



Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Syndrome de Pitt Hopkins (PTHS)

Argumentaire

Septembre 2021

Cet argumentaire a été élaboré par le centre de référence national des Déficiences Intellectuelles de causes rares de l'hôpital Pitié Salpêtrière et par le Centre de Référence Maladies Rares Anomalies de développement et syndromes malformatifs de l'hôpital Armand Trousseau, avec la contribution d'un groupe de travail pluridisciplinaire, sous la coordination Dr Sandra Whalen et du Dr Delphine Héron

Il a servi de base à l'élaboration du PNDS Syndrome de Pitt-Hopkins.

Le PNDS est téléchargeable sur les sites des filières DéfiScience et AnDDI-Rares.

Sommaire

LISTE DES ABREVIATIONS.....	3
PREAMBULE	8
RECHERCHE DOCUMENTAIRE	9
ANALYSE CHAPITRES PAR THEMES DE RECHERCHE	11
ARTICLE PRINCEPS	11
IDENTIFICATION DU GENE	11
EPIDEMIOLOGIE	14
SERIES DE PATIENTS AVEC DESCRIPTION CLINIQUE ET MOLECULAIRE	16
DESCRIPTION DE CAS CLINIQUES UNIQUES.....	24
CRITERES DIAGNOSTIQUES.....	28
METHODES DIAGNOSTIQUES.....	32
CORRELATION GENOTYPE-PHENOTYPE. PHENOTYPES ATYPIQUES	34
DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS	41
PRISE EN CHARGE	46
CONSEIL GENETIQUE.....	50
PHYSIOPATHOLOGIE ET MODELES ANIMAUX	52
<i>TCF4</i> ET SCHIZOPHRENIE.....	62
COORDONNEES DES CENTRES DE REFERENCE, DE COMPETENCES ET ASSOCIATIONS DE PATIENTS	67
CENTRES DE REFERENCE DEFICIENCES INTELLECTUELLES DE CAUSES RARES	67
CENTRES DE REFERENCE ANOMALIES DU DEVELOPPEMENT ET SYNDROMES MALFORMATIFS.....	70
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	74

Liste des abréviations

AAH	Allocation Adulte Handicapé
ABA	Applied Behaviour Analysis (analyse comportementale appliquée)
AEEH	Allocation d'éducation de l'enfant handicapé
AESH	Accompagnant des Élèves en Situation de Handicap (anciennement Auxiliaire de Vie Scolaire)
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
CAA	Communication Alternative et Améliorée
CAJ	Centres d'activité de jour
CAMSP	Centre d'Action Médico-Sociale Précoce
CDAPH	Commission des Droits et de l'Autonomie des Personnes Handicapées
CMPP	Centre Médico-Psycho-Pédagogique
CRMR	Centre de Référence Maladie Rare
DI	Déficiência intellectuelle
DS	Déviation Standard
EEG	Électroencéphalogramme
ESAT	Établissement et service d'aide par le travail (ex CAT)
FAM	Foyer d'accueil médicalisé
HAS	Haute Autorité de Santé
HDJ	Hôpital de jour
IEM	Institut d'Éducation Motrice
IME	Institut Médico-Éducatif
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
IMP	Institut Médico-Pédagogique
MAS	Maison d'Accueil Spécialisée
MDPH	Maison Départementale des Personnes Handicapées
MPR	Médecine physique et de réadaptation
ORL	Oto-Rhino-Laryngologiste
PAI	Projet d'Accueil Individualisé
PC	Périmètre crânien
PCH	Prestation de compensation du handicap

PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PTHS	Syndrome de Pitt Hopkins
SESSAD	Service d'éducation spécialisée et de soins à domicile
TSA	Troubles du Spectre Autistique
ULIS	Unité Localisée pour l'Inclusion Scolaire

Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Dr Sandra WHALEN, du Centre de Référence Constitutif Anomalies du développement et syndromes malformatifs de l'hôpital Armand Trousseau, et le Dr Delphine HERON, du Centre de Référence Coordonnateur Déficiences intellectuelles de causes rares de l'hôpital Pitié Salpêtrière et en coordination avec M. Ponha HENG Chargé de Projet PNDS pour la filière DéfiScience.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs principaux

- Dr Sandra Whalen, Génétique clinique, AP-HP, Hôpital Armand Trousseau, Paris
- Dr Ponha Heng, Pédiatre, Chargé de Mission PNDS pour la filière DéfiScience - Paris

Groupe de travail multidisciplinaire

- Dr Delphine Héron, Génétique pédiatrique, AP-HP Sorbonne Université, Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris
- Dr Cyril Mignot, Génétique du neurodéveloppement, AP-HP Sorbonne Université, Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris
- Dr Perrine Charles, Neurogénétique, AP-HP Sorbonne Université, Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris
- Dr Irina Giurgea, Génétique moléculaire, AP-HP Sorbonne Université, Hôpital Armand Trousseau, Paris
- Dr Marie Hully, Neuropédiatrie, Hôpital Necker Enfants Malades
- Dr Julie Lemale, Gastroentérologie, AP-HP Sorbonne Université, Hôpital Armand Trousseau
- Dr Manon Bachy-Razzouk, Chirurgie orthopédique pédiatrique, AP-HP Sorbonne Université, Hôpital Armand Trousseau
- Dr Hina Simonnet, Médecine Physique et Réadaptation, AP-HP Sorbonne Université, Hôpital Armand Trousseau, Paris
- Dr Guillaume Aubertin, Pneumologie pédiatrique, AP-HP Sorbonne Université, Hôpital Armand Trousseau
- Mme Khlidja BAPTISTIDE (mère d'un enfant porteur de PTHS)
- M. Thomas Frédéric (père d'un enfant porteur de PTHS)

Groupe de lecture

- Pr Annick Toutain, Généticienne
- Dr Marjolaine Willems, Généticienne
- Dr Elise Schaefer, Généticienne
- Dr Salima El Chehadeh, Généticienne
- Dr Mélanie Fradin, Généticienne
- Dr Yline Capri, Généticienne
- Dr Juliette Piard, Généticienne

- Dr Bertrand Isidor, Généticienne
- Dr Amélie Piton, Généticienne moléculaire
- Mme Anne Claire Gelineau, Neuropsychologue
- Dr Isabelle Marey, Généticienne
- Dr Caroline Demily, Psychiatre

Filières de santé maladies rares

- Filière AnDDI-Rares
« Anomalies du Développement avec ou sans Déficience Intellectuelle de causes Rares »
Site de la filière : <http://www.anddirares.org>
- Filière BRAIN-TEAM
« Maladies Rares du système nerveux central » Site de la filière: <http://brain-team.fr/>
- Filière DéfiScience
« Maladies Rares du Développement Cérébral et Déficience intellectuelle » Site de la filière : <https://www.defiscience.fr/filiere/>
- Filière FAI2R
« Maladies auto-immunes et auto-inflammatoires systémiques rares » Site de la filière : <https://www.fai2r.org/>
- Filière FILFOIE
« Maladies hépatiques rares de l'enfant et de l'adulte » Site de la filière : <https://www.filfoie.com/>
- Filière FIMARAD
« Maladies rares en dermatologie » Site de la filière : <https://fimarad.org/>
- Filière FIRENDO
« Maladies rares endocriniennes »
Site de la filière : <http://www.firendo.fr/accueil-filiere-firendo/>
- Filière MaRIH
« Maladies rares immuno-hématologiques »
Site de la filière : http://www.marih.fr/website/accueil_du_site_de_la_filiere_marih_&1.html
- Filière NeuroSphinx
« Complications neurologiques et sphinctériennes des malformations pelviennes et médullaires rares » Site de la filière : <http://www.neurosphinx.fr/>
- Filière SENSGENE
« Maladies rares sensorielles »
Site de la filière : <https://www.sensgene.com/>
- Filière TETECOUCO
« Maladies rares de la tête, du cou et des dents » Site de la filière : <https://www.tete-cou.fr/>

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du(des) centre(s) de référence.

Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire

Date de début de travaux en octobre 2020.

Réunions téléphoniques et par échanges de mails réguliers : cadrage et répartition des tâches, fusions des rédactions dans le comité de rédaction et dans le comité de relecture, relecture et approbation finale de l'ensemble du PNDS en réunion des experts du PNDS.

Préambule

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

Le présent Argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques identifiées et analysées pour la rédaction du PNDS

Des Informations complémentaires sont disponibles sur le site internet de la filière DéfiScience. <http://www.defiscience.fr> et des Centres de référence des déficiences intellectuelles de causes rares.

Ce PNDS s'adosse à un socle commun : au PNDS Polyhandicap Générique, et au PNDS Déficience Intellectuelles Générique en cours de rédaction à cette date.

Méthode de travail

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

Rédaction du PNDS

Un groupe de rédaction est constitué par le centre de référence coordonnateur des Déficiences Intellectuelles de causes rares, sous la coordination du Dr Sandra Whalen, Généticienne, Dr Delphine Héron, Pédiatre généticienne, et Dr Ponha Heng, Pédiatre, Chargé de Mission PNDS pour la filière DéfiScience.

Après analyse et synthèse de la littérature médicale et scientifique pertinente, le groupe de rédaction rédige une première version du PNDS qui est soumise à un groupe de lecture multidisciplinaire et multiprofessionnel. Il est composé de professionnels de santé, ayant un mode d'exercice public ou privé, d'origine géographique diverse ou d'écoles de pensées diverses, d'autres professionnels concernés et de représentants d'associations de patients et d'usagers. Il est consulté par mail et donne un avis sur le fond et la forme du document, en particulier sur la lisibilité et l'applicabilité du PNDS. Les commentaires du groupe de lecture sont ensuite analysés et discutés par le groupe de travail qui rédige la version finale du PNDS. Des réunions téléphoniques et physiques ont été organisées en cas de besoin. Le PNDS présenté est le fruit d'un travail collegial.

¹ Cf. Les recommandations pour la pratique clinique - Base méthodologique pour leur réalisation en France. Anaes, 1999 - 2000.

Recherche documentaire

Sources

Nous avons consulté des Bases de données bibliographiques automatisées
Recherche documentaire et sélection des articles

Sources Principale Consultées	Bases de données bibliographiques : Pubmed - https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed Genereviews : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/
Sources alternatives	OMIM - https://www.omim.org Portail Orphanet - http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=FR
Période de recherche	Période de recherche [10 ans] Sauf certains articles clés antérieurs
Langues retenues	Français, Anglais
Nombre d'études obtenues	81

Sélection de mots clés

Mots clés utilisés

« Pitt Hopkins syndrome » [Title/Abstract] OR « Pitt Hopkins syndrome » [MeSH Terms]
OR « TCF4 »

Sont inclus également des aticles concernant la prise en charge de signes non spécifiques au PTHS (constipation, pieds plats, etc)

Revue systématique ; Etudes cliniques ; Recommandations de bonne pratique

Systematic reviews; clinical studies; best practice recommendations

Typologie documents retenus sur PUBMED :

- . Clinical studies
- . Guideline
- . Practice Guideline
- . Review
- . Systematic review

Critères retenus sur PUBMED :

- . Humans only
- . Langue : Français Anglais
- . Période de recherche :
 - o Description et prise en charge du syndrome de Pitt Hopkins depuis 1978, mais principalement depuis la description du gène en 2007
- . Date de recherche le 05 Juillet 2021

Occurrences : [MeSH Terms, Inf 10 ans], nombre d'études recensées

Thèmes	Nombre de publications
Nombre Total d'études choisies	81
➤ Article princeps	1
➤ Découverte du gène	3
➤ Epidemiologie	3
➤ Séries de patients	10
➤ Cas cliniques uniques	10
➤ Critères diagnostics	5
➤ Méthodes Diagnostiques	4
➤ Correlation Génotype-Phénotype	9
➤ Diagnostics différentiels	7
➤ Conseil génétique	8
➤ Prise en charge	5
➤ Physiopathologie	16
➤ TCF4 et schizophrénie	6

Critères de sélection des articles

Les critères de sélection des articles ont été faits selon le type de la publication et le thème traité.

Nous avons ensuite utilisé le système de gradation en niveaux preuves adopté par l'HAS

Le grade de la recommandation est fondé sur les facteurs suivants :

- Le type et la qualité des études individuelles identifiées pour répondre à la question posée
- La quantité, la cohérence, l'applicabilité et l'impact clinique de l'ensemble des données scientifiques
- Le consensus du groupe de travail.

Nous avons regroupé les articles sélectionnés selon les chapitres (ou champs) proches des chapitres du PNDS.

- Les tableaux ci-dessous présentent les références de ces articles et, selon les cas, des commentaires ou notifications de leurs apports principaux.
- Les Etudes Cliniques, Case reports et Revues systématiques de la littérature ainsi que tous les articles permettant d'établir des recommandations de bonnes pratiques et jugés importants par le comité de rédaction ont été sélectionnés.²
- Nous avons privilégié les références ayant une preuve de fort niveau scientifique : essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur, méta-analyse d'essais contrôlés randomisés, analyse de décision fondée sur des études bien menées.
- Nous avons évité les références comportant des cas uniques pour leur faible niveau de preuves.

² (cf – Source : http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf)

Analyse Chapitres par thèmes de Recherche

Article princeps

Etude	Référence	Commentaire
Pitt, D., 1978	Pitt, D., & Hopkins, I. (1978). A syndrome of mental retardation, wide mouth and intermittent overbreathing. <i>Aust Paediatr J</i> , 14(3), 182-184. doi:10.1111/jpc.1978.14.3.182	Il s'agit de l'article princeps où les auteurs décrivent le syndrome de Pitt-Hopkins avec deux patients déficients intellectuels présentant une morphologie faciale similaire, une hyperventilation, des anomalies électroencéphalographiques.

Identification du gène

Etude	Référence	Commentaire
Amiel, J., 2007	Amiel, J., Rio, M., de Pontual, L., Redon, R., Malan, V., Boddaert, N., . . . Colleaux, L. (2007). Mutations in <i>TCF4</i> , encoding a class I basic helix-loop-helix transcription factor, are responsible for Pitt-Hopkins syndrome, a severe epileptic encephalopathy associated with autonomic dysfunction. <i>Am J Hum Genet</i> , 80(5), 988-993. doi:10.1086/515582	Les auteurs décrivent l'implication du gène <i>TCF4</i> dans le PTHS grâce à un patient présentant une microdélétion de novo de 1,8 Mb sur le chromosome 18q21.1, puis l'identification de variants intragéniques chez trois autres sujets avec un phénotype de PTHS. Ces données apportent un nouvel éclairage sur les processus physiopathologiques qui sous-tendent le développement du système nerveux autonome.

Etude	Référence	Commentaire
Zweier, C., 2007	Zweier, C., Peippo, M. M., Hoyer, J., Sousa, S., Bottani, A., Clayton-Smith, J., . . . Rauch, A. (2007). Haploinsufficiency of TCF4 causes syndromal mental retardation with intermittent hyperventilation (Pitt-Hopkins syndrome). <i>Am J Hum Genet</i> , 80(5), 994-1001. doi:10.1086/515583	Les auteurs décrivent l'implication du gène <i>TCF4</i> dans le PTHS grâce à un patient présentant une microdélétion <i>de novo</i> de 1,2 Mb sur le chromosome 18q21.2, puis l'identification de variants intragéniques chez cinq autres sujets avec un phénotype similaire avec déficience intellectuelle sévère et morphologie faciale évocatrice. Ces données établissent le syndrome de Pitt-Hopkins comme une entité distincte mais probablement hétérogène, causée par des mutations autosomiques dominantes <i>de novo</i> dans <i>TCF4</i> . En raison de son chevauchement phénotypique, le syndrome de Pitt-Hopkins est un diagnostic différentiel des syndromes d'Angelman et de Rett. Des études fonctionnelles ont montré que les variants pathogènes non-sens et faux-sens altèrent l'interaction de <i>TCF4</i> avec <i>ASCL1</i> dans la voie <i>PHOX-RET</i> , suggérant que l'hyperventilation et la maladie de Hirschsprung chez les patients atteints du syndrome de Pitt-Hopkins pourraient s'expliquer par une altération du développement neuronal noradrénergique.

Etude	Référence	Commentaire
Brockschmidt, A. 2007	Brockschmidt, A., Todt, U., Ryu, S., Hoischen, A., Landwehr, C., Birnbaum, S., . . . Weber, R. G. (2007). Severe mental retardation with breathing abnormalities (Pitt-Hopkins syndrome) is caused by haploinsufficiency of the neuronal bHLH transcription factor TCF4. <i>Hum Mol Genet</i> , 16(12), 1488-1494. doi:10.1093/hmg/ddm099	Les auteurs décrivent une patiente présentant une microdélétion <i>de novo</i> de 0,5 Mb sur le chromosome 18q21.2, contenant uniquement le gène <i>TCF4</i> . Cette patiente présentait une DI sévère avec absence de langage, une hypotonie marquée, une ataxie, des traits faciaux caractéristiques et des accès d'hyperventilation. L'analyse du modèle d'expression embryonnaire de l'orthologue de <i>Danio rerio</i> , <i>tcf4</i> , par hybridation in situ en montage entier a montré une expression hautement spécifique dans le pallium du télencéphale pendant la somitogenèse tardive, lorsque la structuration du cerveau du poisson zèbre est avancée et que la différenciation neurale débute. Les domaines d'expression ultérieurs étaient limités à plusieurs régions du système nerveux central, y compris une expression continue dans le pallium du télencéphale, et un début d'expression dans le diencéphale (thalamus, thalamus ventral et tubercule postérieur), le tegmentum du cerveau moyen, le cerveau postérieur et les arcs branchiaux. Ce schéma d'expression est corrélé au phénotype clinique. Cette étude montre que <i>Danio rerio</i> peut être un modèle animal utile pour étudier la physiopathologie du PTHS et le rôle de <i>TCF4</i> dans le développement cérébral.

Epidémiologie

Etude	Référence	Commentaire
Rosenfeld, J. A., 2009	Rosenfeld, J. A., Leppig, K., Ballif, B. C., Thiese, H., Erdie-Lalena, C., Bawle, E., . . . Shaffer, L. G. (2009). Genotype-phenotype analysis of TCF4 mutations causing Pitt-Hopkins syndrome shows increased seizure activity with missense mutations. <i>Genet Med</i> , 11(11), 797-805. doi:10.1097/GIM.0b013e3181bd38a9	Les auteurs ont analysé 13,186 patients en CGH array ce qui a permis d'identifier sept patients avec une délétion en 18q21.2 allant de 63 kb à 6,1 Mb, concernant le gène TCF4. Grâce à cette étude, les auteurs estiment une fréquence du PTHS lié aux délétions chromosomiques est estimé entre 1 sur 34,000 et 1 sur 41,000. Tous les patients présentaient une morphologie faciale typique du PTHS, et tous sauf un, le plus jeune, présentaient un retard de développement sévère. Les auteurs ont réalisé une revue de la littérature des délétions et mutations intragéniques de <i>TCF4</i> , pour tenter d'établir une corrélation génotype-phénotype. Cette analyse a montré que tous les patients atteints du PTHS rapportés à ce jour présentent un retard psychomoteur sévère, que l'âge d'apparition de crises d'épilepsie et d'épisodes d'hyperventilation est limitée à la première décennie chez la plupart des patients, que les épisodes d'hyperventilation sont plus fréquents que les convulsions et sont observés essentiellement chez les patients les plus âgés, et enfin que les personnes présentant des mutations faux-sens de <i>TCF4</i> sont plus susceptibles de développer des crises.

