



Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Syndrome de Pitt Hopkins (PTHS)

**Site constitutif APHP Sorbonne Université (Armand Trousseau et Pitié Salpêtrière)
« Anomalies du développement et syndromes malformatifs »
Filière AnDDi rares**

(Anomalies du Développement avec ou sans Déficience Intellectuelle de causes rares)

et

**Centre de Référence Maladies Rares
Site coordonateur APHP Sorbonne Université (Pitié Salpêtrière)
« Déficiences Intellectuelles de causes rares »
Filière Défiscience
Anomalies du neurodéveloppement**

Septembre 2021

Le PNDS Syndrome de Syndromes de Pitt-Hopkins est disponible sur le site de la filière DéfiScience <http://www.defiscience.fr> et sur le site de la filière AnDDI-Rares <http://anddi-rares.org/>

Sommaire

Liste des abréviations	4
Synthèse à destination du médecin traitant	6
1 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins	9
2 Diagnostic du PTHS.....	10
2.1 Introduction	10
2.2 Circonstances de découverte	11
2.2.1 Dans la période périnatale	11
2.2.2 Dans l'enfance et l'adolescence	11
2.2.3 A l'âge adulte	12
2.3 Suspicion diagnostique	12
2.4 Confirmation diagnostique	13
2.5 Annonce diagnostique	14
2.6 Diagnostics différentiels	15
3 Signes cliniques et prise en charge	15
3.1 Période périnatale	15
3.2 Troubles du neurodéveloppement	16
3.2.1 Hypotonie et retard moteur	16
3.2.2 Langage et communication	16
3.2.3 Troubles cognitifs, autonomie	16
3.2.4 Prise en charge des troubles du neurodéveloppement	17
3.3 Signes morphologiques	18
3.4 Croissance staturo-pondérale et du périmètre crânien	19
3.5 Signes neurologiques (hors épilepsie)	19
3.5.1 Signes cliniques	19
3.5.2 Imagerie	19
3.5.3 Prise en charge	20
3.6 Épilepsie	20
3.6.1 Caractéristiques de l'épilepsie	20
3.6.2 Traitement de l'épilepsie	21
3.7 Anomalies respiratoires	21
3.7.1 Caractéristiques	21
3.7.2 Prise en charge	22
3.8 Troubles comportementaux	23
3.8.1 Stéréotypies	23
3.8.2 Anxiété et agitation	23
3.8.3 Troubles autistiques	23
3.8.4 Troubles du sommeil	24
3.8.5 Prise en charge des troubles comportementaux	24
3.8.6 Facteurs influençant le comportement	25
3.9 Signes digestifs	25
3.9.1 Difficultés alimentaires	26
3.9.2 Constipation	26
3.9.3 Reflux gastro-œsophagien	26
3.9.4 Autres problèmes digestifs	27
3.10 Troubles sensoriels	27
3.10.1 Signes ophtalmologiques	27
3.10.2 Audition et ORL	28
3.10.3 Phénomènes douloureux	28
3.10.4 Autres signes sensoriels	28
3.11 Signes orthopédiques	29
3.11.1 Anomalies des pieds	29

3.11.2	Anomalies du rachis	29
3.11.3	Autres signes orthopédiques	29
3.12	Signes uro-génitaux	30
3.13	Signes dentaires	30
3.14	Autres signes cliniques	30
4	Aspects génétiques	31
4.1	Gène <i>TCF4</i>	31
4.2	Anomalies du gène <i>TCF4</i>	32
4.2.1	Anomalies chromosomiques concernant <i>TCF4</i>	32
4.2.2	Variants intragéniques de <i>TCF4</i>	33
4.2.3	Variants de <i>TCF4</i> et phénotype non-PTHS	33
4.3	Conseil génétique et diagnostic prénatal	34
5	Évaluation initiale et suivi de la maladie	34
5.1	Objectifs	34
5.2	Professionnels impliqués	35
5.3	Évaluation initiale de la sévérité et des comorbidités associées	35
5.4	Suivi des patients	36
5.5	Éducation thérapeutique	40
6	Parcours de vie et accompagnement	40
6.1	Organisation du parcours	40
6.1.1	Enfance et adolescence	40
6.1.2	A l'âge adulte	41
6.1.3	La transition enfant – adulte	41
6.2	Allocations/MDPH	42
6.2.1	L'enfant, de 0 à 20 ans	42
6.2.2	L'adulte à partir de 20 ans	42
6.3	Mesures de protection	43
6.4	Places des associations et autres acteurs	43
6.5	Les filières, réseaux de santé centres de référence et autres organismes	44
Annexe 1.	Liste des participants	45
Annexe 2.	Coordonnées des centres de référence maladies rares	47
Annexe 3.	Filières de santé maladies rares	54
Références bibliographiques		56

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

Synthèse à destination du médecin traitant

Résumé sur le syndrome de Pitt Hopkins (PTHS)

Le PTHS est un syndrome rare lié à des anomalies du gène *TCF4*, localisé en 18q21.2. Le PTHS touche les hommes et les femmes indifféremment et quelle que soit l'origine ethnique. Il se caractérise par un trouble du neurodéveloppement, d'abord un retard global des acquisitions puis une déficience intellectuelle (DI) sévère, un langage verbal absent ou limité, des particularités morphologiques faciales évocatrices et un phénotype comportemental évocateur (stéréotypies notamment, dont des accès d'hyperventilation). D'autres signes sont souvent associés, variables d'un individu à l'autre : neurologiques (épilepsie), gastroentérologiques (constipation, reflux gastro-œsophagien, difficultés alimentaires), orthopédiques (déformation des pieds, scoliose), ophtalmologiques (troubles de la réfraction, strabisme), ORL (hypoacousie).

Diagnostic

Le diagnostic peut parfois être porté cliniquement sur l'association d'un retard sévère du développement et de signes évocateurs tels que des particularités morphologiques faciales, et des caractéristiques comportementales (en particulier des stéréotypies et des phénomènes d'hyperventilation). Des critères ont été établis pour aider au diagnostic (score diagnostique). En raison des diagnostics différentiels, le diagnostic suspecté cliniquement doit impérativement être confirmé par la mise en évidence d'un variant pathogène du gène *TCF4* (mutation ponctuelle, remaniement, délétion).

Prise en charge

Il n'existe pas de traitement curatif spécifique pour le PTHS. Toutefois, la prise en charge médicale et paramédicale multidisciplinaire est primordiale. Elle sera adaptée à chaque patient, fondée sur des interventions précoces, globales et coordonnées. Les interventions proposées associent en général psychomotricité, kinésithérapie, orthophonie, mise en place d'un outil de communication, ergothérapie, soutien psychologique, accompagnement par un éducateur spécialisé. Ces interventions globales visent à favoriser le développement neurologique de l'enfant puis de l'adulte, ainsi que l'acquisition

de comportements adaptés dans plusieurs domaines (sensoriel, moteur, communication et langage, interactions sociales, émotions et comportements).

Une prise en charge médicale multidisciplinaire est nécessaire à tous les âges de la vie avec recours, selon les besoins des patients, à différents spécialistes tels que généticien, pédiatre, neurologue, psychiatre, orthopédiste, médecin de MPR, gastro-entérologue, ophtalmologue, ORL, chirurgien-dentiste.

La surveillance est principalement axée sur le développement neurologique, les troubles du comportement, la survenue de crises d'épilepsie, les signes gastroentérologiques, le dépistage d'une déformation des pieds ou d'une scoliose, l'hyperventilation, les signes ophtalmologiques ou ORL.

Conseil génétique

Chez les patients atteints d'un PTHS typique, le variant causal survient habituellement de façon accidentelle (*de novo*), c'est à dire que les parents n'en sont pas porteurs. Ainsi, pour des parents d'un enfant atteint de PTHS, le risque de donner naissance à un second enfant atteint de cette maladie est faible, estimé à environ 2% (risque de mosaïque germinale). De ce fait, un diagnostic prénatal peut être proposé aux couples ayant déjà un enfant atteint de PTHS.

Rôle du médecin traitant

- Orienter la personne vers un service de génétique clinique pour confirmation du diagnostic
- Veiller à ce que le suivi du patient soit réalisé par une équipe multidisciplinaire connaissant les spécificités du PTHS et selon les recommandations du PNDS
- Assurer la surveillance des complications de la maladie en coordination avec les équipes référentes
- Assurer le suivi habituellement recommandé chez tous les patients (enfants ou adultes) : croissance staturo-pondérale, vaccinations, dépistages systématiques, prise en charge des affections intercurrentes, etc
- Soutien à la famille au moment de l'annonce diagnostique et dans leurs démarches administratives

Information et contacts utiles

- Site de la Fédération des centres de référence « anomalies du développement et syndromes malformatifs » : <http://www.feclad.org>
- Site de la Filière de santé AnDDI-Rares : <http://www.anddi-rares.org>
- Site de la Filière de santé DéfiScience : <http://www.defiscience.org/>
- Site orphanet : <https://www.orpha.net>
- Fédération française d'associations de représentation et de défense des intérêts des personnes handicapées mentales et de leurs familles UNAPEI : <http://www.unapei.org/>
- Fondation maladies rares : 96, rue Didot 75014 Paris, Tél. : 01.58.14.22.81, Site internet : <http://www.fondation-maladiesrares.org>
- Alliance Maladies Rares : 96, rue Didot 75014, Tel : 01.56.53.53.40, site internet : <https://www.alliance-maladies-rares.org>
- Site Facebook « Pitt Hopkins FR : Familles », permettant les échanges entre les familles françaises concernées par le PTHS : <https://www.facebook.com/groups/pitthopkins.france>
- Site Facebook « Pitt Hopkins FR : Thérapies, Éducation et Apprentissages », créé par des familles françaises concernées par le PTHS : <https://www.facebook.com/groups/1672084696403964>
- Fondation américaine pour le PTHS : <https://pitthopkins.org/>

1 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint de PTHS. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de cette maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

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

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

Ce travail s'appuie sur de nombreuses publications internationales originales, des revues, des études cliniques et des recommandations déjà publiées. En l'absence de preuves dans la littérature (il existe en effet peu d'études avec un haut niveau de preuves) permettant d'aboutir à des conclusions scientifiquement fondées, nous avons, dans certains cas, proposé d'adopter des attitudes consensuelles reposant sur l'expérience des membres du réseau des centres de référence et de compétence mais également sur des avis d'experts. De même, le suivi et le rythme de surveillance des patients ont été établis en fonction des avis d'experts.

