

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

Texte du PNDS

Centre de Référence « Déficiences Intellectuelles de causes rares »

Coordonnateur : Dr Delphine HERON

Filière DéfiScience

Juillet 2026

SOMMAIRE

LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	4
SYNTHÈSE À DESTINATION DU MÉDECIN TRAITANT.....	6
1. Définition.....	6
2. Diagnostic et prise en soin.....	6
3. Rythme du suivi	9
4. Informations et "contacts utiles"	9
TEXTE DU PNDS.....	10
1. Introduction.....	10
2. Objectifs du Protocole National de Diagnostic et de Soins.....	10
3. Diagnostic et évaluation initiale	11
1. Objectifs.....	11
2. Professionnels impliqués dans le diagnostic et le suivi.....	12
3. Présentation clinique.....	12
4. Confirmation diagnostique.....	19
5. Diagnostic différentiel.....	19
6. Évaluation initiale / Recherche de comorbidités / Évaluation du pronostic.....	21
4. Prise en soins thérapeutique et suivi.....	23
1. Objectifs.....	23
2. Professionnels impliqués et modalités de coordination.....	24
3. Trouble du neurodéveloppement.....	28
4. Troubles du comportement.....	30
5. Symptômes neurologiques	30
6. Manifestations gastro-entérologiques.....	31
7. Variations du développement génital et uropathies.....	32
8. Croissance.....	33
9. Hématologie.....	33
10. Orthopédie.....	33
11. Autres complications	34
12. Rythme et contenu des consultations	35
13. Éducation thérapeutique.....	36
14. Recours aux associations de patients.....	37
5. Génétique.....	37

ANNEXE 1. LISTE DES PARTICIPANTS.....	42
ANNEXE 2. CENTRES DE RÉFÉRENCE.....	44
ANNEXE 3. BILAN SOCIO-ADMINISTRATIF À L'ATTENTION DES PARENTS.....	46
ANNEXE 4. CARTES D'URGENCE.....	48
ANNEXE 5. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	50

Liste des abréviations

AAH : Allocation aux Adultes Handicapés

ADD : ATRX-DNMT3-DNMT3L

AEEH : 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

CRM : 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
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

Synthèse à destination du médecin traitant

1. Définition

Le syndrome Alpha-Thalassémie–déficience intellectuelle liée à l’X, ou ATR-X (anciennement appelé le syndrome Alpha-Thalassémie–Retard mental lié à l’X), est une affection génétique rare, liée à une perte de fonction du gène *ATRX*, situé sur le chromosome X. Il touche les patients de sexe masculin.

Le phénotype associe :

- Une hypotonie néonatale et un retard du développement psychomoteur évoluant vers une déficience intellectuelle (DI) modérée à profonde,
- Des anomalies génitales, telles qu’un hypospadias, une cryptorchidie, voire une variation du développement génital,
- Des particularités crânio-faciales,
- Un retard de croissance avec une petite taille,
- Une alpha-thalassémie, inconstante et le plus souvent asymptomatique.

Comme dans toute pathologie liée à l’X, les mères peuvent être transmettrices. Dans cette pathologie, les femmes conductrices ne présentent en général pas de symptômes.

2. Diagnostic et prise en soin

Le diagnostic est le plus souvent fait par un médecin généticien clinicien spécialisé dans les syndromes malformatifs, évoqué par l’examen clinique puis confirmé par un test génétique permettant l’identification d’un variant pathogène du gène *ATRX*.

La confirmation du diagnostic doit impérativement être suivie d’une consultation de conseil génétique dédiée, afin de préciser le risque de transmission pour le couple parental et les apparentés de la lignée maternelle, le cas échéant, et d’informer la famille des possibilités de diagnostic prénatal et pré-implantatoire.

La prise en charge des patients doit se faire dans un cadre multidisciplinaire dès l’établissement du diagnostic, quel que soit l’âge. Elle est coordonnée dans un Centre de Référence de Maladies Rares (CRMR) orienté sur la DI et/ ou les anomalies du développement, en lien avec :

- Le pédiatre ou le médecin généraliste et les différents médecins spécialistes (neuropédiatre ou neurologue, endocrinologue pédiatre, gastro-entérologue, chirurgien pédiatre...)
- Les professionnels paramédicaux assurant la prise en soin rééducative en fonction des besoins et de l’âge du patient (kinésithérapeute, psychomotricien, orthophoniste, ergothérapeute, orthoptiste, éducateur spécialisé, psychologue...)

- Des structures médico-sociales adaptées à l'âge (enfants et adultes) telles que les Centres d'Action Médico-Social Précoce (CAMSP), les Services d'Éducation Spéciale et de Soins à Domicile (SESSAD), les Instituts Médico-Éducatifs (IME), les Foyers d'Accueil Médicalisés (FAM), les Services d'Accompagnement Médico-Social pour Adultes Handicapés (SAMSAH)...

Le médecin généraliste joue un rôle essentiel dans (i) le dépistage et l'orientation vers un spécialiste, (ii) la mise en place des mesures médico-administratives (iii) la prise en charge initiale en rééducation, avant même le diagnostic étiologique et (iv) la coordination en lien avec le CRMR dédié.

1. Le dépistage et l'orientation vers un spécialiste devant des signes évocateurs

Les signes évocateurs sont initialement des signes peu spécifiques (une hypotonie souvent néonatale, un retard des acquisitions chez l'enfant, une DI...) habituellement associés à des particularités morphologiques du visage, souvent à une microcéphalie et parfois à des anomalies des organes génitaux externes.

Le premier rôle du médecin généraliste est alors de sensibiliser la famille aux consultations spécialisées vers lesquelles il oriente le patient (neuropédiatrie et/ ou génétique).

2. La mise en place des mesures médico-sociales

- Prise en charge à 100 %, exonération du ticket modérateur pour les dépenses de santé à demander auprès de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie (CPAM) dont dépend la personne.
- Dossier auprès de la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH).
- À chaque fois que nécessaire, le médecin généraliste assure les certificats médicaux nécessaires pour la constitution et le renouvellement du dossier MDPH, pour les demandes d'Allocation Journalière de Présence Parentale (AJPP), d'Allocation d'Éducation de l'Enfant Handicapé (AEEH), d'Allocation Adulte Handicapé (AAH), ou de prestation de compensation du handicap (PCH) selon chaque contexte. Les différentes mesures administratives sont détaillées en annexe.

3. Initier la mise en place d'une prise en charge symptomatique en rééducation

Elle doit être réalisée sans attendre le diagnostic étiologique : kinésithérapie, psychomotricité, orthophonie, ergothérapie... en fonction de l'âge et des symptômes, et/ ou adresser le patient vers une structure de prise en soin de proximité (CAMSP, CMP, CMPP...)

4. Coordination en lien avec le CRMR dédié une fois le diagnostic confirmé.

Dans un 2nd temps, lorsque le diagnostic est fait, le médecin généraliste veille au suivi régulier dans un CRMR dédié par une équipe multidisciplinaire connaissant les spécificités de la pathologie.

En coordination conjointe avec le CRMR dédié :

- Veiller à ce que le suivi du patient soit réalisé
- Assurer la surveillance des troubles évolutifs en coordination avec les équipes référentes.
- Soutenir et accompagner la famille et les aidants.
- Prévenir des complications liées à la pathologie.

Les principaux points d'attention sont les suivants :

- Le retard de développement

Il est le point d'appel clinique le plus fréquent et doit orienter vers un suivi en neuropédiatrie, s'il n'est pas déjà en place. Il motive un soutien précoce rééducatif notamment orthophonique, psychomoteur et parfois kinésithérapie. Parfois, une aide à la communication non verbale accélère la mise en place d'une communication efficace avec l'enfant. Un bilan sensoriel précoce (ophtalmologique et ORL) est nécessaire au vu de l'atteinte auditive parfois associée, pouvant freiner le langage verbal.

- Les anomalies de l'appareil dentaire sont à rechercher et à surveiller
- L'état nutritionnel

Un trouble de la succion-déglutition est fréquent en période néonatale et une surveillance particulière de la prise de poids est nécessaire. Un complément par nutrition entérale est parfois nécessaire.

- L'état broncho-pulmonaire : traitement rapide et efficace de toute infection.
- La constipation

Elle est favorisée par l'hypotonie, une limitation de l'activité physique et des apports hydriques ou alimentaires insuffisants. Elle doit être traitée précocement en complément des mesures hygiéno-diététiques. Le respect de mesures simples avec apports hydriques suffisants, un régime suffisamment riche en fibres, une mobilisation et une verticalisation régulières, des massages abdominaux, sont souvent suffisants. Un avis spécialisé doit être sollicité afin de rechercher une complication digestive en cas de symptômes réfractaires inhabituels (distension, vomissements), plus fréquents chez ces patients.

- La fragilité osseuse et les troubles de la statique vertébrale doivent être recherchés systématiquement et pris en charge.

5. Le suivi médical général du patient

Il importe d'assurer le suivi habituellement recommandé en population générale, en termes de vaccinations, prévention et dépistages.

3. Rythme du suivi

En fonction des symptômes présentés par le patient, le rythme du suivi dans chaque spécialité est variable, à l'appréciation du médecin spécialiste. Les consultations pluridisciplinaires sont recommandées. Les bilans hospitaliers doivent favoriser le regroupement des rendez-vous programmés. En urgence, un accueil spécifique doit être organisé, avec une fiche « patient remarquable », ou une carte d'urgence maladie rare lorsqu'elle existe.

La prise en soins globale du patient permettant de coordonner les soins devra comporter une consultation dans un Centre de Référence ou de compétence à un rythme biannuel dans les 2 à 3 premières années de vie, annuel dans l'enfance et l'adolescence, puis tous les 2 à 3 ans à l'âge adulte.

Ce PNDS a pour objectif de permettre à l'ensemble des professionnels impliqués dans cette prise en soins et dans le suivi d'un patient atteint du syndrome ATR-X de mieux connaître les besoins spécifiques de cette pathologie.

4. Informations et "contacts utiles"

Pour se procurer des informations complémentaires, il est possible de consulter :

- Orphanet : <http://www.orpha.net>
- Filière de santé DéfiScience : www.defiscience.fr
- Filière AnDDI-Rares : <http://anddi-rares.org>
- Fédération Française d'Associations de Représentation et de Défense des Intérêts des Personnes Handicapées Mentales et de leurs Familles UNAPEI <http://www.unapei.org>
- Alliance Maladies Rares : 96, rue Didot 75014, Tél : 01.56.53.53.40, site internet : <https://www.alliance-maladies-rares.org>
- Maladies Rares Info service, – Plateforme d'appel et d'informations des maladies rares, Tél : 01 56 53 81 36, Site Internet : <http://www.maladiesraresinfo.org>

Texte du PNDS

1. Introduction

Le syndrome Alpha-Thalassémie–déficience intellectuelle liée à l’X, ou ATR-X (anciennement appelé le syndrome Alpha-Thalassémie –Retard mental lié à l’X), est une affection génétique rare liée à une perte de fonction du gène *ATRX* (1–3), sur le chromosome X chez des patients de sexe masculin.

