

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

SYNDROME DYRK1A

Texte du PNDS

Septembre 2021

Centres de référence Anomalies du développement et syndromes malformatifs des interrégions Sud, Ouest et Est

Filière AnDDI-Rares

Coordonnatrices : Dr Marjolaine WILLEMS – CHU Montpellier
Dr Marie VINCENT – CHU Nantes
Dr Amélie PITON – CHU Strasbourg

Sommaire

Liste des abréviations	4
Préambule	5
Synthèse à destination du médecin traitant	6
1. Introduction	9
1.1 Le gène <i>DYRK1A</i>	9
1.2 Les mutations affectant le gène <i>DYRK1A</i>	10
1.3 Génétique et hérédité.....	10
2. Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins	11
3. Diagnostic et évaluation initiale	12
3.1 Objectifs.....	12
3.2 Professionnels impliqués	12
3.3 Circonstances de découverte.....	12
3.4 Suspicion du diagnostic	13
3.5 Confirmation du diagnostic.....	15
3.6 Diagnostics différentiels	17
3.7 Évaluation de la sévérité et recherche de comorbidités	17
3.8 Annonce du diagnostic et information du patient.....	20
3.9 Conseil génétique	21
4. Prise en charge et suivi	22
4.1 Objectifs.....	22
4.2 Professionnels impliqués dans le suivi	22
4.3 Prise en charge thérapeutique.....	23
4.4 Surveillance.....	27
4.5 Rythme et contenu des consultations de suivi	28
4.6 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie.....	30
4.7 Diagnostic prénatal	30
4.8 Associations de patients	31
Annexes.....	32
Annexe 1. Score clinique.....	32
Annexe 2. Courbes de croissance	33
Annexe 3. Liste des participants	41

Annexe 4. Coordonnées des centres de référence et de compétence.....	43
Annexe 5. Filières de santé maladies rares	47
Annexe 6. Gestion des intérêts déclarés	48
Références bibliographiques.....	49

Liste des abréviations

ACPA	analyse chromosomique par puce à ADN
ADN	acide désoxyribonucléique
ALD	affection de longue durée
CAMSP	centre d'action médico-social précoce
CIA	communication inter-auriculaire
CIV	communication inter-ventriculaire
CPAM	caisse primaire d'assurance maladie
DI	déficiência intellectuelle
DSCR	région critique du syndrome de Down
DYRK1A	dual specificity tyrosine phosphorylation regulated kinase
EEG	électroencéphalogramme
ETP	éducation thérapeutique du patient
GH	growth hormone
HAS	haute autorité de santé
IMC	index de masse corporelle
IME	institut médico-éducatif
LOF	variant tronquant conduisant à une perte de fonction du gène (loss-of-function)
MRD7	mental retardation autosomal dominant 7
OCT	tomographie de cohérence optique
ORL	oto-rhino-laryngologie
PC	périmètre crânien
PEV	potentiels évoqués visuels
PMI	protection maternelle infantile
PNDS	protocole national de diagnostic et de soins
RCIU	retard de croissance intra-utérin
SA	semaines d'aménorrhée
SESSAD	service d'éducation spéciale et de soins à domicile
TSA	trouble du spectre autistique
RGO	reflux gastro-oesophagien
ES	exome sequencing
GS	genome sequencing

Préambule

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

Un document complémentaire comportant en particulier les sources bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet de la filière AnDDI-Rares : <http://anddi-rares.org/>;

Synthèse à destination du médecin traitant

Caractéristiques de la maladie

Le syndrome DYRK1A, appelé aussi MRD7 (mental retardation autosomal dominant 7), peut toucher aussi bien les filles que les garçons, et concernerait 0,1 à 0,5% des individus présentant une déficience intellectuelle. Il se caractérise par un retard psychomoteur global, une déficience intellectuelle, qui peut être modérée à sévère, associée à une microcéphalie pré ou post-natale, un retard de langage sévère et des troubles du spectre autistique. Les individus atteints présentent le plus souvent un phénotype évocateur associant des traits morphologiques particuliers, des difficultés alimentaires dans la petite enfance, une épilepsie, une hypertonie, une démarche ataxique ou spastique, et des troubles du sommeil. L'épilepsie touche environ la moitié des individus. Elle débute par des crises fébriles chez la majorité des patients, et peut être polymorphe, associant crises atoniques, absences, ou crises myocloniques généralisées. Sur le plan orthopédique, environ la moitié des individus développent une scoliose, une cyphose et/ou un pectus excavatum. Une insuffisance staturale est observée chez un tiers des patients. Il a été rapporté également des troubles endocriniens, cardiaques, dentaires ou ophtalmologiques.

Diagnostic

Le syndrome DYRK1A est lié à la survenue d'une variation pathogène ponctuelle (changement d'une ou de quelques bases de l'ADN) affectant la séquence du gène *DYRK1A*, ou d'une délétion de ce gène (seul ou associé à d'autres gènes voisins), survenant sur l'un des deux chromosomes 21 (variation à l'état hétérozygote). Ces variations génétiques ont pour conséquence l'absence ou la dysfonction des protéines DYRK1A exprimées à partir de ce chromosome, l'expression de la protéine à partir de l'autre chromosome n'étant pas suffisante pour compenser cette perte d'activité (haploinsuffisance). Lorsque le syndrome est suspecté cliniquement, une analyse spécifique de ce gène peut être demandée. Le diagnostic est souvent posé grâce à des analyses non ciblées comme une analyse chromosomique par puce à ADN pour les délétions, ou le séquençage haut-débit de panels de gènes, de l'exome ou du génome pour les variations ponctuelles.

Prise en charge

Il n'existe pas de traitement curatif spécifique pour le syndrome DYRK1A. Toutefois, la prise en charge médicale et paramédicale multidisciplinaire est primordiale. Elle s'adapte à chaque patient. Les rééducations associent en général orthophonie, soutien psychologique, kinésithérapie et/ou psychomotricité.

Une prise en charge médicale multidisciplinaire est nécessaire à tous les âges de la vie avec recours à différents spécialistes tels que généticien, pédiatre, neurologue, orthopédiste, médecin de rééducation fonctionnelle, gastro-entérologue, ophtalmologiste, endocrinologue, cardiologue, ORL, et néphrologue selon les besoins.

La surveillance est principalement axée sur le développement neurologique, les troubles du comportement, les troubles du sommeil, la survenue de crises d'épilepsie, d'une scoliose, le statut nutritionnel, l'hygiène dentaire, et la vision. Les paragraphes 4.3, 4.4 et 4.5 décrivent plus précisément le suivi à mettre en place.

Conseil génétique

La transmission du syndrome DYRK1A est autosomique dominante. Jusqu'à présent, les individus concernés sont des cas sporadiques, sans autre individu atteint dans la famille. La mutation survient *de novo*, c'est à dire que les parents ne sont pas porteurs. Ainsi, le risque pour des parents de donner naissance à un second enfant atteint du syndrome DYRK1A est faible, confiné au risque théorique de mosaïque germinale (inférieur à 1%). Il peut néanmoins être proposé au couple à titre systématique la réalisation d'un diagnostic prénatal pour écarter ce risque de récurrence.

Rôles du médecin généraliste

- Orienter le patient vers un service de génétique clinique pour confirmer le diagnostic.
- Veiller à ce que le suivi du patient soit réalisé par une équipe multidisciplinaire connaissant les spécificités du syndrome DYRK1A selon les recommandations du PNDS.
- Assurer la surveillance des complications de la maladie en coordination avec les équipes référentes : croissance, état nutritionnel, développement psychomoteur.
- Assurer le suivi habituellement recommandé chez tous les patients (enfants ou adultes): croissance staturo-pondérale, vérification et mise à jour des vaccinations, dépistages systématiques, prise en charge des maladies infectieuses.

- Soutien à la famille au moment de l'annonce diagnostique et dans leurs démarches administratives.

Informations utiles

- 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>
- Association internationale du syndrome DYRK1A : <http://www.dyrk1a.org/> facebook : Dyrk1a Awareness & Information : <https://www.facebook.com/groups/dyrk1a>
- Fédération d'associations française 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>

1. Introduction

1.1 Le gène *DYRK1A*

Le gène *DYRK1A*, homologue du gène minibrain, identifié chez la drosophile, modèle animal où sa fonction essentielle dans la neurogénèse a été primitivement établie, code une kinase de la famille des protéines DYRK (dual specificity tyrosine phosphorylation regulated kinase). Du fait de sa localisation sur le chromosome 21, et notamment dans la région critique du syndrome de Down (DSCR), il a été rapidement suspecté que l'excès de dosage génique de *DYRK1A* contribuait de façon importante aux manifestations cognitives présentées par les patients porteurs d'une trisomie 21.

L'effet du dosage génique a été dès lors largement étudié, avec la mise en évidence d'une diminution du volume cérébral, d'un retard de croissance, d'altérations des fonctions cognitives et motrices chez le modèle murin *Dyrk1a +/-* qui présente une haploinsuffisance du gène.

En 2008, deux patients présentant une microcéphalie, un retard de croissance intra-utérin, un retard de développement et une épilepsie, sont identifiés comme étant porteurs de translocations chromosomiques *de novo* interrompant le gène *DYRK1A*. Trois ans plus tard, une délétion intragénique de plusieurs exons du gène est identifiée chez un patient avec un phénotype comparable, puis, en 2012, est identifiée la première variation ponctuelle, consistant en une délétion de deux acides aminés survenant *de novo* et conduisant à une protéine tronquée de façon prématurée. Depuis lors, de nombreuses variations ponctuelles et délétions du gène *DYRK1A* ont été rapportées et *DYRK1A* apparaît même comme l'un des gènes les plus fréquemment mutés au sein des cohortes de patients présentant une déficience intellectuelle et/ou des troubles du spectre autistique (0,1 à 0,5% des patients).

Le spectre phénotypique est maintenant bien connu grâce à la publication de cohortes ou de patients isolés. Plus de 30 patients avec une variation clairement pathogène dans *DYRK1A* ont maintenant été identifiés en France. La pathologie implique une déficience intellectuelle, une microcéphalie évolutive, des particularités morphologiques chez tous les patients, avec une atteinte sévère du versant expressif du langage. Sont très fréquemment associés des difficultés alimentaires de la petite enfance, des convulsions, le plus souvent initialement fébriles, des troubles du comportement et du sommeil, des troubles du spectre autistique, des anomalies squelettiques touchant notamment les pieds et le rachis (scoliose), des anomalies ophtalmologiques, dentaires, et une petite taille. Des malformations cardiaques, rénales, génitales, et une surdité sont également décrites.

1.2 Les mutations affectant le gène *DYRK1A*

Les anomalies génétiques rapportées incluent des variations ponctuelles de *DYRK1A* (substitutions ou petites insertions/délétions nucléotidiques), des délétions intragéniques, des délétions comprenant *DYRK1A* plus ou moins d'autres gènes adjacents, ou plus rarement des translocations chromosomiques interrompant le gène. Parmi les variations ponctuelles, la grande majorité sont des variations qui conduisent à une protéine tronquée prématurément (variations non-sens, variations conduisant à un décalage du cadre de lecture, variations affectant un site d'épissage), mais de nombreuses variations faux-sens affectant la stabilité de la protéine et/ou son activité kinase ont également été rapportées ces dernières années.

1.3 Génétique et hérédité

Le mode de transmission est autosomique dominant, l'anomalie moléculaire survient *de novo*, donc le risque de récurrence est faible pour le couple parental, confiné au risque théorique de mosaïque germinale (<1%). Le sex ratio est de 1. Le risque pour les apparentés (fratrie du cas index, fratrie du couple parental, apparentés plus éloignés) de donner naissance à un enfant atteint est le même que celui de la population générale.

2. Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est de décrire la prise en charge diagnostique et thérapeutique et le parcours de soins d'un patient atteint d'un syndrome DYRK1A.

Ce travail répond notamment aux questions suivantes :

- Quels sont les signes permettant d'évoquer le diagnostic de syndrome DYRK1A ?
- Quels sont les diagnostics différentiels ?
- Comment confirmer le diagnostic ?
- Quelles sont les complications associées, comment les identifier et les prendre en charge ?
- Quelles sont les modalités d'information sur la pathologie et sa prise en charge ?

Le PNDS a pour but d'harmoniser la prise en charge et le suivi afin d'améliorer la qualité de vie des patients et de leur entourage. Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la caisse primaire d'assurance maladie, CPAM), 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.

Ce 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. Ce protocole décrit la prise en charge de référence d'un patient atteint de syndrome DYRK1A. Il sera mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

3. Diagnostic et évaluation initiale

3.1 Objectifs

- Évoquer le diagnostic du syndrome DYRK1A
- Confirmer le diagnostic
- Identifier les manifestations et malformations associées
- Informer sur la pathologie et sa prise en charge
- Permettre aux parents un contact avec les associations de patients
- Prodiquer un conseil génétique fiable

3.2 Professionnels impliqués

En anténatal, le gynécologue, l'échographiste, le généticien et le foetopathologiste en lien avec un Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal peuvent être impliqués.

