 50 % d'entre eux appartiennent à la communauté amish. La clinique est homogène, quelle que soit l'origine ethnique ou le pays. En particulier, le phénotype finlandais décrit initialement est superposable aux individus de descendance non-finlandaise [Chandler et al-2003a]. Quelques particularités sont néanmoins mentionnées dans certaines communautés avec effet fondateurs, telles que les îles grecques où les anomalies de la chambre antérieures sont surreprésentées et la microcéphalie plus rare, mais il ne s'agit pas de signes majeurs orientant le diagnostic. En effet, les signes distinctifs, et en particulier l'association très particulière de rétinite pigmentaire et neutropénie reste présente.

Les manifestations comprennent :

- une **atteinte faciale caractéristique**, appelée 'facial gestalt' dans la littérature. Elle comprend :
 - une microcéphalie qui se développe au cours de la première année de vie et persiste à l'âge adulte [Kivitie-Kallio & Norio 2001, Chandler et al., 2003a, Hennies et al., 2004]. Cette microcéphalie est plus inconstante chez les patients d'origine grecque.
 - un visage hypotonique, des cheveux épais, une implantation basse des cheveux, des fentes palpébrales 'en forme de vague', des cils longs et épais, des sourcils épais, une racine du nez proéminente, un palais ogival, un philtrum lisse et court résultant en une apparence « bouche ouverte », des incisives centrales supérieures larges et en avant. C'est surtout le sourire grimaçant qui donne un aspect facial très caractéristique [Hurmerinta et al., 2002]. Cet aspect évolue avec l'âge, rendant difficile le diagnostic chez les enfants très jeunes [El Chehadeh et al., 2013].
- des **manifestations ophtalmologiques**, en lien avec une myopie et une dystrophie choriorétinienne avec dépôts pigmentaires au niveau de la rétine, responsables d'une diminution de l'acuité visuelle, d'un champ visuel rétréci pouvant entraîner des chutes fréquentes, et d'altérations de l'électrorétinogramme (ERG) [Norio et al., 1984 ; Taban et al., 2007], précédant le plus souvent la détection d'anomalies au fond d'œil. Des modifications de l'ERG peuvent donc être recherchées précocement dans la vie pour réunir des arguments en faveur d'un SC [Kivitie-Kallio et al., 2000, Chandler et al., 2002]. Si certaines publications rapportent que la première visite ophtalmologique avec prescription de la première paire de lunettes a lieu à un âge moyen de 4,5 ans, d'autres mentionnent des troubles visuels dès la petite enfance. La cécité nocturne est généralement constatée après l'âge de 7 ans. La myopie et la dystrophie rétinienne évoluent en intensité au fil du temps, mais ne mènent en général pas à une cécité. Ceci semble varier au sein de certaines cohortes, en particulier la cohorte grecque, où 20% des patients semblent développer une cécité [Douzguo & Petersen 2011, Douzguo et al., 2011]. Les patients de cette cohorte présentent également beaucoup plus souvent des anomalies de la chambre antérieure de l'œil (93% des patients, dont 86% avec cataracte, y compris à un âge jeune).
D'autres manifestations ophtalmologiques ont été rapportées : astigmatisme, strabisme, microcornée, kératocône, microphthalmie, microsphérophakie, réflexe pupillaire lent, iris atrophique, atrophie optique, colobome rétinien, ptosis congénital et exophtalmie [Taban et al., 2007]. Néanmoins, tous ces patients ont été rapportés avant la période permettant une confirmation moléculaire, ces données sont donc à prendre avec précaution.
- La **neutropénie**, définie comme un nombre absolu de neutrophiles inférieur à $1500/\text{mm}^3$, chez l'adulte ou $1300/\text{mm}^3$ chez l'enfant, est un signe très spécifique [Norio et al., 1984 ; Chandler et al., 2003a ; El Chehadeh et al., 2010]. Il n'existe pas d'atteinte des autres lignées hématologiques. Le taux de PNN est généralement compris entre 500 et $1200/\text{mm}^3$. La neutropénie peut rester non diagnostiquée pendant de nombreuses années, car elle entraîne peu de complications infectieuses et la NFS ne fait souvent pas partie du bilan étiologique d'une DI. La neutropénie est légère à modérée, chronique ou cyclique [Kivitie-Kallio et al., 1997]. Des infections ORL et de la sphère orale sont très souvent décrites [Falk et al., 2004]. En effet, les PNN représentent la première ligne de défense essentielle afin de juguler les pathologies bactériennes parodontales et carieuses. Des infections plus sévères sont rares, elles ne sont jamais létales. La neutropénie contribuant à la sensibilité aux infections, il n'est pas clair s'il existe un déficit immunitaire associé. Cette neutropénie nécessite de consulter à chaque épisode de fièvre, pour juger de la pertinence de mettre en place une antibiothérapie. Il existe peu d'expériences de prophylaxie anti-infectieuse par granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) [Falk et al., 2011]. La description la plus détaillée est la publication d'une fratrie âgée de 15 et 16 ans souffrant d'une destruction parodontale importante et d'aphtes récurrents, avec antécédents de nombreuses infections durant la petite enfance (orale, ORL, respiratoire, urinaire) en lien avec une neutropénie chronique depuis la naissance. Un traitement par injection sous-cutanée quotidienne de G-CSF recombinant a été débuté à une

dose initiale de 12 µg/kg. Le nombre de PNN s'est normalisé autour de 3000/mm³ après une semaine de traitement, lequel a été réduit à une dose d'entretien de 3-5 µg/kg. Un suivi régulier a permis de constater le maintien de la normalisation du chiffre de PNN et la réduction du nombre d'infections nécessitant l'utilisation d'antibiotiques. Ce traitement, associé à un traitement local de nettoyage et de débridement gingival, a permis une nette amélioration de l'état parodontal de ces patients [Seow et al., 1998]. Aucun cas n'a été publié rapportant une expérience du GM-CSF. Peu d'études ont évaluées l'incidence de la maladie parodontale pour le SC et le niveau de neutropénie (Garcia-Ballesta, 2003 ; Alaluusua, 1997). Une corrélation positive entre le degré d'atteinte parodontale, la présence d'ulcérations buccales, le CAOD et l'atteinte neutropénique est retrouvée dans les résultats d'une étude descriptive effectuée au CHU de Dijon ayant inclus 12 participants atteints du SC.