Il se caractérise par (4–10)

- Une hypotonie et un retard de développement psychomoteur initial, évoluant vers une déficience intellectuelle (DI), modérée à profonde.
- Des anomalies génitales, telles qu’un hypospadias, une cryptorchidie, voire une variation du développement génital (11–13).
- Une microcéphalie, souvent congénitale.
- Des caractéristiques morphologiques faciales associant un télécanthus et/ ou un hypertélorisme, un nez court et de forme triangulaire, une lèvre supérieure en forme de « chapeau de gendarme » et une lèvre inférieure épaisse ou éversée. Les traits du visage deviennent plus épais avec le temps.
- Une alpha-thalassémie, inconstante (9,13–17) et en général asymptomatique.

Le diagnostic est évoqué par l’examen clinique d’un médecin expert (généticien clinicien le plus souvent). La confirmation du diagnostic se fait par l’analyse du gène *ATRX* mettant en évidence un variant pathogène ou probablement pathogène.

Cette affection est habituellement diagnostiquée dans l’enfance, lorsqu’il existe un tableau caractéristique avec en particulier les anomalies génitales et/ ou la morphologie faciale évocatrice. Les formes moins syndromiques peuvent cependant être diagnostiquées plus tardivement.

La prévalence serait comprise entre 1/50 000 et 1/100 000 (18–20), quelle que soit l’origine géographique, mais elle est probablement sous-estimée du fait de phénotypes moins spécifiques.

2. Objectifs du Protocole National de Diagnostic et de Soins

L’objectif de ce Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) est d’explicitier aux professionnels concernés la prise en soin diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d’un patient atteint.

Il a pour but d’optimiser et d’harmoniser la prise en soin et le suivi de cette maladie rare sur l’ensemble du territoire. Il permet également d’identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l’Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en soin des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'Assurance Maladie), en concertation avec les médecins spécialistes, notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste et pour la rédaction du certificat médical à joindre au dossier MDPH (Maison Départementale des Personnes Handicapées).

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en soin possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis – à – vis de son patient. Le protocole décrit la prise en soin de référence d'un patient atteint. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr).

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet de la filière DéfiScience : www.defiscience.fr/.

3. Diagnostic et évaluation initiale

Le diagnostic de syndrome ATR-X est basé sur l'association d'un phénotype clinique et le résultat de l'étude génétique.

Les enjeux principaux du diagnostic sont

- La prise en charge médicale et éducative du patient
- La prévention des complications (en particulier neurologiques et orthopédiques).
- Le conseil génétique pour les parents et la famille (branche maternelle)

1. Objectifs

- Évoquer le plus précocement possible le syndrome à partir des signes cliniques.
- Confirmer le diagnostic par l'étude du gène *ATRX*
- Assurer un bilan initial, identifier les comorbidités (neurologiques, orthopédiques, génitales...) et apprécier la sévérité.
- Délivrer une information sur la pathologie, l'évolution attendue, les complications possibles, la prise en charge.
- Informer les parents/tuteurs sur la nécessité d'une prise en soin multidisciplinaire et d'un suivi régulier.

- Préciser et mettre en place la prise en soin médicale, paramédicale, éducative et sociale.
- Informer sur les prestations et les aides possibles, remplir le dossier MDPH (si non fait préalablement) et faire les demandes ad hoc (exonération du ticket modérateur, ...).
- Assurer le conseil génétique, préciser la possibilité d'un diagnostic prénatal (ou préimplantatoire) le cas échéant.
- Informer sur l'existence d'associations de patients
- Informer sur les recherches en cours et sur les éventuels essais thérapeutiques le cas échéant

2. Professionnels impliqués dans le diagnostic et le suivi

La prise en soins repose le plus souvent sur une coopération pluridisciplinaire dont la coordination se fait dans un Centre de Référence Maladies Rares (CRMR), en lien avec le pédiatre référent et le médecin généraliste, selon l'âge du patient.

L'évaluation initiale est le plus souvent coordonnée par un généticien clinicien d'un Centre de Référence de la filière DéfiScience ou AnDDI-Rares en relation avec le pédiatre ou le médecin traitant. Le médecin coordinateur aiguillera ensuite vers les diverses spécialités complémentaires requises dans chaque cas, en fonction des signes d'appel et des mesures préventives à adopter.

Les professionnels médicaux impliqués sont résumés dans le Tableau 1 (p.22).

En fonction des besoins de soutien identifiés, différents professionnels paramédicaux devront être sollicités afin de soutenir au mieux les apprentissages et l'autonomie : kinésithérapeute, psychomotricien, orthophoniste, psychologue, ergothérapeute, orthoptiste, infirmier.... Enfin, la prise en charge médico-sociale et éducative implique d'autres professionnels (éducateur spécialisé, assistant social...) et structures (Tableau 2, p. 26).

3. Présentation clinique

3.1. Circonstances de diagnostic

Le diagnostic de syndrome ATR-X est évoqué chez un garçon présentant l'association d'une hypotonie et/ ou des troubles de l'oralité souvent dès la période néonatale, un retard psychomoteur chez le jeune enfant ou une DI chez le plus grand et des particularités morphologiques évocatrices (1,8,21,22), associées ou non à des anomalies uro-génitales, qui sont un bon signe d'appel dans ce contexte. Néanmoins, le seul signe clinique constant semble être la DI (22–25).

A l'âge adulte, les photographies de la petite enfance peuvent être une aide au diagnostic car la morphologie faciale est moins évocatrice avec l'âge (26).

Un diagnostic de thalassémie mineure peut être fait de façon fortuite et être une porte d'entrée dans le diagnostic, surtout si l'histoire familiale est évocatrice (27). La détection de l'hémoglobine H lors du dépistage néonatal pourrait également être une porte d'entrée diagnostique dans les pays réalisant un dépistage néonatal large des hémoglobinopathies.

Il n'y a pas de présentation fœtale spécifique mais le diagnostic peut être porté en période anténatale sur un examen pangénomique (séquençage d'exome) sur des signes d'appel tels que des anomalies génitales ou plus rarement cérébrales.

Dans la mesure où il s'agit d'une affection liée au chromosome X, l'interrogatoire familial à la recherche d'une DI chez des garçons dans la lignée maternelle, est essentiel. Néanmoins, l'absence d'antécédent familial n'exclut pas le diagnostic.

Dans ce syndrome, les femmes porteuses de l'anomalie n'ont habituellement pas de symptômes. Seules deux femmes conductrices ont été décrites avec une DI (9,28).

3.2. Retard de développement et trouble du développement intellectuel

Les patients présentent un retard de développement global, souvent diagnostiqué précocement. La majorité acquiert une station assise, avec un âge médian de 2 ans, puis une marche autonome en moyenne à l'âge de 3 ans (13,26,29). Plus rarement, la marche autonome n'est pas acquise, ou nécessite de l'aide (13,22). Le langage expressif est souvent limité à quelques mots, ou à une communication gestuelle (8,13,16) ; néanmoins, certains patients peuvent communiquer par phrases (13).

La DI est constante, sévère à profonde dans 80 à 90 % des cas (13,22,24,30). Des atteintes plus modérées, voire légères, ont également été rapportées (8,13,16,18,31).

Il ne semble pas exister de dégradation intellectuelle avec le temps (31,32).

3.3. Manifestations neurologiques

1. Hypotonie

L'hypotonie est présente dès la période néonatale dans la grande majorité des cas (9,24,30). En période anténatale, elle peut se manifester par une diminution des mouvements actifs fœtaux, observée chez un tiers des patients (30). Elle entraîne des troubles de déglutition et contribue au retard de développement. Elle jouerait un rôle dans la morphologie faciale (31) et dans les manifestations gastro-intestinales (33).

2. Spasticité

Une hypertonie ou des signes pyramidaux (34), pouvant aller jusqu'à une spasticité ou une paraplégie spastique, ont été rapportés (5–7).

3. Epilepsie

L'épilepsie concerne environ un tiers à la moitié des patients (1,13,19,20,30), mais n'est pas spécifique. Les crises sont de différents types (tonico-clonique, absences, myocloniques...) parfois en contexte d'hyperthermie (18), pouvant débuter dans la première année de vie (18,35) voire dans les dix premières années de vie. De manière générale, elles sont sensibles au traitement antiépileptique (20), et la plupart des patients ont une épilepsie stable avec une monothérapie (35) mais le pourcentage précis de patients présentant une épilepsie pharmaco-résistante n'est pas connu.

Par ailleurs, certains patients présentent des épisodes de dystonie myoclonique, aggravés par la douleur ou la tristesse (19), qui peuvent être interprétés à tort comme des crises d'épilepsie, ce que relèvent certains auteurs (35).

Enfin, quelques patients ont été rapportés avec des phénotypes plus sévères à type d'encéphalopathie épileptique avec des crises polymorphes et toniques (19) ou des spasmes chez des enfants plus jeunes voire un syndrome de West (15).

4. Microcéphalie

Entre 40 et 80 % des patients sont rapportés avec une microcéphalie, généralement peu sévère (15,17,18,20,24,26,30,36), souvent congénitale. Pour les patients qui ne sont pas microcéphales, le périmètre crânien est souvent dans les valeurs normales basses.

5. Imagerie cérébrale

L'IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) cérébrale peut être normale (11,37,19). Plusieurs anomalies aspécifiques sont décrites dont l'association est en faveur du diagnostic (15,17,29,38), en particulier des anomalies de la substance blanche chez environ 40 % des patients (15), cortico-sous-corticales et profondes et autour des cornes postérieures des ventricules latéraux (15,20,29,39,40) et un retard de myélinisation parfois majeur (15).

Des anomalies plus rares ont également été décrites telles qu'une hypoplasie cérébelleuse (15) voire ponto-cérébelleuse, et un corps calleux fin ou absent (11,15,20,40,41).

6. Troubles du sommeil

Les troubles du sommeil sont présents chez 60 à 70 % des patients, notamment des difficultés d'endormissement et des réveils précoces (9,13,35). Un trouble de la sécrétion de mélatonine a été objectivé chez un patient (13). Des apnées du sommeil sont également rapportées ; elles peuvent être obstructives, centrales, ou mixtes (30,42). Des apnées ictales ont également été rapportées (43). Une amélioration des

troubles du sommeil avec l'âge est décrite, pouvant aller jusqu'à une disparition complète (13).

7. Troubles du comportement

Les troubles du comportement sont très fréquents (80 à 90 %) et peuvent comprendre une auto- ou une hétéro-agressivité, une hyperactivité, des comportements autistiques, ou des tics moteurs (18,22,31,36,44). Une douleur ou un inconfort notamment gastro-intestinal doit être systématiquement recherché devant l'apparition ou l'aggravation de ces manifestations (13,22). Une amélioration des troubles du comportement avec l'âge est rapportée chez près de la moitié des patients (13).

3.4. Variations du développement génital et uropathies

1. Variations du développement génital

Environ 70 % des patients présentent des anomalies génitales (13,22,24,30). Celles-ci seraient liées à une production inadéquate de testostérone. Il peut s'agir d'un hypospadias de degré variable, de cryptorchidie, de micropénis, ou d'une variation sévère du développement génital, pouvant aller jusqu'à un phénotype féminin des organes génitaux externes (12,30,34,45,46).

