



Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Syndrome de White-Sutton

Texte du PNDS

**Centre de référence Anomalies du Développement et Syndromes
Malformatifs de l'Interrégion Est, Filière AnDDI-Rares
Centre de référence Déficience Intellectuelle de Causes Rares, Centre de
Compétence Maladies Rares à Expressions Psychiatriques, Filière
DéfiScience**

**Coordonateurs : Pr Laurence OLIVIER-FAIVRE
Dr Julian DELANNE
Dr Clément SIMAO DE SOUZA**

Juin 2022

Centre de référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs de l'Interrégion Est,
Filière AnDDI-Rares

Centre de référence Déficience Intellectuelle de Causes Rares, Centre de Compétence Maladies
Rares à Expressions Psychiatriques Filière DéfiScience

/ Juin 2022

Sommaire

Liste des abréviations	3
Synthèse à destination du médecin traitant	4
Texte du PNDS	6
1 Introduction.....	6
2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins	9
3 Diagnostic et évaluation initiale.....	9
3.1 Objectifs	9
3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	9
3.3 Circonstances de découverte / Suspicion diagnostique	10
3.4 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel	10
3.5 Evaluation de la sévérité /extension de la maladie/recherche de comorbidités/évaluation du pronostic	11
3.6 Recherche de contre-indications au traitement	11
3.7 Annonce du diagnostic et information du patient	12
3.8 Conseil génétique	13
4 Prise en charge thérapeutique.....	13
4.1 Objectifs	13
4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	13
4.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre)	13
4.4 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie	17
4.5 Recours aux associations de patients	17
5 Suivi.....	18
5.1 Objectifs	18
5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	18
5.3 Rythme et contenu des consultations	18
5.4 Examens complémentaires	19
5.5 Accompagnement du TND	20
Annexe 1. Liste des participants	21
Annexe 2. Coordonnées des centres de référence, de compétence et des associations de patients	22
Annexe 3. Signes cliniques et moléculaires du syndrome de White-Sutton	27
Annexe 4 : Le diagnostic des troubles du neurodéveloppement.....	29
Références bibliographiques	32

Liste des abréviations

AAH	Allocation aux adultes handicapés
ABA	Applied Behaviour Analysis
ACPA	Analyse Cytogénétique par Puce à ADN
ADN	Acide désoxyribonucléique
AEEH	Allocation d'éducation de l'enfant handicapé
AESH	Accompagnant des Elèves en Situation de Handicap
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AnDDI-Rares	Filière de Santé pour les Anomalies du Développement et la Déficience Intellectuelle de causes rares
CCMR	Centre de Compétence Maladies Rares
CLAD	Centre Labellisé Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs
CPDPN	Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic PréNatal
EEG	Electroencéphalogramme
HAS	Haute Autorité de Santé
IMC	Indice de masse corporelle
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
NMD	Nonsense-mediated mRNA decay
ORL	Oto-Rhino-Laryngologiste
PAI	Projet d'Accueil Individualisé
PC	Périmètre crânien
PCH	Prestation de compensation du handicap
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
POGZ	POGO transposable element with ZNF domain
PPS	Plan Personnalisé de Scolarisation
SAMSAH	Services d'Accompagnement Médico-Social pour Adultes Handicapé
SAVS	Service d'Accompagnement à la Vie Sociale
SHD	Séquençage Haut Débit
SNC	Système nerveux central
TCC	Thérapie comportementale et cognitive
TDAH	Trouble Déficitaire de l'Attention / Hyperactivité
TDA	Trouble Déficitaire de l'Attention
TDI	Trouble du développement intellectuel
TND	Trouble du NeuroDéveloppement
TOC	Trouble Obsessionnel Compulsif
TSA	Trouble du Spectre Autistique

Centre de référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs de l'Interrégion Est, Filière AnDDI-Rares

Centre de référence Déficience Intellectuelle de Causes Rares, Centre de Compétence Maladies Rares à Expressions Psychiatriques Filière DéfiScience

/ Juin 2022

Synthèse à destination du médecin traitant

Le syndrome de White-Sutton (OMIM # 616364) est une maladie rare du développement identifiée en 2016 suite à la description de variations *de novo* du gène *POGZ*, responsables de troubles neurocognitifs pouvant être associés à d'autres signes incluant hypotonie, surdité, troubles visuels, tendance au surpoids, troubles gastro-intestinaux et particularités morphologiques faciales. Ce syndrome a été initialement décrit par le Docteur White et le Professeur Sutton chez 5 enfants et la pathologie a été nommée à partir de leurs noms. Début 2022, plus de 110 patients ont été rapportés dans la littérature. Le gène *POGZ* fait partie des gènes les plus fréquemment identifiés dans les larges cohortes de patients avec troubles du neurodéveloppement et/ou trouble du développement intellectuel. La meilleure disponibilité des techniques de séquençage haut débit permettra de mieux connaître la prévalence de la maladie à l'avenir. Le gène *POGZ* code pour la protéine POGZ qui est une protéine à doigt de zinc exprimée dans le cerveau humain de la période fœtale jusqu'à l'âge adulte.

Il est très peu probable de faire un diagnostic clinique de syndrome de White-Sutton à partir de simples manifestations cliniques, compte tenu de leur caractère aspécifique. Le diagnostic est en général porté après une analyse génétique d'un panel de gènes impliqués dans les troubles du neurodéveloppement, ou encore un séquençage pangénomique de l'exome ou du génome. Les variations impliquées sont plus souvent des variations tronquantes impliquées dans un des domaines protéiques. Ces variations surviennent le plus souvent *de novo* mais des cas familiaux avec hérédité autosomique dominante et un parent atteint ont été rapportés.

La prise en charge d'un patient atteint d'un syndrome de White-Sutton repose sur une coopération pluridisciplinaire principalement entre les pédiatres, généticiens, neuropédiatres, neurologues, pédopsychiatre, psychiatre, internistes, médecin généraliste et diverses spécialités médicales prenant en compte les autres atteintes des patients (ophtalmologues, ORL, gastro-entérologues, urologues, orthopédistes, rééducation fonctionnelle, spécialistes du sommeil). La prise en charge doit être adaptée aux troubles présentés par les patients et peut comprendre une prise en charge orthophonique, en psychomotricité, ergothérapique, neuropsychologique avec possibilité de remédiation cognitive et thérapie comportementale, et/ou diététique. Il n'existe pas de prise en charge thérapeutique ciblée mais une prise en charge symptomatique de l'anxiété, les troubles du comportement et les troubles de l'attention, peut être proposée lorsque ces signes sont présents. Un bilan polymalformatif d'extension doit être réalisé pour orienter le suivi.

Les principales complications comprennent un risque accru d'obésité, de troubles visuels, de surdité neurosensorielle, de troubles digestifs et alimentaires, de convulsions, de troubles anxieux, de troubles psychiatriques, et de troubles du sommeil avec apnées du sommeil.

Les rôles du médecin généraliste sont :

1. d'adresser le patient pour évaluation diagnostique ;
2. de veiller à ce que le suivi du patient soit réalisé par une équipe habilitée ;
3. d'assurer la surveillance et un premier recours pour la prise en charge des complications de la maladie, en coordination avec les équipes référentes.

Pour se procurer des informations complémentaires, il est possible de consulter le site orphanet (<http://www.orpha.net>), le site de la filière AnDDI-Rares (<http://anddi-rares.org>), le site de la filière « Défiscience » : <https://www.defiscience.fr/> le site de l'association de patients White-Sutton France (<https://whitesuttonfrance.wixsite.com/>).

Centre de référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs de l'Interrégion Est, Filière
AnDDI-Rares

Centre de référence Déficience Intellectuelle de Causes Rares, Centre de Compétence Maladies Rares à
Expressions Psychiatriques Filière DéfiScience

/ Juin 2022

Texte du PNDS

1 Introduction

Le syndrome de White-Sutton fait partie des syndromes identifiés grâce aux progrès générés par l'arrivée du séquençage à haut débit pangénomique. En effet, ce syndrome n'avait pas été identifié cliniquement compte tenu du caractère aspécifique et hétérogène des symptômes présentés, et a pu être décrit grâce à l'identification de variations *de novo* du gène *POGZ*, et du partage international de données.

Sur le plan épidémiologique, le syndrome de White-Sutton est maintenant considéré comme l'un des plus fréquemment impliqués dans la trouble du développement intellectuel (TDI). Une étude réalisée par l'équipe du Professeur Sutton au Baylor college a permis d'identifier 13 patients porteurs d'une mutation *POGZ* au sein d'une base de données comprenant 9206 patients avec troubles neurocognitifs ayant bénéficié d'un séquençage de l'exome, soit une fréquence de 0,14%. Plus spécifiquement, il a été estimé que des variations pathogènes ou probablement pathogènes du gène *POGZ* ont été détectées chez 0,12% des patients présentant un autisme, 0,19% des patients avec retard de développement, 0,18% des patients avec trouble du développement intellectuel. Les réarrangements comprenant *POGZ* ne semblent pas fréquents puisqu'aucun cas de délétion ou duplication comprenant le gène *POGZ* n'a été mis en évidence parmi 65000 individus pour lesquels une ACPA avait été prescrite.

Les données disponibles reposent sur les publications dans la littérature internationale, comprenant début 2022 plus de 110 patients, enfants ou adultes. Ces données montrent une hétérogénéité clinique, les personnes atteintes pouvant présenter des troubles neurocognitifs de sévérité très variable, associés à des particularités faciales peu spécifiques, et associés ou non à des anomalies du développement.

Sur le plan neurocognitif, le quotient intellectuel des personnes atteintes peut aller d'un quotient intellectuel normal avec un profil hétérogène à un trouble du développement intellectuel sévère. Le retard de langage est constant : certains patients restent non verbaux, certains présentent des troubles expressifs du langage. Un retard moteur est retrouvé chez 86% des patients. Certains présentent des troubles de l'attention et des troubles du fonctionnement exécutif, une atteinte de la mémoire de travail, de la vitesse de traitement, une altération de la planification et de la flexibilité cognitive et des troubles de la communication. Un comportement immature, une inhibition excessive avec passivité et manque d'initiative ont pu être rapportés. A l'inverse, certains patients peuvent présenter un manque d'inhibition avec une agitation, une opposition et une provocation. Un tempérament anxieux est fréquent, en particulier chez les patients présentant des profils cognitifs hétérogènes. Certains patients peuvent présenter des troubles du spectre de l'autisme, ou des troubles du comportement à type d'agressivité (auto- et hétéro-agressivité) fréquemment retrouvés chez ces enfants.

Un article s'est particulièrement intéressé à l'analyse de bilans neuropsychologiques de 19 patients avec un syndrome de White-Sutton. Parmi eux, 14/19 présentaient un TDI de degrés très variables (6 léger, 5 modérés et 3 sévères). Les 5 autres patients avaient des difficultés d'apprentissage et partageaient un profil neurocognitif similaire et hétérogène, notamment des difficultés de langage, un syndrome dysexécutif, des troubles de l'attention, une lenteur, un comportement immature et des difficultés sociales. Un patient s'est avéré avoir un trouble du spectre de l'autisme (TSA) modéré. Ces troubles sont rapportés chez jusqu'à 64% des patients dans la littérature. Des comportements répétitifs, des intérêts restreints et des mouvements stéréotypés des mains ou de la bouche ont été décrits.

Bien que les informations sur la fonction cognitive des adultes soient limitées, certains adultes peuvent travailler et, dans certains cas, élever des enfants.

Sur le plan comportemental, la dimension anxieuse est au premier plan. Elle peut se manifester principalement sous forme d'un trouble anxieux généralisé, un trouble phobique ou encore un trouble obsessionnel compulsif (TOC). Elle peut être aggravée par les altérations du fonctionnement cognitif/exécutif, une altération de la cognition sociale ou encore les particularités sensorielles (hyperréactivité au bruit par exemple). L'impact de l'anxiété au quotidien pouvant se montrer très invalidant sur le plan social en particulier, mais aussi en termes de pronostic évolutif, il est important de dépister ces troubles et de proposer un accompagnement spécifique (psychothérapie ou pharmacothérapie) le cas échéant.

Sur le plan neurologique, une **hypotonie** est retrouvée chez 74% des patients, des convulsions sont rapportées chez 20 à 30% des patients, avec différents types de convulsions (crises fébriles ou non, toniques, tonico-cloniques généralisées, crises partielles, absences), qui peuvent débuter dans les premières semaines de vie comme à l'adolescence (pic entre 1 et 4 ans). Les convulsions ne sont en général pas résistantes au traitement, mais plusieurs anti-épileptiques peuvent parfois être nécessaires. Il n'a jamais été rapporté d'état de mal épileptique dans ce syndrome. Les convulsions s'améliorent en général à l'âge adulte. Des crises d'épilepsie favorisées par un bain ou une douche à l'eau chaude ont été signalées. Les informations sur les tracés électroencéphalographiques sont limitées. Il peut exister des anomalies épileptiques localisées dans la région frontale ou des pointes-ondes bitemporales, qui ne sont pas spécifiques à ce syndrome.