Ce travail répond aux questions suivantes :

- Quels signes permettent d'évoquer le diagnostic clinique de PTHS ?
- Comment confirmer le diagnostic ?
- Quels sont les diagnostics différentiels ?
- Quels sont les signes associés et comment les prendre en charge ?
- Quel conseil génétique donner aux parents et à la famille élargie ?
- Comment accompagner les patients et leurs familles ?

2 Diagnostic du PTHS

2.1 Introduction

Le PTHS est un trouble rare du neurodéveloppement associant des caractéristiques morphologiques, cognitives et comportementales. Ce syndrome est lié à des anomalies du gène *TCF4*, localisé en 18q21.2, survenant le plus souvent *de novo*.

Le PTHS a été initialement décrit en 1978 par le pédiatre David Pitt et le neuropédiatre Ian Hopkins, qui ont rapporté deux patients non apparentés qui présentaient une déficience intellectuelle, des épisodes d'hyperventilation, et des particularités morphologiques communes.

En 2007, trois équipes ont identifié de manière concomitante le gène en cause dans le PTHS grâce à la description de patients présentant une délétion en 18q21.2 emportant le gène *TCF4*. L'implication du gène *TCF4* dans cette maladie a ensuite été confirmée par la mise en évidence de variants pathogènes intragéniques chez des patients présentant le phénotype du PTHS.

Les nombreuses publications ultérieures ont permis de préciser le spectre phénotypique du PTHS qui comprend un retard global des acquisitions, une DI le plus souvent sévère avec un langage absent ou limité, des particularités morphologiques évocatrices, un phénotype comportemental évocateur (stéréotypies notamment), des épisodes d'hyperventilation/apnées, des signes gastroentérologiques (constipation, reflux gastro-oesophagien), orthopédiques (pieds plats, scoliose), ophtalmologiques (troubles de la réfraction, strabisme) et ORL (hypoacousie) fréquents.

La prévalence du PTHS n'a pas été établie de manière certaine. Une prévalence de 1 sur 225 000 à 1/300 000 a été estimée par Zollino et al. en considérant le nombre de patients au Royaume Uni et aux Pays-Bas. De leur côté, Rosenfeld et al. ont estimé que la fréquence des délétions du chromosome 18q21 associées au PTHS se situe entre 1/34 000 et 1/41 000. En partant de cohortes de patients atteints de DI et dont l'étude génétique a été réalisée par des approches non ciblées (panels de gènes de DI, exome ou génome), Mary et al. ont constaté que le PTHS était une cause relativement fréquente de DI, l'estimant à environ 0,7% des DI modérées à sévères, ce qui suppose une prévalence globale du PTHS entre 1/100 000 à 150 000.

Le PTHS touche les hommes et les femmes indifféremment et quelle que soit l'origine ethnique.

2.2 Circonstances de découverte

2.2.1 Dans la période périnatale

Pendant la grossesse, il n'y a pas de signe permettant d'évoquer spécifiquement le diagnostic de PTHS. En revanche, le diagnostic peut être posé fortuitement en cas d'analyse chromosomique sur puce ADN ou de séquençage haut débit large (séquençage d'exome ou de génome) motivés par un ou plusieurs signes d'appels échographiques, une anomalie des marqueurs sériques, etc.

A la naissance, les nouveau-nés peuvent présenter des signes non spécifiques tels qu'une hypotonie et/ou des difficultés alimentaires. Plus rarement on peut noter une morphologie évocatrice, mais le plus souvent les signes morphologiques deviennent plus évidents avec l'âge.

2.2.2 Dans l'enfance et l'adolescence

Dans la première année de vie, différents signes peuvent amener à consulter tels qu'une hypotonie persistante, un retard psychomoteur, des difficultés alimentaires, une constipation. Une épilepsie peut débuter précocement chez certains.

Par la suite, le retard des acquisitions psychomotrices est manifeste et les enfants évoluent avec une DI, sévère le plus souvent. La marche est retardée, le langage est absent ou limité. Des troubles comportementaux sont fréquents avec une agitation

motrice, des stéréotypies, des phénomènes d'hyperventilation. La morphologie faciale est souvent évocatrice. Une épilepsie peut être présente, ainsi que les autres signes variables détaillés ci-après.

2.2.3 A l'âge adulte

Le diagnostic est parfois posé à l'âge l'adulte en l'absence de consultation spécialisée antérieure. Les adultes ont une DI sévère avec une autonomie réduite. Les signes comportementaux sont également retrouvés et parfois majorés (agitation, anxiété, stéréotypies, hyperventilation). Les particularités morphologiques sont plus marquées que chez les enfants. Les adultes présentent de manière variable les autres signes décrits dans ce syndrome.

2.3 Suspicion diagnostique

Le diagnostic peut être posé cliniquement sur l'association d'un retard de développement et de signes évocateurs tels que des particularités morphologiques faciales et des caractéristiques comportementales (hyperventilation et/ou stéréotypies gestuelles notamment).

Un score diagnostique a été établi par Zollino et al. pour aider au diagnostic, et faciliter l'interprétation des variants du gène *TCF4* lorsque le diagnostic n'avait pas été évoqué en amont. Ce score est basé sur la combinaison de signes cliniques cardinaux et de signes associés. Il a été élaboré à partir de deux scores proposés précédemment, suite à une concertation d'experts (Tableau 1). Un individu ayant un score de 9 à 12 est considéré comme atteint du syndrome (PTHS clinique) et l'analyse moléculaire doit être proposée. Un individu ayant un score entre 6 et 8 est fortement suspect d'être atteint et justifie également une l'analyse moléculaire.

Tableau 1 : score clinique diagnostique

Les signes cardinaux

1. Morphologie faciale (au moins 3 sur 7) : 4 points
 - a. Front étroit
 - b. Sourcils fins dans leur portion latérale
 - c. Racine du nez large / pointe du nez large
 - d. Ailes du nez évasées
 - e. Joues pleines / avancée de l'étage moyen
 - f. Grande bouche / lèvres pleines / lèvre supérieure en chapeau de gendarme
 - g. Hélix épais/simplifiés
2. Déficience intellectuelle sévère avec langage absent ou limité (<5 mots) : 2 points
3. Anomalies de la régulation de la respiration (hyperventilation intermittente et/ou apnée) : 2 points

Les signes associés : 1 point chacun

1. Myopie
2. Constipation
3. Doigts fins et/ou plis palmaires anormaux
4. Marche instable

2.4 Confirmation diagnostique

Lorsque le diagnostic de PTHS est suspecté cliniquement, il est indispensable de confirmer le diagnostic par l'identification de l'anomalie moléculaire du gène *TCF4* chez le patient (sur un prélèvement sanguin), ce qui permettra également de préciser le conseil génétique.

Les examens génétiques disponibles sont :

- i) le séquençage ciblé du gène *TCF4*, ou le séquençage haut débit d'un panel de gènes comprenant *TCF4*, pour la recherche de variants intragéniques ou de délétions de très petite taille
- ii) le séquençage d'exome ou du génome (recherche de variants intragéniques, et également de remaniements grâce au génome)
- iii) l'analyse chromosomique sur puce à ADN (uniquement pour rechercher une grande délétion comprenant *TCF4* ou quelques exons du gène) ou le caryotype (recherche de translocation impliquant 18q21.2).

Le choix des examens réalisés repose sur l'expertise du prescripteur et la disponibilité locale des outils. Dans tous les cas, la pathogénicité du variant identifié devra être discutée entre le biologiste moléculaire et le clinicien prescripteur avant de rendre le résultat au patient et à sa famille. Dans certains cas, des variants intragéniques avec des potentielles implications délétères sur l'épissage de *TCF4* peuvent nécessiter une analyse de l'ARN messager pour en étudier les conséquences (sur un prélèvement sanguin ou une biopsie cutanée). Certains types de variations doivent être interprétés avec précaution, tels que des variants faux-sens ou tronquants touchant les deux premiers exons de l'isoforme la plus longue (NM_001243226) qui sont non pathogènes.

Le plus souvent, les patients avec un PTHS ont une présentation clinique évocatrice et le diagnostic est confirmé par l'analyse moléculaire avec mise en évidence d'un variant pathogène *de novo* du gène *TCF4*.

Plus rarement, un patient peut avoir un tableau clinique très évocateur de PTHS et aucune anomalie moléculaire de *TCF4* n'est identifiée. Dans ce cas, soit l'anomalie moléculaire du gène *TCF4* n'a pas pu être mise en évidence par les techniques utilisées, soit l'affection a un tableau clinique très proche du PTHS et est liée à un autre gène (cf diagnostics différentiels, section 2.6).

Chez un nombre restreint d'individus, un variant de *TCF4* est identifié alors que la présentation clinique n'est pas évocatrice d'un PTHS. Dans ce cas, l'étude de la ségrégation intrafamiliale du variant et la confrontation des données clinico-biologiques peuvent aider à valider ou non la pathogénicité du variant. (cf section 4.2.3).