2. Uropathies

Des anomalies rénales ou urinaires ont été décrites, notamment un reflux vésico-urétéral, une hydronéphrose, une hypoplasie ou une agénésie rénale, et des kystes rénaux. Certaines peuvent être évolutives ou se compliquer d'infections répétées, et, exceptionnellement, d'insuffisance rénale (1,22,29,30,47).

3.5. Difficultés d'alimentation et troubles digestifs

La majorité des patients présentent des manifestations gastro-intestinales, qui contribuent de manière significative à la morbi-mortalité. Les fausses routes sont une cause fréquente de décès prématuré (13,24). Chez plus de la moitié des patients, on observe une amélioration des troubles digestifs à un âge moyen de 7 ans (13).

1. Trouble de l'oralité

Les patients peuvent présenter un trouble de l'oralité précoce dans le cadre de l'hypotonie et un trouble de la coordination succion-déglutition (13,46). Ainsi, 9 % des patients nécessitent une nutrition entérale au long cours (48).

Un bavage est décrit chez un tiers des patients (33,48) et une salivation excessive chez près de 90 % des patients (1).

2. Reflux gastro-œsophagien

Environ trois quarts des patients présentent un reflux gastro-œsophagien (30,33,48), qui peut être une complication de l'hypotonie, lié à une position anormale de l'estomac ou à un trouble de la motilité œsophago-gastrique (33,48). Il nécessite des traitements chirurgicaux (fundoplicature de Nissen) dans 10 % des cas (19,33). Il peut se manifester par des vomissements, parfois associés à des saignements (33) liés à une œsophagite (30), ou par des fausses routes, pouvant être fatales (22,33).

3. Constipation

La constipation est très fréquente, d'origine multifactorielle (hypotonie, immobilisation, défaut d'apport hydrique), rapportée chez environ trois quarts des patients (13). Un tiers des patients seraient également atteints d'un dysfonctionnement primitif gastro-intestinal, pouvant résulter d'une hypoganglionose du côlon (maladie de Hirschsprung) (30,33), dans une forme courte, ou d'un dolichocolon (13). Cette constipation est un facteur majeur de morbi-mortalité et peut se compliquer de prolapsus rectaux (22). Plusieurs patients ont été rapportés avec une pseudo-occlusion intestinale chronique (POIC) (12,33) voire un pseudo-volvulus ou un volvulus (30,33,48,49).

4. Autres

Une hernie inguinale a également été rapportée (25,30,50,51).

3.6. Retard de croissance staturo-pondérale

Environ 60 à 70 % des patients présentent un retard de croissance staturo-pondéral (9,12,22,30), souvent dès la naissance. Une croissance (taille et/ ou poids) supérieure à la moyenne est exceptionnelle.

3.7. Alpha-thalassémie

Environ un tiers des patients présentent des signes biologiques d'alpha-thalassémie (13), avec une anémie hypochrome microcytaire. L'anémie est habituellement peu symptomatique, mais a été rapportée plus marquée chez certains patients (52). Sa présence semble indépendante du degré d'atteinte cognitive (53).

La diminution de la production des chaînes alpha induit un excès de chaînes bêta pouvant s'assembler en tétramères appelés Hémoglobine H (HbH). Cette forme instable précipite sous la forme d'inclusions érythrocytaires appelées corps de Heinz qui sont mises en évidence par la coloration au bleu de crésyl. Les corps de Heinz sont présents de manière inconstante, et dans un pourcentage variable d'érythrocytes (1,51). Leur identification était autrefois très utile pour le diagnostic, mais la technique est de moins en moins accessible. Cependant ils pourraient encore constituer un

biomarqueur d'intérêt, en particulier lors d'un diagnostic génétique sans phénotype évocateur (DI isolée). Ils peuvent également être présents chez les femmes conductrices (50,54).

Par ailleurs, une asplénie a également été rapportée (39).

3.8. Particularités morphologiques

1. Particularités crânio-faciales

Celles-ci sont fréquentes mais inconstantes (36). Elles peuvent permettre d'évoquer le diagnostic (55,56).

Elles sont plus évocatrices dans l'enfance (26) et comprennent

- Une microcéphalie ou un périmètre crânien dans les limites basses
- Un télécanthus et/ ou un hypertélorisme,
- Un nez court et triangulaire,
- Une lèvre supérieure en « forme de chapeau de gendarme »,
- Une lèvre inférieure épaisse ou éversée,
- Des pavillons de l'oreille de forme irrégulière,
- Un diastème,
- Une proéminence de la langue
- Des traits épais, en particulier après les premières années de vie (1).

2. Anomalies des extrémités

Elles comprennent, de manière inconstante, une brachydactylie, une clinodactylie (11,45), des doigts effilés (57), des hallux courts, larges et bas implantés (18).

3.9. Anomalies orthopédiques

1. Rachis

Environ 40 à 50 % des patients présentent un trouble de la statique vertébrale (13), le plus souvent une cyphoscoliose, parfois sévère (31,55,56), une scoliose (12,17,30,31,36,39,41) ou une cyphose isolée (13). Ces anomalies pourraient être favorisées par l'hypotonie (1).

2. Fragilité osseuse

Une fragilité osseuse, pouvant se compliquer de fractures, est rapportée et probablement sous-diagnostiquée. Elle est vraisemblablement multifactorielle,

notamment en lien avec la réduction de la mobilité et l'utilisation prolongée de certains traitements antiépileptiques (13,30).

3. Autres

Les autres anomalies, plus rares, sont en général sans retentissement fonctionnel.

- Des anomalies des grosses articulations : genou valgum (18), malrotation des hanches (32)
- Des déformations des pieds chez un tiers des patients (22,30), en varus, valgus ou des pieds plats (17,25,30,32).
- Des anomalies des extrémités à type de clinodactylie, camptodactylie, brachydactylie et chevauchement des doigts chez environ deux tiers des patients (30).

3.10. Autres anomalies associées

D'autres anomalies ont été rapportées, dont la prévalence est difficile à préciser :

- Ophtalmologiques : colobome, atrophie optique ou dysplasie du nerf optique, albinisme oculaire, cataracte, myopie sévère, astigmatisme, strabisme, persistance du vitré primitif (1,24,30,34,46),
- ORL : fente palatine (18,29), perte auditive (11,31),
- Cardiaque : anomalies septales dont communication interauriculaire (CIA), une cardiomyopathie, hétérotaxie, tétralogie de Fallot, dilatation et sténoses de l'aorte, et des malformations cardiaques complexes (13,24,30,46). Chez des sujets âgés (>64 ans), sont rapportés une insuffisance mitrale et tricuspide infraclinique, et une cardiopathie ischémique.
- Des anomalies dentaires avec dentition précoce, une agénésie dentaire, des dents surnuméraires, une persistance des dents de lait (13,25).

3.11. Prédisposition tumorale

Six patients ont été rapportés avec un ostéosarcome (24,58–61), dont deux patients avant l'âge de 10 ans. Deux de ces patients présentant la même variation pathogène non-sens (c.7156C>T, p.(Arg2386*), NM_000489.3) avaient une atteinte tumorale multiple (58,60). Ces données suggèrent une prédisposition particulière aux ostéosarcomes chez les patients avec une mutation germinale du gène *ATRX*, particulièrement les variations du domaine C-terminal (24). Les données restent toutefois trop limitées pour définir précisément le niveau de risque ou proposer un dépistage systématique.

D'autres cancers ont également été décrits (œsophage (31)) sans qu'une prédisposition particulière ne soit évoquée pour ceux-ci.

3.12. Vieillesse

Peu de descriptions de patients adultes existent à ce jour. Le patient le plus âgé rapporté dans la littérature à ce jour est un patient de 69 ans (13). Chez les patients âgés ont été décrits un ralentissement de la marche et une neuropathie chez un patient (13). Il n'y a pas de notion de régression développementale, de démence ou de trouble psychiatrique acquis. Les patients adultes sont à risque de présenter une ostéoporose, pouvant être fracturaire (13,30).

4. Confirmation diagnostique

Le diagnostic du syndrome ATR-X est confirmé par l'identification d'un variant pathogène hémizygote du gène *ATRX*. Il peut s'agir d'un test génétique ciblé ou de l'étude d'un panel de gènes de DI devant une clinique évocatrice, ou d'un examen pangénomique (exome ou génome).

Les variants identifiés sont le plus souvent des variants faux-sens, dont 90 % sont situés dans les régions codant les domaines doigt de zinc et hélicase (62–64,9,65). D'autres variants causaux sont des variants d'épissage, des duplications partielles et des variants tronquants (2,11,26,34,66).

En cas de variant de signification incertaine (classe 3), une analyse de la signature épigénétique dans les leucocytes (67,68) est un outil pouvant être contributif pour confirmer le diagnostic.

Dans la très grande majorité des cas, il s'agit d'un variant transmis par la mère, asymptomatique, qui présente le plus souvent un biais de l'inactivation de l'X. Le taux de néomutation est estimé à environ 10 % (24).

5. Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel concerne plusieurs autres syndromes génétiques associant une DI et des particularités morphologiques :

- Le syndrome de Coffin-Lowry (1,22) lié à des variants pathogènes dans le gène *RPS6KA3*, situé sur le chromosome X, associant DI sévère à profonde chez l'homme. Une expression est possible, moins sévère, chez les femmes conductrices.
- Le syndrome de Börjeson-Forssman-Lehmann lié à des variations pathogènes du gène *PHF6*, situé sur le chromosome X. Il associe hypotonie, DI, obésité, épilepsie et des particularités morphologiques. Une expression est possible, moins sévère, chez les femmes conductrices.
- Le syndrome de duplication de *MECP2* : associant hypotonie, DI sévère, spasticité, épilepsie et infections respiratoires récurrentes. La transmission est également liée au chromosome X avec une expression possible, moins sévère, chez les femmes conductrices.

- Le syndrome d'alpha-thalassémie-déficience intellectuelle associée au chromosome 16, syndrome de délétion de gènes contigus, lié à une délétion distale du bras court du chromosome 16, associant alpha-thalassémie et DI.
- Le syndrome de Smith-Lemli-Opitz (1,10,22), lié à des variations pathogènes du gène *DHCR7*, associant retard de croissance, microcéphalie et anomalies génitales. La transmission est autosomique récessive.
- La trisomie 21 peut exceptionnellement être évoquée devant l'hypotonie et certaines particularités morphologiques (69).

Avant l'identification de leur cause moléculaire, plusieurs tableaux cliniques avaient été décrits comme des entités distinctes, notamment les syndromes de Carpenter-Waziri (6,7,23,25), de Holmes-Gang, de Chudley-Lowry (23). L'identification de variants pathogènes d'*ATRX* dans ces tableaux a conduit à les considérer comme différentes expressions cliniques d'une même entité, reflétant la variabilité d'expression des variants d'*ATRX*.