Des anomalies de l'équilibre peuvent être rapportées chez certains patients, avec des troubles de la coordination, une dyspraxie, et/ou un syndrome dysexécutif.

On retrouve des anomalies à l'IRM cérébrale dans 60% des cas, pouvant inclure des anomalies variables et non spécifiques. Il a pu être décrit des hypersignaux de la substance blanche profonde sur l'imagerie T2/FLAIR, une dilatation ventriculaire avec parfois du liquide céphalorachidien dans la fosse postérieure, une dysgénésie cérébelleuse, un corps calleux mince, des anomalies de la myélinisation, une polymicrogyrie, une hypoplasie du chiasma optique ou du nerf optique, un cavum septum pellucidum persistant, une malformation de Dandy-Walker, ou une atrophie cérébrale.

Des troubles du sommeil sont rapportés chez environ un tiers des patients, pouvant nécessiter une prescription de mélatonine. Des apnées du sommeil sont rapportées chez 35% des patients sans que cela ne nécessite de prise en charge ventilatoire. Un somnambulisme a été décrit.

Sur le plan sensoriel, 74% des patients présentent des troubles ophtalmologiques, pouvant comprendre strabisme (46%), nystagmus, et/ou des anomalies de la réfraction (myopie (16%), hypermétropie (31%), astigmatisme). Une dystrophie rétinienne, une hypoplasie du nerf optique, un syndrome de Claude-Bernard-Horner, un colobome, ont été décrits chez quelques patients. Des troubles auditifs sont rapportés dans 29% des cas, de type neurosensoriel. Des surdités de transmission secondaires à des infections récurrentes de l'oreille moyenne ont également été décrites.

Des signes digestifs sont rapportés chez 89% des patients avec une dysphagie et des anomalies de déglutition dans 59% des cas, une constipation dans 47% des cas. Les difficultés d'alimentation peuvent être suffisamment importantes pour nécessiter une alimentation par sonde nasogastrique ou une gastrostomie (23%). Ces problèmes peuvent être liés à un reflux gastro-œsophagien, à une intolérance alimentaire avec distension gastrique, à des problèmes de mastication ou de déglutition, ou à une hypersensibilité de la région buccale entraînant une aversion alimentaire. Le reflux gastro-œsophagien s'améliore en général avec l'âge.

Des vomissements sont rapportés chez 37% des patients. Certaines personnes connaissent des épisodes récurrents de vomissements dans l'enfance, pouvant être cycliques. Les vomissements ont tendance à s'améliorer ou à disparaître avec l'âge ; certains parents signalent que les nausées et les vomissements semblent répondre au paracétamol.

Chez 16% des patients, des anomalies gastro-intestinales plus sévères ont été rapportées, comprenant malrotation intestinale, pancréatite, prolapsus rectal, hernie inguinale ou diaphragmatique congénitale.

Sur le plan uro-génital, 28% des garçons peuvent présenter une cryptorchidie, une hypoplasie du scrotum, une hypoplasie des testicules, un micropénis. Des malformations congénitales des reins et des voies urinaires, telles qu'une duplication du système collecteur ou un mégauretère, sont observées chez environ 10% des patients.

Les anomalies cardio-vasculaires sont rares, et peuvent comprendre une communication interauriculaire, une bicuspidie aortique, un canal artériel persistant, une dilatation aortique modérée, un prolapsus valvulaire mitral.

La croissance est en général normale, un retard de croissance intrautérin a été rapporté chez 21% des individus, et une petite taille chez 36% des patients. Une obésité serait rapportée chez 56% des patients, et un poids inférieur à la moyenne dans 7%, indiquant une tendance au surpoids plus importante que dans la population générale. Ce surpoids peut parfois apparaître dès la 1^{ère} année de vie, contrastant avec les difficultés alimentaires initiales. Une microcéphalie a été régulièrement décrite, chez 55% des patients.

Sur le plan squelettique, des mains et des pieds courts sont rapportés chez certains patients. Il a été rapporté de façon plus rare des syndactylies, pieds bots, contractures articulaires, pieds plats, anomalies de la longueur des membres inférieurs, hyperlaxité articulaire.

Sur le plan endocrinien, aucune anomalie spécifique n'a été rapportée, à l'exception d'un patient présentant un diabète de type I.

Les particularités morphologiques faciales communément rapportées comprennent un front haut et large, une bouche triangulaire avec des coins tombants, une hypoplasie de l'étage moyen, une racine du nez large et plate. D'autres signes peuvent être observés moins fréquemment et notamment des narines antéversées, une bifidité de la luette, un palais ogival, une langue protruse, des oreilles mal ourlées et bas implantées, une micrognathie, une rétrognathie, des dents espacées. La présence d'une fente palatine a rarement été rapportée.

Sur le plan dentaire, en particulier en cas de reflux gastro-oesophagien et troubles de l'oralité, le risque carieux est important. Il est capital d'accompagner la mise en place de l'hygiène bucco-dentaire et l'utilisation de fluore dès le plus jeune âge. Une visite chez le chirurgien-dentiste est souhaitable dès l'âge de 1 an et le suivi comporte une visite par an de façon systématique, voire plus en fonction des besoins. Les malformations des maxillaires seront à prendre en charge par l'orthodontiste.

Sur le plan infectieux, il a été rapporté des infections fréquentes des voies respiratoires, ORL et urinaires. Un déficit immunitaire a été diagnostiqué chez une personne.

Les indications de demande d'études génétiques sont le plus souvent un retard de développement, pouvant comprendre un retard cognitif, des difficultés scolaires, un trouble du développement intellectuel, et/ou des troubles du comportement, et/ou des troubles du spectre autistique. L'âge médian au diagnostic est de 8 ans, potentiellement biaisé par le fait que l'accès aux technologies de séquençage à haut débit est relativement récent. Les âges au diagnostic varient entre 1 semaine de vie en cas d'association avec des malformations, et l'âge adulte.

La protéine POGZ joue un rôle de régulateur du remodelage de la chromatine, et dans la ségrégation chromosomique et la progression en mitose par l'assemblage du kinétochore. Elle est impliquée dans la régulation de la prolifération neuronale. Son expression est la plus élevée autour de la 8^{ème} et de la 9^{ème} semaine de la période embryonnaire, puis cette expression décroît jusqu'à la naissance et persiste à des niveaux bas pendant la période adulte. Les variations impliquées sont le plus souvent tronquantes et *de novo*, au niveau d'un domaine protéique. Quelques observations avec un parent atteint ont été rapportées. Des variations faux sens sont possibles, et peuvent parfois être difficiles à classer. Une recherche de signature épigénétique a été proposée, ce qui pourrait permettre d'avoir un test fonctionnel pour classer ces variations de signification inconnue.

Des corrélations génotype/phénotype ont été rapportées. Les variations faux-sens semblent être associées à des phénotypes plus modérés comparativement aux variations tronquantes prédites pour échapper au NMD (mécanisme prédit gain de fonction ou dominant négatif). Au sein de ce groupe, les variations dans la région riche en proline de la protéine POGZ semblent être associées aux phénotypes les plus sévères.

2 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 White-Sutton. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de ces patients sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

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

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

Un document ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site des filières AnDDI-Rares (www.anddirares.org) et DéfiScience (www.defiscience.org).

3 Diagnostic et évaluation initiale

3.1 Objectifs

- Savoir établir le diagnostic de syndrome de White-Sutton ;
- Savoir annoncer le diagnostic de syndrome de White-Sutton ;
- Identifier les manifestations associées ;
- Informer sur la pathologie, la prise en charge, le conseil génétique.

3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Centre de référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs de l'Interrégion Est, Filière AnDDI-Rares

Centre de référence Déficience Intellectuelle de Causes Rares, Centre de Compétence Maladies Rares à Expressions Psychiatriques Filière DéfiScience

/ Juin 2022

Le diagnostic, l'évaluation initiale comme la prise en charge globale du patient reposent sur une coopération pluridisciplinaire, en centre de référence ou de compétence maladies rares spécialisé dans les anomalies du développement ou du neurodéveloppement, et font intervenir, selon les manifestations associées, des médecins de plusieurs disciplines : pédiatre, neuropédiatre, pédiopsychiatre, psychiatre, neurologue, généticien, radiologue, neuroradiologue, gastro-entérologue, gastropédiatre, ORL, ophtalmologiste, biologiste moléculaire.

D'autres médecins peuvent être sollicités en fonction des complications associées : endocrinologue, stomatologue, urologue, cardiologue, pharmacologue, chirurgien orthopédiste, chirurgien pédiatre, médecin de rééducation fonctionnelle, ...

Les patients atteints de syndrome de White-Sutton présentent des troubles neurocognitifs qui nécessitent l'intervention de différents professionnels: infirmier(ère), psychomotricien, orthophoniste, ergothérapeute, psychologue, neuropsychologues, assistant(e) social(e), kinésithérapeute, orthoprothésiste, chirurgien-dentiste, orthodontiste, podologue, éducateur spécialisé, orthoptiste, diététicien(ne), ...

Ces professionnels travaillent conjointement avec le médecin généraliste, le pédiatre/neuropédiatre/neurologue, et/ou le généticien pour une prise en charge globale du patient.

A noter qu'un diagnostic d'un trouble du neurodéveloppement va reposer sur :

- une évaluation psychométrique standardisée (tests et questionnaires)
- un avis clinique (entretien anamnestique, observations comportementales)
- les évaluations des professionnels de niveau 1, 2 et/ou 3 en fonction de la sévérité

(annexe 4)

3.3 Circonstances de découverte / Suspicion diagnostique

Le diagnostic n'est pas évoqué en anténatal. Le diagnostic peut être évoqué précocément après la naissance devant une anomalie du développement, ou plus tardivement après dépistage de troubles neurocognitifs. Le médecin généraliste ou le pédiatre va solliciter le généticien clinicien ou le neuropédiatre, qui, en l'absence de diagnostic clinique, va en général prescrire une analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA) avant ou en parallèle à une analyse d'un panel de gènes ou une analyse de séquençage haut débit d'exome ou de génome.

3.4 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel

Le diagnostic ne peut être porté sur des données cliniques ou radiologiques seules, en l'absence de signes spécifiques ou distinctifs, que ce soit sur le plan morphologique, ou sur le profil neurocognitif. Le diagnostic va être évoqué devant la présence d'une variation classée pathogène (classe 5) ou probablement pathogène (classe 4) dans le gène *POGZ*, identifiée par une analyse d'un panel de gènes, ou une analyse d'exome ou de génome. Cette variation devra être survenue *de novo* en l'absence de symptomatologie chez un parent, ou héritée d'un parent atteint.

Parfois, une variation de signification inconnue peut être mise en évidence, et la ségrégation familiale et l'évolution des connaissances, ou potentiellement la reconnaissance d'une signature épigénétique (en cours), pourra permettre de reclasser la variation et de confirmer le diagnostic.

Les diagnostics différentiels comprennent de nombreux syndromes avec troubles du neurodéveloppement, associés ou non à des anomalies du développement et des particularités morphologiques faciales.

3.5 Evaluation de la sévérité /extension de la maladie/recherche de comorbidités/évaluation du pronostic

La présentation clinique de la maladie peut être extrêmement variable, sur le plan neurocognitif, comme sur le plan d'éventuelles anomalies du développement associées. Un bilan d'extension initial est indispensable.