2.5 Annonce diagnostique

L'annonce du diagnostic doit être faite lors d'une consultation dédiée, en présence des deux parents, dans un environnement préservé, en prenant suffisamment de temps et sans devancer les questionnements des parents. Elle est faite par le médecin qui a prescrit l'analyse génétique. L'annonce se fait en général en plusieurs temps, au rythme des questions des parents.

Les consultations pour l'annonce diagnostique comportent :

- L'explication du diagnostic et des différents résultats biologiques ou paracliniques
- L'information sur la maladie, les signes et les complications associés

- L'information sur la nécessité d'un suivi régulier, d'une prise en charge multidisciplinaire et leur planification
- L'explication concernant la prise en charge envisagée pour leur enfant
- L'explication du mode de transmission et du risque pour les futures grossesses
- Une consultation avec une psychologue doit être proposée
- Les coordonnées des associations de patients ou autres structures ressources sont remises à la famille

2.6 Diagnostics différentiels

Plusieurs syndromes peuvent avoir une présentation clinique similaire au PTHS et doivent être considérés en cas d'absence d'anomalie moléculaire du gène *TCF4*. Il s'agit par exemple des syndromes d'Angelman (MIM #105830), ATRX (MIM #301040), de Rett (MIM #312750), de Kleefstra (MIM #610253), de Mowat-Wilson (MIM #235730), ou des syndromes liés aux gènes *CDKL5* (MIM #300672), *FOXP1* (MIM#164874), *MEF2C* (MIM #613443), *RHOBTB2* (MIM #618004), *CNTNAP2* (MIM#610042) ou *NRXN1* (MIM #614325). Cette liste est non exhaustive et d'autres pathologies du neurodéveloppement peuvent avoir une présentation similaire au PTHS.

3 Signes cliniques et prise en charge

3.1 Période périnatale

La grossesse est sans particularité le plus souvent. Un léger retard de croissance intra-utérin (RCIU) a été observé chez 23 % des patients au cours de la grossesse, mais la fréquence des enfants hypotrophes à la naissance ($T \leq -2$ DS) est faible (8 %).

En période néonatale, une hypotonie axiale est présente chez 75% des enfants, qui persiste dans la première année de vie, parfois associée à des troubles digestifs (difficultés alimentaires, reflux gastro-oesophagien, constipation, vomissements).

3.2 Troubles du neurodéveloppement

3.2.1 Hypotonie et retard moteur

Le retard des acquisitions motrices est quasi-constant. La majorité des patients acquiert la préhension manuelle, la tenue de tête et la tenue assise, avec retard et à un âge variable. La marche indépendante est acquise chez environ 75% des patients, toujours retardée, avec un début en moyenne entre 5 et 7 ans (de 2 à 14 ans) et est souvent instable et ataxique. La motricité fine est limitée. Une perte de l'utilisation des mains a rarement été rapportée.

3.2.2 Langage et communication

Les patients PTHS ont typiquement un langage verbal absent ou limité à quelques mots, 55 % des individus n'expriment qu'un seul mot avant l'âge de 10 ans, et la plupart n'ont pas ou peu de langage expressif tout au long de leur vie. Deux études ont analysé le langage expressif chez des individus atteints de PTHS et montré que parmi ceux qui peuvent faire des phrases (9-10%), l'intention de communication n'était pas toujours claire et des troubles qualitatifs étaient retrouvés, telles qu'une écholalie (immédiate ou différée) et des phrases stéréotypées.

3.2.3 Troubles cognitifs, autonomie

Une DI sévère (plus rarement modérée) est présente chez la plupart des individus avec un PTHS et il y a peu de description fine concernant les capacités cognitives. Les patients sont difficilement évaluable avec des tests standards, en raison de leurs difficultés motrices et d'une quasi-absence de langage. Pour évaluer les individus avec PTHS, il est nécessaire d'aménager les modes de communication, pour connaître leur potentiel réel. Un travail en amont est donc nécessaire pour déterminer le mode de communication le plus adapté pour un individu donné. Lorsqu'un outil de Communication Alternative et Améliorée est mis en place avec le patient, il est possible d'avoir accès à sa compréhension verbale (versant réceptif), à son champ lexical (versant expressif) et à son raisonnement cognitif. Certaines épreuves non verbales des évaluations standard sont alors accessibles, voire mêmes certaines épreuves verbales (avec adaptation du mode de réponse).

L'évaluation du comportement adaptatif peut être réalisée avec une échelle de Vineland-II. Une déficience cognitive moins sévère (parfois légère) a été décrite chez certains individus présentant une translocation équilibrée ou des variants faux-sens en dehors du domaine fonctionnel principal bHLH. Ces individus ne remplissent habituellement pas les critères de diagnostic clinique pour le PTHS et ne doivent pas être considérés comme tels.

Sur le plan de l'autonomie, peu de patients acquièrent le contrôle sphinctérien ou des compétences pour se laver et s'habiller (20% des individus entre 11 et 15 ans).

3.2.4 Prise en charge des troubles du neurodéveloppement

L'approche des troubles du neurodéveloppement doit être globale et pluridisciplinaire : médicale, sociale, éducative, et rééducative.

Dès la constatation d'une hypotonie ou du retard moteur, il est essentiel d'instaurer une prise en charge régulière en psychomotricité et/ou kinésithérapie. Le travail sur la motricité active permet de lutter contre l'hypotonie, d'améliorer le contrôle postural, la motricité globale et fine. Le travail sur la motricité passive permet de limiter les rétractions ou les déformations musculo-tendineuses et articulaires (contractures, scoliose).

L'ergothérapie est également recommandée pour améliorer les fonctions d'adaptation, comme se nourrir, faire sa toilette, s'habiller. Elle permet aussi d'analyser le profil sensoriel des patients, de déterminer les composantes sensorimotrices et cognitives favorables au développement de leurs habiletés de jeu et de leurs interactions sociales. Elle permet également d'évaluer l'environnement du patient et de proposer des adaptations/appareillages nécessaires. Des équipements adaptés peuvent être proposés pour améliorer la posture et le déplacement, par exemple un siège moulé, une poussette adaptée, un fauteuil roulant, un déambulateur, une chaise ou un transat de bain, un lit médicalisé, etc. Un suivi en MPR peut permettre de guider et accompagner les interventions sur le plan moteur et fonctionnel.

Une prise en charge en orthophonie est indiquée précocement et orientée sur plusieurs axes : l'oralité, la motricité bucco-faciale et la communication. La majorité des patients sont non-verbaux et ont des besoins complexes en communication. Il est nécessaire

de trouver une méthode de CAA afin de permettre à l'individu d'exprimer une demande, des émotions, son opinion, etc.

Un suivi psychologique permettra un soutien/une guidance parentale, la mise en place de méthodes d'intervention afin de développer des compétences, améliorer la qualité de vie et favoriser les interactions sociales. Certains patients ont bénéficié de thérapies cognitives et comportementales avec un effet bénéfique rapporté par les parents. Des études détaillées seraient utiles.

Les compétences globales peuvent se développer tout au long de la vie et nécessitent la poursuite de la prise en charge rééducative à l'âge adulte. Cela permettra également de réduire l'apparition ou la majoration de troubles du comportement.

Pour plus de détails sur la prise en charge de la déficience intellectuelle, il est possible de se référer au document « Déficiences Intellectuelles, Synthèse et Recommandations », Expertise Collective, Les éditions Inserm, 2016.

3.3 Signes morphologiques

Une morphologie faciale évocatrice reste le principal critère pour le diagnostic. Elle est caractérisée par une énoptalmie, une racine du nez marquée, une arête du nez large, une pointe du nez large et busquée, une grande bouche, une éversion de la lèvre inférieure, une lèvre supérieure en chapeau de gendarme, un arc de Cupidon marqué et des oreilles proéminentes avec un hélix épais, trop ourlé et horizontalisé. La majorité des patients présente une morphologie faciale typique, dès la petite enfance ou qui devient typique en grandissant.

Les particularités des mains comprennent un pli palmaire transverse unique (63%), une persistance des coussinets fœtaux de la pulpe des doigts (61%), des doigts longs/fins (65%), des camptodactylies et une diminution des mobilités du pouce pouvant aller jusqu'à l'ankylose du pouce (13%). Les anomalies des pieds sont fréquentes avec des pieds plats valgus le plus souvent réductibles (57%) ou des orteils chevauchants (43%). Cinq patients sont décrits avec une brachydactylie d'un ou plusieurs des trois derniers orteils.

3.4 Croissance staturo-pondérale et du périmètre crânien

À la naissance, les paramètres de croissance sont normaux pour la majorité des patients. En revanche, une petite taille post-natale modérée (légèrement inférieure à -2 DS) est présente chez 18% des adultes. Il n'est pas décrit à ce jour de cause hormonale tels qu'un déficit en hormone de croissance ou une hypothyroïdie. Une microcéphalie modérée entre -2 et -3 DS est notée dans la moitié des cas, avec une cassure post-natale pour un quart des patients. Le surpoids ou l'obésité sont rares.

Une surveillance de la croissance staturo-pondérale est préconisée comme pour tous les enfants et adultes de la population générale.

3.5 Signes neurologiques (hors épilepsie)

3.5.1 Signes cliniques

La première année de vie des enfants est marquée par une hypotonie dans 75% des cas, parfois dès la période néonatale et souvent persistante. Une hypertonie périphérique a été notée chez un tiers des patients, et l'hypertonie axiale est rare. La démarche des patients PTHS est décrite comme instable et parfois ataxique. Des troubles vasomoteurs des extrémités sont décrits avec des mains et des pieds froids (36%) et/ou cyanosés (26%). Peu d'autres anomalies de l'examen neurologique sont décrites, un tremblement non évolutif a été noté chez quelques patients.

