



Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Syndrome Borjeson Forssman Lehmann

Texte du PNDS

Centre de Référence
Déficiences Intellectuelles de causes rares

Septembre 2021

SOMMAIRE

SOMMAIRE	2
LISTE DES ABREVIATIONS	1
SYNTHESE A DESTINATION DU MEDECIN TRAITANT	3
1 OBJECTIFS DU PROTOCOLE NATIONAL DE DIAGNOSTIC ET DE SOINS	6
2 LE BFLS	7
2.1 INTRODUCTION	7
2.2 DIAGNOSTIC ET EVALUATION INITIALE	7
2.2.1 <i>OBJECTIFS</i>	8
2.2.2 <i>PROFESSIONNELS IMPLIQUÉS</i>	8
2.2.3 CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE.....	9
2.2.4 SIGNES CLINIQUES RAPPORTÉS	10
2.2.5 CONFIRMATION GÉNÉTIQUE	12
2.3 LES DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS	13
3 ANNONCE DU DIAGNOSTIC ET INFORMATION DU PATIENT	13
4 ÉVALUATION DE LA SEVERITE ET RECHERCHE DE COMORBIDITES	13
5 CONSEIL GENETIQUE ET DIAGNOSTIC PRENATAL	15
DIAGNOSTIC PRENATAL :	16
6 PRISE EN CHARGE ET SUIVI	16
6.1 OBJECTIFS PRINCIPAUX	17
6.2 PROFESSIONNELS IMPLIQUES	17
6.3 RYTHME ET CONTENU DES CONSULTATIONS.....	20
ANNEXE 1. LISTE DES PARTICIPANTS	24
ANNEXE 2. COORDONNEES DU(DES) CENTRE(S) DE REFERENCE, DE COMPETENCE ET DE(S) L'ASSOCIATION(S) DE PATIENTS	25
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	28

Liste des abréviations

AAH	Allocation Adulte Handicapé
ACPA	Analyse Chromosomique sur Puce à ADN
AEEH	Allocation d'Education de l'Enfant Handicapé
AES	Accompagnant Educatif et Social
AESH	Accompagnant des Elèves en Situation de Handicap, anciennement Auxiliaire de Vie Scolaire
AGEFIPH	Association de gestion du fonds pour l'insertion professionnelle des personnes Handicapées
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
AVS	Assistant de vie scolaire
BFLS	Syndrome de Borjeson-Forsmann-Lehmann
CAJ	Centres d'Activité de Jour
CAA	Communication Alternative et Améliorée
CAMSP	Centre d'Action Médico-Sociale Précoce
CAT	Centre d'Aide par le Travail (ancien nom des ESAT)
CDAPH	Commission des Droits et de l'Autonomie des Personnes Handicapées
CEF	Centre de formation au travail
CLIS	Classes d'Insertion Scolaire
CMD	Consultation multidisciplinaire
CMPP	Centre Médico-Psycho-Pédagogique
DI	Déficience Intellectuelle
EA	Entreprise Adaptée
EEG	Electroencéphalogramme
ETP	Education Thérapeutique du Patient

ESAT	Établissement et Service d'Aide par le Travail (ex CAT)
FAM	Foyer d'Accueil Médicalisé
FIFPHFP	Fonds pour l'Insertion des Personnes Handicapées dans la Fonction Publique
HAS	Haute Autorité de Santé
HDJ	Hôpital De Jour
IEM	Institut d'Education Motrice
IME	Institut Médico- Educatif
IOTF	International Obesity Taskforce
IRM	Imagerie par résonance magnétique
ITEP	Institut Thérapeutique Educatif et Pédagogique
IMP	Institut Médico-Pédagogique
LAP	Liste des Actes et Prestations
LCR	Liquide céphalo-rachidien
NMD	Trouble de migration neuronale
MAS	Maison d'Accueil Spécialisée
MDPH	Maison Départementale des Personnes Handicapées
MLPA	Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification
PAI	Projet d'Accueil Individualisé
PCH	Prestation de Compensation du Handicap
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PPS	Projet Personnel de Scolarisation
QI	Quotient Intellectuel
qPCR	quantitative Polymerase Chain Reaction
RQTH	Reconnaissance de la Qualité de Travailleur Handicapé
RTU	Recommandation Temporaire d'Utilisation
SAMSAH	Service d'Accompagnement Médico-Social pour Adultes Handicapés
SAVS	Service d'Accompagnement à la Vie Sociale
SESSAD	Service d'Education Spécialisée et de Soins A Domicile
TMD	Tomodensiométrie
ULIS	Unités Localisées pour l'Inclusion Scolaire

Synthèse à destination du médecin traitant

Résumé sur le syndrome de Borjeson Forssman Lehmann (BFLS)

Le BFLS est un syndrome malformatif rare. A l'heure actuelle, la littérature ne rapporte qu'une soixantaine de patients de 26 familles différentes. Il associe un trouble du neuro-développement à des particularités morphologiques, un hypogonadisme et une obésité. Le gène responsable est le gène *PHF6* situé sur le chromosome X (Xq26). La grande majorité des cas rapportés sont des garçons, mais plusieurs cas de filles modérément symptomatiques ont maintenant été décrits (cas familiaux ou sporadiques). L'incidence n'est pas connue

Il existe une grande variabilité clinique. Les signes retenus pour le diagnostic chez les garçons sont :

- une déficience intellectuelle de gravité variable (légère à sévère)
- un hypogonadisme (petits testicules, micropénis, pilosité pubienne pauvre), une gynécomastie apparaissant après la puberté
- une obésité tronculaire
- des particularités morphologiques faciales (grands lobes d'oreille charnus, énoptalmie, rebord supra-orbitaire proéminent)
- d'autres anomalies ont été rapportées avec des fréquences variables : épilepsie, déficits neuro-sensoriels, troubles du comportement.

Les filles porteuses de mutations *PHF6* sont généralement asymptomatiques mais peuvent parfois présenter des troubles des apprentissages et certaines des caractéristiques cliniques observées chez les garçons.

Diagnostic

Le diagnostic peut être évoqué cliniquement sur l'association d'un retard de développement et/ou d'une déficience intellectuelle associés à des signes évocateurs tels que des particularités morphologiques faciales, un hypogonadisme, une obésité et une gynécomastie. Cependant, aucun symptôme n'est vraiment spécifique et il n'est pas toujours aisé de suspecter le diagnostic cliniquement. La confirmation diagnostique se fait par la mise en évidence d'une variation de séquence ou d'une délétion dans le gène *PHF6*. Ces anomalies peuvent être détectées par une analyse (ciblée ou non) du gène, (séquençage Sanger pour les mutations ponctuelles et ACPA/qPCR/MLPA pour les délétions emportant la totalité du gène délétions mono- ou multiexoniques ou emportant la totalité du gène) ou par des études de séquençage haut débit (panel de gènes ou séquençage de l'exome ou du génome). Les variations rapportées sont responsables le plus souvent d'une perte ou d'une réduction de l'expression de *PHF6*, dont la fonction précise n'est pas connue mais qui serait impliqué dans la croissance et la prolifération cellulaire.

Prise en charge

A ce jour, il n'existe pas de traitement curatif spécifique. La prise en charge médicale et paramédicale est symptomatique et pluridisciplinaire, et vise à limiter les complications par des soins et des approches médicamenteuses, rééducatives et chirurgicales appropriées, avec un accompagnement de l'enfant et de sa famille tout au long de la vie. La surveillance est principalement axée sur le neuro-développement, les troubles de la croissance (obésité), les anomalies endocriniennes et les troubles du comportement.

Le suivi est pluri-annuel chez l'enfant jeune, puis peut s'espacer progressivement. Chez l'adulte, une consultation spécialisée tous les 2 à 3 ans peut être proposée, à adapter en fonction des besoins. Le pédiatre ou le médecin traitant assure le suivi habituel en relation avec l'un des centres de référence ou de compétence du réseau des centres de Référence des Déficiences Intellectuelles de causes rares de la filière DéfiScience ou des centres labellisés « anomalies du développement » de la filière de santé AnDDI-Rares.

Conseil génétique

La transmission est liée au chromosome X. Les femmes conductrices ont un risque de 50% à chaque grossesse de transmettre le BFLS à leur descendance. Tous les garçons porteurs de l'anomalie génétique seront atteints. Le pronostic est plus difficile à établir pour les filles. Une consultation de génétique est indispensable lorsque le diagnostic est suspecté ou confirmé, puisqu'il existe un risque important de récurrence dans la lignée maternelle. Un diagnostic prénatal est possible lorsque l'anomalie génétique est identifiée dans la famille.