6. Évaluation initiale / Recherche de comorbidités / Évaluation du pronostic

Tableau 1. Bilan d'évaluation initiale		
Organe/système	But de l'évaluation	Détails de l'évaluation
Neurologique	Évaluation neuropédiatrique ou neurologique globale Évaluation du développement psychomoteur Identification de TND associé, et de troubles du comportement Évaluation des besoins de soutien Orientation et adaptation scolaire et médico-sociale	Mesure du périmètre crânien et courbe Évaluation motrice, adaptative, cognitive, sociale et du langage en fonction de l'âge de l'enfant Évaluation du comportement Évaluation(s) fonctionnelles (dont neuropsychologique) avec des échelles adaptées à l'âge
	Recherche de crises d'épilepsie. Mise en place d'un traitement adapté si nécessaire	Interrogatoire précis et EEG le cas échéant (suspicion clinique de crise, de régression, de mouvements paroxystiques ou d'apnées inexplicables)
	Recherche d'hypotonie, de spasticité, de rétractions, avec une prise en charge symptomatique si nécessaire	Examen clinique neurologique
	Recherche de troubles du sommeil (apnées, hypoventilation, somnolence diurne) et prise en charge si nécessaire	Interrogatoire Consultation en centre spécialisé du sommeil et polysomnographie si nécessaire
Digestive	Évaluation des troubles de l'oralité Traitement symptomatique si nécessaire	Interrogatoire, courbe de poids Évaluation orthophonique spécialisée dans les troubles de l'oralité et de la déglutition si nécessaire Bilan nutritionnel si nécessaire
	Recherche d'un reflux gastro-œsophagien Traitement symptomatique si nécessaire	Interrogatoire Consultation de gastroentérologie et explorations complémentaires selon les symptômes : pH-métrie des 24h, transit œso-gastro-duodénal, étude de la motricité
	Recherche d'une constipation Traitement symptomatique si nécessaire	Interrogatoire Recherche de fécalome, pseudo-obstruction, dolichocôlon ou malrotation digestive en cas de forme sévère ou réfractaire Consultation de gastroentérologie si nécessaire

Tableau 1 (suite). Bilan d'évaluation initiale		
Organe/système	But de l'évaluation	Détails de l'évaluation
Génital Rénal Urinaire	Recherche d'une anomalie des organes génitaux externes (hypospadias, cryptorchidie, variation du développement génital) et d'une anomalie du système urinaire (agénésie, hypoplasie, kystes rénaux, hydronéphrose, reflux vésico-urétéral)	Examen clinique des organes génitaux externes Échographie abdomino-pelvienne et vésico-rénale Consultation d'endocrinologie et d'urologie si anomalie ou en fonction des symptômes
Ostéo-articulaire	Évaluation de la statique rachidienne, des articulations, des déformations des pieds, des rétractions, du risque de fragilité osseuse. Mise en place d'un traitement adapté (kinésithérapie, appareillage, chirurgie...) si nécessaire.	Examen clinique Radiographie de rachis si nécessaire Consultation d'orthopédie et / ou médecine physique et de réadaptation si nécessaire Ostéodensitométrie en fonction de l'évaluation clinique.
Cardiovasculaire	Recherche d'une malformation cardiaque Adaptation du suivi et mise en place d'un traitement adapté	Auscultation cardiaque Échographie cardiaque par un cardiopédiatre ou cardiologue spécialisé dans les malformations
Hématologique	Évaluation de l'hémoglobine de base Recherche d'anémie microcytaire	Bilan sanguin avec hémogramme, frottis sanguin. Bilan martial si anémie microcytaire avant toute supplémentation en fer.
Croissance staturο-pondérale	Évaluation de la croissance staturo-pondérale sur des courbes adaptées à l'âge Recherche d'un ralentissement de la croissance Rectifier une carence d'apports, et traitement le cas échéant	Suivi des courbes de croissance (poids, taille et IMC) Recherche de carence d'apports nutritionnels
ORL	Recherche d'une hypoacousie Traitement ou mise en place d'un appareillage si nécessaire	Consultation d'ORL avec audiométrie comportementale, audiogramme ou PEA selon l'âge et les capacités du patient. Otoscopie et dépistage des otites séromuqueuses.
Ophtalmologique	Recherche de malformation oculaire, d'un strabisme, d'un trouble visuel Traitement ou mise en place d'un appareillage si nécessaire	Examen clinique Consultation d'ophtalmologie
Cavité buccale	Recherche d'anomalies dentaires Recherche d'anomalies d'implantation et de caries Recherche de bruxisme, hypersialorrhée et troubles de l'hygiène bucco-dentaire Prévention et traitement si nécessaire	Examen clinique Consultation dentaire Consultation d'orthodontie si nécessaire

Lors du diagnostic, le bilan initial s'efforcera de rechercher des atteintes fréquentes et des complications associées. Ce bilan dépend de l'âge du patient au moment du diagnostic et des examens déjà réalisés. Il permet d'adapter sa prise en soins et son suivi médical.

4. Prise en soins thérapeutique et suivi

1. Objectifs

Dans l'état actuel des connaissances, il n'existe aucun traitement curatif du syndrome ATR-X. La prise en soins est symptomatique, visant à améliorer les symptômes de la maladie et traiter les éventuelles complications. Les thérapeutiques éventuellement nécessaires sont utilisées dans le cadre de l'indication et les conditions d'utilisation prévues dans l'AMM.

Certaines thérapeutiques peuvent être utilisées hors AMM dans des situations particulières, après évaluation spécialisée et discussion du rapport bénéfice-risque.

Comme pour tout patient présentant une DI sévère ou un polyhandicap, les interventions chirurgicales lourdes devront faire l'objet d'une évaluation ajustée avec les parents en précisant les bénéfices attendus de l'intervention et les risques encourus. Il est nécessaire d'anticiper la période post-opératoire. En particulier, une attention particulière doit être portée au risque d'ostéoporose.

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

- Surveillance de la trajectoire neurodéveloppementale, mise en place précoce de mesures de rééducation et réadaptation, dès l'apparition des symptômes et même avant la confirmation du diagnostic (orthophonie, kinésithérapie, psychomotricité, ergothérapie...),
- Dépistage et traitement des complications neurologiques (spasticité, épilepsie)
- Dépistage et traitement des malformations urogénitales et des autres malformations éventuellement associées (déjà connues ou objectivées lors du bilan initial de la pathologie),
- Suivi nutritionnel et de la croissance staturo-pondérale,
- Coordination du suivi médical et de la prise en soin paramédicale,
- Information de la famille de l'évolution des connaissances,
- Conseil génétique des parents et des apparentés de la lignée maternelle le cas échéant,
- Organisation du diagnostic prénatal/préimplantatoire si besoin.

2. Professionnels impliqués et modalités de coordination

Le diagnostic est le plus souvent évoqué et confirmé par un médecin généticien clinicien spécialiste des syndromes malformatifs.

Le suivi est multidisciplinaire, par un médecin d'un CRMR (généticien, pédiatre spécialisé, neurologue, neuropédiatre) en étroite collaboration avec le pédiatre ou médecin généraliste du patient. D'autres spécialistes pédiatres ou d'adultes en fonction de l'âge du patient peuvent être sollicités (cf. Tableau 2, p. 26).

La prise en soin pluridisciplinaire précoce est indispensable afin de permettre à la personne atteinte d'utiliser au mieux ses possibilités, à l'aide de différents professionnels paramédicaux (cf. Tableau 3, p. 27). Elle repose sur les différentes rééducations, notamment :

- Kinésithérapie,
- Psychomotricité débutée souvent dès l'apparition des premiers signes pour stimuler les acquisitions posturales et le schéma corporel,
- Orthophonie précoce pour favoriser le langage oral, et pour travailler la motricité de la bouche et de la langue.

Des mesures éducatives adaptées aux capacités de l'enfant seront proposées et réévaluées régulièrement avec les parents.

Différentes structures de proximité permettent de regrouper plusieurs points du suivi en fonction des âges. En CAMSP, jusqu'à l'âge de 6 ans puis un relais peut être pris par un SESSAD, un CMP, un CMPP ou une structure équivalente. Si une orientation en IME est envisagée, la prise en soin rééducative pourra y être mise en place, en totalité ou en partie.

La transition « enfant-adolescent-adulte » doit être anticipée et se faire selon les bonnes pratiques, accompagnée par le CRMR, souvent doté d'un protocole de transition. Elle concerne non seulement le suivi médical, et les mesures rééducatives, mais également la prise en charge médico-sociale. La réactualisation des bilans médicaux, et la préparation du dossier médical regroupant l'ensemble des informations actualisées indispensables à la prise en charge médicale dans le nouvel établissement doivent être prévues longtemps à l'avance pour garantir des soins spécifiques adaptés. Sur le plan médico-social, il est souvent possible de prolonger l'accueil en IME au-delà de l'âge de 20 ans grâce au dispositif « Creton », en l'attente d'un accueil dans une structure de type FAM ou MAS.

A la suite du diagnostic, une consultation dédiée au conseil génétique est indispensable, au sein d'une équipe de génétique, afin d'expliquer le mode de transmission du syndrome, de proposer un test génétique à la mère, d'évaluer le risque de récurrence pour le couple des parents, d'expliquer les possibilités de diagnostic prénatal ou préimplantatoire et d'informer sur l'obligation légale de prévenir ses

apparentés (cf. Paragraphe 5. Génétique). Cette consultation spécialisée doit être dissociée de la consultation d'annonce, mais avoir lieu très rapidement après.

Tableau 2. Professionnels impliqués et modalités de coordination

Professionnel médical	Rôle dans la prise en soins
Généticien clinicien	Évaluation clinique. Organisation du diagnostic génétique. Coordination du suivi au sein d'un CRMR. Conseil génétique des parents et de la famille élargie. Dépistage des apparentés à risque si nécessaire. Organisation du diagnostic prénatal/diagnostic préimplantatoire. Information sur l'évolution des connaissances. Mise en lien avec des associations de patients.
Médecin généraliste, Pédiatre	Coordination conjointe du suivi avec le CRMR Mise en place et renouvellement des mesures médico-administratives. Coordination des soins de proximité, des rééducations et du traitement. Prévention et dépistage des complications liées à la pathologie. Surveillance de l'alimentation, du sommeil, de la croissance, du transit et de l'état respiratoire. Orientation en consultation spécialisée si nécessaire. Suivi médical habituel du patient : suivi du développement psychomoteur, surveillance du poids, de la taille, de l'IMC et du périmètre crânien chez l'enfant. Application du programme vaccinal et autres préventions.
Psychiatre, Pédopsychiatre	Évaluation et prise en charge des troubles comportementaux, de l'humeur, de l'anxiété, des troubles du sommeil.
Neurologue, Neuropédiatre	Coordination conjointe du suivi avec le généticien clinicien. Suivi du développement psychomoteur et de la scolarité. Dépistage et prise en charge de l'épilepsie et d'éventuelles autres anomalies neurologiques. Mise en place et coordination de la rééducation.
Gastro-entérologue, Chirurgien viscéral	Prise en charge et suivi du reflux gastro-œsophagien, des troubles de l'oralité et de la déglutition, de la constipation, de la dysmotilité digestive, de la gastroparésie et des complications obstructives ou pseudo-obstructives. Évaluation des indications de nutrition entérale, de gastrostomie ou de jéjunostomie.
Endocrinologue, Urologue	Traitement et suivi des variations du développement génital, de la cryptorchidie, de l'hypospadias, si nécessaire.
Orthopédiste	Prise en charge des anomalies orthopédiques si nécessaire.
Ophtalmologue	Dépistage d'un trouble visuel ou d'une malformation oculaire éventuelle.
MPR	Prise en charge des troubles moteurs de la spasticité, des rétractions, des douleurs, des troubles posturaux et du polyhandicap. Coordination des rééducations, des appareillages, des aides techniques, de l'installation posturale et des adaptations de l'environnement. Évaluation du risque de fragilité osseuse et prévention des complications liées à l'immobilité.
Cardiologue	Prise en charge et suivi des malformations cardiovasculaires, si nécessaire.