Le bilan initial, effectué pour rechercher les manifestations associées au syndrome et guider la prise en charge, doit comprendre :

De façon systématique :

- **Interrogatoire** approfondi à la recherche des principales manifestations en lien avec l'affection (retentissement de la maladie dans le quotidien, évaluation des troubles cognitifs et des complications neurologiques, gêne fonctionnelle occasionnée, ...)
 - **Examen clinique**, comprenant un examen morphologique et neurologique attentif, suivi des paramètres de croissance sur une courbe de croissance dont le PC, un examen général ; et prise de photographies après accord de la personne ou de ses représentants
 - **IRM cérébrale**, compte tenu du pourcentage élevé d'anomalies cérébrales dépistées dans ce syndrome. Cet examen peut être repoussé en cas de nécessité de réaliser une anesthésie générale chez un enfant jeune
 - **Evaluation multidisciplinaire complète du trouble du neurodéveloppement (TND) :**
 - Bilan neuropsychologique avec évaluation du fonctionnement cognitif / intellectuel, attention, fonctions exécutives et mémoire, comportements adaptatifs
 - Evaluation psychologique avec analyse du développement psychique, de la gestion des émotions, dépistage d'une anxiété envahissant le quotidien ou d'une dépression, des difficultés de comportement, des capacités de socialisation
 - Evaluation orthophonique avec évaluation du langage oral, langage écrit, communication, cognition mathématique
 - Evaluation psychomotrice et/ou ergothérapique avec étude de la motricité globale et de la motricité fine
 - Evaluation orthoptique avec prise et traitement de l'information visuelle
 - Evaluation sociale avec un point particulier sur les démarches administratives
 - Evaluation par un éducateur avec un point sur les besoins d'accompagnement dans la vie quotidienne
- Cette évaluation complète permettra d'élaborer un plan de suivi et de prise en charge individualisé en fonction des caractéristiques neurodéveloppementales
- **Bilan malformatif** avec échocardiographie, électrocardiogramme, échographie rénale et génito-urinaire
 - **Examen ophtalmologique** pour bilan initial de référence, avec recherche d'un strabisme, d'un trouble oculomoteur intermittent (exophorie, ésoptorie), de la réfraction et examen du fond d'œil dilaté.
 - **Examen ORL**, avec étude de l'audition pour bilan de référence

En fonction de la présentation clinique :

- Radiographies osseuses en charge en cas d'inégalité de longueur des membres inférieurs, en favorisant une imagerie peu irradiante de type système EOS
- Bilan endocrinien en cas de point d'appel
- Bilan immunitaire en cas d'infections à répétition

3.6 Recherche de contre-indications au traitement

En cas d'indication de traitement par méthylphénidate, le bilan préconisé avant de débiter le traitement comprend :

Centre de référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs de l'Interrégion Est, Filière AnDDI-Rares

Centre de référence Déficience Intellectuelle de Causes Rares, Centre de Compétence Maladies Rares à Expressions Psychiatriques Filière DéfiScience

/ Juin 2022

- un dépistage des pathologies psychiatriques en cours ou passées et des antécédents familiaux
- une évaluation de l'état cardio-vasculaire (fréquence cardiaque, tension artérielle, électrocardiogramme) et des antécédents du patient à la recherche d'une cardiopathie, d'anomalies vasculaires ou de troubles cérébro-vasculaires, y compris des antécédents familiaux de mort subite cardiaque ou inexplicée ou d'arythmie maligne
- la mesure du poids et de la taille du patient notés sur une courbe de croissance avant le début du traitement
- une évaluation du sommeil, heure de coucher, de lever, sommeil agité ou calme, réveils nocturnes, qualité du réveil...

Le traitement sera contre-indiqué en cas de glaucome à angle fermé, phéochromocytome, hyperthyroïdie, psychose, anorexie, manifestations d'angoisse, dépression grave, trouble bipolaire mal contrôlé par un traitement, maladie cardiaque (hypertension artérielle grave, insuffisance cardiaque, angine de poitrine, infarctus du myocarde, troubles du rythme cardiaque...), préexistence de trouble vasculaire cérébral, anévrisme cérébral, accident vasculaire cérébral, association avec un antidépresseur inhibiteur de la monoamine-oxydase de type A non sélectif et pendant les 14 jours suivant son arrêt.

En cas d'indication de traitement par mélatonine, il sera nécessaire d'éliminer à l'interrogatoire des signes de dépression, de diabète, de troubles hépatiques et d'épilepsie, qui pourraient mener à des précautions d'emploi.

3.7 Annonce du diagnostic et information du patient

Elle doit faire l'objet d'une consultation dédiée, par le médecin généticien, et/ou le neuropédiatre, ayant prescrit l'analyse moléculaire qui a permis de porter le diagnostic. Une prise en charge psychologique est vivement recommandée dans les suites de cette annonce. Une consultation de génétique devra être organisée si le résultat n'a pas été rendu par le médecin généticien.

L'objectif est d'expliquer au patient, et/ou à ses parents si mineur, et/ou aux représentants légaux si majeur sous tutelle, les principales caractéristiques du syndrome, les possibilités de prise en charge et de suivi. Sont également abordés le mode de transmission, et le conseil génétique (cf. chapitre 3.8). Les coordonnées de l'association de patients sont communiquées aux parents (cf. chapitre 4.5). Un soutien psychologique pourra être proposé au patient et/ou à ses parents.

Un courrier est adressé aux correspondants qui prennent en charge le patient pour rapporter les différents points discutés lors de cet entretien.

L'organisation d'une consultation quelques semaines après l'annonce du diagnostic peut s'avérer très utile pour reprendre avec la famille les informations de la première consultation et les questions qu'ils auraient pu avoir dans l'intervalle. Elle permettra également d'évaluer les sentiments traversés par les parents et/ou le patient suite à cette annonce, et leurs besoins d'accompagnement. Cette démarche peut se faire sous la forme d'une hospitalisation de jour, pour leur présenter l'équipe pluridisciplinaire de suivi, et éventuellement réaliser les examens du bilan d'extension. Un médecin référent qui coordonnera le suivi sera identifié pour faciliter l'accompagnement. L'accompagnement des parents et des soignants de proximité par l'équipe pluridisciplinaire est indispensable et l'association de patients peut être extrêmement utile.

Une attention particulière devra être portée en cas de mise en évidence d'une variation pathogène ou probablement pathogène chez un parent atteint, car l'annonce sera double, et concernera aussi le parent porteur, qui sera en charge de la transmission de l'information à sa famille selon la loi d'information à la parentèle.

3.8 Conseil génétique

La consultation de génétique doit expliquer le principe de l'hérédité dominante, par mutation *de novo* ou héritée suivant la situation concernée dans la famille.

Dans le premier cas (mutation *de novo*), il doit être expliqué que le syndrome n'est pas hérité de l'un des parents, et que la mutation a eu lieu de manière accidentelle dans l'un des gamètes ou après la fécondation. Un schéma explicatif peut être montré. Le risque de récurrence pour une prochaine grossesse des parents est évalué à 1% de façon empirique, limité au risque de mosaïque germinale. Un diagnostic prénatal peut être réalisé si les parents le souhaitent, par biopsie de trophoblaste à partir de 11 SA ou amniocentèse à partir de 15 SA.

Dans le second cas (hérédité dominante avec un parent atteint), le risque de récurrence pour une prochaine grossesse pour le patient est de 50%. Un diagnostic prénatal pourra être réalisé si les parents le souhaitent, plutôt par biopsie de trophoblaste à partir de 11 SA compte tenu du risque élevé de récurrence. Une démarche de diagnostic préimplantatoire est aussi possible dans ce cas.

Dans les deux cas, l'enfant atteint aura à son tour un risque de transmission à sa propre descendance de 50% indépendamment du sexe. Une démarche de diagnostic prénatal ou préimplantatoire pourra aussi lui être proposée le moment venu.

4 Prise en charge thérapeutique

4.1 Objectifs

- Dépister et prendre en charge les manifestations associées
- Assurer une prise en charge précoce, pluridisciplinaire et spécialisée, afin de diminuer les répercussions de la maladie.
- Assurer une éducation thérapeutique et une prise en charge globale du patient et de sa famille.

4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Les patients atteints d'un syndrome de White-Sutton doivent être référés dans un centre de référence spécialisé dans la gestion des pathologies du neurodéveloppement. La prise en charge globale du patient repose sur une **coopération pluridisciplinaire**, coordonnée par l'un des médecins du centre de référence. Le neuropédiatre, le pédopsychiatre et/ou le généticien sont souvent au cœur de ce suivi.

La prise en charge globale des patients concerne de nombreux professionnels en ville et à l'hôpital qui travaillent conjointement avec le médecin généraliste ou le pédiatre (cf § 3.2 et annexe 4). Le lien avec les médecins référents (généraliste, scolaire ou du travail) est primordial.

4.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre)

Traitements pharmacologiques

► Traitements symptomatiques

- Traitement antiépileptique en cas d'épilepsie. Il n'a pas été rapporté de classe médicamenteuse particulièrement indiquée (le perampanel est actuellement considéré comme une piste thérapeutique pouvant améliorer également les troubles du comportement d'après des résultats sur le modèle murin, mais aucune donnée chez l'homme n'est disponible). La prescription de plusieurs antiépileptiques est rarement nécessaire.

- Traitement par mélatonine des troubles du sommeil liés à un trouble de sécrétion de la mélatonine
- Traitement par paracétamol en cas de vomissements cycliques, en respectant scrupuleusement les délais entre prises pour éviter un risque de surdosage
- Traitement des troubles du transit : laxatif osmotique type macrogol en cas de constipation chronique
- Traitement par méthylphénidate en cas de diagnostic de TDAH ou TDA impactant la scolarité et le quotidien. La prescription initiale et les renouvellements annuels de méthylphénidate peuvent, depuis Septembre 2021, être réalisés par les pédiatres, neurologues et psychiatres hospitaliers ou libéraux, la restriction d'autorisation de prescription uniquement par ces spécialités exerçant en milieu hospitalier ayant été assouplie. Le méthylphénidate est inscrit sur la liste des stupéfiants et doit être prescrit sur une ordonnance sécurisée pour une durée maximale de 28 jours non renouvelable. Il est délivré par le pharmacien en officine. Une nouvelle prescription peut être rédigée tous les 28 jours par le médecin généraliste. La prescription doit être revue, et adaptée si besoin, au minimum une fois par an par le spécialiste impliqué dans la prescription initiale.

Il est recommandé de débiter avec la dose la plus faible possible et d'adapter progressivement la posologie en fonction de chaque enfant. L'efficacité du méthylphénidate dans le TDAH a été démontrée à partir de 6 ans dès 0,3 mg/kg. La posologie quotidienne maximale recommandée est de 60 mg/j. Généralement, il convient d'éviter l'administration l'après-midi ou le soir en raison du risque d'insomnie. En cas d'absence d'amélioration après 1 mois, le traitement doit être interrompu.

La croissance des patients ainsi que leur état psychiatrique et cardiovasculaire devront être surveillés en continu :

- la pression artérielle et le pouls doivent être enregistrés sur une courbe percentile à chaque adaptation posologique, puis au moins tous les 6 mois
- la taille, le poids et l'appétit doivent être mesurés au moins tous les 6 mois et notés sur la courbe de croissance
- l'apparition de nouveaux troubles psychiatriques ou l'aggravation de troubles psychiatriques préexistants doivent être suivies à chaque adaptation posologique, puis au moins tous les 6 mois et à chaque visite.

En cas de traitement prolongé chez un enfant ou un adolescent atteint de TDAH, il est recommandé d'interrompre régulièrement le traitement pour réévaluer son utilité. En cas d'aggravation paradoxale des symptômes ou de survenue d'autres effets indésirables graves, la posologie sera réduite ou le traitement sera arrêté. La réapparition des symptômes à l'arrêt du traitement est habituelle. En revanche, des manifestations à type de dépression ou d'agitation rapportées lors de l'arrêt des psychostimulants, sont exceptionnelles et transitoires.

Au cours d'un contrôle anti-dopage, le méthylphénidate peut donner des résultats faussement positifs lors de la recherche d'amphétamines.

- Le traitement médicamenteux de l'anxiété est plutôt proposé en 2^{ème} intention, en cas de persistance d'une anxiété impactant le quotidien malgré la mise en place d'autres techniques de prise en charge. Plusieurs options existent :
 - Les anxiolytiques type benzodiazépines, sont plutôt prescrits de façon ponctuelle, en cas de crise d'angoisse, compte tenu du risque de dépendance après 3 mois et des troubles de la mémoire que cela peut engendrer, et ne sont pas recommandés chez l'enfant et l'adolescent. Un anxiolytique de type hydroxyzine peut être une alternative en particulier chez l'enfant et l'adolescent mais il existe là aussi des précautions d'emploi ;
 - Les antidépresseurs, et en particulier les inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine, seront privilégiés en cas de TOC ou si nécessité d'un traitement de fond. Il n'existe pas de risque de dépendance. A noter néanmoins des effets indésirables gastrointestinaux fréquents, ce qui peut être gênant compte tenu des complications intestinales du syndrome de White-Sutton ;

- ▶ Les antipsychotiques (Cyamémazine (Tercian®), Rispéridone (Risperdal®)), sont plutôt prescrits en cas de troubles psychiatriques associés ou de troubles sévères du comportement relevant de ce type de traitement. Ils doivent être prescrits par un psychiatre. Des effets paradoxaux et des effets secondaires dont la sédation ou la prise de poids sont possibles. Leur prescription nécessite une réévaluation régulière du traitement et de l'accompagnement. Les antipsychotiques n'ont pas l'AMM dans le trouble du développement intellectuel au long cours, ils doivent donc être prescrits avec une grande prudence. L'aripiprazole (Abilify®) a une efficacité intéressante sur les TOCs sévères et la clozapine (Léponex®) doit être réservée aux formes sévères ou lorsqu'une mauvaise tolérance neurologique est notée chez l'adulte.