3.5.2 Imagerie

Des anomalies variables peu spécifiques ont été décrites à l'IRM cérébrale chez les patients ayant un PTHS, notamment des anomalies du corps calleux (court, fin, absent) dans environ 40% des cas, des ventricules larges (30% des cas) et des anomalies de la fosse postérieure (30% des cas). Les anomalies de la fosse postérieure sont variables : atrophie cérébelleuse, hypoplasie vermienne, tronc cérébral fin, méga grande citerne, kystes rétro cérébelleux, tente du cervelet verticalisée et hypersignal des noyaux dentelés. D'autres signes plus rares ont été décrits : hippocampes hypoplasiques, hypersignal du lobe temporal, hypoplasie du lobe frontal ou hypertrophie des noyaux caudés.

Lorsque le diagnostic est confirmé, l'imagerie cérébrale n'est proposée qu'en cas de signe ou de symptôme neurologique puisque cela ne modifierait pas la prise en charge.

3.5.3 Prise en charge

Comme indiqué plus haut, l'instauration précoce de kinésithérapie et/ou psychomotricité est essentielle pour travailler sur l'hypotonie axiale, l'hypertonie périphérique, la posture, l'installation, la motricité globale et fine.

Pour les patients présentant une hypertonie ou une dystonie marquée, il peut être envisagé des traitements par Baclofène oral, injections ciblées de toxine botulique, médicaments antiparkinsoniens et/ou des procédures orthopédiques.

3.6 Épilepsie

3.6.1 Caractéristiques de l'épilepsie

La prévalence de l'épilepsie dans le PTHS est estimée entre 37% et 50%, avec une expressivité variable (type de crise, gravité). Les crises rapportées sont variables avec des absences, des crises tonico-cloniques généralisées, mais aussi des spasmes infantiles. L'âge de début est variable et peut aller de la première année de vie à l'adulte jeune. Les crises sont facilement contrôlées chez la majorité des patients avec des médicaments antiépileptiques. A l'heure actuelle, il n'y a pas de molécule décrite avec une meilleure efficacité qu'une autre.

Chez les patients présentant des stéréotypies respiratoires, une série d'apnées avec cyanose peut être diagnostiquée à tort comme épileptique, ce qui complique le diagnostic et le traitement. A l'inverse, les crises épileptiques peuvent parfois se présenter comme des stéréotypies respiratoires et retarder le diagnostic. Plus rarement, des épisodes de troubles respiratoires peuvent entraîner une crise convulsive. En cas de doute un enregistrement EEG couplé à la vidéo pourra être proposé en vue de mettre en place une thérapie adaptée.

Les tracés EEG intercritiques des personnes atteintes de PTHS peuvent être normaux ou anormaux et peuvent se modifier avec le temps, mais le plus souvent les résultats sont non spécifiques. Zollino et al. ont préconisé la réalisation d'un EEG couplé à la vidéo au

moindre doute chez les personnes atteintes d'un PTHS, notamment en raison des difficultés à distinguer les crises épileptiques des apnées.

3.6.2 Traitement de l'épilepsie

L'acide valproïque, le lévétiracetam, la lamotrigine et la carbamazépine sont les médicaments antiépileptiques les plus couramment utilisés, mais les données sont insuffisantes pour indiquer si un médicament est plus efficace qu'un autre. Le traitement anti-épileptique sera choisi en fonction du type de crises et des anomalies du tracé de fond avec recours à un avis spécialisé neurologique ou neuropédiatrique.

En cas de crise prolongée supérieure à cinq minutes, ou de crises répétées, une prescription conditionnelle de Midazolam buccal, ou Diazepam rectal peut être fournie aux parents, en leur expliquant les conditions et les modalités d'administration de ces traitements d'urgence.

3.7 Anomalies respiratoires

3.7.1 Caractéristiques

La perturbation de la régulation de la respiration est l'un des critères cardinaux du PTHS, et est vraisemblablement en lien avec une dysautonomie générale, qui peut également se manifester par une dilatation des pupilles avec une réactivité lente à la lumière, une instabilité de la température corporelle, des troubles vasomoteurs des extrémités, une constipation ou une rétention urinaire.

L'hyperventilation est présente chez plus de la moitié des patients, survenant spontanément ou déclenchée par des situations émotionnelles (stress, joie). L'âge d'apparition varie considérablement entre les patients. Dans la littérature, le plus jeune étant âgé de 9 mois et le plus âgé de 16 ans. Certains patients ont présenté une hyperventilation pendant quelques années, qui s'est ensuite arrêtée ou est devenue moins fréquente. Des épisodes d'apnées sont signalés chez la moitié des patients, pouvant être indépendants de l'hyperventilation, et pouvant se produire pendant le sommeil.

Le profil respiratoire typique consiste en une respiration rapide, à la fois régulière et irrégulière, suivie d'un arrêt de la respiration. La durée est généralement de 2 à 5 minutes. La fréquence des épisodes est variable, et ils peuvent se produire plusieurs fois par heure

ou uniquement plusieurs fois par an. Une période d'apnée peut être suivie d'une cyanose et rarement d'une perte de conscience. La saturation en oxygène peut être diminuée pendant une période de respiration anormale. Il n'a jamais été décrit de décès en rapport avec un épisode d'hyperventilation ou d'apnée. Les anomalies respiratoires peuvent précéder ou suivre le début d'une crise d'épilepsie, mais il est rare qu'un épisode d'hyperventilation soit responsable d'une crise convulsive.

De nombreuses personnes avec un PTHS développent un hippocratisme digital quelques années après le début des troubles respiratoires. Zollino et al. ont retrouvé un hippocratisme digital chez 9 patients sur 49 (18%) lors à la conférence mondiale du PTHS de 2018. Chez certains individus atteints, l'hippocratisme digital a été noté avant les troubles respiratoires, bien qu'il soit fort probable que ceux-ci soient passés inaperçus chez ces personnes.

Les troubles respiratoires peuvent être impressionnants, mais la plupart des patients ne semblent pas gênés et restent confortables. Dans certains cas, ces troubles entraînent de l'anxiété chez les patients, d'autres arrêtent leurs activités, certains s'assoient pour prévenir une chute et, dans une minorité des cas, une perte de conscience peut se produire. Chez un petit nombre de patients, il a été signalé une respiration irrégulière la nuit et une catathrénie (cf section 3.8.4).

Les troubles respiratoires peuvent être à l'origine de phénomènes secondaires en lien avec une ingurgitation d'air, tels que des éructations excessives (28%) et un ballonnement abdominal (20%).

3.7.2 Prise en charge

Le plus souvent aucune thérapeutique n'est nécessaire pour traiter l'hyperventilation et les apnées, puisqu'elles n'engendrent pas de conséquences majeures.

Certaines études ont analysé l'effet de certaines classes médicamenteuses sur les troubles respiratoires. Des études ont démontré qu'un traitement quotidien à l'acétazolamide entraînait une diminution de la fréquence et de la durée des épisodes d'hyperventilation et d'apnées et une amélioration de la saturation en oxygène chez des individus avec un PTHS. Cependant, un effet secondaire majeur de ce traitement est l'hypokaliémie, il est donc à utiliser avec précaution et n'est pas recommandé en première intention.

3.8 Troubles comportementaux

3.8.1 Stéréotypies

Des mouvements stéréotypés sont présents chez 94% des patients avec battements de bras (80%), mordillements de la main (54%), mouvements des doigts (48%), mouvements des poignets (48%), gestes de lavage de mains (45%), et mouvements de la tête (41%), en particulier de rotation. Des mouvements stéréotypés des membres inférieurs ont parfois été signalés avec des mouvements incessants de flexion/extension. Les mouvements stéréotypés sont souvent déclenchés ou amplifiés par les émotions positives (joie, excitation) ou négatives (anxiété, stress).

Il est également décrit une manipulation répétitive de jouets ou d'objets, une fascination pour des objets spécifiques et une répétition de certaines activités.

3.8.2 Anxiété et agitation

Outre les stéréotypies, le phénotype comportemental des patients atteints de PTHS se caractérise par une apparence plutôt souriante (89%), et parfois des rires immotivés (63%). L'anxiété est très fréquente chez les patients (81%). Initialement décrits avec une présentation joyeuse, les patients atteints de PTHS semblent plus souvent anxieux mais avec une apparence souriante. L'agitation est fréquemment mentionnée (88%), souvent caractérisée par des mouvements calmes mais incessants, possiblement en lien avec l'anxiété. L'agitation est paroxystique (71%) ou permanente (moins fréquent). Des comportements d'auto-agressivité sont décrits (60%), plus fréquents que l'hétéro-agressivité (30%), mais sont rarement sévères (par exemple le mordillement des mains est de l'ordre de stéréotypies plutôt que d'automutilation).

3.8.3 Troubles autistiques

Les troubles des interactions sociales et de la communication sont fréquemment observés chez les patients avec un PTHS. Peu de données existent concernant des évaluations précises des troubles du spectre autistique, bien que diverses études aient fait état du développement du langage et de l'insistance sur la similitude avec les patients atteints de TSA et sur les schémas comportementaux de comportements répétitifs et des

stéréotypies. Watkins et al. décrivent des troubles de la communication et des interactions plus sévères chez les individus avec un PTHS comparativement à ceux ayant un syndrome d'Angelman, où le phénotype cognitif est similaire avec une absence habituelle de langage expressif. Par conséquent, des observations comportementales minutieuses et des évaluations du fonctionnement social spécifique à l'autisme sont justifiées pour juger si les déficits en matière de compétences de communication sociale et de modèles comportementaux sont plus importants que ce qui est attendu pour le niveau de développement cognitif de la personne.

3.8.4 Troubles du sommeil

Des troubles du sommeil sont signalés chez une minorité d'individus, de nombreux parents mentionnent que leur enfant a un sommeil de bonne qualité. Plus rarement, certains ont été décrits avec des difficultés de sommeil ou des terreurs nocturnes. Des individus ont été traités par mélatonine ou gabapentine.

