

## **Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)**

### **Syndrome 48,XXYY et autres tétrasomies ou pentasomies des gonosomes chez le garçon**

*Centre de Référence Déficiences Intellectuelles de causes rares  
DefiBourgogne*

*Centre de référence Anomalies du Développement et Syndromes  
Malformatifs de l'Interrégion Est*

*Centre de compétences Maladies Rares à expression Psychiatrique*

*Filières DéfiScience & AnDDI-Rares*

### **Texte du PNDS**

**Aout 2022**

Coordonnateurs du PNDS :

*Pr Christel THAUVIN*

*Pr Laurence FAIVRE*

*Dr Julian DELANNE*

*Dr Clément SIMAO DE SOUZA*

# Sommaire

<b>1</b>	<b>Introduction .....</b>	<b>7</b>
<b>2</b>	<b>Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins .....</b>	<b>12</b>
<b>3</b>	<b>Diagnostic et évaluation initiale .....</b>	<b>13</b>
3.1	Objectifs.....	13
3.2	Professionnels impliqués (et modalités de coordination).....	13
3.3	Circonstances de découverte / Suspicion diagnostique.....	14
3.4	Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel .....	14
3.5	Évaluation de la sévérité /extension de la maladie/recherche de comorbidités/évaluation du pronostic.....	15
3.6	Recherche de contre-indications aux traitements médicamenteux.....	16
3.7	Annonce du diagnostic et information du patient .....	16
3.8	Conseil génétique .....	17
<b>4</b>	<b>Prise en charge thérapeutique .....</b>	<b>18</b>
4.1	Objectifs.....	18
4.2	Professionnels impliqués (et modalités de coordination).....	18
4.3	Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre).....	18
4.4	Éducation thérapeutique et modification du mode de vie (au cas par cas) .....	23
4.5	Recours aux associations de patients.....	23
<b>5</b>	<b>Suivi .....</b>	<b>23</b>
5.1	Objectifs.....	24
5.2	Professionnels impliqués (et modalités de coordination).....	24
5.3	Rythme et contenu des consultations.....	24
5.4	Examens complémentaires .....	25
5.5	Accompagnement des TND .....	25
	<b>Annexe 1. Liste des participants.....</b>	<b>27</b>
	<b>Annexe 2. Coordonnées du (des) centre(s) de référence, de compétence .....</b>	<b>29</b>
	<b>Annexe 3 : Les cartes d'urgence pour les syndromes 49,XXXXY ; 48,XXYY ; 48,XXXYY .....</b>	<b>34</b>
	<b>Annexe 4 : Le diagnostic des troubles du neurodéveloppement .....</b>	<b>36</b>
	<b>Annexe 5 : Compléments d'informations sur la prise en charge sociale.....</b>	<b>38</b>
	<b>Références .....</b>	<b>41</b>

## Liste des abréviations

<b>AAH</b>	Allocation Adultes Handicapés
<b>ACPA</b>	Analyse Chromosomique sur Puce à ADN
<b>ADN</b>	Acide DésoxyriboNucléique
<b>AEEH</b>	Allocation d'Education de l'Enfant Handicapé
<b>AESH</b>	Accompagnants d'Elèves en Situation de Handicap
<b>AJPP</b>	Allocation Journalière de Présence Parentale
<b>ALD</b>	Affection de Longue Durée
<b>AMH</b>	Hormone Anti-Mullerienne
<b>AMM</b>	Autorisation de Mise sur le Marché
<b>AMP</b>	Assistance Médicale à la Procréation
<b>AnDDI-Rares</b>	Anomalies du Développement Déficience Intellectuelle de causes Rares
<b>APAC</b>	Association de Porteurs d'Anomalies Chromosomiques
<b>AVS</b>	Auxiliaire de Vie Scolaire
<b>BAC Pro</b>	Baccalauréat Professionnel
<b>BEP</b>	Brevet d'Etudes Professionnelles
<b>CAF</b>	Caisse d'Allocation Familiale
<b>CAMPS</b>	Centres d'Action Médico-Sociale Précoce
<b>CAP</b>	Certificat d'Aptitude Professionnelle
<b>CCMR</b>	Centre de Compétence Maladies Rares
<b>CGH</b>	Comparative Genomic Hybridization
<b>CHU</b>	Centre Hospitalo-Universitaire
<b>CMP</b>	Centre Médico-Psychologique
<b>CMPP</b>	Centre Médico-Psycho-Pédagogique
<b>CPAM</b>	Caisse Primaire d'Assurance Maladie
<b>CPDPN</b>	Centre PluriDisciplinaire de Diagnostic Périnatal
<b>CRA</b>	Centre de Ressources Autisme
<b>CRMR</b>	Centre de Référence Maladies Rares
<b>CRP</b>	Centre de Reclassement Professionnel
<b>CRTLA</b>	Centre Référent des Troubles du langage et des apprentissages
<b>DMS-V</b>	Manuel Diagnostique et Statistique des troubles Mentaux
<b>DSM</b>	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
<b>EA</b>	Emploi Aidé
<b>EEG</b>	Electro-Encéphalo-Gramme
<b>ERHR</b>	Equipe Relais Handicaps Rares
<b>ES/GS</b>	Séquençage de l'Exome et du Génome
<b>ESAT</b>	Etablissements ou Services d'Aide par le Travail
<b>ETP</b>	Education Thérapeutique du Patient

<b>FAM</b>	Foyer d'Accueil Médicalisé
<b>FIRENDO</b>	Filière Maladies Rares Endocriniennes
<b>FIV – ICSI</b>	Fécondation In Vitro avec micro-injection intracytoplasmique
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HGPO</b>	HyperGlycémie Provoquée par voie Orale
<b>HOMA</b>	Homeostasis Model Accessment of insuline resistance
<b>HTA</b>	HyperTension Artérielle
<b>IMC</b>	Indice de Masse Corporelle
<b>IME</b>	Institut Médico-Éducatif
<b>IRM</b>	Imagerie par Résonance Magnétique nucléaire
<b>ISAAC</b>	International Society for Augmentative and Alternative Communication
<b>ITEP</b>	Institut Thérapeutique Educatif et Pédagogique
<b>MAS</b>	Maison d'Accueil Spécialisée
<b>MDPH</b>	Maison Départementale Pour le Handicap
<b>MFR</b>	Maison Familiale et Rurale
<b>ORL</b>	Oto-Rhino-Laryngologie
<b>PAI</b>	Projet d'Accueil Individualisé
<b>PCH</b>	Prestation Compensatoire du Handicap
<b>PCH</b>	Prestation de Compensation du Handicap
<b>PCO</b>	Plateforme de Coordination et d'Orientation
<b>PECS</b>	Picture Exchange Communication System
<b>PMI</b>	Protection Maternelle et Infantile
<b>PNDS</b>	Protocole National de Diagnostic et de Soins
<b>PPS</b>	Projet Personnalisé de Scolarisation
<b>QI</b>	Quotient Intellectuel
<b>RQTH</b>	Reconnaissance Qualité Travailleur Handicapé
<b>SA</b>	Semaines d'Aménorrhées
<b>SAMSAH</b>	Service d'Accompagnement Médico-Social pour Adultes Handicapés
<b>SAVS</b>	Services d'Accompagnement à la Vie Sociale
<b>SEGPA</b>	Section d'Enseignement Général et Professionnel Adapté
<b>SESSAD</b>	Service Éducation Spécialisée et de Soins à Domicile
<b>TDAH</b>	Troubles Déficitaires de l'Attention Hyperactivité
<b>TDI</b>	Trouble du Développement Intellectuel
<b>TND</b>	Troubles du Neurodéveloppement
<b>TOC</b>	Troubles Obsessionnels Compulsifs
<b>TSA</b>	Troubles du spectre de l'Autisme
<b>TSLA</b>	Troubles Spécifiques du Langage et des Apprentissages
<b>ULIS</b>	Unité Localisée pour l'Inclusion Scolaire

## Synthèse à destination du médecin traitant

Les syndromes avec anomalies de nombre (ou aneuploïdie) des gonosomes chez les garçons se définissent par un ou plusieurs chromosomes sexuels surnuméraires. Les plus fréquents comportent 3 chromosomes sexuels dans le syndrome de Klinefelter (47,XXY) et la formule chromosomique 47,XYY, qui ne font pas l'objet de ce PNDS.

Les formules chromosomiques des tétrasomies et pentasomies des chromosomes sexuels chez le garçon comprennent :

- 48,XYYY ;
- 48,XXYY ;
- 48,XXXY ;
- 49,XYYYY ;
- 49,XXYYY ;
- 49,XXXYY ;
- et 49,XXXXY.

Leur incidence varie entre 1:18 000 à 1:40 000 naissances masculines pour le syndrome 48,XXYY (soit 1 :36 000 à 1 :80 000 dans la population générale), à <1:1.000.000 naissances, voire une dizaine de cas décrits dans la littérature médicale pour les formules chromosomiques les plus rares.