▶ **Traitements hors AMM**

- Le méthylphénidate a une AMM à partir de 6 ans dans les troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité à une posologie maximale de 1 mg/kg. Le traitement doit être renouvelé tous les 28 jours à l'aide d'une ordonnance sécurisée. Les prescripteurs sont limités. Des prescriptions hors AMM peuvent être réalisées en cas de situations d'hyperactivité avec trouble du développement intellectuel ne rentrant pas dans les critères stricts d'un diagnostic de TDAH, en cas de nécessité d'augmenter la posologie au-delà de 1mg/kg, de prescription avant l'âge de 6 ans, de prescription de présentations autres que les formes à libération prolongée qui sont les seules à avoir obtenu une AMM chez l'adulte.
- La rispéridone ne peut être prescrite dans le cadre d'une AMM que pour une durée de 6 semaines chez l'enfant à partir de 5 ans pour traitement symptomatique de courte durée de l'agressivité persistante chez les patients avec trouble du développement intellectuel. Ce médicament peut être nécessaire sur le long cours, et donc dans ce cas hors AMM.
- La mélatonine (Slenyto®) a une AMM pour les troubles du sommeil de l'enfant présentant un syndrome de Smith-Magenis ou un trouble du spectre autistique. En revanche, elle n'a pas d'AMM pour d'autres pathologies avec troubles du sommeil, dont le syndrome de White-Sutton, ni chez l'adulte, impliquant que la prescription soit réalisée hors AMM, sauf s'il existe des troubles du spectre autistique.

▶ **Essais thérapeutiques**

Des études à partir de modèles murins ont évoqué la possible efficacité du perampanel (antiépileptique) dans les troubles du comportement du syndrome de White-Sutton, menant à la discussion de la mise en place d'essais thérapeutiques à une échelle européenne.

Autres traitements et prestations

Le profil des patients étant variable, la personnalisation des prises en charge sera à optimiser.

▶ **Prise en charge orthophonique**

- Pour rééducation de troubles du langage oral, langage écrit, communication et/ou cognition mathématique
- En cas de nécessité de mise en place de communication alternative en cas d'absence de langage
- En cas de troubles de la déglutition et/ou bavage.

▶ **Prise en charge en psychomotricité**

- En cas de retard moteur et d'hypotonie, et en particulier retard d'acquisition de la marche
- Rééducation de la motricité globale, du tonus et de la motricité fine le cas échéant.

▶ **Prise en charge en kinésithérapie**

Centre de référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs de l'Interrégion Est, Filière AnDDI-Rares

Centre de référence Déficience Intellectuelle de Causes Rares, Centre de Compétence Maladies Rares à Expressions Psychiatriques Filière DéfiScience

/ Juin 2022

- En cas d'hypotonie, retard moteur, troubles de la marche, spasticité, troubles de l'équilibre
- Rééducation motricité globale, tonus, équilibre, prévention des chutes, des contractures.

► **Prise en charge ergothérapeutique**

- En cas de troubles de la motricité fine en lien avec des troubles des apprentissages, d'une dyspraxie, d'un syndrome dysexécutif
- Discussion de l'intérêt d'aide technique en milieu scolaire (ordinateur...).

► **Prise en charge orthoptique**

En cas de nécessité de rééducation d'une exophorie ou ésochorie.

► **Prise en charge podologique**

- En cas de nécessité de mise en place de semelles.

► **Prise en charge dentaire et orthodontique**

Pour la prévention de troubles dentaires, et/ou en cas de troubles orthodontiques.

► **Prise en charge alimentaire**

- Diététique en cas de surpoids
- Gastroentérologique en cas de nécessité de sonde naso-gastrique, ou d'évaluation de la nécessité d'une gastrostomie.

► **Prise en charge psychologique**

Une proposition d'entretiens psychologiques est indispensable pour permettre au patient et à sa famille d'être accompagnés suite à l'annonce diagnostique au potentiel traumatique et plus généralement à l'impact que la maladie va avoir dans leur vie. Il s'agit de mieux appréhender cette situation pour pouvoir se construire et dépasser les événements complexes (quotidien pesant du fait de la lourdeur de la pathologie, etc.).

L'accompagnement du patient (enfant, adolescent, adulte) est indispensable pour aider à la gestion des émotions, et suivre le développement psychique. Il doit également considérer plusieurs autres aspects : acceptation du handicap, la gestion du stress en lien avec les prises en charge pluridisciplinaires, le risque de scolarité adaptée...

Une prise en charge psychologique fait partie des prises en charge de première intention dans les situations d'anxiété impactant le quotidien. Elle peut également être proposée en cas de troubles du comportement, TSA, TDAH, TOC...

Il est également indispensable de pouvoir proposer un espace de soutien pour les aidants, en mettant en avant les bienfaits des temps de rupture. La prise en charge de la fratrie doit également être proposée en cas de besoin.

Une aide psychosociale peut également être apportée par les associations de patients.

► **Prise en charge des facteurs favorisant la survenue de troubles anxieux ou du comportement**

La prise en charge de ces facteurs passe par une approche globale, fonctionnelle et multidimensionnelle de la personne via les différentes prises en charge citées précédemment. Elle peut être complétée au cas par cas et selon les difficultés par (liste non exhaustive) :

- Un entraînement aux habiletés sociales en cas de déficit de la cognition sociale ou de trouble des interactions
- Une psychothérapie de type Thérapie comportementale et cognitive (TCC) avec travail sur la gestion des émotions et/ou techniques de relaxation
- Des aménagements sensoriels (Casque antibruit en cas d'hypersensibilité au bruit par exemple), recours aux espaces Snoezelen.

► **Prise en charge neuropsychologique**

En cas d'indication de remédiation cognitive : pour la rééducation des fonctions neurocognitives (fonctions attentionnelles, exécutives, etc.) et/ou de la cognition sociale (reconnaissance des émotions, etc.).

► **Prise en charge par un éducateur spécialisé**

Pour la mise en place d'un accompagnement de vie quotidienne, le plus souvent au sein des établissements de prise en charge.

► **Prise en charge sociale**

Un protocole de soin doit être rempli par le médecin référent ou le médecin généraliste lorsque la prise en charge s'avère complexe en vue d'une reconnaissance au titre de l'ALD (affection hors liste).

Les patients doivent être orientés dès le diagnostic vers un(e) assistant(e) social(e) pour les informer de leurs droits, qui peuvent évoluer au fur et à mesure du parcours. Un dossier MDPH est le plus souvent réalisé, et permettra aux patients et aux aidants, selon leur situation, d'accéder aux droits (AEEH, AAH, PCH, carte mobilité inclusion...) ou à l'orientation nécessaire (structures spécialisées, orientation professionnelle...) afin d'obtenir compensation des difficultés rencontrées au titre du handicap.

Des aides pédagogiques doivent être réfléchies au sein d'un projet scolaire. Un Projet d'Accueil Individualisé (PAI) pourra être mis en place en cas de besoin, de même qu'un PPS (Plan Personnalisé de Scolarisation) et/ou la possibilité d'accompagner l'enfant par des AESH. Ces familles doivent être informées sur leurs droits et le chemin à construire pour l'avenir du patient.

En fonction des conséquences de l'atteinte cérébrale et d'éventuels troubles des apprentissages associés, l'enfant peut être pris en charge en milieu spécialisé. L'évolution scolaire et la prise en charge éducative seront adaptées aux capacités de l'enfant.

4.4 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 ».

L'éducation thérapeutique est principalement centrée sur la connaissance de la maladie, de ses complications, de son suivi, des limites des prises en charge proposées, afin que le patient puisse comprendre l'intérêt des évaluations et prises en charge régulières.

Suivant sa présentation clinique et l'âge du patient, l'éducation thérapeutique pourra se concentrer sur la période de transition enfant-adulte (programme national AnDDI-Rares « En route vers l'autonomie par exemple »), ou l'apprentissage des aidants aux particularités des troubles neurocognitifs.

Le recours aux associations de patients est systématiquement proposé, le choix devant rester au patient et à ses parents. Les associations peuvent participer activement à l'éducation thérapeutique en informant, orientant, aidant, soutenant le patient et ses proches.

4.5 Recours aux associations de patients

L'association White-Sutton France peut accompagner la famille dans l'acceptation du diagnostic, dans l'organisation des soins, et le contact possible avec d'autres familles concernées.

5 Suivi

5.1 Objectifs

- coordonner la prise en charge ;
- surveiller et prévenir l'apparition de complications ;
- inciter à la prise en charge des comorbidités ;
- informer les patients et leurs familles sur l'évolution des connaissances ;
- informer le médecin généraliste ;
- aider le passage de l'enfance à l'âge adulte.

5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Le suivi sera le plus souvent coordonné par le neuropédiatre ou le généticien du centre de référence ou de compétence. Le patient sera également suivi de façon régulière par un pédiatre ou le médecin généraliste, le pédopsychiatre ou psychiatre, en lien avec le centre de référence ou de compétence.

De nombreux spécialistes seront sollicités pour la prise en charge du patient, de façon variable en fonction de la présentation clinique et de son évolution : neurologue, neuroradiologue, gastro-entérologue, gastropédiatre, ORL, ophtalmologue.

D'autres médecins peuvent être sollicités en fonction des complications associées : endocrinologue, stomatologue, urologue, cardiologue, pharmacologue, chirurgien orthopédiste, chirurgien pédiatre, médecin de rééducation fonctionnelle, ...

Cette prise en charge se fera en lien avec d'autres professionnels de santé, également de façon non systématique, mais en fonction de l'atteinte présentée : infirmier(ère), orthophoniste, psychomotricien(ne), ergothérapeute, psychologue, neuropsychologue, éducateur, dentiste, orthodontiste, podologue, diététicien(ne), kinésithérapeute, ...

Les professionnels des centres de références resteront disponibles comme interlocuteurs privilégiés du personnel de ces centres de prise en charge afin d'optimiser la prise en charge du patient.

Le médecin scolaire et l'assistant(e) social(e) participent à la résolution des difficultés médico-sociales. Ce dernier intervient notamment pour l'aide aux démarches administratives, le lien avec les instances administratives et le service social du secteur, le suivi de l'intégration scolaire, l'orientation professionnelle, et l'information sur la législation par rapport au handicap, si la situation clinique le nécessite.

5.3 Rythme et contenu des consultations

Examen systématique dans un centre de référence ou de compétence, ou en lien avec un centre de référence ou de compétence, une fois par an.

- **Interrogatoire**

- Pour évaluer l'évolution neurocognitive (évolution motrice, du langage, évaluation des troubles du sommeil, de troubles du comportement),

Centre de référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs de l'Interrégion Est, Filière AnDDI-Rares

Centre de référence Déficience Intellectuelle de Causes Rares, Centre de Compétence Maladies Rares à Expressions Psychiatriques Filière DéfiScience

/ Juin 2022

- ▶ Pour identifier d'éventuelles complications (existence de troubles digestifs (constipation, vomissements, régurgitations, dysphagie, anomalies de déglutition en particulier), de troubles de la vision, de troubles de l'audition, de troubles anxieux, de signes dépressifs, de troubles de la flexibilité mentale, de troubles de la communication, d'inhibition, de troubles du comportement impactant le quotidien, de troubles du comportement alimentaires, de troubles du sommeil, de difficultés scolaires, de troubles de l'attention, de points d'appel épileptiques), qui justifieront des consultations spécialisées,
 - ▶ Prise de connaissance des évaluations sur le lieu de prise en charge et/ou des bulletins scolaires,
 - ▶ Pour évaluer la tolérance des médicaments le cas échéant,
 - ▶ Pour évaluer la perception de la maladie par le patient et sa famille, et dépister des troubles de l'estime de soi, en raison de l'impact possible sur la vie quotidienne et relationnelle.
- **Examen clinique pour le dépistage des complications comprenant :**
 - ▶ Mesure du poids, de la taille, du périmètre crânien, à rapporter sur une courbe de croissance
 - ▶ Examen neurologique attentif, avec évaluation des acquisitions, étude du tonus, recherche de troubles de la coordination et de l'équilibre, de troubles de l'oculomotricité,
 - ▶ Auscultation cardiaque et prise de la tension artérielle chez l'adulte,
 - ▶ Palpation abdominale à la recherche d'un ballonnement abdominal ou d'un fécalome,
 - ▶ Evaluation musculo-squelettique, avec étude du tonus musculaire et recherche de déformations orthopédiques,
 - ▶ Examen génital chez le garçon.
- **Évaluation de la connaissance de la maladie** par les patients et/ou leur entourage.
- **Rappel de l'intérêt du lien associatif** (soutien, échange d'expérience, et contribution à l'éducation thérapeutique).
- Si nécessaire, organisation de consultations auprès des spécialistes ou autres spécialités médicales, en fonction de l'examen clinique.

A la fin de l'adolescence, une transition avec les services d'adultes doit être mise en place afin d'éviter l'interruption du suivi.

5.4 Examens complémentaires

- Bilan biologique de suivi en cas de prescription médicamenteuse nécessitant un suivi biologique
- Evaluation neuropsychologique et psychologique à renouveler et à adapter en fonction de l'âge. Les périodes de transition de l'enfance à l'âge adulte peuvent impliquer un changement de comportement qui doit être pris en considération en même temps que l'éventail des capacités cognitives de la personne et des stratégies d'adaptation/sociales.
- Examen ophtalmologique tous les deux ans, ou plus en fonction du bilan initial, et/ou des plaintes ou signes cliniques.

