

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Alpha-thalassémie-déficiência intellectuelle liée à l'X

Argumentaire

Centre de référence « Déficiences intellectuelles de causes rares »

Coordonnateur : Dr Delphine Héron

Filière DéfiScience

Juillet 2026

Cet argumentaire a été élaboré par le centre de référence Déficiences Intellectuelles de causes rares d'Île de France. Il a servi de base à l'élaboration du PNDS « Syndrome ATRX ».

Le PNDS est téléchargeable sur le site de la Haute Autorité de Santé (www.has-sante.fr) et sur le site de la filière DéfiScience (www.defiscience.fr).

Sommaire

LISTE DES ABREVIATIONS	4
PREAMBULE	6
ARGUMENTAIRE	7
1. Recherche argumentaire	7
2. Articles revus par ordre chronologique	9
ANNEXE 1. LISTE DES PARTICIPANTS.....	26
ANNEXE 2. CENTRES DE REFERENCE.....	28
ANNEXE 3. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	29

Liste des abréviations

AAH : Allocation aux Adultes Handicapés

ADD : ATRX-DNMT3-DNMT3L

AEH : Allocation d'Education de l'Enfant Handicapé

AESH : Accompagnant des Elèves en Situation de Handicap (anciennement AVS auxiliaire de vie scolaire)

AJPP : Allocation Journalière de Présence Parentale

ALD : Affection de Longue Durée

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ATR-X : Alpha-Thalassémie – déficience intellectuelle liée à l'X (anciennement Alpha-Thalassémie – retard mental lié à l'X)

CAA : Communication Alternative et Augmentée

CAF : Caisse d'allocations familiales

CAMSP : Centre d'Action Médico-Sociale Précoce

CCMR : Centre de Compétence Maladies Rares

CIA : Communication Inter-Auriculaire

CMI : Carte Mobilité Inclusion

CMP : Centre Médico-Psychologique

CMPP : Centre Médico-Psycho-Pédagogique

CNSA : Caisse Nationale de Solidarité pour l'Autonomie

CPAM : Caisse Primaire d'Assurance Maladie

CRMR : Centre de Référence Maladies Rares

DI : Déficience Intellectuelle

EEAP : Etablissement pour Enfants et Adolescents Polyhandicapés

EEG : Electroencéphalogramme

ESAT : Établissement et service d'accompagnement par le travail

IMC : Indice de masse corporelle

IME : Institut Médico-Educatif

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

FAM : Foyer d'Accueil Médicalisé

MAS : Maison d'Accueil Spécialisée

MDPH : Maison Départementale des Personnes Handicapées

MEOPA : Mélange Equimolaire d'Oxygène et de Protoxyde d'Azote

MPR : Médecine Physique et de Réadaptation

ORL : Oto-Rhino-Laryngologiste

Centre de Référence des Déficiences Intellectuelles de causes rares

DéfiScience - Filière de santé maladies rares du neurodéveloppement

PC : Périmètre Crânien
PCH : Prestation de Compensation du Handicap
PEA : Potentiels Évoqués Auditifs
PECS : Picture Exchange Communication System
PNDS : Protocole National de Diagnostic et de Soins
POIC : Pseudo-Obstruction Intestinale Chronique
PPS : Projet Personnalisé de Scolarisation
RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire
RGO : Reflux Gastro-Œsophagien
SAMSAH : Service d'Accompagnement Médico-Social pour Adultes Handicapés
SAVS : Service d'Accompagnement à la Vie Sociale
SESSAD : Service d'Education Spéciale et de Soins A Domicile
TND : trouble du neurodéveloppement
UEE : Unité d'Enseignement Externalisé
ULIS : Unité Localisée pour l'Inclusion Scolaire

Préambule

Le PNDS « Alpha-thalassémie-déficience intellectuelle liée à l'X » 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.

Argumentaire

1. Recherche argumentaire

L'alpha-thalassémie-déficiência intellectuelle liée à l'X ne fait pas l'objet de recommandation internationale ni consensus.

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 critique de la littérature médicale disponible, et, d'autre part, sur l'avis d'un groupe multidisciplinaire de professionnels concernés par le thème du PNDS.

Un groupe de rédaction est constitué par le centre de référence coordonnateur Déficiencia Intellectuelle de Causes Rares, sous la coordination du Dr Delphine Héron, Médecin coordonnateur du Centre de Référence « Déficiencias intellectuelles de causes rares ».

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 pluriprofessionnel. Il est composé de professionnels de santé, ayant un mode d'exercice public ou privé, d'origine géographique diverse ou d'écoles de pensées 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 travail qui rédige la version finale du PNDS. Des réunions téléphoniques et physiques ont été organisées en cas de besoin. Le PNDS présenté est le fruit d'un travail collégial.

Ce PNDS concerne le diagnostic, l'évaluation initiale, la prise en charge thérapeutique, le suivi et le conseil génétique des enfants et adultes atteints du syndrome ATR-X.

1. Base de données bibliographiques

Les questions abordées concernaient la présentation clinique et l'histoire naturelle du syndrome ATR-X, ses bases génétiques et les corrélations génotype-phénotype, les modalités diagnostiques, les complications associées ainsi que les modalités de prise en charge et de suivi.

La recherche bibliographique a été réalisée principalement dans PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), avec une dernière actualisation en juin 2026. Nous avons également consulté GeneReviews (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>), OMIM (<https://www.omim.org>), et le portail Orphanet (<http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=FR>).

Recherche documentaire par utilisation de mots-clés.

¹ Cf. Les recommandations pour la pratique clinique - Base méthodologique pour leur réalisation en France. Anaes, 1999 - 2000.2

Seuls les articles en anglais ont été sélectionnés. La recherche n'a pas été limitée dans le temps afin d'inclure les publications historiques, les principales séries de patients et les descriptions de manifestations ou de prises en charge spécifiques.

La littérature disponible est principalement constituée de descriptions de cas, de séries de patients et de revues de la littérature. En l'absence de données de niveau de preuve supérieur, les propositions du PNDS reposent sur les données disponibles et sur l'accord professionnel du groupe de rédaction et de relecture.

Au total, 75 articles ont été retenus.

2. Mots clés utilisés

« ATRX Syndrome »

« X-linked alpha-thalassemia and intellectual disability »

« X-linked alpha-thalassemia and mental retardation »

Articles revus par ordre chronologique

Étude	Référence	Commentaire
Wilkie, et al., 1991	Wilkie, A.O., Gibbons, R.J., Higgs, D.R., Pembrey, M.E., 1991. X linked alpha thalassaemia/mental retardation: spectrum of clinical features in three related males. J. Med. Genet. 28, 738–741. https://doi.org/10.1136/jmg.28.11.738	Série de patients, dont trois hommes et trois femmes porteuses. Une des femmes présentait des particularités morphologiques et des inclusions intrahématocytaires, sans phénotype neurodéveloppemental. L'un des hommes atteints ne présentait pas d'anémie.
Gibbons, et al., 1992	Gibbons, R.J., Suthers, G.K., Wilkie, A.O., Buckle, V.J., Higgs, D.R., 1992. X-linked alpha-thalassemia/mental retardation (ATR-X) syndrome: localization to Xq12-q21.31 by X inactivation and linkage analysis. Am. J. Hum. Genet. 51, 1136–1149.	Description de sept familles. Plusieurs femmes présentaient de rares inclusions intraérythrocytaires. Localisation de la région d'intérêt du syndrome dans la région Xq12-q21.31.
Lefort, et al., 1993	Lefort, G., Taib, J., Toutain, A., Houdayer, C., Moraine, C.I., Humeau, C., Sarda, P., 1993. X-linked alpha-thalassemia/mental retardation (ATR-X) syndrome. Report of three male patients in a large French family. Ann. Genet. 36, 200–205.	Série de patients. Une famille avec trois hommes atteints. Discussion des manifestations cliniques, hématologiques et radiologiques des patients.
Logie, et al., 1994	Logie, L.J., Gibbons, R.J., Higgs, D.R., Brown, J.K., Porteous, M.E., 1994. Alpha thalassaemia mental retardation (ATR-X): an atypical family. Arch. Dis. Child. 70, 439–440. https://doi.org/10.1136/adc.70.5.439	Case-report. Deux cousins atteints dont un avec une atteinte hématologique de diagnostic difficile.
Gibbons, et al., 1995	Gibbons RJ, Picketts DJ, Villard L, Higgs D R. Mutations in a putative global transcriptional regulator cause X-linked mental retardation with alpha-thalassemia (ATR-X syndrome): Cell. 1995 Mar 24; 80(6):837-45, doi: 10.1016/0092-8674(95)90287-2	Corrélation phénotype-génotype. Implication du gène candidat XH2, dans le phénotype des patients avec un syndrome ATRX.