Au cours de l'enfance, c'est le généticien clinicien ou le neuropédiatre qui va le plus souvent évoquer et confirmer le diagnostic.

L'évaluation initiale et la prise en charge globale du patient reposent sur une coopération pluridisciplinaire, coordonnée par le généticien, le pédiatre, ou le médecin généraliste selon l'âge, et font intervenir, selon les manifestations associées, des médecins spécialistes d'enfants et d'adultes de plusieurs disciplines: biologiste moléculaire, néonatalogiste, neurologue, psychiatre, chirurgien orthopédiste, médecin de rééducation fonctionnelle, chirurgien-dentiste, stomatologue, endocrinologue, néphrologue, urologue, gastro-entérologue, neurologue, obstétricien, cardiologue, radiologue, ophtalmologue, et oto-rhino-laryngologiste.

3.3 Circonstances de découverte

Selon l'apparition des signes caractéristiques, le diagnostic peut être évoqué plus ou moins précocement.

En période anténatale :

Certaines anomalies dépistables lors des échographies anténatales, notamment une microcéphalie, des malformations cérébrales, des malformations de l'appareil urinaire, ou un retard de croissance intra-utérin (RCIU), peuvent conduire à des analyses génétiques

(analyse chromosomique, panel de gènes ciblés ou exome désormais réalisables dans certains centres en période anténatale) afin d'établir un diagnostic moléculaire. Évoquer spécifiquement un syndrome DYRK1A sur signes d'appel échographiques est difficilement envisageable.

Dans l'enfance :

Dans l'immense majorité des cas, les patients sont adressés dans la petite enfance en consultation de génétique ou de neuropédiatrie pour établir un diagnostic en raison d'un retard global de développement psychomoteur associé à des particularités morphologiques, une microcéphalie et des difficultés alimentaires.

A l'âge adulte :

Dans de rares cas, des patients adultes présentant une déficience intellectuelle syndromique, ou dite isolée, dont le diagnostic étiologique ne pouvait être établi auparavant, sont adressés au généticien par le médecin traitant, un psychiatre ou un neurologue.

3.4 Suspicion du diagnostic

Le syndrome DYRK1A peut être suspecté devant :

- une déficience intellectuelle, de sévérité le plus souvent modérée à sévère, plus rarement légère ;
- une microcéphalie, présente chez tous les individus, inconstante à la naissance, se majorant de façon progressive en période post-natale ;
- un retard de croissance, retrouvé chez environ 1/3 des individus ;
- des traits morphologiques associant des oreilles proéminentes et mal ourlées, une énoptalmie (yeux enfoncés), des fentes palpébrales orientées légèrement vers le haut en dehors, un petit nez avec une pointe large, une rétrognathie, une peau fine, des cheveux fins et implantés de façon erratique. A l'âge adulte, l'arête nasale devient longue et saillante et les narines hypoplasiques, donnant au nez un aspect proéminent.
- des difficultés alimentaires néonatales, présentes chez plus de 80% des patients, qui peuvent persister plusieurs années, associant des difficultés de succion-déglutition, un petit appétit responsable d'une hypotrophie, une sélectivité alimentaire avec refus de certaines textures, un reflux-gastro-oesophagien, une constipation. Ces difficultés conduisent parfois à la pose d'une gastrostomie.

- des crises convulsives sont rapportées chez plus de 50 % des patients, la plupart débutent dans un contexte fébrile ;
- une hypertonie des membres, associée à une hypotonie axiale ;
- un retard à la marche (âge moyen de l'acquisition de la marche : 25.5 mois) et une démarche ataxique ;
- un trouble du spectre autistique (TSA), présent chez 30 à 40 % des patients ;
- des anomalies squelettiques : notamment scoliose, et anomalies des pieds incluant syndactylie des orteils 2,3,4 ; hallux valgus ; 5^{ème} orteil court ;
- des malformations cardiaques, chez environ 15% des patients, pouvant inclure persistance du canal artériel, CIA, CIV, sténose ou fuite valvulaire aortique, sténose de la branche artérielle pulmonaire ;
- des anomalies de l'appareil génital, dont il est difficile d'évaluer la prévalence exacte, comme une cryptorchidie, un micropénis, un hypospadias, un scrotum en châte.
- des anomalies de l'appareil urinaire comme une agénésie rénale ou une uropathie refluyente, pouvant occasionner des infections à répétition.

Un score clinique a été établi (**Annexe 1**).

Un score supérieur à 13 fait suspecter très fortement le diagnostic même s'il ne permet pas de l'affirmer.

3.5 Confirmation du diagnostic

Le diagnostic du syndrome DYRK1A est établi chez un propositus suite à l'identification d'un variant pathogène hétérozygote dans le gène *DYRK1A*. L'analyse est habituellement réalisée sur un prélèvement sanguin effectué sur tube EDTA, mais une analyse à partir d'autres tissus est également possible (biopsie de trophoblaste, liquide amniotique, prélèvement buccal, biopsie cutanée).

Les différentes techniques permettant cette identification sont :

- **Une analyse chromosomique par puce à ADN (ACPA)**, qui permet d'identifier une délétion de petite taille emportant tout ou une partie du gène *DYRK1A*, ou une délétion de plus grande taille emportant également d'autres gènes. Ce mécanisme moléculaire n'est pas le plus fréquent (environ 15% des patients) mais cet examen est en général réalisé en première intention chez des patients présentant un trouble neurodéveloppemental syndromique.
- **Un caryotype standard**, réalisé plus exceptionnellement, qui peut permettre d'identifier une translocation chromosomique apparemment équilibrée impliquant *DYRK1A*. Historiquement, les premiers patients décrits présentaient une translocation interrompant le gène mais cet examen n'est plus réalisé en première intention. Il pourra être discuté en cas d'absence d'anomalie par séquençage ciblé et ACPA chez un patient présentant un phénotype très évocateur.
- **Un séquençage par méthode Sanger** des 12 exons du gène *DYRK1A*, lorsque la présomption clinique est forte. Du fait de l'évolution actuelle des techniques d'analyse moléculaire, cette méthode, ciblée, est devenue exceptionnelle.
- **Un séquençage haut-débit:**
 - 1) de petits ou grands panels de gènes responsables de déficience intellectuelle, incluant *DYRK1A*, ou
 - 2) de l'exome clinique (gènes connus en pathologie humaine), ou
 - 3) de l'exome (ES, exome sequencing) ou
 - 4) du génome (GS, genome sequencing).

Ces approches de séquençage haut-débit permettent l'analyse d'un plus ou moins grand nombre d'autres gènes impliqués dans la déficience intellectuelle, notamment ceux responsables des diagnostics différentiels (voir partie 3.6). Cette stratégie est celle privilégiée à l'heure actuelle, même lors de présomption clinique forte, si les délais d'attente sont raisonnables. L'utilisation de l'une ou l'autre de ces techniques dépend des stratégies et des moyens de chaque centre mais il est à noter que *DYRK1A* est présent non seulement dans tous les grands panels de gènes développés pour la déficience intellectuelle, mais

également dans les plus petits panels, qui regroupent les gènes les plus fréquemment mutés. *DYRK1A* est donc analysé par les laboratoires de génétique moléculaire réalisant le diagnostic de la déficience intellectuelle sans orientation clinique. L'ensemble des exons de *DYRK1A* ne présente pas de difficultés particulières de capture ou de séquençage ; le gène est donc bien couvert par les différentes techniques.

Plusieurs types de variations identifiées dans le gène *DYRK1A* peuvent soulever des interrogations quant à leur implication dans le syndrome. Tout d'abord, et ce de façon non spécifique à *DYRK1A*, l'interprétation des conséquences fonctionnelles d'un changement d'un seul acide aminé (variation faux-sens) reste problématique. Les outils de prédiction *in silico*, basés entre autres sur la localisation du variant au sein d'un domaine protéique, ou sur la conservation de l'acide aminé dans les différentes séquences orthologues, peuvent aider à l'interprétation mais sont à utiliser avec précaution. Pour *DYRK1A* en particulier, dont la séquence protéique est très fortement conservée à travers tous les vertébrés, ces outils prédisent un effet pathogène pour la plupart des variants, même ceux retrouvés chez des individus sains dans la population générale. Ils peuvent donc conduire à une interprétation erronée des résultats. Grâce à des études fonctionnelles, il a récemment été montré que des variants faux-sens prédits pathogènes, dont certains sont localisés au cœur du domaine kinase et sont survenus *de novo* chez un individu avec déficience intellectuelle, n'ont pas nécessairement d'effet sur la fonction de la protéine DYRK1A et doivent être considérés comme non responsables des manifestations cliniques des individus chez qui ils ont été identifiés. De plus, il a été montré que des variants tronquants survenant dans le dernier exon du gène et conduisant à une protéine possédant l'intégralité de son domaine kinase ne conduisent pas nécessairement à une perte de l'activité de la protéine. Des tests fonctionnels analysant l'activité kinase (autophosphorylation ou phosphorylation d'une protéine cible) doivent être envisagés pour conclure en cas de variants faux-sens situés en dehors du domaine kinase, de variants situés dans le domaine kinase chez un individu avec score clinique peu élevé ou de variants tronquant la protéine de façon distale. Une signature de méthylation spécifique associée à une dysfonction de DYRK1A a été mise en évidence et peut également permettre d'interpréter les variants de signification inconnue identifiés dans ce gène. Enfin, plusieurs variants tronquants survenant dans une région qui n'est codante que dans certaines isoformes du gène (acides aminés 70 à 78 dans l'isoforme NM_001396.4 par exemple) ont été rapportés chez des individus sans déficience intellectuelle et ne doivent donc pas être considérés comme pathogènes. Le laboratoire de référence du gène peut être contacté en cas de doute sur la pathogénicité d'un variant (Annexe 4).

3.6 Diagnostics différentiels

Du fait de l'absence de spécificité des symptômes majeurs, et de la variabilité d'expression des particularités morphologiques, d'autres diagnostics différentiels peuvent être évoqués, incluant notamment :

- Anomalies chromosomiques n'incluant pas le gène *DYRK1A* mais présentant des similarités phénotypiques, comme la microdélétion 1p36.
- Syndrome de Cockayne du fait du relatif retard de croissance, de la microcéphalie évolutive, de l'ophtalmie.
- Syndrome d'Angelman, du fait de l'association d'une microcéphalie évolutive, d'une ataxie, de convulsions et d'un retard de langage sévère.
- Microcéphalies autosomiques récessives.

De nombreuses autres causes de déficience intellectuelle syndromique peuvent présenter des points communs phénotypiques.

L'utilisation, d'une part, du score clinique, et d'autre part, d'outils de séquençage nouvelle génération (approche panel, exome ou génome), permet désormais de pallier les difficultés diagnostiques antérieurement rencontrées.

3.7 Évaluation de la sévérité et recherche de comorbidités

Un bilan initial est proposé pour rechercher les atteintes spécifiques liées au syndrome et les éventuelles comorbidités associées afin de guider la prise en charge. Le bilan ci-dessous est donné à titre indicatif et peut être variable en fonction des examens et du suivi antérieurement réalisés, et de l'âge au diagnostic.

Ce bilan comprend :

1) Une consultation de génétique :

a) Interrogatoire sur

- Les antécédents familiaux, la notion de fausses-couches à répétition
- Les antécédents personnels, incluant :
 - Les données anténatales (biométrie, quantité de liquide amniotique, examens invasifs pour analyses moléculaires cytogénétiques et/ou géniques proposées et réalisées) ;
 - Les données néonatales (biométries, Apgar, difficultés alimentaires, tonus) ;

- L'évaluation des étapes du développement psychomoteur (âge de tenue de tête, tenue assise, marche autonome, acquisition de la propreté, notion de régression), de l'autonomie dans la vie quotidienne, du développement du langage incluant vocalises, bisyllabes, mots, association de mots, ainsi que la communication non verbale ;
- L'évaluation psychométrique (test neuropsychologique), des acquisitions académiques, et du parcours scolaire et éducatif;
- La présence de troubles du comportement type troubles du spectre autistique ;
- Les épisodes de convulsions, et prise de traitement antiépileptique ;
- L'évaluation de l'alimentation (difficultés de succion-déglutition, reflux gastro-oesophagien, acceptation des morceaux et des différentes textures, difficultés de mastication, sélectivité, interrogatoire nutritionnel) ;
- L'évaluation du sommeil (qualité, quantité) et prise de traitement ;
- L'évaluation de l'audition ;
- Les troubles bucco-dentaires (pousse, qualité de l'émail, bruxisme, possibilité de brossage, prise en charge orthodontique) ;
- Les malformations précédemment identifiées : cardiaques, uro-génitales, ophtalmologiques, squelettiques, hernies, fente labiale/palatine et leur prise en charge;

b) Examen clinique

- Examen général, croissance, poids, taille et PC, prise de la tension artérielle ;
- Examen morphologique complet incluant la face, la cavité buccale, les extrémités, les phanères ;
- Examen orthopédique à la recherche notamment d'une scoliose ou d'une malposition des pieds ;
- Examen neurologique : recherche d'hypo et/ou d'hypertonie, évaluation des réflexes ostéo-tendineux, recherche de syndrome pyramidal ou cérébelleux, évaluation de la marche ;
- Examen des organes génitaux externes (hypospadias, scrotum en châte, ectopie testiculaire), et recherche de hernie inguinale ;
- Examen cardiovasculaire : recherche de souffle cardiaque

2) Un examen ophtalmologique complet avec lampe à fente et fond d'œil, évaluation de l'acuité visuelle, éventuellement OCT (tomographie de cohérence optique).