Etude	Référence	Commentaire
Mary, L., 2018	Mary, L., Piton, A., Schaefer, E., Mattioli, F., Nourisson, E., Feger, C., . . . Giurgea, I. (2018). Disease-causing variants in TCF4 are a frequent cause of intellectual disability: lessons from large-scale sequencing approaches in diagnosis. <i>Eur J Hum Genet</i> , 26(7), 996-1006. doi:10.1038/s41431-018-0096-4	<p>Le séquençage à haut débit (SHD) permet de redéfinir le spectre phénotypique de gènes impliqués en pathologie humaine, échappant ainsi au biais d'inclusion clinique du séquençage Sanger gène par gène. Les auteurs ont étudié une cohorte de 903 patients atteints de DI n'évoquant pas clairement un syndrome connu, avec le SHD d'un panel de plusieurs centaines de gènes impliqués dans la DI. Ils ont identifié des variants pathogènes hétérozygotes <i>de novo</i> dans le gène <i>TCF4</i> chez huit patients. En rassemblant les données de cette étude et des précédentes études sur le SHD à grande échelle, ils ont estimé à 0,7 % le taux d'individus portant un variant pathogène de <i>TCF4</i> parmi la population de patients avec une DI. Jusqu'alors, les anomalies moléculaires de <i>TCF4</i> étaient connues pour donner une forme syndromique de DI, le syndrome de Pitt-Hopkins (PTHS), qui associe une DI sévère, un retard de développement, une absence de langage, des troubles du comportement et de la ventilation, et une morphologie faciale reconnaissable. Les auteurs ont réévalué dix patients porteurs d'un variant pathogène ou probablement pathogène de <i>TCF4</i> pour les critères du PTHS définis par Whalen et Marangi. A posteriori, cinq patients avaient un score fortement évocateur de PTHS, trois étaient possiblement compatibles avec ce diagnostic, et deux avaient un score inférieur au seuil de PTHS défini. En conclusion, ces résultats mettent en évidence le gène <i>TCF4</i> comme une cause fréquente de DI modérée à profonde et élargissent le spectre clinique associé aux mutations du gène <i>TCF4</i> à la DI non spécifique.</p>

Etude	Référence	Commentaire
Zollino, M., 2019	Zollino, M., Zweier, C., Van Balkom, I. D., Sweetser, D. A., Alaimo, J., Bijlsma, E. K., . . . Hennekam, R. C. (2019). Diagnosis and management in Pitt-Hopkins syndrome: First international consensus statement. Clin Genet, 95(4), 462-478. doi:10.1111/cge.13506	Dans cet article il est mentionné des données non publiées issues du Royaume Uni et des Pays bas permettant d'estimer la prevalence entre 1 sur 225 000 à 300 000. Le reste du contenu est détaillé plus bas, à la section "prise en charge".

Séries de patients avec description clinique et moléculaire

Etude	Référence	Commentaire
Zweier, C., 2008	Zweier, C., Sticht, H., Bijlsma, E. K., Clayton-Smith, J., Boonen, S. E., Fryer, A., . . . Rauch, A. (2008). Further delineation of Pitt-Hopkins syndrome: phenotypic and genotypic description of 16 novel patients. J Med Genet, 45(11), 738-744. doi:10.1136/jmg.2008.060129	Les auteurs rapportent 16 nouveaux patients, avec des nouveaux variants du gène <i>TCF4</i> . Tous les patients présentaient une déficience intellectuelle sévère, et une morphologie faciale reconnaissable. De plus, 56% présentaient des anomalies respiratoires, 56% une microcéphalie, 38% des crises d'épilepsie et 44% des anomalies à l'IRMc (élargissement du noyau caudé, asymétrie ventriculaire, agénésie ou hypoplasie du corps calleux, atrophie du cortex pariétal ou frontal, kyste arachnoïdien). Cette étude enrichit le spectre clinique et mutationnel du PTHS.

Etude	Référence	Commentaire
Giurgea, I., 2008	Giurgea, I., Missirian, C., Cacciagli, P., Whalen, S., Fredriksen, T., Gaillon, T., . . . Moncla, A. (2008). TCF4 deletions in Pitt-Hopkins Syndrome. Hum Mutat, 29(11), E242-251. doi:10.1002/humu.20859	Les auteurs ont sélectionné pour cette étude 30 patients non apparentés dont le phénotype chevauchait le PTHS mais qui avaient été initialement adressés pour des syndromes d'Angelman, de Mowat-Wilson ou de Rett. Chez 10 patients, il a été identifié neuf nouvelles mutations (quatre grandes délétions cryptiques, dont une en mosaïque, et cinq petites délétions), et une récurrente. Cela amène à un total de 20 variants différents du gène <i>TCF4</i> rapportés, dont la plupart consistent en une délétion d'une portion significative de la séquence codante du gène <i>TCF4</i> , ou génère un codon stop prématuré. Aucune différence évidente n'a été observée entre les patients porteurs de mutations ponctuelles et de grandes délétions au niveau du locus 18q21, ce qui confirme que l'haplo-insuffisance du gène <i>TCF4</i> est le mécanisme moléculaire à l'origine de la maladie.
de Pontual, L., 2009	de Pontual, L., Mathieu, Y., Golzio, C., Rio, M., Malan, V., Boddaert, N., . . . Amiel, J. (2009). Mutational, functional, and expression studies of the TCF4 gene in Pitt-Hopkins syndrome. Hum Mutat, 30(4), 669-676. doi:10.1002/humu.20935	Les auteurs rapportent une série de 13 nouveaux individus ayant un PTHS avec variant pathogène du gène <i>TCF4</i> . Ils montrent que l'EEG, l'IRMc et les investigations immunologiques fournissent des indices supplémentaires précieux pour le diagnostic. Ils confirment l'existence d'un hot-spot mutationnel dans le domaine de base de la protéine E. Des études fonctionnelles illustrent que l'hétérodimérisation des protéines TCF4 mutantes avec un facteur de transcription spécifique au tissu est moins efficace que cette homodimérisation dans un test de rapporteur luciférase. Ils montrent également que le schéma d'expression de TCF4 dans le développement embryonnaire humain est étendu mais pas ubiquitaire.

Etude	Référence	Commentaire
Marangi, G., 2011	Marangi, G., Ricciardi, S., Orteschi, D., Lattante, S., Murdolo, M., Dallapiccola, B., . . . Zollino, M. (2011). The Pitt-Hopkins syndrome: report of 16 new patients and clinical diagnostic criteria. <i>Am J Med Genet A</i> , 155a(7), 1536-1545. doi:10.1002/ajmg.a.34070	Les auteurs décrivent la première série italienne de 16 patients avec un PTHS. Une haploinsuffisance de <i>TCF4</i> a été identifiée chez 14 patients, deux patients avec une large délétion en 18q21.2, 11 patients avec une mutation génique, et un patient portant une translocation équilibrée t(14q;18q). Après analyse de la littérature et de leurs patients, les auteurs ont remarqué qu'en plus d'une morphologie faciale caractéristique, le phénotype du PTHS est caractérisé par la combinaison de plusieurs signes : déficience intellectuelle, déficit marqué du langage, paramètres de croissance normaux à la naissance, microcéphalie post-natale, anomalies respiratoires, incoordination motrice, anomalies ophtalmologiques, constipation, épilepsie, comportement typique et anomalies cérébrales mineures. Bien que le PTHS soit considéré comme un diagnostic différentiel des syndromes d'Angelman et Rett, les auteurs ont remarqué qu'en combinant les caractéristiques faciales avec une analyse détaillée du phénotype physique et neurologique, il était possible d'orienter l'analyse moléculaire directement vers le PTHS. Avec ce score clinique, ils ont posé le diagnostic clinique de PTHS chez deux patients supplémentaires, qui avaient une analyse normale du gène <i>TCF4</i> .

Etude	Référence	Commentaire
Van Balkom, I. D., 2012	Van Balkom, I. D., Vuijk, P. J., Franssens, M., Hoek, H. W., & Hennekam, R. C. (2012). Development, cognition, and behaviour in Pitt-Hopkins syndrome. <i>Dev Med Child Neurol</i> , 54(10), 925-931. doi:10.1111/j.1469-8749.2012.04339.x	Le but de l'étude était de recueillir des données détaillées sur le fonctionnement comportemental, adaptatif et psychologique de 10 personnes atteintes du PTHS, avec une attention particulière aux manifestations du trouble du spectre autistique (TSA). Tous les participants présentaient une déficience intellectuelle profonde, une attitude aimable avec peu de comportements inadaptés, des déficits sévères de la communication et du langage, et des stéréotypies motrices intenses et fréquentes. Les déficiences de tous les participants étaient au-delà de ce qui serait attendu pour les capacités cognitives, ce qui correspond à une classification de TSA. Les patients atteints de PTHS se caractérisent non seulement par des manifestations physiques et génétiques spécifiques mais aussi par des caractéristiques comportementales et cognitives particulières. L'étude du comportement et de la cognition pourrait améliorer le diagnostic et le pronostic, permet de reconnaître les comorbidités et contribue à aider les familles.

Etude	Référence	Commentaire
Whalen, S., 2012	Whalen, S., Héron, D., Gaillon, T., Moldovan, O., Rossi, M., Devillard, F., . . . Giurgea, I. (2012). Novel comprehensive diagnostic strategy in Pitt-Hopkins syndrome: clinical score and further delineation of the TCF4 mutational spectrum. Hum Mutat, 33(1), 64-72. doi:10.1002/humu.21639	<p>Les auteurs rapportent 33 nouveaux patients et décrivent les caractéristiques cliniques et moléculaires. Ils ont étudié 112 individus (79 patients précédemment rapportés dans la littérature et ces 33 nouveaux patients) afin d'établir une corrélation génotype-phénotype et pour définir un score clinique diagnostique. Sur le plan moléculaire, il a été retrouvé 40 % de mutations ponctuelles, 30 % de petites délétions/insertions et 30 % de délétions. La plupart d'entre elles étaient des mutations privées et généraient un codon stop prématuré. Les mutations faux-sens étaient localisées dans le domaine bHLH, qui est un hotspot mutationnel. Aucune différence évidente n'a été observée entre les patients portant des mutations tronquantes, faux-sens ou des délétions, ce qui confirme que l'haplo-insuffisance de <i>TCF4</i> est le mécanisme moléculaire qui sous-tend le PTHS. Un score clinique diagnostique a été proposé afin d'aider au diagnostic du PTHS comprenant plusieurs signes avec des points variables par item : morphologie faciale, retard moteur sévère, langage absent, stéréotypies gestuelles, hyperventilation, anxiété ou agitation, hypotonie, apparence souriante, démarche ataxique, et strabisme Des points négatifs étaient attribués à des signes rarement vus dans le PTHS : microcéphalie sévère, avance staturo-pondérale, malformations viscérales, perte de l'usage des mains.</p>

Etude	Référence	Commentaire
Talkowski, M. E., 2012	Talkowski, M. E., Rosenfeld, J. A., Blumenthal, I., Pillalamarri, V., Chiang, C., Heilbut, A., . . . Gusella, J. F. (2012). Sequencing chromosomal abnormalities reveals neurodevelopmental loci that confer risk across diagnostic boundaries. <i>Cell</i> , 149(3), 525-537. doi:10.1016/j.cell.2012.03.028	Les auteurs ont étudié des patients atteints d'autisme et autres troubles du neurodéveloppement, ayant une anomalie chromosomique équilibrée (36 de novo, 2 hérités) en séquençant les points de cassure. Ils ont identifié 33 loci d'intérêt, classés en quatre catégories 1) gène associé à un trouble du neurodéveloppement, 2) gène principalement responsable du phénotype dans des syndromes microdeletionnels, 3) nouveau loci de susceptibilité, et 4) gène associé à des troubles psychiatriques à début plus tardif. Les auteurs ont également retrouvé une augmentation de CNV après l'étude de 19556 individus avec trouble de neurodéveloppement comparé à 13991 cas contrôles et un enrichissement d'allèles de prédisposition polygéniques issus d'étude GWAS sur l'autisme et la schizophrénie. Dans cette étude ils décrivent des jumeaux monozygotes présentant une translocation équilibrée interrompant le gène <i>TCF4</i> dans l'intron 8. Ils rapportent également 14 patients présentant un CNV dans le gène <i>TCF4</i> (parmi les 19556 individus étudiés) versus aucun CNV dans ce gène dans la population contrôle. Le gène <i>TCF4</i> est également dans la catégorie 4 en raison d'une combinaison de SNP considérée comme un facteur de susceptibilité à la schizophrénie.

Etude	Référence	Commentaire
de Winter, C. F., 2016	de Winter, C. F., Baas, M., Bijlsma, E. K., van Heukelingen, J., Routledge, S., & Hennekam, R. C. (2016). Phenotype and natural history in 101 individuals with Pitt-Hopkins syndrome through an internet questionnaire system. <i>Orphanet J Rare Dis</i> , 11, 37. doi:10.1186/s13023-016-0422-2	Les auteurs présentent les résultats d'un questionnaire de 146 questions rempli par les familles de 101 patients, comprenant des informations générales, le diagnostic génétique, la croissance, le développement (étapes du développement psychomoteur, cognition, scolarité, tests neuropsychologiques), les antécédents détaillés (période périnatale, alimentation, transit, sommeil, épilepsie, mouvements anormaux, etc), morphologie faciale et des extrémités, organes sensoriels, autres problèmes de santé, examens complémentaires (IRM, EEG). Les informations obtenues permettent d'enrichir la description du PTHS. Les auteurs ont également comparé les deux scores diagnostics disponibles à ce jour, en les testant sur 47 individus PTHS de l'étude, avec des résultats décevants pour les deux. Des critères de diagnostic clinique faisant un consensus au niveau international sont nécessaires.
Goodspeed, K., 2018	Goodspeed, K., Newsom, C., Morris, M. A., Powell, C., Evans, P., & Golla, S. (2018). Pitt-Hopkins Syndrome: A Review of Current Literature, Clinical Approach, and 23-Patient Case Series. <i>J Child Neurol</i> , 33(3), 233-244. doi:10.1177/0883073817750490	Les auteurs présentent une série de 23 patients atteints de PTHS avec des variants intragéniques de <i>TCF4</i> et ils décrivent plus particulièrement trois de ces individus. Le premier présente une délétion d'une paire de bases dans l'avant dernier exon, mais ne présentant pas le tableau caractéristique du PTHS, ni sur le plan morphologique, ni sur le plan neurodéveloppemental. Le second a une morphologie faciale évocatrice mais un neurodéveloppement meilleur qu'attendu, tant sur le plan verbal que moteur. Le troisième présente un tableau évocateur de PTHS et porte une duplication chromosomique de 201 kb concernant les exons 4 à 8 du gène <i>TCF4</i> , héritée d'un père sain qui porte la duplication à l'état de mosaïque somatique. Il s'agit du premier cas de duplication décrit. Les autres vingt patients présentent une morphologie faciale reconnaissable, un retard psychomoteur et une déficience intellectuelle. D'autres caractéristiques associées sont la myopie précoce, les crises d'épilepsie, la constipation et les épisodes d'hyperventilation-apnée. Beaucoup répondent également aux critères du trouble du spectre autistique.

Etude	Référence	Commentaire
Watkins, A., 2019	Watkins, A., Bissell, S., Moss, J., Oliver, C., Clayton-Smith, J., Haye, L., . . . Welham, A. (2019). Behavioural and psychological characteristics in Pitt-Hopkins syndrome: a comparison with Angelman and Cornelia de Lange syndromes. <i>J Neurodev Disord</i> , 11(1), 24. doi:10.1186/s11689-019-9282-0	Dans cette étude, les caractéristiques comportementales et psychologiques des personnes atteintes du PTHS ont été étudiées en comparaison avec celles de personnes atteintes du syndrome d'Angelman (SA) et du syndrome de Cornelia de Lange (CdLS). Les personnes atteintes du PTHS présentaient des niveaux significativement plus élevés de difficultés de communication sociale et d'interactions sociales réciproques que les personnes atteintes du SA. Quasiment tous les participants atteints du PTHS (21/22) répondaient aux critères indicatifs de TSA sur un outil de dépistage. Les individus atteints de PTHS étaient signalés comme étant moins sociables avec des personnes familières et non familières que les individus atteints de SA, mais plus sociables avec des personnes non familières que les individus atteints de CdLS. Certaines données suggèrent également des atypies dans les expériences sensorielles. Des comportements difficiles étaient signalés fréquemment chez les personnes atteintes de PTHS, l'auto-mutilation étant nettement plus fréquente chez les individus atteints de PTHS (70,8 %) que ceux atteints de SA (41,7 %). Et l'agressivité nettement plus fréquente dans le PTHS (54,2 %) que chez les personnes atteintes de CdLS (25 %). Les individus atteints de PTHS présentaient également un moral plus bas que les individus atteints de SA.

Description de cas cliniques uniques

Etude	Référence	Commentaire
Singh, H. A. 1993	Singh, H. A. (1993). Mental retardation, macrostomia and hyperpnoea syndrome. <i>J Paediatr Child Health</i> , 29(2), 156-157. doi:10.1111/j.1440-1754.1993.tb00472.x	Les auteurs décrivent un patient présentant des caractéristiques cliniques évoquant un PTHS. L'analyse moléculaire n'était pas encore disponible.
Andrieux, J. 2008	Andrieux, J., Lepretre, F., Cuisset, J. M., Goldenberg, A., Delobel, B., Manouvrier-Hanu, S., & Holder-Espinasse, M. (2008). Deletion 18q21.2q21.32 involving TCF4 in a boy diagnosed by CGH-array. <i>Eur J Med Genet</i> , 51(2), 172-177. doi:10.1016/j.ejmg.2007.12.002	Les auteurs décrivent un garçon de 12 ans présentant un retard de développement sévère, des caractéristiques morphologiques faciales, des anomalies des membres, un retard de croissance, un vermis et un corps calleux hypoplasique. La CGH-array a permis de caractériser une délétion interstitielle de novo de 6,2 Mb en 18q21.2q21.32 impliquant <i>TCF4</i> . Aucune anomalie respiratoire n'a été observée. Les caractéristiques faciales sont discutées, impliquant particulièrement les oreilles, qui pourraient être utiles pour le diagnostic du PTHS et de la délétion 18q21.
Kato, Z., 2010	Kato, Z., Morimoto, W., Kimura, T., Matsushima, A., & Kondo, N. (2010). Interstitial deletion of 18q: comparative genomic hybridization array analysis of 46, XX,del(18)(q21.2.q21.33). <i>Birth Defects Res A Clin Mol Teratol</i> , 88(2), 132-135. doi:10.1002/bdra.20633	Les auteurs décrivent une jeune femme de 18 ans présentant une délétion interstitielle du chromosome 18q21.2-q21.33. Elle présente un retard psychomoteur sévère, une hypotonie, des particularités morphologiques faciales évoquant un PTHS et un strabisme. La délétion du gène <i>TCF4</i> suggère une contribution possible de la délétion aux particularités faciales de la patiente. Comme pour d'autres cas rapportés de délétion interstitielle de 18q, il est suggéré une possible contribution de l'haplo-insuffisance des gènes <i>MBD1</i> et <i>MBD2</i> pour le phénotype Rett-like, mais des études supplémentaires seraient nécessaires pour confirmer ou infirmer cette hypothèse.

Etude	Référence	Commentaire
Taddeucci, G., 2010	Taddeucci, G., Bonuccelli, A., Mantellassi, I., Orsini, A., & Tarantino, E. (2010). Pitt-Hopkins syndrome: report of a case with a TCF4 gene mutation. <i>Ital J Pediatr</i> , 36, 12. doi:10.1186/1824-7288-36-12	Les auteurs décrivent un garçon de 3 ans avec un diagnostic clinique évocateur de PTHS avec un retard psychomoteur sévère, des épisodes d'hyperpnée-apnée et une épilpesie. Un nouveau variant intragénique a été identifié, dans l'exon 19 du gène <i>TCF4</i> . Il s'agit du premier patient italien diagnostiqué au niveau moléculaire.
Stavropoulos, D. J., 2010	Stavropoulos, D. J., MacGregor, D. L., & Yoon, G. (2010). Mosaic microdeletion 18q21 as a cause of mental retardation. <i>Eur J Med Genet</i> , 53(6), 396-399. doi:10.1016/j.ejmg.2010.08.005	Les auteurs décrivent une fille de 8 ans présentant un retard mental, une microcéphalie acquise, un retard moteur et des mouvements stéréotypés des mains. La CGH array a identifié une délétion <i>de novo</i> en mosaïque d'environ 7,505 Mb en 18q21.1q21.31, comprenant le gène <i>TCF4</i> ainsi que de 29 autres gènes RefSeq. La présentation clinique rappelle celle du PTHS. Ce cas est le deuxième exemple connu d'une délétion en mosaïque entraînant des symptômes cliniques correspondant au PTHS, et illustre l'utilité de l'analyse génomique en microarray dans la détection de remaniements en mosaïque.
Hamdan, F., 2013	Hamdan, F. F., Daoud, H., Patry, L., Dionne-Laporte, A., Spiegelman, D., Dobrzeniecka, S., . . . Michaud, J. L. (2013). Parent-child exome sequencing identifies a <i>de novo</i> truncating mutation in <i>TCF4</i> in non-syndromic intellectual disability. <i>Clin Genet</i> , 83(2), 198-200. doi:10.1111/j.1399-0004.2012.01890.x	Les auteurs rapportent une patiente présentant une DI non syndromique légère à modérée avec une mutation non-sens <i>de novo</i> dans <i>TCF4</i> , qui ne présentait pas les caractéristiques typiques du PTHS. Cette mutation a été identifiée dans le cadre d'un projet visant à identifier des mutations <i>de novo</i> dans les troubles neurodéveloppementaux grâce au séquençage d'exome. Le variant identifié (c.C469T ; p.R157X) a été précédemment décrit chez un patient présentant un PTHS typique, ce qui n'est pas le cas de la patiente rapportée ici. Ce résultat suggère que les mutations de <i>TCF4</i> sont probablement sous-diagnostiquées dans les DI non syndromiques. Le séquençage d'exome dans la DI non syndromique permettra d'identifier des patients n'ayant pas le phénotype typique.