Gibbons, et al., 1995	Gibbons, Brueton, L., Buckle, V.J., Burn, J., Clayton-Smith, J., Davison, B.C.C., Gardner, R.J.M., Homfray, T., Kearney, L., Kingston, H.M., Newbury-Ecob, R., Porteous, M.E.P., Wilkie, A.O.M., Higgs, D.R., 1995. Clinical and hematologic aspects of the X-linked α -thalassemia/mental retardation syndrome (ATR-X). Am. J. Med. Genet. 55, 288–299. https://doi.org/10.1002/ajmg.1320550309	Série de patients et revue de la littérature. Description de changements dans la morphologie avec l'âge. L'alpha-thalassémie peut être de diagnostic difficile, souvent subtil.
McPherson, et al., 1995	McPherson, E.W., Clemens, M.M., Gibbons, R.J., Higgs, D.R., 1995. X-linked alpha-thalassemia/mental retardation (ATR-X) syndrome: a new kindred with severe genital anomalies and mild hematologic expression. Am. J. Med. Genet. 55, 302–306. https://doi.org/10.1002/ajmg.1320550311	Série de patients. Une famille avec quatre patients atteints. Trouble de la différenciation sexuelle prononcé avec un sexe génital féminin chez un des patients. Le phénotype hématologique était de diagnostic difficile (électrophorèse normale mais inclusions mises en évidence au bleu crésyl).
Reardon, et al., 1995	Reardon, W., Gibbons, R.J., Winter, R.M., Baraitser, M., 1995. Male pseudohermaphroditism in sibs with the alpha-thalassemia/mental retardation (ATR-X) syndrome. Am. J. Med. Genet. 55, 285–287. https://doi.org/10.1002/ajmg.1320550308	Case-report. Description clinique de deux patients avec des anomalies des organes génitaux externes (organes génitaux externes de type féminins).
Ion, et al., 1996	Ion, A., Telvi, L., Chaussain, J.L., Galacteros, F., Valayer, J., Fellous, M., McElreavey, K., 1996. A novel mutation in the putative DNA helicase XH2 is responsible for male-to-female sex reversal associated with an atypical form of the ATR-X syndrome. Am. J. Hum. Genet. 58, 1185–1191.	Description phénotypique d'une grande famille. Trouble de la différenciation sexuelle chez un patient (sexe génital féminin chez un individu XY atteint). Phénotype oculaire décrit (albinisme et atrophie du nerf optique).
Picketts, et al., 1996	Picketts, D.J., Higgs, D.R., Bachoo, S., Blake, D.J., Quarrell, O.W., Gibbons, R.J., 1996. ATRX encodes a novel member of the SNF2 family of proteins: mutations point to a common mechanism underlying the ATR-X syndrome. Hum. Mol. Genet. 5, 1899–1907. https://doi.org/10.1093/hmg/5.12.1899	Description génétique. La protéine ATRX a un rôle de régulation de l'expression génique. Identification de quatre nouvelles mutations d'épissage. Description des domaines protéiques.

Villard, et al., 1996	Villard, L., Toutain, A., Lossi, A.M., Gecz, J., Houdayer, C., Moraine, C., Fontès, M., 1996b. Splicing mutation in the ATR-X gene can lead to a dysmorphic mental retardation phenotype without alpha-thalassemia. Am. J. Hum. Genet. 58, 499–505.	Case-report. Description phénotypique et génétique d'une famille présentant une mutation d'épissage aboutissant à un codon stop prématuré. Discussion du diagnostic différentiel avec le syndrome Juberg-Marsidi et du syndrome de Coffin-Lowry.
Villard, et al., 1996	Villard, L., Lacombe, D., Fontès, M., 1996a. A Point Mutation in the XNP Gene, Associated with an ATR-X Phenotype without α -Thalassemia. Eur. J. Hum. Genet. 4, 316–320. https://doi.org/10.1159/000472225	Case-report. Description génétique et phénotypique d'un patient présentant une mutation dans le domaine hélicase, sans phénotype hématologique.
Martínez, et al., 1998	Martínez F, Tomás M, Millán JM, Fernández A, Palau F, Prieto F. Genetic localisation of mental retardation with spastic diplegia to the pericentromeric region of the X chromosome: X inactivation in female carriers. J Med Genet. avr 1998;35(4):284-7. doi:10.1136/jmg.35.4.284 PubMed PMID: 9598720; PubMed Central PMCID: PMC1051274.	Description phénotypique de trois patients d'une famille, présentant également une diplégie spastique.
Bachoo, et al., 1999	Bachoo, S., Gibbons, R.J., 1999. Germline and gonosomal mosaicism in the ATR-X syndrome. Eur. J. Hum. Genet. 7, 933–936. https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5200387	Description phénotypique. Deux patientes présentant une mutation ATRX en mosaïque. Une patiente avait deux fils atteints sans que la mutation n'ait été mise en évidence chez elle. Chez la seconde patiente, la mutation a été mise en évidence dans les leucocytes circulants à un degré faible.

Lossi, et al., 1999	Lossi, A.M., Millán, J.M., Villard, L., Orellana, C., Cardoso, C., Prieto, F., Fontés, M., Martínez, F., 1999. Mutation of the XNP/ATR-X gene in a family with severe mental retardation, spastic paraplegia and skewed pattern of X inactivation: demonstration that the mutation is involved in the inactivation bias. Am. J. Hum. Genet. 65, 558–562. https://doi.org/10.1086/302499	Corrélation phénotype-génotype. Les femmes porteuses présentent un biais d'inactivation du chromosome X.
Villard, et al., 1999	Villard, L., Bonino, M.C., Abidi, F., Ragusa, A., Belougne, J., Lossi, A.M., Seaver, L., Bonnefont, J.P., Romano, C., Fichera, M., Lacombe, D., Hanauer, A., Philip, N., Schwartz, C., Fontés, M., 1999. Evaluation of a mutation screening strategy for sporadic cases of ATR-X syndrome. J. Med. Genet. 36, 183–186.	Description phénotypique et génétique. Vingt-et-un hommes atteints présentant une DI sévère et une morphologie faciale évocatrice. Un diagnostic de mutation dans le gène ATRX était porté dans 28 % des cas en séquençant uniquement une région de 300 pb du gène. L'absence d'histoire familiale ou d'atteintes hématologiques ou urogénitales n'étaient pas des critères d'exclusion.
Gibbons et al., 2000	Gibbons, R.J., Higgs, D.R., 2000. Molecular-clinical spectrum of the ATR-X syndrome. Am. J. Med. Genet. 97, 204–212. <a href="https://doi.org/10.1002/1096-8628(200023)97:3<204::AID-AJMG1038>3.0.CO;2-X">https://doi.org/10.1002/1096-8628(200023)97:3<204::AID-AJMG1038>3.0.CO;2-X	Revue de la littérature. Description du spectre phénotypique associé aux mutations du gène ATRX et analyse phénotype-génotype.
Guerrini, et al., 2000	Guerrini, R., Shanahan, J.L., Carrozzo, R., Bonanni, P., Higgs, D.R., Gibbons, R.J., 2000. A nonsense mutation of the ATRX gene causing mild mental retardation and epilepsy. Ann. Neurol. 47, 117–121.	Description phénotypique d'une famille avec quatre patients atteints présentant une mutation non-sens dans le gène ATRX. L'atteinte intellectuelle était légère chez deux patients et la morphologie faciale considérée comme étant peu évocatrice.
Villard, et al., 2002	Villard, L., Fontes, M., 2002. Alpha-thalassemia/mental retardation syndrome, X-Linked (ATR-X, MIM #301040, ATR-X/XNP/XH2 gene MIM #300032). Eur. J. Hum. Genet. 10, 223–225. https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5200800	Revue de la littérature des 74 mutations rapportées avec corrélation génotype-phénotype. L'atteinte urogénitale la plus sévère est associée aux mutations des deux derniers exons du gène ATRX.

Yntema, et al., 2002	Yntema, H.G., Poppelaars, F.A., Derksen, E., Oudakker, A.R., van Roosmalen, T., Jacobs, A., Obbema, H., Brunner, H.G., Hamel, B.C.J., van Bokhoven, H., 2002. Expanding phenotype of XNP mutations: Mild to moderate mental retardation. Am. J. Med. Genet. 110, 243–247. https://doi.org/10.1002/ajmg.10446	Case-report. Description clinique d'une famille à cinq générations avec DI légère à modérée et des particularités morphologiques discrètes ainsi que des inclusions HbH, sans alpha-thalassémie. Un patient a présenté un cancer de l'œsophage.
Borgione, et al., 2003	Borgione, E., Sturnio, M., Spalletta, A., Angela Lo Giudice, M., Castiglia, L., Galesi, O., Ragusa, A., Fichera, M., 2003. Mutational analysis of the ATRX gene by DGGE: a powerful diagnostic approach for the ATRX syndrome. Hum. Mutat. 21, 529–534. https://doi.org/10.1002/humu.10183	Description génétique : identification de 4 nouvelles mutations dans le gène ATRX par la méthode DGGE.
Abidi, et al., 2005	Abidi, F.E., Cardoso, C., Lossi, A.-M., Lowry, R.B., Depetris, D., Mattéi, M.-G., Lubs, H.A., Stevenson, R.E., Fontes, M., Chudley, A.E., Schwartz, C.E., 2005. Mutation in the 5' alternatively spliced region of the XNP/ATR-X gene causes Chudley-Lowry syndrome. Eur. J. Hum. Genet. EJHG 13, 176–183. https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201303	Description génétique. Le syndrome de Chudley-Lowry est allélique au syndrome ATRX avec un phénotype moins sévère.
Giuliano, et al., 2005	Giuliano, F., Badens, C., Richelme, C., Levy, N., Lambert, J.C., 2005. [ATR-X syndrome: a new mutation in the XNP/ATR-X gene near the helicase domain]. Arch. Pediatr. Organe Off. Soc. Française Pediatr. 12, 1372–1375. https://doi.org/10.1016/j.arcped.2005.03.053	Case-report. Description clinique d'un patient présentant une mutation à proximité du domaine hélicase.
Leahy, et al., 2005	Leahy, R.T., Philip, R.K., Gibbons, R.J., Fisher, C., Suri, M., Reardon, W., 2005. Asplenia in ATR-X syndrome: A second report. Am. J. Med. Genet. A. 139A, 37–39. https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30990	Case-report. Description clinique du deuxième patient de la littérature présentant une asplénie.