L'étiologie de la neutropénie reste incertaine. Le taux de PNN peut augmenter après injection intramusculaire d'adrénaline (12/14 patients) ou intraveineuse d'hydrocortisone (8/16 patients) ou de G-CSF, en faveur d'une démarginisation [Kivitie-Kallio et al., 1997]. Des myélogrammes réalisés par le groupe finlandais ont montré des moelles normocellulaires ou hypercellulaires. Chez un patient atteint de SC, les PNN montrent une plus grande capacité d'adhésion et une activation *in vivo* (études des marqueurs CD11b and CD62L) [Olivieri et al., 1998]. Aucune hémopathie maligne n'a été rapportée.

Dans l'expérience de la NCSD, plus de 80% des enfants avec SC ont plus de cinq épisodes d'otite moyenne aigue par an et la plupart d'entre eux ont bénéficié de la pose d'aérateurs transtympaniques pendant la petite enfance. La majorité des enfants a également présentée une moyenne de 2,5 épisodes de pneumopathie pendant leur vie. La fréquence et la gravité des infections ne semblent pas toujours corrélées au taux de neutrophiles. Les auteurs ont également observé que, certains patients atteints du SC et traités avec des immunomodulateurs semblent développer beaucoup moins d'aphtes sans changement du taux de PNN [Nye et al., 2005].

A noter que l'association neutropénie et RP n'a pas été rapportée dans d'autres syndromes que le SC. C'est pourquoi ces signes ont été mis en avant dans les critères cliniques du SC.

Une revue de la littérature réalisée à partir de 160 patients génotypés a montré qu'une RP était rapportée chez 82% des patients avec mutation du gène *VPS13B*, allant jusqu'à 92% si les patients de moins de 5 ans n'étaient pas pris en compte ; une neutropénie était identifiée chez 84% des patients. La présence d'une RP et/ou d'une neutropénie est ainsi retrouvée chez 94% des patients avec mutation du gène *VPS13B*, allant jusqu'à 96% si les patients de moins de 5 ans ne sont pas pris en compte [El Chehadeh et al., 2010].

- Un **retard de développement** dès la première année de vie, concernant toutes les étapes du développement [Kivitie-Kallio & Norio 2001, Chandler et al., 2003a, Nye et al., 2005]:
 - la station assise est acquise de façon indépendante entre 10 et 18 mois,
 - la marche entre 2 et 5 ans,
 - les 1^{ers} mots entre 1 et 5 ans,
 - les 1^{ères} phrases entre 5 et 6 ans.

Une fois acquises, les compétences psychomotrices ne régressent pas. Tous les individus atteints marchent sans aide, mais au moins 20% ne sont pas capables de communiquer verbalement. Le degré de retard de développement peut varier considérablement, même au sein d'une même fratrie [Horn et al., 2000]. La majorité des individus atteints présentent une DI modérée à profonde [Kivitie-Kallio et al., 1999b; Chandler et al., 2003b; Karpf et al., 2004], bien qu'une DI légère ait été rapportée chez quelques patients. Une observation unique avec absence de DI a été rapportée, probablement en lien avec un événement moléculaire permettant l'expression d'une protéine résiduelle [Gueneau et al., 2014]. L'autonomie est généralement pauvre, mais les compétences de socialisation sont relativement moins altérées.

- Des **manifestations endocriniennes et métaboliques**. La prévalence de la petite taille est variable selon les études, de 32 à 65%, et de 75% environ en ce qui concerne le retard pubertaire. Ce retard de croissance est généralement dépisté dès la petite enfance, souvent associé à une insuffisance pondérale, alors que le surpoids tronculaire s'avère plus net à

l'adolescence, avec un âge moyen de début de 11 ans. L'appétit et la prise alimentaire ne sont pas augmentés au cours de cette période et l'activité n'est pas sensiblement diminuée. Le surpoids tronculaire ne répond pas souvent à la définition de l'obésité d'après le calcul de l'indice de masse corporelle (IMC) [Peeters et al., 2008 ; Katzaki et al., 2007 ; Kivitie-Kallio et al., 1999a].

Aucune anomalie significative n'a été retrouvée lors d'explorations endocriniennes étendues de l'hypophyse, des glandes surrénales, et de la fonction thyroïdienne dans la cohorte d'origine finlandaise [Kivitie-Kallio et al., 1999a]. La prévalence du déficit en hormone de croissance dans le SC est inconnue, tout comme l'effet d'un traitement par hormone de croissance en présence d'un retard statural sans déficit en GH.