Rôle du médecin traitant

- Dépister précocement un trouble du neuro-développement et mettre en place les mesures de soutien
- Evoquer l'hypothèse d'une maladie rare et orienter l'enfant/l'adulte vers un service de neurologie pédiatrique ou de génétique pour confirmer le diagnostic et organiser le suivi et la prise en charge.
- Veiller à ce que le suivi du patient soit bien réalisé par une équipe multidisciplinaire connaissant les spécificités du syndrome selon les recommandations du PNDS.
- Surveiller la croissance et l'état nutritionnel du patient.
- Surveiller le développement psychomoteur et participer à l'organisation de la prise en charge éducative et rééducative.
- Assurer la surveillance des complications de la maladie en coordination avec les équipes référentes et prévenir l'apparition de complications.
- Assurer le suivi médical habituellement recommandé chez tous les patients (enfants ou adultes) : vaccinations, dépistages....
- Veiller à l'accès aux soins courants (ophtalmologique, gynécologique, dentaires...).
- Accompagner la transition enfant-adulte
- Soutenir psychologiquement les familles au moment de l'annonce du diagnostic ou de l'apparition de complications sévères.

Information utile « contacts utiles »

Centre de Référence des Déficiences Intellectuelles de causes rares, coordonnateur ;

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

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

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

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

Informations générales - source Internet

<http://www.orpha.net>

Associations de patients : Xtraordinaire

<https://www.xtraordinaire.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 du syndrome de Borjeson Forssman Lehmann. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la 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 et la liste des actes et prestations (LAP) qui lui est adjointe peuvent 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 a pour but d'homogénéiser la prise en charge et le suivi de la maladie afin d'améliorer la qualité de vie des patients et de leur entourage.

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 du syndrome de Borjeson Forssman Lehmann. 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) et sur le site de la filière nationale DefiScience. <http://www.defiscience.fr/>.

Ce travail répond aux questions:

- Quels sont les signes permettant d'évoquer le diagnostic clinique de BFLS ?
- Quelles sont les différentes pathologies et comorbidités pouvant être présentes chez ces patients ?
- Quels parcours de soins proposer pour la surveillance, la prévention et le traitement de ces comorbidités/complications ?
- Quelles sont les modalités d'information sur la maladie et sa prise en charge et le conseil génétique ?

2 Le BFLS

2.1 Introduction

Le syndrome de Borjeson-Forssman-Lehmann (BFLS), est un syndrome rare lié au chromosome X, identifié il y a plus de cinq décennies (Borjeson et al., 1962 ; Chudley, 1991) chez trois hommes de la même famille (deux demi-frères maternels et un demi-oncle maternel). Ce syndrome a été associé à un retard de développement, une déficience intellectuelle (DI) de gravité variable (modérée à sévère), une obésité tronculaire, une épilepsie (inconstante), un hypogonadisme, des caractéristiques faciales et des extrémités particulières. Les traits morphologiques fréquemment rapportés sont un aspect grossier du visage avec une impression d'énophtalmie en lien avec une saillie importante des arcades sourcilières et des petites fentes palpébrales, des oreilles épaisses et longues au lobule charnu. Les extrémités sont souvent anormales avec des doigts effilés et des pieds larges avec des orteils courts. L'incidence n'est pas connue.

Une hérédité liée au chromosome X a été évoquée et localisée en Xq26(Ardinger *et al.*, 1984). Quarante ans après sa première description, des variations dans le gène *PHF6* ont été identifiées comme la cause génétique du BFLS (Lower et al., 2002). Depuis, de multiples variants dans ce gène ont été identifiés chez les patients atteints de BFLS. Actuellement, douze variants différents ont été décrits, principalement des mutations faux-sens et tronquantes (Gecz *et al* 2006 ; Turner *et al.*, 1989). Le mécanisme supposé est une perte de fonction. Le rôle du gène *PHF6* n'est pas complètement élucidé (Fliedner *et al.*, 2020).

Les femmes porteuses d'une mutation dans le gène *PHF6* (hétérozygotes) peuvent avoir des difficultés d'apprentissage et présenter certaines particularités morphologiques (Zhang *et al.*, 2019 ; Zweier *et al.*, 2013).

2.2 Diagnostic et évaluation initiale

Le diagnostic de BFLS se fait par la combinaison du phénotype clinique et de l'étude génétique ciblée (moléculaire et/ou cytogénétique moléculaire).

Le diagnostic peut être évoqué dans la première année de vie sur une hypotonie (non spécifique), ou plus tardivement dans l'enfance devant un retard de développement et l'apparition des signes morphologiques.

Habituellement, les patients sont adressés à une consultation de génétique pour bilan d'une déficience intellectuelle syndromique, sans que le diagnostic n'ait été porté au préalable. C'est donc le plus souvent le généticien clinicien qui va évoquer le diagnostic de BFLS. Néanmoins, du fait de l'expansion du séquençage à haut débit, le diagnostic peut être fait directement par l'étude génétique chez un patient avec un retard de développement et/ou une déficience intellectuelle, sans avoir été préalablement cliniquement évoqué.

2.2.1 *Objectifs*

- Détecter précocement la maladie à partir des signes cliniques et para-cliniques
- Confirmer le diagnostic par des tests génétiques adaptés
- Rechercher les comorbidités
- Faire l'annonce du diagnostic selon les bonnes pratiques
- Informer sur l'évolution attendue et sur la nécessité d'une prise en charge multidisciplinaire et coordonnées et d'un suivi régulier.
- Informer sur les complications et surhandicaps en l'absence d'une prise en charge adaptée
- Mettre en place une prise en charge spécifique et un suivi régulier
- Expliquer l'importance de connaître l'anomalie génétique précise, en particulier pour le conseil génétique.
- Préciser le conseil génétique par une consultation dédiée, et la possibilité d'un diagnostic prénatal le cas échéant
- Évaluer les ressources familiales
- Mettre en place un accompagnement parental
- Demander l'exonération du ticket modérateur
- Remplir le dossier MDPH et faire les demandes ad hoc
- Informer sur les prestations et les aides apportées par la MDPH.
- Informer sur les ETP

2.2.2 *Professionnels impliqués*

L'évaluation initiale est le plus souvent coordonnée par le neuropédiatre et/ou le généticien clinicien, en relation avec le pédiatre ou le médecin traitant. Selon les complications associées, pourront intervenir d'autres spécialistes détaillés dans le chapitre suivant.

Spécialistes impliqués	Rôle
<ul style="list-style-type: none"> • Néonatalogiste • Pédiatre généraliste, • Neuropédiatre, • Généticien clinicien • Endocrinologue/Diabétologie/Nutritionniste pédiatre/adulte, • Gastro-entérologue pédiatre/adulte, • Médecin de médecine physique et de réadaptation (MPR), • Chirurgien orthopédiste pédiatrique/adulte, Pédopsychiatre/psychiatre	Le diagnostic, l'évaluation initiale et la prise en charge globale du patient.
<ul style="list-style-type: none"> • Oto-rhino-laryngologiste, • Ophtalmologiste, , • Pneumo-pédiatre ou pédiatre ayant une expertise dans le sommeil de l'enfant, 	Médecins impliqués plus ponctuellement selon les besoins spécifiques des patients.
<ul style="list-style-type: none"> • Kinésithérapeute, • Psychologue, neuropsychologue • Psychomotricien, • Ergothérapeute, • Orthophoniste, • Diététicien, • Dentiste, orthodontiste • Orthoptiste, • Assistant social, • Éducateur spécialisé..... 	Travaillent conjointement avec le médecin généraliste, le pédiatre et/ou le généticien pour une prise en charge globale des patients.

2.2.3 Circonstances de découverte

La grossesse, l'accouchement et les mensurations à la naissance sont habituellement normaux. Aucune malformations congénitales n'ont été rapportées dans ce syndrome, à l'exception d'un cas avec une fente labio-palatine (Turner *et al.*, 2004).

A la naissance et dans les premiers mois de vie, il est souvent noté une hypotonie pouvant parfois être sévère, avec des difficultés alimentaires. Les particularités morphologiques peuvent parfois être observées dès la naissance mais vont devenir plus visibles avec l'âge et s'associent à des signes d'hypogonadisme. Le retard de développement est généralement précoce avec un degré variable de déficience intellectuelle (de légère à modérée). Les principaux signes associés sont l'hypogonadisme et l'obésité, qui apparaît généralement après la puberté.

Le diagnostic peut être évoqué chez le petit enfant présentant une hypotonie associée à un hypogonadisme (cryptorchidie, micropénis), et des signes morphologiques évocateurs. Une hérédité liée au chromosome X est alors à rechercher de façon systématique (antécédents de déficience intellectuelle syndromique ou non dans la lignée maternelle).

Même s'il peut être suspecté cliniquement, le diagnostic doit absolument être confirmé sur le plan moléculaire avant d'être affirmé, car aucun signe n'est vraiment spécifique.