Wada, et al., 2005	Wada, T., Sugie, H., Fukushima, Y., Saitoh, S., 2005. Non-skewed X-inactivation may cause mental retardation in a female carrier of X-linked α -thalassemia/mental retardation syndrome (ATR-X): X-inactivation study of nine female carriers of ATR-X. Am. J. Med. Genet. A. 138A, 18–20. https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30901	Description clinique de neuf patientes porteuses. Six patientes présentaient un biais de l'inactivation (>90:10). Une patiente ne présentait pas de biais d'inactivation (pour deux patientes le biais n'était pas disponible). La seule patiente atteinte était celle sans biais d'inactivation.
Badens, et al., 2006	Badens, Martini, N., Courrier, S., DesPortes, V., Touraine, R., Levy, N., Edery, P., 2006b. ATRX syndrome in a girl with a heterozygous mutation in the ATRX Zn finger domain and a totally skewed X-inactivation pattern. Am. J. Med. Genet. A. 140A, 2212–2215. https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31400	Description génétique et clinique d'une patiente présentant un syndrome ATRX. Elle présentait un biais d'inactivation complet du chromosome X, en faveur du chromosome portant la mutation.
Badens, et al., 2006	Badens, Lacoste, C., Philip, N., Martini, N., Courrier, S., Giuliano, F., Verloes, A., Munnich, A., Leheup, B., Burglen, L., Odent, S., Van Esch, H., Levy, N., 2006a. Mutations in PHD-like domain of the ATRX gene correlate with severe psychomotor impairment and severe urogenital abnormalities in patients with ATRX syndrome. Clin. Genet. 70, 57–62. https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2006.00641.x	Corrélation génotype-phénotype. Description de 16 familles. Mutations dans le domaine PHD sont associées à un phénotype sévère neurodéveloppemental et une atteinte urogénitale constante. Mutations dans le domaine hélicase sont associées à un décalage des acquisitions moins important et des anomalies urogénitales légères ou absentes.
Gibbons, et al., 2006	Gibbons, R., 2006. Alpha thalassaemia-mental retardation, X linked. Orphanet J. Rare Dis. 1, 15. https://doi.org/10.1186/1750-1172-1-15	Revue de la littérature de 168 patients décrits. Proposition de protocole de suivi avec attention portée au reflux gastro-œsophagien parfois létal. Au total, >90% ont une morphologie caractéristique. 80% présentent des anomalies urogénitales. Parmi les individus atteints, 90% présentent des signes hématologiques d'alpha-thalassémie, ce qui est le cas pour 35% des femmes conductrices.

Martucciello, et al., 2006	Martucciello, G., Lombardi, L., Savasta, S., Gibbons, R.J., 2006. Gastrointestinal phenotype of ATR-X syndrome. Am. J. Med. Genet. A. 140A, 1172–1176. https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31248	Case-report et revue de la littérature. Description du phénotype gastro-intestinal. Chez deux patients, le reflux était dû à un pseudo-volvulus. Une maladie de Hirschprung ultra-court est également décrite. L'atteinte gastro-intestinale est une cause importante de morbi-mortalité et sa prise en charge est un défi pour le clinicien.
Wada, et al., 2006	Wada, T., Sakakibara, M., Fukushima, Y., Saitoh, S., 2006. A novel splicing mutation of the ATRX gene in ATR-X syndrome. Brain Dev. 28, 322–325. https://doi.org/10.1016/j.braindev.2005.09.005	Case-report : deux frères présentant un phénotype ATRX sans atteinte hématologique, liés à un variant d'épissage. Corrélation génotype-phénotype.
Argentaro, et al., 2007	Argentaro, A., Yang, J.-C., Chapman, L., Kowalczyk, M.S., Gibbons, R.J., Higgs, D.R., Neuhaus, D., Rhodes, D., 2007. Structural consequences of disease-causing mutations in the ATRX-DNMT3-DNMT3L (ADD) domain of the chromatin-associated protein ATRX. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 104, 11939–11944. https://doi.org/10.1073/pnas.0704057104	Description génétique. Conséquences structurelles des variants pathogènes du gène ATRX.
Thienpont, et al., 2007	Thienpont, B., de Ravel, T., Van Esch, H., Van Schoubroeck, D., Moerman, P., Vermeesch, J.R., Fryns, J.-P., Froyen, G., Lacoste, C., Badens, C., Devriendt, K., 2007. Partial duplications of the ATRX gene cause the ATR-X syndrome. Eur. J. Hum. Genet. EJHG 15, 1094–1097. https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201878	Description génétique. Chez certains patients porteurs d'une duplication partielle du gène ATRX, l'ARN et la protéine sont absents. Une analyse quantitative du gène est nécessaire en diagnostic.

Gibbons, et al., 2008	Gibbons, R.J., Wada, T., Fisher, C.A., Malik, N., Mitson, M.J., Steensma, D.P., Fryer, A., Goudie, D.R., Krantz, I.D., Traeger-Synodinos, J., 2008. Mutations in the chromatin-associated protein ATRX. Hum. Mutat. 29, 796–802. https://doi.org/10.1002/humu.20734	Revue de 127 mutations de la littérature et description de 32 nouvelles mutations dans le gène ATRX et corrélation génotype-phénotype. Le retard psychomoteur est plus sévère pour les mutations du domaine ADD et les mutations dans le domaine C-terminal sont associées à des atteintes urogénitales plus sévères. Sauf cas anecdotiques (3 patientes) les femmes conductrices sont asymptomatiques.
Cohn, et al., 2009	Cohn, D.M., Pagon, R.A., Hudgins, L., Schwartz, C.E., Stevenson, R.E., Friez, M.J., 2009. Partial ATRX gene duplication causes ATR-X syndrome. Am. J. Med. Genet. A. 149A, 2317–2320. https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33006	Série de patients. Description clinique et génétique. Parmi 29 patients présentant un phénotype évocateur du syndrome ATRX, un seul présentait une duplication partielle du gène.
Jezela-Stanek, et al., 2009	Jezela-Stanek, A., Fisher, C., Szarras-Czapnik, M., Olczak-Kowalczyk, D., Gibbons, R.J., Słowikowska-Hilczer, J., Krajewska-Walasek, M., 2009. X-linked alpha thalassaemia/mental retardation syndrome: a case with gonadal dysgenesis, caused by a novel mutation in ATRX gene. Clin. Dysmorphol. 18, 168–171. https://doi.org/10.1097/MCD.0b013e32832a9ea5	Case-report. Description clinique d'un patient. Diagnostic différentiel du syndrome Smith-Lemli-Opitz devant l'atteinte urogénitale.
Thakur, et al., 2011	Thakur, S., Ishrie, M., Saxena, R., Danda, S., Linda, R., Viswabandya, A., Verma, I.C., 2011. ATR-X syndrome in two siblings with a novel mutation (c.6718C>T mutation in exon 31). Indian J. Med. Res. 134, 483–486.	Case-report. Description clinique de deux frères présentant un syndrome ATRX avec une nouvelle mutation dans l'exon 31.
Gibbons, et al., 2012	Gibbons, R.J., 2012. -Thalassemia, Mental Retardation, and Myelodysplastic Syndrome. Cold Spring Harb. Perspect. Med. 2, a011759–a011759. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a011759	Revue de la littérature. Description des syndromes ATRX et les diagnostics différentiels ATR-16 et ATMDS.

Moncini, et al., 2013	Moncini, S., Bedeschi, M.F., Castronovo, P., Crippa, M., Calvello, M., Garghentino, R.R., Scuvera, G., Finelli, P., Venturin, M., 2013. ATRX mutation in two adult brothers with non-specific moderate intellectual disability identified by exome sequencing. <i>Meta Gene</i> 1, 102–108. https://doi.org/10.1016/j.mgene.2013.09.004	Description clinique de deux frères présentant une DI modérée, des particularités morphologiques mineures, une microcéphalie et des extrémités courtes sans histoire familiale évocatrice. Les auteurs soulignent l'intérêt des études pangénomiques pour les formes atypiques.
Wada, et al., 2013	Wada, T., Ban, H., Matsufuji, M., Okamoto, N., Enomoto, K., Kurosawa, K., Aida, N., 2013. Neuroradiologic features in X-linked α -thalassemia/mental retardation syndrome. <i>AJNR Am. J. Neuroradiol.</i> 34, 2034–2038. https://doi.org/10.3174/ajnr.A3560	Série de patients. Description clinique et radiologique de 27 patients ayant réalisé une IRM cérébrale.
Ebishima et al. 2013	Ebishima, Y., Misaki, T., Owa, K., Okuno, T., Wada, T., Suehiro, Y., 2013. [A case of X-linked alpha-thalassemia/mental retardation (ATR-X) syndrome with repeated apnea attacks due to laryngomalacia]. <i>No Hattatsu Brain Dev.</i> 45, 44–48.	Case-report. Description d'un patient ayant présenté des apnées obstructives.
Lacoste, et al., 2014	Lacoste, C., Leheup, B., Agouti, I., Mowat, D., Giuliano, F., Badens, C., 2014. Mutations of codon 2085 in the helicase domain of ATRX are recurrent and cause ATRX syndrome. <i>Clin. Genet.</i> 86, 502–503. https://doi.org/10.1111/cge.12319	Série de cas : 6 patients de 4 familles différentes présentant un syndrome ATRX liés à des mutations touchant l'acide aminé 2085 du domaine hélicase, dont aucun ne présentait d'atteinte urogénitale ni d'atteinte neurodéveloppementale sévère.
Qiao, et al., 2014	Qiao, Y., Mondal, K., Trapani, V., Wen, J., Carpenter, G., Wildin, R., Price, E.M., Gibbons, R.J., Eichmeyer, J., Jiang, R., DuPont, B., Martell, S., Lewis, S.M.E., Robinson, W.P., O'Driscoll, M., Wolf, F.I., Zwick, M.E., Rajcan-Separovic, E., 2014. Variant ATRX syndrome with dysfunction of ATRX and MAGT1 genes. <i>Hum. Mutat.</i> 35, 58–62. https://doi.org/10.1002/humu.22465	Case-report : une famille présentant une duplication intronique de 0.8 kb du gène MAGT1 et une délétion d'une paire de base du dernier exon d'ATRX.