Tableau 2 (suite). Professionnels impliqués et modalités de coordination

Professionnel médical	Rôle dans la prise en soins
ORL	Dépistage et prise en charge d'une hypoacousie, des otites séromuqueuses, des troubles des voies aériennes supérieures et des apnées obstructives éventuelles.
Oncologue	Prise en charge d'une suspicion ou d'un diagnostic tumoral, notamment ostéosarcome.
Stomatologue, Dentiste, Orthodontiste	Prévention et prise en charge des caries, des anomalies d'implantation dentaire, du bruxisme et des difficultés de soins bucco-dentaires.

Tableau 3. Professionnels paramédicaux et sociaux impliqués et rôle dans la prise en soin

Professionnel paramédical ou social	Rôle dans la prise en charge rééducative et sociale
Kinésithérapeute	Rééducation et prévention des complications orthopédiques.
Psychomotricien	Rééducation des troubles posturo-moteurs, de la coordination, du schéma corporel, et de la motricité fine.
Ergothérapeute	Adaptation de l'environnement du patient.
Orthophoniste	Rééducation des troubles de l'oralité et des troubles du langage. Mise en place précoce d'outils de communication alternative et augmentée.
Neuropsychologue	Évaluation du profil neurocognitif et adaptatif. Conseils concernant l'orientation, les aménagements pédagogiques, les aides et les modalités de rééducation.
Psychologue	Soutien psychologique du patient, de la famille et des aidants, notamment lors de l'annonce diagnostique et des périodes de transition.
Educateur spécialisé	Accompagnement du patient et de sa famille dans la socialisation et l'autonomie.
Assistant social	Information et accompagnement de la famille dans les démarches médico-sociales et administratives : MDPH, AEEH, AAH, PCH, AJPP, orientations scolaires ou médico-sociales et reconnaissance du statut d'aidant.

3. Trouble du neurodéveloppement

Les troubles du neurodéveloppement sont habituellement au 1^{er} plan des difficultés à moyen et long terme présentées par les patients. Ils comprennent une hypotonie des premiers mois de vie, un retard posturo-moteur avec un retard de langage et une déficience intellectuelle de degré variable, habituellement sévère.

Le repérage précoce de ces troubles et leur prise en soin ne sont pas spécifiques et doivent faire l'objet d'un suivi selon les recommandations de la HAS disponibles sur le site : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3161334/fr/troubles-du-neurodeveloppement-reperage-et-orientation-des-enfants-a-risque

La prise en soin pluridisciplinaire précoce est indispensable afin de permettre à la personne atteinte de mobiliser au mieux ses capacités. Elle repose sur les différentes rééducations :

- Kinésithérapie,
- Psychomotricité débutée dès l'apparition des premiers signes (hypotonie, retard postural)
- Orthophonie débutée dès les premiers signes (trouble de succion-déglutition, retard de langage, etc.)

Des évaluations neurodéveloppementales par des médecins spécialisés et des professionnels paramédicaux aideront à définir les méthodes de rééducation et les aménagements éducatifs nécessaires aux patients.

Concernant le suivi et la prise en charge, il existe différentes structures de proximité en fonction des âges. En CAMSP, la prise en charge peut être poursuivie jusqu'à l'âge de 6 ans, puis un relais devra être pris par un SESSAD, un CMP, un CMPP ou une structure équivalente. La notification d'orientation vers une telle structure doit être anticipée et demandée auprès de la MDPH. Si une orientation vers une scolarité en IME est envisagée, la prise en soin rééducative pourra y être mise en place.

Une réévaluation régulière des besoins de rééducation et d'aménagements pédagogiques tout au long de l'enfance et de l'adolescence, ainsi qu'à l'âge adulte est nécessaire afin de favoriser au mieux les apprentissages et l'autonomie.

3.1. Hypotonie

L'hypotonie des premiers mois et le retard posturo-moteur doivent faire l'objet d'un bilan et d'une prise en soin précoce en kinésithérapie et/ ou psychomotricité. Une orientation vers une structure de prise en soin globale de type CAMSP doit être proposée pour que le suivi et la rééducation puissent être coordonnés et adaptés aux besoins de l'enfant.

3.2 Atteinte du langage

Un bilan auditif précoce est indiqué afin de ne pas retarder une prise en soins d'un éventuel déficit auditif associé, précarisant l'apprentissage du langage.

Le recours à des dispositifs permettant une communication alternative et augmentée (CAA) doit être envisagé précocement.

L'évaluation de l'atteinte du langage peut être effectuée par un orthophoniste ou un ergothérapeute spécialisé dans ce domaine. L'évaluation tiendra compte des capacités cognitives et des déficiences sensorielles pour déterminer la forme de communication la plus appropriée. Les dispositifs de CAA peuvent être de faible technicité, comme la communication par échange d'images (PECS, Makaton), ou de haute technicité, comme les dispositifs générateurs de voix. La CAA permet d'améliorer les compétences réceptives de l'enfant, avec un impact bénéfique sur la gestion de la frustration et des troubles du comportement. La CAA proposée pourra être multimodale (signes, pictogrammes, langage oral) en parallèle d'un travail sur le développement du langage oral.

3.3. Scolarité

Le degré de retard psychomoteur ou de DI étant variable, la scolarisation de chaque enfant est à adapter en fonction de ses besoins et de ses capacités, évaluées notamment grâce à un bilan psychométrique. Une inclusion en milieu ordinaire est possible pour certains enfants en école maternelle, rarement en primaire, en fonction de la sévérité de leur atteinte et de l'adaptabilité du milieu scolaire. Le recours à une aide humaine de type accompagnant des élèves en situation de handicap (AESH, Accompagnant des élèves en situation de handicap, anciennement auxiliaire de vie scolaire, AVS) est souvent profitable et la demande doit être anticipée auprès de la MDPH. Une réunion avec la future équipe éducative, le médecin scolaire ou l'infirmière, l'enseignant référent et les parents est utile pour déterminer les besoins de l'enfant.

En fonction des capacités cognitives de l'enfant, le parcours scolaire pourra être adapté vers :

- Une poursuite de la scolarité en milieu ordinaire avec aide humaine de l'AESH, avec si besoin des aménagements de l'emploi du temps et des fournitures scolaires, dans le cadre d'un PPS ;
- Une orientation vers une Unité Localisée pour l'Inclusion Scolaire (ULIS) avec si besoin AESH et PPS ;
- Une orientation vers un Institut Médico-Educatif (IME), ce qui est le cas pour la majorité des garçons atteints.
- Une orientation vers une Unité d'Enseignement Externalisé (UEE), de type EEAP (Etablissement pour Enfants et Adolescents Polyhandicapés).

4. Troubles du comportement

Les troubles du comportement ont été décrits chez les patients et leur présence ou leur apparition doit être évaluée à chaque visite afin d'en rechercher l'origine et tenter de les réduire.

En cas de modification aiguë du comportement, une cause somatique pouvant s'accompagner de douleurs est à rechercher en premier lieu (RGO, douleur dentaire, otite, fécalome...). En l'absence de langage, les grilles d'évaluation de la douleur de Pédiadol ou San Salvador seront utiles pour évaluer la douleur.

Selon le contexte, notamment l'âge d'apparition, la nature et la sévérité des troubles du comportement, l'avis du CRMR d'expression psychiatrique d'apparition précoce de la Filière de santé DéfiScience peut être sollicitée, en coordination avec le CRMR « déficience intellectuelle » de la même filière. Des interventions comportementales fonction du trouble, des thérapies comportementales, cognitives, cognitivo-comportementales, remédiation cognitive pourront être une aide.

La consultation d'un pédiatre spécialisé dans le développement peut s'avérer utile pour guider les parents vers des stratégies appropriées de gestion du comportement ou pour fournir des médicaments sur ordonnance, tels que les médicaments utilisés pour traiter le trouble du déficit de l'attention/hyperactivité, si nécessaire.

Un comportement-problème doit être pris en charge par un pédopsychiatre ou un psychiatre, en fonction de l'âge du patient.

5. Symptômes neurologiques

5.1 Épilepsie

La survenue d'une épilepsie est fréquente et doit être explorée en milieu spécialisé (neuropédiatrie ou neurologie). Des mouvements anormaux pouvant être pris pour une crise d'épilepsie sont décrits, notamment à type de dystonie myoclonique (19) et il est souhaitable de réaliser un EEG (électroencéphalogramme) avant de poser un diagnostic définitif (35). Le traitement et le suivi doivent être mis en œuvre selon les recommandations des spécialistes en fonction du type de crise observé et des résultats des explorations complémentaires réalisées lors du bilan initial. Il n'existe pas de spécificité du traitement médical lorsqu'une épilepsie survient (20).

Une crise d'épilepsie doit être évoquée chez un patient en cas de régression des aptitudes motrices, des facultés cognitives ou l'apparition de troubles du comportement, même chez un patient n'ayant jamais fait de crise.

En cas d'aggravation d'une épilepsie initialement stable sous traitement, il faut rechercher un facteur déclenchant tel une douleur (constipation, douleur orthopédique, douleur dentaire, RGO), une infection (urinaire, otite...), un trouble du sommeil, un

changement du transit, une prise de poids récente, ou une mauvaise observance du traitement.

5.2 Troubles du tonus

Une spasticité et des rétractions ou raideurs articulaires peuvent apparaître au cours de l'évolution. Elles peuvent entraîner des douleurs, des difficultés à positionner le patient et une perte des acquisitions motrices.

Une prise en soin préventive et une lutte contre ces complications doivent être mises en place (kinésithérapie, attelles). Le recours à des traitements myorelaxants ou à l'injection localisée de toxine botulique peut être nécessaire et une consultation avec un médecin MPR ou d'un orthopédiste est à prévoir le cas échéant. L'avis de l'ergothérapeute peut aider à adapter l'environnement quotidien du patient.

5.3 Troubles du sommeil

En cas de troubles du sommeil (retard à l'endormissement, réveils nocturnes), la mise en place de rituels d'endormissement peut constituer une aide, parfois en complément de traitements symptomatiques habituels tels que la mélatonine à libération prolongée (SLENYTO).

