

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

SYNDROME DYRK1A

Synthèse à destination du médecin traitant

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

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>