Le risque de diabète et de syndrome métabolique à l'âge adulte est mal connu. Parmi la série rapportée par Kivitie-Kallio et al [2001], un seul patient présentait un diabète de type II. Plusieurs publications à partir de cas uniques sont à exclure (cf. paragraphe dédié). La présence d'un surpoids tronculaire implique un sur risque métabolique. Afin d'évaluer ce risque, une étude prospective a été réalisée chez 14 patients avec SC à un âge moyen de 18 ans [Limoge et al., 2015]. Un surpoids tronculaire était présent chez tous les patients, attesté par un tour de taille élevé par rapport à la taille, mais l'IMC était normal chez 67% des patients de plus de 12 ans (IMC médian = 24 kg/m²), vraisemblablement en lien avec des membres fins (cf. Figure). Des questionnaires alimentaires n'ont révélé aucun trouble du comportement alimentaire, sans préférence alimentaire en faveur de la nourriture sucrée, salée ou grasse. Seul un patient avait une augmentation modérée des TG, 2 patients une augmentation du taux de cholestérol total sans augmentation du taux de LDL cholestérol, mais 69% des patients avaient un taux de HDL cholestérol abaissé. La moitié des patients avaient une tension artérielle augmentée. Seul un patient avait une glycémie à jeun élevée en faveur d'un état prédiabétique, et les HGPO ont montré une insulino-résistance chez 50% des patients à 2h. Cela a, d'une part, été retrouvé chez les patients les plus âgés, avec les IMC les plus élevés, pouvant suggérer un lien entre l'intolérance au glucose et le surpoids, de même que l'existence d'un risque de développer un diabète avec l'âge. Mais cela a, d'autre part, été retrouvé chez des patients plus jeunes âgés de 15 et 16 ans avec un IMC normal, suggérant que l'intolérance au glucose serait secondaire à la répartition tronculaire des graisses, indépendamment de l'âge et de l'IMC. Une stéatose hépatique a été identifiée chez 1 patient de 23 ans parmi les 7 étudiés, avec un IMC de 23.7 kg/m². Ces résultats suggèrent que les patients avec SC sont à risque de développer un diabète, puisqu'il est considéré que 20–30% des patients avec une intolérance au glucose développeront un diabète dans les 5 à 10 ans. L'association d'un trouble de la tolérance au glucose, d'une hypertension artérielle et d'une obésité représente des facteurs de risque de maladies cardiovasculaires. Deux patients présentaient un syndrome métabolique, caractérisé par 3 des 5 symptômes suivants : augmentation du tour de taille, augmentation des TG, baisse du HDL cholestérol, augmentation de la tension artérielle, et augmentation de la glycémie à jeun. Les autres bilans endocriniens étaient normaux, avec en particulier une absence d'anomalie thyroïdienne, surrénalienne, et de l'axe gonadotrope [Limoge et al., 2015].

Compte tenu d'un âge moyen de la cohorte relativement jeune, des recommandations de suivi clinique ont été proposées :

- Prise de la tension artérielle annuelle
 - Prise en compte d'un risque de maladie cardiovasculaire
 - Education nutritionnelle et favoriser une activité physique, adaptée aux capacités du patient
 - Recherche d'un syndrome métabolique
 - Bilan lipidique annuel avec une attention particulière sur les valeurs du HDL cholestérol
 - Bilan du métabolisme glucidique : glycémie à jeun et hémoglobine glyquée une fois par an. HGPO pendant adolescence puis tous les 5 ans.
- des **complications de la sphère orobuccale**, en lien avec la neutropénie et une hygiène dentaire rendue difficile par les troubles psychomoteurs et de la compréhension.
- Les aphtes sont les manifestations infectieuses les plus fréquentes.
 - Les parodontopathies sont plus tardives, dépistées sur des saignements au brossage, à la mastication ou quelquefois même spontanées, des récessions gingivales, une sensibilité

au chaud, au froid ou au sucre en l'absence de carie dentaire, des suppurations, une halitose, des tassements alimentaires, une mobilité ou migration dentaire. L'étude la plus large repose sur 15 patients. Une gingivite modérée à sévère a été mise en évidence chez 12/15 patients, avec l'existence d'une parodontopathie (parodontite, déchaussement par perte osseuse) et le portage de germes pathogènes parodontaux plus fréquents que les contrôles présentant une DI d'une autre origine. Le nombre de pathogènes ou le degré de perte osseuse alvéolaire n'était pas corrélée à la sévérité de la neutropénie mais plutôt à l'âge (Alaluusua et al., 1997). L'évaluation de l'hygiène bucco-dentaire révèle des quantités de plaque dentaire importantes supra et sous gingivale corrélées à une inflammation buccale (Garcia-Ballesta, 2003 ; Alaluusua, 1997) ainsi qu'à une perte osseuse supérieure, comparativement à celle de la population de la même classe d'âge (Garcia-Ballesta, 2003).

- **Des anomalies de la formule dentaire** sont permanentes, sans savoir si l'hypodontie observée est liée à l'atteinte carieuse et parodontale, ou liée aux modifications phénotypiques du SC. En effet, les études révèlent un CAOD plus élevé pour les patients atteints du SC. Ce risque d'atteintes cariogène et parodontogène est plus élevé que la population générale ou même que la population atteinte d'un autre handicap ou DI (Alaluusua, 1997).
- **Une hypominéralisation de l'émail**, visualisable par la présence de colorations opaques jaunes-brunes sur les incisives maxillaires et les premières molaires, sont retrouvées fréquemment (Seow, 1998). Les lésions amélaire sont similaires à celles retrouvée dans les cas de fluorose. Ces hypoplasies, couplées à un contrôle de plaque insuffisant, représentent un risque carieux nécessitant une prise en charge prophylactique.
- **Une anomalie de développement des maxillaires** lié à l'hypotonie musculaire est décrite dans la littérature. Une apparence faciale dite hypotonique se met en place progressivement (El Chehadeh-Djebbar, 2013). C'est à partir de 3 ans jusqu'à 6 ans et au-delà que le phénotype facial a tendance à changer significativement. Un avis auprès d'un dentiste qualifié en orthopédie dentofaciale (ODF) est recommandé dès l'âge de 6 ans en cas d'apparition d'un ou des signes cliniques suivants (Horn, 2000 ; Falk, 2004):
 - Inocclusion labiale antérieure ou béance dit « impression de bouche ouverte »
 - Interposition linguale entre les arcades dentaires supérieure et inférieure à la déglutition
 - Incisives centrales supérieures devenant proéminentes avec l'apparition d'un diastèmeSans intervention significative sur la croissance, une prognathie maxillaire en découle. Elle s'accompagne d'une protrusion des incisives centrales et d'une occlusion en bout à bout dans les secteurs latéraux avec la possibilité de béances latérales persistantes et le maintien de la déglutition infantile. Le nez apparaît alors plus massif en comparaison au maxillaire et le visage s'allonge.
- **Des ulcérations buccales** de type « aптоse récurrente » sont retrouvées fréquemment (Seow, 1998). Elles sont associées aux cycles de neutropénie.