Des événements consécutifs de non-disjonction des chromosomes X et/ou Y lors des divisions méiotiques I et II sont souvent à l'origine de ces formules chromosomiques. Dans certains cas, elles peuvent être la conséquence d'une non-disjonction méiotique suivie d'une malségrégation des chromosomes sexuels lors des mitoses à un stade précoce du développement du zygote.

Même s'il existe des différences phénotypiques, il existe également des points communs, justifiant de les regrouper au sein d'un même PNDS. Le diagnostic d'un syndrome avec tétrasomie ou pentasomie des gonosomes chez le garçon peut être évoqué devant différents signes cliniques :

- Une avance staturo-pondérale ;
- Des troubles des apprentissages ou une déficience intellectuelle ;
- Des troubles du comportement avec troubles psychiatriques ;
- Un hypogonadisme hypergonadotrope avec anomalies des organes génitaux externes et infertilité ;
- Des signes squelettiques et/ou morphologiques ;
- Un excès de co-morbidités.

Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence de 2 ou 3 chromosomes sexuels surnuméraires au caryotype standard. Les formules chromosomiques peuvent être homogènes ou en mosaïque, et sont *de novo*. Si le diagnostic est fait par analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA), elle devra être complétée par un caryotype de confirmation.

Un bilan polymalformatif, endocrinien et fonctionnel est requis lors de l'évaluation initiale. D'autres examens peuvent être réalisés en fonction de l'examen clinique et de l'interrogatoire.

Un suivi régulier clinique et paraclinique doit être mis en place, en particulier neuropsychiatrique et endocrinien.

La prise en charge globale du patient repose sur une coopération pluridisciplinaire entre :

- le généticien, le neuropédiatre ou le pédopsychiatre (coordonnateurs),
- le médecin traitant, des spécialistes d'organe selon les atteintes associées (neuropédiatre, neurologue, pédopsychiatre, endocrinopédiatre, endocrinologue, psychiatre, rééducateur fonctionnel, ophtalmologue, ORL, pneumopédiatre, pneumologue, urologue, biologiste de la

reproduction, cytogénéticien, angiologue, chirurgien orthopédiste, chirurgien viscéral, obstétricien).

La prise en charge thérapeutique consiste actuellement essentiellement à dépister, prévenir et traiter les complications, ce qui correspond à une prise en charge spécifique selon les cas :

- **Neuropsychiatrique et neurosensorielle :**
  - Des troubles du neurodéveloppement : troubles des apprentissages, déficience intellectuelle, troubles du spectre de l'autisme, trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité;
  - De troubles moteurs combinant hypotonie et hyperlaxité des membres ;
  - Des troubles du comportement nécessitant une prise en charge spécifique et parfois une médication ;
  - D'un polyhandicap s'il existe et de ses conséquences : difficultés de déglutition, d'alimentation, troubles orthopédiques, troubles respiratoires ;
  - De troubles ophtalmologiques et ORL ;
- **Endocrinienne et reproductive :**
  - Traitement médicamenteux d'un hypogonadisme hypergonadotrope ;
  - Prise en charge des complications métaboliques ;
  - Suivi de la croissance et de la minéralisation osseuse ;
  - Prise en charge en biologie de la reproduction en cas d'infertilité et de souhait de conception ;
- **Chirurgicale :**
  - Urologique en cas d'anomalies des organes génitaux externes ou internes ;
  - Esthétique en cas de gynécomastie ;
  - Orthopédique en cas de scoliose grave ou autres malformations.

Les autres professionnels intervenant dans la prise en charge sont les suivants : chirurgien-dentiste, psychomotricien, kinésithérapeute, orthophoniste, ergothérapeute, orthoptiste, éducateur, psychologue, pharmacien, sage-femme, assistante sociale, etc.

Les garçons atteints d'une tétrasomie ou pentasomie des gonosomes peuvent être accueillis en milieu scolaire standard avec les aides nécessaires (AESH et ergothérapeute, adaptation de la scolarité via un PPS et si besoin un PAI), ou en milieu scolaire adaptée, avec une prise en charge par des structures de rééducation et de soins, en fonction de leurs difficultés.

Les rôles du médecin généraliste sont :

1. d'orienter les patients vers un centre de référence ou de compétence de la filière de santé maladies rares AnDDI-Rares pour la démarche diagnostique ;
2. de veiller à ce que le suivi du patient soit réalisé par une équipe multidisciplinaire en lien avec un centre de référence ou de compétence pour la démarche diagnostique des filières de santé maladies rares DéfiScience ou AnDDI-Rares, et FIRENDO (partie endocrinienne)
3. d'assurer la surveillance des complications de la maladie en coordination avec les équipes référentes.

# Texte du PNDS

## 1 Introduction

Les syndromes avec aneuploïdies des gonosomes chez les garçons sont des anomalies rares des chromosomes sexuels caractérisées par la présence d'au moins un ou plusieurs chromosomes sexuels surnuméraires.

Ce PNDS ne concerne que les tétrasomies ou pentasomies des gonosomes chez le garçon, regroupant les formules chromosomiques :

- 48,XYYY ;
- 48,XXYY ;
- 48,XXXY ;
- 49,XYYYY ;
- 49,XXYYY ;
- 49,XXXYY ;
- et 49,XXXXY.

La distinction avec le syndrome de Klinefelter (47,XXY) et 47,XYY est importante pour ces patients.

Le syndrome 48,XXYY est le plus fréquent, survenant dans 1:18 000-1:40 000 naissances masculines (soit 1 :36 000 à 1 :80 000 dans la population générale). L'incidence des autres syndromes s'avère plus faible, de 1:50 000 à <1:1 000 000 naissances soit de 1 :100 000 à <1 :2 000 000 (tableau 1).

Tableau 1 : Incidence estimée des tétrasomies ou pentasomies des gonosomes chez les garçons

Formule chromosomique	Incidence
48,XYYY	Inconnue (environ 10 cas rapportés)
49,XYYYY	<1:1.000.000
48,XXYY	1:18.000 – 1:40.000 naissances garçon
49,XXYYY	<1:1.000.000
48,XXXY	1:50.000 naissances garçon
49,XXXYY	<1:1.000.000
49,XXXXY	1:85.000 – 1:100.000 naissances garçon

Ces syndromes surviennent en général *de novo*, avec parfois des formules en mosaïque. Il est important d'en poser précocement le diagnostic pour permettre une prise en charge précoce et adaptée.

**Bien qu'il existe des différences entre ces syndromes avec tétrasomie ou pentasomie des gonosomes chez le garçon, il existe également des points communs justifiant d'un PNDS commun.**

L'atteinte clinique des garçons avec un des syndromes avec tétrasomie ou pentasomie des gonosomes s'avère très variable et cette variabilité peut s'expliquer par le caractère homogène ou en mosaïque de l'anomalie chromosomique.

D'autres hypothèses ont été suggérées pour expliquer cette variabilité clinique, dans les formules avec deux chromosomes X ou plus :

- La surexpression de gènes du chromosome X qui échappent à l'inactivation du X ou de gènes du chromosome Y (régions pseudo-autosomiques) peut également être impliquée dans la variabilité phénotypique ;
- Des polymorphismes dans des gènes des chromosomes X et des chromosomes Y ;

- Certains suggèrent que la présence de chromosomes sexuels surnuméraires pourrait entraîner des modifications de la méthylation de l'ADN au niveau de divers loci dans le génome, entraînant une altération de l'expression des gènes ;
- Sur le plan endocrinien, une certaine variabilité phénotypique pourrait être expliquée par une variabilité dans le nombre de répétition CAG d'un polymorphisme dans le gène du récepteur aux androgènes, où un nombre de répétition plus élevé entraînerait une moindre sensibilité aux androgènes.

Les particularités cliniques de ses syndromes sont résumées ci-dessous.

### **Syndrome 48,XXYY**

Les garçons avec un syndrome 48,XXYY ont une présentation plus sévère qu'avec un syndrome de Klinefelter (47,XXY), en particulier sur le plan des caractéristiques physiques, neurocognitives et psychosociales, avec un excès de comorbidités.

L'âge moyen de diagnostic se situe en général autour de 7-8 ans. Celui-ci est le plus souvent porté devant des difficultés d'apprentissage et/ou troubles du comportement (68% des indications de test génétique pour ce syndrome). Dans certains cas, il n'est porté qu'à l'âge adulte, en particulier quand il n'existe pas de déficience intellectuelle, car les troubles des apprentissages ne font pas systématiquement l'objet de tests génétiques. Ceci peut être préjudiciable pour la prise en charge globale du patient et de sa famille et pour l'accès aux droits. L'accès maintenant facilité à la CGH-array en première intention dans les troubles des apprentissages devrait limiter ce retard au diagnostic.