Des parasomnies ont été signalées chez 10 des 47 participants (21%) à la conférence mondiale du PTHS de 2018. Les problèmes nocturnes peuvent également avoir une autre cause comme un syndrome d'apnées obstructives du sommeil ou des convulsions par exemple. Chez un petit nombre de patients, il a été signalé une respiration irrégulière la nuit et une catathrénie (apnée inspiratoire et gémissements expiratoires pendant le sommeil).

3.8.5 Prise en charge des troubles comportementaux

Les troubles comportementaux « problématiques » sont appelés « comportements défis » et sont souvent liés à des difficultés de communication (frustration, douleur, besoin primaire, fatigue, etc) et à la maladie.

Afin de prévenir et prendre en charge les comportements défis, il est important de mettre en place un outil de CAA et réaliser une analyse fonctionnelle des comportements observés (quelle est la « fonction » du comportement).

L'intervention d'un ou plusieurs spécialistes (pédopsychiatre, psychiatre, psychologue, neuropédiatre, neurologue, éducateur spécialisé, etc) est nécessaire pour guider les parents dans les stratégies de gestion du comportement ou pour leur fournir des traitements, si nécessaire. Les individus présentant des TSA peuvent bénéficier des interventions utilisées plus spécifiquement dans ce cadre. Certains parents ont rapporté

un effet bénéfique de techniques ABA et de thérapies cognitivo-comportementales avec la mise en œuvre d'actions éducatives et comportementales pour « modifier » le comportement défi. L'accès à ces méthodes n'est pas toujours évident (disponibilité de professionnels formés, coût). Des études détaillées seraient utiles pour analyser plus finement l'apport de ces techniques dans le PTHS.

Si les interventions comportementales et éducatives ne répondent pas aux besoins (elles sont à tester sur une certaine durée avant d'être considérées comme insuffisantes), des traitements médicamenteux peuvent être mis en place en fonction des signes problématiques. Pour l'irritabilité, l'agitation et les comportements hyperactifs, des patients ont été traités efficacement avec du méthylphénidate ou de la clonidine. L'utilisation de benzodiazépines peut être envisagée pour l'agitation. Des agents antipsychotiques, tels que le pipamperon et la prométhazine, ont été utilisés pour traiter des patients ayant des comportements-défis. Ces antipsychotiques doivent être surveillés de près, les preuves de leur efficacité sont limitées et une utilisation à long terme peut entraîner de nombreux effets indésirables tels qu'une prise de poids, une hypotension orthostatique, des signes extrapyramidaux, une sédation, un allongement du QT, un diabète, etc.

3.8.6 Facteurs influençant le comportement

Dans certains cas, les troubles du comportement peuvent être le signe d'un problème somatique, une gêne ou une douleur non reconnue (notamment en rapport avec un RGO ou une constipation), une épilepsie, ou d'autres problèmes sensoriels. Il est primordial de réaliser un bilan somatique complet en cas de comportement inhabituel, ou de modification brutale du comportement. Les changements de routine peuvent également entraîner ou amplifier des troubles du comportement tels que l'agressivité ou les cris. Le début de la puberté peut aussi modifier le comportement. Un aménagement de l'environnement et la considération des particularités sensorielles peuvent réduire les comportements défis.

3.9 Signes digestifs

Les troubles gastro-intestinaux sont courants chez les enfants et les adultes atteints de PTHS et comprennent une constipation (70 à 80%), un reflux gastro-œsophagien (38%) et des éructations (29%).

3.9.1 Difficultés alimentaires

Des difficultés alimentaires sont parfois rencontrées dans la petite enfance (faible prise alimentaire, reflux gastro-oesophagien), mais globalement les individus avec un PTHS ont un appétit normal. Les refus d'alimentation et/ou les rituels très stricts pendant les repas sont rares.

S'il existe des difficultés alimentaires avec des troubles de l'oralité, une prise en charge orthophonique est à envisager pour travailler sur la motricité bucco-faciale et la stimulation de l'oralité. Il est rarement nécessaire de recourir à des supports de nutrition tels que sonde nasogastrique, gastrostomie.

3.9.2 Constipation

La constipation est fréquente et sévère, généralement présente tout au long de la vie. La maladie de Hirschsprung, initialement décrite dans le syndrome PTHS, est finalement rare, n'étant signalée que chez un unique individu.

La prise en charge de la constipation est similaire à celle de la population générale. Des traitements médicamenteux (laxatifs doux) sont volontiers prescrits si les règles hygiéno-diététiques (régime alimentaire avec apport suffisant en fibres, hydratation suffisante, activité physique et/ou verticalisation régulière) ne suffisent pas à la réguler. Des méthodes comportementales peuvent également être efficaces avec ou sans traitement médical associé (asseoir régulièrement le patient aux toilettes pendant une période déterminée après chaque repas, utiliser le renforcement positif par un système de récompense). En cas de constipation difficile à gérer, une évaluation plus détaillée et un suivi en gastroentérologie ou en MPR peuvent être proposés. Une évaluation minutieuse est alors réalisée à l'aide d'un « journal de constipation », de l'échelle de Bristol sur la forme des selles et du questionnaire sur les symptômes gastro-intestinaux. Des explorations supplémentaires pourront être réalisées si nécessaires.

3.9.3 Reflux gastro-œsophagien

La gestion du reflux gastro-œsophagien est similaire à celle de la population générale. Les inhibiteurs de la pompe à protons constituent le traitement de première ligne. Les

personnes ayant un PTHS y répondent bien si le médicament est administré à des doses suffisantes. Il convient notamment d'y penser en cas de trouble du comportement inhabituel et/ou de survenue de troubles du sommeil chez un patient qui n'en avait pas préalablement.

3.9.4 Autres problèmes digestifs

L'hypersalivation et/ou l'incontinence salivaire sont fréquents, retrouvés chez environ 80% des patients, notamment chez les jeunes enfants. La rééducation orthophonique peut être utile, notamment si l'incontinence salivaire est en rapport avec l'hypotonie buccale et des troubles de déglutition. Si l'incontinence salivaire devient problématique (irritations cutanées par exemple) des traitements médicaux peuvent être administrés. Les patchs de scopolamine, placés derrière l'oreille, permettent de réduire la production salivaire, mais peuvent présenter des effets secondaires significatifs : somnolence, constipation, rétention urinaire, épaissement des sécrétions bronchiques, etc. Plus rarement, il peut être proposé une intervention chirurgicale visant à dérriver les glandes salivaires.

D'autres problèmes digestifs plus rares ont été décrits tels des malformations viscérales variables. L'hyperventilation peut entraîner une ingestion d'air, suivie d'éructions excessives et de douleurs dues à un ballonnement abdominal.

3.10 Troubles sensoriels

3.10.1 Signes ophtalmologiques

Les troubles de la réfraction sont fréquents, présents chez 64% des individus, et consistent en une myopie chez la moitié des personnes et une hypermétropie chez près d'un quart. La myopie est généralement sévère (au-delà de - 6 dioptries) et les enfants nécessitent habituellement un port de lunettes avant l'âge de 2 ans. Un strabisme a été signalé dans environ 50% des cas. Plus rarement il a été noté un nystagmus, une obstruction du canal lacrymal, des nerfs optiques hypoplasiques, une dégénérescence maculaire, des pupilles dilatées avec une réponse lente à la lumière.

Les atteintes visuelles sont donc courantes, et une fois le diagnostic clinique de PTHS suspecté, l'enfant ou l'adulte doit être orienté vers une consultation ophtalmologique, avec une surveillance régulière par la suite. La prise en charge et les traitements des problèmes

visuels sont les mêmes que pour le reste de la population. En cas de strabisme, la prévention de l'amblyopie est essentielle et un cache, des lunettes ou une intervention chirurgicale peuvent être envisagés pour prévenir ou corriger le strabisme.

3.10.2 Audition et ORL

Une hypoacousie (généralement de conduction) est présente chez 10% des personnes atteintes de PTHS. Il est recommandé de procéder à une évaluation de l'audition au moment du diagnostic puis régulièrement. La prise en charge sera celle de la population générale. Un appareillage est à proposer si nécessaire, pour éviter un sur-handicap.

3.10.3 Phénomènes douloureux

Il est difficile de reconnaître et de gérer la douleur chez les personnes atteintes de PTHS en raison de leur capacité limitée à communiquer verbalement et de leur façon parfois différente de réagir à la douleur. Certaines anecdotes de parents laissent penser que les enfants atteints de PTHS sont plus gênés et plus sensibles à des stimuli douloureux mineurs, tels qu'une petite égratignure ou une coupure, que par des événements douloureux majeurs tels que la douleur post-chirurgicale.

Des outils ont été développés pour aider à la reconnaissance et à l'évaluation de la douleur chez les enfants avec DI, et leur utilisation chez les enfants atteints de PTHS est préconisée. La détection, l'évaluation et prise en charge de la douleur chez les patients non verbaux sont détaillés dans le PNDS sur le Polyhandicap chapitre 2.5.

3.10.4 Autres signes sensoriels

Zollino et al. rapportent qu'une majorité des individus ayant un PTHS aiment la musique et des parents ont mentionné l'utilisation de la musique pour améliorer l'humeur de leur enfant.

De Winter et al. ont rapporté une hypersensibilité aux odeurs chez 4 sur 101 patients, et une anosmie chez deux personnes. Il n'existe pas dans la littérature d'évaluation détaillée de l'odorat chez les individus atteints de PTHS.