Shimbo, et al., 2014	Shimbo, H., Ninomiya, S., Kurosawa, K., Wada, T., 2014. A case report of two brothers with ATR-X syndrome due to low maternal frequency of somatic mosaicism for an intragenic deletion in the ATRX. J. Hum. Genet. 59, 408–410. https://doi.org/10.1038/jhg.2014.45	Case-report : deux frères présentant un syndrome ATRX associé à un mosaïsme maternel de bas grade.
Watanabe, et al., 2014	Watanabe, T., Arai, K., Takahashi, M., Ohno, M., Sato, K., Fuchimoto, Y., Wada, T., Ida, S., Kawahara, H., Kanamori, Y., 2014. Esophago-gastric motility and nutritional management in a child with ATR-X syndrome. Pediatr. Int. Off. J. Jpn. Pediatr. Soc. 56, e48-51. https://doi.org/10.1111/ped.12402	Case-report : description clinique d'un patient avec des accès de vomissements réfractaires liés à un volvulus et à un trouble de la motricité de l'œsophage.
Al-Nafie, et al., 2015	Al-Nafie, A.N., Borgio, J.F., AbdulAzeez, S., Al-Suliman, A.M., Qaw, F.S., Naserullah, Z.A., Al-Jarrash, S., Al-Madan, M.S., Al-Ali, R.A., AlKhalifah, M.A., Al-Muhanna, F., Steinberg, M.H., Al-Ali, A.K., 2015. Co-inheritance of novel ATRX gene mutation and globin (α & β) gene mutations in transfusion dependent beta-thalassemia patients. Blood Cells. Mol. Dis. 55, 27–29. https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2015.03.008	Case-report : 4 patientes présentant une bêta-thalassémie associée à une alpha-thalassémie. Mise en évidence d'un variant frameshift, d'un variant faux-sens, d'une petite indel et une mutation intronique, dans un contexte de déficience intellectuelle chez les frères des deux premières patientes, sans diagnostic posé de syndrome ATRX.
Basehore, et al., 2015	Basehore, M.J., Michaelson-Cohen, R., Levy-Lahad, E., Sismani, C., Bird, L.M., Friez, M.J., Walsh, T., Abidi, F., Holloway, L., Skinner, C., McGee, S., Alexandrou, A., Syrrou, M., Patsalis, P.C., Raymond, G., Wang, T., Schwartz, C.E., King, M.-C., Stevenson, R.E., 2015. Alpha-thalassemia intellectual disability: variable phenotypic expression among males with a recurrent nonsense mutation - c.109C>T (p.R37X). Clin. Genet. 87, 461–466. https://doi.org/10.1111/cge.12420	Série de cas : 19 patients de 5 familles différentes présentant un syndrome ATRX dû à la mutation c.109C>T (p.R37X), associé à un phénotype moins sévère, avec une croissance pré et postnatale variable, une morphologie faciale moins évocatrice, l'absence d'anomalies hématologiques et une déficience intellectuelle variant de légère à sévère. Le diagnostic a été porté par NGS.

Horesh, et al., 2015	Horesh, N., Pery, R., Amiel, I., Shwaartz, C., Speter, C., Guranda, L., Gutman, M., Hoffman, A., 2015. Volvulus and bowel obstruction in ATR-X syndrome-clinical report and review of literature: VOLVULUS AND BOWEL OBSTRUCTION IN ATR-X SYNDROME. Am. J. Med. Genet. A. 167, 2777–2779. https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37252	Case-report. Description clinique d'un patient de 19 ans présentant un volvulus évoluant vers une nécrose intestinale et choc septique.
Lee, et al., 2015	Lee, J.S., Lee, S., Lim, B.C., Kim, K.J., Hwang, Y.S., Choi, M., Chae, J.-H., 2015. Alpha-thalassemia X-linked intellectual disability syndrome identified by whole exome sequencing in two boys with white matter changes and developmental retardation. Gene 569, 318–322. https://doi.org/10.1016/j.gene.2015.04.075	Case-report : deux patients d'origine coréenne, présentant un syndrome ATRX génétique, avec un retard de développement psychomoteur et des anomalies de la substance blanche, sans atteinte hématologique et avec anomalies morphologiques discrètes.
Giorgio, et al., 2017	Giorgio, E., Brussino, A., Biamino, E., Belligni, E.F., Bruselles, A., Ciolfi, A., Caputo, V., Pizzi, S., Calcia, A., Di Gregorio, E., Cavalieri, S., Mancini, C., Pozzi, E., Ferrero, M., Riberi, E., Borelli, I., Amoroso, A., Ferrero, G.B., Tartaglia, M., Brusco, A., 2017. Exome sequencing in children of women with skewed X-inactivation identifies atypical cases and complex phenotypes. Eur. J. Paediatr. Neurol. EJPN Off. J. Eur. Paediatr. Neurol. Soc. 21, 475–484. https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2016.12.005	Série de cas. Diagnostic de deux cas de syndrome ATRX après exome chez des enfants dont les mères présentaient un biais d'inactivation du chromosome X. Un patient présentait une hypoplasie pontocérébelleuse, une microcéphalie et une déficience intellectuelle sévère; le deuxième patient présentait une microcéphalie, une petite taille, une dysmorphie faciale et une déficience intellectuelle.
Hamzeh, et al., 2017	Hamzeh, A.R., Nair, P., Mohamed, M., Saif, F., Tawfiq, N., Al-Ali, M.T., Bastaki, F., 2017. A novel missense mutation in ATRX uncovered in a Yemeni family leads to alpha-thalassemia/mental retardation syndrome without alpha-thalassemia. Ir. J. Med. Sci. 186, 333–337. https://doi.org/10.1007/s11845-016-1418-6	Case-report : deux frères présentant un variant faux-sens du gène ATRX originaires du Yémen.

Ji, et al., 2017	Ji, J., Quindipan, C., Parham, D., Shen, L., Ruble, D., Bootwalla, M., Maglinte, D.T., Gai, X., Saitta, S.C., Biegel, J.A., Mascarenhas, L., 2017. Inherited germline ATRX mutation in two brothers with ATR-X syndrome and osteosarcoma. Am. J. Med. Genet. A. 173, 1390–1395. https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38184	Case-report : deux frères présentant un syndrome ATRX, dont le diagnostic a été porté en exome en trio, associé à une microcéphalie, une déficience intellectuelle sévère, une anémie légère et une cryptorchidie. Diagnostic d'ostéosarcome chez les deux frères (à 17 ans et à 21 ans), fatales à 22 ans.
Smolle, et al., 2017	Smolle, M.A., Heitzer, E., Geigl, J.B., Al Kaissi, A., Liegl-Atzwanger, B., Seidel, M.G., Holzer, L.A., Leithner, A., 2017. A novel mutation in ATRX associated with intellectual disability, syndromic features, and osteosarcoma. Pediatr. Blood Cancer 64. https://doi.org/10.1002/pbc.26522	Case-report : patient de 22 ans présentant un syndrome ATRX avec un phénotype associant une déficience intellectuelle, une microcéphalie et un retard de croissance ainsi qu'un ostéosarcome.
Schenkel, et al., 2017	Schenkel LC, Kernohan KD, McBride A, Reina D, Hodge A, Ainsworth PJ, et al. Identification of epigenetic signature associated with alpha-thalassemia/mental retardation X-linked syndrome. Epigenetics Chromatin. 2017;10:10. doi:10.1186/s13072-017-0118-4 PubMed PMID: 28293299; PubMed Central PMCID: PMC5345252.	Etude de méthylation chez 18 patients présentant un syndrome ATRX. Identification d'une épisignature.
Masliah-Planchon, et al., 2018	Masliah-Planchon, J., Lévy, D., Héron, D., Giuliano, F., Badens, C., Fréneaux, P., Galmiche, L., Guinebretierre, J.-M., Cellier, C., Waterfall, J.J., Aït-Raïs, K., Pierron, G., Glorion, C., Desguerre, I., Soler, C., Deville, A., Delattre, O., Michon, J., Bourdeaut, F., 2018. Does ATRX germline variation predispose to osteosarcoma? Three additional cases of osteosarcoma in two ATR-X syndrome patients. Eur. J. Hum. Genet. 26, 1217–1221. https://doi.org/10.1038/s41431-018-0147-x	Case-report : deux patients présentant un syndrome ATRX et un ostéosarcome, récidivant pour l'un d'entre eux. Les mutations germinales d'ATRX pourraient prédisposer aux ostéosarcomes.
Giacomini, et al., 2019	Giacomini, T., Vari, M.S., Janis, S., Prato, G., Pisciotto, L., Rocchi, A., Michelucci, A., Di Rocco, M., Gandullia, P., Mattioli, G., Sacco, O., Morana, G., Mancardi, M.M., 2019.	Case-report : deux patients présentant un syndrome ATRX et une encéphalopathie épileptique ainsi que des mouvements anormaux myocloniques et dystoniques.