Les anomalies observées à l'examen ophtalmologique peuvent inclure :

- fréquemment : une enophtalmie, un strabisme (parfois lié à une paralysie du VI), des troubles de la réfraction (hypermétropie, myopie, astigmatisme), une hypopigmentation

rétinienne, une pâleur papillaire au fond d'œil, une hypoplasie du nerf optique, une microphthalmie.

- plus rarement : un blépharophimosis, un ptosis, des sclérotiques bleutées, une cataracte, un colobome.

Les potentiels évoqués visuels (PEV) sont rarement perturbés (délai, asymétrie, signe de dysfonction au niveau du chiasma optique).

L'électrorétinogramme peut, rarement, être perturbé (absence ou diminution de réponse compatible avec une atteinte rétinienne) mais la signification et l'impact clinique de ces anomalies sont inconnus.

Un bilan orthoptique est également recommandé.

3) Un examen ORL pour évaluation de la déglutition, de la respiration, couplée à une évaluation de l'audition par audiométrie comportementale +/- tests auditifs objectifs (Potentiels Evoqués Auditifs PEA - Auditory Steady-State Response ASSR).

4) Une échographie rénale et des voies urinaires, pouvant révéler une ectopie ou une agénésie rénale, une dilatation pyélique et/ou urétérale ;

5) Une échographie abdomino-pelvienne en cas d'ectopie testiculaire ;

6) Une échographie cardiaque, pouvant révéler une persistance du canal artériel, une CIA, une CIV, une sténose ou une insuffisance valvulaire ;

7) Un électro-encéphalogramme, si doute sur des manifestations épileptiques a minima à type de sursauts, rupture de contact, chutes inhabituelles,...

8) Une imagerie cérébrale non systématique, mais souvent déjà réalisée au moment du diagnostic, devant la microcéphalie évolutive, pouvant révéler dans 80 % des cas des anomalies non spécifiques, incluant dilatation ventriculaire, atrophie corticale ou sous-corticale, tige pituitaire hypoplasique, anomalie du corps calleux, retard de myélinisation ;

9) Une évaluation neuro-psychologique, pour orienter la prise en charge rééducative et l'orientation scolaire. Une évaluation au sein d'un Centre de Ressource Autisme peut être demandée.

10) Un bilan sanguin, pour dépister certaines comorbidités fréquemment décrites chez les patients porteurs de déficience intellectuelle, notamment s'il n'a pas été réalisé auparavant par un pédiatre en première ligne, et surtout s'il y a un retard de croissance ; incluant NFS, plaquettes, ionogramme sanguin, urée, créatinine, calcémie, phosphorémie, dosage de 25OHD3, IGF-1, et TSH-T4L;

11) Une évaluation par un endocrinologue, à envisager en cas de retard de croissance, à évaluer selon les courbes spécifiques (Annexe 2). Une hypotrophie dans la petite enfance est très fréquente. Les données sont limitées à l'adolescence et à l'âge adulte et seront à compléter grâce au suivi des patients.

12) Des radiographies du squelette non systématiques, orientées par l'examen clinique (recherche de dysplasie de hanche, anomalie des pieds, scoliose,...) ;

13) Un bilan paramédical (kinésithérapie, orthophonie, psychomotricité, ergothérapie) en vue d'une prise en charge en libéral ou au sein d'une structure comme le CAMSP pour les enfants de moins de 6 ans ou le SESSAD.

3.8 Annonce du diagnostic et information du patient

L'annonce doit être effectuée lors d'une consultation dédiée, spécifique, par le médecin qui a évoqué cliniquement le diagnostic, ou le prescripteur de l'analyse moléculaire. Il est souhaitable qu'un(e) psychologue soit disponible, soit par sa présence au cours de la consultation d'annonce, soit par un entretien dédié quelques jours après celle-ci.

Les principales caractéristiques du syndrome, les possibilités de prise en charge et de suivi sont expliquées aux parents de l'enfant atteint durant cette annonce. Il est important d'évoquer le risque de convulsions, notamment fébriles, et d'informer les parents sur la prise en charge à envisager en urgence.

Cette consultation permet également d'expliciter le mode de transmission et le conseil génétique, les possibilités de diagnostic prénatal.

Une demande de prise en charge à 100%, au titre d'une affection longue durée hors liste, et un certificat médical en vue d'une prise en charge par la Maison Départementale des Personnes Handicapées peuvent être rédigés lors de cette consultation, si ceci n'a pas été fait antérieurement.

Cette consultation doit faire l'objet d'un compte-rendu qui sera adressé à l'ensemble des médecins accompagnant le patient, ainsi qu'aux parents. Il devra détailler les points essentiels de la prise en charge afin de guider les différents intervenants qui seront impliqués dans le suivi multidisciplinaire. Elle peut être complétée quelques semaines après par un nouvel entretien afin de rediscuter des points essentiels et de répondre aux questions engendrées par l'annonce diagnostique.

3.9 Conseil génétique

Mis à part la situation exceptionnelle de translocation chromosomique déséquilibrée, il s'agit d'une pathologie autosomique dominante liée, pour l'ensemble des cas rapportés jusqu'à présent, à la présence d'une variation pathogène génique ou chromosomique survenue de novo, impliquant un risque de récurrence pour le couple parental très faible, inférieur à 1%, en lien avec la possibilité théorique d'une mosaïque germinale chez l'un des parents. Il est nécessaire d'effectuer un prélèvement de l'enfant atteint et de ses 2 parents afin de le confirmer.

Dans le cadre du risque théorique de mosaïque germinale, il peut être proposé aux parents qui le souhaitent, lors de toute grossesse, la réalisation d'un diagnostic prénatal afin de s'affranchir de ce risque (voir paragraphe 4.7).

4. Prise en charge et suivi

4.1 Objectifs

- Suivi et prise en charge du retard de développement (moteur, langage);
- Suivi et traitement de l'épilepsie ;
- Suivi et traitement des troubles du sommeil ;
- Suivi psychologique et pédo-psychiatrique de l'enfant (anxiété, TSA) et de sa famille ;
- Suivi et traitement des troubles nutritionnels et digestifs (reflux gastro-œsophagien, constipation);
- Suivi endocrinien et prise en charge d'un retard de croissance statural;
- Surveillance, prévention et traitement des complications orthopédiques ;
- Surveillance, prévention et traitement des complications bucco-dentaires ;
- Suivi et prise en charge ophtalmologique ;
- Suivi et prise en charge ORL ;
- Suivi et prise en charge d'une éventuelle malformation cardiaque, urologique ou génitale.

Les traitements des complications ne diffèrent habituellement pas de ceux des enfants de la population générale.

4.2 Professionnels impliqués dans le suivi

La prise en charge globale repose sur un suivi pluridisciplinaire coordonné par un généticien clinicien ou un neuropédiatre d'un centre de référence ou de compétence de la filière AnDDI-Rares (Anomalies du Développement et Déficiences Intellectuelles de Causes Rares) ou de la filière DefiScience (Maladies Rares du Développement Cérébral et Déficiences Intellectuelles de causes rares).

Le patient sera également suivi de façon régulière, en fonction de son âge, par un pédiatre ou le médecin traitant, informés des possibles complications intercurrentes.

Les médecins spécialistes (neurologue, psychiatre, gastro-entérologue, ORL, orthopédiste, ophtalmologiste, cardiologue, néphrologue, urologue) seront amenés à revoir l'enfant régulièrement, en fonction des données de l'examen initial et du suivi.

Il est souhaitable que l'enfant soit pris en charge par des centres de soins adaptés à ses difficultés globales dans la petite enfance (CAMSP, SESSAD, ...), puis au sein de son établissement scolaire spécialisé (IME le plus souvent). L'intégration dans un programme d'intervention précoce avec anticipation des besoins éducationnels doit être mise en place si nécessaire. Les professionnels des centres de référence et de compétences resteront disponibles comme interlocuteurs privilégiés du personnel de ces centres afin d'optimiser l'accompagnement de l'enfant.

Le médecin de PMI, le médecin scolaire, et l'assistante sociale participent à la résolution d'éventuelles difficultés médico-sociales. Cette dernière intervient notamment pour l'aide aux démarches administratives, le lien avec les instances administratives et le service social du secteur si elle n'en fait pas partie, le suivi de l'intégration scolaire, l'orientation professionnelle et l'information sur la législation par rapport au handicap.

4.3 Prise en charge thérapeutique

Elle inclut le suivi habituel auprès d'un pédiatre ou d'un médecin traitant.

Il n'existe pas de traitement spécifique pour le syndrome DYRK1A. Il n'y a pas à l'heure actuelle de protocole thérapeutique en cours. Il est possible d'actualiser cette information en consultant le site [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (USA) et [EU Clinical Trials Register](https://clinicaltrialsregister.eu) (Europe).

Difficultés alimentaires :

La prise en charge précoce des difficultés alimentaires et/ou troubles de l'oralité nécessite la mise en place dès que possible d'une rééducation pluridisciplinaire (orthophonie, psychomotricité, repas thérapeutiques, suivi diététique).

La mise en place d'une sonde nasogastrique pour nutrition entérale peut être envisagée en cas d'incapacité à maintenir un état trophique suffisant par une alimentation orale exclusive. Les difficultés alimentaires s'améliorent généralement progressivement dans la petite enfance, la mise en place d'une gastrostomie est rarement envisagée. Les décisions ne sont pas spécifiques au syndrome DYRK1A et sont prises selon les protocoles standards. L'éducation thérapeutique des parents doit être réalisée si le retour à domicile s'accompagne d'une nutrition artificielle.

Le reflux gastro-oesophagien sera le plus souvent pris en charge médicalement par traitement symptomatique (règles hygiéno-diététiques, inhibiteurs de la pompe à protons, anti-H2).

Dans de rares cas, une prise en charge chirurgicale peut être discutée.

Orthophonie :

La prise en charge orthophonique est mise en place le plus précocement possible, conjointement avec les parents, avec deux axes de soin :

1/ Accompagner et soutenir les différentes étapes du développement des fonctions alimentaires.

2/ Améliorer la communication, qu'elle soit verbale ou non-verbale. Il est nécessaire de proposer des aides à la communication adaptées aux capacités de l'enfant afin de soutenir les interactions et les compétences communicationnelles et favoriser l'émergence des productions orales. Peuvent être proposées :

- des aides gestuelles (français signé),
- des aides visuelles (images et pictogrammes),
- des aides informatiques (tablette, ordinateur).

Les individus atteints du syndrome DYRK1A ont une capacité de communication verbale très affectée qui ne reflète pas toujours leur capacité de compréhension. Cette différence entre compréhension et capacité à se faire comprendre peut générer des frustrations et des troubles du comportement, d'où l'importance de tous les dispositifs alternatifs au langage oral pouvant améliorer la communication.

Kinésithérapie/ psychomotricité :

La prise en charge précoce en kinésithérapie motrice ou en psychomotricité permet de traiter les anomalies du tonus, et d'aider à l'acquisition de la station assise puis de la marche. Un déambulateur peut parfois être nécessaire chez certains patients avec troubles de la marche sévères.

Ergothérapie :

Les ergothérapeutes peuvent :

- aider à développer la motricité fine,
- aider à fabriquer des appareillages adaptés à chaque individu (sièges coque ou mousse) et à les installer (chaise haute, poussette, vélo, ...);
- donner des conseils sur du matériel adapté (crayons ou cuillères ergonomiques).

Un travail d'intégration neurosensorielle peut également être entrepris, notamment lorsqu'il existe une hypo ou une hypersensibilité. Mieux comprendre et anticiper les réactions sensorielles des patients permet d'éviter certains stimuli et ainsi prévenir certains troubles du comportement.

Sommeil :

Les troubles du sommeil, associant difficultés d'endormissement et réveils fréquents, peuvent faire l'objet d'un traitement médicamenteux par mélatonine.

Épilepsie :

Chez l'enfant, le traitement de l'épilepsie est assuré par un neuropédiatre. Il décide de la mise en place du traitement antiépileptique selon les manifestations cliniques et en évalue les effets. L'épilepsie liée au syndrome DYRK1A est le plus souvent facilement jugulée par le traitement. La sémiologie des crises est variable, le plus souvent généralisée, incluant crises atoniques, absences, crises tonico-cloniques ou myocloniques généralisées. Il n'existe pas de recommandation particulière actuellement concernant le choix du traitement. L'efficacité du valproate de sodium en monothérapie est mentionnée dans plusieurs articles.

Les molécules classiques sont à adapter en fonction du type d'épilepsie et de la tolérance.