La personne avec PTHS peut avoir des difficultés de traitement de l'information sensorielle perçue par le cerveau (réception, filtrage et interprétation). Difficiles à

comprendre et à anticiper, ces troubles sensoriels varient selon le moment de la journée, l'état de fatigue ou de stress. Il peut être proposé un bilan afin d'établir un profil sensoriel qui permettra de trouver des méthodes adaptées et des aménagements. Les ergothérapeutes ou psychomotriciens sont notamment formés à l'intégration sensorielle.

3.11 Signes orthopédiques

Les problèmes musculo-squelettiques sont fréquents chez les personnes atteintes de PTHS et touchent particulièrement les pieds et le rachis.

3.11.1 Anomalies des pieds

Les pieds sont le plus souvent fins et plats, et une déformation en valgus s'y associe dans 25%. Plus rarement, certains patients présentent des pieds creux. Un chevauchement des orteils est également décrit.

La majorité des individus requiert un port de chaussures orthopédiques, des semelles et/ou des orthèses afin de faciliter la déambulation et éviter une majoration de la déformation ou des rétractions. L'évaluation de la nécessité de recourir ou non à ces appareillages relève d'une consultation en MPR et/ou en orthopédie. Dans certains cas d'échecs de traitements symptomatiques, la chirurgie peut être indiquée et bénéfique, par exemple un traitement chirurgical du pied plat.

3.11.2 Anomalies du rachis

Une scoliose est signalée chez 18% des individus et peut survenir pendant la puberté mais aussi à un âge plus précoce. Dans la littérature, il n'est pas décrit de spécificité concernant la scoliose et son traitement. A l'heure actuelle, il est recommandé de prendre en charge la scoliose comme pour le reste de la population générale, avec un suivi en MPR et/ou en orthopédie le cas échéant.

3.11.3 Autres signes orthopédiques

La mobilité des pouces peut être réduite. Un pli de flexion distal des pouces moins marqué ou absent est présent chez 50 % des personnes atteintes. Une ankylose du pouce a été rapportée, mais peu fréquente.

Des camptodactylies ont été signalées chez cinq individus présentant une microdélétion. Une hyperlaxité articulaire a été décrite chez 48 % des patients.

3.12 Signes uro-génitaux

Des anomalies des organes génitaux ont été signalées chez 31% des patients, avec une verge hypoplasique pour les garçons, et des lèvres anormales (fusion ou hypoplasie) pour les filles. Une cryptorchidie est observée chez 33% des garçons, celle-ci doit être opérée si elle persiste. Rarement, l'absence de vagin et l'absence d'utérus et d'ovaires ont été signalées.

La plupart des individus atteignent la puberté à un âge et un rythme classique. Peu de données sont disponibles sur la fertilité chez les hommes ou les femmes, néanmoins Li et al. décrivent une patiente ayant un PTHS typique ayant donné naissance à un garçon, atteint également. L'éducation sexuelle doit être proposée en fonction du niveau de fonctionnement affectif et cognitif. Des options contraceptives pour les femmes peuvent être envisagées, notamment lorsque la femme est prise en charge dans une structure d'accueil collective. La suppression des menstruations à l'aide de contraceptifs peut également être envisagée chez certaines adolescentes et femmes qui présentent des difficultés marquées à gérer leurs menstruations.

Sur le plan urologique, il n'y a pas d'anomalie fréquente dans le PTHS. En revanche, il a parfois été rapporté des épisodes de globe vésical à l'âge adulte qui est à rechercher en cas d'inconfort ou de changement de comportement.

3.13 Signes dentaires

Il n'y a pas d'anomalie dentaire particulière observée en dehors d'un espace interdentaire augmenté. L'âge d'apparition de la dentition et la perte des dents déciduales sont normaux. Un bruxisme est décrit chez 29% des patients. Un suivi régulier est à mettre en place avec les mêmes modalités et traitements que pour la population générale.

3.14 Autres signes cliniques

Les malformations viscérales sont rarement constatées mais à titre systématique un bilan à la recherche de malformation cardiaque et abdomino-rénale est à réaliser au moment du diagnostic.

Globalement, la santé globale est relativement bien préservée et l'espérance de vie semble normale. Il ne semble pas y avoir plus de pathologies cardio-vasculaires ou de cancers que dans le reste de la population générale.

Il n'y a pas de traitement spécifique pour le syndrome de Pitt-Hopkins, et de ce fait, la variabilité de la présentation clinique nécessite un suivi et une prise en charge personnalisés, en fonction de la symptomatologie.

Un suivi pédiatrique et adulte est à faire comme pour le reste de la population générale pour le suivi de la croissance, les vaccinations, la prise en charge d'affections intercurrentes, les dépistages, etc.

4 Aspects génétiques

4.1 Gène *TCF4*

Le gène *TCF4* est situé en 18q21.2 et code au moins 18 transcrits alternatifs. L'expression de la majorité de ces transcrits est ubiquitaire avec une très forte expression au niveau du cerveau fœtal, du cervelet et une forte expression au niveau du cortex cérébral, de la rate, du poumon, du thymus, du placenta, ou encore de l'utérus. Les isoformes ont des longueurs différentes, mais toutes partagent une région C-terminale de 489 acides aminés. À ce jour, plus de 140 anomalies différentes du gène *TCF4* sont rapportées dans la littérature dont les plus fréquentes sont les variants ponctuels, les insertions ou délétions de petite taille (variants tronquants le plus souvent, c'est-à-dire ayant comme conséquence la production d'une protéine *TCF4* plus courte ou absente) et intragéniques (80%). Les délétions d'un ou plusieurs exons du gène ou les grandes délétions emportant tout le gène *TCF4* (20%) et les translocations chromosomiques sont plus rares.

Le gène *TCF4* code un facteur de transcription appartenant à la famille des E-protéines. Les E-protéines forment des homodimères ou des hétérodimères avec d'autres protéines de type bHLH afin de se lier à l'ADN au niveau de la séquence CANNTG de la boîte-Ephrussi (E-box). Les facteurs de transcription de cette famille ont, au cours du développement, un rôle dans la spécification et la différenciation de plusieurs types cellulaires dont les cellules immunitaires et neuronales. Ainsi, *TCF4* est impliqué dans le

développement des cellules B et T et dans le neurodéveloppement jouant un rôle important dans la cognition et le comportement. Plusieurs modèles animaux, souris et drosophile, ont permis de préciser le rôle de la protéine TCF4 dans le neurodéveloppement. Jung et al. ont montré l'importance de TCF4 dans le développement et la plasticité des neurones hippocampiques et corticaux. Pour Sepp et al. TCF4 joue un rôle essentiel dans la connectivité neuronale et l'équilibre excitation-inhibition. Li et al. ont mis en évidence un rôle de TCF4 dans la différenciation et la migration neuronale, ainsi que dans la formation des dendrites et des synapses, confirmant les travaux de D'Rozario et al. Les travaux de Schoof et al. décrivent également le rôle de TCF4 dans la formation de l'architecture corticale et hippocampique, dans la différenciation de précurseurs neuronaux et dans la morphologie neuronale. Des études fonctionnelles *in vitro* ont montré que certains variants de *TCF4* identifiés chez des patients PTHS nuisent à l'interaction de la protéine mutée avec ASCL1, un autre facteur de transcription à domaine bHLH, impliqué dans le développement neuronal noradrénergique. L'altération de l'interaction avec la voie ASCL1-PHOX-RET pourrait expliquer certains symptômes du PTHS tel que l'hyperventilation.

4.2 Anomalies du gène *TCF4*

4.2.1 Anomalies chromosomiques concernant *TCF4*

Des délétions interstitielles en 18q de taille variable incluant le gène *TCF4* et allant d'environ 1,2 à 12 Mb ont été décrites chez des individus présentant un phénotype de PTHS typique, non distinguable du phénotype des patients présentant un variant pathogène intragénique de *TCF4*.

Des délétions plus importantes et terminales dont la taille peut atteindre 25 Mb ont été identifiées chez des individus présentant des phénotypes moins typiques, incluant seulement certains aspects du PTHS. Ces grandes délétions doivent être considérées comme des syndromes de gènes contigus (et non comme un PTHS) car d'autres gènes contribuent au phénotype.

D'autres anomalies chromosomiques structurelles, telles que des translocations équilibrées perturbant l'expression du gène *TCF4*, ont été rapportées.

Le phénotype de ces personnes varie et le diagnostic de PTHS ne doit être retenu que si le phénotype répond aux critères cliniques (cf section 2.3).

4.2.2 Variants intragéniques de *TCF4*

Il est identifié un variant intragénique à *TCF4* à l'état hétérozygote chez la majorité des individus avec un PTHS. Ce variant résulte le plus souvent en une protéine tronquée ou absente (variants non-sens, frameshift, d'épissage) et est habituellement situé entre les exons 7 et 19. Environ 20% des patients portent un variant faux-sens pathogène de *TCF4* situé dans l'exon 18 qui code le domaine bHLH de la protéine. Parmi les variants faux-sens pathogènes rapportés à ce jour, seulement deux sont localisés en dehors du domaine bHLH.

Une délétion intragénique d'un ou plusieurs exons de *TCF4*, provoquant un décalage du cadre de lecture et résultant en une protéine tronquée ou absente, est retrouvée dans environ 12% des cas publiés.

4.2.3 Variants de *TCF4* et phénotype non-PTHS

Certains variants du gène *TCF4* ont été retrouvés chez des patients présentant des signes non spécifiques (retard moteur, retard de langage, DI de légère à sévère), avec parfois certaines caractéristiques du PTHS, mais sans phénotype clairement évocateur. Le diagnostic de PTHS ne doit pas être porté si le phénotype ne correspond pas aux critères de diagnostic clinique.