Les autres examens ne sont pas systématiques et seront proposés en fonction des données de l'examen clinique et de l'interrogatoire :

- EEG pour suivi d'une épilepsie avérée et de son traitement, ou en cas de suspicion d'épilepsie à l'interrogatoire,
- Examen ORL en fonction du bilan initial et/ou de doute sur l'audition,
- Polysomnographie nocturne en cas de suspicion d'apnées du sommeil,
- Radiographies pour surveillance de l'asymétrie de longueur des membres si nécessaire,
- Echographie cardiaque en cas de suivi d'une cardiopathie congénitale connue,
- TOGD et/ou fibroscopie en cas de RGO symptomatique,

- Suivi dentaire pour conseils de bonne hygiène bucco-dentaire et pour dépister des complications, soins dentaires, à réaliser sous MEOPA en cas de handicap important, à réaliser tous les 2 ans en l'absence de signes,
- Orthopantomogramme en cas de nécessité de prise en charge orthodontique.

5.5 Accompagnement du TND

► Au niveau des prises en charge, accompagnement pluridisciplinaire indispensable :

- En structures adaptées au profil :
 - si 0-6 ans : Centre d'Action Médico-Sociale Précoce (CAMSP)
 - si 6-18 ans : Centre Médico-Psycho-Pédagogique (CMPP) ou Centre Médico-Psychologique (CMP)
 - si trouble du développement intellectuel : Institut Médico-Educatif (IME)
 - si troubles psychiatriques au premier plan : Hôpital de Jour psychiatrique
 - pour accompagnements sur les lieux de vie du patient (école, domicile, etc.) : Service d'Education et de Soins Spécialisés A Domicile (SESSAD)
 - pour les adultes : SAVS, SAMSAH
- En libéral.

► Au niveau des aménagements scolaires :

- Scolarité en milieu ordinaire avec aménagements personnalisés :
 - Programme personnalisé de Réussite Educative (PPRE) : pratiques pédagogiques différenciées
 - Plan d'Accompagnement Personnalisé (PAP) : aménagements et adaptations pédagogiques
 - Projet Personnalisé de Scolarisation (PPS) : aménagements et compensations (validation par MDPH), aide humaine (Accompagnant d'Elève en Situation de Handicap mutualisé, individuel, temps plein, temps partiel) et matériel adapté (outils numériques, documents personnalisés, etc.)
- Orientations spécifiques :
 - Unité Localisée pour l'Inclusion Scolaire (ULIS) : école primaire, collège, lycée
 - Section d'Enseignement Général et Professionnel Adapté (SEGPA)
 - Maison Familiale et Rurale (MFR)
 - Institut Thérapeutique Educatif et Pédagogique (ITEP)
 - Institut Médico Educatif (IME)

► Au niveau des aménagements professionnels :

- Activité professionnelle en milieu ordinaire avec aménagements si nécessaire (matériel adapté, temps de travail adapté)
- Activité professionnelle en structures d'accueil (ESAT : Etablissement ou Service d'Aide par le Travail, foyer de vie, etc.)
- Une Reconnaissance Qualité Travailleur Handicapé (RQTH) peut être demandée auprès de la MDPH pour favoriser l'intégration professionnelle.

Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Pr. Laurence Olivier-Faivre, Centre de référence « Anomalies du développement et Syndromes Malformatifs » de l'Inter région Est et Centre de Compétence Maladies Rares à Expressions Psychiatriques, Filière DéfiScience, le Dr Julian Delanne et le Dr Simao De Souza, Centre de référence « Déficiences Intellectuelles de Causes Rares » du CHU de Dijon.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

- Pr. Laurence Olivier-Faivre, généticienne, Dijon
- Dr. Julian Delanne, généticien, Dijon
- Dr. Clément Simao De Souza, pédopsychiatre, Dijon
- Dr. Christel Thauvin, généticienne, Dijon
- Dr. Aurore Garde, généticienne, Dijon
- Dr. Clémence Fatus-Fauconnier, neuropédiatre, Dijon
- Jenny Cornaton, neuropsychologue, Dijon
- Noémie Relin, orthophoniste, Dijon

Groupe de relecture multidisciplinaire

- Dr. Laurence Perrin, Génétique médicale, CHU R. Debré, Paris
- Pr. Sylvie Odent, Génétique médicale, CHU Rennes
- Pr. Annick Toutain, Génétique médicale, CHU Tours
- Dr. Estelle Colin, Génétique médicale, CHU Angers
- Dr. Elise Schaefer, Génétique médicale, CHRU Strasbourg
- Pr. Didier Lacombe, Génétique médicale, CHU Bordeaux
- Pr. David Geneviève, Génétique médicale, CHU Montpellier
- Dr. Roseline Caumes, Neuropédiatre, CHU Lille
- Pr. Caroline Demily, Psychiatre, Hôpital Le Vinatier, Lyon
- Dr. Juliette Martin, Psychiatre, Centre Hospitalier La Chartreuse, Dijon
- Dr. Quentin Thomas, Neurologue, CHU Dijon
- Pr. Laurent Guibaud, Neuroradiologue, HCL, Lyon
- Dr. Raphaëlle Maudinas, Gastropédiatre, CHU Dijon
- Dr. Pierre-Henry Gabrielle, Ophtalmologue, CHU Dijon
- Dr. Sophie Bernard, ORL pédiatre, CHU Dijon
- Pr. Agnès Bloch-Zupan, Chirurgien Dentiste, CRM O-Rares, CHRU Strasbourg
- Dr. Marie Bournez, Pédiatre endocrinologue, CHU Dijon
- Dr. Maxime Luu, Pharmacologue, CHU Dijon
- Mme Lou Augustyniak, ergothérapeute, CHU Dijon
- Mme Hélène Sfeir, Psychologue, CHU Dijon
- Mme Marie-Myriam Arnoult-Rolle, Assistante sociale, CHU Dijon
- Mme Léa Gaudillat, Conseillère en génétique, CHU Dijon
- Dr. Pierre-Henri Roux-Levy, médecin généraliste, Dijon
- Mme Karine Jobard-Garou, Association White-Sutton France, Dijon

Déclarations d'intérêt

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

Annexe 2. Coordonnées des centres de référence, de compétence et des associations de patients

► Centres de références et de compétences pour les anomalies du développement et les syndromes malformatifs

Site de la filière de santé « anomalies du développement et syndromes malformatifs » : <http://anddi-rares.org/annuaire/centres-de-reference-et-de-competences.html>

Centres de références

– Région Ile de France :

- CRMR coordonnateur : Pr Alain VERLOES, Département de Génétique, GHU Paris-Nord - Hôpital Robert Debré, 37 bd Sérurier, 75019 PARIS - Tel 01 40 03 53 42
- CRMR constitutif : Pr Jeanne AMIEL, Service de Génétique Médicale, GHU Paris-Centre - Hôpital Necker-Enfants Malades, 149 Rue de Sèvres 75743 PARIS – Tel 01 44 49 51 53
- CRMR constitutif : Dr Rodolphe DARD, Service de Génétique Médicale et Biologie de la Reproduction, Centre Hospitalier Intercommunal Poissy-Saint-Germain-en-Laye, 10 Rue du Champ Gaillard 78303 POISSY – Tel 01 39 27 47 00
- CRMR constitutif : Dr Sandra WHALEN, Service de Génétique et d'Embryologie Médicale, GHU Paris-Sorbonne Université - Hôpital Pitié Salpêtrière - Armand-Trousseau, site AT 26 Avenue du Docteur Arnold Netter 75571 PARIS – Tel 01 44 73 67 27
- CRMR constitutif : Pr Judith MELKI, Unité de Génétique Médicale, GHU Paris-Sud - Hôpital de Bicêtre, 78 Rue du Général Leclerc 97270 LE KREMLIN-BICETRE - Tel 01 49 59 53 70

– Région Sud-Ouest Occitanie Réunion :

- CRMR coordonnateur : Pr Didier LACOMBE, Service de Génétique Médicale, CHU de Bordeaux - Groupe hospitalier Pellegrin, Place Amélie Raba-Léon, 33076 BORDEAUX Cedex – Tel 05 57 82 03 63
- CRMR constitutif : Pr David GENEVIEVE, Département de Génétique Médicale, CHU Montpellier - Hôpital Arnaud de Villeneuve, 371 Avenue du Doyen Gaston Giraud 34295 MONTPELLIER Cedex 15 – Tel 04 67 33 65 64
- CRMR constitutif : Pr Bérénice DORAY, Service de Génétique, CHU de la Réunion - Hôpital Félix Guyon Bellepierre, Allée Topazes 97405 SAINT-DENIS Cedex – Tel 02 62 90 64 00

– Inter région Nord-Ouest :

- CRMR coordonnateur : Pr Florence PETIT, Pôle de Biologie Pathologie Génétique, CHRU de Lille - Hôpital Jeanne de Flandre - Clinique de Génétique Guy Fontaine, Rue Pierre Decoux, 59037 Lille Cedex France – Tel 03 20 44 49 11
- CRMR constitutif : Pr Gilles MORIN, Service de Génétique Clinique et Oncogénétique, CHU Amiens-Picardie - Site Sud, Avenue René Laënnec - Salouël - D408 80054 AMIENS – Tel 03 22 08 75 80
- CRMR constitutif : Dr Marion GERARD, Service de Génétique, CHU de Caen - Hôpital Clémenceau, Avenue Georges Clémenceau 14033 CAEN – Tel 02 31 27 25 69
- CRMR constitutif : Dr Alice GOLDENBERG, Unité de Génétique Clinique, CHU de Rouen - Hôpital Charles Nicolle, 1 Rue de Germont 76031 ROUEN – Tel 02 32 88 87 47

– Région Ouest :

- CRMR coordonnateur : Pr Sylvie ODENT, Service de Génétique Clinique – Pôle Femme-Enfant, CHU de RENNES - Hôpital Sud, 16, boulevard de Bulgarie- 35203 RENNES – Tel 02 99 26 67 44

Centre de référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs de l'Interrégion Est, Filière AnDDI-Rares

Centre de référence Déficience Intellectuelle de Causes Rares, Centre de Compétence Maladies Rares à Expressions Psychiatriques Filière DéfiScience

/ Juin 2022

- CRMR constitutif : Dr Bertrand ISIDOR, Service de génétique médicale - Unité de Génétique Clinique, CHU de Nantes - Hôtel Dieu, 1 Place Alexis Ricordeau 44093 NANTES – Tel 02 40 08 32 45
 - CRMR constitutif : Pr Annick TOUTAIN, Service de Génétique Clinique - Pôle Gynécologie obstétrique - Médecine fœtale - Reproduction et génétique, CHRU de Tours - Hôpital Bretonneau, 2 Boulevard Tonnellé 37044 TOURS – Tel 02 47 47 47 99
 - CRMR constitutif : Pr Dominique BONNEAU, Service de Génétique, CHU d'Angers, 4 Rue Larrey 49933 ANGERS – Tel 02 41 35 38 83
- **Région Est :**
- CRMR coordonnateur : Pr Laurence OLIVIER-FAIVRE, Centre de Génétique, CHU de Dijon - Hôpital d'enfants, 14 Rue Paul Gaffarel 21000 DIJON – Tel 03 80 29 53 13
 - CRMR constitutif : Dr Laëtizia LAMBERT, Service de Génétique Médicale, CHU Nancy - Hôpital d'Enfants, 10 Rue du Docteur Heydenreich CS 74213 54042 NANCY Cedex – Tel 03 83 34 43 76
 - CRMR constitutif : Dr Elise SCHAEFER, Service de Génétique Médicale, Institut de Génétique Médicale d'Alsace, 1 rue Eugène BOECKEL, 67000 STRASBOURG – Tel : 03 69 55 19 55
 - CRMR constitutif : Dr Céline POIRSIER, Service de Génétique, CHU Reims - Hôpital Maison Blanche, 45 Rue Cognacq-Jay 51092 REIMS – Tel 03 26 78 90 03
- **Région Sud-Est :**
- CRMR coordonnateur : Pr Patrick EDERY, Service de Génétique, CHU de LYON - Groupement Hospitalier Est (GHE) - Hôpital Femme Mère Enfant (HFME), 59 boulevard Pinel 69677 BRON - Tel 04 27 85 55 73
 - CRMR constitutif : Dr Julien THEVENON, Service de Génétique Clinique, CHU Grenoble site Nord - Hôpital Couple-Enfant, Quai Yermolof - Cs 10217 38043 GRENOBLE – Tel 04 76 76 72 85
 - CRMR constitutif : Dr Christine FRANCANNET, Pôle de pédiatrie - Service de Génétique Médicale, CHU de Clermont-Ferrand - Hôpital d'Estaing, 1 Place Lucie Aubrac 63003 CLERMONT-FERRAND – Tel 04 73 75 06 53
 - CRMR constitutif : Dr Sabine SIGAUDY, Département de génétique médicale - Unité de Génétique Clinique, CHU de Marseille - Hôpital de la Timone AP-HM, 264 Rue Saint-Pierre 13385 MARSEILLE – Tel 04 91 38 67 49