L'interrogatoire doit rechercher des apnées du sommeil et en fonction faire envisager une orientation vers une consultation spécialisée dans un centre du sommeil. En cas de syndrome d'apnées centrales et/ ou obstructives, et/ ou une hypoventilation alvéolaire, la prise en charge doit être discutée au cas par cas, et de façon pluridisciplinaire. Elle peut comprendre, selon le mécanisme, un traitement ORL, une ventilation non invasive, ou l'apport d'une oxygénothérapie.

6. Manifestations gastro-entérologiques

Au vu de la fréquence et des complications digestives potentielles dans ce groupe de patients, certains auteurs préconisent systématiquement une évaluation en centre spécialisé, comprenant en fonction des symptômes, une pH-métrie des 24 heures, voire un transit baryté œsogastrique ainsi qu'une recherche de maladie de Hirschsprung (33,48).

6.1. Reflux gastro-œsophagien

Le reflux gastro-œsophagien peut être révélateur d'un pseudo-volvulus (33,48), qui doit être recherché au moindre doute devant l'enjeu vital (49). Un trouble de la motilité gastro-œsophagienne doit également être recherché.

Il convient également d'évaluer la sécurité de la prise alimentaire et le risque de fausse route, puis si besoin d'adapter la méthode d'alimentation.

6.2. Le trouble de l'oralité

La présence de troubles de l'oralité les premiers mois de vie peut impacter la prise de poids et doit faire l'objet d'une surveillance attentive et une prise en charge rééducative (70).

Le trouble de l'oralité peut être aggravé par l'hypersalivation. Si l'hypersalivation est excessive, un traitement par les moyens habituels (anticholinergiques, injection de toxine botulique de type A dans les glandes salivaires et/ ou réorientation chirurgicale des canaux submandibulaires) peut s'envisager, tout en vérifiant le rapport bénéfice/risque dans le contexte de constipation et risque de pseudo-obstruction.

6.3. Constipation

Les symptômes récurrents de constipation doivent alerter l'examineur et faire rechercher une malrotation intestinale ou un volvulus, dont le diagnostic et la prise en charge chirurgicale précoce peuvent déterminer le pronostic vital (49). Il convient également de rechercher une pseudo-obstruction digestive, dont le traitement est confié au gastro-entérologue ou au chirurgien pédiatrique.

En dehors de ces situations, la constipation est très fréquente, d'origine multifactorielle et est à traiter par les thérapeutiques habituelles.

6.4. Dysmotilité digestive

En cas de dysmotilité digestive sévère réfractaire aux traitements habituels, la pyridostigmine, inhibiteur de l'acétylcholinestérase, peut être discutée à titre exceptionnel et hors AMM, dans un centre expert, selon l'expertise gastro-entérologique et après évaluation cardiologique. Son efficacité dans le syndrome ATR-X n'est actuellement étayée que par un cas pédiatrique, avec amélioration de la constipation, de la distension abdominale et des douleurs, après échec du traitement symptomatique (71). La posologie optimale, l'efficacité à long terme et la tolérance restent insuffisamment établies.

7. Variations du développement génital et uropathies

1. Variations du développement génital

Le traitement chirurgical d'une cryptorchidie est parfois nécessaire (24) et ne présente pas de particularités par rapport aux autres patients. La variation du développement génital devra être investiguée du point de vue hormonal, pour mettre en évidence une dysgénésie gonadique à 2 mois de vie (mini-puberté) puis vers 13-14 ans pour voir si un traitement d'induction pubertaire est nécessaire. Ce traitement est à visée d'épargne de la masse osseuse. Une consultation dans un centre expert multidisciplinaire d'un endocrinologue pédiatre et d'un chirurgien urologue pédiatre

(CRMR Devgen, CRMR CRESCENDO ou CRMR PGR) est requise. Compte tenu de la loi de bioéthique n°2021-1017 du 2 août 2021 et de son décret d'application du 15 novembre 2022, les interventions génitales ne sont autorisées qu'en cas de nécessité médicale et nécessitent un passage au préalable du dossier en RCP (Réunion de Concertation Pluridisciplinaire) nationale. Il est en particulier stipulé que « l'enfant participe à la prise de décision selon son degré de maturité ». La participation du patient à la décision et la recherche de son assentiment doivent être adaptées à son âge, à son degré de maturité et à ses capacités de compréhension et de communication. Chez un patient présentant un trouble du développement intellectuel, les manifestations d'accord ou de refus doivent être recherchées et prises en compte.

2. Uropathies

Les anomalies rénales et urinaires doivent être dépistées au moment du diagnostic. Leur surveillance ultérieure est adaptée aux anomalies identifiées et à l'avis néphrologique ou urologique spécialisé.

8. Croissance

Un suivi régulier de la croissance est essentiel. En cas de cassure de la courbe de croissance staturo-pondérale, un bilan est envisagé pour en rechercher la cause et la traiter, en premier lieu les troubles de l'oralité. Il n'existe pas de données spécifiques concernant l'utilisation de l'hormone de croissance dans le syndrome ATR-X ; son indication relève donc d'une évaluation endocrinologique individualisée.

9. Hématologie

L'hémoglobine de base doit être connue. Une microcytose ne doit pas conduire à une supplémentation martiale sans confirmation biologique d'une carence en fer. L'anémie liée à l'alpha-thalassémie est généralement modérée et ne nécessite habituellement pas de traitement spécifique. Un avis hématologique est indiqué en cas d'anémie importante, symptomatique ou inhabituelle.

10. Orthopédie

Un dépistage régulier des anomalies de la statique vertébrale est essentiel afin de permettre, lorsque cela est indiqué, la mise en place d'un traitement conservateur visant à limiter l'aggravation de la déformation et à réduire le risque de recours ultérieur à une intervention chirurgicale.

Une évaluation régulière du statut osseux, comprenant une ostéodensitométrie et un bilan phosphocalcique à la recherche d'une carence en vitamine D, paraît également indiquée du fait du risque d'ostéoporose.

11. Autres complications

11.1. Cardiaque

Si une malformation cardiaque congénitale est présente, la prise en soin (chirurgicale ou médicamenteuse) ne diffère pas des protocoles habituellement appliqués pour la même indication dans la population générale. Le suivi chirurgical et cardiologique se fait à un rythme décidé par les praticiens spécialisés.

Si le patient ne présentait pas de malformation cardiaque lors du bilan diagnostic, aucun suivi systématique n'est nécessaire en l'absence d'apparition de symptômes.

11.2. Ophtalmologique

Un examen ophtalmologique est nécessaire au moment du diagnostic. Il cherchera à mettre en évidence des troubles oculomoteurs et anomalies du développement oculaire.

11.3. Dentaire et stomatologique

Des soins dentaires réguliers sont indispensables, avec un stomatologue ou un dentiste habitué aux enfants porteurs de handicap. Comme pour tous les enfants, un brossage des dents est à débiter dès l'éruption des premières dents. Un suivi bucco-dentaire doit être mis en place de façon systématique à la recherche d'anomalies dentaires (encombrement dentaire, mauvaise implantation dentaire) et de l'apparition de caries. Celui-ci peut être fait dans un cabinet dentaire standard. Pour certains patients, un recours à des professionnels habitués à l'accueil et au soin de patients atteints de handicap, et la possibilité de sédation consciente de type MEOPA (Mélange Equimolaire d'Oxygène et de Protoxyde d'Azote) motive des soins en centre hospitalier ou en cabinet dentaire habilité.

12. Rythme et contenu des consultations

Tableau 4. Rythme et contenu des consultations			
Professionnels	0-2 ans	Durant l'enfance	A l'âge adulte
Généticien clinicien	Consultations 2 fois par an	Consultations annuelles	Consultations tous les 2 ou 3 ans
	Recherche des complications spécifiques liées à la pathologie Prescription des examens complémentaires pour compléter le bilan initial si nécessaire Identification des professionnels référents Information sur l'évolution des connaissances Conseil génétique aux parents et aux apparentés le cas échéant, diagnostic prénatal ou préimplantatoire		
Pédiatre/ Médecin généraliste	Examen clinique (mensuel jusqu'à 6 mois puis à 9, 12, 18 et 24 mois), à adapter en fonction des besoins. Dépistage d'un trouble de l'oralité Courbes de croissance (poids, taille et PC) Suivi du développement psychomoteur	Examen clinique au moins annuel, à adapter en fonction des besoins. Courbes de croissance (poids, taille et PC) Suivi du neurodéveloppement al, de la scolarité, de l'autonomie	Examen clinique au moins annuel, à adapter en fonction des besoins. Suivi du niveau d'autonomie, de la mobilité, des troubles du comportement et des comorbidités éventuelles
	Surveillance de l'alimentation, du sommeil, du poids, du transit, de l'état respiratoire Dépistage d'anomalie(s) orthopédique(s) Programme vaccinal et dépistages de population générale		
Neuropédiatre/ Neurologue	Rythme des consultations en fonction des symptômes Prescription et adaptation de la rééducation Recherche et traitement de l'épilepsie		
	Suivi du développement psychomoteur	Suivi du développement psychomoteur et de la scolarité	Suivi du niveau d'autonomie Recherche de perte fonctionnelle éventuelle
Endocrinologue	En cas de variation du développement génital ; bilan hormonal en période de minipuberté (2 mois) selon avis spécialisé	Suivi des anomalies génitales et de la puberté ; évaluation hormonale à l'approche de la puberté si nécessaire.	Suivi endocrinologique en cas d'hypogonadisme, de traitement hormonal ou de complication métabolique ou osseuse.

Tableau 4 (suite). Rythme et contenu des consultations			
Professionnels	0-2 ans	Durant l'enfance	A l'âge adulte
Gastro-entérologue	Examen et bilan en fonction des symptômes		
Cardiologue	En cas de cardiopathie, suivi selon l'avis du cardiologue. En l'absence d'anomalie initiale, absence de suivi cardiologique systématique hors symptôme.		
Ophtalmologue	Examen systématique de dépistage précoce, puis suivi selon avis spécialisé.		
ORL	Examen systématique au diagnostic puis si besoin - Dépistage et traitement des otites - Audiogramme ou PEA		
Dentiste	Suivi annuel, avec prévention des caries, recherche de bruxisme et prise en charge des anomalies dentaires.		
Autres	Orthopédiste, MPR, psychiatre ou pédopsychiatre, pneumologue ou médecin du sommeil, urologue, néphrologue et autres spécialistes selon les atteintes identifiées		

13. Éducation thérapeutique

L'éducation thérapeutique s'adresse aux parents d'un enfant mais aussi au patient lui-même, qu'il soit enfant ou adulte et quel que soit son degré d'autonomie. Elle vise à améliorer la prise en soin des patients dans leur globalité.

L'éducation thérapeutique débute au moment de l'annonce du diagnostic. Les parents de la personne atteinte doivent intégrer les informations données concernant :

- Le diagnostic,
- Les conséquences médicales possibles,
- La planification de la prise en soin
- Les répercussions du conseil génétique pour chaque personne de la famille

Une attention particulière sera portée à l'importance d'un suivi par une équipe multidisciplinaire adaptée, en fonction des différentes atteintes du patient et de leur sévérité. Il est utile de rappeler que la prise en soin précoce de certains symptômes permet de mieux appréhender les complications, voire éviter des hospitalisations. Tous ces apprentissages sur la maladie passent par une compréhension et une éducation des parents pour anticiper et gérer des situations parfois très compliquées.