- **Des manifestations neurologiques et comportementales** autres que le retard de développement avec déficience intellectuelle : des convulsions ont été rapportées chez une minorité de personnes atteintes du SC [Kivitie-Kallio et al., 1999b]. Une hypotonie est constante dans l'enfance et tend à s'améliorer au fil du temps [Kivitie-Kallio et al., 1998]. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) de 18 personnes atteintes du SC a retrouvé une intensité du signal de la substance grise et blanche normale, mais un corps calleux relativement élargi par rapport à 26 témoins [Kivitie-Kallio et al., 1998]. Une hypoplasie cérébelleuse a été retrouvée chez plusieurs patients [Waite et al., 2010]. Les électromyogrammes se sont avérés normaux [Kivitie-Kallio et al., 1999b]. Les individus atteints sont généralement décrits comme ayant un caractère gai et sympathique. Un comportement inadapté et de type autistique a été rapporté chez certains individus qui ont bénéficié d'évaluations neuropsychologiques [Kivitie-Kallio et al., 1999b ; Chandler et al., 2003b ; Karpf et al., 2004]. Il n'existe en général pas de problèmes graves de comportement chez les adultes

[Peeters et al., 2008]. Pour les patients non communicants, l'utilisation d'échelles comportementales de type Venham ou Frankl est indispensable afin d'évaluer le degré de coopération aux soins. Le cas des soins dentaires est l'exemple le plus probant. En effet, les séances de prophylaxies professionnelles ou de soins conservateurs dentaires ne sont pas envisageables sans une coopération minimale, à évaluer. L'utilisation de la sédation consciente (soins sous MEOPA ou sous sédation IV à l'étude) est alors indispensable à envisager.

- Une hypermobilité articulaire, une cyphose, une scoliose et des pieds plats valgus sont fréquents, probablement secondaires à l'hypotonie [Kivitie-Kallio et al., 2000 ; Chandler et al., 2003a]. Les personnes atteintes du SC ont des mains et pieds étroits, et des doigts effilés caractéristiques [Kivitie-Kallio et al., 1999a].
- Autres manifestations :
 - Un cri ressemblant au miaulement d'un chat a été rapporté chez une majorité de patients dans la période néonatale [Chandler et al., 2003a],
 - Le système cardiovasculaire n'est généralement pas atteint chez les patients atteints du SC. Une évaluation cardiaque systématique chez 22 patients d'origine finlandaise a identifié une diminution de la fonction ventriculaire gauche avec l'âge, sans malformation cardiaque [Kivitie-Kallio et al., 1999a]. Des atteintes des valves cardiaques avaient été décrites dans un groupe juif ashkénaze, pour lequel le diagnostic de SC a finalement été récusé,
 - Un cas de torsion testiculaire a été rapporté mais le diagnostic de SC peut être exclu car le patient ne répond pas aux critères,
 - Deux frères ont été rapportés avec une mutation homozygote du gène *VPS13B* et un SC associé à un cutis verticis gyrata et une surdité neurosensorielle, mais on ne peut exclure une autre cause pour les signes associés, en présence d'une consanguinité parentale [Mégarbané et al., 2009].
 - Une série de cas uniques, publiés dans des journaux non spécialisés, sans généticiens impliqués dans le diagnostic, font état de diverses complications. L'analyse de chacune de ces publications remet fortement en cause le diagnostic dans les publications suivantes, les patients ne répondant pas aux critères cliniques du SC :
 - Yılmaz Ö, Yeşildal C, Malkoç E, Soydan H. Testicular torsion in a patient with Cohen syndrome. Turk J Urol. 2015;41(1):51-2.
 - Imagama S, Tsuji T, Ohara T, Katayama Y, Goto M, Ishiguro N, Kawakami N. Surgical treatment for kyphoscoliosis in Cohen syndrome. Nagoya J Med Sci. 2013;75(3-4):279-86.
 - Cokkinos P, Gkouziouta A, Karavolias G, Kariofillis P, Voudris V. Idiopathic pulmonary arterial hypertension in a young patient with the Cohen syndrome. Hellenic J Cardiol. 2013;54(2):143-6.
 - Pirgon O, Atabek ME, Sert A. Metabolic syndrome manifestations in Cohen syndrome: description of two new patients. J Child Neurol. 2006;21(6):536-8.
 - Massa G, Dooms L, Vanderschueren-Lodeweyckx M. Growth hormone deficiency in a girl with the Cohen syndrome. J Med Genet. 1991;28(1):48-50.
 - Kumandaş S, Gümüş H, Kurtoğlu S, Elmas B, Kontaş O. Cohen syndrome with acanthosis nigricans and insulin resistance. J Pediatr Endocrinol Metab. 2001;14(6):807-10.
 - Schlichtemeier TL, Tomlinson GE, Kamen BA, Waber LJ, Wilson GN. Multiple coagulation defects and the Cohen syndrome. Clin Genet. 1994;45(4):212-6.
 - Naganuma M, Kondoh T, Tashiro K, Gohda Y, Nakane H, Kinoshita E, Matsumoto T, Moriuchi H. The Jewish-type Cohen syndrome complicated with refractory bronchial asthma and depression. Pediatr Int. 2005;47(6):691-3.
 - De Ravel TJ, Azou M, Fryns JR. Cohen syndrome and rheumatoid arthritis. Genet Couns. 2002a;13:63-4.
 - De Ravel TJ, Dillen K, Fryns JP. "A new association of mental retardation, short stature, unusual face, radio-ulnar synostosis and retinal pigment abnormalities": Cohen syndrome with thrombocytopenia. Genet Couns. 2002b;13:475-6.