Bien qu'il existe une large variabilité phénotypique, les garçons présentent le plus souvent :

- une grande taille (taille moyenne des adultes de 192,4 cm),
- un habitus gynoïde ;
- un hypertélorisme avec épicanthus,
- une clinodactylie ;
- des pieds plats ;
- une hyperlaxité articulaire ;
- une hypotonie ;
- un tremblement intentionnel ;
- une synostose radio-cubitale ;
- des anomalies dentaires (retards d'éruption des dents de lait et définitives, anomalies de l'émail dentaire, des excès de caries, des troubles de l'alignement dentaire).

La pathologie testiculaire conduit à :

- une microorchidie avec possible cryptorchidie,
- une altération de la fertilité par azoospermie,
- un hypogonadisme hypergonadotrope constant.

Les perturbations endocriniennes associées à l'hypogonadisme hypergonadotrope peuvent entraîner une carence en testostérone, ce qui peut engendrer :

- une gynécomastie ;
- une acquisition du capital osseux incomplète ;
- une réduction de la masse musculaire et de la force ;
- une fatigabilité ;
- une pilosité clairsemée ;
- un micropénis associé à une cryptorchidie.

Il existe également un risque accru :

- de résistance à l'insuline (18 %) ;
- d'hyperréactivité bronchique à type d'asthme et d'allergies (>50%) ;
- de tremblements généralisés (71 %) ;
- de troubles épileptiques (15 %) ;
- de thrombose veineuse profonde (18 %) ; de troubles vasculaires périphériques à type de varices et/ou d'ulcères de jambes ;
- de hernie inguinale (16 %).

Une publication a suggéré un excès de risque de lymphome non hodgkinien. Une augmentation de risque de pathologies thyroïdiennes auto-immunes a été également discuté, tout comme une augmentation de risque de troubles du métabolisme lipidique.

De nombreux garçons avec un syndrome 48,XXYY présentent de façon constante un retard de développement psychomoteur avec retard de langage, de sévérité variable. Le retard moteur est fréquent, rapporté dans 75 % des cas.

Les quotients intellectuels (QI) sont le plus souvent compris entre 60 et 80, et 26 % des patients ont une déficience intellectuelle de degré variable. Le fonctionnement adaptatif est en général altéré, avec 68 % de scores composites adaptatifs <70.

A l'IRM cérébrale, on retrouve des anomalies de la substance blanche chez 46 % des patients et une ventriculomégalie chez 23 % des patients.

Il existe également un risque accru de plusieurs comorbidités neuro-développementales et pédopsychiatriques, telles que le trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH, 72 %), le trouble du spectre de l'autisme (TSA, 28 à 52 %), le trouble oppositionnel avec provocations (10 %).

**Le profil comportemental typique des garçons atteints varie considérablement d'un individu à l'autre :**

Les troubles du comportement sont inconstants et peuvent être légers, modérés, ou sévères. Ils peuvent également associer un spectre variable de troubles psychosociaux, impliquant principalement des difficultés d'interaction sociale. Chez l'adolescent ou le jeune adulte, certains troubles du comportement peuvent s'aggraver, avec augmentation des épisodes violents et la possibilité de troubles des conduites sexuelles. Des difficultés de gestion financière peuvent précariser les personnes. Les troubles anxieux et de l'humeur sont aussi retrouvés dans 47 % des cas, et peuvent comprendre :

- un trouble anxieux généralisé (21 %) ;
- des troubles obsessionnels compulsifs (8 %) ;
- un syndrome dépressif (18 %) ;
- un trouble bipolaire (8 %) ;
- une cyclothymie (1 %).

Les schizophrénies sont rares (3 %). Un tiers des patients nécessitent une hospitalisation en psychiatrie au cours de leur vie. Des tics sont rapportés chez 19 % des individus.

84 % des patients prennent au moins un traitement psychotrope. Une prise en charge médicamenteuse des troubles psychiatriques est évaluée à 56 % des cas, comprenant :

- psychostimulants (31 % des patients) ;
- inhibiteurs spécifiques de recapture de la sérotonine (18 %) ;
- antipsychotiques (23 %) ;
- stabilisateurs de l'humeur (lithium ou depakote, 11 %) ;
- ou d'autres traitements, pouvant comprendre atomoxetine, clonidine, bupropion, buspirone, clonazepam, amitryptiline, pour un total de 9 % des patients.

40 % des individus ont la prescription de plus d'un médicament psychopharmacologique. De bonnes réponses aux traitements médicamenteux recommandés en fonction de la symptomatologie sont en général notées, avec un impact positif sur les progrès scolaires, le bien-être émotionnel et l'insertion psycho-sociale.

Concernant les autres traitements,

- 4 % des patients sont traités pour des tremblements ;
- 38 % pour des troubles respiratoires ;
- 13 % pour des troubles gastrointestinaux ;
- 35 % des patients âgés de 11 à 14 ans sont traités par testostérone et 65 % des patients de 15 à 19 ans.

Les revues indiquent que seuls 64 % des patients sont traités par testostérone à l'âge adulte, les patients étant non traités pour différentes raisons :

- patients perdus de vue ;
- traitement jugé non indiqué en raison d'un bilan hormonal jugé normal ;
- aggravation des symptômes comportementaux au début du traitement à la testostérone.

Certains auteurs ont à l'inverse rapporté qu'un traitement par testostérone avait amélioré les troubles du comportement.

Sur le plan physiopathologique, le mécanisme suspecté serait la présence d'une aneuploïdie des gonosomes dans un spermatozoïde, secondaire à deux événements consécutifs de non-disjonction des chromosomes X et Y lors des divisions méiotiques I et II chez un père euploïde (spermatozoïdes du père avec une formule chromosomique 25,XY). Dans certains cas, elles peuvent être la conséquence d'une non-disjonction méiotique suivie d'une malségrégation des chromosomes sexuels lors des mitoses à un stade précoce du développement du zygote. La formule sera homogène en cas d'accident post zygotique très précoce, ou en mosaïque si accident post zygotique plus tardif.

Chez les hommes 48,XXYY, les gènes des régions pseudo-autosomiques sont exprimés à partir des 4 chromosomes sexuels au lieu de 2, puisqu'ils échappent à l'inactivation de l'X. Il est supposé que la grande taille des individus serait liée à la surexpression du gène SHOX, échappant à l'inactivation du chromosome X, et également présent sur le chromosome Y surnuméraire. Ce gène est fortement exprimé dans les plaques de croissance des os longs, où il joue un rôle dans la croissance et la maturation osseuse.

### **Syndromes 48,XYYY et 49,XYYYY,**

L'incidence des syndromes 48,XYYY et 49,XYYYY est extrêmement rare puisque moins d'une dizaine de cas est rapportée à ce jour pour chacune des formules chromosomiques, avec des formules chromosomiques en mosaïque le plus souvent.

C'est pourquoi il existe très peu de données phénotypiques sur ces syndromes, et il est difficile de préciser des données de fréquence sur les signes associés. Les signes cliniques peuvent être variables en fonction du type de mosaïcisme, avec parfois la coexistence d'autres anomalies de nombre des gonosomes.

A titre d'exemple, en cas de mosaïcisme avec certaines cellules 45,X, des signes associés au syndrome de Turner peuvent être retrouvés, ce qui pourrait modifier la prise en charge.

Les garçons avec un syndrome 48,XYYY présentent fréquemment une grande taille. Il peut en outre exister :

- une hypotonie avec un retard psychomoteur ;
- un retard de langage ;
- une DI légère ou des difficultés d'apprentissage (QI entre 65-86) ;
- des troubles du comportement avec impulsivité, intolérance à la frustration, hétéro-agressivité, instabilité émotionnelle. La vulnérabilité aux difficultés comportementales et sociales peut nécessiter une prise en charge thérapeutique.

Sont également rapportés :

- des anomalies dentaires (troubles de l'émail dentaire, dents irrégulières et larges) ;
- des anomalies squelettiques avec hyperlaxité, arachnodactylie ;
- des pieds plats ;

- une synostose radio-cubitale ;
- des anomalies rénales.

Une azoospermie a été retrouvée lorsqu'un spermogramme a été réalisé.

Pour le syndrome 49,XYYYY, seulement quelques hommes avec une majorité de cellules 49,XYYYY ont été documentés, la plupart en mosaïque. Tous les patients présentent une déficience intellectuelle légère à modérée et des particularités faciales telles qu'un hypertélorisme, des oreilles basses implantées et une micrognathie. Une clinodactylie, une synostose radio-cubitale et une scoliose sont également associées. Des troubles du comportement avec troubles du spectre de l'autisme ont été rapportés. Des anomalies endocriniennes peuvent être associées, avec cryptorchidie, hypoplasie des organes génitaux externes, insuffisance pubertaire.