Les objectifs de l'éducation thérapeutique sont d'aider la famille à

- Comprendre la maladie

- Comprendre les traitements, leurs effets indésirables éventuels et les précautions à prendre
- Savoir agir et réagir au quotidien face à des situations particulières, notamment la gestion des crises d'épilepsie, des situations d'inconfort
- Éviter certaines complications
- Maîtriser les gestes techniques liés à la prise en soin de la maladie.

Ces actions d'éducation thérapeutique requièrent la coopération de différents professionnels de santé, qui peuvent intervenir au moyen d'actes individuels auprès du patient/de sa famille ou par une éducation de groupe. Il s'agit d'un partenariat entre les professionnels et les familles qui nécessite un diagnostic éducatif et des entretiens individuels, sur place lors des consultations auprès des professionnels, avec un suivi par téléphone. Cet accompagnement personnalisé est bienveillant et aide la famille du patient à prendre des décisions pour des soins qui sont parfois lourds et compliqués, de sorte à améliorer la qualité de vie du patient et, a fortiori, celle de ses proches. Il aide aussi la famille pour des choix qui concernent le projet de vie, l'orientation, la transition ou les aides pour les dossiers administratifs et aides techniques.

14. Recours aux associations de patients

A l'heure actuelle, il n'existe pas d'association spécifique pour le syndrome ATR-X, mais d'autres associations sont concernées par des problématiques communes. Les associations de patients favorisent les échanges entre les familles et peuvent aider les personnes dans leur vie quotidienne par des conseils pratiques et par le partage d'expériences. Elles jouent un rôle essentiel dans l'accompagnement des familles par les informations, les aides et le soutien qu'elles apportent. Celles-ci travaillent en collaboration avec les centres de référence et de compétence, tout particulièrement dans le cadre des filières de santé DéfiScience et AnDDI-Rares. Elles peuvent être à l'initiative de projets de recherche et d'amélioration du parcours de soin.

Un contact avec les associations de patients doit être proposé à la famille, qui peut prendre la décision d'entrer en relation ou non.

5. Génétique

Le syndrome ATR-X est d'hérédité récessive liée à l'X.

A de rares exceptions près, les femmes conductrices sont asymptomatiques et présentent en général un biais d'inactivation du chromosome X (>90:10) avec une inactivation préférentielle du chromosome X porteur du variant pathogène d'*ATRX* (31,28). Deux patientes de la littérature ont été décrites avec un phénotype typique, léger, comprenant une DI, un retard de croissance et des particularités crâniofaciales (28,9). Une de ces patientes présentait un biais d'inactivation du chromosome X non

porteur du variant pathogène (9) et une patiente ne présentait pas de biais d'inactivation (28), expliquant possiblement la symptomatologie dans les deux cas.

5.1. Annonce du diagnostic et information du patient

L'annonce du diagnostic doit être faite au cours d'une consultation dédiée, dans un environnement adapté en présence des deux parents et/ ou des représentants de l'autorité parentale le cas échéant.

L'annonce comprendra l'information concernant :

- La maladie, ses principaux symptômes et complications,
- Les résultats génétiques,
- La possibilité d'une prise en soins et d'un suivi multidisciplinaire,
- Le mode de transmission et le conseil génétique.

Une consultation avec un ou une psychologue doit être proposée systématiquement après la consultation d'annonce, dans un délai choisi par les parents. Elle doit pouvoir se poursuivre dans le cadre du suivi si les parents le souhaitent.

Une consultation médicale rapprochée après la consultation d'annonce doit également être proposée.

Les parents doivent être informés de l'existence d'une ou de plusieurs associations de patients concernées par la pathologie, et leurs coordonnées données à la famille s'ils le souhaitent.

Si le patient ne bénéficiait pas déjà d'une prise en charge à 100 % et d'une reconnaissance de son handicap auprès de la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH), ces démarches devront être faites pour que les frais occasionnés par le suivi médical, les examens complémentaires et la rééducation soient remboursés par la caisse d'assurance maladie et que le patient et sa famille puissent bénéficier de prestations complémentaires.

5.2. Conseil génétique

1. Consultation de conseil génétique

En raison du caractère possiblement héréditaire, une consultation de conseil génétique dédiée est indispensable, dissociée du temps de l'annonce du diagnostic. Elle doit être réalisée par un généticien ou un conseiller en génétique. Cela permet :

- De compléter les informations apportées lors de la consultation initiale,
- De réexpliquer le mode de transmission de la maladie et le risque de récurrence pour le couple et les apparentés,
- D'identifier les personnes à risque de la famille,

- D'informer sur la possibilité ou non de diagnostic prénatal ou préimplantatoire.

2. Risque de récurrence

Afin de préciser le risque de récurrence pour le couple des parents, il faut déterminer le statut génétique de la mère (conductrice ou non). La transmission par l'X exclut de principe une transmission du père vers un garçon atteint et il n'y a pas d'indication à la réalisation d'un test génétique chez le père.

- Environ 10 % des patients atteints présentent un variant pathogène survenu *de novo* (7,9). Dans ces cas, la probabilité de récurrence est limitée au risque de mosaïque maternelle, rare mais déjà rapportée (72,73). Pour cette raison, les sœurs des cas sporadiques doivent être informées et un test génétique doit leur être proposé à partir de leur majorité.

- Dans 90 % des cas, le variant est hérité de la mère. Le risque de transmettre le variant pathogène est donc de 50 % à chaque grossesse (25 % de risque d'avoir un garçon atteint et 25 % de risque d'avoir une fille conductrice). Dans la situation où la mère est conductrice, il existe également un risque dans la branche maternelle. Un test génétique chez la grand-mère maternelle doit être proposé. Si celui-ci n'est pas possible ou pas souhaité, les femmes de la branche maternelle doivent être informées de leur risque et un test génétique peut leur être proposé après consultation de génétique. Même si la mutation pathogène est survenue *de novo* chez la mère, ses sœurs ont un risque d'être conductrices du fait de la possibilité d'une mosaïque chez l'un des deux grands-parents.

3. Diagnostic prénatal et préimplantatoire

Que le variant soit hérité ou *de novo*, un diagnostic prénatal invasif peut être proposé si le couple le souhaite en cas de fœtus masculin. Un diagnostic de sexe fœtal sur sang maternel est réalisé au préalable d'un prélèvement invasif (biopsie de trophoblaste à partir de 11 semaines d'aménorrhée (SA), ponction de liquide amniotique à partir de 16 SA), qui sera réalisé seulement s'il s'agit d'un garçon.

Lorsque le variant pathogène est hérité et dans certains centres agréés uniquement, un diagnostic préimplantatoire peut être proposé après avis d'un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal.

4. Information de la parentèle

Cette consultation permet également d'informer les parents du patient, ou le tuteur s'il s'agit d'un adulte, de l'obligation légale d'informer les membres de sa famille du risque de transmission et de la possibilité de préciser ce risque (Décret n° 2013-527 du 20 juin 2013 sur l'information à la parentèle, qui en précise les différentes modalités). Ils

doivent également être informés du risque encouru en l'absence d'information. Cette loi stipule également que, si la personne ne souhaite pas transmettre elle-même l'information aux membres de sa famille potentiellement concernés, elle peut demander au médecin de porter à leur connaissance l'existence d'une information susceptible de les concerner, avec des modalités particulières.

5.3. Corrélations génotype-phénotype

ATRX, le produit protéique du gène *ATRX*, joue un rôle dans la régulation de l'expression génique, la réparation et la recombinaison de l'ADN. ATRX comporte deux domaines fonctionnels principaux, régions concentrant une grande partie des variants pathogènes (9,46);

- en N-terminal, le domaine ATRX-DNMT3-DNMT3L (ADD), entre les acides aminés 161 à 293 ;
- en C-terminal, le domaine hélicase, comportant plusieurs motifs hélicase colinéaires (4,74,46), entre les acides aminés 1581 et 2205.

La majorité des patients présentent un variant faux-sens, mais tous les types de variants ont été rapportés (46).

Il semble exister des corrélations génotype-phénotype, en ce qui concerne la localisation des variants sur la protéine ATRX, et en fonction du type de variant.

- Variants faux-sens

Les variants qui affectent le domaine ADD ont tendance à être associés à

- une atteinte neurodéveloppementale plus sévère (46,74) avec une absence de marche autonome (21)
- des anomalies urogénitales quasi-constantes,
- davantage de malformations cardiaques et de troubles gastro-intestinaux (30),
- des particularités morphologiques plus marquées (30)
- A l'IRM cérébrale, des anomalies de la substance grise (15).

Les variants dans le domaine hélicase sont associés à

- Des phénotypes neurodéveloppementaux plus légers (7,31,21,18,13).
 - Le variant récurrent p.Thr1621Met est rapporté comme étant associé à une DI d'allure isolée, pouvant être légère à modérée (31) et un trouble du spectre autistique (44).
 - Les variants dans le codon 2085 (exon 28) seraient associés à des particularités morphologiques discrètes et l'absence d'épilepsie et d'anomalie urogénitale (30,75).

- A l'IRM cérébrale, les patients semblent présenter plus d'anomalies de signal de la substance blanche (15)

- Variants tronquants

Les variants tronquants en C-terminal seraient davantage associés à des anomalies génitales plus sévères avec anomalie de la différenciation sexuelle et micropénis (7,46)

- Le variant récurrent non-sens dans l'exon 2 NM_000489.4 c.109C>T (p.Arg37Ter) serait possiblement associé à l'apparition d'un site alternatif d'épissage (23). L'atteinte est fréquemment moins sévère (8,31,74,18,16) avec une DI légère ou modérée. Néanmoins, au sein d'une même famille ont été décrits des spectres phénotypiques larges, avec parfois une atteinte plus typique du syndrome. Un épissage alternatif pourrait conduire à la présence de deux isoformes expliquant un certain degré de sauvetage phénotypique (46,74).

- Une substitution nucléotidique en 5'-UTR aboutirait hypothétiquement à une protéine en quantité réduite mais sans changement de conformation majeure. Chez un patient présentant un hypospade et des corps de Heinz (5%), ce variant était associé à un développement psychomoteur normal à l'âge d'un an (15).

- La présence d'une protéine tronquée de 43 acides aminés (variant c.7200+4A>G, p.L2401fs) a été décrite comme associée à un phénotype particulièrement sévère avec atrophie cérébrale progressive et épilepsie pharmacorésistante précédée d'un syndrome de West (15).

Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Dr Delphine Héron, 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 : Madame 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

Références bibliographiques (cf. Argumentaire et Annexe 5)

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration de ce PNDS et comportant l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet de la filière DéfiScience.

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 centre de référence.