Chez l'enfant plus grand (garçon), les éléments du diagnostic sont variables avec l'âge (Lower *et al.*, 2004 ; Lower *et al.*, 2002 ; Turner *et al.*, 2004):

Un retard de développement / une déficience intellectuelle

- Des particularités morphologiques faciales évocatrices :
 - aspect grossier du visage avec une impression d'énophtalmie,
 - saillie des arcades sourcilières
 - petites fentes palpébrales
 - oreilles épaisses et longues non dysplasiques, avec lobe charnu
- Des extrémités souvent particulières (doigts effilés, pieds larges avec orteils courts)
- Un hypogonadisme
- Une obésité (le plus souvent après la puberté)
- Une gynécomastie

Les filles conductrices sont généralement asymptomatiques mais peuvent parfois présenter des troubles des apprentissages, voire une DI, et certaines des caractéristiques cliniques observées chez les garçons (Berland *et al.*, 2011 ; Ernst *et al.*, 2015).

Du fait des techniques actuelles de génétique (séquençage à haut débit), le diagnostic peut également être fait après la réalisation d'une analyse pan-génomique (ACPA, séquençage de panel, d'exome ou de génome) devant un retard global de développement ou une déficience intellectuelle sans que le diagnostic ait été suspecté cliniquement.

2.2.4 Signes cliniques rapportés

Différents signes cliniques sont rapportés, tous ne sont pas forcément présents à l'exception des troubles du neuro-développement.

Le développement psychomoteur

Les nouveaux nés présentent une hypotonie rapportée dans 85% des cas, pouvant être sévère, associée à des difficultés alimentaires (Carter *et al.*, 2009 ; Gécz *et al.*, 2006). L'évolution se fait vers un retard global de développement et une déficience intellectuelle de gravité variable (légère à modérée). L'âge d'acquisition de la marche est variable et peut être dans les normes (moyenne 2 ans 10 mois). Le développement du langage est en revanche souvent décalé, mais le langage oral est généralement présent même s'il peut être limité à des phrases simples (Gécz *et al.*, 1999 ; Turner *et al.*, 2004).

La scolarité est le plus souvent adaptée après la maternelle. Aucun adulte ne présente un niveau d'autonomie complet, tous nécessitent une supervision dans la vie quotidienne.

Les troubles du comportement

On rapporte des troubles du comportement de sévérité et de nature très variable chez 90% des personnes porteuses du BFLS(de winter *et al.*, 2009 ; Gécz *et al.*, 2006).

Dans l'enfance, il s'agit plutôt de déficits de l'attention avec hyperactivité. A l'adolescence, on note une impulsivité et une certaine agressivité. Une maladie bipolaire ou des troubles psychotiques peuvent apparaître à l'âge adulte. Paradoxalement, peu de troubles du comportement alimentaire sont rapportés, alors que l'obésité est très fréquente.

La croissance

Les mensurations de naissance sont le plus souvent dans les normes. Il est décrit un retard statural inférieur à -2DS dans 30% des cas, ne dépassant pas généralement -3DS.

La croissance du périmètre crânien est le plus souvent dans les normes et n'est pas discriminante pour faire le diagnostic. 17 % des patients sont décrits avec une microcéphalie et 22% avec une macrocéphalie(Turner *et al.*, 1989 ; Turner *et al.*, 2004).

Une obésité est présente chez 77 % des patients, à partir de l'adolescence. Il s'agit d'une obésité plutôt tronculaire avec une gynécomastie(Allison *et al.*, 1998 ; Ardingier *et al.*, 1984 ; Carter *et al.*, 2009).

Les problèmes endocriniens

Il existe un hypogonadisme dans 93% des cas, pouvant se manifester dès la naissance avec une cryptorchidie (50%) et un micropénis. A l'adolescence, on note une absence de pilosité pubienne globale (75%), associée à une gynécomastie. Biologiquement cette hypogonadisme peut être central ou périphérique (Gécz *et al.*, 2006 ; Turner *et al.*, 1989).

Un déficit en hormone de croissance (GH) est également décrit dans certains cas.

Une hypoglycémie néonatale a été décrite chez 2 nouveau-nés, ainsi que 2 cas de pan-hypopituitarisme (Birrell *et al.*, 2003 ; Dattani, 2003).

A l'âge adulte, 8% des patients sont suivis pour une hypothyroïdie. Celle-ci est décrite comme centrale ou périphérique.

Les troubles orthopédiques

Compte-tenu de l'hypotonie à laquelle s'ajoute parfois une hyperlaxité (20%), des déformations squelettiques sont possibles, essentiellement des scolioses (40%).

Les troubles neurosensoriels

Environ 6% des patients présentent une surdité. Il s'agit de surdités neurosensorielles avec un âge d'apparition très variable (de l'enfance à l'âge adulte) (Gécz *et al.*, 2006 ; Turner *et al.*, 1989).

Les atteintes ophtalmologiques ne sont pas spécifiques, 19% des patients ont des troubles de la réfraction.

Les troubles neurologiques

A l'exception des troubles cognitifs, les atteintes neurologiques sont rares et ne sont pas au premier plan. Une épilepsie est présente dans 12% des cas, non spécifique et habituellement non pharmaco-résistante. On note un cas de polyneuropathie dont le lien avec la pathologie génétique n'est pas établi (Gécz *et al.*, 2006 ; Turner *et al.*, 1989).

Autres

De façon exceptionnelle, il a été rapporté chez un patient porteur du BFLS une cardiomyopathie dilatée ou une atteinte cutanée avec des lésions d'hyperpigmentation (Happle, 2016 ; Kaplinsky *et al.*, 2001) .

Le syndrome de BFLS chez les femmes :

Le phénotype des femmes hétérozygotes est extrêmement variable : d'asymptomatique à un phénotype identique aux hommes atteints. Environ 14% des femmes conductrices présentent une déficience intellectuelle et 45% ont des troubles des apprentissages variables, qui s'associent à minima à des signes morphologiques (50%) et/ou une obésité (19%)(Berland *et al.*, 2011 Gécz *et al.*, 2006 ; Turner *et al.*, 1989). Deux filles ont été rapportées avec des anomalies IRM et une épilepsie (simplification gyrale et anomalie de migration neuronale) (Kasper *et al.*, 2017).

Des variations pathogènes, le plus souvent de survenue *de novo*, ont également été rapportées dans le gène *PHF6* chez des filles présentant une déficience intellectuelle non syndromique, sans signes évocateurs de BFLS, le plus souvent survenues *de novo*, qui semblent représenter une entité différente (Berland *et al.*, 2011 ; Dereymaeker *et al.*, 1986 ; Zweier *et al.*, 2014).

2.2.5 Confirmation génétique

La confirmation du diagnostic repose sur l'identification d'un variant classé pathogène (classe V) ou probablement pathogène (classe IV) dans le gène *PHF6*, responsable du BFLS.

Ces anomalies peuvent être détectées par séquençage ciblé (Sanger ou petit panel) si le diagnostic a été cliniquement suspecté, ou par des études de séquençage à haut débit (grand panel, exome, génome) lorsque le diagnostic n'a pas été évoqué cliniquement. Des très rares cas ont été rapportés avec une délétion complète du gène *PHF6*, ce qui peut être mise en évidence par un examen chromosomique pangénomique (ACPA) (Berland *et al.*, 2011).

Les variations identifiées sont réparties tout le long du gène, et il a été rapporté principalement des variants faux-sens ou des variants tronquants. L'hypothèse physiopathologique est celle d'une perte de fonction. En cas de doute sur l'interprétation d'un variant, il est nécessaire de solliciter le laboratoire de référence et le généticien pour classer le variant et ainsi confirmer ou infirmer son caractère pathogène ou probablement pathogène.

Le variant peut être « de novo » ou dans la plupart des cas hérité de la mère. L'étude du biais d'inactivation du chromosome X n'est pas utile en pratique, et non corrélée aux symptômes chez les femmes (Kubota *et al.*, 1999).

2.3 Les diagnostics différentiels

Le BFLS présente un chevauchement phénotypique avec de nombreux autres syndromes associant déficience intellectuelle et/ou obésité syndromique, notamment les syndromes de Prader-Willi, Coffin-Lowry, Bardet-Biedel, Summit, Carpenter, Wilson-Turner, Cohen, de Noonan, de Coffin-Siris et Klinefelter (Baumstark *et al.*, 2003 ; Preus, 1984 ; Turner *et al.* 2004 ; Zweier *et al.*, 2014).... En raison de ce chevauchement, le diagnostic de syndrome de BFLS est difficile à affirmer sur la seule clinique.