	Epileptic Encephalopathy, Myoclonus-Dystonia, and Premature Pubarche in Siblings with a Novel C-Terminal Truncating Mutation in ATRX Gene. <i>Neuropediatrics</i> 50, 327–331. https://doi.org/10.1055/s-0039-1692141	
Hettiarachchi, et al., 2019	Hettiarachchi, D., Pathirana, B.A.P.S., Kumarasiri, P.J., Dissanayake, V.H.W., 2019. Two Novel Variants in the ATRX Gene Associated with Variable Phenotypes. <i>Case Rep. Genet.</i> 2019, 1–5. https://doi.org/10.1155/2019/2687595	Case-report: deux patients de de familles différents présentant un syndrome ATRX avec déficience intellectuelle, sans phénotype typique.
Altiner, et al., 2020	Altiner, Ş., Raymond, L., 2020. A Novel ATRX Mutation Presenting with Intellectual Disability and Severe Kyphoscoliosis. <i>Fetal Pediatr. Pathol.</i> 39, 539–543. https://doi.org/10.1080/15513815.2019.1675833	Case-report : deux frères présentant une déficience intellectuelle, une dysmorphie faciale et des anomalies du squelette dont une cyphoscoliose sévère, sans atteinte hématologique.
Mirabello, et al., 2020	Mirabello, L., Zhu, B., Koster, R., Karlins, E., Dean, M., Yeager, M., Gianferante, M., Spector, L.G., Morton, L.M., Karyadi, D., Robison, L.L., Armstrong, G.T., Bhatia, S., Song, L., Pankratz, N., Pinheiro, M., Gastier-Foster, J.M., Gorlick, R., de Toledo, S.R.C., Petrilli, A.S., Patino-Garcia, A., Lecanda, F., Gutierrez-Jimeno, M., Serra, M., Hattinger, C., Picci, P., Scotlandi, K., Flanagan, A.M., Tirabosco, R., Amary, M.F., Kurucu, N., Ilhan, I.E., Ballinger, M.L., Thomas, D.M., Barkauskas, D.A., Mejia-Baltodano, G., Valverde, P., Hicks, B.D., Zhu, B., Wang, M., Hutchinson, A.A., Tucker, M., Sampson, J., Landi, M.T., Freedman, N.D., Gapstur, S., Carter, B., Hoover, R.N., Chanock, S.J., Savage, S.A., 2020. Frequency of Pathogenic Germline Variants in Cancer-Susceptibility Genes in Patients With Osteosarcoma. <i>JAMA Oncol.</i> 6, 724–734. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.0197	Séquençage d'exome chez patients présentant un ostéosarcome : un variant pathogène du gène ATRX est mis en évidence chez un patient de sexe masculin.

Aiba, et al., 2021	Aiba, K., Nakamura, Y., Sugimoto, M., Yatsuka, Y., Okazaki, Y., Murayama, K., Ohtake, A., Yokochi, K., Saitoh, S., 2021. A case of ATR-X syndrome with mitochondrial respiratory chain dysfunction. Eur. J. Med. Genet. 64, 104251. https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2021.104251	Case-report d'un patient de 4 ans atteint d'ATRX, présentant par ailleurs une atteinte mitochondriale avec un déficit du complexe I.
Arvio, et al., 2021	Arvio, M., Lähdetie, J., 2021. Natural history of alpha-thalassemia X-linked intellectual disability syndrome: A case report of a 45-year-old man. Am. J. Med. Genet. A. 185, 2164–2167. https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62213	Case-report : Histoire naturelle d'un patient atteint d'ATRX, suivi jusqu'à l'âge de 45 ans
León, et al., 2021	León, N.Y., Harley, V.R., 2021. ATR-X syndrome: genetics, clinical spectrum, and management. Hum. Genet. 140, 1625–1634. https://doi.org/10.1007/s00439-021-02361-5	Revue de la littérature : fréquence des atteintes cliniques et corrélation génotype-phénotype.
Nakamura, et al., 2021	Nakamura, Y., Hanasaki, M., Sano, T., Hayasaki, H., Iwase, Y., Saitoh, I., 2021. Oral Function and Feeding Management in a Child with Alpha Thalassemia X-Linked Intellectual Disability Syndrome. J. Dent. Child. Chic. Ill 88, 206–209.	Case-report. Description d'un patient et l'évolution de son oralité avec prise en charge.
Saenz, et al., 2021	Sáenz, S.S., Arias, B., Hosomichi, K., Romero, V.I., 2021. The limits of clinical findings in similar phenotypes, from Carpenter to ATRX syndrome using a whole exome sequencing approach: a case review. Hum. Genomics 15, 49. https://doi.org/10.1186/s40246-021-00348-x	Case-report. Deux frères présentant un phénotype du syndrome de Carpenter, avec un diagnostic de syndrome ATRX porté en exome.
Aiello, et al., 2022	Aiello, S., Mancardi, M.M., Romano, A., Santucci, M., Scaduto, M.C., Vari, M.S., Striano, P., Operto, F.F., Elia, M., Vitiello, G., Del Giudice, E., Terrone, G., 2022. Electroencephalographic findings in ATRX syndrome: A new case series and review of literature. Eur. J. Paediatr. Neurol. EJPN Off. J. Eur. Paediatr. Neurol. Soc. 40, 69–72. https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2022.08.002	Série de cas : description du phénotype épileptique et EEG chez 7 patients.

López-Garrido, et al., 2022	López-Garrido, M.-P., Carrascosa-Romero, M.-C., Montero-Hernández, M., Ruiz-Almansa, J., Sánchez-Sánchez, F., 2022. Brief Report: Evidence of Autism Spectrum Disorder Caused by a Mutation in ATRX Gene: A Case Report. J. Autism Dev. Disord. https://doi.org/10.1007/s10803-022-05588-x	Case-report : description d'un patient présentant un variant faux-sens avec un phénotype de trouble du spectre de l'autisme et une déficience intellectuelle, sans autre atteinte typique du syndrome.
Vaisfeld, et al., 2022	Vaisfeld, A., Taormina, S., Simonati, A., Neri, G., 2022. Phenotypic Spectrum and Molecular Findings in 17 ATR-X Syndrome Italian Patients: Some New Insights. Genes 13, 1792. https://doi.org/10.3390/genes13101792	Série de 17 patients d'origine italienne et revue de la littérature.
van Mierlo, et al., 2022	Mierlo, P. van, Braakman, H., Vandenbussche, N., Schelhaas, H.J., Pillen, S., 2022. Epilepsy and Sleep in the ATR-X Syndrome. Neuropediatrics 53, 109–114. https://doi.org/10.1055/s-0041-1740551	Etude d'une cohorte de 37 patients atteints. Description des mouvements anormaux, des troubles du sommeil et réinterprétations EEG. Chez 30% des patients pour lesquels un diagnostic clinique d'épilepsie est posé, le diagnostic n'est pas confirmé à l'EEG réalisé lors des mouvements anormaux. L'EEG est nécessaire pour poser le diagnostic d'épilepsie. 70% des patients pour lesquels des problèmes de sommeil ont été rapporté, auraient un temps de sommeil total normal. Les apnées du sommeil doivent être surveillées.
Banat, et al., 2024	Banat, G., Woermann, F.G., Abou Jamra, R., Bien, C.G., Brandt, C., 2024. Detection of ictal apnea refines the clinical spectrum of ATRX syndrome. Epilepsy Behav. Rep. 28, 100717. https://doi.org/10.1016/j.ebr.2024.100717	Case-report. Description d'un patient de 36 ans avec DI sévère et épilepsie présentant des apnées ictales et non ictales.

Marshall, et al., 2024	Marshall, A.E., Liang, Y., Couse, M., McConkey, H., Care4Rare Canada Consortium, Brudno, M., Bernier, F., Van Karnebeek, C., Dymont, D.A., Innes, M., Lamont, R., Parboosingh, J., Marshall, D., Marshall, C., Mendoza, R., Dowling, J., Hayeems, R., Knoppers, B., Lehman, A., Mostafavi, S., Sadikovic, B., Boycott, K.M., Dymont, D.A., Kernohan, K.D., 2024. Integrated omics analyses clarifies ATRX copy number variant of uncertain significance. J. Hum. Genet. 69, 101–105. https://doi.org/10.1038/s10038-023-01203-8	Case-report. Description d'un patient porteur d'une duplication intragénique de 43.6 kb dans le gène ATRX. Le séquençage d'ARN et l'étude de l'épissignature a été centrale dans la classification du variant.
Wang, et al., 2024	Wang, Y., Ma, Q., Chen, J., Li, Shaoxin, Zheng, F., Shi, L., Li, X., Li, Sinan, Tong, G., Li, H., 2024. Identification of a Novel Frameshift variant of the ATRX gene: a Case Report and Review of the genotype–phenotype relationship. BMC Pediatr. 24, 631. https://doi.org/10.1186/s12887-024-05088-0	Case-report. Description d'un patient de 3 ans et corrélation génotype-phénotype.
Comisi, et al., 2024.	Comisi FF, Soddu C, Corpino M, Marica M, Cacace R, Foiaadelli T, et al. Pyridostigmine as a therapeutic option for pediatric gastrointestinal dysmotilities in ATR-X syndrome. Case report and literature review. Front Pediatr. 2024;12:1460658. doi:10.3389/fped.2024.1460658	Case-report. Description d'un patient de 10 ans dont les troubles digestifs ont été traités par la pyridostigmine.
Ouragini, et al. 2025	Ouragini H, Bouatrous E, Kasdallah M, Nourira S, Dallali H, Rekaya S, et al. Hemoglobin Disorders Associated with Neurological Impairment: First Report of ATR-X Syndrome and Recessive Congenital Methemoglobinemia Type II in Tunisia. Int J Mol Sci. 16 mai 2025;26(10):4803. doi:10.3390/ijms26104803	Case-report. Description d'une fratrie de 2 patients présentant une anémie microcytaire.

Noordhuis-Zijderveld, et al., 2025	Noordhuis-Zijderveld A, Festen DAM, Kharl A, Van Gastel M, Hartman M, Bruggenwirth HT, et al. Clinical variability in individuals with ATR-X syndrome in the Netherlands. Eur J Med Genet. août 2025;76:105026. doi:10.1016/j.ejmg.2025.105026	Etude d'une cohorte de 22 patients. Degré variable de déficience intellectuelle ; alpha-thalassémie retrouvée chez seulement 30 % des patients ; anomalies génitales chez 70 %.
Patra et al., 2025	Patra S, Ghosh S, Saharia B. ATR-X Syndrome mimicking Down syndrome: A diagnostic challenge with psychiatric implications. Indian J Psychiatry. juin 2025;67(6):648-9. doi:10.4103/indianjpsychiatry.indianjpsychiatry_231_25	Case-report. Description d'un enfant d'un an dont la présentation initiale était proche d'un enfant avec une trisomie 21.
Aljaafreh et al., 2025	Aljaafreh S, Alhwayan A, Altawarh A, Altarawneh M, Alhazaimeh R, Abdalnabi A, et al. A Genetically Confirmed Case of ATR-X Syndrome Without Alpha-Thalassemia: First Case Reported From Jordan. Cureus. juill 2025;17(7):e88943. doi:10.7759/cureus.88943	Case-report. Description d'un enfant de 2 ans présentant une polykystose rénale évolutive.

Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Dr Delphine HERON, Médecin coordonnateur du Centre de Référence « Déficiences intellectuelles de causes rares »

Adresse : AP-HP Sorbonne Université, Hôpital Pitié Salpêtrière, Département de génétique, 47-83, boulevard de l'Hôpital 75651 Paris Cedex 13
Contact : Mme Anne FAUDET - anne.faudet@psl.aphp.fr – Tel : 01.42.16.13.87

Ce travail a été soutenu par la filière DéfiScience.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

- Dr Anna Gerasimenko, Service de génétique clinique, CRMR « Déficiences intellectuelles de causes rares », APHP.Sorbonne Université, site Pitié-Salpêtrière, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Paris
- Dr Delphine Héron, Service de génétique clinique, CRMR « Déficiences intellectuelles de causes rares », APHP.Sorbonne Université, site Pitié-Salpêtrière, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Paris
- Mme Marie-Pierre Luton, Service de génétique clinique, CRMR « Déficiences intellectuelles de causes rares », APHP.Sorbonne Université, site Pitié-Salpêtrière, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Paris

Relecteurs

- Dr Franck Bourdeaut, oncopédiatre
- Dr Diane Doummar, neuropédiatre
- Pr Béatrice Dubern, gastropédiatre
- Mme Hélène Frenkiel, représentante de l'association XTRAORDINAIRE
- Dr Pauline Lallemand, médecin physique et de rééducation
- Dr Pierre Mary, chirurgien orthopédiste
- Pr Christine Poitou, médecin nutritionniste
- Pr Annick Toutain, généticienne
- Dr Loïc Vasseur, hématologue
- Dr Muriel Houang, endocrinologue pédiatre

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.

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

Réunions par visio-conférences téléphoniques et par échanges de mails réguliers, cadrage et répartition des tâches, fusions des rédactions dans le comité de rédaction et dans le comité de relecture.

Annexe 2. Centres de référence

Centres de Référence des Déficiences Intellectuelles de causes rares (CRMR)

- CRMR Centre coordonnateur, APHP Pitié-Salpêtrière Paris
Dr Delphine Héron
- CRMR – APHP A. Trousseau, Paris
Dr Stéphanie Valence
- CRMR – APHP Necker, Paris
Dr Marlène Rio
- CRMR APHP Robert Debré, Paris
Dr Anna Maruani
- CRMR Jean Verdier, Paris
Pr Loïc de Pontual
- CRMR CHU de Bordeaux
Dr Marie Husson
- CRMR CHU de Dijon
Dr Julian Delanne
- CRMR CHU Lille
Pr Jamal Ghoumid
- CRMR Hospices Civils de Lyon
Pr Vincent des Portes
- CRMR CHU Nantes
Pr Sandra Mercier
- CRMR CHU de Rennes
Dr Laurent Pasquier
- CRMR CHU de Strasbourg
Dr Salima El Chehadeh

Centres de Compétence des Déficiences Intellectuelles de causes rares (CCMR)

- CCMR APHP Kremlin Bicêtre, Paris
Dr Hélène Maurey
- CCMR Institut Jérôme Lejeune, Paris
Dr Clotilde Mircher
- CCMR CHU de Besançon
Dr Elise Brischoux-Boucher
- CCMR CHU Montpellier
Pr Philippe Meyer
- CCMR CHU Nancy
Dr Laetitia Lambert
- CCMR CHU Nice
Dr Khaoula Zaafrane Khachanoui
- CCMR CHU de Pointe à Pitre
Dr Marilyn Lackmy Port Lis
- CCMR CHU de Reims
Pr Nathalie Bednarek
- CCMR CHU de Rouen
Dr Anne-Marie Guerrot
- CCMR CH de St Malo
Dr Jean-Marie Lepage
- CCMR CHU de Toulouse
Dr Caroline Karsenty

Annexe 3. Références bibliographiques

1. Gibbons, Brueton L, Buckle VJ, Burn J, Clayton-Smith J, Davison BCC, et al. Clinical and hematologic aspects of the X-linked α -thalassemia/mental retardation syndrome (ATR-X). *Am J Med Genet.* 30 janv 1995;55(3):288-99. doi:10.1002/ajmg.1320550309
2. Picketts DJ, Higgs DR, Bachoo S, Blake DJ, Quarrell OW, Gibbons RJ. ATRX encodes a novel member of the SNF2 family of proteins: mutations point to a common mechanism underlying the ATR-X syndrome. *Hum Mol Genet.* déc 1996;5(12):1899-907. doi:10.1093/hmg/5.12.1899 PubMed PMID: 8968741.
3. Villard L, Lacombe D, Fontés M. A Point Mutation in the XNP Gene, Associated with an ATR-X Phenotype without α -Thalassemia. *Eur J Hum Genet.* nov 1996;4(6):6. doi:10.1159/000472225
4. Gibbons RJ, Picketts DJ, Villard L, Higgs DR. Mutations in a putative global transcriptional regulator cause X-linked mental retardation with α -thalassemia (ATR-X syndrome). *Cell.* 24 mars 1995;80(6):837-45. doi:10.1016/0092-8674(95)90287-2
5. Martínez F, Tomás M, Millán JM, Fernández A, Palau F, Prieto F. Genetic localisation of mental retardation with spastic diplegia to the pericentromeric region of the X chromosome: X inactivation in female carriers. *J Med Genet.* avr 1998;35(4):284-7. doi:10.1136/jmg.35.4.284 PubMed PMID: 9598720; PubMed Central PMCID: PMC1051274.
6. Lossi AM, Millán JM, Villard L, Orellana C, Cardoso C, Prieto F, et al. Mutation of the XNP/ATR-X gene in a family with severe mental retardation, spastic paraplegia and skewed pattern of X inactivation: demonstration that the mutation is involved in the inactivation bias. *Am J Hum Genet.* août 1999;65(2):558-62. doi:10.1086/302499 PubMed PMID: 10417298; PubMed Central PMCID: PMC1377954.
7. Gibbons RJ, Higgs DR. Molecular-clinical spectrum of the ATR-X syndrome. *Am J Med Genet.* 2000;97(3):204-12. doi:10.1002/1096-8628(200023)97:3<204::AID-AJMG1038>3.0.CO;2-X
8. Guerrini R, Shanahan JL, Carrozzo R, Bonanni P, Higgs DR, Gibbons RJ. A nonsense mutation of the ATRX gene causing mild mental retardation and epilepsy. *Ann Neurol.* janv 2000;47(1):117-21. PubMed PMID: 10632111.
9. Badens, Martini N, Courrier S, DesPortes V, Touraine R, Levy N, et al. ATRX syndrome in a girl with a heterozygous mutation in the ATRX Zn finger domain and a totally skewed X-inactivation pattern. *Am J Med Genet A.* 15 oct 2006;140A(20):2212-5. doi:10.1002/ajmg.a.31400
10. Jezela-Stanek A, Fisher C, Szarras-Czapnik M, Olczak-Kowalczyk D, Gibbons RJ, Słowikowska-Hilczer J, et al. X-linked alpha thalassaemia/mental retardation syndrome: a case with gonadal dysgenesis, caused by a novel mutation in ATRX gene. *Clin Dysmorphol.* juill 2009;18(3):168-71. doi:10.1097/MCD.0b013e32832a9ea5 PubMed PMID: 19444090.

11. Thienpont B, de Ravel T, Van Esch H, Van Schoubroeck D, Moerman P, Vermeesch JR, et al. Partial duplications of the ATRX gene cause the ATR-X syndrome. *Eur J Hum Genet EJHG.* oct 2007;15(10):1094-7. doi:10.1038/sj.ejhg.5201878 PubMed PMID: 17579672.
12. Reardon W, Gibbons RJ, Winter RM, Baraitser M. Male pseudohermaphroditism in sibs with the alpha-thalassemia/mental retardation (ATR-X) syndrome. *Am J Med Genet.* 30 janv 1995;55(3):285-7. doi:10.1002/ajmg.1320550308 PubMed PMID: 7726224.
13. Noordhuis-Zijderveld A, Festen DAM, Khari A, Van Gastel M, Hartman M, Bruggenwirth HT, et al. Clinical variability in individuals with ATR-X syndrome in the Netherlands. *Eur J Med Genet.* août 2025;76:105026. doi:10.1016/j.ejmg.2025.105026
14. Gibbons RJ. Alpha-Thalassemia, Mental Retardation, and Myelodysplastic Syndrome. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 1 oct 2012;2(10):a011759-a011759. doi:10.1101/cshperspect.a011759
15. Wada T, Ban H, Matsufuji M, Okamoto N, Enomoto K, Kurosawa K, et al. Neuroradiologic features in X-linked α -thalassemia/mental retardation syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol.* oct 2013;34(10):2034-8. doi:10.3174/ajnr.A3560 PubMed PMID: 23681356; PubMed Central PMCID: PMC7965407.
16. Basehore MJ, Michaelson-Cohen R, Levy-Lahad E, Sismani C, Bird LM, Friez MJ, et al. Alpha-thalassemia intellectual disability: variable phenotypic expression among males with a recurrent nonsense mutation - c.109C>T (p.R37X). *Clin Genet.* mai 2015;87(5):461-6. doi:10.1111/cge.12420 PubMed PMID: 24805811.
17. Hamzeh AR, Nair P, Mohamed M, Saif F, Tawfiq N, Al-Ali MT, et al. A novel missense mutation in ATRX uncovered in a Yemeni family leads to alpha-thalassemia/mental retardation syndrome without alpha-thalassemia. *Ir J Med Sci.* mai 2017;186(2):333-7. doi:10.1007/s11845-016-1418-6 PubMed PMID: 26860117.
18. Moncini S, Bedeschi MF, Castronovo P, Crippa M, Calvello M, Garghentino RR, et al. ATRX mutation in two adult brothers with non-specific moderate intellectual disability identified by exome sequencing. *Meta Gene.* déc 2013;1:102-8. doi:10.1016/j.mgene.2013.09.004
19. Giacomini T, Vari MS, Janis S, Prato G, Pisciotta L, Rocchi A, et al. Epileptic Encephalopathy, Myoclonus-Dystonia, and Premature Pubarche in Siblings with a Novel C-Terminal Truncating Mutation in ATRX Gene. *Neuropediatrics.* oct 2019;50(5):327-31. doi:10.1055/s-0039-1692141 PubMed PMID: 31319423.
20. Aiello S, Mancardi MM, Romano A, Santucci M, Scaduto MC, Vari MS, et al. Electroencephalographic findings in ATRX syndrome: A new case series and review of literature. *Eur J Paediatr Neurol EJPN Off J Eur Paediatr Neurol Soc.* sept 2022;40:69-72. doi:10.1016/j.ejpn.2022.08.002 PubMed PMID: 36031702.
21. Badens C, Lacoste C, Philip N, Martini N, Courrier S, Giuliano F, et al. Mutations in PHD-like domain of the ATRX gene correlate with severe psychomotor impairment

and severe urogenital abnormalities in patients with ATRX syndrome. Clin Genet. 23 juin 2006;70(1):57-62. doi:10.1111/j.1399-0004.2006.00641.x