Biologie moléculaire

Le gène *VPS13B* est un très grand gène composé de 66 exons, rendant son analyse complexe. Plusieurs effets fondateurs ont été rapportés, justifiant une recherche de mutation ciblée en première intention dans ces populations :

- Mutation tronquante c.3348_3349delCT dans 75% des patients issus la population finlandaise [Kolehmainen et al., 2003],
- Mutation tronquante c.9258_9259insT chez les patients d'origine Amish [Falk et al., 2004]
- Délétion des exons 6 à 12 chez les patients originaires d'une île grecque [Bugiani et al., 2008]
- Mutation tronquante c.6879delT ou délétion des exons 37-40 dans la population pakistanaise [Rafiq et al., 2015]

Dans les autres cas, une hétérogénéité allélique majeure a été rapportée au sein du gène *VPS13B* (plus de 100 mutations rapportées, la majorité tronquantes, ainsi que des variations du nombre de copies [Hennies et al., 2004 ; Kolehmainen et al., 2004 ; Mochida et al., 2004 ; Seifert et al., 2006 ; Balíková et al., 2009; El Chehadeh et al., 2010 ; Parri et al., 2010 ; El Chehadeh et al., 2011 ; Rafiq et al., 2015]). Compte tenu de la présence d'un CNV dans 33% des cas, et de la possibilité de diagnostics différentiels, la méthode diagnostique de 1^{ère} intention demeure la CGH-array hautement résolutive. De plus en plus de très jeunes patients sont diagnostiqués par la mise en évidence d'un CNV impliquant le gène *VPS13B* identifié par CGH-array réalisée dans le cadre d'un bilan étiologique de retard de développement isolé, avant l'âge d'apparition des signes évocateurs de SC permettant un diagnostic clinique.

En cas de négativité, un séquençage complet du gène *VPS13B* doit être réalisé en cas de suspicion clinique forte. Celui-ci est maintenant essentiellement accessible par séquençage haut débit ciblé par panel de gènes mis au point pour la DI ou par séquençage de l'exome, en raison de la grande taille du gène et du faible pourcentage de détection de mutations en l'absence de filtre clinique. En effet, l'expérience du seul laboratoire français de diagnostic du SC montre que 90% des demandes, bien que le plus souvent adressées par des équipes de génétique, ne répondent pas aux critères cliniques, en l'absence notamment de RP ou de neutropénie. Une analyse pangénomique permet ainsi de répondre à la question du diagnostic positif et du diagnostic différentiel. En l'absence d'identification de SNV/CNV du gène *VPS13B* chez un patient répondant aux critères cliniques, il conviendra de s'assurer de la couverture de l'ensemble des exons du gène, et de compléter l'analyse en séquençage Sanger pour les exons dont la couverture s'avèrerait insuffisante. En effet, il n'a jamais été démontré d'hétérogénéité génétique, puisque la totalité des cas convaincants sont expliqués par des SNV/CNV du gène *VPS13B*.

Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles

Recherche documentaire

Sources consultées	Bases de données : Sites internet : PubMed
Période de recherche	Non limitée
Langues retenues	Anglais - Français
Mots clés utilisés	Cohen syndrome
Nombre d'études recensées	156
Nombre d'études retenues	53

Critères de sélection des articles

Selon le type de publication et le thème traité.

Annexe 2. Liste des participants

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

Ont participé à l’élaboration du PNDS :

Rédacteurs

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

Groupe de travail multidisciplinaire

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

Déclarations d’intérêt

Tous les participants à l’élaboration du PNDS sur le syndrome de Cohen ont rempli une déclaration d’intérêt transmise à la HAS.

Les déclarations d’intérêt ont été analysées et prises en compte, en vue d’éviter les conflits d’intérêts, conformément au guide HAS « Guide des déclarations d’intérêts et de gestion des conflits d’intérêts » (HAS, 2010).

Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire

Réunion physique du groupe de rédaction les 16 Juin 2016, 29 Août 2016, 21 Septembre 2017.
Envoi par mail au groupe de relecture le 23 Septembre 2016, dernière relance en Aout 2017.
Validation par mail de la dernière version le 20 Novembre 2017.
Finalisation du document pour envoi à la HAS le 27 Novembre 2017.