3 Annonce du diagnostic et information du patient

L'annonce du diagnostic étiologique doit faire l'objet d'une consultation dédiée par le médecin généticien qui a évoqué cliniquement cette hypothèse, ou le prescripteur de l'analyse moléculaire qui a permis de confirmer le diagnostic. Cette phase d'annonce est d'autant plus importante qu'il s'agit dans la majorité des cas d'un syndrome potentiellement héréditaire (risque pour la lignée maternelle) pour lequel un diagnostic prénatal est possible.

Elle doit être faite rapidement après le diagnostic de certitude (en raison du risque pour les apparentés de la lignée maternelle), dans un environnement préservé, en prenant suffisamment de temps, de préférence en présence des deux parents.

Elle se compose de :

- L'explication du diagnostic et des résultats biologiques et/ou paracliniques.
- L'information sur la nécessité d'un suivi régulier, d'une prise en charge multidisciplinaire et leur planification.
- L'explication concernant le ou les traitements envisagés, leurs modalités d'administration et leurs effets indésirables potentiels.
- L'information sur la maladie et son mode de transmission, le risque pour les apparentés et la possibilité d'un diagnostic prénatal. L'importance de l'information familiale.
- L'implication d'un(e) psychologue peut être nécessaire à tout moment du processus d'annonce, ou après. Une consultation à distance avec le médecin peut être proposée.

Les coordonnées des associations de patients (Xtraordinaire). sont remises à la famille

Un courrier est adressé aux correspondants qui prennent en charge l'enfant pour rapporter les différents points discutés avec les parents.

Lorsque l'annonce du diagnostic étiologique ne peut être faite initialement par un généticien clinicien, une consultation de génétique clinique doit être proposée rapidement.

4 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 de l'âge et des examens antérieurement réalisés.

Ce bilan comprend :

1) une consultation de génétique :

a) Interrogatoire sur

. les antécédents familiaux : antécédents de retard de développement ou de déficience intellectuelle évocateurs d'une hérédité liée au chromosome X

. les antécédents personnels, incluant :

- données anténatales (biométrie, quantité de liquide amniotique, examens invasifs pour analyses moléculaires cytogénétiques et/ou géniques proposés et réalisés)
- données néonatales (biométrie, Apgar, notion de difficultés alimentaires)
- recherche de signe de panhypopuitarisme en lien avec un déficit en hormone de croissance : une hypoglycémie, un micropénis, en lien avec un déficit en ACTH une hypoglycémie qui peut être très précoce en période néonatale, en lien avec un déficit gonadotrope : une cryptorchidie bilatérale, la présence de petits testicules s'ils sont palpables et un micro pénis
- évaluation des étapes du développement psychomoteur (âge de tenue de tête, tenue assise, marche, de l'autonomie dans la vie quotidienne, développement du langage, évaluation relationnelle, évaluations psychométriques (QI, ADOS, échelle adaptative), acquisitions scolaires, parcours scolaire et éducatif),
- troubles du comportement: hyperactivité, déficit de l'attention, auto-hétéro agressivité, trouble de l'humeur...
- recherche de troubles endocrinologiques ou d'hypogonadisme :
 - o hypoglycémies, absence de pilosité pubienne ou axillaire
 - o Retard de croissance staturale
 - o hypogonadisme hypogonadotrope) : cryptorchidie, micropénis, gynécomastie (qui apparait en période pubertaire et à l'âge adulte) ,
 - o hypothyroïdie le plus souvent périphérique: retard de croissance staturale, prise de poids, constipation, asthénie
- évaluation de l'alimentation (difficultés de succion-déglutition, reflux gastro-oesophagien, impulsivité alimentaire...
- évaluation du sommeil (qualité, quantité), prise de traitement ;
- troubles bucco-dentaires (pousse, qualité de l'émail, bruxisme, possibilité de brossage, prise en charge orthodontique ;
- autres antécédents médicaux : malformations, épisodes de convulsions, prise de traitement anti-épileptique,

b) Examen clinique

- examen général, croissance, poids, taille et PC, courbes de croissance et d'IMC;
- examen de la face, de la bouche, des extrémités ;
- examen orthopédique à la recherche notamment d'une scoliose ou d'une hyperlaxité
- examen neurologique :
- examen des organes génitaux externes : cryptorchidie, micropénis, rechercher une gynécomastie

- 2) un dépistage systématique des troubles neurosensoriels : examen ophtalmologique complet (FO, acuité visuelle) et un examen ORL avec audiométrie +/- potentiels évoqués auditifs
 - 3) une échographie pelvienne en cas d'ectopie testiculaire ;
 - 4) une évaluation systématique par un endocrinologue pour rechercher un déficit endocrinologique
 - 5) une évaluation par un diététicien si IMC >25kg/m². Si l'obésité est sévère (IMC>35), évaluation par une équipe pluridisciplinaire d'un centre spécialisé de l'obésité (CSO)
 - 6) des radiographies du squelette le cas échéant, orientées par l'examen clinique (recherche de scoliose en cas de gibbosité, recherche de maladie de Perthes) ;
 - 7) une évaluation par un orthopédiste ou un médecin de MPR pour la prise en charge d'une hypotonie ou d'une hyperlaxité et/ou d'une scoliose à la naissance et à l'adolescence
 - 8) une évaluation neuro-psychologique avec des tests adaptés, utile pour orienter la prise en charge rééducative et l'orientation scolaire le cas échéant et l'orientation à l'âge adulte.
 - 9) un bilan de kinésithérapie et d'orthophonie en vue d'une prise en charge, ainsi qu'une orientation des jeunes enfants vers le CAMSP de proximité peut être proposée dès la constatation d'un retard de développement ou d'une hypotonie.
 - 10) un électro-encéphalogramme en cas de suspicion de manifestations épileptiques ;
 - 11) un bilan sanguin initial orienté par la consultation en endocrinologie et à la recherche des complications de l'obésité (glycémie à jeun, insulinémie, bilan lipidique, bilan hépatique, bilan de la fonction rénale) ; 4
- Le bilan doit être un peu modifié en fonction de l'âge.

5 Conseil génétique et diagnostic prénatal

Le BFLS est un syndrome génétique lié au chromosome X. Le risque de transmission dépend donc du statut génétique de la maman, voire d'autres apparentées de la lignée maternelle.

Aucun cas de patient atteint de BFLS, de sexe masculin, ayant eu une descendance, n'a été rapporté.

Lors de la découverte d'un variant pathogène dans le gène *PHF6*, il est indispensable de prévoir une consultation de génétique pour les parents, et de proposer à la mère un prélèvement pour préciser son statut génétique (conductrice ou non), en vue du conseil génétique pour le couple et la famille élargie.

- s'il s'agit d'une mutation *de novo* chez le cas-index (mère non conductrice), le risque de récurrence est très faible et est lié au risque éventuel d'un mosaïcisme germinale chez la mère. Un diagnostic prénatal de sécurité peut néanmoins être proposé pour les grossesses suivantes.

-Si le variant est hérité de la mère (qui peut être symptomatique ou non), le risque de récurrence sera de 50 % à chaque grossesse. S'il s'agit d'un garçon porteur de l'anomalie génétique, il sera atteint de BFLS. S'il s'agit d'une fille, le pronostic sera difficile à établir en prénatal (déficience intellectuelle légère possible, déficience intellectuelle 14%, troubles des apprentissages 45%)

Dans le cadre de la loi concernant l'information à la parentèle, les consultants doivent être rendus attentifs de leur devoir d'informer la branche familiale à risque, en particulier les

femmes à risque d'être conductrices dans la famille maternelle, pour qu'elles puissent connaître leur risque de transmission et bénéficier à leur tour d'un conseil génétique.

Diagnostic prénatal :

Si une variation pathogène ou probablement pathogène dans PHF6 est identifiée dans une famille, un diagnostic prénatal ou pré-implantatoire peut être proposé au couple et/ou aux apparentés à risque. Le diagnostic prénatal (DPN) sur cellules fœtales est 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 après avis auprès d'un CPDPN.

Le diagnostic préimplantatoire (DPI) pourra être proposé aux couples dans les mêmes conditions que le DPN (anomalie moléculaire confirmée et après un avis favorable du CPDPN) et si la mère est conductrice. Il s'agit d'un test génétique réalisé sur un embryon après une fécondation in vitro (FIV) pour permettre le transfert d'embryons non porteurs du BFLS. Ce DPI ne peut être réalisé que dans des centres spécialisés et nécessite d'orienter les couples vers une consultation de génétique.

En l'absence d'anomalie génétique identifiée, le conseil génétique est plus délicat et le DPN ne sera pas possible.

6 Prise en charge et suivi

Il n'y a pas de traitement spécifique. La symptomatologie du BFLS est dominée par les manifestations neuro-développementales, endocriniennes. La prise en charge des patients est médicale, rééducative et socio-éducative, et doit être mise en place le plus précocement possible, dès le diagnostic établi et se poursuivre tout au long de la vie. L'approche doit être globale, pluridisciplinaire (idéalement transdisciplinaire), individualisée, et coordonnée.