Pour ces deux formules chromosomiques, il existe des observations découvertes en anténatal sur signes d'appel échographiques, en général sévères, cérébrales et squelettiques en particulier. L'association avec un spina bifida occulta a été rapporté à plusieurs reprises.

Ces syndromes résultent d'une non-disjonction du chromosome Y au cours de la mitose spermatogonale associée à une non-disjonction en méiose.

Le syndrome 48,XYYY résulte de la fécondation de l'ovocyte par un spermatozoïde contenant un nombre anormal de chromosomes Y. Les spermatozoïdes contenant des chromosomes Y supplémentaires peuvent être produits de plusieurs façons. En général, cela est dû à une série de non-disjonction en méiose I et II lors de la spermatogenèse. Une autre possibilité est que le père possède un ou des chromosomes Y supplémentaires, soit en ayant un syndrome 47,XYY, soit uniquement dans les cellules germinales primordiales qui vont se différencier en spermatozoïdes.

Lorsque l'anomalie chromosomique survient après fécondation post-zygotique, il en résulte un mosaïcisme, associant certaines cellules avec un nombre variable de chromosomes Y.

### **Syndrome 48,XXX et 49,XXXX**

Les garçons avec un syndrome 48,XXX peuvent être de taille moyenne ou supérieure à la normale avec des particularités morphologiques telles qu'un hypertélorisme et une hypoplasie de la base du nez.

Ils peuvent également présenter :

- une synostose radio-cubitale ;
- une clinodactylie du 5<sup>ème</sup> doigt ;
- un petit pénis et des testicules de petite taille avec hypogonadisme hypergonadotrope ;
- et une gynécomastie.

Des malformations rénales et dysplasies de hanche ont été rapportées.

Ils présentent en général une DI avec un QI entre 40 et 60, avec des troubles importants du langage. Leur comportement est souvent immature et corrélé à l'âge développemental. Ils sont généralement décrits comme passifs sans agressivité.

Les garçons avec un syndrome 49,XXXX présentent une atteinte plus sévère. Ils présentent :

- une microcéphalie avec une petite taille ;
- des particularités morphologiques mineures, telles qu'un hypertélorisme, une hypoplasie de la base du nez ;

Ils peuvent également présenter :

- une lèvre bifide ou une fente palatine ;
- des troubles dentaires ;
- une malformation cardiaque (généralement persistante du canal artériel) ;

- des anomalies orthopédiques pouvant comprendre une synostose radio-cubitale, un *genu valgum*, des pieds creux, des pieds bots, une dysplasie de hanche ;
- une clinodactylie du 5<sup>ème</sup> doigt,
- une hypotonie ;
- une dysplasie rénale ;
- des hernies inguinales ;
- de petits organes génitaux en lien avec un hypogonadisme hypergonadotrope ;
- et une gynécomastie.

La DI est en général sévère, avec un QI entre 20 et 60. Le comportement est classiquement décrit comme timide et en retrait avec une irritabilité et des crises de colère, une faible tolérance à la frustration et des difficultés à changer de routine (rigidité de la pensée).

Les garçons présentent une incidence accrue de troubles du langage expressif et réceptif, en particulier dans la population non traitée par testostérone. Les troubles apraxiques du langage sont très fréquents (fréquence > 90 %) en lien avec un trouble moteur oral persistant, ainsi que des déficits dans la production de phonèmes, des omissions et des substitutions de sons de la parole.

L'explication spécifique de la petite taille des patients 49,XXXXY par rapport aux patients 48,XXXY et 48,XXXY est supposée être due à l'influence d'une la surexpression importante de gènes qui échappent à l'inactivation situés sur les 2 chromosomes X inactivés.

Les malformations congénitales sont plus fréquentes chez les patients 49,XXXXY que chez les patients 48,XXXY. Les troubles convulsifs (10-15%), le strabisme, la constipation et les otites récurrentes sont fréquents dans l'enfance dans ces syndromes.

Les données sur le suivi médical à l'âge adulte sont plus limitées, la plupart de la littérature étant basée sur des patients pédiatriques. Néanmoins, il semble qu'il y ait une augmentation du risque de scoliose, tremblements, thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire et diabète de type II avec l'âge.

Par ailleurs, le manque de suivi en structure adulte peut amener à une régression de certains acquis (langage, motricité), et l'absence de prévention des complications endocriniennes, psychiatriques, somatiques ou autres pathologies liées au vieillissement.

Concernant le mécanisme de survenue, les données sont mal connues. Pour les hommes 48,XXXY, l'anomalie chromosomique surviendrait lorsqu'un spermatozoïde normal avec un chromosome Y (23,Y) féconde 1 ovocyte avec 3 chromosomes X (25,XXX), ou quand 1 spermatozoïde avec une formule chromosomique XXY (25,XXY) féconde 1 ovocyte normal (23,X).

Pour les hommes 49,XXXXY, cela implique une non-disjonction des chromosomes X lors des deux divisions méiotiques I et II au cours de l'ovogenèse, aboutissant à la formation d'un ovocyte contenant 4 chromosomes X (26,XXXX).

### **Syndromes 49,XXYYY et 49,XXXYY**

L'incidence de ces syndromes est rarissime : aucun cas n'a été rapporté entre 1986 et le dernier article de 2022.

Les patients présentent une déficience intellectuelle modérée à profonde avec possible trouble du spectre autistique, une taille adulte variable allant d'un retard de croissance à une avance staturale.

Les bilans hormonaux sont très peu documentés dans la littérature, mais un hypogonadisme primaire est attendu. Une prise en charge hormonale et neurocognitive est indispensable.

## **2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins**

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'expliquer aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint d'un syndrome 48,XXYY ou d'une autre tétrasomie ou pentasomie des gonosomes chez le garçon. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de ces syndromes rares sur l'ensemble du territoire.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie) en concertation avec le médecin spécialiste 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 d'un syndrome avec tétrasomie ou pentasomie des gonosomes chez le garçon. 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](http://www.has-sante.fr)).

Un document plus détaillé 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 de la HAS : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr).

## 3 Diagnostic et évaluation initiale

### 3.1 Objectifs

- Évoquer la démarche diagnostique d'un syndrome 48,XXYY ou d'une autre tétrasomie ou pentasomie des gonosomes chez le garçon;
- Identifier les manifestations associées ;
- Informer sur la pathologie, la prise en charge, le conseil génétique.

### 3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Selon l'apparition des signes caractéristiques, le diagnostic peut être évoqué plus ou moins précocement. Généralement, les patients sont adressés à une consultation de génétique, de neuropédiatrie, de pédopsychiatrie, et/ou d'endocrinologie pour établir un diagnostic en raison

- d'un retard de développement ;
- d'une déficience intellectuelle ;
- de troubles du comportement ;
- de particularités morphologiques ;
- et/ou d'un hypogonadisme hypergonadotrope.

Le diagnostic, l'évaluation initiale, comme la prise en charge globale du patient, reposent sur une coopération pluridisciplinaire, coordonnée par le neuropédiatre, le généticien ou le médecin généraliste selon l'âge, et font intervenir, selon les manifestations associées, des médecins spécialistes de plusieurs

disciplines : cytogénéticien, neurologue, pédopsychiatre, psychiatre, endocrinopédiatre, endocrinologue, pneumopédiatre, pneumologue, rééducateur fonctionnel, ophtalmologue, ORL, urologue, biologiste de la reproduction, obstétricien, angiologue, chirurgien orthopédiste, chirurgien viscéral, pharmacien...

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

Concernant le bilan des TND et les TSA, les plateformes PCO-TND peuvent être sollicitées. Elles visent à orienter les enfants, pour lesquels un parcours de soins coordonné doit rapidement être engagé. Les bilans réalisés dans le cadre de ce parcours sont pris en charge par l'Assurance Maladie (décret n°2018-1297 du 28 décembre 2018). Le décret n°2021-383 du 1er avril 2021 a modifié l'article R. 2135-1 du Code de santé publique et a étendu le parcours de bilan et d'intervention précoce pour les troubles du neurodéveloppement aux enfants de 7 à 12 ans.

Les structures de niveau 3, Centres Référents pour les Troubles du Langage et des Apprentissages (CRTLA), et Centres de Ressources Autisme (CRA), peuvent être sollicités par les professionnels en cas de besoin.

### 3.3 Circonstances de découverte / Suspicion diagnostique

Le diagnostic d'un syndrome avec tétrasomie et pentasomie des gonosomes chez le garçon peut être évoqué chez un garçon, enfant ou adulte, pouvant présenter les signes cliniques suivants :

- avance staturo-pondérale ;
- troubles des apprentissages et/ou déficience intellectuelle ;
- troubles psychiatriques et du comportement ;
- particularités morphologiques et/ou squelettiques ;
- hypogonadisme hypergonadotrope.