22. Gibbons R. Alpha thalassaemia-mental retardation, X linked. Orphanet J Rare Dis. déc 2006;1(1):15. doi:10.1186/1750-1172-1-15

23. Abidi FE, Cardoso C, Lossi AM, Lowry RB, Depetris D, Mattéi MG, et al. Mutation in the 5' alternatively spliced region of the XNP/ATR-X gene causes Chudley-Lowry syndrome. Eur J Hum Genet EJHG. févr 2005;13(2):176-83. doi:10.1038/sj.ejhg.5201303 PubMed PMID: 15508018.

24. León NY, Harley VR. ATR-X syndrome: genetics, clinical spectrum, and management. Hum Genet. déc 2021;140(12):1625-34. doi:10.1007/s00439-021-02361-5

25. Sáenz SS, Arias B, Hosomichi K, Romero VI. The limits of clinical findings in similar phenotypes, from Carpenter to ATRX syndrome using a whole exome sequencing approach: a case review. Hum Genomics. 4 août 2021;15(1):49. doi:10.1186/s40246-021-00348-x PubMed PMID: 34348791; PubMed Central PMCID: PMC8336023.

26. Cohn DM, Pagon RA, Hudgins L, Schwartz CE, Stevenson RE, Friez MJ. Partial ATRX gene duplication causes ATR-X syndrome. Am J Med Genet A. oct 2009;149A(10):2317-20. doi:10.1002/ajmg.a.33006

27. Al-Nafie AN, Borgio JF, AbdulAzeez S, Al-Suliman AM, Qaw FS, Naserullah ZA, et al. Co-inheritance of novel ATRX gene mutation and globin (α & β) gene mutations in transfusion dependent beta-thalassemia patients. Blood Cells Mol Dis. juin 2015;55(1):27-9. doi:10.1016/j.bcmd.2015.03.008 PubMed PMID: 25976463.

28. Wada T, Sugie H, Fukushima Y, Saitoh S. Non-skewed X-inactivation may cause mental retardation in a female carrier of X-linked α -thalassemia/mental retardation syndrome (ATR-X): X-inactivation study of nine female carriers of ATR-X. Am J Med Genet A. 15 sept 2005;138A(1):18-20. doi:10.1002/ajmg.a.30901

29. Lee JS, Lee S, Lim BC, Kim KJ, Hwang YS, Choi M, et al. Alpha-thalassemia X-linked intellectual disability syndrome identified by whole exome sequencing in two boys with white matter changes and developmental retardation. Gene. sept 2015;569(2):318-22. doi:10.1016/j.gene.2015.04.075

30. Vaisfeld A, Taormina S, Simonati A, Neri G. Phenotypic Spectrum and Molecular Findings in 17 ATR-X Syndrome Italian Patients: Some New Insights. Genes. 4 oct 2022;13(10):1792. doi:10.3390/genes13101792 PubMed PMID: 36292677; PubMed Central PMCID: PMC9601810.

31. Yntema HG, Poppelaars FA, Derksen E, Oudakker AR, van Roosmalen T, Jacobs A, et al. Expanding phenotype of XNP mutations: Mild to moderate mental retardation. Am J Med Genet. 1 juill 2002;110(3):243-7. doi:10.1002/ajmg.10446

32. Arvio M, Lähdetie J. Natural history of alpha-thalassemia X-linked intellectual disability syndrome: A case report of a 45-year-old man. Am J Med Genet A. juill 2021;185(7):2164-7. doi:10.1002/ajmg.a.62213 PubMed PMID: 33942960.

Centre de Référence des Déficiences Intellectuelles de causes rares

DéfiScience - Filière de santé maladies rares du neurodéveloppement

33. Martucciello G, Lombardi L, Savasta S, Gibbons RJ. Gastrointestinal phenotype of ATR-X syndrome. *Am J Med Genet A*. 1 juin 2006;140A(11):1172-6. doi:10.1002/ajmg.a.31248
34. Ion A, Telvi L, Chaussain JL, Galacteros F, Valayer J, Fellous M, et al. A novel mutation in the putative DNA helicase XH2 is responsible for male-to-female sex reversal associated with an atypical form of the ATR-X syndrome. *Am J Hum Genet*. juin 1996;58(6):1185-91. PubMed PMID: 8651295; PubMed Central PMCID: PMC1915046.
35. Mierlo P van, Braakman H, Vandenbussche N, Schelhaas HJ, Pillen S. Epilepsy and Sleep in the ATR-X Syndrome. *Neuropediatrics*. avr 2022;53(2):109-14. doi:10.1055/s-0041-1740551 PubMed PMID: 34933379.
36. Hettiarachchi D, Pathirana BAPS, Kumarasiri PJ, Dissanayake VHW. Two Novel Variants in the *ATRX* Gene Associated with Variable Phenotypes. *Case Rep Genet*. 6 nov 2019;2019:1-5. doi:10.1155/2019/2687595
37. Qiao Y, Mondal K, Trapani V, Wen J, Carpenter G, Wildin R, et al. Variant *ATRX* syndrome with dysfunction of *ATRX* and *MAGT1* genes. *Hum Mutat*. janv 2014;35(1):58-62. doi:10.1002/humu.22465 PubMed PMID: 24130152.
38. Aiba K, Nakamura Y, Sugimoto M, Yatsuka Y, Okazaki Y, Murayama K, et al. A case of ATR-X syndrome with mitochondrial respiratory chain dysfunction. *Eur J Med Genet*. août 2021;64(8):104251. doi:10.1016/j.ejmg.2021.104251 PubMed PMID: 34051360.
39. Leahy RT, Philip RK, Gibbons RJ, Fisher C, Suri M, Reardon W. Asplenia in ATR-X syndrome: A second report. *Am J Med Genet A*. 15 nov 2005;139A(1):37-9. doi:10.1002/ajmg.a.30990
40. Thakur S, Ishrie M, Saxena R, Danda S, Linda R, Viswabandya A, et al. ATR-X syndrome in two siblings with a novel mutation (c.6718C>T mutation in exon 31). *Indian J Med Res*. oct 2011;134:483-6. PubMed PMID: 22089611; PubMed Central PMCID: PMC3237247.
41. Giorgio E, Brussino A, Biamino E, Belligni EF, Bruselles A, Ciolfi A, et al. Exome sequencing in children of women with skewed X-inactivation identifies atypical cases and complex phenotypes. *Eur J Paediatr Neurol EJPN Off J Eur Paediatr Neurol Soc*. mai 2017;21(3):475-84. doi:10.1016/j.ejpn.2016.12.005 PubMed PMID: 28027854.
42. Ebishima Y, Misaki T, Owa K, Okuno T, Wada T, Suehiro Y. A case of X-linked alpha-thalassemia/mental retardation (ATR-X) syndrome with repeated apnea attacks due to laryngomalacia. *No Hattatsu Brain Dev*. janv 2013;45(1):44-8. PubMed PMID: 23593745.
43. Banat G, Woermann FG, Abou Jamra R, Bien CG, Brandt C. Detection of ictal apnea refines the clinical spectrum of *ATRX* syndrome. *Epilepsy Behav Rep*. 10 oct 2024;28:100717. doi:10.1016/j.ebr.2024.100717 PubMed PMID: 39493492; PubMed Central PMCID: PMC11530814.