Références bibliographiques

1. Alaluusua S, Kivittie-Kallio S, Wolf J, Haavio ML, Asikainen S, Pirinen S. Periodontal findings in Cohen syndrome with chronic neutropenia. *J Periodontol.* 1997;68(5):473-8.
2. Balikova I, Lehesjoki AE, de Ravel TJ, Thienpont B, Chandler KE, Clayton-Smith J, Träskelin AL, Fryns JP, Vermeesch JR. Deletions in the VPS13B (COH1) gene as a cause of Cohen syndrome. *Hum Mutat.* 2009;30:E845-54.
3. Bugiani M, Gyftodimou Y, Tsimpouka P, Lamantea E, Katzaki E, d'Adamo P, Nakou S, Georgoudi N, Grigoriadou M, Tsina E, Kabolis N, Milani D, Pandelia E, Kokotas H, Gasparini P, Giannoulia-Karantana A, Renieri A, Zeviani M, Petersen MB. Cohen syndrome resulting from a novel large intragenic COH1 deletion segregating in an isolated Greek island population. *Am J Med Genet A.* 2008;146A:2221-6.
4. Chandler KE, Clayton-Smith J. Does a Jewish type of Cohen syndrome truly exist? *Am J Med Genet.* 2002;111:453-4.
5. Chandler KE, Biswas S, Lloyd IC, Parry N, Clayton-Smith J, Black GC. The ophthalmic findings in Cohen syndrome. *Br J Ophthalmol.* 2002;86:1395-8.
6. Chandler KE, Kidd A, Al-Gazali L, Kolehmainen J, Lehesjoki AE, Black GC, Clayton-Smith J. Diagnostic criteria, clinical characteristics, and natural history of Cohen syndrome. *J Med Genet.* 2003a;40:233-41.
7. Chandler KE, Moffett M, Clayton-Smith J, Baker GA. Neuropsychological assessment of a group of UK patients with Cohen syndrome. *Neuropediatrics.* 2003b;34:7-13.
8. Cohen MM Jr, Hall BD, Smith DW, Graham CB, Lampert KJ. A new syndrome with hypotonia, obesity, mental deficiency, and facial, oral, ocular, and limb anomalies. *J Pediatr.* 1973;83:280-4.
9. Donadieu J, Fenneteau O, Beaupain B, Mahlaoui N, Chantelot CB. Congenital neutropenia: diagnosis, molecular bases and patient management. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:26
10. Douzgou S, Petersen MB. Clinical variability of genetic isolates of Cohen syndrome. *Clin Genet.* 2011 Jun;79(6):501-6.
11. Douzgou S, Samples JR, Georgoudi N, Petersen MB. Ophthalmic findings in the Greek isolate of Cohen syndrome. *Am J Med Genet A.* 2011 Mar;155A(3):534-9.
12. Duplomb L, Duvet S, Picot D, Jego G, El Chehadeh-Djebbar S, Marle N, Gigot N, Aral B, Carmignac V, Thevenon J, Lopez E, Rivière JB, Klein A, Philippe C, Droin N, Blair E, Girodon F, Donadieu J, Bellanné-Chantelot C, Delva L, Michalski JC, Solary E, Faivre L, Foulquier F, Thauvin-Robinet C. Cohen syndrome is associated with major glycosylation defects. *Hum Mol Genet.* 2014;23(9):2391-9.
13. El Chehadeh S, Aral B, Gigot N, Thauvin-Robinet C, Donzel A, Delrue MA, Lacombe D, David A, Burglen L, Philip N, Moncla A, Cormier-Daire V, Rio M, Ederly P, Verloes A, Bonneau D, Afenjar A, Jacqueline A, Heron D, Sarda P, Pinson L, Doray B, Vigneron J, Leheup B, Frances-Guidet AM, Dienne G, Holder M, Masurel-Paulet A, Huet F, Teyssier JR, Faivre L. Search for the best indicators for the presence of a VPS13B gene mutation and confirmation of diagnostic criteria in a series of 34 patients genotyped for suspected Cohen syndrome. *J Med Genet.* 2010;47(8):549-53.
14. El Chehadeh-Djebbar S, Faivre L, Moncla A, Aral B, Missirian C, Popovici C, Rump P, Van Essen A, Frances AM, Gigot N, Cusin V, Masurel-Paulet A, Gueneau L, Payet M, Ragon C, Marle N, Mosca-Boidron AL, Huet F, Balikova I, Teyssier JR, Mugneret F, Thauvin-Robinet C, Callier P. The power of high-resolution non-targeted array-CGH in identifying intragenic rearrangements responsible for Cohen syndrome. *J Med Genet.* 2011 Nov;48(11):e1.
15. El Chehadeh-Djebbar S, Blair E, Holder-Espinasse M, Moncla A, Frances AM, Rio M, Debray FG, Rump P, Masurel-Paulet A, Gigot N, Callier P, Duplomb L, Aral B, Huet F, Thauvin-Robinet C, Faivre L. Changing facial phenotype in Cohen syndrome: towards clues for an earlier diagnosis. *Eur J Hum Genet.* 2013;21(7):736-42.
16. Falk MJ, Feiler HS, Neilson DE, Maxwell K, Lee JV, Segall SK, Robin NH, Wilhelmsen KC, Träskelin AL, Kolehmainen J, Lehesjoki AE, Wiznitzer M, Warman ML. Cohen syndrome in the Ohio Amish. *Am J Med Genet A.* 2004;128A:23-8.
17. García-Ballesta C, Pérez-Lajarín L, Lillo OC, Bravo-González LA. New oral findings in Cohen syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral*