Sur le plan médical, le traitement médicamenteux est symptomatique et variable selon les patients et les âges de la vie (traitement hormonal, anti-reflux, du sommeil, de l'épilepsie, des troubles du comportement...). Des interventions chirurgicales sont parfois nécessaires (prise en charge orthopédique)

L'accompagnement non médicamenteux comporte la mise en place de programmes éducatifs ou d'un accompagnement adaptés pour améliorer le tonus, la communication, les fonctions cognitives et les troubles du comportement.

La prise en charge sociale inclut la mise en place de :

- Une prise en charge à 100% auprès de la caisse d'assurance maladie du patient
- L'établissement d'un dossier MDPH pour obtenir une reconnaissance de travailleur handicapé (RQTH) et des prestations compensatrices du handicap (AEEH, AAH, PCH, carte d'invalidité...) et la mise en place d'une mesure de protection juridique si nécessaire (habilitation familiale, curatelle simple ou renforcée, tutelle)

Il est important d'assurer une information des modalités de ces démarches auprès des parents et de leur assurer une guidance et un soutien psychologique.

6.1 Objectifs principaux

- Evaluer et accompagner
- Améliorer les troubles du tonus
- Soutenir le développement cognitif
- Développer la communication verbale et non verbale
- Prendre en charge les troubles du sommeil et du comportement
- Prendre en charge les troubles endocriniens
- Contrôler l'épilepsie le cas échéant
- Traiter les comorbidités : déformation du rachis et des extrémités, ...
- Surveiller l'apparition de complications
- Surveiller la croissance et prévenir l'obésité et ses complications
- Dépister les causes de surhandicap : troubles neurosensoriels, obésité, épilepsie....
- Informer les patients et les familles sur l'évolution des connaissances ;
- Informer le médecin traitant ;
- Accompagner les transitions et particulièrement lors du passage de l'enfance à l'âge adulte. Ainsi, à la fin de l'adolescence, une transition avec les services d'adultes doit être mise en place afin d'éviter l'interruption du suivi.

6.2 Professionnels impliqués

La prise en charge globale repose sur une coopération pluridisciplinaire, coordonnée par un neuropédiatre (ou neurologue) et/ou un généticien du centre de référence ou de compétence prenant en charge les maladies rares d'origine génétique, et concerne de nombreux professionnels en ville, à l'hôpital ou en établissement médico-social qui travaillent conjointement avec le médecin traitant ou le pédiatre.

Le suivi repose sur une coopération pluridisciplinaire et est le plus souvent coordonné par le neurologue pédiatre, pédiatre, neurologue ou neuro-généticien du centre de référence ou de compétence. Il est mis en place en relation avec le pédiatre ou le médecin traitant et les médecins spécialistes en fonction des atteintes et comorbidités présentes. Il nécessite également des liens étroits avec tous les professionnels assurant la prise en charge paramédicale, psychologique, sociale et éducative.

Le suivi fait intervenir :

- **Des médecins de plusieurs disciplines** : pédiatre, pédopsychiatre, généticien, gastro-entérologue, pneumologue, endocrinologue/nutritionniste, chirurgien orthopédiste, réanimateur, spécialiste du sommeil, médecin de médecine physique et réadaptation, ophtalmologiste
- **D'autres professionnels paramédicaux** : infirmier, kinésithérapeute, psychologue, psychomotricien, orthophoniste, diététicien, orthodontiste, orthoptiste, ...
- **Des professionnels du secteur médico-social** : éducateur assistant social, AES....

Tous les professionnels travaillent conjointement avec le médecin référent. Sont aussi impliqués les CAMSP, SESSAD, IMP, IME, MAS, FAM et toute structure intervenant auprès de l'enfant ou de l'adulte.

Les associations de patients ont toute leur place pour aider à l'accompagnement des familles et les soutenir. Un accompagnement psychologique doit être proposé à la famille si elle en ressent le besoin.

La prise en charge des troubles du neuro-développement

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

L'hypotonie doit être prise en charge par la mise en place précoce de kinésithérapie et psychomotricité. Le travail sur la motricité active permet de lutter contre l'hypotonie, 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).

Un avis MPR peut être nécessaire pour proposer des équipements adaptés si besoin (siège moulé, attelles, orthèses...).

La poursuite de ces rééducations sera nécessaire avec la mise en place d'orthophonie pour soutenir le développement du langage.

Des évaluations neuropsychologiques, orthophoniques, psychomotrices sont à réaliser régulièrement en fonction de l'âge pour adapter au mieux les rééducations à l'évolution de l'enfant et orienter la scolarisation.

Si l'accompagnement ne se fait pas en établissement médico-social, une adaptation de la scolarisation sera le plus souvent nécessaire et nécessite un avis neuropédiatrique spécialisé et une coordination avec un enseignant référent pour accompagner la scolarisation : demande d'AES, orientation en scolarité ULIS, orientation mixte dispositif ULIS et IME.

Les troubles du comportement :

Compte-tenu des troubles du comportement, une évaluation psychologique et psychiatrique est à proposer pour dépister un éventuel trouble de l'attention, une hyperactivité et pour proposer une prise en charge adaptée. Ce suivi sera à poursuivre tout au long de la vie notamment au moment des périodes de transition (puberté, transition enfant-adulte). Les prise en charge en psychothérapie et les traitements médicamenteux seront adaptés en fonction des symptômes et ne sont pas spécifiques. Il est toutefois important de tenir compte dans la prise en charge de l'atteinte cognitive associée.

Un soutien psychologique est recommandé pour l'enfant, sa fratrie et ses parents pour favoriser et aider à la prise en charge des troubles du comportement.

Les troubles de l'alimentation

Les troubles de l'alimentation doivent être pris en charge précocement par la mise en place d'orthophonie axée sur les troubles de l'oralité. Un soutien nutritionnel par une nutrition entérale sur une sonde naso-gastrique peut être nécessaire en cas de troubles alimentaires sévères. Les difficultés alimentaires vont s'améliorer ne nécessitant habituellement pas une

alimentation par gastrostomie. Les décisions ne sont pas spécifiques au BFLS et sont prises selon les protocoles standards.

Les troubles endocriniens

Un déficit antéhypophysaire doit être recherché dès la naissance : hypoglycémie, micro-pénis, cryptorchidie bilatérale

Une évaluation systématique doit rechercher un hypogonadisme. Un micropenis et/ou une cryptorchidie bilatérale doit faire demander un avis en endocrinologie pédiatrique pour une prise en charge diagnostique et thérapeutique dès la naissance et à l'âge péri-pubertaire (enfant à adresser vers l'âge de 12 ans. Si le diagnostic d'hypogonadisme est avéré une supplémentation est à discuter, en fonction de l'âge, selon les protocoles habituels.

La cryptorchidie persistante nécessite un avis chirurgical pédiatrique dès l'âge de 2 ans, un traitement chirurgical doit être discuté. Une surveillance clinique voire échographique est requise à partir de l'adolescence (risque de cancer).

A l'adolescence, une gynécomastie persistante en lien avec l'hypogonadisme peut nécessiter un avis chirurgical

La croissance doit être surveillée régulièrement par le médecin traitant et/ou le médecin qui coordonne la prise en charge. En cas de retard de croissance < -2 DS, un avis en endocrinopédiatre doit être demandé pour rechercher une cause traitable à ce retard de croissance et éliminer un déficit en hormone de croissance.

Il doit être recherché de principe car les signes cliniques sont frustrés et peu spécifiques une dysthyroïdie. Les traitements ne sont pas différents de ceux de la population générale (Yeliosof, Gangat, 2019).

Le poids doit être surveillé de façon annuelle dès l'enfance en traçant la courbe d'IMC afin de détecter un rebond d'adiposité précoce, une augmentation rapide de l'IMC ou le passage au-dessus du 9^{ème} percentile (IOTF 25 ou surpoids) voire au-dessus de l'IOTF 30 (obésité). La prévention de l'obésité en cas d'augmentation rapide doit être mise en place avec l'aide d'un diététicien si nécessaire. Une alimentation équilibrée avec encadrement alimentaire est recommandée de même qu'une activité sportive adaptée. Cette surveillance est à maintenir tout au long de la vie.

La prise en charge diététique est souhaitable et doit être adaptée aux troubles cognitifs de la personne avec des supports adaptés (FALC). Elle nécessite le plus souvent une coordination des différents acteurs de santé (endocrinologue/nutritionniste, diététicien, médecin traitant) avec les personnes qui s'occupent au quotidien des personnes atteintes du BFLS (éducateur spécialisé, famille...) pour aider à la mise en place des mesures hygiéno-diététiques dans les lieux de vie des personnes atteintes du BFLS (famille, CAJ, FAM, MAS...).