Annexe 2. Centres de référence

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

- CRMR Centre coordonnateur - APHP - Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris - Dr Delphine Heron, Tel 01 42 16 13 87
- CRMR APHP – Hôpital Armand Trousseau, Paris - Dr Stéphanie Valence
Tel 01 44 73 61 41
- CRMR APHP – Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris - Dr Marlène Rio
Tel 01 44 38 15 07
- CRMR APHP - Hôpital Robert Debré, Paris - Dr Anna Maruani
Tel 01 40 03 53 91
- CRMR APHP - Hôpital Jean Verdier, Bondy - Pr Loïc de Pontual
Tel 01 48 02 66 74
- CRMR CHU de Bordeaux - Groupe hospitalier Pellegrin - Dr Julien Van Gils, Dr Marie Husson Tel 05 56 79 53 55
- CRMR CHU de Dijon Bourgogne – Hôpital d'enfants - Dr Julian Delanne
Tel 03 80 29 53 13
- CRMR CHU Lille - Hôpital Jeanne de Flandre - Pr Jamal Ghoumid
Tel 03 20 44 49 11
- CRMR Hospices Civils de Lyon - Hôpital Femme Mère Enfant - Pr Vincent des Portes
Tel 04 27 85 53 80
- CRMR CHU Nantes – Hôtel Dieu - Pr Sandra Mercier
Tel 02 40 08 32 45
- CRMR CHU de Rennes – Hôpital Sud - Dr Laurent Pasquier
Tel 02 99 26 67 44
- CRMR CHU de Strasbourg – Hôpital de Hautepierre - Dr Salima El Chehadeh
Tel 03 69 55 19 55

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

- CCMR APHP – Hôpital de Bicêtre, Le Kremlin Bicêtre - Dr Hélène Maurey
Tel 01 45 21 31 32
- CCMR Institut Jérôme Lejeune, Paris - Dr Clotilde Mircher
Tel 01 56 58 63 00
- CCMR CHU de Besançon - Dr Elise Brischoux-Boucher
Tel 03 81 21 81 87
- CCMR CHU Montpellier - Hôpital Gui de Chauliac - Dr Pierre Meyer
Tel 04 67 33 01 83
- CCMR CHU Nancy – Hôpital de Brabois - Dr Laetitia Lambert
Tel 03 83 15 36 22

- CCMR CHU Nice – Hôpital de l'Archet - Dr Khaoula Zaafrane Khachanoui
Tel 04 92 03 62 43
- CCMR CHU de Pointe à Pitre - Dr Marilyn Lackmy Port Lis
Tel 05 90 89 10 10
- CCMR CHU de Reims - Pr Nathalie Bednarek
Tel 03 26 78 36 03
- CCMR CHU de Rouen - Dr Anne-Marie Guerrot
Tel 02 32 88 87 47
- CCMR CH de St Malo - Dr Jean-Marie Lepage
Tel 02 99 21 21 21
- CCMR CHU de Toulouse - Dr Caroline Karsenty
Tel 05 34 55 87 05

DéfiScience- Filière nationale de santé maladies rares du neurodéveloppement

- Site de la filière : www.defiscience.fr
- Contact : ghe.defiscience@chu-lyon.fr

Annexe 3. Bilan socio-administratif à l'attention des parents

Aide financière – MDPH – CAF

Toute constitution de dossier pour demande d'aide financière à la MDPH doit être anticipée en raison du temps nécessaire pour regrouper l'ensemble des éléments. Les demandes sont à renouveler 6 mois avant l'échéance des droits, ou en cas d'aggravation ou de changement de situation de rééducation. En cas de refus, un recours gracieux ou contentieux, ou bien une conciliation est possible.

Le certificat médical rédigé par le médecin traitant ou le médecin référent accompagne les dossiers de demande. Une assistante sociale est indispensable pour aider dans les demandes ainsi que les équipes « relais handicap ». La Caisse Nationale de Solidarité pour l'Autonomie (CNSA) a édité un livret à l'attention des MDPH sur « les anomalies chromosomiques : document d'appui pour la détermination du taux d'incapacité pour les personnes présentant une anomalie chromosomique ».

Le dossier MDPH comprend une partie sur le projet de vie. Ce site peut aider à sa rédaction : <https://dossier-mdph.fr/projet-de-vie-mdph/>.

Avant 20 ans

Les parents sont chargés de demander l'Allocation d'Education de l'Enfant Handicapé (AEEH) qui comprend une base et des compléments de 1 à 6, la Prestation de Compensation du Handicap (PCH) auprès de la MDPH, ou l'Allocation Journalière de Présence Parentale (AJPP) auprès de la Caisse d'Allocations Familiales (CAF).

Il existe trois types de cartes mobilité inclusion (CMI) attribuées par la MDPH ; la CMI priorité, la CMI stationnement (à partir de 50 % du taux du handicap) et celle d'invalidité à partir de 80 %.

Pour information, l'AJPP est cumulable avec l'AEEH de base, mais pas avec le complément d'AEEH

La famille doit choisir entre le complément à l'AEEH et la PCH ; et quel que soit ce choix, elle peut demander l'aide à l'aménagement du logement, du véhicule, et le surcoût lié au transport.

On peut y ajouter les demandes d'orientation scolaire et/ ou de structure médicosociale. L'aide d'une assistante sociale est fondamentale pour faire reconnaître ses droits.

A partir de 18 ans, il est nécessaire de questionner avec la famille, la nécessité de mettre en place ou non, une mesure de protection des majeurs vulnérables (curatelle, tutelle ou habilitation familiale). Ces mesures peuvent être exercées par la famille ou

par un professionnel tiers (mandataire judiciaire à la protection des majeurs). Ces démarches se font auprès du juge des tutelles au tribunal judiciaire.

A partir de 20 ans

On anticipera, 9 à 12 mois avant, le passage à l'âge adulte qui est fixé à 20 ans pour la MDPH. Les parents ou le tuteur ou le curateur sont chargés de demander l'Allocation adulte handicapé (AAH), PCH et CMI.

Il existe des services soutenant l'accès à l'autonomie : service d'accompagnement médico-social pour adultes handicapés (SAMSAH) ou service d'accompagnement à la vie sociale (SAVS). La MDPH évaluera l'orientation professionnelle vers le milieu ordinaire ou adapté : établissement et service d'aide par le travail (ESAT). En cas d'incapacité au travail, la personne sera orientée vers un foyer de vie ou un foyer occupationnel, ou un foyer d'accueil médicalisé (FAM), ou en maison d'accueil spécialisée (MAS). Le certificat médical rédigé par le médecin traitant ou le médecin référent accompagne les dossiers de demande. Une assistante sociale est indispensable pour aider dans les demandes ainsi que les équipes « relais handicap ». La Caisse Nationale de Solidarité pour l'Autonomie (CNSA) a édité un livret à l'attention des MDPH sur « les anomalies chromosomiques : document d'appui pour la détermination du taux d'incapacité pour les personnes présentant une anomalie chromosomique ».

Annexe 4. Cartes d'Urgence

Les cartes d'urgence sont distribuées aux patients atteints de maladies rares pour améliorer la coordination de leurs soins notamment en situation d'urgence. Elles sont proposées par les Centres de Référence Maladies Rares (CRMR).

Mises en place dans le cadre du Plan National Maladies Rares par la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) en partenariat avec les filières de santé maladies rares, elles sont personnelles et soumises au secret médical. Leur format est celui d'une « carte de crédit ». Ce modèle est commun à toutes les filières de santé maladies rares et a été validé par le ministère de la Santé. Sa conception est soumise à l'appréciation des spécialistes et représentants d'association de patients. Chaque carte d'urgence est élaborée par un groupe de travail composé de professionnels de centres de référence, de compétence et de représentants d'associations de patients.

Il s'agit de cartes personnelles de soins et d'information, distribuées par les médecins spécialisés des centres Maladies Rares aux patients, pour améliorer la coordination des soins notamment en situation d'urgence.

Elles sont la propriété du malade.

La carte renseigne :

- Les coordonnées des personnes de l'entourage à prévenir en cas d'urgence
- Les coordonnées du/des médecin(s) référents et du centre qui suit le patient
- Les principales recommandations de prise en soin : en synthétisant les gestes et actes à éviter et à recommander en situation d'urgence
- Les sites et liens d'information utiles.

Leur format type « carte vitale » permet de les conserver dans le portefeuille ou porte-cartes du patient. Certaines cartes sont réalisées en format bilingue (français/anglais), afin de pouvoir les utiliser si besoin lors de déplacements à l'étranger.

Personnes à prévenir en priorité		 maladies rares CARTE D'URGENCE EMERGENCY CARD		
Mme/M. :	Tél. :	Handicap intellectuel et Maladies rares du neurodéveloppement		
Mme/M. :	Tél. :			
Médecin traitant :	Tél. :			
Spécialiste traitant :	Tél. :			
Centre de Référence :	Ville :	Étiologie (si connue) :		 www. orpha.net
	Tél. :	Nom :		
Association de patients :  		Prénom :		
		Date de naissance : / /		Mise à jour :

HANDICAP INTELLECTUEL ET MALADIES RARES DU NEURODÉVELOPPEMENT.

- | | | |
|---|--|---|
| ☐ Otites répétées | ☐ Reflux Gastro Œsophagien | ☐ Constipation importante |
| ☐ Épilepsie | ☐ Enurésie (fuites d'urine) | ☐ Encoprésie (pertes selles) |
| ☐ Cardiopathie | ☐ HTA | ☐ Apnées du sommeil |
| ☐ Baisse audition | ☐ Basse vision | ☐ Station debout difficile |
| ☐ Risque de comportement inadapté en cas de stress ou de douleur | | |

Traitement en cours (posologie) et autres informations médicales utiles :

.....

.....



ATTENTION : Difficultés à exprimer et à décrire la douleur

JE COMMUNIQUE, J'INTERAGIS

Je peux être plus lent(e) à répondre, ma compréhension est souvent meilleure que mon expression.

- | | | | |
|--|--|---|-----------------------------------|
| Je m'exprime oralement : | ☐ Oui | ☐ Difficilement | ☐ Non |
| Je comprends des consignes simples : | ☐ Oui | ☐ Difficilement | ☐ Non |
| Je lis : | ☐ Oui | ☐ Difficilement | ☐ Non |
| J'écris : | ☐ Oui | ☐ Difficilement | ☐ Non |
| J'utilise des outils de communication : | ☐ Pictos/Photos | ☐ Français signé | ☐ Pointage |

Merci de donner des explications avec des phrases courtes et des mots simples.
Merci d'écouter la personne qui me connaît bien. Ce qui m'angoisse/ce qui me rassure :

.....

.....

Les cartes sont remises et remplies par le médecin qui assure la prise en soin et le suivi dans le centre de référence ou de compétence maladies rares.

Si vous êtes médecin d'un centre de référence ou de compétence, n'hésitez pas à en faire la demande.

Si vous êtes médecin généraliste, rapprochez-vous du centre de référence ou de compétence le plus proche de chez vous sur <https://www.filièresmaladiesrares.fr/#carte-hp>.

Annexe 5. 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-Hilczek 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, 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
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.
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, Alhazaimah 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/ad.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, Foadelli 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.