Centres de compétences :

- **Région Ile de France :**
- CCMR : Dr Dominique GERMAIN, service de génétique médicale, GHU Paris-Université Paris Saclay – Hôpital Raymond Poincaré, 104 Boulevard Raymond Poincaré 92380 GARCHES, Tel 01 47 10 44 38
 - CCMR : Dr Andrée DELAHAYE-DURIEZ, Service de pédiatrie, GHU Paris- Hôpitaux Universitaires Paris Seine-Saint-Denis - Hôpital Jean Verdier, Avenue du 14 juillet 93140 BONDY - Tel 01 48 02 62 45
 - CCMR : Dr Marilyn LACKMY-PORT-LIS, Unité de génétique clinique, CHU de Pointe à Pitre- Aymes, Route de Chauvel 97159 POINTE À PITRE - Tel 05 90 89 14 81
 - CCMR : Dr Benoit FUNALOT, Unité de génétique clinique, Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, 40 Avenue de Verdun 94010 CRÉTEIL - Tel 01 45 17 55 77
- **Région Sud-Ouest Occitanie Réunion**
- CCMR : Pr Brigitte GILBERT-DUSSARDIER, Service de génétique médicale, CHU de Poitiers, 2 Rue de la Milétrie - CS 90577 86000 POITIERS - Tel 05 49 44 39 22
 - CCMR : Dr Olivier PATAT, Pôle de biologie, Service de génétique médicale, CHU de Toulouse - Hôpital Purpan, Place du Docteur Baylac 31059 TOULOUSE CEDEX 9 - Tel 05 61 77 90 55

Centre de référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs de l'Interrégion Est, Filière AnDDI-Rares

Centre de référence Déficience Intellectuelle de Causes Rares, Centre de Compétence Maladies Rares à Expressions Psychiatriques Filière DéfiScience

/ Juin 2022

- CHU de la Martinique : Dr Elisabeth SARRAZIN, Unité de neuromyologie. Hôpital P. Zobda-Quitman, Route de Chateauboeuf. CS 90632. 97261 Fort de France - Cedex, Tel : 05 96 75 84 00
- CCMR : Dr Philippe KHAU VAN KIEN, Pôle Biologie - Unité de génétique médicale et cytogénétique, CHU de Nîmes - Hôpital Caremeau, Place du Professeur Robert Debré 30029 NÎMES CEDEX 9 -Tel 04 66 68 41 60

– Inter région Nord-Ouest

- CCMR : Dr Valérie LAYET, Unité de génétique - Service de génétique médicale, GH du Havre - Hôpital Jacques Monod, 29 Avenue Pierre Mendès France 76083 LE HAVRE CEDEX - Tel 02 32 73 37 90

– Région Ouest

- CCMR : Dr Séverine AUDEBERT-BELLANGER, Département de pédiatrie, CHRU de Brest - Hôpital Morvan, 2 Avenue Foch 29609 BREST CEDEX - Tel 02 98 22 34 77
- CCMR : Dr Radka STOEVA, Pôle de biopathologie - Service de génétique, Centre hospitalier du Mans, 194 Avenue Rubillard 72037 LE MANS CEDEX - Tel : 02 44 71 01 84
- CCMR : Dr Florence DEMURGER, Génétique Médicale – Consultation, CHBA Centre hospitalier Bretagne Atlantique - CH Chubert, 20 boulevard du Général Maurice Guillaudot 56017 VANNES CEDEX - Tel 02 97 01 42 03

– Région Est

- CCMR : Dr Juliette PIARD, Pôle Biologie et Anatomie Pathologique - Centre de génétique humaine, CHRU de Besançon - Hôpital Saint-Jacques, 2 Place Saint-Jacques 25030 BESANÇON CEDEX - Tel 03 81 21 81 87

– Région Sud-Est

- CCMR : Dr Renaud TOURAINE, Pôle Couple Mère-Enfant - Service de génétique clinique, CHU de Saint-Etienne - Hôpital Nord, Avenue Albert Raimond 42270 SAINT-PRIEST-EN-JAREZ - Tel 04 77 82 91 12
- CCMR : Dr Maude GRELET, Service de Génétique Médicale, CHI Toulon - Hôpital Sainte Musse, Avenue Henri Sainte Claire Deville 83056 TOULON - Tel 04 94 14 50 05

► Centres de références et de compétences Déficiences Intellectuelles de Causes Rares Site de la filière de santé « Défiscience » : <http://defiscience.org/>

Centre de référence :

- CRMR : Pr Vincent DES PORTES, CHU de Lyon HCL - Hôpital Femme Mère Enfant, Service de neuropédiatrie, 59 Boulevard Pinel 69677 BRON CEDEX – Tel 04 27 85 54 58
- CRMR : Dr Stéphanie VALENCE, APHP - Hôpital Armand-Trousseau, Service de Neuropédiatrie - Unité de neuropédiatrie et pathologie du développement de l'enfant, 26 avenue du Docteur Arnold Netter Bâtiment Brissaud, porte 3 75571 PARIS CEDEX 12 – Tel 01 44 73 61 41
- CRMR : Pr Mathieu MILH, APHM - CHU TIMONE, Service de neurologie pédiatrique / Aix-Marseille Université GMGF UMR 910, 265 Rue Saint Pierre 13005 Marseille – Tel 04 91 38 55 80
- CRMR : Pr Christel THAUVIN-ROBINET, CHU Dijon Bourgogne, Centre de génétique Hôpital d'enfants 14 rue Paul Gaffarel 21079 DIJON Cedex – Tel 03 80 29 53 13
- CRMR : Dr Sylviane PEUDENIER, CHRU de Brest - Hôpital Morvan, Département de pédiatrie et génétique médicale, 2 avenue Foch 29609 Brest – Tel 02 98 22 33 89
- CRMR : Dr Salima EL CHEHADEH, CHRU de STRASBOURG - Hôpital de Hautepierre, Service de génétique médicale, 1 Avenue Molière 67200 STRASBOURG Cedex – Tel

Centre de référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs de l'Interrégion Est, Filière AnDDI-Rares

Centre de référence Déficience Intellectuelle de Causes Rares, Centre de Compétence Maladies Rares à Expressions Psychiatriques Filière DéfiScience

/ Juin 2022

- CRMR : Dr Nadia BAHY BUISSON, APHP - Hôpital Necker-Enfants Malades, Service de neurologie pédiatrique, 149 rue de Sèvres 75743 PARIS – Tel 01 42 19 26 99
- CRMR : Dr Marlène RIO, APHP - Hôpital Necker-Enfants Malades, Service de Génétique Médicale - Institut Imagine 1er étage, 149 rue de Sèvres 75743 PARIS – Tel 01 44 49 51 58
- CRMR : Dr Laurent PASQUIER, Hôpital Sud - CHU Rennes, Service de Génétique Médicale, 16 boulevard de Bulgarie 35203 RENNES cedex 2 – Tel
- CRMR : Dr Delphine HERON, APHP - Hôpital Pitié-Salpêtrière, Consultation de Génétique, 47-83 boulevard de l'Hôpital 75013 PARIS – Tel 01 42 16 13 47
- CRMR : Dr David GERMANAUD, APHP - Hôpital Robert Debré Service de Neurologie, 48 boulevard Sérurier 75019 Paris – Tel 01 40 03 53 91

Centres de compétences :

- CCMR : Pr Patrick BERQUIN, CHU AMIENS-PICARDIE – SITE SUD 80054 AMIENS Cedex 1- Tel 03 22 08 76 75
- CCMR : Dr Elise BOUCHER, CHRU de Besançon - Hôpital Saint-Jacques Pavillon Saint-Paul, 2 Place Saint-Jacques 25030 BESANÇON CEDEX – Tel 03 81 21 81 87
- CCMR : Pr Annick TOUTAIN, CHRU de Tours – Hôpital Bretonneau, Service de Génétique, Bâtiment Olympe de Gouges, 2 Boulevard Tonnellé 37044 TOURS CEDEX 9 – Tel 02 47 47 88 50
- CCMR : Dr Pierre MEYER, CHU MONTPELLIER - HOPITAL GUI DE CHAULIAC, Pédiatrie spécialisée - Consultation de neuropédiatrie, 80 Avenue AUGUSTIN FLICHE 34295 – MONTPELLIER – Tel 04 67 33 74 22
- CCMR : Dr Nathalie BEDNAREK, CHU de Reims - American Memorial Hospital, Pole Femme parents enfant - médecine néo natale et réanimation pédiatrique, 47 Rue Cognacq Jay 51092 Reims – Tel 03 26 78 36 03
- CCMR : Dr Marilyn LACKMY-PORT-LIS, CHU de Pointe à Pitre – Abymes, Unité de génétique clinique, Route de Chauvel - BP 465 97159 POINTE À PITRE – Tel 05 90 89 10 10
- CCMR : Dr Khaoula ZAAFRANE-KHACHNAOUI, CHU de Nice - Hôpital de l'Archet 2, Service de Génétique, 151 route de Saint-Antoine-de-Ginestière 06202 NICE CEDEX 3 – Tel 04 92 03 62 43
- CCMR : Dr Cyril GOIZET, CHU de Bordeaux - Groupe hospitalier Pellegrin, Service de Génétique Médicale, Ecole de sages-femmes, Place Amélie Raba-Léon 33076 BORDEAUX Cedex – Tel 05 56 79 59 52
- CCMR : Dr Caroline KARSENTY, CHU de Toulouse - Hôpital des Enfants, Unité de Neuropédiatrie, 330 Avenue de Grande-Bretagne 31059 TOULOUSE Cedex 9 – Tel 05 34 55 87 05
- CCMR : Dr Laetitia LAMBERT, CHU de Nancy - Hôpital de Brabois enfants, Service de pédiatrie médicale - Unité d'endocrinologie et diabétologie pédiatrique, Rue du Morvan 54511 VANDOEUVRE-LÈS-NANCY CEDEX – Tel 03 83 15 45 00
- CCMR : Dr Bertrand ISIDOR, CHU Nantes - Hôtel Dieu Service de génétique médicale, 1 place Alexis Ricordeau 44093 NANTES cedex 1 – Tel 02 40 08 32 45
- CCMR : Dr Anya ROTHENBUHLER, APHP Kremlin Bicêtre, Service d'Endocrinologie Pédiatrique, 78 rue du général Leclerc 94270 Le Kremlin Bicêtre – Tel 01 45 21 78 53

► Centre de Référence et de compétences maladies rares à expression psychiatrique

Site de la filière de santé « Défiscience » : <http://defiscience.org/>

Centre de référence :

Centre de référence Coordonnateur des maladies rares à expression psychiatrique : Pr David Cohen
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

Centres de référence constitutifs des maladies rares à expression psychiatrique :

Centre de Référence Constitutif CH Le Vinatier, Bron Dr Caroline Demily

Centre de Référence Constitutif CH Sainte Anne, Paris Pr Marie-Odile Krebs

Centres de compétences :

- Centre Compétence CHRU Lille Pr Renaud JARDRI
- Centre Compétence CHU Nantes Pr Olivier Bonnot
- Centre Compétence CHU Nice Pr Florence Askenazy
- Centre Compétence CHU Toulouse Pr Jean-Philippe Raynaud
- Centre Compétence APHM Marseille Pr Christophe Lançon
- Centre Compétence APHP Necker Paris Pr Arnold Munnich
- Centre Compétence CHU Rennes Pr Sylvie Tordjman
- Centre Compétence CHU Poitiers Pr Jaafari Nematollah
- Centre Compétence CH Le Vinatier, Bron Pr Nicolas Franck
- Centre Compétence CHS CHI Clermont de l'Oise Dr Marie-Cécile Bralet
- Centre Compétence CH La Chartreuse, Dijon Dr Martin Juliette
- Centre Compétence CHU Clermont Ferrand Pr Pierre-Michel Llorca
- Centre Compétence CHU Montpellier Pr Amaria Baghdali
- Centre Compétence CHU Rouen Pr Priscille Gerardin
- Centre Compétence Fondation Ophtalmologique Rothschild, Paris Dr Paola Atzori
- Centre Compétence CHU Strasbourg Pr Carmen M. Schröder

► Association de patients

Association White-Sutton France

Site : <https://whitesuttonfrance.wixsite.com/accueil>

► Informations générales : <http://www.orpha.net>

Annexe 3. Signes cliniques et moléculaires du syndrome de White-Sutton

Image 1 : Particularités faciales d'enfants porteurs d'un syndrome de White-Sutton (d'après Batzir et al, 2020).



Image 2 : Age moyen et médian des principales acquisitions motrices et du langage de patients présentant un syndrome de White-Sutton (d'après Batzir et al, 2020).