Parfois, le diagnostic peut être évoqué devant une infertilité chez un patient avec une formule en mosaïque et des troubles du neurodéveloppement plus mineurs, qui n'auraient pas justifié de bilan dans l'enfance.

Le diagnostic peut également être réalisé en période anténatale devant des signes d'appels échographiques malformatifs, justifiant la réalisation d'un caryotype ou ACPA.

### 3.4 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel

Le diagnostic formel d'un syndrome avec tétrasomie et pentasomie des gonosomes chez le garçon est confirmé par l'identification de 2 ou 3 chromosomes sexuels surnuméraires.

Ceci nécessite la réalisation d'un caryotype standard sur prélèvement sanguin en post-natal, ou d'un prélèvement de villosités chorales, de liquide amniotique ou de sang fœtal en anténatal, qui peut identifier les formules chromosomiques suivantes : 48,XYYY, 48,XXYY, 48,XXXY, 49,XYYYY, 49,XXYYY, 49,XXXYY et 49,XXXXY. Si le diagnostic a été porté par ACPA, un caryotype de confirmation sera proposé.

Ces formules chromosomiques peuvent être homogènes ou en mosaïque, avec des fréquences variables selon qu'il s'agisse de tétrasomies ou pentasomies, et du nombre de chromosomes Y associés.

Le séquençage haut débit d'exome ou de génome (ES/GS) étant parfois réalisé en 1<sup>ère</sup> intention dans le bilan des troubles du neurodéveloppement, il est possible que le diagnostic puisse être porté par une analyse d'ES/GS. En cas de diagnostic par ACPA ou ES/GS, un caryotype standard sanguin ou une étude FISH (Fluorescence in situ Hybridization) devra être réalisé secondairement pour formellement confirmer le diagnostic, et évaluer un mosaïsme et son degré.

Compte tenu d'un diagnostic particulièrement aisé, puisque porté par les examens de 1<sup>ère</sup> intention devant des troubles du neurodéveloppement ou de la fertilité, il ne doit pas y avoir de retard au diagnostic, il n'y a pas lieu de discuter des diagnostics différentiels historiques.

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

Un bilan initial est effectué pour rechercher les manifestations et complications associées aux syndromes avec tétrasomie ou pentasomie des gonosomes chez le garçon afin de guider la prise en charge. Ce bilan peut être variable en fonction de l'âge au diagnostic.

Ce bilan comprendra de façon systématique :

- **Interrogatoire** pour les antécédents familiaux et personnels (développement, comportement) ;
- **Examen clinique** : examen général, croissance, calcul de l'indice de masse corporelle (IMC), prise de la tension artérielle, examen de la face, de la bouche, des extrémités, des organes génitaux, mesure de la tension artérielle, examen orthopédique ;
- **Évaluation multidisciplinaire complète pour les difficultés langagières, cognitives et comportementales, pouvant s'inscrire dans le cadre d'un trouble du neurodéveloppement** :
  - Bilan neuropsychologique avec évaluation du fonctionnement cognitif et adaptatif, attention, fonctions exécutives et mémoire, cognition sociale
  - Évaluation 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 ;
  - Évaluation orthophonique avec évaluation du langage oral, langage écrit, communication, cognition mathématique ;
  - Évaluation psychomotrice et/ou ergothérapique avec étude de la motricité globale et de la motricité fine ;
  - Évaluation orthoptique avec prise et traitement de l'information visuelle ;
  - Évaluation sociale avec un point particulier sur les démarches administratives ;
  - Évaluation 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.

- **Évaluation pédopsychiatrique/psychiatrique** pour l'évaluation et la prise en charge des troubles du comportement, dépistage d'un TDA/H, d'un TSA, d'un trouble anxieux, d'un trouble de l'humeur ou de troubles psychotiques, dépistage de troubles des conduites sexuelles, dépistage d'un trouble du sommeil, et discuter d'une prise en charge adaptée avec mise en place éventuelle d'un traitement.
- **Évaluation endocrinienne** pour une analyse de la croissance et de la puberté, puis chez l'adulte pour le dépistage de complications endocriniennes et métaboliques :
  - Pour la croissance et la fonction gonadique :
    - courbe de croissance avec mesures au moins annuelles ;
    - évaluation clinique du stade de Tanner ;
    - âge osseux avant la fin de la croissance,
    - dosage des gonadotrophines, de la testostérone, de l'AMH et l'inhibine B ;
    - discussion de la préservation de la fertilité ;
  - Pour le risque métabolique :

- mesure du tour de taille, de la corpulence ;
- discuter à partir de 10 ans d'un dosage de glycémie, insulïnémie à jeun pour le calcul du score HOMA, voire HGPO selon les résultats, et recherche des autres facteurs de risque cardiovasculaires (HTA, dyslipidémies, etc.) ;
- Bilan de la minéralisation osseuse : optimisation des apports vitamino-calciques, suivi de la densitométrie osseuse à partir de l'adolescence ;
- Bilan thyroïdien ;
- Évaluation neuropédiatrique/neurologique pour la prise en charge des troubles cognitifs et adaptatifs ;
- Évaluation odontologique en cas d'anomalies dentaires ;
- Échographie cardiaque pour éliminer une malformation cardiaque ;
- Échographie rénale pour éliminer une malformation rénale ;
- Évaluation orthopédique pour dépistage des pieds plats, hyperlaxité, scoliose et dysplasie du coude ;
- Bilan sensoriel : ophtalmologique pour bilan visuel avec le dépistage de troubles de la réfraction (réfraction sans et avec cycloplégie) et/ou de strabisme (bilan orthoptique à la recherche exo ou esotropie) notamment chez l'enfant à risque d'amblyopie, et ORL ;
- IRM cérébrale à la recherche de malformations cérébrales et d'anomalies de la substance blanche ;

En fonction des données de l'interrogatoire :

- Evaluation pneumologique en cas d'éléments à l'interrogatoire en faveur d'une hyperréactivité bronchique à type d'asthme ;
- Consultation dermatologique en cas de troubles vasculaires périphériques à type de varices et/ou d'ulcères de jambes ;
- Évaluation angiologique avec doppler en cas d'éléments en faveur d'antécédents de thrombose veineuse profonde ;
- EEG si l'interrogatoire fait suspecter l'existence d'une épilepsie ;
- Consultation hématologique en cas de signes cliniques (asthénie, ganglions, ...) pouvant faire suspecter un lymphome non hodgkinien ;
- Étude du sommeil en cas d'éléments en faveur d'une apnée du sommeil, en particulier chez les patients présentant un surpoids ou traités par benzodiazépines.

### 3.6 Recherche de contre-indications aux traitements médicamenteux

Les contre-indications de l'hormonothérapie, des traitements psychotropes et anti-épileptiques doivent être recherchées en amont de leur prescription.

Une hyperréactivité bronchique ou un asthme doivent être éliminés avant prescription de bêta-bloquants. Un avis pneumologique devrait être requis le cas échéant.

### 3.7 Annonce du diagnostic et information du patient

Elle doit faire l'objet d'une consultation dédiée, par le médecin généticien ou le neuropédiatre qui a évoqué cliniquement le diagnostic, ou le prescripteur du caryotype, qui a permis de confirmer le diagnostic. La présence d'un(e) psychologue est recommandée, pendant ou après l'annonce.

Les principales caractéristiques du syndrome, les possibilités de prise en charge et de suivi sont expliquées aux parents d'un enfant atteint et au patient lui-même, enfant ou adulte durant cette annonce. Sont également abordés le caractère accidentel du syndrome et le conseil génétique (cf. chapitre 3.8). Les coordonnées des associations de patients spécifiques à la pathologie sont communiquées aux parents (cf. chapitre 4.5).

Un soutien psychologique pourra être proposé aux parents d'un enfant atteint, au patient lui-même et/ou à la fratrie après l'annonce diagnostique.

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

L'organisation d'une consultation quelques semaines après l'annonce du diagnostic peut s'avérer très utile pour reprendre les informations de la première consultation et pour présenter l'équipe pluridisciplinaire de suivi, dont l'assistante sociale. Chaque étape de la prise en charge et/ou chaque phase difficile peut nécessiter un accompagnement. Il s'agit d'un processus continu. L'accompagnement des patients et des parents et des soignants de proximité par l'équipe pluridisciplinaire est indispensable et l'association de patients peut être extrêmement utile.

En cas d'annonce prénatale, les différentes options seront présentées au couple, dont la possibilité d'une interruption médicale de grossesse pour motif fœtal. Ils pourront être référés au Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN) où leurs droits seront évoqués. D'autres associations de patients peuvent être communiquées aux parents pour les accompagner au mieux (cf. chapitre 4.5) <http://petiteemilie.org/>, <https://lenfantsansnom.fr/> ; <https://mieux-traverser-le-deuil.fr/> ; <https://www.vivre-son-deuil.com/> et proposer le guide repères pour vous parents en deuil d'un tout petit sur [www.sparadrap.org](http://www.sparadrap.org).