- Pathol Oral Radiol Endod. 2003 Jun;95(6):681-7.
18. Gueneau L, Duplomb L, Sarda P, Hamel C, Aral B, Chehadeh SE, Gigot N, St-Onge J, Callier P, Thevenon J, Huet F, Carmignac V, Droin N, Faivre L, Thauvin-Robinet C. Congenital neutropenia with retinopathy, a new phenotype without intellectual deficiency or obesity secondary to VPS13B mutations. *Am J Med Genet A*. 2014;164A(2):522-7.
 19. Hennies HC, Rauch A, Seifert W, Schumi C, Moser E, Al-Taji E, Tariverdian G, Chrzanowska KH, Krajewska-Walasek M, Rajab A, Giugliani R, Neumann TE, Eckl KM, Karbasiyan M, Reis A, Horn D. Allelic heterogeneity in the COH1 gene explains clinical variability in Cohen syndrome. *Am J Hum Genet*. 2004;75:138-45.
 20. Howlin P, Karpf J, Turk J. Behavioural characteristics and autistic features in individuals with Cohen Syndrome. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2005 Mar;14(2):57-64.
 21. Hurmerinta K, Pirinen S, Kovero O, Kivitie-Kallio S. Craniofacial features in Cohen syndrome: an anthropometric and cephalometric analysis of 14 patients. *Clin Genet*. 2002;62:157-64.
 22. Karpf J, Turk J, Howlin P. Cognitive, language, and adaptive behavior profiles in individuals with a diagnosis of Cohen syndrome. *Clin Genet*. 2004;65:327-32.
 23. Katzaki E, Pescucci C, Uliana V, Papa FT, Ariani F, Meloni I, Priolo M, Selicorni A, Milani D, Fischetto R, Celle ME, Grasso R, Dallapiccola B, Brancati F, Bordignon M, Tenconi R, Federico A, Mari F, Renieri A, Longo I. Clinical and molecular characterization of Italian patients affected by Cohen syndrome. *J Hum Genet*. 2007;52:1011-7.
 24. Kivitie-Kallio S, Autti T, Salonen O, Norio R. MRI of the brain in the Cohen syndrome: a relatively large corpus callosum in patients with mental retardation and microcephaly. *Neuropediatrics*. 1998;29:298-301.
 25. Kivitie-Kallio S, Eronen M, Lipsanen-Nyman M, Marttinen E, Norio R. Cohen syndrome: evaluation of its cardiac, endocrine and radiological features. *Clin Genet*. 1999a;56:41-50.
 26. Kivitie-Kallio S, Larsen A, Kajasto K, Norio R. Neurological and psychological findings in patients with Cohen syndrome: a study of 18 patients aged 11 months to 57 years. *Neuropediatrics*. 1999b;30:181-9.
 27. Kivitie-Kallio S, Norio R. Cohen syndrome: essential features, natural history, and heterogeneity. *Am J Med Genet*. 2001;102:125-35.
 28. Kivitie-Kallio S, Rajantie J, Juvonen E, Norio R. Granulocytopenia in Cohen syndrome. *Br J Haematol*. 1997;98:308-11.
 29. Kivitie-Kallio S, Summanen P, Raitta C, Norio R. Ophthalmologic findings in Cohen syndrome. A long-term follow-up. *Ophthalmology*. 2000;107:1737-45.
 30. Kolehmainen J, Black GC, Saarinen A, Chandler K, Clayton-Smith J, Traskelin AL, Perveen R, Kivitie-Kallio S, Norio R, Warburg M, Fryns JP, de la Chapelle A, Lehesjoki AE. Cohen syndrome is caused by mutations in a novel gene, COH1, encoding a transmembrane protein with a presumed role in vesicle-mediated sorting and intracellular protein transport. *Am J Hum Genet*. 2003;72:1359-69.
 31. Kolehmainen J, Wilkinson R, Lehesjoki AE, Chandler K, Kivitie-Kallio S, Clayton-Smith J, Traskelin AL, Waris L, Saarinen A, Khan J, Gross-Tsur V, Traboulsi EI, Warburg M, Fryns JP, Norio R, Black GC, Manson FD. Delineation of Cohen syndrome following a large-scale genotype-phenotype screen. *Am J Hum Genet*. 2004;75:122-7.
 32. Kumar A, Masamatti SS, Viridi MS. Periodontal diseases in children and adolescents: a clinician's perspective part 2. *Dent Update*. 2012 ;39(9):639-42, 645-6, 649-52.
 33. Limoge F, Faivre L, Gautier T, Petit JM, Gautier E, Masson D, Jego G, El Chehadeh-Djebbar S, Marle N, Carmignac V, Deckert V, Brindisi MC, Ederly P, Ghomid J, Blair E, Lagrost L, Thauvin-Robinet C, Duplomb L. Insulin response dysregulation explains abnormal fat storage and increased risk of diabetes mellitus type 2 in Cohen Syndrome. *Hum Mol Genet*. 2015;24(23):6603-13.
 34. Madrigal I, Alvarez-Mora MI, Karlberg O, Rodríguez-Revenga L, Elurbe DM, Rabionet R, Mur A, Pie J, Ballesta F, Sauer S, Syvänen AC, Milà M. Efficient application of next-generation sequencing for the diagnosis of rare genetic syndromes. *J Clin Pathol*. 2014;67(12):1099-103.
 35. Mirhosseini SA, Holmes LB, Walton DS. Syndrome of pigmentary retinal degeneration, cataract, microcephaly, and severe mental retardation. *J Med Genet*. 1972;9:193-6.
 36. Mochida GH, Rajab A, Eyaid W, Lu A, Al-Nouri D, Kosaki K, Noruzinia M, Sarda P, Ishihara J, Bodell A, Apse K, Walsh CA. Broader geographical spectrum of Cohen syndrome