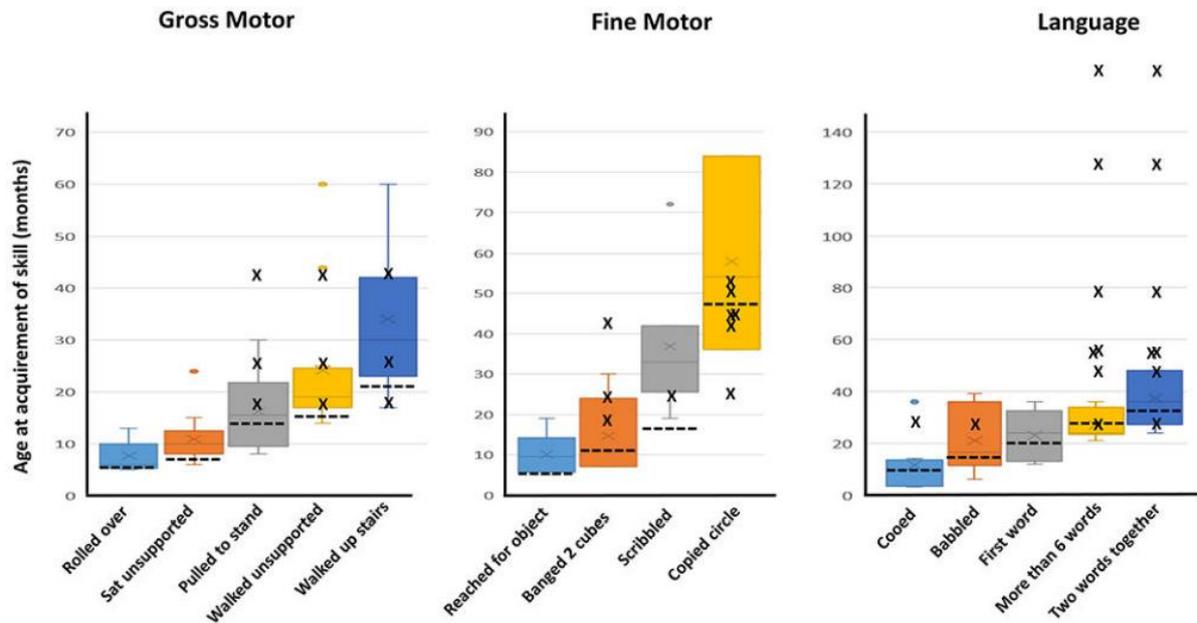
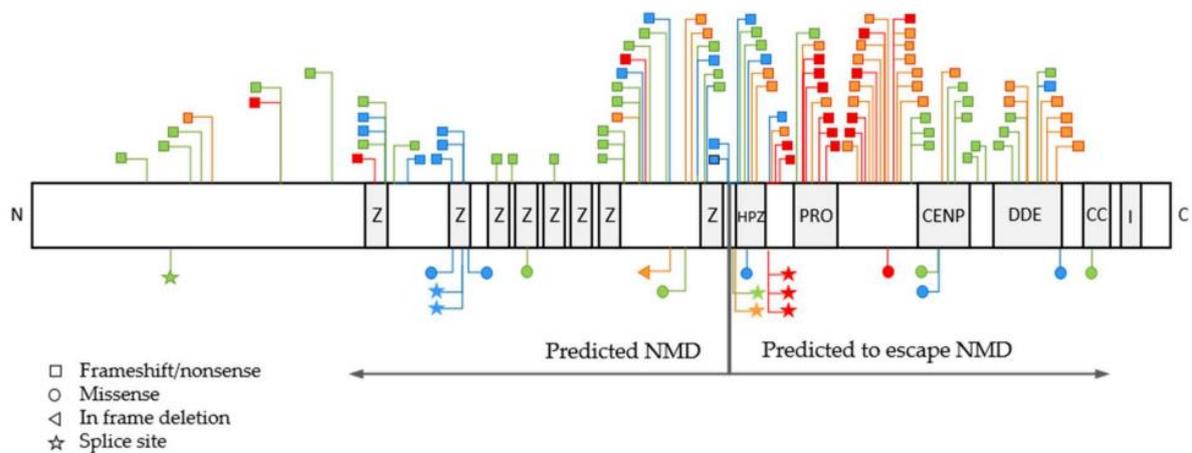


Image 3 : Représentation de la plupart des variations décrites dans la littérature associées au syndrome de White-Sutton, avec les différents domaines impliqués dans la protéinte, et la localisation des variations échappant ou non au NMD (d'après Nagy et al, 2022).



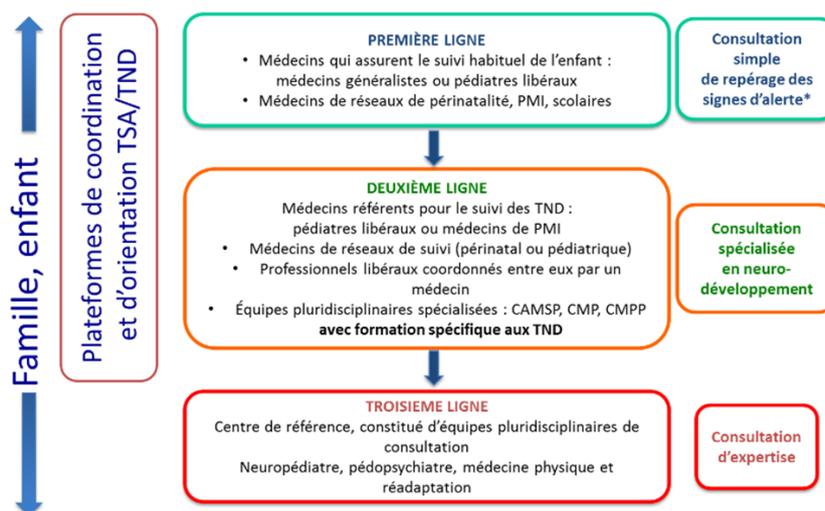
Annexe 4 : Le diagnostic des troubles du neurodéveloppement

Tableau 1 : Orientation vers les interventions précoces (d'après https://www.has-sante.fr/jcms/p_3161334/fr/troubles-du-neurodeveloppement-reperage-et-orientation-des-enfants-a-risque)

Déficit	Type d'intervention
Troubles du tonus ou du développement de la motricité ou de la posture	Kinésithérapie , ergothérapie, psychomotricité,
Troubles de l'oralité alimentaire et verbale	Orthophonie , kinésithérapie, psychomotricité, ergothérapie
Troubles de la communication et du langage	Orthophonie, ORL
Troubles visuels	Orthoptie , ophtalmologie
Troubles du comportement : anxiété, inhibition, agitation, troubles de la régulation émotionnelle et des conduites	Psychomotricité, éducation spécialisée, psychologie, ou pédopsychiatrie
Trouble de la coordination isométrique (maladresse)	Ergothérapie, psychomotricité
Troubles de la motricité fine	Ergothérapie, psychomotricité en fonction de l'âge
Difficultés graphiques, environnementales et besoin d'installation	Ergothérapie , psychomotricité
Décalage global des acquisitions (suspicion de trouble du développement intellectuel - TDI)	< 4 ans : orthophonie, psychomotricité, > 4 ans : orthophonie, psychomotricité plus si possible neuropsychologie
Trouble de l'attention et des fonctions exécutives	Neuropsychologie , ergothérapie, orthophonie, psychomotricité
Ces orientations se feront en fonction de l'âge de l'enfant et en fonction du maillage territorial et de l'expertise en neurodéveloppement pédiatrique des différents professionnels disponibles. Les professions surlignées en gras sont à prioriser.	

Tableau 2 : Organigramme des lignes de suivi et d'orientation en cas de TND (d'après la HAS)

Figure 1. Organigramme des lignes de suivi



*: avec la grille Repérer un développement inhabituel chez les enfants de moins de 7 ans de la délégation interministérielle à l'autisme et aux troubles du neurodéveloppement

Tableau 3 : Les différents types de troubles du neurodéveloppement

Le Trouble du développement intellectuel (TDI)

Association d'un déficit cognitif (raisonnement intellectuel et apprentissage) et d'un déficit adaptatif (autonomie et responsabilité sociale).

Le diagnostic est posé suite à une évaluation cognitive (test de QI) et une évaluation adaptative (réalisée avec un aidant).

A noter que l'on parle de « retard global de développement » lorsque les étapes de développement ne sont pas atteintes et qu'une évaluation standardisée n'est pas possible (pour les enfants de moins de 5 ans). Une évaluation ultérieure est donc nécessaire.

Les Troubles du Spectre Autistique (TSA)

Association d'un déficit des interactions sociales / de la communication et de comportements / intérêts restreints et répétitifs.

Le diagnostic est posé par un pédopsychiatre / psychiatre. Une évaluation spécifique (test ADOS et questionnaire ADI, évaluation sensorielle) est recommandée.

Les troubles de la communication

Déficit sur les versants production et/ou réception pouvant affecter les différents modules du langage (phonologie, lexique-sémantique, morphosyntaxe, pragmatique).

Le diagnostic est posé suite à une évaluation orthophonique qui évalue le retentissement fonctionnel des troubles après s'être assuré de la bonne intégration des voies sensorielles et cognitives.

Les troubles moteurs

Maladresse et/ou lenteur et/ou imprécision dans les gestes de la vie quotidienne.

Le diagnostic est médical avec appui sur l'examen clinique et l'évaluation en ergothérapie et/ou psychomotricité.

Le Trouble Déficitaire de l'Attention / Hyperactivité (TDAH)

Plusieurs symptômes d'inattention et/ou d'hyperactivité/impulsivité présents depuis au moins 6 mois dans au moins 2 lieux de vie différents (domicile, école, travail).

Le diagnostic, médical, est réalisé sur des critères cliniques. Une évaluation neuropsychologique permet de décrire les fonctions attentionnelles et exécutives.

Les Troubles spécifiques du langage et des apprentissages (TSLA)

Difficultés sur un ou plusieurs domaines d'apprentissages (lecture, expression écrite, orthographe, mathématiques) malgré la mise en place de mesures.

Le diagnostic est posé suite à une évaluation pluridisciplinaire qui évalue le retentissement fonctionnel des troubles après s'être assuré de la bonne intégration des voies sensorielles et cognitives.

Le degré de sévérité d'un trouble du neurodéveloppement (léger, modéré, grave) est estimé en fonction du niveau d'assistance, des aides et des programmes individuels à mettre en place.

Pour plus de détails sur les critères diagnostiques des TND, voir le DSM-V.

Références bibliographiques

1. Assia Batzir N, Posey JE, Song X, Akdemir ZC, Rosenfeld JA, Brown CW, Chen E, Holtrop SG, Mizerik E, Nieto Moreno M, Payne K, Raas-Rothschild A, Scott R, Vernon HJ, Zadeh N; Baylor-Hopkins Center for Mendelian Genomics, Lupski JR, Sutton VR. Phenotypic expansion of POGZ-related intellectual disability syndrome (White-Sutton syndrome). *Am J Med Genet A*. 2020;182:38-52.
2. Balakrishna T, Curtis D. Assessment of Potential Clinical Role for Exome Sequencing in Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2020;46:328-335.
3. Batzir NA, White J, Sutton VR. *GeneReviews*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK573972/>
4. Cunniff MM, Markenscoff-Papadimitriou E, Ostrowski J, Rubenstein JL, Sohal VS. Altered hippocampal-prefrontal communication during anxiety-related avoidance in mice deficient for the autism-associated gene *Pogz*. *Elife*. 2020;9:e54835.
5. Dal S, Hopper B, du Chattel MVR, Goel H. A case of White-Sutton syndrome with previously described loss-of-function variant in DDE domain of POGZ (p.Arg1211*) and Kartagener syndrome. *Am J Med Genet A*. 2021;185:1006-1007.
6. Deciphering Developmental Disorders Study. Large-scale discovery of novel genetic causes of developmental disorders. *Nature*. 2015;519:223-8.
7. Dentici ML, Niceta M, Pantaleoni F, Barresi S, Bencivenga P, Dallapiccola B, Digilio MC, Tartaglia M. Expanding the phenotypic spectrum of truncating POGZ mutations: Association with CNS malformations, skeletal abnormalities, and distinctive facial dysmorphism. *Am J Med Genet A*. 2017;173:1965-1969.12.
8. Donnarumma B, Riccio MP, Terrone G, Palma M, Strisciuglio P, Scala I. Expanding the neurological and behavioral phenotype of White-Sutton syndrome: a case report. *Ital J Pediatr*. 2021;47:148.
9. Du X, Gao X, Liu X, Shen L, Wang K, Fan Y, Sun Y, Luo X, Liu H, Wang L, Wang Y, Gong Z, Wang J, Yu Y, Li F. Genetic Diagnostic Evaluation of Trio-Based Whole Exome Sequencing Among Children With Diagnosed or Suspected Autism Spectrum Disorder. *Front Genet*. 2018;9:594.*
10. Dyment DA, O'Donnell-Luria A, Agrawal PB, Coban Akdemir Z, Aleck KA, Antaki D, Al Sharhan H, Au PB, Aydin H, Beggs AH, Bilguvar K, Boerwinkle E, Brand H, Brownstein CA, Buyske S, Chodirker B, Choi J, Chudley AE, Clericuzio CL, Cox GF, Curry C, de Boer E, de Vries BBA, Dunn K, Dutmer CM, England EM, Fahrner JA, Geckinli BB, Genetti CA, Gezdirici A, Gibson WT, Gleeson JG, Greenberg CR, Hall A, Hamosh A, Hartley T, Jhangiani SN, Karaca E, Kernohan K, Lauzon JL, Lewis MES, Lowry RB, López-Giráldez F, Matise TC, McEvoy-Venneri J, McInnes B, Mhanni A, Garcia Minaur S, Moilanen J, Nguyen A, Nowaczyk MJM, Posey JE, Ōunap K, Pehlivan D, Pajusalu S, Penney LS, Poterba T, Prontera P, Doriqui MJR, Sawyer SL, Sobreira N, Stanley V, Torun D, Wargowski D, Witmer PD, Wong I, Xing J, Zaki MS, Zhang Y; Care4Rare Consortium; Centers for Mendelian Genomics, Boycott KM, Bamshad MJ, Nickerson DA, Blue EE, Innes AM. Alternative genomic diagnoses for individuals with a clinical diagnosis of Dubowitz syndrome. *Am J Med Genet A*. 2021;185:119-133.
11. Ferretti A, Barresi S, Trivisano M, Ciolfi A, Dentici ML, Radio FC, Vigeveno F, Tartaglia M, Specchio N. POGZ-related epilepsy: Case report and review of the literature. *Am J Med Genet A*. 2019;179:1631-1636.
12. Fukai R, Hiraki Y, Yofune H, Tsurusaki Y, Nakashima M, Saitsu H, Tanaka F, Miyake N, Matsumoto N. A case of autism spectrum disorder arising from a de novo missense mutation in POGZ. *J Hum Genet* 2015;60:277
13. Garde A, Cornaton J, Sorlin A, Moutton S, Nicolas C, Juif C, Geneviève D, Perrin L, Khau-Van-Kien P, Smol T, Vincent-Delorme C, Isidor B, Cogné B, Afenjar A, Keren B, Coubes C, Prieur F, Toutain A, Trouselet Y, Bourgouin S, Gonin-Olympiade C, Giraudat K, Piton A, Gérard B, Odent S, Tessier F, Lemasson L, Heide S, Gelineau AC, Sarret C, Miret A, Schaefer E, Piard J, Mathevet R, Boucon M, Bruel AL, Mau-Them FT, Chevarin M, Vitobello A, Philippe C, Chauvin-Robinet C, Faivre L. Neuropsychological study in 19 French patients with White-Sutton syndrome