Etude	Référence	Commentaire
Kousoulidou, L., 2013	Kousoulidou, L., Tanteles, G., Moutafi, M., Sismani, C., Patsalis, P. C., & Anastasiadou, V. (2013). 263.4 kb deletion within the <i>TCF4</i> gene consistent with Pitt-Hopkins syndrome, inherited from a mosaic parent with normal phenotype. <i>Eur J Med Genet</i> , 56(6), 314-318. doi:10.1016/j.ejmg.2013.03.005	Les auteurs rapportent le cas d'un garçon de 14 ans avec un phénotype de PTHS. Une CGH array a révélé une délétion de 263,4 kb dans le gène <i>TCF4</i> , supprimant les exons 4-9. Une analyse parentale en CGH array a également été réalisée, retrouvant un mosaïcisme paternel pour la délétion. Ces résultats soulignent l'importance de l'analyse parentale dans ce contexte pour donner un conseil génétique plus précis.
Steinbusch, C. V., 2013	Steinbusch, C. V., van Roozendaal, K. E., Tserpelis, D., Smeets, E. E., Kranenburg-de Koning, T. J., de Waal, K. H., . . . Schrandt-Stumpel, C. T. (2013). Somatic mosaicism in a mother of two children with Pitt-Hopkins syndrome. <i>Clin Genet</i> , 83(1), 73-77. doi:10.1111/j.1399-0004.2012.01857.x	Les auteurs rapportent un patient présentant un phénotype de PTHS, ainsi que son frère cadet présentant un phénotype moins marqué. Chez les deux, une mutation frameshift hétérozygote a été trouvée dans l'exon 19 de <i>TCF4</i> (c.1901_1909delinsA, p.Ala634AspfsX67). La mutation a été trouvée à l'état de mosaïque faible dans l'ADN extrait du sang, de l'urine et de la salive de la mère. Les auteurs suggèrent des études approfondies chez les parents d'autres patients atteints de PTHS afin de déterminer la fréquence du mosaïcisme germlinal et somatique pour les mutations de <i>TCF4</i> et ainsi préciser le conseil génétique.
Tan, C. A., 2016	Tan, C. A., Topper, S., Del Gaudio, D., Nelakuditi, V., Shchelochkov, O., Nowaczyk, M. J. M., . . . Das, S. (2016). Characterization of patients referred for non-specific intellectual disability testing: the importance of autosomal genes for diagnosis. <i>Clin Genet</i> , 89(4), 478-483. doi:10.1111/cge.12575	Les auteurs ont effectué une analyse en SHD de 90 gènes impliqués dans la DI non spécifique. Ces 90 gènes comprenaient 56 gènes liés au chromosome X et 34 gènes autosomiques. Des variants pathogènes ont été identifiés dans 11 des 52 (21%) échantillons de patients. Neuf des onze cas présentaient des mutations dans des gènes autosomiques, notamment <i>AP4B1</i> , <i>STXB1</i> , <i>SYNGAP1</i> , <i>TCF4</i> (deux patients) et <i>UBE3A</i> . Cette étude montre l'apport du SHD d'un panel de gènes chez des patients présentant une DI non spécifique.

Etude	Référence	Commentaire
Motojima, T., 2018	Motojima, T., Fujii, K., Ohashi, H., & Arakawa, H. (2018). Catathrenia in Pitt-Hopkins syndrome associated with 18q interstitial deletion. <i>Pediatr Int</i> , 60(5), 479-481. doi:10.1111/ped.13514	La catathrénie, également appelée gémissement nocturne, est un phénomène particulier lié au sommeil qui est associé à la production de bruits de gémissement pendant des épisodes d'expiration prolongée. Ce phénomène est distinct de la somniloquie et de l'apnée obstructive du sommeil, mais est défini comme une parasomnie, qui peut être associée à divers troubles neurologiques. Les auteurs rapportent le cas d'une fille de 4 ans atteinte du PTHS avec une délétion 18q qui présente une catathrénie associée à une insomnie rebelle.

Critères diagnostiques

Etude	Référence	Commentaire
Marangi, G., 2011	Marangi, G., Ricciardi, S., Orteschi, D., Lattante, S., Murdolo, M., Dallapiccola, B., . . . Zollino, M. (2011). The Pitt-Hopkins syndrome: report of 16 new patients and clinical diagnostic criteria. <i>Am J Med Genet A</i> , 155a(7), 1536-1545. doi:10.1002/ajmg.a.34070	Les auteurs décrivent la première série italienne de 16 patients avec un PTHS. Une haploinsuffisance de <i>TCF4</i> a été identifiée chez 14 patients, deux patients avec une large délétion en 18q21.2, 11 patients avec une mutation génique, et un patient portant une translocation équilibrée t(14q;18q). Après analyse de la littérature et de leurs patients, les auteurs ont remarqué qu'en plus d'une morphologie faciale caractéristique, le phénotype du PTHS est caractérisé par la combinaison de plusieurs signes : déficience intellectuelle, déficit marqué du langage, paramètres de croissance normaux à la naissance, microcéphalie post-natale, anomalies respiratoires, incoordination motrice, anomalies ophtalmologiques, constipation, épilepsie, comportement typique et anomalies cérébrales mineures. Bien que le PTHS est considéré comme un diagnostic différentiel des syndromes d'Angelman et Rett, les auteurs ont remarqué qu'en combinant les caractéristiques faciales avec une analyse détaillée du phénotype physique et neurologique, il était possible d'orienter l'analyse moléculaire directement vers le PTHS. Avec ce score clinique, ils ont posé le diagnostic clinique de PTHS chez deux patients supplémentaires, qui avaient une analyse normale du gène <i>TCF4</i> .
Lehalle, D., 2011	Lehalle, D., Williams, C., Siu, V. M., & Clayton-Smith, J. (2011). Fetal pads as a clue to the diagnosis of Pitt-Hopkins syndrome. <i>Am J Med Genet A</i> , 155a(7), 1685-1689. doi:10.1002/ajmg.a.34055	Les auteurs ont observé la persistance de coussinets foétaux proéminents aux doigts et aux orteils chez plusieurs personnes atteintes du PTHS et ont suggéré que ce signe clinique pouvait être utile pour aider à distinguer le PTHS d'autres diagnostics différentiels et pour orienter les tests génétiques.

Etude	Référence	Commentaire
Marangi, G., 2012	Marangi, G., Ricciardi, S., Orteschi, D., Tenconi, R., Monica, M. D., Scarano, G., . . . Zollino, M. (2012). Proposal of a clinical score for the molecular test for Pitt-Hopkins syndrome. <i>Am J Med Genet A</i> , 158a(7), 1604-1611. doi:10.1002/ajmg.a.35419	Les diagnostics différentiels du PTHS comportent les syndromes d'Angelman, de Rett et de Mowat-Wilson, et de nombreux patients subissent souvent plusieurs tests génétiques avant que le diagnostic de PTHS soit établi. Sur la base de ces observations, les auteurs proposent un score clinique diagnostic comme outil permettant d'orienter directement vers l'analyse moléculaire pour le PTHS. Ce score comprend plusieurs signes avec un certain nombre de points attribués à chaque item : déficience intellectuelle, déficit marqué du langage, paramètres de croissance normaux à la naissance, microcéphalie post-natale, anomalies respiratoires, incoordination motrice, anomalies ophtalmologiques, constipation, épilepsie, comportement typique et anomalies cérébrales mineures. Ce système de score est également proposé pour établir un diagnostic de PTHS basé sur la présentation clinique, même en l'absence d'une mutation <i>TCF4</i> prouvée.

Etude	Référence	Commentaire
Whalen, S., 2012	Whalen, S., Héron, D., Gaillon, T., Moldovan, O., Rossi, M., Devillard, F., . . . Giurgea, I. (2012). Novel comprehensive diagnostic strategy in Pitt-Hopkins syndrome: clinical score and further delineation of the TCF4 mutational spectrum. Hum Mutat, 33(1), 64-72. doi:10.1002/humu.21639	Les auteurs rapportent 33 nouveaux patients et décrivent les caractéristiques cliniques et moléculaires. Ils ont étudié 112 individus (79 patients précédemment rapportés dans la littérature et ces 33 nouveaux patients) afin d'établir une corrélation génotype-phénotype et pour définir un score clinique diagnostique. Sur le plan moléculaire, il a été retrouvé 40 % de mutations ponctuelles, 30 % de petites délétions/insertions et 30 % de délétions. La plupart d'entre elles étaient des mutations privées et généraient un codon stop prématuré. Les mutations faux-sens étaient localisées dans le domaine bHLH, qui est un hotspot mutationnel. Aucune différence évidente n'a été observée entre les patients portant des mutations tronquantes, faux-sens ou des délétions, ce qui confirme que l'haplo-insuffisance de <i>TCF4</i> est le mécanisme moléculaire qui sous-tend le PTHS. Un score clinique diagnostique a été proposé afin d'aider au diagnostic du PTHS comprenant plusieurs signes avec des points variables par item : morphologie faciale, retard moteur sévère, langage absent, stéréotypies gestuelles, hyperventilation, anxiété ou agitation, hypotonie, apparence souriante, démarche ataxique, et strabisme Des points négatifs étaient attribués à des signes rarement vus dans le PTHS : microcéphalie sévère, avance staturo-pondérale, malformations viscérales, perte de l'usage des mains.

Etude	Référence	Commentaire
Zollino, M., 2019	Zollino, M., Zweier, C., Van Balkom, I. D., Sweetser, D. A., Alaimo, J., Bijlsma, E. K., . . . Hennekam, R. C. (2019). Diagnosis and management in Pitt-Hopkins syndrome: First international consensus statement. <i>Clin Genet</i> , 95(4), 462-478. doi:10.1111/cge.13506	L'hétérogénéité des critères de diagnostic clinique et moléculaire et des pratiques de soins pour le PTHS a incité un groupe d'experts internationaux à établir des lignes directrices pour le diagnostic, le suivi et la prise en charge. Concernant les sujets pour lesquels les informations disponibles dans la littérature internationale étaient limitées, ils ont collaboré avec des groupes de soutien nationaux et avec les familles de 51 patients participant à une conférence internationale dédiée au syndrome PTHS afin d'obtenir des informations supplémentaires. Cet article présente le guide de bonnes pratiques qui en résulte, y compris la définition clinique du PTHS et une stratégie diagnostique moléculaire. Des recommandations pour la gestion de problèmes de santé spécifiques sont fournies, tels que les troubles respiratoires. Ils soulignent la nécessité d'intégrer les soins pour les problèmes physiques et comportementaux. Ils concluent que ces recommandations devront être évaluées régulièrement pour être améliorées afin de permettre une optimisation continue du diagnostic et des soins.

Méthodes diagnostiques

Etude	Référence	Commentaire
Hamdan, F. F., 2013	Hamdan, F. F., Daoud, H., Patry, L., Dionne-Laporte, A., Spiegelman, D., Dobrzeniecka, S., . . . Michaud, J. L. (2013). Parent-child exome sequencing identifies a de novo truncating mutation in TCF4 in non-syndromic intellectual disability. Clin Genet, 83(2), 198-200. doi:10.1111/j.1399-0004.2012.01890.x	Les auteurs rapportent une patiente présentant une DI non syndromique légère à modérée avec une mutation non-sens <i>de novo</i> dans <i>TCF4</i> , qui ne présentait pas les caractéristiques typiques du PTHS. Cette mutation a été identifiée dans le cadre d'un projet visant à identifier des mutations <i>de novo</i> dans les troubles neurodéveloppementaux grâce au séquençage d'exome. Le variant identifié (c.C469T; p.R157X) a été précédemment décrit chez un patient présentant un PTHS typique, ce qui n'est pas le cas de la patiente rapportée ici. Ce résultat suggère que les mutations de <i>TCF4</i> sont probablement sous-diagnostiquées dans les DI non syndromiques. Le séquençage d'exome dans la DI non syndromique permettra d'identifier des patients n'ayant pas le phénotype typique.
Schluth-Bolard, C., 2013	Schluth-Bolard, C., Labalme, A., Cordier, M. P., Till, M., Nadeau, G., Tevissen, H., . . . Sanlaville, D. (2013). Breakpoint mapping by next generation sequencing reveals causative gene disruption in patients carrying apparently balanced chromosome rearrangements with intellectual deficiency and/or congenital malformations. J Med Genet, 50(3), 144-150. doi:10.1136/jmedgenet-2012-101351	Les auteurs ont réalisé un séquençage de nouvelle génération (NGS) afin de cloner les points de cassures de réarrangements chromosomiques apparemment équilibrés. Ils ont montré que chez trois patients sur quatre, l'interruption d'un gène au point de cassure pouvait expliquer le phénotype, permettant un conseil génétique adapté et l'arrêt d'investigations ultérieures. Dans leur cohorte, une patiente présentait l'interruption du gène <i>TCF4</i> au niveau de l'intron 6, elle présentait une DI sévère et une microcéphalie post-natale.

Etude	Référence	Commentaire
Redin, C., 2014	Redin, C., Gérard, B., Lauer, J., Herenger, Y., Muller, J., Quartier, A., . . . Piton, A. (2014). Efficient strategy for the molecular diagnosis of intellectual disability using targeted high-throughput sequencing. <i>J Med Genet</i> , 51(11), 724-736. doi:10.1136/jmedgenet-2014-102554	Les auteurs rapportent les résultats de SHD d'un panel de 217 gènes déjà connus comme impliqués dans la DI ou l'autisme. Ils ont analysé 106 patients atteints de DI, ayant auparavant bénéficié d'une analyse chromosomique par puce ADN et d'autres investigations génétiques. Le rendement diagnostique était de 25 %, suggérant que cette approche semble pertinente comme test de première intention pour le diagnostic de la DI. Au sein de leurs patients, trois ont été identifiés avec un variant pathogène ou probablement pathogène du gène <i>TCF4</i> , deux variants tronquants dans l'exon 8 et un variant d'épissage dans l'intron 16. L'un des trois patients, avec un variant tronquant, présentait un tableau évocateur, mais pas les deux autres.
Tan, C. A., 2016	Tan, C. A., Topper, S., Del Gaudio, D., Nelakuditi, V., Shchelochkov, O., Nowaczyk, M. J. M., . . . Das, S. (2016). Characterization of patients referred for non-specific intellectual disability testing: the importance of autosomal genes for diagnosis. <i>Clin Genet</i> , 89(4), 478-483. doi:10.1111/cge.12575	Les auteurs ont effectué une analyse en SHD de 90 gènes impliqués dans la DI non spécifique. Ces 90 gènes comprenaient 56 gènes liés au chromosome X et 34 gènes autosomiques. Des variants pathogènes ont été identifiés dans 11 des 52 (21%) échantillons de patients. Neuf des onze cas présentaient des mutations dans des gènes autosomiques, notamment <i>AP4B1</i> , <i>STXB1</i> , <i>SYNGAP1</i> , <i>TCF4</i> et <i>UBE3A</i> . Les deux patients portant un variant <i>TCF4</i> présentaient un phénotype évocateur, l'un avait un variant dans l'intron 12 et l'autre dans l'exon 12. Cette étude montre l'apport du SHD d'un panel de gènes chez des patients présentant une DI non spécifique.

Corrélation génotype-phénotype. Phénotypes atypiques

Etude	Référence	Commentaire
Kalscheuer, V. M., 2008	Kalscheuer, V. M., Feenstra, I., Van Ravenswaaij-Arts, C. M., Smeets, D. F., Menzel, C., Ullmann, R., . . . Ropers, H. H. (2008). Disruption of the <i>TCF4</i> gene in a girl with mental retardation but without the classical Pitt-Hopkins syndrome. <i>Am J Med Genet A</i> , 146a(16), 2053-2059. doi:10.1002/ajmg.a.32419	Les auteurs ont caractérisé une translocation équilibrée <i>de novo</i> t(18;20)(q21.1;q11.2) chez une patiente présentant une DI légère à modérée et des particularités faciales mineures, n'évoquant pas un PTHS. La cartographie du point de cassure par hybridation in situ en fluorescence sur le chromosome 18, a retrouvé une interruption de <i>TCF4</i> , vraisemblablement au niveau de l'intron 3. La cartographie du point de cassure sur le chromosome 20 a retrouvé une interruption du gène de la protéine de liaison ADN hélicase chromodomaine 6 (CHD6), qui n'était pas impliqué en pathologie humaine. Cette étude indique que les anomalies du gène <i>TCF4</i> ne sont pas toujours associées au PTHS classique mais peuvent donner lieu à un phénotype clinique plus léger. Il est donc possible que davantage de patients présentant une DI moins sévère soient porteurs d'une anomalie dans ce gène.

Etude	Référence	Commentaire
Rosenfeld, J. A., 2009	Rosenfeld, J. A., Leppig, K., Ballif, B. C., Thiese, H., Erdie-Lalena, C., Bawle, E., . . . Shaffer, L. G. (2009). Genotype-phenotype analysis of <i>TCF4</i> mutations causing Pitt-Hopkins syndrome shows increased seizure activity with missense mutations. <i>Genet Med</i> , 11(11), 797-805. doi:10.1097/GIM.0b013e3181bd38a9	<p>Les auteurs ont analysé 13,186 patients en CGH array ce qui a permis d'identifier sept patients avec une délétion en 18q21.2 allant de 63 kb à 6,1 Mb, concernant le gène <i>TCF4</i>. Grâce à cette étude, les auteurs estiment une fréquence du PTHS lié aux deletions chromosomiques est estimée entre 1 sur 34,000 et 1 sur 41,000.</p> <p>Tous les patients présentaient une morphologie faciale typique du PTHS, et tous sauf un, le plus jeune, présentaient un retard de développement sévère.</p> <p>Les auteurs ont réalisé une revue de la littérature des délétions et mutations intragéniques de <i>TCF4</i>, pour tenter d'établir une corrélation génotype-phénotype. Cette analyse a montré que tous les patients atteints du PTHS rapportés à ce jour présentent un retard psychomoteur sévère, que l'âge d'apparition de crises d'épilepsie et d'épisodes d'hyperventilation est limitée à la première décennie chez la plupart des patients, que les épisodes d'hyperventilation sont plus fréquents que les convulsions et sont observés essentiellement chez les patients les plus âgés, et enfin que les personnes présentant des mutations faux-sens de <i>TCF4</i> sont plus susceptibles de développer des crises.</p>

Etude	Référence	Commentaire
Hasi, M., 2011	Hasi, M., Soileau, B., Sebold, C., Hill, A., Hale, D. E., O'Donnell, L., & Cody, J. D. (2011). The role of the <i>TCF4</i> gene in the phenotype of individuals with 18q segmental deletions. <i>Hum Genet</i> , 130(6), 777-787. doi:10.1007/s00439-011-1020-y	L'objectif de cette étude est de définir les effets de l'hémizygotie de <i>TCF4</i> dans le contexte d'une délétion segmentaire du chromosome 18q. Les auteurs décrivent une cohorte comprenant 37 individus présentant une délétion en 18q. Vingt-sept avaient une délétion incluant <i>TCF4</i> (<i>TCF4</i> (+/-)), neuf avaient des délétions n'incluant pas <i>TCF4</i> (<i>TCF4</i> (+/+)), et un individu avait une microdélétion incluant uniquement le gène <i>TCF4</i> . Nous avons comparé les données phénotypiques provenant des dossiers médicaux des patients, des réponses à un questionnaire et des évaluations en présentiel. Les caractéristiques uniques aux individus <i>TCF4</i> (+/-) comprenaient un corps calleux anormal, un cou court, un petit pénis, des mamelons accessoires et espacés, des doigts larges ou avec hippocratisme digital et une fossette sacrée. Les individus <i>TCF4</i> (+/+) ne présentaient qu'un retard de développement modéré, tandis que les individus <i>TCF4</i> (+/-) présentaient un retard de développement sévère, ne dépassant pas les étapes du développement attendues à 12 mois. L'hémizygotie pour <i>TCF4</i> a également été associée à un risque accru de décès précoce principalement dû aux complications liées à des fausses routes chroniques. Certains signes étaient communs aux deux groupes tels que l'épilepsie et l'hyperventilation.