### 3.8 Conseil génétique

Les tétrasomies et pentasomies des gonosomes (48,XYYY, 48,XXYY, 48,XXXY, 49,XYYYY, 49,XXYYY, 49,XXXYY et 49,XXXXY) peuvent être homogènes ou en mosaïque. Ces mosaïques comportent des clones normaux 46,XY, mais également diverses anomalies des gonosomes.

Elles surviennent quasiment exclusivement accidentellement et ne sont pas héritées d'un des deux parents. Il n'est pas utile de réaliser le caryotype des parents, bien que celui-ci pourrait être vérifié de principe en cas de demande. En cas de demande de conseil génétique provenant d'un apparenté sain, un risque semblable à celui de la population générale est donné à l'apparenté sain.

Seul un cas de transmission paternelle a été décrit, un garçon porteur d'un caryotype 48,XXYY a été identifié et un père était porteur d'un caryotype 47,XYY. Il a été démontré que les chromosomes X et Y supplémentaires de l'enfant étaient d'origine maternelle et paternelle. Ce cas unique ne permet pas de conclure qu'il existe un risque de dysgonosomie plus élevé dans la descendance d'un individu 47,XYY.

Une production plus élevée de spermatozoïdes aneuploïdes 24,XY et 24,YY est possible chez les individus 47,XYY. Cependant, chez les individus atteints d'un syndrome de Klinefelter, les cellules germinales aneuploïdes ne semblent pas compétentes pour entrer en méiose.

Le risque de transmission d'une aneuploïdie gonosomique est probablement très faible et non démontrée.

Cependant, les données issues de patients atteints d'un syndrome de Klinefelter suggèrent qu'il semble exister un sur-risque d'autres aneuploïdies autosomiques comme la trisomie 21 du fait d'un environnement de la spermatogenèse anormal (cellules de Sertoli aneuploïdes probablement dysfonctionnelles). Ces données sont néanmoins controversées. A noter que les taux d'aneuploïdie autosomiques semblent identiques à ceux retrouvés chez des patients présentant une azoospermie sécrétoire à caryotype normal.

Pour les parents d'un enfant atteint, un risque de récurrence inférieur à 1% est en général donné, correspondant au risque théorique arbitraire de mosaïque germinale. Un diagnostic prénatal peut être discuté par caryotype standard sur ponction de villosités chorales (à partir de 11 SA) ou sur ponction de liquide amniotique (à partir de 15 SA) en cas de demande parentale pour réassurance.

## 4 Prise en charge thérapeutique

### 4.1 Objectifs

- Dépister et prendre en charge les complications médicales ;
- Assurer une prise en charge précoce et spécialisée, en cas de retard psychomoteur et / ou de déficience intellectuelle et/ou de troubles du comportement ;
- Assurer une éducation thérapeutique et une prise en charge globale du patient et de sa famille.

### 4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

La prise en charge globale des patients repose sur une coopération pluridisciplinaire, coordonnée par l'un des médecins d'un centre de référence de la filière de santé Déficience ou AnDDI-Rares, et pour ce qui relève des troubles endocriniens de la filière de santé FIRENDO.

La prise en charge globale des patients concerne de nombreux professionnels en ville et à l'hôpital qui travaillent conjointement avec le médecin traitant ou le pédiatre (cf § 3.2).

Une coordination avec l'école ou l'établissement d'éducation spécialisée et la reconnaissance du handicap peuvent éventuellement être nécessaires.

### 4.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique<sup>1</sup> et autre)

#### Traitements pharmacologiques

##### *Hormonothérapie substitutive*

Il a pu être montré que la testostérone au cours de la minipuberté a un rôle majeur dans la maturation cérébrale, le développement de certaines aires (telles que le lobe pariétal inférieur gauche), ainsi que des

avantages possibles sur le plan du développement psychomoteur, de l'expression développementale du langage, du comportement. Ainsi certaines études suggèrent qu'un traitement précoce chez ces enfants (autour de 6-12 mois) pouvaient améliorer le neurodéveloppement. Toutefois, d'autres études tendent à montrer que cette administration précoce (en minipuberté) aurait un effet délétère à moyen terme sur le volume testiculaire et la longueur de verge via une diminution de l'activité des cellules de Sertoli.

De plus, il est démontré qu'un traitement hormonal par testostérone au cours de la période pubertaire améliore :

- L'équilibre hormonal (contribution au développement des caractéristiques masculines secondaires (pilosité, voix grave, développement de la musculature), prévention du développement des glandes mammaires) ;
- La minéralisation osseuse ;
- La force musculaire ;
- La fatigue ;
- L'endurance.

Cependant, ce traitement peut déstabiliser des patients avec des troubles bipolaires ou psychotiques, et exacerber les troubles des conduites sexuelles.

Ainsi, pour les personnes présentant des troubles psychiatriques importants, le traitement à la testostérone doit être initié lentement avec une surveillance étroite par l'équipe psychiatrique en évitant les modifications simultanées d'autres médicaments psychotropes ou de l'environnement.

Les taux de FSH sont en général normaux jusqu'à 8 ans mais semblent s'élever beaucoup plus tôt que dans les syndromes de Klinefelter (parfois dès l'âge de 8 ans), témoin de l'hypogonadisme. Les taux d'AMH et d'inhibine B, témoins du fonctionnement de Sertoli sont parfois abaissés très précocement également. Il est discuté que les hypoplasies des organes génitaux et cryptorchidie puissent être secondaire à un taux de testostérone insuffisant en anténatal.

Certains endocrinologues proposent un traitement par testostérone dès la petite enfance pour augmenter la longueur du pénis, mais ce traitement doit être mis en balance avec certaines données récentes qui suggèrent un effet négatif sur le fonctionnement des cellules de Sertoli.

Certains endocrinologues prescrivent le traitement hormonal substitutif par Enanthate ou Undécanoate de Testostérone de façon systématique dès le début de la puberté, d'autres se basent sur les dosages de testostérone, LH et FSH. Ce traitement peut être poursuivi à l'âge adulte. Son mode d'administration, par injection mensuelle, trimestrielle ou avec une autre fréquence, est adaptée en fonction de chaque personne, et permet une couverture hormonale régulière. La forme par injection trimestrielle (Undécanoate de testostérone) n'est pas pour l'instant prise en charge par l'assurance maladie. Les patchs de testostérone ne sont plus disponibles en France depuis 2016, il en est de même pour la forme galénique en capsules. Certaines formes de testostérone en gel ne sont plus disponibles en France. Les formes galéniques en gel toujours disponibles peuvent entraîner un risque de transfert hormonal à l'entourage par contact, sont jugés moins efficace et ne sont pas remboursés dans cette indication.

Du fait d'une grande variabilité interindividuelle, ces traitements font l'objet d'une prescription personnalisée, au besoin discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire.

### **Traitement psychotrope**

De bonnes réponses aux traitements médicamenteux standards pour les troubles de l'attention, l'impulsivité, l'anxiété et l'instabilité de l'humeur ont été notées, pouvant avoir un impact positif sur les progrès scolaires, le bien-être émotionnel et l'insertion psycho-sociale.

Il n'existe pas de traitement psychotrope spécifique recommandé dans cette indication. Les médicaments pouvant être nécessaires comprennent des psychostimulants, des inhibiteurs spécifiques du recaptage de la sérotonine, des antipsychotiques atypiques, les thymorégulateurs. La prescription initiale peut être

délicate en raison d'un manque de connaissance du profil efficacité/tolérance dans ces indications. L'avis initial d'un psychiatre est recommandé.

Le traitement devra donc être ciblé sur les comorbidités et les spécificités de chaque patient, et prescrit en s'appuyant sur les recommandations de bonnes pratiques professionnelles et les autorisations de mise sur le marché. Le recours à des prescriptions hors AMM est possible (notamment pour la prescription d'aripiprazole pour les troubles sévères du comportement associés aux troubles du neurodéveloppement avec surveillance de l'état métabolique, et de la clozapine lors de troubles du comportement très sévères avec surveillance de la NFS en raison du risque de leuconéutropénie). Une attention particulière doit être portée à la surveillance de l'impact endocrinien et métabolique de certaines molécules. La coordination entre spécialistes prescripteurs est primordiale.

Avant toute prescription de psychotrope à visée comportementale, et en absence d'efficacité, une étiologie somatique ou environnementale doit être questionnée (problématique douloureuse, ORL ou dentaire, trouble du transit, changements imprévus dans l'environnement, manque d'outils de communication...) en particulier chez les patients dyscommunicants.

### **Autres traitements**

En cas de tremblements, le propranolol, l'amantadine ou la primidone peuvent être proposés.

Il n'existe pas de recommandations particulières pour la prise en charge thérapeutique de l'hyperréactivité bronchique, du reflux gastro-œsophagien, de la constipation, du diabète, de l'hypothyroïdie, des thromboses veineuses profondes.