Ophthalmologie :

Un suivi annuel est souhaitable si des anomalies sont identifiées lors du bilan initial. Sinon, un examen tous les 2 ou 3 ans est suffisant.

Orthoptie :

Une rééducation orthoptique peut être utile pour gérer les perturbations de posture en lien avec les anomalies visuelles, et permettre une meilleure fixation du regard. La rééducation orthoptique est en général indiquée s'il existe un strabisme.

Endocrinologie :

Des anomalies peuvent être identifiées au bilan initial, ou lors d'un bilan motivé par un ralentissement de la courbe staturale. Un traitement par hormone de croissance peut être mis en place en cas de déficit en GH avéré ou en cas de RCIU non rattrapé. Similairement, une hypothyroïdie doit être complétée par Lévothyroxine. Ces traitements seront surveillés et adaptés selon les protocoles classiques.

Orthopédie/ médecin de rééducation fonctionnelle :

En cas de scoliose ou d'anomalie des pieds, une évaluation et un suivi annuel par un orthopédiste doivent être effectués. Ce dernier évaluera l'indication éventuelle d'orthèses (diurnes et/ou nocturnes), et posera éventuellement une indication chirurgicale. Il guidera la prise en charge kinésithérapique.

Sociabilité :

Une garde en collectivité (crèche, multi-accueil) au cours des premières années de vie peut permettre à l'enfant de s'habituer au contact de ses pairs et d'améliorer ses compétences sociales.

Des séances de groupe avec psychologue ou éducateur peuvent également l'aider à développer des modes de communication pour interagir positivement avec son entourage.

Accompagnement vers l'âge adulte :

Dès l'adolescence, il est important d'anticiper le passage vers l'âge adulte, que ce soit sur le plan médical ou social.

Les démarches de protection juridique possibles (tutelle, curatelle) peuvent être abordées.

Pour les femmes, un accompagnement de la puberté et un suivi gynécologique doit être organisé.

Enfin, il convient de dépister les comorbidités classiques survenant à l'âge adulte (facteurs de risque cardio-vasculaires, oncologiques,...) pour lesquelles les symptômes peuvent être plus difficiles à identifier et interpréter.

Accompagnement familial :

Il est souhaitable de proposer une guidance parentale (par exemple au sein du CAMSP avec un psychologue) afin d'aider la famille à gérer les troubles du comportement et de la communication, ainsi qu'un suivi éducatif.

Un soutien psychologique des parents et de la fratrie peut être proposé.

4.4 Surveillance

Une consultation annuelle par le médecin traitant et/ou le pédiatre est indispensable. Une consultation bisannuelle avec le médecin référent généticien ou neuropédiatre est souhaitable.

Le rythme des consultations spécialisées avec chacun des professionnels impliqués (orthopédiste, dentiste, cardiologue, neurologue, endocrinologue, ORL, néphrologue, urologue, ophtalmologiste, rééducateur fonctionnel) est défini au cas par cas, mais il est nécessaire que le médecin traitant et/ou le médecin référent s'assurent d'un suivi avec réévaluations régulières pour certaines spécialités, notamment ophtalmologique et dentaire, même en absence de nouveaux symptômes.

Les points à surveiller à chaque consultation, tout au long de la vie seront :

- le suivi diététique régulier pour s'assurer d'un bon état nutritionnel ;
- la surveillance de la croissance staturo-pondérale et réévaluation systématique de la nécessité ou non d'investigations endocrinologiques ;
- la détection de phénomènes potentiellement épileptiques que l'enfant soit traité ou non ;
- la détection d'une régression psychomotrice, qui doit faire l'objet d'une consultation neurologique en urgence ;
- le dépistage de la survenue d'une scoliose ou autres déformations orthopédiques ;
- le suivi dentaire régulier ;
- le suivi ophtalmologique régulier ;
- le comportement, les troubles du sommeil.

4.5 Rythme et contenu des consultations de suivi

Suivi médical	Au diagnostic	Suivi <18 ans (à titre indicatif)	Suivi ≥ 18 ans (à titre indicatif)
Consultation dans un centre de référence ou de compétence maladies rares	+	Diagnostic et conseil génétique Suivi général et coordination /2ans	/2ans
Bilan génétique			
· Moléculaire	+	-	-
· Conseil génétique	+	-	+
Médecin généraliste et/ou pédiatre	-	Suivi général de proximité et de coordination 1/an	Suivi général de proximité et de coordination 1/an
Neuropédiatre/ Neurologue	+	Suivi développemental Suivi et traitement de l'épilepsie 1/an	Suivi et traitement de l'épilepsie 1/an
Pédopsychiatre	+	Dépistage et suivi des troubles comportementaux et des manifestations autistiques Selon besoin	Selon besoin
Gastropédiatre	+	Prise en charge et suivi des difficultés alimentaires, évaluation des besoins nutritionnels /6 mois petite enfance	Selon besoin
Cardiopédiatre/ Cardiologue	+	Dépistage cardiopathie congénitale et suivi Selon besoin	Selon besoin
Ophthalmologiste	+	Dépistage et suivi des troubles de la réfraction, du strabisme, des anomalies rétinienne et du nerf optique 1/an	/2-3ans Selon besoin
ORL	+	Dépistage et suivi de la déficience auditive, des infections ORL, d'apnées du sommeil 1-2/an	/5ans
Chirurgien-dentiste/ orthodontiste	+	Dépistage et suivi des soins bucco-dentaires 1/an	1/an
Orthopédiste	+	Prise en charge orthopédique ou chirurgicale de la scoliose, de la cyphose, du pectus excavatum, de la polydactylie, des troubles de la statique des pieds Selon besoin	Selon besoin
Médecin de rééducation fonctionnelle	-	Suivi des problèmes moteurs, des troubles de la statique des pieds Selon besoin	Selon besoin
Endocrinopédiatre	Non systématique	Suivi et prise en charge d'un déficit en GH, d'une hypothyroïdie, d'une puberté précoce Selon besoin	Selon besoin
Néphropédiatre/ Néphrologue	Non systématique	Suivi en cas d'anomalie rénale (rein unique, anomalie de la fonction rénale) Selon besoin	Selon besoin

PNDS « Syndrome DYRK1A »

Urologue pédiatre	Non systématique	Prise en charge d'une cryptorchidie, d'un reflux vésico-urétéral Selon besoin	Selon besoin
Dermatologue	Non systématique	Suivi et traitement de l'eczéma Selon besoin	Selon besoin
Suivi non médical	Au diagnostic	Suivi <18 ans (à titre indicatif)	Suivi ≥ 18 ans (à titre indicatif)
Orthophoniste	+	Prise en charge des troubles de l'oralité alimentaire et de la communication verbale et non verbale 1/semaine	1/semaine Selon besoin
Masseur-kinésithérapeute/ psychomotricien	+	Prise en charge paramédicale des troubles moteurs 1/semaine	Selon besoin
Psychologue	+	Prise en charge psychologique du patient et soutien familial Selon besoin	Selon besoin
Neuropsychologue	-	Evaluation cognitive ou comportementale Selon besoin	Si non fait dans petite enfance
Ergothérapeute	+	Adaptation du lieu de vie, appareillage, travail d'intégration neurosensorielle Selon besoin	Selon besoin
Orthoptiste	-	Rééducation des troubles de la coordination visuelle Selon besoin	Selon besoin
Éducateur spécialisé	-	Guidance dans l'éducation, vers l'autonomie Selon besoin	+
Assistante sociale	+	Conseils et prise en charge des parents dans leurs démarches administratives auprès de la MDPH et des structures de soins Selon besoin	+

4.6 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie

L'éducation thérapeutique constitue une dimension de l'activité de soins. Elle doit veiller à la bonne compréhension et à l'implication du patient 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 ». Elle peut être envisagée au moyen de médiations individuelles, familiales, ou collectives. Idéalement, il est souhaitable que ces différents aspects soient abordés de manière coordonnée.

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

- Les difficultés comportementales et relationnelles inhérentes au syndrome peuvent faire l'objet de rééducations spécifiques, d'aide éducative et de groupe de parole parentaux.
- En cas de nutrition entérale par sonde nasogastrique à domicile ou par gastrostomie : éducation à la mise en place de la sonde, à la manipulation des appareils de perfusion, aux précautions contre les risques infectieux et aux gestes en cas d'arrachement du bouton de gastrostomie.
- En cas de traitement par l'hormone de croissance : éducation à l'utilisation du stylo injecteur pour les injections sous cutanées quotidiennes.
- En cas d'épilepsie : éducation à la mise en sécurité du patient et à l'administration de traitement d'urgence en cas de crise prolongée ou répétée, connaître les gestes à éviter.
- Éducation aux soins corporels habituels et à l'hygiène bucco-dentaire.

4.7 Diagnostic prénatal

Le risque de récurrence pour un couple ayant déjà eu un enfant atteint du syndrome DYRK1A est faible, correspondant au risque théorique de mosaïque germinale, évalué à moins de 1%.

Si le diagnostic moléculaire a pu être établi (identification d'une variation pathogène dans le gène *DYRK1A*), un diagnostic prénatal peut être proposé aux parents lors de toute grossesse spontanée. Un prélèvement invasif par biopsie de trophoblaste à partir de 12 SA (semaines d'aménorrhée) ou amniocentèse à partir de 15 SA peut être réalisé par une équipe pluridisciplinaire habituée au diagnostic génétique anténatal. Le prélèvement sera adressé au laboratoire référent qui a fait l'analyse du cas index, et ayant un agrément pour le diagnostic prénatal. Le résultat indique si le fœtus est porteur ou non de la mutation. Cet examen permet de rassurer le couple dans la grande majorité des cas, ou au contraire si le

foetus est atteint peut conduire à une interruption médicale de grossesse si telle est la demande du couple.

Toutefois, ce risque de mosaïque germinale doit être mis en balance avec le risque inhérent au geste de provoquer une fausse couche spontanée, évalué actuellement entre 0,5 et 1%.

4.8 Associations de patients

Le recours aux associations de patients et le contact avec d'autres familles touchées par le syndrome DYRK1A doit être proposé, le choix de s'y impliquer revenant bien sûr au patient et ses parents. Les associations peuvent participer activement à l'éducation thérapeutique en informant, orientant, aidant, soutenant le patient et ses proches. Elles peuvent informer aussi sur les projets de recherche en cours ayant pour but d'améliorer la prise en charge ou de développer une approche thérapeutique. L'association « dyrk1a syndrome international association » a été créée en 2017.

Voici quelques sites internet référents :

- Site Web de la Filière de soin AnDDI-Rares : <http://www.anddi-rares.org>
- Site de la filière de santé DéfiScience : <http://www.defiscience.org/>
- Association internationale du syndrome DYRK1A : <http://www.dyrk1a.org/>
facebook : Dyrk1a Awareness & Information :
<https://www.facebook.com/groups/dyrk1a>
- Groupes français :
 - « les mots de Léna » <https://www.facebook.com/Dyrk1a-Les-mots-de-L%C3%A9na-1469946613336025/>
 - « DYRK1A au quotidien avec princesse Sarah » <https://www.facebook.com/Dyrk1a-au-quotidien-avec-princesse-sarah>
 - « les rêves de la luciole » <https://www.facebook.com/Les-R%C3%AAses-de-la-Luciole-223345338215192>
 - Groupe Messenger « Groupe parents Dyrk1a France ». Madame Anne Vendé-Bolopion (06 13 55 92 63)
- Fédération d'associations française 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>

Annexes

Annexe 1. Score clinique

Tableau des manifestations cliniques les plus fréquentes observées chez les individus porteurs d'une mutation dans le gène *DYRK1A*, utilisé pour constituer le score clinique, sur 20 points (d'après Courraud et al., 2021) :

Manifestations cliniques	cohorte française (n=32)	autres (n=80)	pts
Déficience intellectuelle <i>(légère: 0 pt; modérée: 1 pt, sévère: 2 points)</i>	100%	100%	2
Retard de langage <i>(retard/quelques phrases: 1 pt; quelques mots/absence de langage: 2 pts)</i>	100%	100%	2
Microcéphalie <i>(modérée: 1 pt; <-3 deviations standards: 2 pts)</i>	100%	94%	2
Difficultés alimentaires de la petite enfance	93%	88%	2
Convulsions <i>(oui: 1pt; febrile: 2 pts)</i>	90%	74%	2
Traits autistiques/anxiété <i>(stéréotypies et/ou anxiété : 1 pt; diagnostic de TSA: 2 pts)</i>	93%	89%	2
Anomalies à l'IRM cérébrale <i>(anomalies: 0,5pt; dilatation ventriculaire, anomalie du corps calleux, atrophie corticale ou cérébelleuse: 1 pt)</i>	83%	75%	1
Retard moteur (marche après 18 mois)	83%	88%	1
Marche ataxique, hypertonie des membres	62%	73%	0,5
Peau atopique ou translucide/fine	69%	NA	0,5
Particularités morphologiques <i>cheveux fins: 0,5 pt; enophthalmie :1 pt; oedème palpébral supérieur :1 pt; nez proéminent, pointe du nez bulbeuse : 0,5 pt; oreilles dysplasiques, lobe attaché : 0,5 pt; lèvre supérieure fine : 0,5 pt; dents espacées, arc supérieur proéminent : 0,5 pt; rétrognatisme, petit menton : 0,5 pt</i>	NA	NA	5

Les pourcentages correspondent à la fréquence des signes cliniques dans la cohorte d'individus avec mutations tronquantes ou délétions/translocations affectant *DYRK1A* décrite dans Courraud et al. et dans le reste de la littérature (cf argumentaire).