- due to COH1 mutations. *J Med Genet.* 2004;41:e87.
37. Norio R, Raitta C, Lindahl E. Further delineation of the Cohen syndrome; report on chorioretinal dystrophy, leukopenia and consanguinity. *Clin Genet.* 1984;25:1–14.
 38. Nye L, Renner J, Wang H. Initiation and preliminary analysis of National Cohen Syndrome Database. Poster session 622/F. Salt Lake City, Utah: American Society of Human Genetics 55th Annual Meeting; 2005.
 39. Olivieri O, Lombardi S, Russo C, Corrocher R. Increased neutrophil adhesive capability in Cohen syndrome, an autosomal recessive disorder associated with granulocytopenia. *Haematologica* 1998;83:778–82.
 40. Parri V, Katzaki E, Uliana V, Scionti F, Tita R, Artuso R, Longo I, Boschloo R, Vijzelaar R, Selicorni A, Brancati F, Dallapiccola B, Zelante L, Hamel CP, Sarda P, Lalani SR, Grasso R, Buoni S, Hayek J, Servais L, de Vries BB, Georgoudi N, Nakou S, Petersen MB, Mari F, Renieri A, Ariani F. High frequency of COH1 intragenic deletions and duplications detected by MLPA in patients with Cohen syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2010;18:1133–40.
 41. Peeters K, Willekens D, Steyaert J, Fryns JP. The long term evolution of 6 adult patients with Cohen syndrome and their behavioral characteristics. *Genet Couns.* 2008;19:1–14.
 42. Prokudin I, Li D, He S, Guo Y, Goodwin L, Wilson M, Rose L, Tian L, Chen Y, Liang J, Keating B, Xu X, Jamieson RV, Hakonarson H. Value of whole exome sequencing for syndromic retinal dystrophy diagnosis in young patients. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2015;43(2):132-8.
 43. Rafiq MA, Leblond CS, Saqib MA, Vincent AK, Ambalavanan A, Khan FS, Ayaz M, Shaheen N, Spiegelman D, Ali G, Amin-ud-Din M, Laurent S, Mahmood H, Christian M, Ali N, Fennell A, Nanjiani Z, Egger G, Caron C, Waqas A, Ayub M, Rasheed S, Forgeot d'Arc B, Johnson A, So J, Brohi MQ, Mottron L, Ansar M, Vincent JB, Xiong L. Novel VPS13B Mutations in Three Large Pakistani Cohen Syndrome Families Suggests a Baloch Variant with Autistic-Like Features. *BMC Med Genet.* 2015; 25:16:41.
 44. Rauch A, Hoyer J, Guth S, Zweier C, Kraus C, Becker C, Zenker M, Hüffmeier U, Thiel C, Rüschenhoff F, Nürnberg P, Reis A, Trautmann U. Diagnostic yield of various genetic approaches in patients with unexplained developmental delay or mental retardation. *Am J Med Genet A.* 2006;140(19):2063-74.
 45. Rivera-Brugues N, Albrecht B, Wieczorek D, Schmidt H, Keller T, Goehring I, Ekici AB, Tzschach A, Garshasbi M, Franke K, Klopp N, Wichmann HE, Meitinger T, Strom TM, Hempel M. Cohen syndrome diagnosis using whole genome arrays. *J Med Genet* 2011;48:136e40.
 46. Sack and Friedman. Cardiac involvement in the Cohen syndrome: a case report. *Clin Genet.* 1980;17:317–9.
 47. Sack J, Friedman E. The Cohen syndrome in Israel. *Isr J Med Sci.* 1986;22:766–70.
 48. Seifert W, Holder-Espinasse M, Spranger S, Hoeltzenbein M, Rossier E, Dollfus H, Lacombe D, Verloes A, Chrzanowska KH, Maegawa GH, Chitayat D, Kotzot D, Huhle D, Meinecke P, Albrecht B, Mathijssen I, Leheup B, Raile K, Hennies HC, Horn D. Mutational spectrum of COH1 and clinical heterogeneity in Cohen syndrome. *J Med Genet.* 2006;43:e22.
 49. Seifert W, Holder-Espinasse M, Kühnisch J, Kahrizi K, Tzschach A, Garshasbi M, Najmabadi H, Walter Kuss A, Kress W, Laureys G, Loeys B, Brilstra E, Mancini GM, Dollfus H, Dahan K, Apse K, Hennies HC, Horn D. Expanded mutational spectrum in Cohen syndrome, tissue expression, and transcript variants of COH1. *Hum Mutat.* 2009;30:E404–20.
 50. Seifert W, Kühnisch J, Maritzen T, Lommatzsch S, Hennies HC, Bachmann S, Horn D, Haucke V. Cohen syndrome-associated protein COH1 physically and functionally interacts with the small GTPase RAB6 at the Golgi complex and directs neurite outgrowth. *J Biol Chem.* 2015;290(6):3349-58.
 51. Seow KW, Bartold PM, Thong YH, Taylor K. Cohen syndrome with neutropenia-induced periodontitis managed with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) : case reports. *Pediatr Dent,* 1998, 20:350-354.
 52. Taban M, Memoracion-Peralta DS, Wang H, Al-Gazali LI, Traboulsi EI. Cohen syndrome: report of nine cases and review of the literature, with emphasis on ophthalmic features. *J AAPOS.* 2007;11:431–7.
 53. Waite A, Somer M, O'Driscoll M, Millen K, Manson FD, Chandler KE. Cerebellar hypoplasia and Cohen syndrome: a confirmed association. *Am J Med Genet A.* 2010 Sep;152A(9):2390-3.
 54. Yang Y, Muzny DM, Xia F, Niu Z, Person R, Ding Y, Ward P, Braxton A, Wang M, Buhay C, Veeraraghavan N, Hawes A, Chiang T,

Leduc M, Beuten J, Zhang J, He W, Scull J, Willis A, Landsverk M, Craigen WJ, Bekheirnia MR, Stray-Pedersen A, Liu P, Wen S, Alcaraz W, Cui H, Walkiewicz M, Reid J, Bainbridge M, Patel A, Boerwinkle E, Beaudet AL, Lupski JR,

Plon SE, Gibbs RA, Eng CM. Molecular findings among patients referred for clinical whole-exome sequencing. JAMA. 2014;312(18):1870-9.