Etude	Référence	Commentaire
Sepp, M. 2012	Sepp, M., Pruunsild, P., & Timmusk, T. (2012). Pitt-Hopkins syndrome-associated mutations in <i>TCF4</i> lead to variable impairment of the transcription factor function ranging from hypomorphic to dominant-negative effects. <i>Hum Mol Genet</i> , 21(13), 2873-2888. doi:10.1093/hmg/dds112	<p>Le facteur de transcription <i>TCF4</i> est une protéine bHLH (basic helix-loop-helix) largement exprimée qui fonctionne en tant qu'homo- ou hétérodimère. Des mutations faux sens, non-sens, décalage du cadre de lecture et d'épissage ainsi que des translocations et de grandes délétions englobant le gène <i>TCF4</i> provoquent le PTHS. Le mécanisme avancé dans le PTHS est l'haploinsuffisance de <i>TCF4</i>. Les auteurs ont précédemment démontré que le gène <i>TCF4</i> est transcrit grâce à plusieurs exons en 5'. Dans cet article, ils étudient l'impact des différentes mutations publiées associées au PTHS, en tenant compte de la diversité des isoformes de <i>TCF4</i>, et ont évalué comment les mutations d'allongement du cadre de lecture et les mutations faux-sens affectent les fonctions de <i>TCF4</i>. Ils ont réalisé des études fonctionnelles sur deux mutations faux-sens (G358V et D535G) et une mutation allongeant le cadre de lecture (S653Lfs*57). L'ensemble des analyses a révélé que toutes les délétions et mutations tronquantes de <i>TCF4</i> n'entraînent pas une perte de fonction complète, et que l'effet de mutations allongeant le cadre de lecture et de mutations faux-sens va d'un déficit subtil à des effets dominants négatifs. Les auteurs montrent que (i) les mutations faux-sens dans le domaine bHLH de <i>TCF4</i> et la mutation allongeant le cadre de lecture altèrent la capacité de liaison à l'ADN et de transactivation; (ii) la mutation allongeant le cadre de lecture et la mutation faux-sens à l'interface du dimère du domaine HLH déstabilisent la protéine ; et (iii) les mutations faux-sens en dehors du domaine bHLH ne causent pas de déficit fonctionnel majeur. Les auteurs concluent que les différentes mutations associées au PTHS altèrent la fonction de <i>TCF4</i> par divers mécanismes et à un degré variable, ce qui contribue possiblement à la variabilité phénotypique des patients PTHS.</p>

Etude	Référence	Commentaire
Maduro, V., 2016	<p>Maduro, V., Pusey, B. N., Cherukuri, P. F., Atkins, P., du Souich, C., Rupps, R., . . . Boerkoel, C. F. (2016). Complex translocation disrupting <i>TCF4</i> and altering <i>TCF4</i> isoform expression segregates as mild autosomal dominant intellectual disability. <i>Orphanet J Rare Dis</i>, 11(1), 62. doi:10.1186/s13023-016-0439-6</p>	<p><i>TCF4</i> est un locus complexe exprimant de multiples transcrits par épissage alternatif et utilisation de multiples promoteurs. Les auteurs rapportent une famille de trois générations où ségrège une déficience intellectuelle légère, en lien avec une translocation chromosomique complexe interrompant <i>TCF4</i>. Ils ont séquencé le point de cassure, qui se situe au niveau de l'exon 4 de <i>TCF4</i>. Les résultats suggèrent que le phénotype est moins sévère que le PTHS en raison de la surexpression de courts transcrits de <i>TCF4</i> codant pour un signal de localisation nucléaire, un domaine d'activation de la transcription et le domaine hélice-boucle-hélice.</p>
Kharbanda, M., 2016	<p>Kharbanda, M., Kannike, K., Lampe, A., Berg, J., Timmusk, T., & Sepp, M. (2016). Partial deletion of <i>TCF4</i> in three generation family with non-syndromic intellectual disability, without features of Pitt-Hopkins syndrome. <i>Eur J Med Genet</i>, 59(6-7), 310-314. doi:10.1016/j.ejmg.2016.04.003</p>	<p>Les auteurs décrivent une famille présentant une DI non syndromique à transmission autosomique dominante chez sept individus avec une délétion partielle de <i>TCF4</i>, concernant l'extrémité 5' du gène, prédite pour entraîner la réduction du nombre d'ARNm pouvant être produits par initiation de transcription alternative. Des études fonctionnelles indiquent que cette délétion conduit à des niveaux réduits de transcrits codants pour les isoformes de la protéine <i>TCF4</i> comprenant un signal de localisation nucléaire, ce qui pourrait être significatif pour le phénotype. Les résultats confirment une probable corrélation entre la position de l'anomalie dans <i>TCF4</i> et le phénotype. Les variants dans la région 5', les exons 8 et 9 et les régions n'affectant pas les domaines fonctionnels importants semblent liés à la DI non syndromique plutôt qu'au PTHS. Les auteurs suggèrent que le dépistage de variants dans <i>TCF4</i> peut être envisagé dans l'investigation de la DI non syndromique.</p>

Etude	Référence	Commentaire
Bedeschi, M. F., 2017	Bedeschi, M. F., Marangi, G., Calvello, M. R., Ricciardi, S., Leone, F. P. C., Baccarin, M., . . . Zollino, M. (2017). Impairment of different protein domains causes variable clinical presentation within Pitt-Hopkins syndrome and suggests intragenic molecular syndromology of TCF4. Eur J Med Genet, 60(11), 565-571. doi:10.1016/j.ejmg.2017.08.004	Les patients ayant un PTHS typique présentent au minimum une altération du domaine bHLH. La contribution des autres domaines au phénotype n'est pas claire. Il a été récemment montré que certains variants perte de fonction de <i>TCF4</i> étaient associés à une DI légère, mais pas au PTHS typique. Les auteurs rapportent un patient adulte avec une DI légère et une dysmorphie faciale non spécifique présentant une délétion partielle du gène <i>TCF4</i> englobant les exons 4 à 6, responsable d'un décalage du cadre de lecture. Ils décrivent également un enfant présentant un phénotype neurologique sévère compatible avec un PTHS, mais sans la morphologie faciale typique, qui porte un variant non-sens dans l'exon 8 (c.520C>T). L'étude de l'ARNm, ainsi que la revue de la littérature les a conduits à proposer une cartographie phénotypique préliminaire des variants perte de fonction affectant <i>TCF4</i> . Les variants au sein des exons 1-4 et des exons 4-6 donnent lieu à un phénotype de DI légère qui n'entre pas dans le spectre du PTHS (préservation biallélique des domaines NLS et bHLH). Les variants au sein des exons 7-8 provoquent un phénotype sévère ressemblant au syndrome de Pitt-Hopkins mais sans la morphologie faciale typique (altération limitée au domaine NLS). Les variants au sein des exons 9-19 sont responsables du PTHS typique (altération du domaine bHLH au minimum).

Etude	Référence	Commentaire
Mary, L., 2018	Mary, L., Piton, A., Schaefer, E., Mattioli, F., Nourisson, E., Feger, C., . . . Giurgea, I. (2018). Disease-causing variants in TCF4 are a frequent cause of intellectual disability: lessons from large-scale sequencing approaches in diagnosis. <i>Eur J Hum Genet</i> , 26(7), 996-1006. doi:10.1038/s41431-018-0096-4	<p>Le séquençage à haut débit (SHD) permet de redéfinir le spectre phénotypique de gènes impliqués en pathologie humaine, échappant ainsi au biais d'inclusion clinique du séquençage Sanger gène par gène. Les auteurs ont étudié une cohorte de 903 patients atteints de DI, n'évoquant pas clairement un syndrome connu, avec le SHD d'un panel de plusieurs centaines de gènes impliqués dans la DI. Ils ont identifié des variants pathogènes hétérozygotes <i>de novo</i> dans le gène <i>TCF4</i> chez huit patients. En rassemblant les données de cette étude et des précédentes études sur le SHD à grande échelle, ils ont estimé à 0,7 % le taux d'individus portant un variant pathogène de <i>TCF4</i> parmi la population de patients avec une DI. Jusqu'alors, les anomalies moléculaires de <i>TCF4</i> étaient connues pour donner une forme syndromique de DI, le syndrome de Pitt-Hopkins (PTHS), qui associe une DI sévère, un retard de développement, une absence de langage, des troubles du comportement et de la ventilation, et une morphologie faciale reconnaissable. Les auteurs ont réévalué dix patients porteurs d'un variant pathogène ou probablement pathogène de <i>TCF4</i> pour les critères du PTHS définis par Whalen et Marangi. A posteriori, cinq patients avaient un score fortement évocateur de PTHS, trois étaient possiblement compatibles avec ce diagnostic, et deux avaient un score inférieur au seuil de PTHS défini. En conclusion, ces résultats mettent en évidence le gène <i>TCF4</i> comme une cause fréquente de DI modérée à profonde et élargissent le spectre clinique associé aux mutations du gène <i>TCF4</i> à la DI non spécifique.</p>

Etude	Référence	Commentaire
Motojima, T., 2018	Motojima, T., Fujii, K., Ohashi, H., & Arakawa, H. (2018). Catathrenia in Pitt-Hopkins syndrome associated with 18q interstitial deletion. <i>Pediatr Int</i> , 60(5), 479-481. doi:10.1111/ped.13514	La catathrénie, également appelée gémissement nocturne, est un phénomène particulier lié au sommeil qui est associé à la production de bruits de gémissement pendant des épisodes d'expiration prolongée. Ce phénomène est distinct de la somniloquie et de l'apnée obstructive du sommeil, mais est défini comme une parasomnie, qui peut être associée à divers troubles neurologiques. Les auteurs rapportent le cas d'une fille de 4 ans atteinte du PTHS avec une délétion 18q qui présente une catathrénie associée à une insomnie rebelle.

Diagnostics différentiels

Etude	Référence	Commentaire
Dagli, A. I., 1993	Dagli, A. I., Mathews, J., & Williams, C. A. (1993). Angelman Syndrome. In M. P. Adam, H. H. Ardinger, R. A. Pagon, S. E. Wallace, L. J. H. Bean, G. Mirzaa, & A. Amemiya (Eds.), <i>GeneReviews</i> (®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle	Dans cet article de Genereviews, les auteurs décrivent le syndrome d'Angelman, les aspects cliniques, génétiques, la prise en charge, le conseil génétique, les diagnostics différentiels. En raison de similitudes cliniques, le PTHS fait partie des diagnostics différentiels à considérer chez les patients présentant une présentation évoquant le syndrome d'Angelman mais sans anomalie identifiée à l'analyse de la méthylation ou à l'étude du gène <i>UBE3A</i> . Les signes évocateurs de <i>PTHS</i> plutôt que de syndrome d'Angelman sont les anomalies respiratoires et la morphologie faciale évocatrice.

Etude	Référence	Commentaire
Zweier, C., 2009	<p>Zweier, C., de Jong, E. K., Zweier, M., Orrico, A., Ousager, L. B., Collins, A. L., . . . Rauch, A. (2009). CNTNAP2 and NRXN1 are mutated in autosomal-recessive Pitt-Hopkins-like mental retardation and determine the level of a common synaptic protein in Drosophila. <i>Am J Hum Genet</i>, 85(5), 655-666.</p> <p>doi:10.1016/j.ajhg.2009.10.004</p>	<p>Des variations de nombre de copies et des SNP de <i>CNTNAP2</i> et <i>NRXN1</i>, deux membres de la superfamille de la neurexine, ont été associés à plusieurs reprises à un large éventail de troubles neuropsychiatriques, tels que des troubles du développement du langage, des troubles du spectre autistique, une épilepsie et une schizophrénie. Les auteurs ont identifié des délétions et des mutations homozygotes et hétérozygotes composites, par cytogénétique moléculaire et séquençage de <i>CNTNAP2</i> et <i>NRXN1</i>, chez quatre patients présentant un retard mental sévère et d'autres caractéristiques variables, tels qu'un comportement autistique, une épilepsie et des anomalies respiratoires, avec un chevauchement phénotypique avec le PTHS. Alors que le rôle synaptique du gène <i>NRXN1</i> est connu et suggère que des altérations synaptiques contribuent aux troubles neuropsychiatriques et le retard mental sévère, il n'existe pas encore de preuve d'un tel rôle synaptique de la protéine CASPR2, codée par le gène <i>CNTNAP2</i>. En utilisant la drosophile comme modèle, les auteurs ont montré que, comme cela est connu pour la mouche <i>Nrx-I</i>, l'orthologue de CASPR2, <i>Nrx-IV</i>, pourrait également se localiser aux synapses. La surexpression de l'une ou l'autre de ces protéines peut réorganiser la morphologie synaptique et induire une augmentation de la densité des zones actives, qui sont les domaines synaptiques de libération des neurotransmetteurs. De plus, <i>Nrx-I</i> et <i>Nrx-IV</i> déterminent toutes deux le niveau de la protéine bruchpilot de la zone active présynaptique, ce qui indique un possible mécanisme moléculaire commun dans les conditions de mutants <i>Nrx-I</i> et <i>Nrx-IV</i>. Ils proposent donc qu'un mécanisme synaptique analogue partagé contribue à la similarité des phénotypes cliniques résultant des défauts de <i>NRXN1</i> et <i>CNTNAP2</i> chez l'homme.</p>

Etude	Référence	Commentaire
Takano, K., 2010	Takano, K., Lyons, M., Moyes, C., Jones, J., & Schwartz, C. E. (2010). Two percent of patients suspected of having Angelman syndrome have TCF4 mutations. Clin Genet, 78(3), 282-288. doi:10.1111/j.1399-0004.2010.01380.x	En raison d'un certain chevauchement phénotypique du PTHS avec le syndrome d'Angelman, il a été suggéré de considérer le PTHS dans son diagnostic différentiel. Pour explorer cette possibilité, les auteurs ont étudié 86 patients suspects de syndrome d'Angelman. Tous les patients avaient une analyse normale du gène <i>UBE3A</i> , et 53 étaient précédemment testés négatifs pour l'analyse de la méthylation. Les auteurs ont identifié deux mutations <i>TCF4</i> dans cette cohorte : la mutation p.S384Tfsx7 qui résulte en une perte du domaine bHLH et la mutation p.R582P qui se situe dans le domaine bHLH, dans lequel sept autres mutations faux-sens ont été précédemment décrites. Ces deux mutations affectent très probablement la fonction du domaine bHLH de la protéine TCF4. Au total il a été retrouvé deux mutations <i>TCF4</i> sur 86 patients (soit 2 %) suspects de syndrome d'Angelman. La recherche de mutations dans le gène <i>TCF4</i> doit être envisagé chez les patients présentant des signes de syndrome d'Angelman et dont les analyses de méthylation et du gène <i>UBE3A</i> sont normales.
Takano, K., 2011	Takano, K., Tan, W. H., Irons, M. B., Jones, J. R., & Schwartz, C. E. (2011). Pitt-Hopkins syndrome should be in the differential diagnosis for males presenting with an ATR-X phenotype. Clin Genet, 80(6), 600-601. doi:10.1111/j.1399-0004.2011.01711.x	Les auteurs ont analysé 79 patients de sexe masculin qui ont bénéficié d'une analyse du gène <i>ATR</i> X et dont les résultats étaient négatifs. Une mutation hétérozygote par décalage de cadre de lecture (c.624delC ; p.S209Afsx25) a été trouvée chez l'un des patients. Par conséquent, il est important de prendre en compte le PTHS dans le diagnostic différentiel du syndrome ATR-X. Les auteurs suggèrent de tester le gène <i>TCF4</i> chez les patients masculins présentant un phénotype ATR-X mais sans mutation du gène <i>ATR</i> X.

Etude	Référence	Commentaire
Marangi, G., 2015	Marangi, G., & Zollino, M. (2015). Pitt-Hopkins Syndrome and Differential Diagnosis: A Molecular and Clinical Challenge. <i>J Pediatr Genet</i> , 4(3), 168-176. doi:10.1055/s-0035-1564570	Le PTHS présente des signes communs avec le syndrome d'Angelman, le syndrome de Rett et le syndrome de Mowat-Wilson (microcéphalie, épilepsie, absence de langage, constipation). Néanmoins, certains signes sont plus spécifiques du PTHS notamment les anomalies respiratoires (hyperventilation, épisodes d'apnées) et une morphologie faciale typique. L'association de ces signes en association variable avec des mouvements non coordonnés, une microcéphalie postnatale, des anomalies ophtalmologiques, une constipation, une épilepsie et des anomalies cérébrales subtiles, est hautement prédictive d'une mutation de <i>TCF4</i> . Le syndrome d'Angelman représente l'affection la plus proche du syndrome de Pitt-Hopkins.
Goodspeed, K., 2018	Goodspeed, K., Newsom, C., Morris, M. A., Powell, C., Evans, P., & Golla, S. (2018). Pitt-Hopkins Syndrome: A Review of Current Literature, Clinical Approach, and 23-Patient Case Series. <i>J Child Neurol</i> , 33(3), 233-244. doi:10.1177/0883073817750490	Les auteurs présentent une série de 23 patients atteints de PTHS avec des variants intragéniques de <i>TCF4</i> et ils décrivent plus particulièrement trois de ces individus. Le premier présente une délétion d'une paire de base dans l'avant dernier exon, mais ne présente pas le tableau caractéristique du PTHS, ni sur le plan morphologique, ni sur le plan neurodéveloppemental. Le second a une morphologie faciale évocatrice mais un neurodéveloppement meilleur qu'attendu, tant sur le plan verbal que moteur. Le troisième présente un tableau évocateur de PTHS et porte une duplication chromosomique de 201 kb concernant les exons 4 à 8 du gène <i>TCF4</i> , héritée d'un père sain qui porte la duplication à l'état de mosaïque somatique. Il s'agit du premier cas de duplication décrit. Les autres vingt patients présentent une morphologie faciale reconnaissable, un retard psychomoteur et une déficience intellectuelle. D'autres caractéristiques associées sont la myopie précoce, les crises d'épilepsie, la constipation et les épisodes d'hyperventilation-apnée. Beaucoup répondent également aux critères du trouble du spectre autistique.

Etude	Référence	Commentaire
Currò, A., 2021	<p>Currò, A., Doddato, G., Bruttini, M., Zollino, M., Marangi, G., Zappella, M., . . . Pinto, A. M. (2021). CDKL5 mutations may mimic Pitt-Hopkins syndrome phenotype. <i>Eur J Med Genet</i>, 64(1), 104102. doi:10.1016/j.ejmg.2020.104102</p>	<p>L'épilepsie précoce liée aux anomalies de <i>CDKL5</i> et le PTHS sont deux conditions génétiques bien connues, avec un phénotype défini partageant certaines caractéristiques communes comme l'épilepsie précoce et les épisodes d'hyperventilation. Alors que les caractéristiques faciales représentent une aide diagnostique pour les patients atteints du PTHS, l'histoire clinique est cruciale pour les patients porteurs d'une mutation de <i>CDKL5</i>. Les auteurs présentent le cas clinique d'une jeune fille évaluée pour la première fois lorsqu'elle avait 24 ans, avec un phénotype clinique évocateur du PTHS. Les traits de son visage sont devenus plus épais au cours de la croissance, ce qui a conduit les généticiens à évoquer différentes hypothèses cliniques et à effectuer plusieurs tests moléculaires avant de poser le diagnostic d'encéphalopathie épileptique précoce liée à <i>CDKL5</i>. Cette observation met en évidence le fait que, bien qu'une morphologie faciale typique n'aie pas encore été clairement décrite chez les patients adultes mutés <i>CDKL5</i>, des caractéristiques faciales pourraient être présentes plus tard dans la vie et ressembler au PTHS. Par conséquent, il paraît important de considérer les mutations de <i>CDKL5</i> dans le diagnostic différentiel du PTHS.</p>

Prise en charge

Etude	Référence	Commentaire
North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.	Evaluation and treatment of constipation in children: summary of updated recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. (2006). <i>J Pediatr Gastroenterol Nutr</i> , 43(3), 405-407. doi:10.1097/01.mpg.0000232574.41149.0a	Dans cet article les auteurs détaillent la prise en charge de la constipation chez les enfants.
Verhulst, S. L., 2012	Verhulst, S. L., De Dooy, J., Ramet, J., Bockaert, N., Van Coster, R., Ceulemans, B., & De Backer, W. (2012). Acetazolamide for severe apnea in Pitt-Hopkins syndrome. <i>Am J Med Genet A</i> , 158a(4), 932-934. doi:10.1002/ajmg.a.35247	Dans cette étude les auteurs ont traité par acétazolamide deux patients atteints du PTHS, avec un effet bénéfique sur les épisodes d'hyperventilation et apnées
Bouchard, M., 2014	Bouchard, M., & Mosca, V. S. (2014). Flatfoot deformity in children and adolescents: surgical indications and management. <i>J Am Acad Orthop Surg</i> , 22(10), 623-632. doi:10.5435/jaaos-22-10-623	Dans cet article les auteurs détaillent la prise en charge des pieds plats.