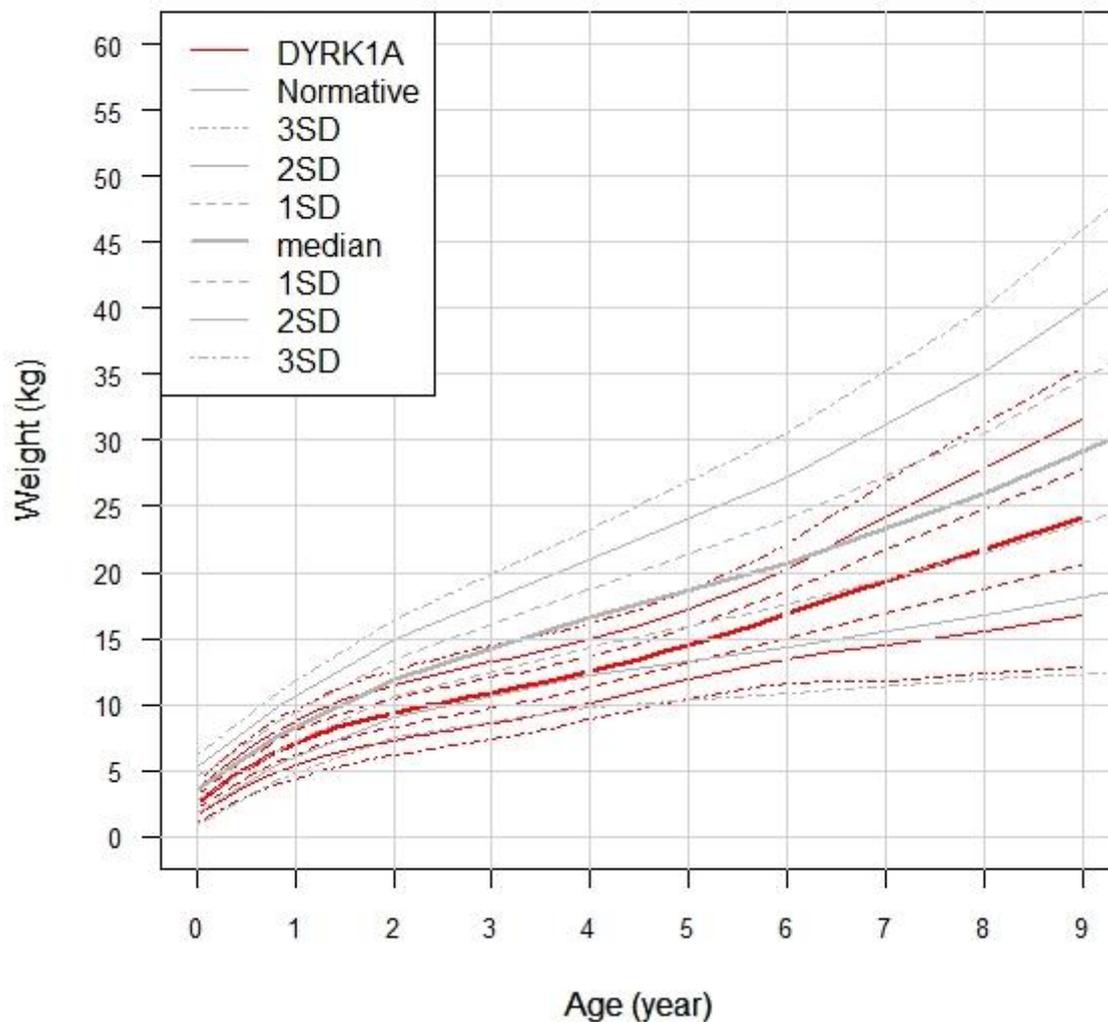
Un score supérieur ou égal à 13/20 est évocateur du syndrome *DYRK1A*.

Annexe 2. Courbes de croissance

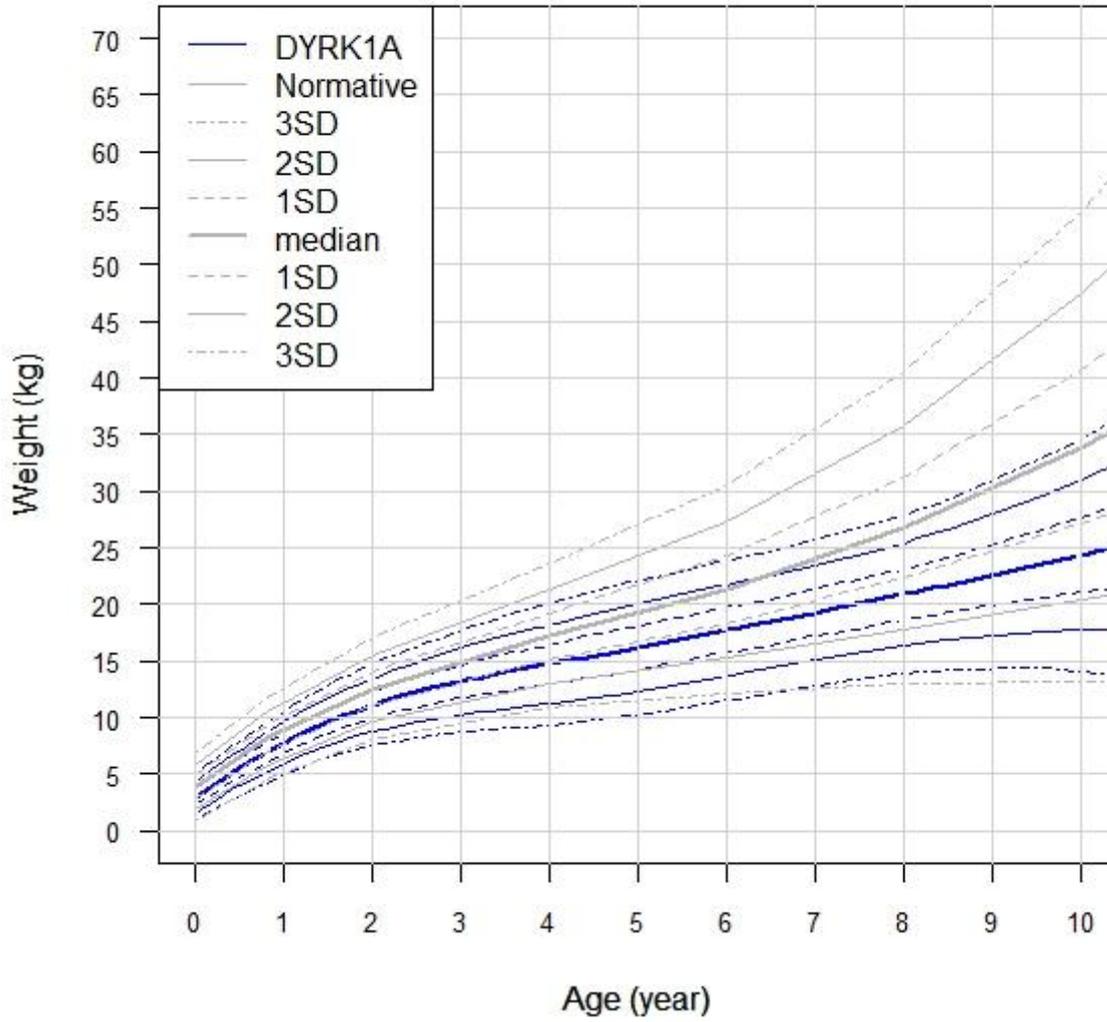
Les données pour la construction de ces courbes sont issues de la littérature et des informations sur la cohorte française, comprenant en tout 90 patients (41 filles et 49 garçons).

Compte tenu du manque de données que nous avons pu recueillir après certains âges, les courbes s'arrêtent chez les filles à l'âge de 9 ans pour le poids et l'IMC, à l'âge de 10 ans pour la taille, et chez les garçons à l'âge de 10 ans pour le poids, la taille et l'IMC. Concernant le périmètre crânien, elles s'arrêtent à 6 ans chez les filles et les garçons.