En cas d'obésité, un dépistage des complications de cette obésité est à proposer de façon annuelle avec un bilan biologique (dépistage d'un diabète, d'une dyslipidémie, d'une atteinte hépatique...), la recherche de trouble du sommeil et ventilatoire (SAOS, hypoventilation alvéolaire), de douleur ou troubles orthopédiques...

La prise en charge chirurgicale de l'obésité dans ce contexte nécessite un avis spécialisé auprès des centres de référence qui prennent en charge les obésités syndromiques. Pour des

détails d'évaluation et prise en charge de cette obésité de cause rare, se référer au PNDS Générique Obésités de Causes Rares (HAS 2021) (https://www.has-sante.fr/jcms/p_3280217/fr/generique-obesites-de-causes-rares)

Les troubles neurosensoriels

Un dépistage des troubles ophtalmologiques et auditifs est à proposer au moment du diagnostic ou sur signes d'appels et sera à refaire régulièrement comme dans la population générale.

Les troubles orthopédiques

En cas de scoliose ou d'hyperlaxité, une évaluation annuelle est proposée avec un orthopédiste ou un médecin de médecine physique et de réadaptation. L'indication pour d'éventuelle du port d'orthèses (diurnes et/ou nocturnes) ou pour une intervention chirurgicale sera alors discutée, ainsi que la nécessité d'une prise en charge kinésithérapique.

Les troubles neurologiques

Un EEG et une IRM cérébrale seront à faire en cas de crise d'épilepsie. La prise en charge de l'épilepsie n'est pas spécifique. A l'heure actuelle, aucun médicament anticomitial n'est connu pour être spécifique au BFLS.

6.3 Rythme et contenu des consultations

Un examen systématique par le pédiatre ou le médecin traitant est recommandé 1 fois par an, à adapter en fonction des complications associées. Ce suivi va rechercher les complications intercurrentes possibles.

De façon annuelle, seront effectués :

- Un interrogatoire : évolution, complications médicales, prise en charge médico-sociale
- Un examen clinique : courbe de croissance et d'IMC, complications orthopédiques
- Une évaluation des troubles du comportement
- Un bilan dentaire
- Une évaluation de la connaissance de la maladie, rappel du lien associatif

D'autres examens seront réalisés en fonction des données de l'examen clinique et de l'interrogatoire

- Examen ophtalmologique
- EEG si éléments évocateurs d'épilepsie
- Bilan ORL et audiogramme si épisodes avérés ou suspectés d'otites
- Consultation de gynécologie à partir de l'adolescence

- Consultation en orthopédie et/ou MPR

-Bilan biologique : glycémie à jeun, hémoglobine glyquée, cholestérol total, HDL cholestérol, triglycérides, ASAT, ALAT, GGT NFS plaquettes en cas d'infections récurrentes, testostérone, LH et FSH

Bilan avec un(e) diététicien(ne) en cas de prise de poids excessive

Radiographie du poignet gauche pour déterminer l'âge osseux en cas de retard de croissance, et pour mieux préciser le moment de prise en charge du retard pubertaire en lien avec l'hypogonadisme

-Orthopantomogramme si la coopération du patient le permet si nécessaire

-Bilan thyroïdien en cas de prise de poids excessive, de troubles de l'humeur et de diminution d'activité

-Bilan de l'axe somatotrope en cas de retard de croissance

-Surveillance de la densité minérale osseuse en cas d'hypogonadisme

Les bilans en psychologie et orthophonie seront réalisés à une fréquence dépendant de l'âge de l'enfant et des demandes d'orientation, de même que l'entretien avec l'assistante sociale.

La pratique d'activités physiques est recommandée dans le but de prévenir la prise de poids et de favoriser les échanges sociaux. Le choix de l'activité sera fonction des capacités physiques. Par ailleurs, toute autre forme d'intégration en collectivité est importante à favoriser (crèche, milieu scolaire, centre aéré...).

A la fin de l'adolescence, il est important d'accompagner la transition avec le secteur adulte pour éviter les ruptures de soins.

Professionnels	Rôle dans la prise en charge	Rythme de suivi (à titre indicatif)
Médecin généraliste et/ou pédiatre	Suivi général de proximité et de coordination Suivi de la croissance	Tous les 6 mois jusqu'à l'âge de 4 ans puis 1/an
Généticien clinicien	Diagnostic et conseil génétique Suivi général et coordination	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 développemental Suivi et traitement des complications neurologiques	Tous les 6 mois jusqu'à l'âge de 4 ans puis 1/an

Néonatalogue	Prise en charge en période néonatale ou en cas d'hospitalisation en situation de soins intensifs (hypotonie, complications cardiologiques...)	Selon la période néonatale
Endocrinopédiatre puis Endocrinologue/Diabétologue/Nutritionniste adulte	Suivi et prise en charge des troubles endocriniens, prévention et prise en charge de l'obésité	1/an
MPR	Prise en charge des problèmes orthopédiques et moteurs	1/an
Gastropédiatre	Prise en charge et suivi des difficultés alimentaires et des nutritons par sonde	/6 mois dans petite enfance
Urologue	Prise en charge de la cryptorchidie	Selon anomalies initiales
Pédopsychiatre/Psychiatre	Suivi des troubles comportementaux	1/an
Orthopédiste	Suivi et prise en charge orthopédique ou chirurgicale de la scoliose, de la cyphose, des troubles de la statique des pieds	Selon signes d'appel à l'examen du médecin traitant
Ophthalmologiste	Dépistage et suivi des troubles de la réfraction	1/an
ORL	Dépistage et suivi de la déficience auditive, des infections ORL de la petite enfance,	1/an
Chirurgien-dentiste/orthodontiste	Dépistage et suivi des soins bucco-dentaires	1/an
Orthophoniste	Prise en charge des troubles de l'oralité et de la communication verbale et non verbale	Suivi hebdomadaire
Masseur-kinésithérapeute/psychomotricien	Prise en charge paramédicale des troubles moteurs	Suivi hebdomadaire
Psychologue	Prise en charge psychologique du patient et soutien familial	Selon besoins
Neuropsychologue	Bilan neuropsychologique pour l'orientation scolaire et professionnelle et pour préciser les besoins rééducatifs	Au moment des orientations scolaires et professionnelles et selon les besoins
Ergothérapeute	Prise en charge paramédicale des troubles moteurs	Selon besoins
Éducateur spécialisé	Guidance dans l'éducation, vers l'autonomie	Selon besoins
Assistante sociale	Conseils et prise en charge des parents dans leurs démarches administratives auprès de la MDPH et des structures de	Selon besoins

	soins	
--	-------	--

Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Docteur Isabelle MAREY, Centre de Référence de Déficiences intellectuelles de causes rares - AP-HP, Hôpital Pitié Salpêtrière et en coordination avec le Dr Delphine HERON - AP-HP, Hôpital Pitié Salpêtrière.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

Dr Isabelle Marey, généticienne, APHP, Hôpital Pitié Salpêtrière-Paris,

Dr Delphine Héron, Pédiatre, Généticienne, AP-HP, Hôpital Pitié Salpêtrière – Paris

Mr Ponha HENG, chargé de mission pour la filière Déficience

Groupe de lecture

Pr Annick Toutain, Généticienne - CHRU Tours

Dr Armand Bottani, Généticien, Institut Central des Hopitaux, Sion, Suisse

Dr Perrine Charles, Neurologue, APHP, Hôpital Pitié Salpêtrière-Paris,

Pr Christine Poitou, Endocrinologue/Diabétologue/Nutritionniste - APHP, Hôpital Pitié Salpêtrière-Paris,

Dr Blandine Esteva, Endocrinopédiatre - HCL, Hôpital Femme-Mère-Enfant-Lyon

Association

Xtraordinaire : <https://www.xtraordinaire.org/> : Hélène Frenkiel

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt

Annexe 2. Coordonnées du(des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) l'association(s) de patients

Centre de Référence Déficiences Intellectuelles de causes rares

Centre de Référence des Déficiences Intellectuelles de causes rares, coordonnateur ;
Dr Delphine Héron, Génétique Clinique - Médecin coordonnateur du Centre de référence de Déficiences intellectuelles de causes rares

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

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

Coordonnées des centres de référence constitutifs des Déficiences Intellectuelles de causes rares