Etude	Référence	Commentaire
Gaffney, C., 2015	Gaffney, C., & McNally, P. (2015). Successful use of acetazolamide for central apnea in a child with Pitt-Hopkins syndrome. <i>Am J Med Genet A</i> , 167(6), 1423. doi:10.1002/ajmg.a.37034	Les auteurs décrivent le cas d'un garçon de 15 ans atteint d'un PTHS chez qui le traitement à l'acétazolamide a entraîné une réduction significative de la gravité et de la fréquence des épisodes d'hyperventilation et d'apnée. L'acétazolamide a été bien toléré, sans effets secondaires.
Bauer, K., 2016	Bauer, K., Mosca, V. S., & Zions, L. E. (2016). What's New in Pediatric Flatfoot? <i>J Pediatr Orthop</i> , 36(8), 865-869. doi:10.1097/bpo.0000000000000582	Dans cet article les auteurs détaillent la prise en charge des pieds plats.
Pillay, J., 2018	Pillay, J., Boylan, K., Newton, A., Hartling, L., Vandermeer, B., Nuspl, M., . . . Carrey, N. (2018). Harms of Antipsychotics in Children and Young Adults: A Systematic Review Update. <i>Can J Psychiatry</i> , 63(10), 661-678. doi:10.1177/0706743718779950	Les auteurs décrivent les effets secondaires des anti-psychotiques chez les enfants et jeunes adultes

Etude	Référence	Commentaire
Rosen, R., 2018	Rosen, R., Vandenplas, Y., Singendonk, M., Cabana, M., DiLorenzo, C., Gottrand, F., . . . Tabbers, M. (2018). Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. <i>J Pediatr Gastroenterol Nutr</i> , 66(3), 516-554. doi:10.1097/mpg.0000000000001889	Ce document détaille le diagnostic et la prise en charge du reflux gastro-œsophagien (RGO) chez les nourrissons et les enfants.

Etude	Référence	Commentaire
Zollino, M., 2019	Zollino, M., Zweier, C., Van Balkom, I. D., Sweetser, D. A., Alaimo, J., Bijlsma, E. K., . . . Hennekam, R. C. (2019). Diagnosis and management in Pitt-Hopkins syndrome: First international consensus statement. Clin Genet, 95(4), 462-478. doi:10.1111/cge.13506	L'hétérogénéité des critères de diagnostic clinique et moléculaire et des pratiques de soins pour le PTHS a incité un groupe d'experts internationaux à établir des lignes directrices pour le diagnostic, le suivi et la prise en charge. Concernant les sujets pour lesquels les informations disponibles dans la littérature internationale étaient limitées, ils ont collaboré avec des groupes de soutien nationaux et avec les familles de 51 patients participant à une conférence internationale dédiée au syndrome PTHS afin d'obtenir des informations supplémentaires. Cet article présente le guide de bonnes pratiques qui en résulte, y compris la définition clinique du PTHS et une stratégie diagnostique moléculaire. Des recommandations pour la gestion de problèmes de santé spécifiques sont fournies, tels que les troubles respiratoires. Ils soulignent la nécessité d'intégrer les soins pour les problèmes physiques et comportementaux. Ils concluent que ces recommandations devront être évaluées pour être améliorées afin de permettre une optimisation continue du diagnostic et des soins.

Conseil génétique

Etude	Référence	Commentaire
Stavropoulos, D. J., 2010	Stavropoulos, D. J., MacGregor, D. L., & Yoon, G. (2010). Mosaic microdeletion 18q21 as a cause of mental retardation. <i>Eur J Med Genet</i> , 53(6), 396-399. doi:10.1016/j.ejmg.2010.08.005	Les auteurs décrivent une fille de 8 ans présentant un retard mental, une microcéphalie acquise, un retard moteur et des mouvements stéréotypés des mains. La CGH array a identifié une délétion <i>de novo</i> en mosaïque d'environ 7,505 Mb en 18q21.1q21.31, comprenant le gène <i>TCF4</i> ainsi que de 29 autres gènes RefSeq. La présentation clinique rappelle celle du PTHS. Ce cas est le deuxième exemple connu d'une délétion en mosaïque entraînant des symptômes cliniques correspondant au PTHS, et illustre l'utilité de l'analyse génomique en microarray dans la détection de remaniements en mosaïque.
Kousoulidou, L., 2013	Kousoulidou, L., Tanteles, G., Moutafi, M., Sismani, C., Patsalis, P. C., & Anastasiadou, V. (2013). 263.4 kb deletion within the <i>TCF4</i> gene consistent with Pitt-Hopkins syndrome, inherited from a mosaic parent with normal phenotype. <i>Eur J Med Genet</i> , 56(6), 314-318. doi:10.1016/j.ejmg.2013.03.005	Les auteurs rapportent le cas d'un garçon de 14 ans avec un phénotype de PTHS. Une CGH array a révélé une délétion de 263,4 kb dans le gène <i>TCF4</i> , supprimant les exons 4-9. Une analyse parentale en CGH array a également été réalisée, retrouvant un mosaïcisme paternel pour la délétion. Ces résultats soulignent l'importance de l'analyse parentale dans ce contexte pour donner un conseil génétique plus précis.

Etude	Référence	Commentaire
Steinbusch, C. V., 2013	Steinbusch, C. V., van Roozendaal, K. E., Tserpelis, D., Smeets, E. E., Kranenburg-de Koning, T. J., de Waal, K. H., . . . Schrande-Stumpel, C. T. (2013). Somatic mosaicism in a mother of two children with Pitt-Hopkins syndrome. <i>Clin Genet</i> , 83(1), 73-77. doi:10.1111/j.1399-0004.2012.01857.x	Les auteurs rapportent un patient présentant un phénotype de PTHS, ainsi que son frère cadet présentant un phénotype moins marqué. Chez les deux, une mutation frameshift hétérozygote a été trouvée dans l'exon 19 de <i>TCF4</i> (c.1901_1909delinsA, p.Ala634AspfsX67). La mutation a été trouvée à l'état de mosaïque faible dans l'ADN extrait du sang, de l'urine et de la salive de la mère. Les auteurs suggèrent des études approfondies chez les parents d'autres patients atteints de PTHS afin de déterminer la fréquence du mosaïcisme germlinal et somatique pour les mutations de <i>TCF4</i> et ainsi préciser le conseil génétique.
Goodspeed, K., 2018	Goodspeed, K., Newsom, C., Morris, M. A., Powell, C., Evans, P., & Golla, S. (2018). Pitt-Hopkins Syndrome: A Review of Current Literature, Clinical Approach, and 23-Patient Case Series. <i>J Child Neurol</i> , 33(3), 233-244. doi:10.1177/0883073817750490	Les auteurs présentent une série de 23 patients atteints de PTHS avec des variants intragéniques de <i>TCF4</i> et ils décrivent plus particulièrement trois de ces individus. Le premier présente une délétion d'une paire de base dans l'avant dernier exon, mais ne présente pas le tableau caractéristique du PTHS, ni sur le plan morphologique, ni sur le plan neurodéveloppemental. Le second a une morphologie faciale évocatrice mais un neurodéveloppement meilleur qu'attendu, tant sur le plan verbal que moteur. Le troisième présente un tableau évocateur de PTHS et porte une duplication chromosomique de 201 kb concernant les exons 4 à 8 du gène <i>TCF4</i> , héritée d'un père sain qui porte la duplication à l'état de mosaïque somatique. Il s'agit du premier cas de duplication décrit. Les autres vingt patients présentent une morphologie faciale reconnaissable, un retard psychomoteur et une déficience intellectuelle. D'autres caractéristiques associées sont la myopie précoce, les crises d'épilepsie, la constipation et les épisodes d'hyperventilation-apnée. Beaucoup répondent également aux critères du trouble du spectre autistique.

Etude	Référence	Commentaire
Li, H., 2019	Li, H., Zhang, Y., Yu, W., Shu, L., Mao, X., Jia, Z., . . . Wang, H. (2019). The first case of a non-infertile female patient with Pitt-Hopkins syndrome. <i>Am J Med Genet A</i> , 179(11), 2311-2314. doi:10.1002/ajmg.a.61325	Les auteurs décrivent une patiente de 30 ans ayant un PTHS et qui a donné naissance à un garçon, également atteint d'un PTHS. Au vu de ce cas, les auteurs suggèrent que la fertilité est normale dans le PTHS

Physiopathologie et modèles animaux

Etude	Référence	Commentaire
Jan, Y. N., 1993	Jan, Y. N., & Jan, L. Y. (1993). HLH proteins, fly neurogenesis, and vertebrate myogenesis. <i>Cell</i> , 75(5), 827-830. doi:10.1016/0092-8674(93)90525-u	Les régulateurs de transcription qui contiennent le motif hélice-boucle-hélice (HLH) ont été impliqués dans la détermination du destin cellulaire dans le développement des vertébrés et des invertébrés. La famille MyoD de protéines HLH agit probablement en tant que groupe pour spécifier les muscles, peut-être d'une manière analogue aux actions des gènes précurseurs neuraux et des gènes précurseurs neuraux dans la spécification des précurseurs neuraux chez la drosophile. Il apparaît que les protéines HLH en tant que groupe sont adaptées à la spécification du destin cellulaire, et qu'aucun membre unique ne peut être qualifié de gène régulateur principal. Ce schéma est utilisé à plusieurs reprises dans le même organisme pour différentes décisions relatives au destin cellulaire. Ce qui prévaut peut être est le fait qu'un groupe de protéines HLH fonctionne bien ensemble comme un interrupteur génétique.

Etude	Référence	Commentaire
Zhuang, Y., 1996	Zhuang, Y., Cheng, P., & Weintraub, H. (1996). B-lymphocyte development is regulated by the combined dosage of three basic helix-loop-helix genes, E2A, E2-2, and HEB. <i>Mol Cell Biol</i> , 16(6), 2898-2905. doi:10.1128/mcb.16.6.2898	Le développement des lymphocytes B nécessite les protéines de bHLH codées par le gène <i>E2A</i> . <i>E2-2 (TCF4)</i> et <i>HEB</i> sont tous deux nécessaires à la génération du nombre normal de cellules pro-B dans les embryons de souris. Des tests chez des souris portant différentes mutations ont révélé que <i>E2-2</i> et <i>HEB</i> interagissent avec <i>E2A</i> dans de nombreux processus de développement, y compris la génération de cellules B. Cette étude indique que le développement des cellules B dépend non seulement d'une fonction essentielle assurée par le gène <i>E2A</i> mais aussi d'un dosage combiné de <i>E2A</i> , <i>E2-2</i> et <i>HEB</i> .
Bergqvist, I., 2000	Bergqvist, I., Eriksson, M., Saarikettu, J., Eriksson, B., Corneliussen, B., Grundström, T., & Holmberg, D. (2000). The basic helix-loop-helix transcription factor E2-2 is involved in T lymphocyte development. <i>European journal of immunology</i> , 30, 2857-2863. doi:10.1002/1521-4141(200010)30:10<2857::AID-IMMU2857>3.0.CO;2-G	Pour élucider davantage le rôle de E2-2 à des stades de développement difficiles à étudier en raison du phénotype de létalité précoce des souris défectueuses en E2-2, les auteurs ont généré et analysé des souris mutées conditionnellement dans le gène E2-2. Les auteurs ont réalisé un modèle murin avec mutation conditionnelle du gène E2-2 (<i>TCF4</i>). Les résultats suggèrent que le déficit en E2-2 entraîne un blocage partiel du développement des lymphocytes B et T.

Etude	Référence	Commentaire
Bertrand, N., 2002	Bertrand, N., Castro, D. S., & Guillemot, F. (2002). Proneural genes and the specification of neural cell types. <i>Nat Rev Neurosci</i> , 3(7), 517-530. doi:10.1038/nrn874	Les auteurs se sont intéressés aux mécanismes moléculaires impliqués dans la diversité cellulaire des neurones. Des études parallèles chez la drosophile et les vertébrés ont révélé que les gènes proneuraux, de la famille bHLH notamment, sont des régulateurs clés de la neurogenèse. Ces études révèlent que, malgré les différences entre les lignées neuronales des invertébrés et des vertébrés, les gènes proneuraux de la drosophile et des vertébrés ont des rôles remarquablement similaires.
Murre, C. 2005	Murre, C. (2005). Helix-loop-helix proteins and lymphocyte development. <i>Nat Immunol</i> , 6(11), 1079-1086. doi:10.1038/ni1260	Les protéines hélix-boucle-hélice (HLH) sont des régulateurs transcriptionnels qui contrôlent une grande variété de voies de développement chez les organismes invertébrés et vertébrés. Les résultats obtenus au cours de la dernière décennie ont montré que les protéines HLH contribuent également au développement des lignées lymphoïdes. Un sous-ensemble de protéines HLH, les "protéines E", semble être particulièrement important pour le bon développement lymphoïde. Les membres de la famille des protéines E comprennent <i>E12</i> , <i>E47</i> , <i>E2-2 (TCF4)</i> et HEB. Les protéines E contribuent aux programmes d'expression génétique spécifiques des lignées B et T, régulent la survie des lymphocytes et la prolifération cellulaire, activent le réarrangement des gènes des récepteurs antigéniques et contrôlent la progression à travers des points de contrôle critiques du développement.

Etude	Référence	Commentaire
Sepp, M., 2011	Sepp, M., Kannike, K., Eesmaa, A., Urb, M., & Timmusk, T. (2011). Functional diversity of human basic helix-loop-helix transcription factor TCF4 isoforms generated by alternative 5' exon usage and splicing. PLoS One, 6(7), e22138. doi:10.1371/journal.pone.0022138	Bien qu'il soit impliqué dans le développement et le fonctionnement de nombreux types de cellules, des études récentes indiquent que TCF4 joue un rôle important dans le système nerveux. Plus précisément, le gène <i>TCF4</i> humain est impliqué dans la susceptibilité à la schizophrénie et l'haplo-insuffisance de <i>TCF4</i> est la cause du PTHS. Dans cette étude, les auteurs décrivent la variabilité inter-tissulaire de l'expression de TCF4 chez l'homme et fournissent des preuves de la diversité fonctionnelle des isoformes alternatives de la protéine TCF4.
Sweatt, J. D. 2013	Sweatt, J. D. (2013). Pitt-Hopkins Syndrome: intellectual disability due to loss of TCF4-regulated gene transcription. Exp Mol Med, 45(5), e21. doi:10.1038/emm.2013.32	TCF4 est un facteur de transcription qui, lorsqu'il est haploinsuffisant, provoque le PTHS. Le gène <i>TCF4</i> est également un facteur de risque avec un lien hautement significatif avec la schizophrénie, vraisemblablement via une surexpression du produit du gène <i>TCF4</i> dans le système nerveux central. Cette revue présente un aperçu des manifestations cliniques du PTHS et mettra en relation les signes cliniques avec la génétique moléculaire sous-jacente du <i>TCF4</i> . La revue présentera également un bref aperçu de la biochimie de base de la régulation médiée par TCF4 de l'expression génétique cellulaire et neuronale. Dans la dernière section de cette revue, l'auteur discute des rôles possibles du facteur de transcription TCF4 dans la fonction neuronale et de la façon dont la compréhension de ces rôles peut donner de nouvelles perspectives sur la neurobiologie moléculaire de la cognition humaine.

Etude	Référence	Commentaire
Xu, Z., 2015	Xu, Z., Chen, Y., Yu, J., Yin, D., Liu, C., Chen, X., & Zhang, D. (2015). TCF4 Mediates the Maintenance of Neuropathic Pain Through Wnt/ β -Catenin Signaling Following Peripheral Nerve Injury in Rats. <i>J Mol Neurosci</i> , 56(2), 397-408. doi:10.1007/s12031-015-0565-y	Des études récentes ont montré que TCF4 interagit avec la β -caténine dans la voie de signalisation Wnt et coactive des gènes cibles en aval dans divers systèmes. Cependant, il n'est pas bien élucidé dans la pathogenèse de la douleur neuropathique. Dans cette étude, les auteurs ont examiné le rôle de TCF4 dans le maintien de la douleur neuropathique après une blessure par constriction chronique (BCC) chez le rat. La BCC a induit une régulation ascendante persistante de TCF4 dans le ganglion de la racine dorsale et la moelle épinière. De manière intéressante, TCF4 était principalement colocalisé avec les neurones dans le ganglion de la racine dorsale et la moelle épinière blessés au 7 ^e jour de la BCC. De plus, les profils d'expression de la β -caténine et de la glycogène synthase kinase-3 β (GSK-3 β) étaient parallèles à ceux de TCF4 dans les études in vivo. L'injection intrathécale de l'inhibiteur de la voie Wnt/ β -caténine IWR-1-endo et du petit ARN interférent (ARNi) <i>TCF4</i> a atténué de manière significative l'allodynie mécanique et l'hyperalgésie thermique induites par la BCC. Les résultats suggèrent que TCF4 dans le ganglion de la racine dorsale et la moelle épinière est impliqué dans le maintien de la douleur neuropathique induite par la BCC. Le ciblage de TCF4 ou de la signalisation Wnt/ β -caténine pourrait constituer un traitement potentiel de la douleur neuropathique chronique.

Etude	Référence	Commentaire
Tamberg, L., 2015	Tamberg, L., Sepp, M., Timmusk, T., & Palgi, M. (2015). Introducing Pitt-Hopkins syndrome-associated mutations of TCF4 to <i>Drosophila daughterless</i> . <i>Biol Open</i> , 4(12), 1762-1771. doi:10.1242/bio.014696	<p>Les auteurs montrent ici que le <i>TCF4</i> humain peut sauver la déficience en <i>Da</i> (<i>daughterless</i>) pendant le développement du système nerveux de la drosophile. La surexpression de <i>Da</i> ou de <i>TCF4</i> spécifiquement chez les mouches adultes diminue significativement leur taux de survie, indiquant que ces facteurs sont cruciaux même après la fin du développement. La surexpression du type sauvage <i>Da</i> ainsi que du <i>TCF4</i> humain dans les tissus progéniteurs a induit des poils sensoriels ectopiques et le phénotype de l'œil rugueux. En revanche, la surexpression de <i>Da</i>(R580W) et <i>Da</i>(R582P) qui perturbent la liaison à l'ADN a réduit le nombre de poils et a induit le phénotype de l'œil rugueux avec une absence partielle de pigmentation, ce qui indique qu'ils agissent de manière dominante négative. Par rapport au type sauvage, <i>Da</i>(R578H) et <i>Da</i>(A614V) étaient moins puissants dans l'induction de poils ectopiques et du phénotype de l'œil rugueux, respectivement, ce qui suggère qu'ils sont hypomorphes. Toutes les mutations étudiées au PTHS que nous avons introduites dans <i>Da</i> ont conduit à des effets similaires in vivo à ceux des mêmes mutations dans <i>TCF4</i> in vitro. Par conséquent, ces modèles drosophiles de PTHS sont applicables pour des études ultérieures visant à élucider les mécanismes moléculaires de ce trouble.</p>

Etude	Référence	Commentaire
D'Rozario, M. 2016	D'Rozario, M., Zhang, T., Waddell, E. A., Zhang, Y., Sahin, C., Sharoni, M., . . . Marenda, D. R. (2016). Type I bHLH Proteins Daughterless and Tcf4 Restrict Neurite Branching and Synapse Formation by Repressing Neurexin in Postmitotic Neurons. <i>Cell Rep</i> , 15(2), 386-397. doi:10.1016/j.celrep.2016.03.034	Les protéines proneurales de la famille bHLH de classe I/II sont des facteurs de transcription hautement conservés. Les protéines bHLH de classe I sont exprimées dans un grand nombre de tissus au cours du développement, tandis que l'expression des protéines bHLH de classe II est plus limitée à certains tissus. Les auteurs montrent que les protéines bHLH de classe I, Daughterless et Tcf4, sont exprimées dans les neurones postmitotiques de <i>Drosophila melanogaster</i> et des souris, respectivement, où elles ont pour fonction de limiter la ramification des neurites et la formation des synapses. Les données indiquent que Daughterless remplit cette fonction en partie en limitant l'expression de la molécule d'adhésion cellulaire Neurexin.
Kennedy, A. J., 2016	Kennedy, A. J., Rahn, E. J., Paulukaitis, B. S., Savell, K. E., Kordasiewicz, H. B., Wang, J., . . . Sweatt, J. D. (2016). Tcf4 Regulates Synaptic Plasticity, DNA Methylation, and Memory Function. <i>Cell Rep</i> , 16(10), 2666-2685. doi:10.1016/j.celrep.2016.08.004	Les auteurs montrent que les souris haploinsuffisantes Tcf4 présentent des déficits en matière d'interaction sociale, de vocalisation ultrasonique, d'inhibition de préimpulsion et d'apprentissage et de mémoire spatiale et associative. Des analyses de séquençage nouvelle génération de l'ARNm et de l'ADN méthylé de l'hippocampe isolés à partir de souris déficientes en Tcf4 et de souris WT, avant ou peu après l'apprentissage expérimental, avec ou sans administration de vorinostat, a permis d'identifier des gènes " associés à la mémoire " modulés par l'inhibition des HDAC et dysrégulés par l'haploinsuffisance en Tcf4. Enfin, les auteurs ont observé que le knockdown sélectif de l'isoforme Hdac2 était suffisant pour sauver les déficits de mémoire chez les souris Tcf4(+/-).