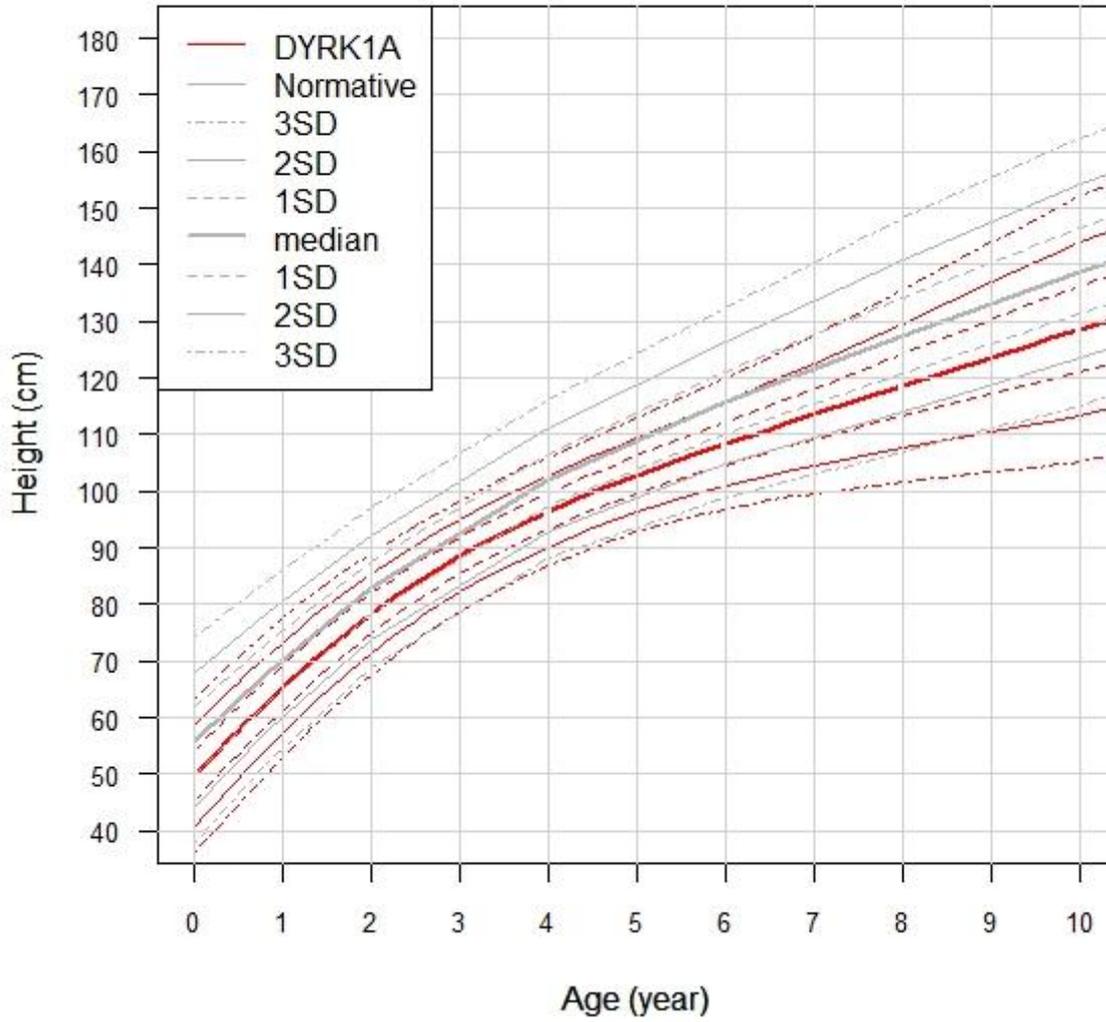
Weight in females with DYRK1A syndrome



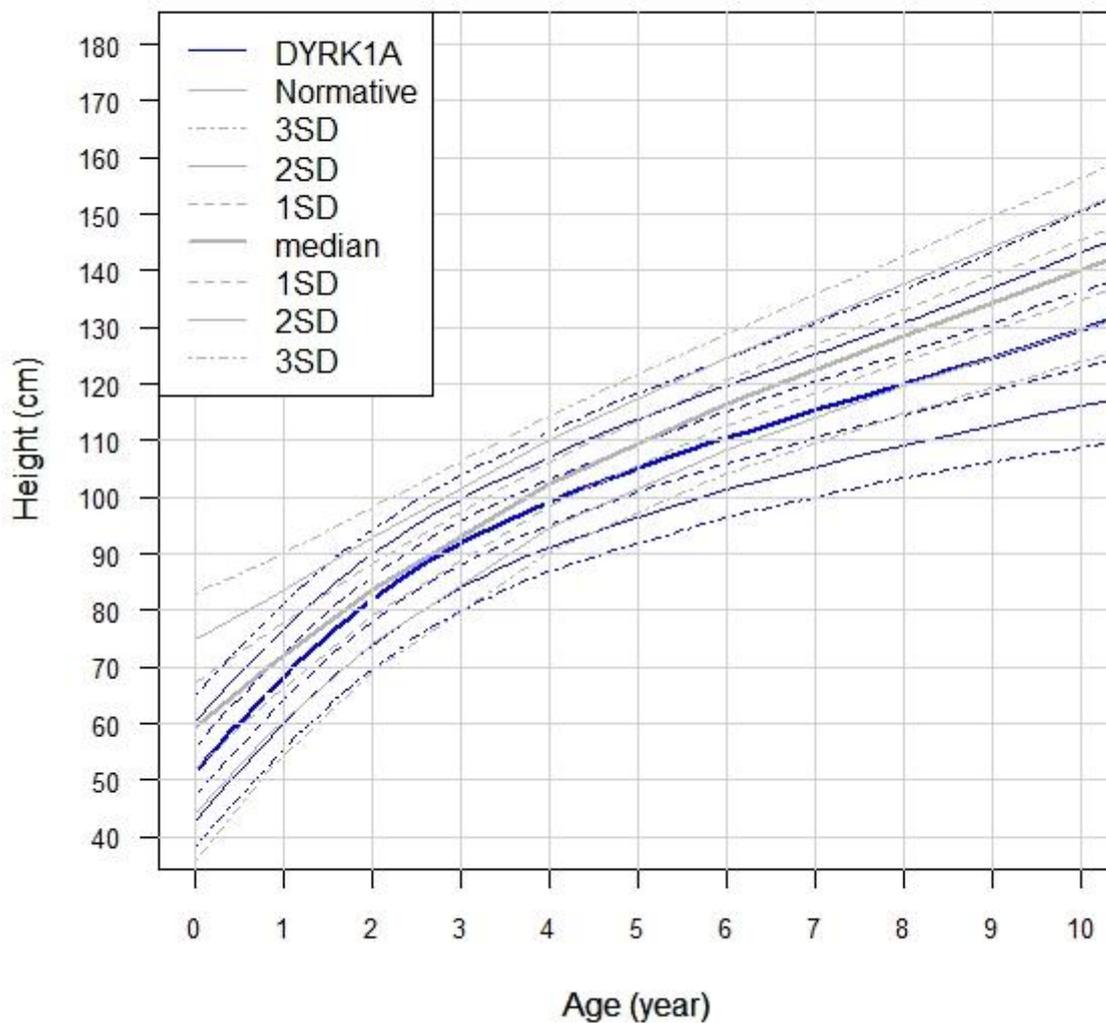
Weight in males with DYRK1A syndrome



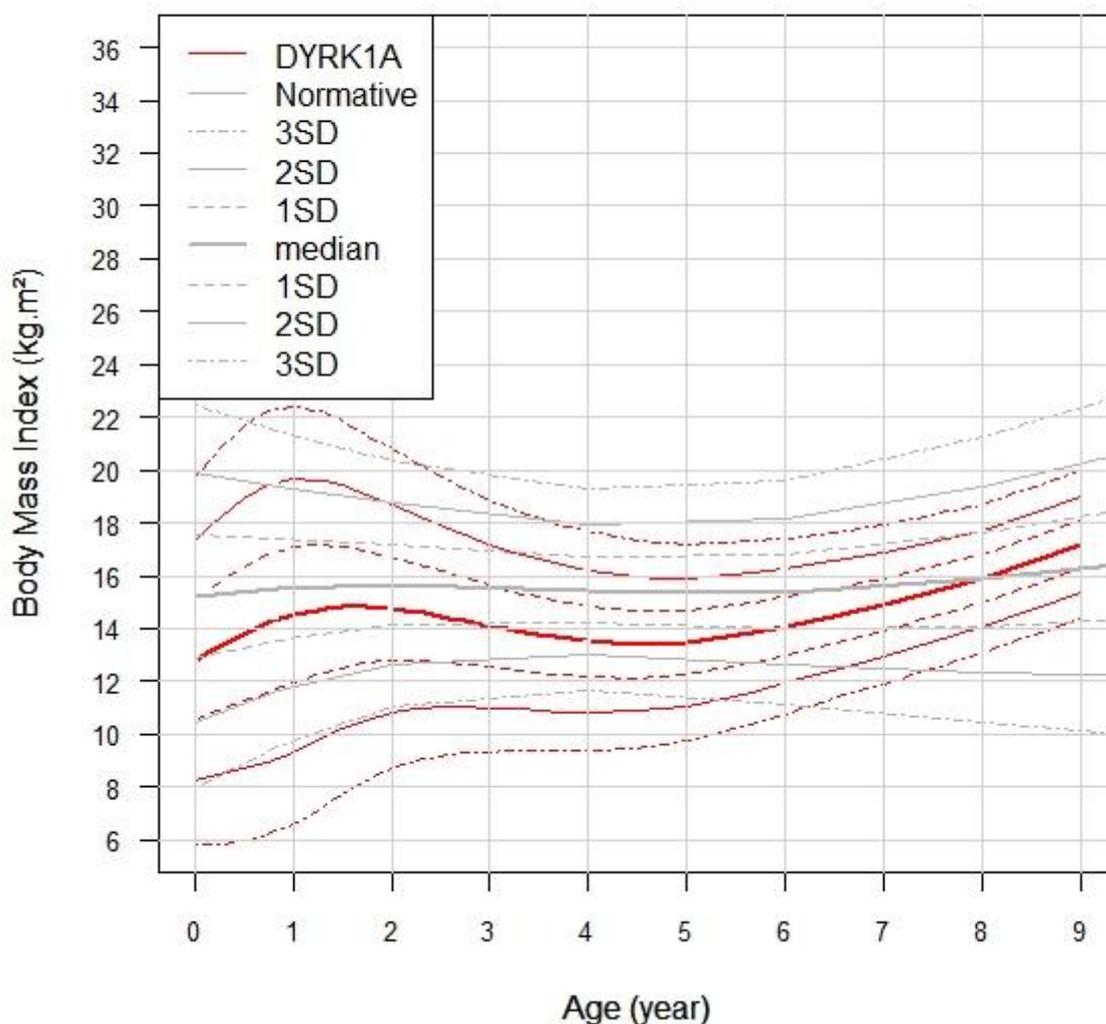
Height in females with DYRK1A syndrome



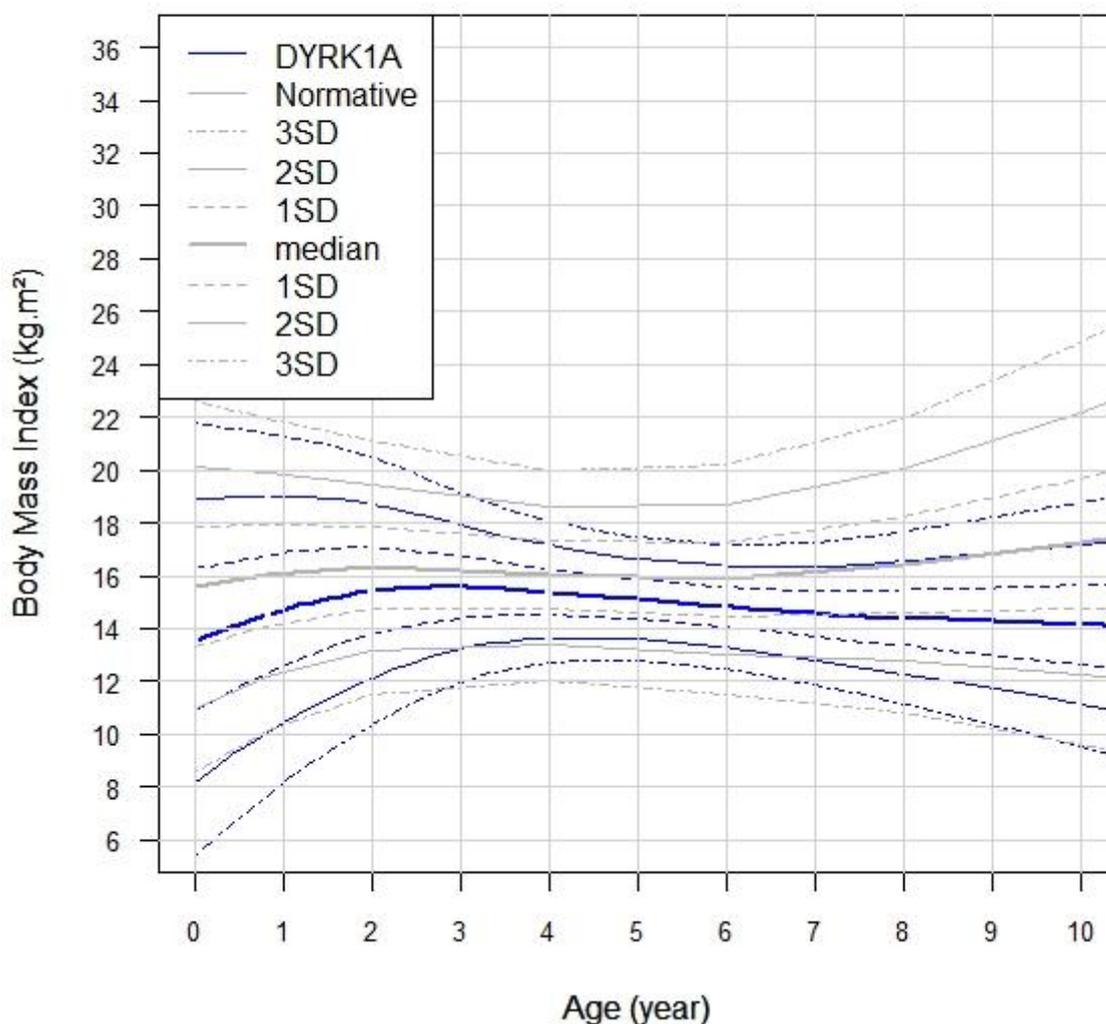
Height in males with DYRK1A syndrome



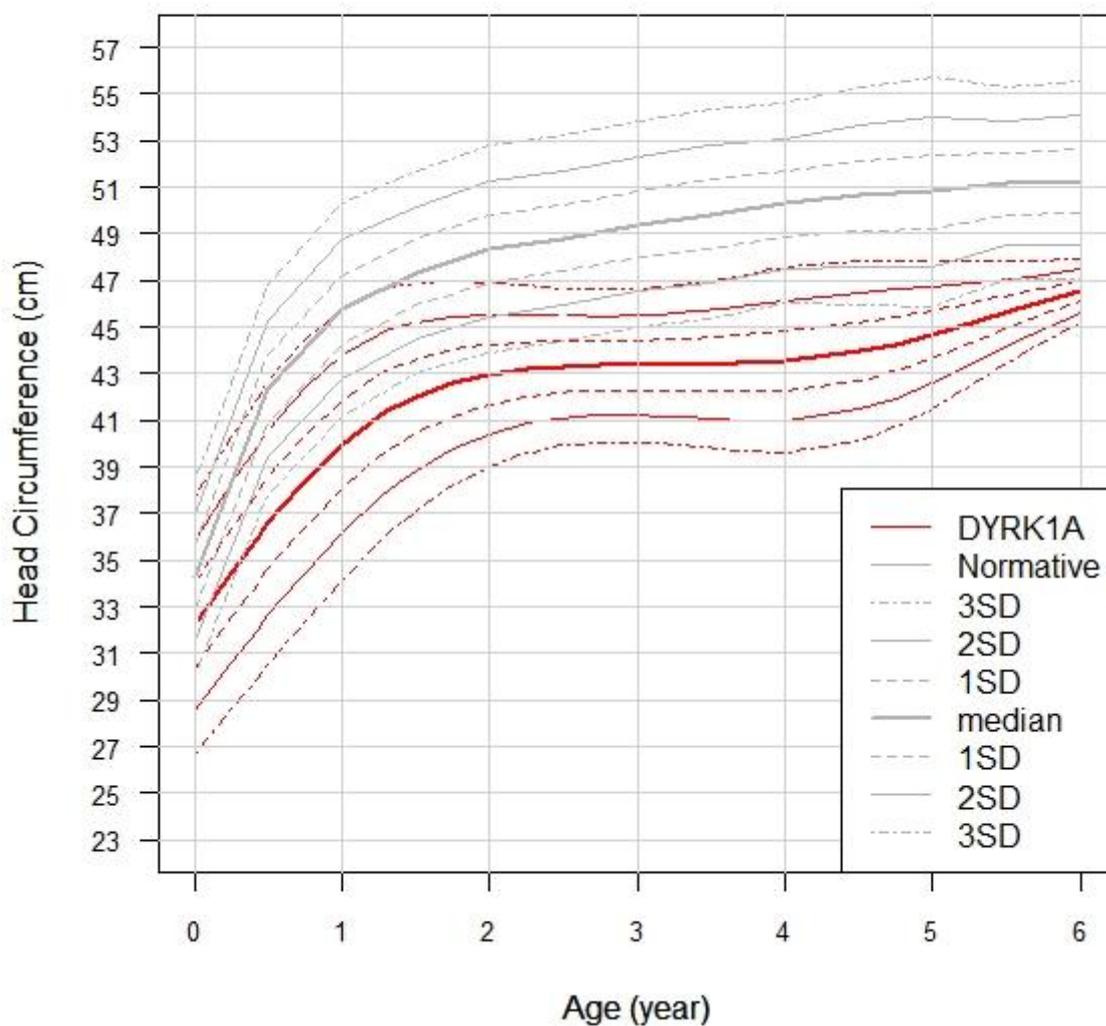
Body Mass Index in females with DYRK1A syndrome