Alors que les individus présentant un variant pathogène touchant les exons 9 à 19 présentent habituellement un tableau caractéristique de PTHS, les individus présentant un variant pathogène des exons 1 à 4 présentent le plus souvent un tableau de DI non syndromique. Des cas exceptionnels de DI légère dans des formes familiales ont été rapportés. Les individus présentant un variant pathogène dans les exons 7 et 8 de *TCF4*, ont une DI modérée à sévère, et peuvent présenter des signes du PTHS.

Les variants des exons 9 à 19 affectent toutes les isoformes protéiques fonctionnelles connues, tandis que les variants des exons en amont peuvent épargner certaines isoformes. Cela peut expliquer les différences phénotypiques et les signes et symptômes plus légers retrouvés en cas de variants situés en région N-terminale de la protéine.

4.3 Conseil génétique et diagnostic prénatal

Les variants du gène *TCF4* responsables d'un PTHS typique surviennent le plus souvent *de novo*. Le risque de récurrence dans la fratrie d'un individu atteint est donc très faible. Une mosaïque germinale parentale (5 cas) ou une mosaïque somatique parentale (4 cas) ont été rapportés, et Zollino et al. estiment un risque de récurrence empirique de l'ordre de 2%. Par ailleurs, le risque de récurrence est plus élevé en cas de remaniement chromosomique parental équilibré impliquant *TCF4*, mais cette situation est très rare. Pour les futures grossesses des parents d'un sujet atteint (et également en cas de changement de conjoint), un diagnostic prénatal sur cellules fœtales pourra être proposé, réalisé à partir d'une biopsie de villosités choriales ou d'une amniocentèse en fonction du terme de la grossesse, des habitudes de la maternité, du souhait des parents. Dans les années qui viennent, un diagnostic prénatal non invasif sur sang maternel pourrait être disponible pour certains cas, mais ne l'est pas encore actuellement.

Dans les cas où le variant de *TCF4* est responsable d'un phénotype moins sévère (ne remplissant pas les critères de PTHS), le risque de transmission dans la descendance d'une personne atteinte est de 50%. Dans ce cas, l'expressivité de la maladie peut être variable, cependant peu de cas ont été rapportés.

En l'absence d'anomalie génétique identifiée, le conseil génétique est plus délicat et le diagnostic prénatal n'est pas possible.

5 Évaluation initiale et suivi de la maladie

5.1 Objectifs

- Détecter la maladie
- Confirmer le diagnostic
- Informer les parents sur les signes associés, la nécessité d'une prise en charge multidisciplinaire et d'un suivi régulier
- Réaliser un bilan initial, apprécier la sévérité et identifier les comorbidités
- Mettre en place une prise en charge spécifique et un suivi régulier
- Mettre en place un accompagnement parental

- Demander l'exonération du ticket modérateur, informer sur les droits aux prestations et les aides apportées par la MDPH
- Permettre aux parents un contact avec les associations de patients
- Préciser le conseil génétique

5.2 Professionnels impliqués

Professionnels médicaux : pédiatre, généraliste, neuropédiatre, neurologue, gastro-entérologue pédiatre et adulte, médecin de MPR, chirurgien orthopédiste pédiatre et adulte, pédopsychiatre, psychiatre, généticien clinicien, pneumologue pédiatre et adulte, oto-rhino-laryngologiste, ophtalmologiste, chirurgien-dentiste, gynécologue, chirurgien viscéral, urologue, médecin ayant une expertise dans le sommeil, radiologue, biologiste moléculaire, réanimateur pédiatre et adulte, médecin de la douleur.

Professionnels paramédicaux : kinésithérapeute, psychologue, psychomotricien, ergothérapeute, orthophoniste, diététicien, orthoptiste, assistant social, éducateur spécialisé.

5.3 Évaluation initiale de la sévérité et des comorbidités associées

Le diagnostic étiologique est du domaine du médecin spécialiste (généticien ou neuropédiatre principalement), le plus souvent hospitalier et d'un Centre de Référence Maladie Rare (CRMR). L'évaluation initiale est ensuite multidisciplinaire.

Pour établir l'étendue de la maladie et les besoins d'un individu diagnostiqué avec un PTHS, les évaluations suivantes sont recommandées si elles n'ont pas déjà été effectuées auparavant :

- Évaluation des fonctions cognitives pour déterminer la prise en charge rééducative nécessaire et l'orientation vers une structure d'accueil
- Évaluation d'éventuels troubles de comportement
- Évaluation neurologique
- Évaluation gastro-entérologique (constipation, reflux gastro-œsophagien, difficultés alimentaires),

- Évaluation MPR et/ou orthopédique (compétences ambulatoires, nécessité d'un équipement de positionnement ou de mobilité, malposition des pieds, scoliose)
- Évaluation des troubles respiratoires (hyperventilation, apnées du sommeil)
- Évaluation ophtalmologique (strabisme, myopie, astigmatisme) et ORL
- Évaluation des organes génitaux, de la puberté
- Examen dentaire
- Consultation avec un généticien clinicien et/ou un conseiller en génétique

5.4 Suivi des patients

L'évaluation initiale comme la prise en charge globale d'un patient atteint repose sur une coopération multidisciplinaire (Tableau 2).

Le suivi est le plus souvent coordonné par le généticien clinicien et/ou le neuropédiatre/neurologue, idéalement relié à un CRMR « Déficiences Intellectuelles de Causes Rares » ou « Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs ». S'y associe un suivi de proximité par un pédiatre ou le médecin traitant, qui doivent être informés des modalités du suivi spécialisé et de la prise en charge. Selon l'évolution et les complications associées, d'autres spécialistes pourront intervenir. Le suivi doit être envisagé tout au long de la vie.

Tableau 2 : intervenants impliqués, rôle et rythme des consultations.

Professionnels impliqués	Rôle dans la prise en charge	Rythme de suivi (à titre indicatif)
Néonatalogue / réanimateur pédiatrique	Prise en charge en période néonatale ou en cas d'hospitalisation en situation de soins intensifs	En cas de besoin
Médecin généraliste / pédiatre	Suivi général de proximité et coordination	Suivi tous les 6 mois jusqu'à 4 ans puis annuel
Généticien clinicien	Suivi général et coordination (seul ou en alternance avec un neuropédiatre ou neurologue) Diagnostic et conseil génétique	Au moment du diagnostic puis annuel s'il assure la coordination, et ponctuel si ce n'est pas le cas En cas de besoin pour le conseil génétique (nouvelle grossesse chez les parents)
Neuropédiatre / neurologue	Suivi général et coordination (seul ou en alternance avec le généticien) Suivi du développement Suivi et prise en charge des complications neurologiques	Si assure la coordination : semestriel jusqu'à l'âge de 4 ans, tous les ans jusqu'à l'âge de 16 ans, puis annuel ou tous les 2 ans. Si n'assure par le suivi et la coordination : en cas de besoin. Fréquence fixée par le spécialiste.
Gastro-entérologue pédiatre et adulte	Prise en charge et suivi des difficultés alimentaires, constipation, reflux gastro-œsophagien	En cas de besoin Fréquence fixée par le spécialiste

Pédopsychiatre et psychiatre	Suivi et prise en charge des troubles comportementaux, troubles du sommeil, diagnostic de TSA, évaluation des rééducations	En cas de besoin Fréquence fixée par le spécialiste
Orthopédiste pédiatre et adulte / Médecin de MPR	Suivi et prise en charge orthopédique ou chirurgicale des déformations des pieds, de la scoliose	Annuel en l'absence de signes d'appel Fréquence fixée par le spécialiste
ORL	Dépistage et suivi de l'audition, des affections ORL de la petite enfance, d'éventuelles apnées du sommeil	A la naissance, 1 à 2 fois par an dans la petite enfance, puis par intermittence ou si signes d'appel
Ophtalmologiste	Dépistage et suivi des troubles de la réfraction, du strabisme, dépistage d'autres signes plus rares	Annuel en l'absence de signe d'appel
Pneumologue pédiatre et adulte	Dépistage et prise en charge de troubles respiratoires, apnées du sommeil	En cas de besoin Fréquence fixée par le spécialiste
Chirurgien-dentiste / orthodontiste	Dépistage et prise en charge des soins bucco-dentaires, y compris les soins orthodontiques	Annuel à partir de 2 ans en l'absence de signe d'appel
Urologue pédiatre	Prise en charge de la cryptorchidie, ou autres problèmes uro-génitaux	En cas de besoin
Gynécologue	Prise en charge de la puberté, de la gestion des menstruations, de la contraception, dépistage du cancer du col, du cancer mammaire	Dès la puberté avec un suivi systématique tous les 2 ans

Cardiopédiatre/ cardiologue	Prise en charge des problèmes cardiologiques, comme ceux de la population générale	En cas de besoin Fréquence fixée par le spécialiste
Psychomotricien, ergothérapeute, kinésithérapeute	Prise en charge de la motricité globale et fine, du schéma corporel, des installations pour la vie quotidienne	Suivi hebdomadaire au minimum dans l'enfance puis fréquence adaptée à chaque patient à l'âge adulte
Orthophoniste	Prise en charge de la motricité bucco-faciale, de l'oralité Aide à la communication	Suivi hebdomadaire au minimum dans l'enfance puis fréquence adaptée à chaque patient à l'âge adulte
Éducateur spécialisé	Accompagnement du développement, de l'autonomie	Suivi régulier dans l'enfance et à l'âge adulte
Psychologue Neuropsychologue	Soutien/guidance familiale Habilités sociales, gestion des émotions Évaluation neuropsychologique et préconisations en fonction	En cas de besoin Fréquence fixée par le spécialiste A proposer largement
Structures spécialisées de rééducation	Prise en charge paramédicale du retard psychomoteur puis de la déficience intellectuelle	Fréquence fixée par les spécialistes
Audioprothésiste, orthoptiste, etc	Prise en charge paramédicale de diverses complications	En cas de besoin

Assistante sociale	Coordination avec la MDPH. Suivi du projet éducatif et rééducatif, aide à la recherche d'une structure adaptée, évaluation des aides à apporter, orientation à l'âge adulte, mise en place de mesure de protection juridique	En cas de besoin
---------------------------	--	------------------

5.5 Éducation thérapeutique

L'éducation thérapeutique constitue une dimension de l'activité de soin. Elle doit veiller à la bonne compréhension et à l'implication du patient atteint de PTHS et de ses proches. L'éducation thérapeutique vise à « aider les patients et leur entourage à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique ».