CR constitutif Hospices Civils de Lyon	Pr Vincent Des Portes
CR constitutif APHM de Marseille	Pr Mathieu Milh MILH
CR constitutif APHP Trousseau, Paris	Pr Thierry Billette de Villemeur
CR constitutif APHP Necker, Paris	Pr Nadia Bahi Buisson
CR constitutif CHU de Dijon	Pr Christel Thauvin
CR constitutif APHP Necker, Paris	Dr Marlène Rio
CR constitutif APHP Robert Debré, Paris	Dr David Germanaud
CR constitutif CHRU de Brest	Dr Sylviane Peudennier
CR constitutif CHU de Rennes	Dr Laurent Pasquier
CR constitutif CHU de Strasbourg	Dr Salima El Chehadeh

Centres de compétence des Déficiences Intellectuelles de causes rares

Centre Compétence	CHU Tours	Pr Annick Toutain
Centre Compétence	APHP Kremlin Bicêtre, Paris	Dr Anya Rothenbuhler Pen
Centre Compétence	CHU Lille	Dr Audrey Riquet
Centre Compétence	CHU Amiens	Pr Patrick Berquin
Centre Compétence	CHU de Besancon	Dr Elise Brischoux-Boucher
Centre Compétence	CHU Nancy	Dr Bruno Leheup
Centre Compétence	CHU Nantes	Dr Bertrand Isidor
Centre Compétence	CHU Nice	Dr Fabienne Giuliano
Centre Compétence	CHU Pointe à Pitre	Dr Marilyn Lackmy Port Lis
Centre Compétence	CHU Reims	Pr Nathalie Bednarek
Centre Compétence	CHU Toulouse	Dr Caroline Karsenty
Centre Compétence	CHU de Bordeaux	Pr Cyril Goizet
Centre Compétence	CHU Montpellier	Dr Philippe Meyer

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

Association de patients : Les associations de personnes malades sont des partenaires incontournables des centres de référence ou de compétence. Elles jouent un rôle essentiel dans l'accompagnement des familles par les informations, les aides et le soutien qu'elles apportent. Elles sont aussi une source d'informations non négligeable et permettent aux patients et à leur entourage de se sentir moins seuls en leur offrant la possibilité d'échanger avec d'autres personnes se trouvant dans la même situation, de donner des conseils pratiques pour aider les personnes dans leur vie quotidienne. Elles concourent à renforcer et aider l'accompagnement du patient en collaboration avec les centres de référence et de compétence, avec le soutien de la filière DéfiScience. Elles participent aux projets de recherche et peuvent le cas échéant financer des projets d'intérêt majeur pour les patients. Les coordonnées des associations sont données systématiquement aux familles mais la décision de rentrer en relation avec une association reste le choix de la famille ou du patient.

L'association française Xtraordinaire regroupe des familles de patients porteurs de maladies avec déficiences intellectuelles liées au chromosome X. Xtraordinaire : <https://www.xtraordinaire.org/>

Informations complémentaires

ORPHANET - Source Internet : - <http://www.orpha.net>

Article tout public

Conduite à tenir en urgence

Critères diagnostiques

Focus Handicap

Revue de génétique clinique

Alliance maladies rares - Fédération d'associations de maladies rares

Source Internet : <http://www.alliance-maladies-rares.org>

Maladies Rares Info service – Plateforme d'appel et d'informations des maladies rares

Source Internet : <http://www.maladiesraresinfo.org/>

Téléphone : [01 56 53 81 36](tel:0156538136)

Eurordis

Association [CoActis Santé](#) : s'engage pour l'accès aux soins pour tous et particulièrement pour les personnes en situation de handicap, avec deux outils concrets :

- [SantéBD.org](https://santebd.org/) une boîte à outils pédagogiques pour comprendre et expliquer la santé avec des images et des mots simples. <https://santebd.org/>

- [HandiConnect.fr](https://handiconnect.fr/), un site ressource pour guider les professionnels de santé dans leur pratique quotidienne auprès de patients en situation de handicap
<https://handiconnect.fr/>

Références bibliographiques

1. Allison, D. B., Packer-Munter, W., Pietrobelli, A., Alfonso, V. C., & Faith, M. S. (1998). Obesity and Developmental Disabilities: Pathogenesis and Treatment. *Journal of Developmental and Physical Disabilities*, 10(3), 215-255. doi:10.1023/A:1022888323684
2. Ardinger, H. H., Hanson, J. W., & Zellweger, H. U. (1984). Börjeson-Forssman-Lehmann syndrome: further delineation in five cases. *Am J Med Genet*, 19(4), 653-664. doi:10.1002/ajmg.1320190405
3. Baumstark, A., Lower, K. M., Sinkus, A., Andriuskeviciute, I., Jurkeniene, L., Gécz, J., & Just, W. (2003). Novel PHF6 mutation p.D333del causes Börjeson-Forssman-Lehmann syndrome. *J Med Genet*, 40(4), e50. doi:10.1136/jmg.40.4.e50
4. Bellad, A., Bandari, A. K., Pandey, A., Girimaji, S. C., & Muthusamy, B. (2020). A Novel Missense Variant in PHF6 Gene Causing Börjeson-Forssman-Lehman Syndrome. *J Mol Neurosci*, 70(9), 1403-1409. doi:10.1007/s12031-020-01560-5
5. Berland, S., Alme, K., Brendehaug, A., Houge, G., & Hovland, R. (2011). PHF6 Deletions May Cause Borjeson-Forssman-Lehmann Syndrome in Females. *Mol Syndromol*, 1(6), 294-300. doi:10.1159/000330111
6. Birrell, G., Lampe, A., Richmond, S., Bruce, S. N., Gécz, J., Lower, K., . . . Cheetham, T. D. (2003). Borjeson-Forssman-Lehmann syndrome and multiple pituitary hormone deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 16(9), 1295-1300. doi:10.1515/jpem.2003.16.9.1295
7. Borjeson, M., Forssman, H., & Lehmann, O. (1962). An X-linked, recessively inherited syndrome characterized by grave mental deficiency, epilepsy, and endocrine disorder. *Acta Med Scand*, 171, 13-21. doi:10.1111/j.0954-6820.1962.tb04162.x
8. Carter, M. T., Picketts, D. J., Hunter, A. G., & Graham, G. E. (2009). Further clinical delineation of the Börjeson-Forssman-Lehmann syndrome in patients with PHF6 mutations. *Am J Med Genet A*, 149a(2), 246-250. doi:10.1002/ajmg.a.32624
9. Chao, M. M., Todd, M. A., Kontny, U., Neas, K., Sullivan, M. J., Hunter, A. G., . . . Kratz, C. P. (2010). T-cell acute lymphoblastic leukemia in association with Börjeson-Forssman-Lehmann syndrome due to a mutation in PHF6. *Pediatr Blood Cancer*, 55(4), 722-724. doi:10.1002/pbc.22574
10. Cheng, C., Deng, P. Y., Ikeuchi, Y., Yuede, C., Li, D., Rensing, N., . . . Bonni, A. (2018). Characterization of a Mouse Model of Börjeson-Forssman-Lehmann Syndrome. *Cell Rep*, 25(6), 1404-1414.e1406. doi:10.1016/j.celrep.2018.10.043
11. Chudley, A. E. (1991). Gene localization in Börjeson-Forssman-Lehmann syndrome and other X-linked mental retardation syndromes. *Am J Med Genet*, 38(2-3), 248. doi:10.1002/ajmg.1320380216
12. Crawford, J., Lower, K. M., Hennekam, R. C., Van Esch, H., Mégarbané, A., Lynch, S. A., . . . Gécz, J. (2006). Mutation screening in Borjeson-Forssman-Lehmann syndrome: identification of a novel de novo PHF6 mutation in a female patient. *J Med Genet*, 43(3), 238-243. doi:10.1136/jmg.2005.033084