Etude	Référence	Commentaire
Rannals, M. D., 2016	Rannals, M. D., Page, S. C., Campbell, M. N., Gallo, R. A., Mayfield, B., & Maher, B. J. (2016). Neurodevelopmental models of transcription factor 4 deficiency converge on a common ion channel as a potential therapeutic target for Pitt Hopkins syndrome. <i>Rare Dis</i> , 4(1), e1220468. doi:10.1080/21675511.2016.1220468	Cet article présente des analyses suggérant que la fonction moléculaire convergente de TCF4 dans deux modèles indépendants de rongeurs indique que SCN10a est une cible thérapeutique potentielle pour le syndrome de Pitt-Hopkins.
Sepp, M., 2017	Sepp, M., Vihma, H., Nurm, K., Urb, M., Page, S. C., Roots, K., . . . Timmusk, T. (2017). The Intellectual Disability and Schizophrenia Associated Transcription Factor TCF4 Is Regulated by Neuronal Activity and Protein Kinase A. <i>J Neurosci</i> , 37(43), 10516-10527. doi:10.1523/jneurosci.1151-17.2017	Dans cette étude, les auteurs montrent que la transcription contrôlée par TCF4 dans les neurones corticaux primaires est induite par l'activité neuronale et la protéine kinase A. Ces résultats soutiennent les hypothèses selon lesquelles la dérégulation de la signalisation dépendante de l'activité neuronale joue un rôle important dans l'étiologie des troubles neuropsychiatriques et neurodéveloppementaux.

Etude	Référence	Commentaire
Jung, M., 2018	<p>Jung, M., Häberle, B. M., Tschaikowsky, T., Wittmann, M. T., Balta, E. A., Stadler, V. C., . . . Lie, D. C. (2018). Analysis of the expression pattern of the schizophrenia-risk and intellectual disability gene TCF4 in the developing and adult brain suggests a role in development and plasticity of cortical and hippocampal neurons. <i>Mol Autism</i>, 9, 20. doi:10.1186/s13229-018-0200-1</p>	<p>L'haploinsuffisance de <i>TCF4</i> est à l'origine du PTHS, un trouble neurodéveloppemental grave, tandis que des variants communs de <i>TCF4</i> ont été identifiés comme des facteurs de susceptibilité à la schizophrénie. Le gène <i>TCF4</i> est largement exprimé dans les structures corticales et sous-corticales du cerveau de la souris adulte et en développement. Le modèle d'expression de TCF4 est très similaire entre les humains, les singes rhésus et les souris. De plus, l'haploinsuffisance de <i>Tcf4</i> chez la souris reproduit les anomalies cérébrales structurelles observées chez les patients atteints de PTHS. Les données de cet article suggèrent que TCF4 est impliqué dans le développement et la fonction de plusieurs régions du cerveau et indiquent que sa régulation est conservée au cours de l'évolution. De plus, les données valident les souris <i>Tcf4</i>-haploinsuffisantes comme un modèle pour étudier la base neurodéveloppementale du PTHS.</p>

Etude	Référence	Commentaire
Li, H., 2019	Li, H., Zhu, Y., Morozov, Y. M., Chen, X., Page, S. C., Rannals, M. D., . . . Rakic, P. (2019). Disruption of TCF4 regulatory networks leads to abnormal cortical development and mental disabilities. <i>Mol Psychiatry</i> , 24(8), 1235-1246. doi:10.1038/s41380-019-0353-0	Le gène <i>TCF4</i> a été identifié comme la cause du PTHS et a été impliqué dans diverses autres maladies neuropsychiatriques, notamment la schizophrénie, la dépression et l'autisme. Cependant, les mécanismes moléculaires précis de l'implication de ce gène dans la neurogenèse, en particulier dans la corticogenèse, ne sont pas encore bien compris. Les auteurs présentent des données montrant que TCF4 est exprimé de manière spécifique à une région de la glie radiale et les cellules souches des zones embryonnaires transitoires à un âge gestationnel précoce chez l'homme et la souris. Les souris haplo-insuffisantes pour <i>TCF4</i> présentent un retard dans la migration neuronale, et une augmentation significative du nombre de neurones corticaux de la couche supérieure, ainsi qu'une formation anormale des dendrites et des synapses. De plus, l'étude du transcriptome confirme que la fonction transcriptionnelle de Tcf4 est essentielle pour la locomotion, la cognition et l'apprentissage.
Schoof, M., 2020	Schoof, M., Hellwig, M., Harrison, L., Holdhof, D., Lauffer, M. C., Niesen, J., . . . Schüller, U. (2020). The basic helix-loop-helix transcription factor TCF4 impacts brain architecture as well as neuronal morphology and differentiation. <i>Eur J Neurosci</i> , 51(11), 2219-2235. doi:10.1111/ejn.14674	Les auteurs rapportent les résultats d'un nouveau modèle murin présentant une interruption de <i>Tcf4</i> spécifique du système nerveux central et entraînant des anomalies phénotypiques sévères. De plus, ce modèle permet l'étude d'un knockout complet de <i>Tcf4</i> chez des souris adultes, contournant la létalité postnatale précoce des modèles de souris précédemment publiés. Ces données suggèrent qu'une interruption de <i>TCF4</i> entraîne une altération de l'architecture de l'hippocampe. Dans le cortex cérébral, la perte de <i>TCF4</i> génère un retard de différenciation sévère des précurseurs neuronaux. De plus, la morphologie neuronale est affectée de manière critique avec des dendrites apicales raccourcies et une augmentation significative de la ramification des dendrites.

TCF4 et schizophrénie

Etude	Référence	Commentaire
Stefansson H, 2009	Hreinn Stefansson, Roel A Ophoff, Stacy Steinberg, ..., Leena Peltonen, David St Clair, David B Goldstein, Kari Stefansson, David A Collier Nature. 2009 Aug 6;460(7256):744-7. doi: 10.1038/nature08186. Epub 2009 Jul 1	Les auteurs ont combiné des résultats de SNP de plusieurs études d'association génomiques et relevé les associations les plus significatives. Il a été trouvé une association significative avec plusieurs marqueurs du complexe majeur d'histocompatibilité, sur le chromosome 6p21.3-22.1, un marqueur localisé en amont du gène <i>NRGN</i> en 11q24.2 et un marqueur dans l'intron 4 de <i>TCF4</i> .
Li, T., 2010	Li, T., Li, Z., Chen, P., Zhao, Q., Wang, T., Huang, K., . . . Shi, Y. (2010). Common variants in major histocompatibility complex region and <i>TCF4</i> gene are significantly associated with schizophrenia in Han Chinese. Biol Psychiatry, 68(7), 671-673. doi:10.1016/j.biopsych.2010.06.014	La schizophrénie est un trouble psychiatrique complexe qui touche ~1% de la population mondiale. Récemment, dans une étude d'association à l'échelle du génome et un suivi chez les Caucasiens, les auteurs ont rapporté sept polymorphismes nucléotidiques (SNP) communs qui étaient significativement associés à la schizophrénie. Trois SNP, rs6932590, rs3131296, et rs3130375, situés dans le gène <i>TCF4</i> étaient significatifs dans l'ensemble des échantillons. Les résultats confirment que des facteurs de risque communs dans la région du complexe majeur d'histocompatibilité et le gène <i>TCF4</i> sont associés à la schizophrénie chez les Chinois Han.

Etude	Référence	Commentaire
Blake, D. J., 2010	Blake, D. J., Forrest, M., Chapman, R. M., Tinsley, C. L., O'Donovan, M. C., & Owen, M. J. (2010). <i>TCF4</i> , schizophrenia, and Pitt-Hopkins Syndrome. <i>Schizophr Bull</i> , 36(3), 443-447. doi:10.1093/schbul/sbq035	<p>Récemment, une méta-analyse de plusieurs études d'association pangénomique a permis de découvrir, en plus de plusieurs autres marqueurs, un polymorphisme nucléotidique unique dans l'intron 4 du gène <i>TCF4</i> qui était associé à la schizophrénie. <i>TCF4</i> code pour un facteur de transcription à hélice-boucle-hélice basique qui interagit avec d'autres facteurs de transcription pour activer ou réprimer l'expression des gènes. Les mutations de <i>TCF4</i> sont également à l'origine du syndrome de Pitt-Hopkins, un trouble neurodéveloppemental autosomique-dominant associé à un retard mental sévère. Les variants du gène <i>TCF4</i> peuvent donc être associés à toute une série de phénotypes neuropsychiatriques, dont la schizophrénie. Les formes récessives du syndrome de Pitt-Hopkins sont causées par des mutations dans <i>NRXN1</i> et <i>CNTNAP2</i>. Il est intéressant de noter que des délétions de <i>NRXN1</i> ont été signalées dans la schizophrénie, tandis que les variantes de <i>CNTNAP2</i> sont associées à plusieurs phénotypes neuropsychiatriques. Ces données suggèrent que <i>TCF4</i>, <i>NRXN1</i> et <i>CNTNAP2</i> peuvent participer à une voie biologique qui est altérée chez les patients atteints de schizophrénie et d'autres troubles neuropsychiatriques.</p>

Etude	Référence	Commentaire
Brzózka, M. M., 2010	Brzózka, M. M., Radyushkin, K., Wichert, S. P., Ehrenreich, H., & Rossner, M. J. (2010). Cognitive and sensorimotor gating impairments in transgenic mice overexpressing the schizophrenia susceptibility gene Tcf4 in the brain. <i>Biol Psychiatry</i> , 68(1), 33-40. doi:10.1016/j.biopsych.2010.03.015	L'analyse combinée de plusieurs grandes études d'association pangénomique a permis d'identifier le facteur de transcription <i>TCF4</i> (basic helix-loop-helix (bHLH)) comme l'un des gènes de susceptibilité à la schizophrénie les plus significatifs. Les souris transgéniques <i>Tcf4</i> présentent des déficits profonds dans le conditionnement de la peur contextuelle et provoquée et dans le déclenchement sensorimoteur. De plus, les auteurs montrent que <i>TCF4</i> interagit avec les facteurs bHLH neurogéniques <i>NEUROD</i> et <i>NDRF</i> in vivo. Les analyses moléculaires ont révélé la dérégulation circadienne dynamique des facteurs bHLH neuronaux dans l'hippocampe adulte. Ils concluent que <i>TCF4</i> agit probablement de concert avec d'autres facteurs de transcription bHLH neuronaux contribuant au traitement cognitif d'ordre supérieur. La dérégulation transcriptionnelle modérée de <i>TCF4</i> dans le cerveau interfère avec les fonctions cognitives et pourrait altérer les processus circadiens chez la souris. Ces observations permettent de comprendre pour la première fois la fonction physiologique de <i>TCF4</i> dans le cerveau adulte et sa contribution possible aux maladies neuropsychiatriques.

Etude	Référence	Commentaire
Talkowski, M. E., 2012	Talkowski, M. E., Rosenfeld, J. A., Blumenthal, I., Pillalamarri, V., Chiang, C., Heilbut, A., . . . Gusella, J. F. (2012). Sequencing chromosomal abnormalities reveals neurodevelopmental loci that confer risk across diagnostic boundaries. <i>Cell</i> , 149(3), 525-537. doi:10.1016/j.cell.2012.03.028	Les auteurs ont étudié des patients atteints d'autisme et autres troubles du neurodéveloppement, ayant une anomalie chromosomique équilibrée (36 de novo, 2 hérités) en séquençant les points de cassure. Ils ont identifié 33 loci d'intérêt, classés en quatre catégories 1) gène associé à un troubles du neurodéveloppement, 2) gène principalement responsable du phénotype dans des syndromes microdeletionnels, 3) nouveau loci de susceptibilité, et 4) gène associé à des troubles psychiatriques à début plus tardif. Les auteurs ont également retrouvé une augmentation de CNV après l'étude de 19556 individus avec trouble de neurodéveloppement comparé à 13991 cas contrôles et un enrichissement d'allèles de prédisposition polygéniques issus d'étude GWAS sur l'autisme et la schizophrénie. Dans cette étude ils décrivent des jumeaux monozygotes présentant une translocation équilibrée interrompant le gène <i>TCF4</i> dans l'intron 8. Ils rapportent également 14 patients présentant un CNV dans le gène <i>TCF4</i> (parmi les 19556 individus étudiés) versus aucun CNV dans ce gène dans la population contrôle. Le gène <i>TCF4</i> est également dans la catégorie 4 en raison d'une combinaison de SNP considérée comme un facteur de susceptibilité à la schizophrénie.

Etude	Référence	Commentaire
Jung, M., 2018	Jung, M., Häberle, B. M., Tschaiakowsky, T., Wittmann, M. T., Balta, E. A., Stadler, V. C., . . . Lie, D. C. (2018). Analysis of the expression pattern of the schizophrenia-risk and intellectual disability gene TCF4 in the developing and adult brain suggests a role in development and plasticity of cortical and hippocampal neurons. <i>Mol Autism</i> , 9, 20. doi:10.1186/s13229-018-0200-1	L'haploinsuffisance de <i>TCF4</i> est à l'origine du syndrome de Pitt-Hopkins (PTHS), un trouble neurodéveloppemental grave, tandis que des variants communs du gène <i>TCF4</i> ont été identifiés comme des facteurs de susceptibilité à la schizophrénie. Le gène <i>TCF4</i> est largement exprimé dans les structures corticales et sous-corticales du cerveau de la souris adulte et en développement. Le modèle d'expression de TCF4 est très similaire entre les humains, les singes rhésus et les souris. De plus, l'haplo-insuffisance de TCF4 chez la souris reproduit les anomalies cérébrales structurelles observées chez les patients atteints de PTHS. Les données de ce travail suggèrent que <i>TCF4</i> est impliqué dans le développement et la fonction de plusieurs régions du cerveau et indiquent que sa régulation est conservée au cours de l'évolution. De plus, les données valident les souris Tcf4-haploinsuffisantes comme modèle pour étudier la base neurodéveloppementale du PTHS.

Coordonnées des centres de référence, de compétences et associations de patients

Centres de Référence Déficiences Intellectuelles de causes rares

CRMR coordonnateur :

Dr Delphine Héron, Génétique Pédiatrique - Médecin coordonnateur du Centre de référence de Déficiences intellectuelles de causes rares

Adresse : AP-HP Sorbonne Université, Hôpital Pitié Salpêtrière - Département de génétique et cytogénétique - 47-83, boulevard de l'Hôpital - 75651 Paris cedex 13

Contact : Anne Faudet - anne.faudet@aphp.fr – Tel : 01.42.16.13.87

DéfiScience - Filière de santé maladies rares du développement cérébral et déficience intellectuelle <http://www.defiscience.fr>

CRMR constitutifs :

Hospices Civils de Lyon : Pr Vincent Des Portes, CHU de Lyon HCL - GH Est - Hôpital Femme Mère Enfant, Service de neuropédiatrie, 59 Boulevard Pinel 69677 BRON, Tél : 04 27 85 53 80

APHM de Marseille : Pr Mathieu Milh, APHM - CHU Timone - Service de neurologie pédiatrique / Aix-Marseille Université GMGF UMR 910, 265 Rue Saint Pierre 13005 Marseille, Tel : 04 91 38 55 80

APHP Armand Trousseau, Paris : Pr Thierry Billette de Villemeur, Dr Stéphanie Valence - APHP - Hôpital Armand-Trousseau, Service de Neuropédiatrie - Unité de neuropédiatrie et pathologie du développement de l'enfant, 26 avenue du Docteur Arnold Netter 75571 Paris Cedex 12, Tel : 01 44 73 65 75

APHP Necker, Paris : Pr Nadia Bahi Buisson, APHP - Hôpital Necker-Enfants Malades, Service de neurologie pédiatrique, 149 rue de Sèvres 75743 Paris, Tel : 01 42 19 26 99

CHU de Dijon : Pr Christel Thauvin-Robinet, CHU Dijon Bourgogne Centre de génétique, Hôpital d'enfants, 14 rue Paul Gaffarel BP 77908 21079 Dijon Cedex, Tel : 03 80 29 53 13

APHP Necker, Paris : Dr Marlène Rio, APHP - Hôpital Necker-Enfants Malades, Service de Génétique Médicale - Institut Imagine 1er étage, 149 rue de Sèvres 75743 Paris, Tel : 01 44 49 51 58

APHP Robert Debré, Paris : Dr David Germanaud, APHP - Hôpital Robert Debré, Département de génétique, 48 boulevard Sérurier 75019 Paris, Tel : 01 40 03 53 91

CHRU de Brest : Dr Sylviane Peudenier, CHRU de Brest - Hôpital Morvan, Département de pédiatrie et génétique médicale, 2 avenue Foch 29609 Brest, Tel : 02 98 22 33 89

CHU de Rennes : Dr Laurent Pasquier, Hôpital Sud - CHU Rennes, Service de Génétique Médicale, 16 boulevard de Bulgarie - BP 90347 35203 Rennes Cedex 2, Tel : 02 99 26 67 44

CHU de Strasbourg : Dr Salima El Chehadeh, CHRU de Strasbourg - Hôpital de Hautepierre, Service de génétique médicale, 1 Avenue Molière 67200 Strasbourg Cedex, Tel : 03 88 12 81 20

CCMR :

CHU Tours : Pr Annick Toutain, Service de Génétique - Unité de Génétique Clinique, Hôpital Bretonneau, Bâtiment Olympe de Gouges, 2 Bd Tonnellé, 37044 Tours, Tel : 02 47 47 88 50

APHP Kremlin Bicêtre, Paris : Dr Anya Rothenbuhler Pen, APHP Kremlin Bicêtre, Service d'Endocrinologie Pédiatrique, 78 rue du général Leclerc 94270 Le Kremlin Bicêtre, Tel : 01 45 21 78 53

CHU Lille : Dr Audrey Riquet, Service de Neuropédiatrie - Centre de référence « Malformations et Maladies Congénitales du Cervelet » CHRU de Lille 150 rue du Dr Yersin 59120 Loos, Tel : 03 20 44 63 85

CHU Amiens : Pr Patrick Berquin, CHU Amiens-Picardie – Site sud, Neurologie pédiatrique, Place Victor Pauchet 80054 Amiens Cedex 1, Tel : 03 22 08 76 75

CHU de Besançon : Pr Lionel Van Maldergem, CHRU de Besançon - Hôpital Saint-Jacques Pavillon Saint-Paul 2 Place Saint-Jacques 25030 Besançon Cedex, Tel : 03 81 21 81 87

CHU Nancy : Pr Bruno Leheup, CHRU de Nancy – Hôpital Central Bâtiment des Neurosciences, Service de Neurologie, 29 avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny CO N°34 54035 Nancy Cedex, Tel : 03 83 85 16 09

CHU Nantes : Dr Bertrand Isidor, CHU Nantes - Hôtel Dieu, Service de génétique médicale, 1 place Alexis Ricordeau 44093 Nantes cedex 1, Tel : 02 40 08 32 45

CHU Nice : CHU de Nice - Hôpital de l'Archet 2, Service de Génétique 151, route de Saint-Antoine-de-Ginestière 06202 Nice Cedex 3, Tel : 04 92 03 62 43

CHU Pointe à Pitre : Dr Marilyn Lackmy Port Lis, CHU de Pointe à Pitre – Abymes, Unité de génétique clinique, Route de Chauvel - BP 465 97159 Pointe à Pitre, Tel : 05 90 89 10 10

CHU Reims : Dr Nathalie Bednarek, CHU de Reims - American Memorial Hospital Pole Femme parents enfant, Médecine néo natale et réanimation pédiatrique, 47 Rue Cognacq Jay 51092 Reims, Tel : 03 26 78 36 03

CHU Toulouse : Dr Caroline Karsenty, CHU de Toulouse - Hôpital des Enfants, Unité de Neuropédiatrie, 330 Avenue de Grande-Bretagne 31059 Toulouse Cedex 9, Tel : 05 34 55 87 05

CHU de Bordeaux : Pr Cyril Goizet, CHU de Bordeaux - Groupe hospitalier Pellegrin, Service de Génétique Médicale, Ecole de sages-femmes 3e étage Place Amélie Raba-Léon 33076 Bordeaux Cedex, Tel : 05 56 79 59 52

CHU Montpellier : Dr Pierre Meyer, CHU Montpellier - Hôpital Gui de Chauliac, Pédiatrie spécialisée, Consultation de neuropédiatrie, 80 Avenue Augustin Fliche 34295 – Montpellier, Tel : 04 67 33 74 22

Centres de Référence Anomalies du développement et syndromes malformatifs

Région Ile de France (Coordonnateur Pr. Alain VERLOES) :

CRMR Coordonnateur : **CHU Robert Debré - APHP Nord-Université de Paris**, Département de Génétique, 37 Boulevard Sérurier 75019 Paris, Tel : 01.40.03.53.42.