L'éducation thérapeutique porte en particulier sur les points suivants :

- En cas de troubles du comportement : comment les gérer, éviter les complications
- Soutenir et développer l'autonomie au quotidien, éducation aux soins corporels habituels et à l'hygiène bucco-dentaire
- Développer la relation et la communication avec la personne avec PTHS

6 Parcours de vie et accompagnement

6.1 Organisation du parcours

6.1.1 Enfance et adolescence

Pour favoriser le développement psychomoteur et la socialisation, une intégration en collectivité est souhaitable dès que possible si les parents le souhaitent. Puis l'enfant peut aller en jardin d'enfants ou à l'école maternelle avec une AESH en attendant une orientation dans une structure adaptée (le plus souvent IME, IMP, etc), en internat ou en externat.

Les premiers services médico-sociaux ressources sont les Centres d'Action Médico-Sociale Précoce (CAMSP) qui assurent en ambulatoire une rééducation précoce et une guidance familiale. A partir de 3 ans et dans certains cas, les Centres Médico-Pscho-Pédagogiques (CMPP), dont la mission est tournée vers la santé mentale réglementairement, peuvent proposer des actions de soutien à l'enfant et aux parents.

Les Services d'Education Spéciale et de Soins A Domicile (SESSAD) apportent une action pluridisciplinaire autour de l'enfant à domicile, dans les structures de la petite enfance ou à l'école, après notification par la MDPH.

Les activités et rééducations s'adaptent à l'état de l'enfant et à ses capacités

6.1.2 A l'âge adulte

Les adultes sont orientés le plus souvent vers des structures d'accueil adaptées en internat ou en externat (FAM, MAS, CAJ, etc).

La vie quotidienne doit rester source de projet individuel, d'échanges, d'apprentissages tout au long de la vie de ces personnes, qui apprennent à leur rythme.

6.1.3 La transition enfant – adulte

Les structures pour enfants doivent souvent arrêter l'accompagnement à 20 ans. La transition des soins est une phase critique pour les adolescents et les jeunes adultes, en raison de la croissance physique rapide, de la sexualité, des changements d'environnement. La transition doit être anticipée, réfléchie et planifiée, et la participation des parents est essentielle à cette étape. Les individus ayant un PTHS devraient également être impliqués dans les décisions autant que possible.

Aucune donnée n'est disponible spécifiquement pour la transition des personnes atteintes de PTHS. Cependant, des principes généraux s'appliquent, en prenant comme point de départ les besoins de la personne atteinte de PTHS, et en se basant sur les soins de santé standard pour les adultes atteints de déficience intellectuelle. L'identification précoce des besoins de soins de santé de l'adulte, ainsi qu'une communication et une coordination minutieuses entre les prestataires de soins pédiatriques et adultes sont essentielles.

6.2 Allocations/MDPH

6.2.1 L'enfant, de 0 à 20 ans

Une première étape est de faire la demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste. Un dossier auprès de la MDPH doit également être établi pour statuer sur la structure d'accueil de la personne, sa prise en charge, les aides accordées et les allocations attribuées. Une carte mobilité inclusion (CMI) est demandée avec les mentions « invalidité » et « stationnement pour personnes handicapées ». L'aide d'une assistante sociale peut être utile pour constituer le dossier MDPH afin d'orienter au mieux les demandes.

Différentes allocations peuvent être demandées :

- **Allocation pour Éducation d'un Enfant Handicapé (AEEH)**, avec possibilité de compléments (pour réduction du temps de travail des parents, pour embauche d'une tierce-personne rémunérée pendant le temps de travail des parents, etc)
- **Prestation de Compensation du Handicap (PCH)**, si l'enfant ouvre droit au complément d'AEEH et si certaines dépenses liées au handicap ont un reste à charge important, et/ou s'il y a des dépenses de garde d'enfant à domicile.

6.2.2 L'adulte à partir de 20 ans

Le dossier MDPH doit tenir compte de la transition enfant-adulte et des modifications qui seront apportées en termes de structures d'accueil, de prises en charge, d'aménagements, etc.

Les allocations pouvant être demandées sont :

- **Allocation pour Adulte Handicapé (AAH)**
Le taux d'incapacité habituellement de 80% chez la personne avec un PTHS lui permet de recevoir l'AAH si elle vit hors d'un établissement d'hébergement. Lors d'un accueil à temps complet en maison d'accueil spécialisée, seule une partie de l'AAH est versée. En cas d'hébergement en foyer de vie, médicalisé ou non, l'AAH est versée à la personne qui doit en reverser une part à l'établissement.

- **Prestation de Compensation du Handicap (PCH) pour l'adulte**
Comme pour l'enfant il peut être demandé une allocation supplémentaire en cas de frais importants (aides humaines, aides techniques, adaptation du logement, aides animalières, aides spécifiques exceptionnelles).

6.3 Mesures de protection

A partir de 18 ans, la mise en place d'une mesure de protection juridique (habilitation familiale, curatelle simple ou renforcée, ou tutelle) est requise. La mesure de protection est donnée soit aux parents ou à un membre de la famille, soit à une association spécifique et exercée par des mandataires professionnels. Le tuteur ou curateur doit à la fois respecter l'autonomie de la personne protégée et sa volonté, tout en prenant des décisions à sa place sans risquer de l'infantiliser plus que nécessaire.

La protection concerne la gestion des biens, et également la personne, en particulier la prise de décisions médicales. Mais l'adhésion de la personne à toute décision médicale doit toujours être recherchée, et une information adaptée doit toujours lui être fournie.

6.4 Places des associations et autres acteurs

Les associations de personnes handicapées ou de familles sont des partenaires incontournables des centres de référence ou de compétence et des établissements sanitaires ou médico-sociaux. Elles jouent un rôle essentiel dans l'accompagnement des familles par les informations, les aides et le soutien qu'elles apportent. Les coordonnées des associations sont données systématiquement aux familles mais la décision d'entrer en relation avec une association reste le choix de la famille ou du patient. Elles sont une source d'informations non négligeable : les patients et leur entourage se sentent moins seuls en échangeant avec d'autres personnes se trouvant dans la même situation, les associations leur donnent des conseils pratiques pour les aider dans leur vie quotidienne.

Les associations sont souvent un lieu de rencontre entre professionnels et parents, et elles réalisent des études qui font l'objet de publications diverses, sur les sujets de santé, ou sur des thèmes ayant trait à la pratique quotidienne des parents à domicile ou avec les établissements sanitaires ou médico-sociaux.

Il n'y a pas d'association spécifique pour le PTHS en France mais deux groupes Facebook existent, rassemblant des parents :

- « Pitt Hopkins FR » : <https://www.facebook.com/groups/pitthopkins.france/>, accessible aux seules familles
- « Pitt Hopkins FR : Thérapies, éducation et apprentissages » : <https://www.facebook.com/groups/1672084696403964/>, accessibles aux familles et aux professionnels concernés par le suivi de patients avec un PTHS

Il y a par ailleurs des associations internationales, dans plusieurs pays. L'association anglaise a créé une application « Pitt Hopkins Syndrome » disponible en téléchargement gratuit sur Android. Elle contient des ressources et informations sur la maladie, des témoignages, etc. Elle est principalement en anglais mais contient également des ressources et témoignages en français.

Il existe également une fondation américaine pour le PTHS : <https://pitthopkins.org/>

6.5 Les filières, réseaux de santé centres de référence et autres organismes

Divers réseaux de santé peuvent également apporter une aide aux familles dans l'élaboration du parcours de soins et de vie pour les individus ayant une déficience intellectuelle.

- Site de la Fédération des centres de référence « anomalies du développement et syndromes malformatifs » : <http://www.feclad.org>
- Site de la Filière de santé AnDDI-Rares : <http://www.anddi-rares.org>
- Site de la Filière de santé DéfiScience : <http://www.defiscience.org/>
- Fédération française d'associations de représentation et de défense des intérêts des personnes handicapées mentales et de leurs familles UNAPEI : <http://www.unapei.org/>
- Fondation maladies rares : 96, rue Didot 75014 Paris, Tél. : 01.58.14.22.81, Site internet : <http://www.fondation-maladiesrares.org>
- Alliance Maladies Rares : 96, rue Didot 75014, Tel : 01.56.53.53.40, site internet : <https://www.alliance-maladies-rares.org>

ANNEXE 1. LISTE DES PARTICIPANTS

Ce travail a été coordonné par le Dr Sandra WHALEN, responsable du Centre de Référence Maladies Rares constitutif Anomalies du Développement et Syndrome Malformatifs, et le Dr Delphine HERON, coordonnateur du Centre de Référence Maladies Rares Déficiences Intellectuelles de Causes Rares.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

- Dr Sandra Whalen, UF de Génétique clinique, AP-HP Sorbonne Université, 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, Gastro-entérologie, 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

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

ANNEXE 2. COORDONNEES DES CENTRES DE REFERENCE MALADIES RARES

Centre 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 : 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

ANNEXE 3. FILIERES 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 TETECOUC
« Maladies rares de la tête, du cou et des dents » Site de la filière : <https://www.tete-cou.fr/>

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 Tschakowsky, 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, Gioacchino 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, Andreo 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 Winkel, 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. Zeesman, 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>.