13. Dattani, M. T. (2003). Börjeson-Forssman-Lehmann syndrome: a novel pituitary phenotype due to mutation in a novel gene. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 16(9), 1207-1209. doi:10.1515/jpem.2003.16.9.1207
14. de Winter, C. F., van Dijk, F., Stolker, J. J., & Hennekam, R. C. (2009). Behavioural phenotype in Börjeson-Forssman-Lehmann syndrome. *J Intellect Disabil Res*, 53(4), 319-328. doi:10.1111/j.1365-2788.2009.01156.x
15. Dereymaeker, A. M., Fryns, J. P., Hoefnagels, M., Heremans, G., Marien, J., & van den Berghe, H. (1986). The Börjeson-Forssman-Lehmann syndrome. A family study. *Clin Genet*, 29(4), 317-320.
16. Di Donato, N., Isidor, B., Lopez Cazaux, S., Le Caignec, C., Klink, B., Kraus, C., . . . Hackmann, K. (2014). Distinct phenotype of PHF6 deletions in females. *Eur J Med Genet*, 57(2-3), 85-89. doi:10.1016/j.ejmg.2013.12.003
17. Ernst, A., Le, V. Q., Højland, A. T., Pedersen, I. S., Sørensen, T. H., Bjerregaard, L. L., . . . Petersen, M. B. (2015). The PHF6 Mutation c.1A>G; pM1V Causes Börjeson-Forsman-Lehmann Syndrome in a Family with Four Affected Young Boys. *Mol Syndromol*, 6(4), 181-186. doi:10.1159/000441047
18. Farooqi, I. S., & O'Rahilly, S. (2005). Monogenic obesity in humans. *Annu Rev Med*, 56, 443-458. doi:10.1146/annurev.med.56.062904.144924
19. Fliedner, A., Gregor, A., Ferrazzi, F., Ekici, A. B., Sticht, H., & Zweier, C. (2020). Loss of PHF6 leads to aberrant development of human neuron-like cells. *Sci Rep*, 10(1), 19030. doi:10.1038/s41598-020-75999-2
20. Gecz, J., Baker, E., Donnelly, A., Ming, J. E., McDonald-McGinn, D. M., Spinner, N. B., . . . Mulley, J. C. (1999). Fibroblast growth factor homologous factor 2 (FHF2): gene structure, expression and mapping to the Börjeson-Forssman-Lehmann syndrome region in Xq26 delineated by a duplication breakpoint in a BFLS-like patient. *Hum Genet*, 104(1), 56-63. doi:10.1007/s004390050910
21. Gécz, J., Turner, G., Nelson, J., & Partington, M. (2006). The Börjeson-Forssman-Lehman syndrome (BFLS, MIM #301900). *Eur J Hum Genet*, 14(12), 1233-1237. doi:10.1038/sj.ejhg.5201639
22. Gedeon, A. K., Kozman, H. M., Robinson, H., Pilia, G., Schlessinger, D., Turner, G., & Mulley, J. C. (1996). Refinement of the background genetic map of Xq26-q27 and gene localisation for Börjeson-Forssman-Lehmann Syndrome. *Am J Med Genet*, 64(1), 63-68. doi:10.1002/(sici)1096-8628(19960712)64:1<63::Aid-ajmg9>3.0.Co;2-s
23. Goldstone, A. P., & Beales, P. L. (2008). Genetic obesity syndromes. *Front Horm Res*, 36, 37-60. doi:10.1159/000115336
24. Happle, R. (2016). An unusual linear hypermelanosis reflecting lyonization in women with Börjeson-Forssman-Lehmann syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 30(2), 323-324. doi:10.1111/jdv.12717
25. Jahani-Asl, A., Cheng, C., Zhang, C., & Bonni, A. (2016). Pathogenesis of Börjeson-Forssman-Lehmann syndrome: Insights from PHF6 function. *Neurobiol Dis*, 96, 227-235. doi:10.1016/j.nbd.2016.09.011
26. Kaplinsky, E., Perandones, C., Galiana, M. G., Fideleff, H., Favalaro, R. R., Carlos, V., & Perrone, S. V. (2001). Börjeson-Forssman-Lehmann syndrome and dilated cardiomyopathy: a previously unreported association. *Can J Cardiol*, 17(1), 80-83.

27. Kasper, B. S., Dörfler, A., Di Donato, N., Kasper, E. M., Wieczorek, D., Hoyer, J., & Zweier, C. (2017). Central nervous system anomalies in two females with Börjeson-Forssman-Lehmann syndrome. *Epilepsy Behav*, 69, 104-109. doi:10.1016/j.yebeh.2017.01.022
28. Kubota, T., Oga, S., Ohashi, H., Iwamoto, Y., & Fukushima, Y. (1999). Börjeson-Forssman-Lehmann syndrome in a woman with skewed X-chromosome inactivation. *Am J Med Genet*, 87(3), 258-261.
29. Lower, K. M., Solders, G., Bondeson, M. L., Nelson, J., Brun, A., Crawford, J., . . . Gécz, J. (2004). 1024C> T (R342X) is a recurrent PHF6 mutation also found in the original Börjeson-Forssman-Lehmann syndrome family. *Eur J Hum Genet*, 12(10), 787-789. doi:10.1038/sj.ejhg.5201228
30. Lower, K. M., Turner, G., Kerr, B. A., Mathews, K. D., Shaw, M. A., Gedeon, A. K., . . . Gécz, J. (2002). Mutations in PHF6 are associated with Börjeson-Forssman-Lehmann syndrome. *Nat Genet*, 32(4), 661-665. doi:10.1038/ng1040
31. Mangelsdorf, M., Chevrier, E., Mustonen, A., & Picketts, D. J. (2009). Börjeson-Forssman-Lehmann Syndrome due to a novel plant homeodomain zinc finger mutation in the PHF6 gene. *J Child Neurol*, 24(5), 610-614. doi:10.1177/0883073808327830
32. Mathews, K. D., Ardinger, H. H., Nishimura, D. Y., Buetow, K. H., Murray, J. C., & Bartley, J. A. (1989). Linkage localization of Börjeson-Forssman-Lehmann syndrome. *Am J Med Genet*, 34(4), 470-474. doi:10.1002/ajmg.1320340403
33. Petridou, M., Kimiskidis, V., Deligiannis, K., & Kazis, A. (1997). Börjeson-Forssman-Lehmann syndrome: two severely handicapped females in a family. *Clin Neurol Neurosurg*, 99(2), 148-150. doi:10.1016/s0303-8467(97)00011-5
34. Preus, M. (1984). Clinical confusion of the Noonan syndrome with the Börjeson-Forssman-Lehmann syndrome. *J Ment Defic Res*, 28 (Pt 3), 235-238. doi:10.1111/j.1365-2788.1984.tb01015.x
35. Stefan, M., & Nicholls, R. D. (2004). What have rare genetic syndromes taught us about the pathophysiology of the common forms of obesity? *Curr Diab Rep*, 4(2), 143-150. doi:10.1007/s11892-004-0070-0
36. Turner, G., Gedeon, A., Mulley, J., Sutherland, G., Rae, J., Power, K., & Arthur, I. (1989). Börjeson-Forssman-Lehmann syndrome: clinical manifestations and gene localization to Xq26-27. *Am J Med Genet*, 34(4), 463-469. doi:10.1002/ajmg.1320340402
37. Turner, G., Lower, K. M., White, S. M., Delatycki, M., Lampe, A. K., Wright, M., . . . Partington, M. (2004). The clinical picture of the Börjeson-Forssman-Lehmann syndrome in males and heterozygous females with PHF6 mutations. *Clin Genet*, 65(3), 226-232. doi:10.1111/j.0009-9163.2004.00215.x
38. Vallée, D., Chevrier, E., Graham, G. E., Lazzaro, M. A., Lavigne, P. A., Hunter, A. G., & Picketts, D. J. (2004). A novel PHF6 mutation results in enhanced exon skipping and mild Börjeson-Forssman-Lehmann syndrome. *J Med Genet*, 41(10), 778-783. doi:10.1136/jmg.2004.020370
39. Veall, R. M., Brett, E. M., Rivinus, T. M., & Stephens, R. (1979). The Börjeson-Forssman-Lehmann syndrome: a new case. *J Ment Defic Res*, 23(4), 231-242. doi:10.1111/j.1365-2788.1979.tb00858.x

40. Visootsak, J., Rosner, B., Dykens, E., Schwartz, C., Hahn, K., White, S. M., . . . Graham, J. M. (2004). Clinical and behavioral features of patients with Borjeson-Forssman-Lehmann syndrome with mutations in PHF6. *J Pediatr*, 145(6), 819-825. doi:10.1016/j.jpeds.2004.07.041
41. Yeliosof, O., & Gangat, M. (2019). Diagnosis and management of hypopituitarism. *Curr Opin Pediatr*, 31(4), 531-536. doi:10.1097/mop.0000000000000779
42. Zhang, X., Fan, Y., Liu, X., Zhu, M. A., Sun, Y., Yan, H., . . . Yu, Y. (2019). A Novel Nonsense Mutation of PHF6 in a Female with Extended Phenotypes of Borjeson-Forssman-Lehmann Syndrome. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 11(4), 419-425. doi:10.4274/jcrpe.galenos.2019.2018.0220
43. Zweier, C., Kraus, C., Brueton, L., Cole, T., Degenhardt, F., Engels, H., . . . Wiczorek, D. (2013). A new face of Borjeson-Forssman-Lehmann syndrome? De novo mutations in PHF6 in seven females with a distinct phenotype. *J Med Genet*, 50(12), 838-847. doi:10.1136/jmedgenet-2013-101918
44. Zweier, C., Rittinger, O., Bader, I., Berland, S., Cole, T., Degenhardt, F., . . . Wiczorek, D. (2014). Females with de novo aberrations in PHF6: clinical overlap of Borjeson-Forssman-Lehmann with Coffin-Siris syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 166c(3), 290-301. doi:10.1002/ajmg.c.31408