Pour les antiépileptiques, il sera important de vérifier en amont toute contre-indication ou précaution d'emploi, qui peuvent exister chez les patients présentant des troubles digestifs et psychiatriques.

En cas de trouble très sévère des conduites sexuelles non résolutif avec les prises en charges environnementales/éducatives/psychologiques, un traitement par anti-androgènes (principalement l'acétate de cyprotérone et les analogues de la GnRH) pourra être envisagé après concertation pluridisciplinaire. Il faudra prendre en considération l'impact délétère de ces traitements sur la minéralisation osseuse, et les risques spécifiques de l'utilisation au long cours de l'acétate de cyprotérone (prescription réglementée en raison du risque de méningiome).

### **Autres traitements et prestations**

#### **► Prise en charge par psychomotricité/ergothérapie**

La prise en charge psychomotrice vise à renforcer le tonus musculaire, faciliter les acquisitions motrices du jeune enfant et prendre en charge les troubles de la coordination. Les profils sensoriels atypiques peuvent aussi bénéficier d'un accompagnement spécialisé.

L'ergothérapeute peut aider à l'acquisition des activités essentielles de la vie quotidienne ; il sera important de décomposer chaque activité en sous-tâches afin d'en faciliter l'apprentissage. Une mauvaise coordination de la motricité fine et le développement d'un tremblement intentionnel peuvent rendre l'écriture manuelle lente et laborieuse. La saisie au clavier par l'ergothérapeute doivent dans ce cas être introduites dès le plus jeune âge pour faciliter le travail scolaire et l'autonomie. Le relais vers une tablette pourra être fait par la suite.

### ► **Prise en charge par orthophonie**

Une prise en charge orthophonique précoce peut être nécessaire et sera orientée sur le retard d'acquisition du langage, les troubles de phonation, les troubles de construction des phrases. Celle-ci doit être débutée aux premiers signes de retard ou troubles du langage. En cas de déficit verbal, une rééducation en orthophonie par une méthode utilisant des signets et pictogrammes, comme le PECS ou le Makaton, ou la langue des signes, partielle ou non, peut être envisagée.

L'association ISAAC [www.isaac-fr.org](http://www.isaac-fr.org) peut être une ressource.

### ► **Prise en charge psychologique**

Un accompagnement psychologique peut être utile dans un 1<sup>er</sup> temps pour dépister d'éventuels troubles du comportement et pour réaliser une prise en charge en fonction de la symptomatologie présentée (trouble anxieux, trouble de l'humeur, dépression, impulsivité...). Selon celle-ci, un suivi psychiatrique peut être indiqué. Cette proposition de suivi psychologique pourra être étendue aux parents et/ou la fratrie (guidance parentale, thérapie familiale, groupe de paroles fratrie, parents, aidants).

Toute autre forme d'intégration en collectivité est importante à favoriser (crèche, jardin d'éveil, école, centre de loisirs, vacances adaptées, etc.).

Sur l'anxiété, la zoothérapie et l'équithérapie peut être bénéfique.

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

### ► **Prise en charge neuropsychologique**

Plusieurs nouvelles stratégies et programmes de remédiation cognitive sont en cours de développement. En effet, les déficits attentionnels et de cognition sociale ont un impact négatif sur les compétences adaptatives et sociales. L'amélioration des déficits cognitifs attentionnels et sociaux grâce à un programme de remédiation cognitive spécifique pourrait avoir un impact positif sur la capacité d'adaptation et les compétences sociales.

D'autres thérapies adaptées aux TSA peuvent avoir des effets positifs sur les troubles du comportement : thérapie comportementale, cognitive, cognitivo-comportementale.

### ► **Prise en charge en Activité Physique Adaptée**

Pour la prévention de l'ostéoporose et prévenir le surpoids, il pourra être proposé un sport adapté ou un handisport.

### ► **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 kinésithérapique**

Pour prise en charge de problèmes orthopédiques et de l'hypotonie.

### ► **Prise en charge dentaire et orthodontique**

Pour la prévention de troubles dentaires ou en cas de troubles orthodontiques, particulièrement présents. Le réseau handident [www.soss.fr/les-reseaux-en-france](http://www.soss.fr/les-reseaux-en-france) peut être une ressource.

### ► **Prise en charge sociale**

L'accompagnement social doit prendre en compte les besoins des patients et de leur famille, de façon individuelle et personnalisée.

Un protocole de soin doit être rempli par le médecin référent ou le médecin traitant lorsque la prise en charge s'avère complexe en vue d'une reconnaissance au titre de l'ALD 31 ou 32, et ce parfois dès la naissance.

Les patients doivent être orientés dès le diagnostic vers un assistant social pour être informés 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, qui dépendent de la MDPH et l'AJPP qui relève de la CAF, etc.) ou à l'orientation nécessaire (structures spécialisées, orientation scolaire et professionnelle, lieu de vie, etc.) afin d'obtenir une 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 un AESH. Les familles doivent être informées, sur leurs droits et le chemin à construire pour l'avenir du patient.

En fonction des conséquences de l'atteinte neurodéveloppementale 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.

A l'âge adulte, la question de l'orientation professionnelle et du milieu de vie se posera, en fonction des capacités acquises. La protection du majeur se discutera. Quel que soit le lieu de vie, la prise en charge médicale devra se poursuivre.

Le médecin de la MDPH pourra également se référer au PNDS pour proposer et accorder les droits au patient atteint de ces anomalies des gonosomes, connaissant mieux ainsi leurs répercussions.

Voir annexe 5 pour plus d'informations.

#### ► Aides éducationnelles

Celles-ci doivent être réfléchies au sein d'un projet pédagogique. L'enfant pourra si nécessaire être pris en charge en milieu spécialisé en raison de troubles de l'apprentissage. L'évolution scolaire et la prise en charge éducative seront adaptées aux capacités de l'enfant.

#### ► Prise en charge chirurgicale

- En cas de cryptorchidie ou de malformation des organes génitaux externes, l'implantation de prothèses testiculaires est possible si la petite taille des testicules est particulièrement mal vécue, après une évaluation fine des attentes devant le côté irréversible de l'acte ;
- En cas de malformations nécessitant une prise en charge chirurgicale ;
- En cas de gynécomastie, principalement si le développement de la poitrine chez l'adolescent est source de problèmes psychologiques (mastectomie) ;
- En cas de hernie inguinale ;
- En cas de pieds bots nécessitant une intervention chirurgicale.

#### ► Prise en charge des troubles de la fertilité

Pour les patients ne présentant pas de troubles cognitifs sévères, il sera important de programmer dès que possible (lorsque le patient sera en mesure de faire un recueil de sperme), une analyse des paramètres spermatiques dans un laboratoire de Biologie de la Reproduction. Dans la situation où des spermatozoïdes sont présents, une préservation de la fertilité par autoconservation des gamètes sera proposée au plus tôt.

Lors d'un projet d'enfant, étant donné le risque probablement très faible de transmission de l'aneuploïdie gonosomique, une assistance médicale à la procréation (AMP) peut être discutée. Après spermogrammes et biopsie ou ponction testiculaire, si des spermatozoïdes sont retrouvés, une fécondation in vitro par injection intracytoplasmique de spermatozoïdes (FIV-ICSI) pourrait être proposée. Si aucun spermatozoïde n'est retrouvé, les techniques d'AMP peuvent permettre de recourir au don de spermatozoïdes. Enfin, si le recours à un tiers donneur n'est pas envisageable pour diverses raisons, le couple peut faire appel à l'adoption pour réaliser un projet parental.

En parallèle, la capacité pour le couple à élever son enfant doit être évaluée. Un accompagnement par un SAMSAH et la PCH parentalité peut aider la personne handicapée à faire face les premières années, mais ne pourra pas palier l'ensemble des besoins.

#### **4.4 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie (au cas par cas)**

L'éducation thérapeutique du patient (ETP) constitue une dimension de l'activité de soins. Elle doit veiller à la bonne compréhension et à l'implication des patients ayant un syndrome avec aneuploïdie des gonosomes et de leurs 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'ETP permet au patient de faire du lien entre sa maladie et son histoire de vie, de développer son projet de vie et d'améliorer sa qualité de vie, ce qui passe souvent par une hormonothérapie bien conduite. L'ETP peut être proposée à tout moment du parcours du patient, y compris au moment de la transition enfant-adulte, en particulier le programme « En route vers l'autonomie », proposé au sein des filières AnDDI-Rares et Déficience, en cas de déficience intellectuelle légère.

Ces actions d'ETP requièrent le concours de différents professionnels de santé, qui peuvent intervenir au moyen d'actes individuels auprès des patients ou par une éducation de groupe. La coordination des différents professionnels est préférable à la juxtaposition d'interventions isolées.