44. López-Garrido MP, Carrascosa-Romero MC, Montero-Hernández M, Ruiz-Almansa J, Sánchez-Sánchez F. Brief Report: Evidence of Autism Spectrum Disorder Caused by a Mutation in ATRX Gene: A Case Report. *J Autism Dev Disord*. 20 mai 2022. doi:10.1007/s10803-022-05588-x PubMed PMID: 35593993.
45. McPherson EW, Clemens MM, Gibbons RJ, Higgs DR. X-linked alpha-thalassemia/mental retardation (ATR-X) syndrome: a new kindred with severe genital anomalies and mild hematologic expression. *Am J Med Genet*. 30 janv 1995;55(3):302-6. doi:10.1002/ajmg.1320550311 PubMed PMID: 7726227.
46. Wang Y, Ma Q, Chen J, Li S, Zheng F, Shi L, et al. Identification of a Novel Frameshift variant of the ATRX gene: a Case Report and Review of the genotype–phenotype relationship. *BMC Pediatr*. 3 oct 2024;24:631. doi:10.1186/s12887-024-05088-0 PubMed PMID: 39363269; PubMed Central PMCID: PMC11448441.
47. Aljaafreh S, Alhwayan A, Altawarh A, Altarawneh M, Alhazaimieh R, Abdalnabi A, et al. A Genetically Confirmed Case of ATR-X Syndrome Without Alpha-Thalassemia: First Case Reported From Jordan. *Cureus*. juill 2025;17(7):e88943. doi:10.7759/cureus.88943 PubMed PMID: 40896065; PubMed Central PMCID: PMC12394784.
48. Watanabe T, Arai K, Takahashi M, Ohno M, Sato K, Fuchimoto Y, et al. Esophago-gastric motility and nutritional management in a child with ATR-X syndrome. *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc*. août 2014;56(4):e48-51. doi:10.1111/ped.12402 PubMed PMID: 25252072.
49. Horesh N, Pery R, Amiel I, Shwaartz C, Speter C, Guranda L, et al. Volvulus and bowel obstruction in ATR-X syndrome-clinical report and review of literature. *Am J Med Genet A*. nov 2015;167(11):2777-9. doi:10.1002/ajmg.a.37252
50. Wilkie AO, Gibbons RJ, Higgs DR, Pembrey ME. X linked alpha thalassaemia/mental retardation: spectrum of clinical features in three related males. *J Med Genet*. nov 1991;28(11):738-41. doi:10.1136/jmg.28.11.738 PubMed PMID: 1770529; PubMed Central PMCID: PMC1017107.
51. Logie LJ, Gibbons RJ, Higgs DR, Brown JK, Porteous ME. Alpha-thalassaemia mental retardation (ATR-X): an atypical family. *Arch Dis Child*. mai 1994;70(5):439-40. doi:10.1136/adsc.70.5.439 PubMed PMID: 8017970; PubMed Central PMCID: PMC1029838.
52. Ouragini H, Bouatrous E, Kasdallah M, Nouria S, Dallali H, Rekaya S, et al. Hemoglobin Disorders Associated with Neurological Impairment: First Report of ATR-X Syndrome and Recessive Congenital Methemoglobinemia Type II in Tunisia. *Int J Mol Sci*. 16 mai 2025;26(10):4803. doi:10.3390/ijms26104803 PubMed PMID: 40429944; PubMed Central PMCID: PMC12112465.
53. Villard L, Toutain A, Lossi AM, Gecz J, Houdayer C, Moraine C, et al. Splicing mutation in the ATR-X gene can lead to a dysmorphic mental retardation phenotype without alpha-thalassemia. *Am J Hum Genet*. mars 1996;58(3):499-505. PubMed PMID: 8644709; PubMed Central PMCID: PMC1914575.

54. Gibbons RJ, Suthers GK, Wilkie AO, Buckle VJ, Higgs DR. X-linked alpha-thalassemia/mental retardation (ATR-X) syndrome: localization to Xq12-q21.31 by X inactivation and linkage analysis. *Am J Hum Genet.* nov 1992;51(5):1136-49. PubMed PMID: 1415255; PubMed Central PMCID: PMC1682840.
55. Lefort G, Taib J, Toutain A, Houdayer C, Moraine CI, Humeau C, et al. X-linked alpha-thalassemia/mental retardation (ATR-X) syndrome. Report of three male patients in a large French family. *Ann Genet.* 1993;36(4):200-5. PubMed PMID: 8166424.
56. Giuliano F, Badens C, Richelme C, Levy N, Lambert JC. [ATR-X syndrome: a new mutation in the XNP/ATRX gene near the helicase domain]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr.* sept 2005;12(9):1372-5. doi:10.1016/j.arcped.2005.03.053 PubMed PMID: 16125058.
57. Altiner Ş, Raymond L. A Novel ATRX Mutation Presenting with Intellectual Disability and Severe Kyphoscoliosis. *Fetal Pediatr Pathol.* déc 2020;39(6):539-43. doi:10.1080/15513815.2019.1675833 PubMed PMID: 31608750.
58. Ji J, Quindipan C, Parham D, Shen L, Ruble D, Bootwalla M, et al. Inherited germline ATRX mutation in two brothers with ATR-X syndrome and osteosarcoma. *Am J Med Genet A.* mai 2017;173(5):1390-5. doi:10.1002/ajmg.a.38184
59. Smolle MA, Heitzer E, Geigl JB, Al Kaissi A, Liegl-Atzwanger B, Seidel MG, et al. A novel mutation in ATRX associated with intellectual disability, syndromic features, and osteosarcoma. *Pediatr Blood Cancer.* oct 2017;64(10). doi:10.1002/pbc.26522 PubMed PMID: 28371197.
60. Masliah-Planchon J, Lévy D, Héron D, Giuliano F, Badens C, Fréneaux P, et al. Does ATRX germline variation predispose to osteosarcoma? Three additional cases of osteosarcoma in two ATR-X syndrome patients. *Eur J Hum Genet.* août 2018;26(8):1217-21. doi:10.1038/s41431-018-0147-x
61. Mirabello L, Zhu B, Koster R, Karlins E, Dean M, Yeager M, et al. Frequency of Pathogenic Germline Variants in Cancer-Susceptibility Genes in Patients With Osteosarcoma. *JAMA Oncol.* 1 mai 2020;6(5):724-34. doi:10.1001/jamaoncol.2020.0197 PubMed PMID: 32191290; PubMed Central PMCID: PMC7082769.
62. Villard L, Bonino MC, Abidi F, Ragusa A, Belougne J, Lossi AM, et al. Evaluation of a mutation screening strategy for sporadic cases of ATR-X syndrome. *J Med Genet.* mars 1999;36(3):183-6. PubMed PMID: 10204841; PubMed Central PMCID: PMC1734331.
63. Villard L, Fontes M. Alpha-thalassemia/mental retardation syndrome, X-Linked (ATR-X, MIM #301040, ATR-X/XNP/XH2 gene MIM #300032). *Eur J Hum Genet.* avr 2002;10(4):223-5. doi:10.1038/sj.ejhg.5200800
64. Borgione E, Sturnio M, Spalletta A, Angela Lo Giudice M, Castiglia L, Galesi O, et al. Mutational analysis of the ATRX gene by DGGE: a powerful diagnostic approach

for the ATRX syndrome. *Hum Mutat.* mai 2003;21(5):529-34. doi:10.1002/humu.10183 PubMed PMID: 12673795.

65. Argentaro A, Yang JC, Chapman L, Kowalczyk MS, Gibbons RJ, Higgs DR, et al. Structural consequences of disease-causing mutations in the ATRX-DNMT3-DNMT3L (ADD) domain of the chromatin-associated protein ATRX. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 17 juill 2007;104(29):11939-44. doi:10.1073/pnas.0704057104 PubMed PMID: 17609377; PubMed Central PMCID: PMC1924575.

66. Wada T, Sakakibara M, Fukushima Y, Saitoh S. A novel splicing mutation of the ATRX gene in ATR-X syndrome. *Brain Dev.* juin 2006;28(5):322-5. doi:10.1016/j.braindev.2005.09.005 PubMed PMID: 16376512.

67. Schenkel LC, Kernohan KD, McBride A, Reina D, Hodge A, Ainsworth PJ, et al. Identification of epigenetic signature associated with alpha-thalassemia/mental retardation X-linked syndrome. *Epigenetics Chromatin.* 2017;10:10. doi:10.1186/s13072-017-0118-4 PubMed PMID: 28293299; PubMed Central PMCID: PMC5345252.

68. Marshall AE, Liang Y, Couse M, McConkey H, Care4Rare Canada Consortium, Sadikovic B, et al. Integrated omics analyses clarifies ATRX copy number variant of uncertain significance. *J Hum Genet.* févr 2024;69(2):101-5. doi:10.1038/s10038-023-01203-8 PubMed PMID: 37904029.

69. Patra S, Ghosh S, Saharia B. ATR-X Syndrome mimicking Down syndrome: A diagnostic challenge with psychiatric implications. *Indian J Psychiatry.* juin 2025;67(6):648-9. doi:10.4103/indianjpsychiatry.indianjpsychiatry_231_25 PubMed PMID: 40656040; PubMed Central PMCID: PMC12250238.

70. Nakamura Y, Hanasaki M, Sano T, Hayasaki H, Iwase Y, Saitoh I. Oral Function and Feeding Management in a Child with Alpha Thalassemia X-Linked Intellectual Disability Syndrome. *J Dent Child Chic Ill.* 15 sept 2021;88(3):206-9. PubMed PMID: 34937632.

71. Comisi FF, Soddu C, Corpino M, Marica M, Cacace R, Foiadelli T, et al. Pyridostigmine as a therapeutic option for pediatric gastrointestinal dysmotilities in ATR-X syndrome. Case report and literature review. *Front Pediatr.* 2024;12:1460658. doi:10.3389/fped.2024.1460658 PubMed PMID: 39741769; PubMed Central PMCID: PMC11685138.

72. Bachoo S, Gibbons RJ. Germline and gonosomal mosaicism in the ATR-X syndrome. *Eur J Hum Genet.* déc 1999;7(8):933-6. doi:10.1038/sj.ejhg.5200387

73. Shimbo H, Ninomiya S, Kurosawa K, Wada T. A case report of two brothers with ATR-X syndrome due to low maternal frequency of somatic mosaicism for an intragenic deletion in the ATRX. *J Hum Genet.* juill 2014;59(7):408-10. doi:10.1038/jhg.2014.45

74. Gibbons RJ, Wada T, Fisher CA, Malik N, Mitson MJ, Steensma DP, et al. Mutations in the chromatin-associated protein ATRX. *Hum Mutat.* juin 2008;29(6):796-802. doi:10.1002/humu.20734 PubMed PMID: 18409179.

75. Lacoste C, Leheup B, Agouti I, Mowat D, Giuliano F, Badens C. Mutations of codon 2085 in the helicase domain of ATRX are recurrent and cause ATRX syndrome. Clin Genet. nov 2014;86(5):502-3. doi:10.1111/cge.12319 PubMed PMID: 24289169.