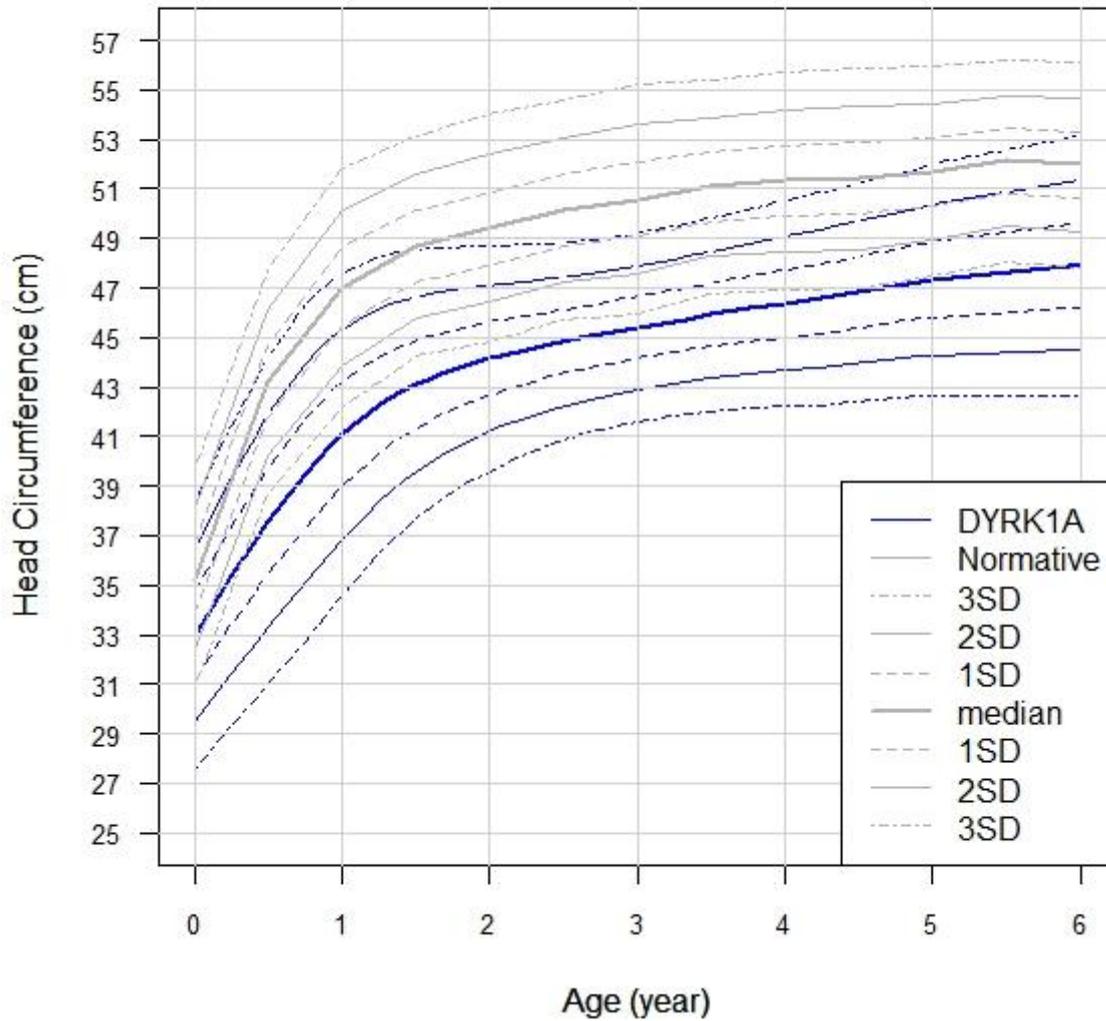
Body Mass Index in males with DYRK1A syndrome



Head circumference in females with DYRK1A syndrome



Head circumference in males with DYRK1A syndrome



Annexe 3. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par :

- Le Dr Marjolaine Willems, du centre de référence anomalies du développement et syndromes malformatifs de l'interrégion sud-est coordonné par le Pr David Geneviève, et du centre de compétence déficiences intellectuelles de causes rares coordonné par le Dr Pierre Meyer.
- Le Dr Marie Vincent, du centre de référence anomalies du développement et syndromes malformatifs de la région ouest, et du centre de compétence déficiences intellectuelles de causes rares, coordonné par le Dr Bertrand Isidor.
- Le Dr Amélie Piton, réseau pour le diagnostic moléculaire des déficiences intellectuelles et unité de génétique moléculaire affiliée au centre de référence anomalies du développement et syndromes malformatifs de l'interrégion est, coordonné par le Dr Elise Schaefer, et au centre de référence déficiences intellectuelles de causes rares coordonné par le Dr Salima El Chehadeh.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

- Dr Marjolaine Willems, génétique clinique, Montpellier
- Dr Marie Vincent, génétique clinique, Nantes
- Dr Amélie Piton, génétique moléculaire, Strasbourg
- Benjamin Durand, interne en génétique médicale, Strasbourg
- Dr Cyril Mignot, génétique clinique et neuropédiatrie, La Pitié Salpêtrière, Paris

Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire

Réunion physique : 23 janvier 2020

Réunions en visioconférence : 22 octobre 2020, 10 décembre 2020, 1er février 2021, 22 juillet 2021, 16 septembre 2021

Réunion avec l'association de patients : 20 mars 2021

Relecteurs

Dr Cyril Amouroux (endocrinopédiatre)
Dr Tanguy Babeau (médecin généraliste)
Dr Catherine Blanchet (médecin ORL)
Dr Julie Boyer (médecin ORL)
Dr Yline Capri (généticienne)
Dr Roseline Caumes (généticienne)
Dr Christine Coubes (généticienne)
Dr Salima El Chehadeh (généticienne)
Dr Mélanie Fradin (généticienne)
Dr Bertrand Isidor (généticien)
Dr Julie Lemale (gastropédiatre)
Dr Isabelle Marey (généticienne)
Dr Laetitia Martinerie (endocrinopédiatre)
Dr Pierre Meyer (neuropédiatre)
Dr Julie Perrier (neuropédiatre)
Dr Elise Schaefer (généticienne)
Madame Monique Trilles Condat (orthophoniste)
Dr Marie Vincenti (cardiopédiatre)
Dr Sandra Whalen (généticienne)

Représentants de l'association de patients

Madame Beaulieu et Monsieur Sizun
Madame Bertrand
Madame Corbineau
Madame Groisard
Monsieur Hude
Madame et Monsieur Rubio
Madame Vendé Bolopion

Annexe 4. Coordonnées des centres de référence et de compétence

1. Centres coordonnateurs du PNDS

CHU de Montpellier

Centre de référence Anomalies du développement et syndromes malformatifs - Région Sud-Est Occitanie Réunion - Site constitutif - Filière AnDDI-Rares
Coordonnateur : Pr David GENEVIEVE

Equipe Maladies Génétiques de l'Enfant et de l'Adulte CHU de Montpellier,
Responsable : Dr Marjolaine WILLEMS
Département Génétique Médicale, Maladies rares et médecine personnalisée
Hôpital Arnaud de Villeneuve 371 avenue du Doyen Gaston Giraud
34295 MONTPELLIER CEDEX 5
Téléphone : 04 67 33 65 64
Centre de compétence déficiences intellectuelles de causes rares
Coordonnateur : Dr Pierre MEYER
Hôpital Gui de Chauliac
Service de neuropédiatrie
80 avenue Augustin Fliche
34295 Montpellier
Téléphone : 04 67 33 74 22

CHU de Nantes

Centre de référence Anomalies du développement et syndromes malformatifs - Région Ouest - Site constitutif - Filière AnDDI-Rares
Coordonnateur : Dr Bertrand ISIDOR

Centre de compétence déficiences intellectuelles de causes rares
Coordonnateur : Dr Bertrand ISIDOR
CHU de Nantes - Hôpital Hôtel Dieu
1 place Alexis Ricordeau
44093 Nantes Cedex
Téléphone : 02 40 08 32 45

CHU de Strasbourg

Centre de référence Anomalies du développement et syndromes malformatifs - Région Est - Site constitutif - Filière AnDDI-Rares
Coordonnateur : Dr Elise Schaefer

Centre de référence déficiences intellectuelles de causes rares – site constitutif
Coordonnateur : Dr Salima El Chehadeh
CHU de Strasbourg - Hôpital Civil
1 Place de l'Hôpital - BP 426
67091 STRASBOURG
Téléphone : 03 88 11 67 53

2. Laboratoire référent

Dr Bénédicte GERARD et Dr Amélie PITON Téléphone : 03 88 11 67 53
Laboratoire de diagnostic génétique
CHU de Strasbourg - Hôpital Civil
Place de l'Hôpital - BP 426
67091 STRASBOURG

3. Autres centres maladies rares

Bordeaux

Centre de référence anomalies du développement et syndromes malformatifs - Région Sud-Ouest Occitanie Réunion - Filière AnDDI-Rares
Responsable : Pr Didier LACOMBE Pôle Pédiatrie
Service de Génétique Médicale CHU de Bordeaux - GH Pellegrin Place Amélie Raba-Léon
33076 BORDEAUX Cedex
Téléphone : 05 57 82 03 63

Centre de compétence des malformations rares des voies urinaires (MARVU) - Filière NeuroSphinx Coordonnateur : Pr Eric DOBREMÉZ
Service de chirurgie infantile
CHU de Bordeaux - GH Pellegrin

Dijon

Centre de référence Anomalies du développement et syndromes malformatifs - Région Est - Filière AnDDI-Rares
Coordonnateur : Pr Laurence FAIVRE Service de Génétique
CHU de Dijon - Hôpital d'Enfants
14 Rue Paul Gaffarel
21076 Dijon
Téléphone : 03 80 29 53 13

Grenoble

Centre de référence Anomalies du développement et syndromes malformatifs – interrégion Sud-Est – Site constitutif - Filière AnDDI-Rares
Coordonnateur : Dr Julien THEVENON
CHU de Grenoble site Nord – Hôpital Couple-Enfants
Quai Yermolof – Cs10217
38043 GRENOBLE
Téléphone : 04 76 76 72 85

Lille

Centre de référence Anomalies du développement et syndromes malformatifs – Interrégion Nord- Ouest - Filière AnDDI-Rares
Coordonnateur : Dr Florence PETIT Pôle de Biologie Pathologie Génétique CHRU de Lille - Hôpital Jeanne de Flandre Boulevard du Pr Jules Leclercq
59037 Lille
Téléphone : 03 20 44 49 11

Lyon – Bron

Centre de référence Déficiences Intellectuelles de causes rares - Filière DéfiScience
Responsable : Pr Vincent DESPORTES
Service de neuropédiatrie
CHU de LYON HCL - GH Est - Hôpital Femme Mère Enfant
59 Boulevard Pinel 69677 BRON
Tél : 04 27 85 53 80

Centre de référence maladies rares à expression psychiatrique - Site constitutif - Filière DéfiScience
Responsable : Dr Caroline DEMILY
Centre de référence GénoPsy
CH Le Vinatier

95 bd Pinel
69678 BRON Cedex
Téléphone : 04 37 91 51 63

Nancy

Centres de Compétences Maladies Endocriniennes Rares – Filière FIRENDO
Coordonnateur : Pr Bruno LEHEUP
Service de Génétique clinique et Médecine Infantile
CHU de Nancy - Hôpital d'Enfants - Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54511 VANDOEUVRE-LÈS-NANCY Téléphone : 03 83 15 45 00

Paris

Centre de référence Anomalies du développement et syndromes malformatifs - Région Ile de France - Filière AnDDI-Rares
Coordonnateur : Pr VERLOES
Département de Génétique
APHP - Hôpital Robert Debré 48 bd Sérurier
75019 PARIS
Téléphone : 01 40 03 53 06
Filière Défiscience
Centre de référence coordonnateur
Hôpital la Pitié Salpêtrière
47-83 Bd de l'hôpital
75013 PARIS
Téléphone : 01 42 16 13 47
Service de génétique médicale
APHP - Hôpital Necker-Enfants Malades Institut IMAGINE
149 rue de Sèvres
75743 PARIS
Téléphone : 01 44 49 57 44 / 01 42 16 13 95