CRMR constitutifs :

- **APHP Trousseau /Pitié Salpêtrière** : Dr Sandra Whalen, APHP Sorbonne Université, Hôpital d'Enfants Armand-Trousseau, Unité de Génétique clinique, 26 avenue du Docteur Arnold Netter 75012 Paris Cedex 12, Tel : 01.44.73.67.27.
- **APHP Necker** : Pr. Jeanne Amiel, Service de Génétique médicale, Hôpital Necker 149 Rue de Sèvres, 75015 Paris. Tel : 01.44.49.51.53.
- **CH de Poissy** : Dr Rodolphe Dard, Service de Génétique médicale, Hôpital intercommunal de Poissy-St Germain, 10 Rue du Champ Gaillard 78300 Poissy, Tel : 01.39.27.47.00 et 01.49.09.55.43.
- **APHP Kremlin-Bicêtre** : Pr. Judith Melki, Service de Génétique médicale, Hôpital Bicêtre, 78 Rue du Général Leclerc 94270 Le Kremlin-Bicêtre, Tel : 01.45.21.21.21.

CCMR :

- **CHU Paris Seine-Saint-Denis** : Dr Andrée Delahye-Duriez, Service de Biologie de la reproduction, Hôpital Jean Verdier, Avenue du 14 juillet 93140 Bondy, Tel : 01.48.02.68.96
- **CH intercommunal de Créteil** : Dr Benoit Funalot, Unité de Génétique, 40 Avenue de Verdun 94010 Créteil Cedex, Tel : 01.45.17.50.05.
- **CHU IdF Ouest** : Pr Dominique Germain, Service de Génétique Médicale, Hôpital Raymond Poincaré, 104 boulevard Raymond Poincaré 92380 Garches, Tel : 01.47.10.44.38.
- **CHU de Guadeloupe** : Dr Marylin Port-Lis, Service de Génétique médicale, Route de Chauvel BP 465 97159 Pointe à Pitre, Tel : 05.90.89.14.95.

Région Sud-Ouest Occitanie Réunion (Coordonnateur Pr. Didier LACOMBE)

CRMR Coordonnateur : **CHU de Bordeaux**. Service de Génétique Médicale, Groupe hospitalier Pellegrin, Place Amélie Raba-Léon, 33076 Bordeaux Cedex, Tel 05.57.82.03.63 / 05.56.79.59.52.

CRMR constitutifs :

- **CHU de Montpellier** : Pr David Geneviève, Service de Génétique médicale, Hôpital Arnaud-de-Villeneuve, 371 Av. du Doyen Gaston Giraud 34090 Montpellier, Tel : 04.67.33.66.98.
- **CHU de La Réunion** : Pr. Bérénice Doray, Service de Génétique médicale, Centre hospitalier Félix-Guyon, Allée des Topazes 97405 Saint-Denis, Tel : 02.62.90.50.50.

CCMR :

- **CHU de Martinique** : Dr Elisabeth Sarrazin, Unité de neuromyologie, Hôpital P. Zobda-Quitman, Route de Chateauboeuf CS 90632, 97261 Fort de France Cedex, Tel : 05.96.75.84.00.
- **CHU de Nîmes** : Dr Philippe Khau Van Kien, Génétique Médicale, Hôpital Carémeau, Place du Pr. Robert Debré 30029 Nîmes Cedex 9, Tel : 04.66.68.41.60.
- **CHU de Poitiers** : Pr. Brigitte Gilbert-Dussardier, Service de Génétique médicale, CHU de Poitiers 2 Rue de la Milétrie CS 90577 86000 Poitiers, Tel : 05.49.44.39.22.
- **CHU de Toulouse** : Dr Nicolas Chassaing Service de Génétique médicale, Hôpital Purpan, 330 avenue de Grande-Bretagne TSA 40031 31059 Toulouse Cedex 9, Tel : 05.67.69.03.99.

Inter région Nord-Ouest (Coordonnateur Pr. Sylvie MANOUVRIER)

CRMR Coordonnateur : CHU de Lille. Clinique de Génétique médicale, Hôpital Jeanne de Flandre, Rue Eugène Avinée, 59037 Lille Cedex, Tel 03.20.44.49.11.

CRMR constitutifs :

- **CHU d'Amiens** : Dr Gilles Morin, Service de Génétique médicale, Hôpital Nord 2 Place Victor Pauchet 80080 Amiens, Tel 03.22.08.75.80.
- **CHU de Caen** : Dr Marion Gérard, Service de Génétique médicale, Avenue de la Côte de Nacre 14000 Caen, Tel : 02.31.06.31.06.
- **CHU de Rouen** : Dr Alice Goldenberg, Service de Génétique médicale, 37 Boulevard Gambetta 76000 Rouen, Tel : 02.32.88.89.90.

CCMR :

- **CH du Havre** : Dr Valérie Layet, Service de génétique médicale, Hôpital Jacques Monod, 29 Avenue Pierre Mendès France BP 24. 76083 Le Havre Cedex, Tel : 02.32.73.37.90.

Région Ouest (Coordonnateur Pr. Sylvie ODENT)

CRMR Coordonnateur : *CHU de Rennes*, Service de Génétique médicale, Hôpital Sud, 16 boulevard de Bulgarie BP 90347 35203 Rennes Cedex 2, Tel 02.99.26.67.44.

CRMR constitutifs :

- ***CHU Angers*** : Pr. Dominique Bonneau, Service de Génétique médicale, 4 Rue Larrey 49933 Angers, Tel : 02.41.35.38.83
- ***CHU Nantes*** : Dr Bertrand Isidor, Service de Génétique médicale, Hôpital Mère-Enfant, 38 Boulevard Jean Monnet 44093 Nantes, Tel : 02.40.08.32.45
- ***CHU Tours*** : Pr. Annick Toutain, Service de Génétique, Hôpital Bretonneau, 2 Boulevard Tonnellé 37044 Tours Cedex 9, Tel : 02.47.47.47.99.

CCMR :

- ***CHU de Brest*** : Dr Séverine Audebert-Bellanger, Service de Génétique Clinique, Hôpital Morvan, 2 Avenue Foch 29609 Brest Cedex, Tel : 02.98.22.34.77.
- ***CH du Mans*** : Dr Radka Stoeva, Génétique médicale, 194 Avenue Rubillard 72037 Le Mans Cedex 9, Tel : 02.43.43.27.39.

Région Est (Coordonnateur Pr. Laurence OLIVIER-FAIVRE)

CRMR Coordonnateur : *CHU de Dijon*. Centre de Génétique, Hôpital d'enfants, 10 Boulevard Mal de Lattre de Tassigny BP 77908 -21079 Dijon Cedex, Tel 03.80.29.53.13.

CRMR constitutifs :

- ***CHU de Nancy*** : Dr Laëtitia Lambert, Service de Génétique Médicale, Maternité régionale Adolphe Pinard, 10 Rue du Docteur Heydenreich 54042 Nancy Cedex, Tel : 03.84.34.43.76.
- ***CHU de Reims*** : Pr. Martine Doco-Fenzy, Service de Génétique, Hôpital Maison Blanche, 45 Rue Cognacq-Jay 51092 Reims Cedex, Tel : 03.26.78.90.03
- ***CHU de Strasbourg*** : Dr Elise Schaefer, Service de Génétique Médicale, Hôpital de Hautepierre, Avenue Molière 67098 Strasbourg Cedex, Tel : 03.88.12.81.20

CCMR :

- ***CHU de Besançon*** : Centre de Génétique humaine, Hôpital Saint-Jacques, 2 Place Saint-Jacques 25030 Besançon Cedex, Tel : 03.81.21.81.87.

Région Sud-Est (Coordonnateurs : Pr. Patrick EDERY)

CRMR Coordonnateur : *CHU de Lyon*. Service de Génétique Médicale, Hôpital Femme Mère Enfant Groupement Hospitalier Est (GHE), 59 boulevard Pinel 69677 Bron, Tel : 04.27.85.55.73.

CRMR constitutifs :

- **CHU de Clermont-Ferrand** : Dr Christine Francannet, Service de Génétique Médicale, CHU Estaing, 1 place Lucie Aubrac 63003 Clermont-Ferrand Cedex 2, Tel : 04.73.75.06.53
- **CHU de Grenoble** : Dr Julien Thévenon, Service de Génétique Médicale, Hôpital Couple Enfant, Avenue Maquis du Grésivaudan 38700 La Tronche, Tel : 04.76.76.72.85
- **CHU de Marseille** : Dr Sabine Sigaudy, Département de Génétique Médicale, Hôpital de la Timone, 278 Rue Saint-Pierre 13005 Marseille, Tel : 04.91.38.67.49.

CCMR :

- **CHU de Saint Etienne** : Dr Renaud Touraine, Service de Génétique, Hôpital Nord, Avenue Albert Raimond 42270 Saint-Priest-en-Jarez, Tel : 04.77.82.81.16.
- **CH de Toulon** : Dr Maude Grelet, Service de Génétique, Hôpital Sainte Musse, 54 rue Sainte Claire Deville BP1412 83056 Toulon Cedex, Tel : 04.94.14.50.05.
- **CH de Nice** : Service de Génétique médicale, Hôpital l'Archet, 151 Route de Saint-Antoine 06200 Nice, Tel : 04.92.03.62.43

Références bibliographiques

1. Amiel, Jeanne, Marlène Rio, Loïc de Pontual, Richard Redon, Valérie Malan, Nathalie Boddaert, Perrine Plouin, et al. 2007. « Mutations in TCF4, Encoding a Class I Basic Helix-Loop-Helix Transcription Factor, Are Responsible for Pitt-Hopkins Syndrome, a Severe Epileptic Encephalopathy Associated with Autonomic Dysfunction ». *The American Journal of Human Genetics* 80 (5): 988-93. <https://doi.org/10.1086/515582>.
2. Andrieux, Joris, Frédéric Lepretre, Jean-Marie Cuisset, Alice Goldenberg, Bruno Delobel, Sylvie Manouvrier-Hanu, et Muriel Holder-Espinasse. 2008. « Deletion 18q21.2q21.32 Involving TCF4 in a Boy Diagnosed by CGH-Array ». *European Journal of Medical Genetics* 51 (2): 172-77. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2007.12.002>.
3. Bauer, Kathryn, Vincent S. Mosca, et Lewis E. Zions. 2016. « What's New in Pediatric Flatfoot? » *Journal of Pediatric Orthopedics* 36 (8): 865-69. <https://doi.org/10.1097/BPO.0000000000000582>.
4. Becmeur, François, Anne Schneider, Valérie Flaum, Clémence Klipfel, Caroline Pierrel, et Isabelle Lacreuse. 2013. « Which Surgery for Drooling in Patients with Cerebral Palsy? » *Journal of Pediatric Surgery* 48 (10): 2171-74. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2013.06.017>.
5. Bedeschi, Maria Francesca, Giuseppe Marangi, Maria Rosaria Calvello, Stefania Ricciardi, Francesca Pia Chiara Leone, Marco Baccarin, Silvana Gueneri, et al. 2017.

« Impairment of Different Protein Domains Causes Variable Clinical Presentation within Pitt-Hopkins Syndrome and Suggests Intragenic Molecular Syndromology of TCF4 ». *European Journal of Medical Genetics* 60 (11): 565-71. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2017.08.004>.

6. Bergqvist, I., M. Eriksson, J. Saarikettu, B. Eriksson, B. Corneliussen, T. Grundström, et D. Holmberg. 2000. « The Basic Helix-Loop-Helix Transcription Factor E2-2 Is Involved in T Lymphocyte Development ». *European Journal of Immunology* 30 (10): 2857-63. [https://doi.org/10.1002/1521-4141\(200010\)30:10<2857::AID-IMMU2857>3.0.CO;2-G](https://doi.org/10.1002/1521-4141(200010)30:10<2857::AID-IMMU2857>3.0.CO;2-G).
7. Bertrand, Nicolas, Diogo S. Castro, et François Guillemot. 2002. « Proneural Genes and the Specification of Neural Cell Types ». *Nature Reviews. Neuroscience* 3 (7): 517-30. <https://doi.org/10.1038/nrn874>.
8. Blake, Derek J., Marc Forrest, Ria M. Chapman, Caroline L. Tinsley, Michael C. O'Donovan, et Michael J. Owen. 2010. « TCF4, Schizophrenia, and Pitt-Hopkins Syndrome ». *Schizophrenia Bulletin* 36 (3): 443-47. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbq035>.
9. Bouchard, Maryse, et Vincent S. Mosca. 2014. « Flatfoot Deformity in Children and Adolescents: Surgical Indications and Management ». *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons* 22 (10): 623-32. <https://doi.org/10.5435/JAAOS-22-10-623>.
10. Brockschmidt, Antje, Unda Todt, Soojin Ryu, Alexander Hoischen, Christina Landwehr, Stefanie Birnbaum, Wilhelm Frenck, et al. 2007. « Severe Mental Retardation with Breathing Abnormalities (Pitt–Hopkins Syndrome) Is

Caused by Haploinsufficiency of the Neuronal BHLH Transcription Factor TCF4 ». *Human Molecular Genetics* 16 (12): 1488-94. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddm099>.

11. Brzózka, Magdalena M., Konstantin Radyushkin, Sven P. Wichert, Hannelore Ehrenreich, et Moritz J. Rossner. 2010. « Cognitive and Sensorimotor Gating Impairments in Transgenic Mice Overexpressing the Schizophrenia Susceptibility Gene Tcf4 in the Brain ». *Biological Psychiatry* 68 (1): 33-40. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.03.015>.
12. Currò, Aurora, Gabriella Doddato, Mirella Bruttini, Marcella Zollino, Giuseppe Marangi, Michele Zappella, Alessandra Renieri, et Anna Maria Pinto. 2021. « CDKL5 Mutations May Mimic Pitt-Hopkins Syndrome Phenotype ». *European Journal of Medical Genetics* 64 (1): 104102. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2020.104102>.
13. D'Rozario, Mitchell, Ting Zhang, Edward A. Waddell, Yonggang Zhang, Cem Sahin, Michal Sharoni, Tina Hu, et al. 2016. « Type I BHLH Proteins Daughterless and Tcf4 Restrict Neurite Branching and Synapse Formation by Repressing Neurexin in Postmitotic Neurons ». *Cell Reports* 15 (2): 386-97. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.03.034>.
14. Gaffney, Claire, et Paul McNally. 2015. « Successful Use of Acetazolamide for Central Apnea in a Child with Pitt-Hopkins Syndrome ». *American Journal of Medical Genetics Part A* 167 (6): 1423-1423. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37034>.

15. Gandhi, Anusha, Dihong Zhou, Joseph Alaimo, Edwin Chon, Michael D. Fountain, et Sarah H. Elsea. 2020. « Composite Sleep Problems Observed Across Smith-Magenis Syndrome, MBD5-Associated Neurodevelopmental Disorder, Pitt-Hopkins Syndrome, and ASD ». *Journal of Autism and Developmental Disorders*, août. <https://doi.org/10.1007/s10803-020-04666-2>.
16. Giurgea, Irina, Chantal Missirian, Pierre Cacciagli, Sandra Whalen, Tessa Fredriksen, Thierry Gaillon, Julia Rankin, et al. 2008. « TCF4 Deletions in Pitt-Hopkins Syndrome ». *Human Mutation* 29 (11): E242-51. <https://doi.org/10.1002/humu.20859>.
17. Goodspeed, Kimberly, Cassandra Newsom, Mary Ann Morris, Craig Powell, Patricia Evans, et Sailaja Golla. 2018. « Pitt-Hopkins Syndrome: A Review of Current Literature, Clinical Approach, and 23-Patient Case Series ». *Journal of Child Neurology* 33 (3): 233-44. <https://doi.org/10.1177/0883073817750490>.
18. Hamdan, F F, H Daoud, L Patry, A Dionne-Laporte, D Spiegelman, S Dobrzeniecka, G A Rouleau, et J L Michaud. 2013. « Parent-Child Exome Sequencing Identifies a de Novo Truncating Mutation in TCF4 in Non-Syndromic Intellectual Disability ». *Clinical Genetics* 83 (2): 198-200. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2012.01890.x>.
19. Hasi, Minire, Bridgette Soileau, Courtney Sebold, Annice Hill, Daniel E. Hale, Louise O'Donnell, et Jannine D. Cody. 2011. « The Role of the TCF4 Gene in the Phenotype of Individuals with 18q Segmental Deletions ». *Human Genetics* 130 (6): 777-87. <https://doi.org/10.1007/s00439-011-1020-y>.

20. Jan, Y. N., et L. Y. Jan. 1993. « HLH Proteins, Fly Neurogenesis, and Vertebrate Myogenesis ». *Cell* 75 (5): 827-30. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(93\)90525-u](https://doi.org/10.1016/0092-8674(93)90525-u).
21. Jung, Matthias, Benjamin M. Häberle, Tristan Tschaikowsky, Marie-Theres Wittmann, Elli-Anna Balta, Vivien-Charlott Stadler, Christiane Zweier, Arnd Dörfler, Christian Johannes Gloeckner, et D. Chichung Lie. 2018. « Analysis of the Expression Pattern of the Schizophrenia-Risk and Intellectual Disability Gene TCF4 in the Developing and Adult Brain Suggests a Role in Development and Plasticity of Cortical and Hippocampal Neurons ». *Molecular Autism* 9: 20. <https://doi.org/10.1186/s13229-018-0200-1>.
22. Kalscheuer, Vera M., Ilse Feenstra, Conny M. A. Van Ravenswaaij-Arts, Dominique F. C. M. Smeets, Corinna Menzel, Reinhard Ullmann, Luciana Musante, et Hans-Hilger Ropers. 2008. « Disruption of the TCF4 Gene in a Girl with Mental Retardation but without the Classical Pitt-Hopkins Syndrome ». *American Journal of Medical Genetics. Part A* 146A (16): 2053-59. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32419>.
23. Kato, Zenichiro, Wataru Morimoto, Takeshi Kimura, Akihiro Matsushima, et Naomi Kondo. 2009. « Interstitial Deletion of 18q: Comparative Genomic Hybridization Array Analysis of 46, XX,Del(18)(Q21.2.Q21.33) ». *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology, NA-NA*. <https://doi.org/10.1002/bdra.20633>.
24. Kennedy, Andrew J., Elizabeth J. Rahn, Brynna S. Paulukaitis, Katherine E. Savell, Holly B. Kordasiewicz, Jing

Wang, John W. Lewis, et al. 2016. « Tcf4 Regulates Synaptic Plasticity, DNA Methylation, and Memory Function ». *Cell Reports* 16 (10): 2666-85. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.08.004>.