- and POGZ mutations. *Clin Genet.* 2021;99:407-417.
14. Hildebrand MS, Jackson VE, Scerri TS, Van Reyk O, Coleman M, Braden RO, Turner S, Rigbye KA, Boys A, Barton S, Webster R, Fahey M, Saunders K, Parry-Fielder B, Paxton G, Hayman M, Coman D, Goel H, Baxter A, Ma A, Davis N, Reilly S, Delatycki M, Liégeois FJ, Connelly A, Gecz J, Fisher SE, Amor DJ, Scheffer IE, Bahlo M, Morgan AT. Severe childhood speech disorder: Gene discovery highlights transcriptional dysregulation. *Neurology.* 2020;94:e2148-e2167.
 15. Ibaraki K, Hamada N, Iwamoto I, Ito H, Kawamura N, Morishita R, Tabata H, Nagata KI. Expression Analyses of POGZ, A Responsible Gene for Neurodevelopmental Disorders, during Mouse Brain Development. *Dev Neurosci.* 2019;41:139-148.
 16. Karlsson IK, Ericsson M, Wang Y, Jylhävä J, Hägg S, Dahl Aslan AK, Reynolds CA, Pedersen NL. Epigenome-wide association study of level and change in cognitive abilities from midlife through late life. *Clin Epigenetics.* 2021;13:85
 17. Kitagawa K, Matsumura K, Baba M, Kondo M, Takemoto T, Nagayasu K, Ago Y, Seiriki K, Hayata-Takano A, Kasai A, Takuma K, Hashimoto R, Hashimoto H, Nakazawa T. Intranasal oxytocin administration ameliorates social behavioral deficits in a POGZ(WT/Q1038R) mouse model of autism spectrum disorder. *Mol Brain.* 2021;14:56
 18. Liu S, Yan Z, Huang Y, Zheng W, Deng Y, Zou Y, Xie H. A case of White-Sutton syndrome arising from a maternally-inherited mutation in POGZ. *Psychiatr Genet.* 2021;31:135-139.
 19. Loviglio MN, Beck CR, White JJ, Leleu M, Harel T, Guex N, Niknejad A, Bi W, Chen ES, Crespo I, Yan J, Charng WL, Gu S, Fang P, Coban-Akdemir Z, Shaw CA, Jhangiani SN, Muzny DM, Gibbs RA, Rougemont J, Xenarios I, Lupski JR, Raymond A. Identification of a RAI1-associated disease network through integration of exome sequencing, transcriptomics, and 3D genomics. *Genome Med.* 2016;8:105.
 20. Mahjani B, De Rubeis S, Gustavsson Mahjani C, Mulhern M, Xu X, Klei L, Satterstrom FK, Fu J, Talkowski ME, Reichenberg A, Sandin S, Hultman CM, Grice DE, Roeder K, Devlin B, Buxbaum JD. Prevalence and phenotypic impact of rare potentially damaging variants in autism spectrum disorder. *Mol Autism.* 2021;12:65.
 21. Matsumura K, Seiriki K, Okada S, Nagase M, Ayabe S, Yamada I, Furuse T, Shibuya H, Yasuda Y, Yamamori H, Fujimoto M, Nagayasu K, Yamamoto K, Kitagawa K, Miura H, Gotoda-Nishimura N, Igarashi H, Hayashida M, Baba M, Kondo M, Hasebe S, Ueshima K, Kasai A, Ago Y, Hayata-Takano A, Shintani N, Iguchi T, Sato M, Yamaguchi S, Tamura M, Wakana S, Yoshiki A, Watabe AM, Okano H, Takuma K, Hashimoto R, Hashimoto H, Nakazawa T. Pathogenic POGZ mutation causes impaired cortical development and reversible autism-like phenotypes. *Nat Commun.* 2020;11:859.
 22. Matsumura K, Nakazawa T, Nagayasu K, Gotoda-Nishimura N, Kasai A, Hayata-Takano A, Shintani N, Yamamori H, Yasuda Y, Hashimoto R, Hashimoto H. De novo POGZ mutations in sporadic autism disrupt the DNA-binding activity of POGZ. *J Mol Psychiatry.* 2016;4:1.
 23. Murch O, Jain V, Benneche A, Metcalfe K, Hobson E, Prescott K, Chandler K, Ghali N, Carmichael J, Foulds NC, Paulsen J, Smeland MF, Berland S, Fry AE. Further delineation of the clinical spectrum of White-Sutton syndrome: 12 new individuals and a review of the literature. *Eur J Hum Genet.* 2022;30:95-100.
 24. Nagy D, Verheyen S, Wigby KM, Borovikov A, Sharkov A, Slegesky V, Larson A, Fagerberg C, Brasch-Andersen C, Kibæk M, Bader I, Hernan R, High FA, Chung WK, Schieving JH, Behunova J, Smogavec M, Laccone F, Witsch-Baumgartner M, Zobel J, Duba HC, Weis D. Genotype-Phenotype Comparison in POGZ-Related Neurodevelopmental Disorders by Using Clinical Scoring. *Genes (Basel).* 2022;13:154.
 25. Pascolini G, Agolini E, Fleischer N, Gulotta E, Cesario C, D'Elia G, Novelli A, Majore S, Grammatico P. A novel patient with White-Sutton syndrome refines the mutational and clinical repertoire of the POGZ-related phenotype and suggests further observations. *Am J Med Genet A.* 2020;182:1791-1795.
 26. Stessman HAF, Willemsen MH, Fenckova M, Penn O, Hoischen A, Xiong B, Wang T, Hoekzema K, Vives L, Vogel I, Brunner HG, van der Burgt I, Ockeloen CW, Schuurs-Hoeijmakers JH, Klein Wassink-Ruiter JS, Stumpel C, Stevens SJC, Vles HS, Marcelis

- CM, van Bokhoven H, Cantagrel V, Colleaux L, Nicouleau M, Lyonnet S, Bernier RA, Gerds J, Coe BP, Romano C, Alberti A, Grillo L, Scuderi C, Nordenskjöld M, Kvarnung M, Guo H, Xia K, Piton A, Gerard B, Genevieve D, Delobel B, Lehalle D, Perrin L, Prieur F, Thevenon J, Gecz J, Shaw M, Pfundt R, Keren B, Jacqueline A, Schenck A, Eichler EE, Kleefstra T. Disruption of POGZ Is Associated with Intellectual Disability and Autism Spectrum Disorders. *Am J Hum Genet.* 2016;98:541-552.
27. Samanta D, Ramakrishnaiah R, Schaefer B. The neurological aspects related to POGZ mutation: case report and review of CNS malformations and epilepsy. *Acta Neurol Belg.* 2020;120:447-450.
28. Suliman-Lavie R, Title B, Cohen Y, Hamada N, Tal M, Tal N, Monderer-Rothkoff G, Gudmundsdottir B, Gudmundsson KO, Keller JR, Huang GJ, Nagata KI, Yarom Y, Shifman S. Pogz deficiency leads to transcription dysregulation and impaired cerebellar activity underlying autism-like behavior in mice. *Nat Commun.* 2020;11:5836.
29. Tan B, Zou Y, Zhang Y, Zhang R, Ou J, Shen Y, Zhao J, Luo X, Guo J, Zeng L, Hu Y, Zheng Y, Pan Q, Liang D, Wu L. A novel de novo POGZ mutation in a patient with intellectual disability. *J Hum Genet.* 2016;61:357-9.
30. Trimarchi G, Caraffi SG, Radio FC, Barresi S, Contrò G, Pizzi S, Maini I, Pollazzon M, Fusco C, Sassi S, Nicoli D, Napoli M, Pascarella R, Gargano G, Zuffardi O, Tartaglia M, Garavelli L. Adducted Thumb and Peripheral Polyneuropathy: Diagnostic Supports in Suspecting White-Sutton Syndrome: Case Report and Review of the Literature. *Genes (Basel).* 2021;12:950.
31. Türay S, Eröz R. White-Sutton syndrome with hot water epilepsy and coexistence of SHOX gene variations. *Acta Neurol Belg.* 2021;121:749-755.
32. Wang T, Guo H, Xiong B, Stessman HA, Wu H, Coe BP, Turner TN, Liu Y, Zhao W, Hoekzema K, Vives L, Xia L, Tang M, Ou J, Chen B, Shen Y, Xun G, Long M, Lin J, Kronenberg ZN, Peng Y, Bai T, Li H, Ke X, Hu Z, Zhao J, Zou X, Xia K, Eichler EE. De novo genic mutations among a Chinese autism spectrum disorder cohort. *Nat Commun.* 2016;7:13316.
33. White J, Beck CR, Harel T, Posey JE, Jhangiani SN, Tang S, Farwell KD, Powis Z, Mendelsohn NJ, Baker JA, Pollack L, Mason KJ, Wierenga KJ, Arrington DK, Hall M, Psychogios A, Fairbrother L, Walkiewicz M, Person RE, Niu Z, Zhang J, Rosenfeld JA, Muzny DM, Eng C, Beaudet AL, Lupski JR, Boerwinkle E, Gibbs RA, Yang Y, Xia F, Sutton VR. POGZ truncating alleles cause syndromic intellectual disability. *Genome Med.* 2016;8:3.4.
34. Wright CM, Guter SJ, Cook EH. Case Report: Association of Comorbid Psychiatric Disorders and Sigmoid Prolapse with de novo POGZ Mutation. *J Autism Dev Disord.* 2021 Apr 28.
35. Ye Y, Cho MT, Retterer K, Alexander N, Ben-Omran T, Al-Mureikhi M, Cristian I, Wheeler PG, Crain C, Zand D, Weinstein V, Vernon HJ, McClellan R, Krishnamurthy V, Vitazka P, Millan F, Chung WK. De novo POGZ mutations are associated with neurodevelopmental disorders and microcephaly. *Cold Spring Harb Mol Case Stud.* 2015;1:a000455.7.
36. Zhao W, Quan Y, Wu H, Han L, Bai T, Ma L, Li B, Xun G, Ou J, Zhao J, Hu Z, Guo H, Xia K. POGZ de novo missense variants in neuropsychiatric disorders. *Mol Genet Genomic Med.* 2019;7:e900.
37. Zhao W, Tan J, Zhu T, Ou J, Li Y, Shen L, Wu H, Han L, Liu Y, Jia X, Bai T, Li H, Ke X, Zhao J, Zou X, Hu Z, Guo H, Xia K. Rare inherited missense variants of POGZ associate with autism risk and disrupt neuronal development. *J Genet Genomics.* 2019;46:247-257.