Poissy

Centre de référence des anomalies du développement et syndromes malformatifs d'Ile-de-France - Site constitutif - Filière AnDDI-Rares
Coordonnateur : Dr Rodolphe DARD
CHI Poissy-Saint-Germain-en-Laye
9 Rue du Champ Gaillard
78303 POISSY
Téléphone : 01 39 27 47 00 / 01 39 27 56 00

Rennes

Centre de référence Anomalies du développement et syndromes malformatifs - Région Ouest - Filière AnDDI-Rares
Coordonnateur : Pr Sylvie ODENT
Service de génétique clinique
CHU de Rennes - Hôpital Sud 16, boulevard de Bulgarie
BP 90347
35203 RENNES
Téléphone : 02 99 26 67 44

Rouen

Centre de référence Anomalies du développement et syndromes malformatifs - Région Nord-Ouest - Filière Anddi-rare – site constitutif

Coordonateur : Dr Alice GOLDENBERG
CHU de Rouen
1 Rue de Germont
76031 ROUEN
Téléphone : 02 32 88 67 76

Saint-Etienne

Centre de compétence Anomalies du développement et syndromes malformatifs – Région
Sud-Est - Filière AnDDI-Rares
Responsable : Dr Renaud TOURAINE
Service de génétique clinique
Pôle Couple Mère-Enfant
CHU de Saint-Etienne - Hôpital Nord Avenue Albert Raimond
42270 SAINT-PRIEST-EN-JAREZ
Téléphone : 04 77 82 81 16

Tours

Centre de référence Anomalies du développement et syndromes malformatifs - Région
Ouest - Site constitutif - Filière AnDDI-Rares
Coordonnateur : Dr Annick TOUTAIN
Centre de compétence déficiences intellectuelles de causes rares
Coordonnateur : Dr Annick TOUTAIN
CHRU de Tours – Hôpital Bretonneau
Bâiment Olympe de Gouges
2 Bd Tonnellé
37044 Tours
Téléphone : 02 47 47 88 50

Annexe 5. Filières de santé maladies rares

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

Annexe 6. Gestion des intérêts déclarés

Tous les participants à l'élaboration du PNDS sur le syndrome DYRK1A ont rempli une déclaration d'intérêt disponible sur le site internet de la filière Anddi-rare <http://www.anddirares.org>.

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

Références bibliographique

- Arqué G, Fotaki V, Fernández D, Martínez de Lagrán M, Arbonés ML, Dierssen M (2008) Impaired spatial learning strategies and novel object recognition in mice haploinsufficient for the dual specificity tyrosine-regulated kinase-1A (Dyrk1A). *PLoS One* 3:e2575.
- Arranz J, Balducci E, Arató K, Sánchez-Elexpuru G, Najas S, Parras A, Rebollo E, Pijuan I, Erb I, Verde G, Sahun I, Barallobre MJ, Lucas JJ, Sánchez MP, de la Luna S, Arbonés ML (2019) Impaired development of neocortical circuits contributes to the neurological alterations in DYRK1A haploinsufficiency syndrome. *Neurobiol Dis* 127:210–222.
- Blackburn ATM et al. (2019) DYRK1A-related intellectual disability: a syndrome associated with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Genet Med* 21:2755–2764.
- Bronicki LM et al. (2015) Ten new cases further delineate the syndromic intellectual disability phenotype caused by mutations in DYRK1A. *Eur J Hum Genet* 23:1482–1487.
- Courcet J-B, Faivre L, Malzac P, Masurel-Paulet A, Lopez E, Callier P, Lambert L, Lemesle M, Thevenon J, Gigot N, Duplomb L, Ragon C, Marle N, Mosca-Boidron A-L, Huet F, Philippe C, Moncla A, Thauvin-Robinet C (2012) The DYRK1A gene is a cause of syndromic intellectual disability with severe microcephaly and epilepsy. *J Med Genet* 49:731–736.
- Courraud J et al. (2021) Integrative approach to interpret DYRK1A variants, leading to a frequent neurodevelopmental disorder. medRxiv:2021.01.20.21250155 Available at: <http://medrxiv.org/content/early/2021/01/26/2021.01.20.21250155.abstract>.
- Dang T, Duan WY, Yu B, Tong DL, Cheng C, Zhang YF, Wu W, Ye K, Zhang WX, Wu M, Wu BB, An Y, Qiu ZL, Wu BL (2018) Autism-associated Dyrk1a truncation mutants impair neuronal dendritic and spine growth and interfere with postnatal cortical development. *Mol Psychiatry* 23:747–758.
- Earl RK, Turner TN, Mefford HC, Hudac CM, Gerds J, Eichler EE, Bernier RA (2017) Clinical phenotype of ASD-associated DYRK1A haploinsufficiency. *Mol Autism* 8:54.
- Ernst J, Alabek ML, Eldib A, Madan-Khetarpal S, Sebastian J, Bhatia A, Liasis A, Nischal KK (2020) Ocular findings of albinism in DYRK1A-related intellectual disability syndrome. *Ophthalmic Genet* 41:650–655.
- Evers JMG et al. (2017) Structural analysis of pathogenic mutations in the DYRK1A gene in patients with developmental disorders. *Hum Mol Genet* 26:519–526.
- Fotaki V, Dierssen M, Alcántara S, Martínez S, Martí E, Casas C, Visa J, Soriano E, Estivill X, Arbonés ML (2002) Dyrk1A haploinsufficiency affects viability and causes developmental delay and abnormal brain morphology in mice. *Mol Cell Biol* 22:6636–6647.

- Fotaki V, Martínez De Lagrán M, Estivill X, Arbonés M, Dierssen M (2004) Haploinsufficiency of Dyrk1A in mice leads to specific alterations in the development and regulation of motor activity. *Behav Neurosci* 118:815–821.
- Fujita H, Torii C, Kosaki R, Yamaguchi S, Kudoh J, Hayashi K, Takahashi T, Kosaki K (2010) Microdeletion of the Down syndrome critical region at 21q22. *Am J Med Genet A* 152A:950–953.
- Guimera J, Casas C, Estivill X, Pritchard M (1999) Human minibrain homologue (MNBH/DYRK1): characterization, alternative splicing, differential tissue expression, and overexpression in Down syndrome. *Genomics* 57:407–418.
- Iglesias A, Anyane-Yeboah K, Wynn J, Wilson A, Truitt Cho M, Guzman E, Sisson R, Egan C, Chung WK (2014) The usefulness of whole-exome sequencing in routine clinical practice. *Genet Med* 16:922–931.
- Ji J et al. (2015) DYRK1A haploinsufficiency causes a new recognizable syndrome with microcephaly, intellectual disability, speech impairment, and distinct facies. *Eur J Hum Genet* 23:1473–1481.
- Kim O-H, Cho H-J, Han E, Hong TI, Ariyasiri K, Choi J-H, Hwang K-S, Jeong Y-M, Yang S-Y, Yu K, Park D-S, Oh H-W, Davis EE, Schwartz CE, Lee J-S, Kim H-G, Kim C-H (2017) Zebrafish knockout of Down syndrome gene, DYRK1A, shows social impairments relevant to autism. *Mol Autism* 8:50.
- Lee K-S, Choi M, Kwon D-W, Kim D, Choi J-M, Kim A-K, Ham Y, Han S-B, Cho S, Cheon CK (2020) A novel de novo heterozygous DYRK1A mutation causes complete loss of DYRK1A function and developmental delay. *Sci Rep* 10:9849.
- Luco SM, Pohl D, Sell E, Wagner JD, Dymont DA, Daoud H (2016) Case report of novel DYRK1A mutations in 2 individuals with syndromic intellectual disability and a review of the literature. *BMC Med Genet* 17:15.
- Matsumoto N, Ohashi H, Tsukahara M, Kim KC, Soeda E, Niikawa N (1997) Possible narrowed assignment of the loci of monosomy 21-associated microcephaly and intrauterine growth retardation to a 1.2-Mb segment at 21q22.2. *Am J Hum Genet* 60:997–999.
- Meissner LE, Macnamara EF, D'Souza P, Yang J, Vezina G, Undiagnosed Diseases Network, Ferreira CR, Zein WM, Tiffet CJ, Adams DR (2020) DYRK1A pathogenic variants in two patients with syndromic intellectual disability and a review of the literature. *Mol Genet Genomic Med*:e1544.
- Møller RS, Kübart S, Hoeltzenbein M, Heye B, Vogel I, Hansen CP, Menzel C, Ullmann R, Tommerup N, Ropers H-H, Tümer Z, Kalscheuer VM (2008) Truncation of the Down syndrome candidate gene DYRK1A in two unrelated patients with microcephaly. *Am J Hum Genet* 82:1165–1170.
- Murray CR, Abel SN, McClure MB, Foster J, Walke MI, Jayakar P, Bademci G, Tekin M (2017) Novel Causative Variants in DYRK1A, KARS, and KAT6A Associated with Intellectual Disability and Additional Phenotypic Features. *J Pediatr Genet* 6:77–83.
- Oegema R, de Klein A, Verkerk AJ, Schot R, Dumeé B, Douben H, Eussen B, Dubbel L, Poddighe PJ, van der Laar I, Dobyns WB, van der Spek PJ, Lequin MH, de Coo IFM, de Wit M-CY, Wessels MW, Mancini GMS (2010) Distinctive Phenotypic Abnormalities Associated with Submicroscopic 21q22 Deletion Including DYRK1A. *Mol Syndromol* 1:113–120.

Okamoto N, Miya F, Tsunoda T, Kato M, Saitoh S, Yamasaki M, Shimizu A, Torii C, Kanemura Y, Kosaki K (2015) Targeted next-generation sequencing in the diagnosis of neurodevelopmental disorders. *Clin Genet* 88:288–292.

O’Roak BJ et al. (2012) Multiplex targeted sequencing identifies recurrently mutated genes in autism spectrum disorders. *Science* 338:1619–1622.

Qiao F, Shao B, Wang C, Wang Y, Zhou R, Liu G, Meng L, Hu P, Xu Z (2019) A De Novo Mutation in DYRK1A Causes Syndromic Intellectual Disability: A Chinese Case Report. *Front Genet* 10:1194.

Ruud L, Mignot C, Guët A, Ohl C, Nava C, Héron D, Keren B, Depienne C, Benoit V, Maystadt I, Lederer D, Amsellem D, Piard J (2015) DYRK1A mutations in two unrelated patients. *Eur J Med Genet* 58:168–174.

Rump P, Jazayeri O, van Dijk-Bos KK, Johansson LF, van Essen AJ, Verheij JBG, Veenstra-Knol HE, Redeker EJW, Mannens MMAM, Swertz MA, Alizadeh BZ, van Ravenswaaij-Arts CMA, Sinke RJ, Sikkema-Raddatz B (2016) Whole-exome sequencing is a powerful approach for establishing the etiological diagnosis in patients with intellectual disability and microcephaly. *BMC Med Genomics* 9:7.

Tejedor F, Zhu XR, Kaltenbach E, Ackermann A, Baumann A, Canal I, Heisenberg M, Fischbach KF, Pongs O (1995) minibrain: a new protein kinase family involved in postembryonic neurogenesis in *Drosophila*. *Neuron* 14:287–301.

Tran KT, Le VS, Bui HTP, Do DH, Ly HTT, Nguyen HT, Dao LTM, Nguyen TH, Vu

DM, Ha LT, Le HTT, Mukhopadhyay A, Nguyen LT (2020) Genetic landscape of autism spectrum disorder in Vietnamese children. *Sci Rep* 10:5034.

Valetto A, Orsini A, Bertini V, Toschi B, Bonuccelli A, Simi F, Sammartino I, Taddeucci G, Simi P, Saggese G (2012) Molecular cytogenetic characterization of an interstitial deletion of chromosome 21 (21q22.13q22.3) in a patient with dysmorphic features, intellectual disability and severe generalized epilepsy. *Eur J Med Genet* 55:362–366.

van Bon BWM et al. (2016) Disruptive de novo mutations of DYRK1A lead to a syndromic form of autism and ID. *Mol Psychiatry* 21:126–132.

van Bon BWM, Hoischen A, Hehir-Kwa J, de Brouwer APM, Ruivenkamp C, Gijbbers ACJ, Marcelis CL, de Leeuw N, Veltman JA, Brunner HG, de Vries BBA (2011) Intragenic deletion in DYRK1A leads to mental retardation and primary microcephaly. *Clin Genet* 79:296–299.

Widowati EW, Ernst S, Hausmann R, Müller-Newen G, Becker W (2018) Functional characterization of DYRK1A missense variants associated with a syndromic form of intellectual deficiency and autism. *Biol Open* 7.

Wright CF et al. (2015) Genetic diagnosis of developmental disorders in the DDD study: a scalable analysis of genome-wide research data. *Lancet* 385:1305–1314.

Yamamoto T, Shimojima K, Nishizawa T, Matsuo M, Ito M, Imai K (2011) Clinical manifestations of the deletion of Down syndrome critical region including DYRK1A and KCNJ6. *Am J Med Genet A* 155A:113–119.