25. Kharbanda, Mira, Kaja Kannike, Anne Lampe, Jonathan Berg, Tõnis Timmusk, et Mari Sepp. 2016. « Partial Deletion of TCF4 in Three Generation Family with Non-Syndromic Intellectual Disability, without Features of Pitt-Hopkins Syndrome ». *European Journal of Medical Genetics* 59 (6-7): 310-14. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2016.04.003>.
26. Kousoulidou, Ludmila, Angelos Alexandrou, Ioannis Papaevripidou, Paola Evangelidou, George Tanteles, Violetta C. Anastasiadou, et Carolina Sismani. 2019. « Two Unrelated Individuals Carrying Rare Mosaic Deletions in TCF4 Gene ». *American Journal of Medical Genetics. Part A* 179 (1): 134-38. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.60692>.
27. Kousoulidou, Ludmila, George Tanteles, Maria Moutafi, Carolina Sismani, Philippos C. Patsalis, et Violetta Anastasiadou. 2013. « 263.4 Kb Deletion within the TCF4 Gene Consistent with Pitt-Hopkins Syndrome, Inherited from a Mosaic Parent with Normal Phenotype ». *European Journal of Medical Genetics* 56 (6): 314-18. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2013.03.005>.
28. Lehalle, Daphne, Charles Williams, Victoria Mok Siu, et Jill Clayton-Smith. 2011. « Fetal Pads as a Clue to the Diagnosis of Pitt-Hopkins Syndrome ». *American Journal of Medical Genetics Part A* 155 (7): 1685-89. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.34055>.

29. Li, Haoxian, Yanghui Zhang, Wenxian Yu, Li Shu, Xiao Mao, Zhengjun Jia, Hui Xi, et Hua Wang. 2019. « The First Case of a Non-Infertile Female Patient with Pitt-Hopkins Syndrome ». *American Journal of Medical Genetics. Part A* 179 (11): 2311-14. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61325>.
30. Li, Hong, Ying Zhu, Yury M. Morozov, Xiaoli Chen, Stephanie Cerceo Page, Matthew D. Rannals, Brady J. Maher, et Pasko Rakic. 2019. « Disruption of TCF4 Regulatory Networks Leads to Abnormal Cortical Development and Mental Disabilities ». *Molecular Psychiatry* 24 (8): 1235-46. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0353-0>.
31. Maduro, Valerie, Barbara N. Pusey, Praveen F. Cherukuri, Paul Atkins, Christèle du Souich, Rosemarie Rupps, Marjolaine Limbos, et al. 2016. « Complex Translocation Disrupting TCF4 and Altering TCF4 Isoform Expression Segregates as Mild Autosomal Dominant Intellectual Disability ». *Orphanet Journal of Rare Diseases* 11 (1): 62. <https://doi.org/10.1186/s13023-016-0439-6>.
32. Marangi, Giuseppe, Stefania Ricciardi, Daniela Orteschi, Serena Lattante, Marina Murdolo, Bruno Dallapiccola, Chiara Biscione, et al. 2011. « The Pitt-Hopkins Syndrome: Report of 16 New Patients and Clinical Diagnostic Criteria ». *American Journal of Medical Genetics Part A* 155 (7): 1536-45. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.34070>.
33. Marangi, Giuseppe, Stefania Ricciardi, Daniela Orteschi, Romano Tenconi, Matteo Della Monica, Giocchino Scarano, Domenica Battaglia, Donatella Lettori, Gessica Vasco, et Marcella Zollino. 2012. « Proposal of a Clinical

Score for the Molecular Test for Pitt-Hopkins Syndrome ». *American Journal of Medical Genetics Part A* 158A (7): 1604-11. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35419>.

34. Marangi, Giuseppe, et Marcella Zollino. 2015. « Pitt-Hopkins Syndrome and Differential Diagnosis: A Molecular and Clinical Challenge ». *Journal of Pediatric Genetics* 04 (03): 168-76. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1564570>.
35. Mary, Laura, Amélie Piton, Elise Schaefer, Francesca Mattioli, Elsa Nourisson, Claire Feger, Claire Redin, et al. 2018. « Disease-Causing Variants in TCF4 Are a Frequent Cause of Intellectual Disability: Lessons from Large-Scale Sequencing Approaches in Diagnosis ». *European Journal of Human Genetics: EJHG* 26 (7): 996-1006. <https://doi.org/10.1038/s41431-018-0096-4>.
36. Miller, David T., Margaret P. Adam, Swaroop Aradhya, Leslie G. Biesecker, Arthur R. Brothman, Nigel P. Carter, Deanna M. Church, et al. 2010. « Consensus Statement: Chromosomal Microarray Is a First-Tier Clinical Diagnostic Test for Individuals with Developmental Disabilities or Congenital Anomalies ». *American Journal of Human Genetics* 86 (5): 749-64. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2010.04.006>.
37. Motojima, Toshino, Katsunori Fujii, Hirofumi Ohashi, et Hirokazu Arakawa. 2018. « Catathrenia in Pitt-Hopkins Syndrome Associated with 18q Interstitial Deletion ». *Pediatrics International: Official Journal of the Japan Pediatric Society* 60 (5): 479-81. <https://doi.org/10.1111/ped.13514>.

38. Murre, Cornelis. 2005. « Helix-Loop-Helix Proteins and Lymphocyte Development ». *Nature Immunology* 6 (11): 1079-86. <https://doi.org/10.1038/ni1260>.
39. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. 2006. « Evaluation and Treatment of Constipation in Children: Summary of Updated Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition ». *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 43 (3): 405-7. <https://doi.org/10.1097/01.mpg.0000232574.41149.0a>.
40. Norwood, Kenneth W., Rebecca L. Slayton, Council on Children With Disabilities, et Section on Oral Health. 2013. « Oral Health Care for Children with Developmental Disabilities ». *Pediatrics* 131 (3): 614-19. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-3650>.
41. Peippo, M., et J. Ignatius. 2011. « Pitt-Hopkins Syndrome ». *Molecular Syndromology*. <https://doi.org/10.1159/000335287>.
42. Peippo, Maarit M., Kalle O. J. Simola, Leena K. Valanne, Andro T. Larsen, Marketta Kähkönen, Mari P. Auranen, et Jaakko Ignatius. 2006. « Pitt-Hopkins Syndrome in Two Patients and Further Definition of the Phenotype ». *Clinical Dysmorphology* 15 (2): 47-54. <https://doi.org/10.1097/01.mcd.0000184973.14775.32>.
43. Pillay, Jennifer, Khrista Boylan, Amanda Newton, Lisa Hartling, Ben Vandermeer, Megan Nuspl, Tara MacGregor, Robin Featherstone, et Normand Carrey. 2018. « Harms of

Antipsychotics in Children and Young Adults: A Systematic Review Update ». *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne De Psychiatrie* 63 (10): 661-78. <https://doi.org/10.1177/0706743718779950>.

44. Pitt, D., et I. Hopkins. 1978. « A Syndrome of Mental Retardation, Wide Mouth and Intermittent Overbreathing ». *Australian Paediatric Journal* 14 (3): 182-84. <https://doi.org/10.1111/jpc.1978.14.3.182>.

45. Pontual, Loïc de, Yves Mathieu, Christelle Golzio, Marlène Rio, Valérie Malan, Nathalie Boddaert, Christine Soufflet, et al. 2009. « Mutational, Functional, and Expression Studies of the TCF4 Gene in Pitt-Hopkins Syndrome ». *Human Mutation* 30 (4): 669-76. <https://doi.org/10.1002/humu.20935>.

46. Quint, Elisabeth H., Rebecca F. O'Brien, COMMITTEE ON ADOLESCENCE, et North American Society for Pediatric and Adolescent Gynecology. 2016. « Menstrual Management for Adolescents With Disabilities ». *Pediatrics* 138 (1). <https://doi.org/10.1542/peds.2016-0295>.

47. Rannals, Matthew D., Stephanie Cerceo Page, Morganne N. Campbell, Ryan A. Gallo, Brent Mayfield, et Brady J. Maher. 2016. « Neurodevelopmental Models of Transcription Factor 4 Deficiency Converge on a Common Ion Channel as a Potential Therapeutic Target for Pitt Hopkins Syndrome ». *Rare Diseases* 4 (1): e1220468. <https://doi.org/10.1080/21675511.2016.1220468>.

48. Redin, Claire, Bénédicte Gérard, Julia Lauer, Yvan Herenger, Jean Muller, Angélique Quartier, Alice Masurel-Paulet, et al. 2014. « Efficient Strategy for the Molecular Diagnosis of Intellectual Disability Using Targeted High-

Throughput Sequencing ». *Journal of Medical Genetics* 51 (11): 724-36. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2014-102554>.

49. Romano, Claudio, Valeria Dipasquale, Myriam Van Winckel, Jessie Hulst, Ilse Broekaert, Jiri Bronsky, Luigi Dall'Oglio, et al. 2021. « Management of Gastrointestinal and Nutritional Problems in Children With Neurological Impairment: A Survey of Practice ». *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 72 (4): e97-101. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003020>.
50. Rosen, Rachel, Yvan Vandenplas, Maartje Singendonk, Michael Cabana, Carlo DiLorenzo, Frederic Gottrand, Sandeep Gupta, et al. 2018. « Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition ». *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 66 (3): 516-54. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001889>.
51. Rosenfeld, Jill A., Kathleen Leppig, Blake C. Ballif, Heidi Thiese, Christine Erdie-Lalena, Erwati Bawle, Sujatha Sastry, et al. 2009. « Genotype-Phenotype Analysis of TCF4 Mutations Causing Pitt-Hopkins Syndrome Shows Increased Seizure Activity with Missense Mutations ». *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics* 11 (11): 797-805. <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181bd38a9>.
52. Rossi, Massimiliano, Audrey Labalme, Marie-Pierre Cordier, Marianne Till, Gaëlle Blanchard, Remi Dubois, Laurent

Guibaud, et al. 2012. « Mosaic 18q21.2 Deletions Including the TCF4 Gene: A Clinical Report ». *American Journal of Medical Genetics. Part A* 158A (12): 3174-81. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35588>.

53. Schluth-Bolard, Caroline, Audrey Labalme, Marie-Pierre Cordier, Marianne Till, Gwenaël Nadeau, Hélène Tevissen, Gaétan Lesca, et al. 2013. « Breakpoint Mapping by next Generation Sequencing Reveals Causative Gene Disruption in Patients Carrying Apparently Balanced Chromosome Rearrangements with Intellectual Deficiency and/or Congenital Malformations ». *Journal of Medical Genetics* 50 (3): 144-50. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2012-101351>.
54. Schoof, Melanie, Malte Hellwig, Luke Harrison, Dörthe Holdhof, Marlen C. Lauffer, Judith Niesen, Sanamjeet Viridi, Daniela Indenbirken, et Ulrich Schüller. 2020. « The Basic Helix-Loop-Helix Transcription Factor TCF4 Impacts Brain Architecture as Well as Neuronal Morphology and Differentiation ». *The European Journal of Neuroscience* 51 (11): 2219-35. <https://doi.org/10.1111/ejn.14674>.
55. Sepp, Mari, Kaja Kannike, Ave Eesmaa, Mari Urb, et Tõnis Timmusk. 2011. « Functional Diversity of Human Basic Helix-Loop-Helix Transcription Factor TCF4 Isoforms Generated by Alternative 5' Exon Usage and Splicing ». Édité par Fatah Kashanchi. *PLoS ONE* 6 (7): e22138. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022138>.
56. Sepp, Mari, Priit Pruunsild, et Tõnis Timmusk. 2012. « Pitt-Hopkins Syndrome-Associated Mutations in TCF4 Lead to Variable Impairment of the Transcription Factor Function Ranging from Hypomorphic to Dominant-Negative Effects ».

Human Molecular Genetics 21 (13): 2873-88.
<https://doi.org/10.1093/hmg/dds112>.

57. Sepp, Mari, Hanna Vihma, Kaja Nurm, Mari Urb, Stephanie Cerceo Page, Kaisa Roots, Anu Hark, Brady J. Maher, Priit Pruunsild, et Tõnis Timmusk. 2017. « The Intellectual Disability and Schizophrenia Associated Transcription Factor TCF4 Is Regulated by Neuronal Activity and Protein Kinase A ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 37 (43): 10516-27.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1151-17.2017>.
58. Singh, H. A. 1993. « Mental Retardation, Macrostomia and Hyperpnoea Syndrome ». *Journal of Paediatrics and Child Health* 29 (2): 156-57. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.1993.tb00472.x>.
59. « Singh_J Paediatr Child Health 1993.pdf ». s. d.
60. Soileau, Bridgette, Minire Hasi, Courtney Sebold, Annice Hill, Louise O'Donnell, Daniel E. Hale, et Jannine D. Cody. 2015. « Adults with Chromosome 18 Abnormalities ». *Journal of Genetic Counseling* 24 (4): 663-74.
<https://doi.org/10.1007/s10897-014-9793-5>.
61. Stavropoulos, Dimitri J., Daune L. MacGregor, et Grace Yoon. 2010. « Mosaic Microdeletion 18q21 as a Cause of Mental Retardation ». *European Journal of Medical Genetics* 53 (6): 396-99.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2010.08.005>.
62. Stefansson, Hreinn, Roel A. Ophoff, Stacy Steinberg, Ole A. Andreassen, Sven Cichon, Dan Rujescu, Thomas Werge, et al. 2009. « Common Variants Conferring Risk of

- Schizophrenia ». *Nature* 460 (7256): 744-47. <https://doi.org/10.1038/nature08186>.
63. Steinbusch, C. V. M., K. E. P. van Roozendaal, D. Tserpelis, E. E. J. Smeets, T. J. Kranenburg-de Koning, K. H. de Waal, C. Zweier, et al. 2013. « Somatic Mosaicism in a Mother of Two Children with Pitt-Hopkins Syndrome ». *Clinical Genetics* 83 (1): 73-77. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2012.01857.x>.
64. Sweatt, J David. 2013. « Pitt–Hopkins Syndrome: Intellectual Disability Due to Loss of TCF4-Regulated Gene Transcription ». *Experimental & Molecular Medicine* 45 (5): e21-e21. <https://doi.org/10.1038/emm.2013.32>.
65. Taddeucci, Grazia, Alice Bonuccelli, Ilaria Mantellassi, Alessandro Orsini, et Enrico Tarantino. 2010. « Pitt-Hopkins Syndrome: Report of a Case with a TCF4 Gene Mutation ». *Italian Journal of Pediatrics* 36 (1): 12. <https://doi.org/10.1186/1824-7288-36-12>.
66. Takano, K, W-H Tan, Mb Irons, Jr Jones, et Ce Schwartz. 2011. « Pitt-Hopkins Syndrome Should Be in the Differential Diagnosis for Males Presenting with an ATR-X Phenotype ». *Clinical Genetics* 80 (6): 600-601. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2011.01711.x>.
67. Talkowski, Michael E., Jill A. Rosenfeld, Ian Blumenthal, Vamsee Pillalamarri, Colby Chiang, Adrian Heilbut, Carl Ernst, et al. 2012. « Sequencing Chromosomal Abnormalities Reveals Neurodevelopmental Loci That Confer Risk across Diagnostic Boundaries ». *Cell* 149 (3): 525-37. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.03.028>.

68. Tamberg, Laura, Mari Sepp, Tõnis Timmusk, et Mari Palgi. 2015. « Introducing Pitt-Hopkins Syndrome-Associated Mutations of TCF4 to Drosophila Daughterless ». *Biology Open* 4 (12): 1762-71. <https://doi.org/10.1242/bio.014696>.
69. Tan, C. A., S. Topper, D. Del Gaudio, V. Nelakuditi, O. Shchelochkov, M. J. M. Nowaczyk, S. Zeeman, et al. 2016. « Characterization of Patients Referred for Non-Specific Intellectual Disability Testing: The Importance of Autosomal Genes for Diagnosis ». *Clinical Genetics* 89 (4): 478-83. <https://doi.org/10.1111/cge.12575>.
70. Van Balkom, Ingrid D C, Pieter Jelle Vuijk, Marijke Franssens, Hans W Hoek, et Raoul C M Hennekam. 2012. « Development, Cognition, and Behaviour in Pitt-Hopkins Syndrome: Behaviour and Cognition in Pitt-Hopkins Syndrome ». *Developmental Medicine & Child Neurology* 54 (10): 925-31. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2012.04339.x>.
71. Verhulst, Stijn L., J. De Dooy, J. Ramet, N. Bockaert, R. Van Coster, B. Ceulemans, et W. De Backer. 2012. « Acetazolamide for Severe Apnea in Pitt-Hopkins Syndrome ». *American Journal of Medical Genetics Part A* 158A (4): 932-34. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35247>.
72. Watkins, Alice, Stacey Bissell, Jo Moss, Chris Oliver, Jill Clayton-Smith, Lorraine Haye, Mary Heald, et Alice Welham. 2019. « Behavioural and Psychological Characteristics in Pitt-Hopkins Syndrome: A Comparison with Angelman and Cornelia de Lange Syndromes ». *Journal of Neurodevelopmental Disorders* 11 (1): 24. <https://doi.org/10.1186/s11689-019-9282-0>.

73. Whalen, Sandra, Delphine Héron, Thierry Gaillon, Oana Moldovan, Massimiliano Rossi, Françoise Devillard, Fabienne Giuliano, et al. 2012. « Novel Comprehensive Diagnostic Strategy in Pitt-Hopkins Syndrome: Clinical Score and Further Delineation of the TCF4 Mutational Spectrum ». *Human Mutation* 33 (1): 64-72. <https://doi.org/10.1002/humu.21639>.
74. Winter, Channa F. de, Melanie Baas, Emilia K. Bijlsma, John van Heukelingen, Sue Routledge, et Raoul C. M. Hennekam. 2016. « Phenotype and Natural History in 101 Individuals with Pitt-Hopkins Syndrome through an Internet Questionnaire System ». *Orphanet Journal of Rare Diseases* 11 (1): 37. <https://doi.org/10.1186/s13023-016-0422-2>.
75. Xu, Zhongling, Yan Chen, Jiang Yu, Dekun Yin, Chun Liu, Xiangdong Chen, et Dongmei Zhang. 2015. « TCF4 Mediates the Maintenance of Neuropathic Pain Through Wnt/ β -Catenin Signaling Following Peripheral Nerve Injury in Rats ». *Journal of Molecular Neuroscience: MN* 56 (2): 397-408. <https://doi.org/10.1007/s12031-015-0565-y>.
76. Yamada, Hiroyuki, Akiko Tamasaki, Masayoshi Oguri, Ikumi Hori, Shinji Saitoh, et Yoshihiro Maegaki. 2020. « Frequent Epileptic Apnoea in a Patient with Pitt-Hopkins Syndrome ». *Epileptic Disorders: International Epilepsy Journal with Videotape* 22 (5): 673-77. <https://doi.org/10.1684/epd.2020.1212>.
77. Zhuang, Y., P. Cheng, et H. Weintraub. 1996. « B-Lymphocyte Development Is Regulated by the Combined Dosage of Three Basic Helix-Loop-Helix Genes, E2A, E2-2,

and HEB ». *Molecular and Cellular Biology* 16 (6): 2898-2905. <https://doi.org/10.1128/mcb.16.6.2898>.

78. Zollino, Marcella, Christiane Zweier, Ingrid D. Van Balkom, David A. Sweetser, Joseph Alaimo, Emilia K. Bijlsma, Jannine Cody, et al. 2019. « Diagnosis and Management in Pitt-Hopkins Syndrome: First International Consensus Statement ». *Clinical Genetics* 95 (4): 462-78. <https://doi.org/10.1111/cge.13506>.
79. Zweier, C, H Sticht, E K Bijlsma, J Clayton-Smith, S E Boonen, A Fryer, M T Grealley, et al. 2008. « Further Delineation of Pitt-Hopkins Syndrome: Phenotypic and Genotypic Description of 16 Novel Patients ». *Journal of Medical Genetics* 45 (11): 738-44. <https://doi.org/10.1136/jmg.2008.060129>.
80. Zweier, Christiane, Eiko K. de Jong, Markus Zweier, Alfredo Orrico, Lilian B. Ousager, Amanda L. Collins, Emilia K. Bijlsma, et al. 2009. « CNTNAP2 and NRXN1 Are Mutated in Autosomal-Recessive Pitt-Hopkins-like Mental Retardation and Determine the Level of a Common Synaptic Protein in Drosophila ». *The American Journal of Human Genetics* 85 (5): 655-66. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2009.10.004>.
81. Zweier, Christiane, Maarit M. Peippo, Juliane Hoyer, Sérgio Sousa, Armand Bottani, Jill Clayton-Smith, William Reardon, et al. 2007. « Haploinsufficiency of TCF4 Causes Syndromal Mental Retardation with Intermittent Hyperventilation (Pitt-Hopkins Syndrome) ». *The American Journal of Human Genetics* 80 (5): 994-1001. <https://doi.org/10.1086/515583>.