Le recours aux associations de patients est systématiquement proposé, le choix devant rester au patient et ses parents. Les associations peuvent participer activement à l'ETP en informant, orientant, aidant, soutenant le patient et ses proches, voire en intervenant dans certains programmes d'ETP (conception, animation, évaluation, etc..).

#### **4.5 Recours aux associations de patients**

Les associations de patients et d'utilisateurs, peuvent accompagner le patient et sa famille dans l'acceptation du diagnostic, dans l'organisation des soins... Les parents pourront contacter l'association Valentin APAC (<https://www.valentin-apac.org/>).

L'association de patients Valentin APAC plaide pour un dépistage et une évaluation des troubles du neurodéveloppement pour en établir le degré et proposer un parcours de soins et des rééducations adaptées. Une absence ou un retard d'évaluation, au motif qu'ils sont liés au syndrome, sont préjudiciables à l'enfant.

## **5 Suivi**

## 5.1 Objectifs

- Coordonner la prise en charge ;
- Surveiller 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 traitant ;
- 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 généticien, le (neuro)pédiatre ou le (pédo)psychiatre d'un centre de référence ou de compétences des filières de santé AnDDI-Rares (Anomalies du Développement avec ou sans Déficience Intellectuelle de Causes Rares) ou DefiScience (Maladies Rares du Développement Cérébral et Déficiences Intellectuelles de causes rares) et pour la partie endocrinienne, par la filière de santé FIRENDO.

En fonction de son âge, le patient sera également suivi de façon régulière par un pédiatre ou le médecin traitant informé des possibles complications intercurrentes, de même que par un endocrinopédiatre ou un endocrinologue en cas de troubles endocriniens. De nombreux autres spécialistes sont susceptibles d'intervenir en fonction des manifestations cliniques des patients : neurologue, rééducateur fonctionnel, ophtalmologue, ORL, pneumopédiatre, pneumologue, urologue, biologiste de la reproduction, angiologue, chirurgien orthopédiste, chirurgien viscéral, obstétricien.

Les garçons atteints d'une tétrasomie ou pentasomie des gonosomes présentant un retard global des acquisitions avec troubles du comportement, différents professionnels pourront intervenir pour favoriser les apprentissages : psychomotricien(ne), kinésithérapeute, orthophoniste, ergothérapeute, orthoptiste, psychologue, neuropsychologue, éducateur spécialisé, etc... Les patients peuvent être pris en charge par diverses structures pour une prise en charge adaptée à son âge et sa présentation clinique. Une anticipation des besoins éducationnels est préconisée.

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

## 5.3 Rythme et contenu des consultations

Une consultation systématique a lieu une fois par an et plus souvent en cas de complication(s) associée(s).

- Interrogatoire (développement et évolution de la symptomatologie, autonomie, comportement, dépistage de troubles du comportement et des troubles du sommeil, de tremblements, de tics, de TOCs) ;
- Examen clinique pour le dépistage des complications comprenant :
  - Courbe de croissance avec mesure du poids, de la taille, du périmètre crânien et évaluation de l'IMC et du tour de taille ;
  - Evaluation du stade pubertaire en fonction de l'âge ;
  - Mesure de la tension artérielle ;

- Recherche de complications orthopédiques (genu valgum, pieds plats, troubles de la statique vertébrale) ;
- Coordination du suivi et des prises en charge pluridisciplinaires, évaluation des besoins thérapeutiques, des besoins d'interventions comportementales, de supports éducatifs ;
- Évaluation de la connaissance de la maladie par les patients et/ou leur entourage ;
- Interrogatoire sur la qualité de vie ;
- Entretien avec l'assistante sociale du fait de possibles difficultés d'insertion ;
- Rappel de l'intérêt du lien associatif (soutien, échange d'expérience, et contribution à l'éducation thérapeutique) ;
- Consultation dentaire annuelle avec soins et hygiène dentaires préventifs ;
- Lorsque nécessaire :
  - Consultation psychiatrique et/ou neuropédiatrique annuelle au minimum en cas de prescription d'un traitement, et évaluation de l'impact sur les symptômes comportementaux et psychiatriques ;
  - Entretien/suivi psychologique ;
  - Evaluation psychomotrice et neuropsychologique chez l'enfant ;
  - Consultation endocrinologique en cas de retard pubertaire et/ou d'hypogonadisme, ou en cas de suivi d'un traitement ;
  - Consultation ophtalmologique ;
  - Consultation orthopédique ;
  - Consultation en procréation médicalement assistée en cas de désir d'enfant.

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

A l'âge adulte, un maintien de la prise en charge et de la rééducation est préconisée pour éviter une régression des acquis.

Il n'a pas été rapporté de sur-risque de cancer du sein, mais une attention particulière est requise compte tenu de l'augmentation de risque de cancer du sein dans le syndrome de Klinefelter (caryotype 47,XYX).

## 5.4 Examens complémentaires

Certains auteurs suggèrent un bilan sanguin métabolique annuel à partir de l'adolescence comprenant un bilan glycémique, lipidique et thyroïdien.

Les autres examens seront réalisés en fonction de l'âge, des données de l'examen clinique, de l'interrogatoire et des traitements prescrits :

- Electro-encéphalogramme ;
- Exploration fonctionnelle respiratoire ;
- Echo-doppler des membres inférieurs ;
- Echographie cardiaque ;
- Bilan endocrinien (fonction gonadotrope et bilan métabolique) ;
- Bilan hématologique ;
- Evaluation du sommeil ;
- Ostéodensitométrie chez l'adulte.

## 5.5 Accompagnement des 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 1<sup>er</sup> plan : évaluation en services dédiés aux troubles du neurodéveloppement ; psychiatrie de secteur enfant ou adulte pour un suivi prolongé proche du domicile.
- pour accompagnements sur les lieux de vie du patient (école, domicile, etc.) : Service d'Education Spécialisée et de Soins A Domicile (SESSAD) ;
- pour les adultes : SAVS, SAMSAH ;
- En libéral ;
- En libéral et en structure, sur dérogation et accord de la structure ;

► **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.) ou en EA (entreprises adaptées) ;
- Orientation en Centre de Reclassement Professionnel (CRP) ou pré-orientation par la MDPH ;
- Une Reconnaissance Qualité Travailleur Handicapé (RQTH) peut être demandée auprès de la MDPH pour favoriser l'intégration professionnelle, l'inscription à Pôle-emploi-Cap-emploi, une orientation en emploi accompagné selon le niveau obtenu (CAP, BEP, BAC pro).

## Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Pr. Christel THAUVIN et le Dr. Julian DELANNE, Centre de référence «Déficience intellectuelle de causes rares », le Pr. Laurence OLIVIER-FAIVRE, Centre de référence «Anomalies du développement et Syndromes Malformatifs» de l'Interrégion Est, et le Dr. Clément SIMAO DE SOUZA, Centre de compétence « Maladies rares à expression psychiatrique ».

### Ont participé à l'élaboration du PNDS :

#### Groupe de rédacteur multidisciplinaire

Pr. Christel THAUVIN, généticienne clinicienne, CRMR « Déficiences Intellectuelles de causes rares », CHU Dijon Bourgogne

Pr Laurence OLIVIER-FAIVRE, généticienne clinicienne, CRMR « Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs » de l'Est (CLAD-Est) et CCMR « Maladies rares à expression psychiatrique », CHU Dijon Bourgogne

Dr Julian DELANNE, généticien clinicien, CRMR « Déficiences Intellectuelles de causes rares », CHU Dijon Bourgogne

Dr Clément SIMAO DE SOUZA, Pédiopsychiatre, CRMR « Déficiences Intellectuelles de causes rares » et CCMR « Maladies rares à expression psychiatrique », CHU Dijon Bourgogne

Pr Caroline DEMILY, Centre d'Excellence Autisme et TND iMIND, pôle HU-ADIS, CRMR « Maladies rares à Expression psychiatrique - Génopsy », CH Le Vinatier, Bron

Dr Marine FABROWSKI, Centre d'Excellence Autisme et TND iMIND, pôle HU-ADIS, CRMR « Maladies rares à Expression psychiatrique - Génopsy », CH Le Vinatier, Bron

Pr Paul KUENTZ, cytogénéticien et biologiste moléculaire, CHU Besançon

Pr Patricia FAUQUE, Biologiste de la reproduction, CHU Dijon Bourgogne

Dr Marie BOURNEZ, Pédiatrie, CRMR « Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs », CHU Dijon Bourgogne

Mme Jenny CORNATON, Neuropsychologue, CRMR « Déficiences Intellectuelles de causes rares », CHU Dijon Bourgogne

Mme Noémie RELIN, Orthophoniste, CRMR « Déficiences Intellectuelles de causes rares », CHU Dijon Bourgogne

Mme Marie-Myriam ARNOULT-ROLLE, Assistante sociale, CRMR « Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs », CHU Dijon Bourgogne

Mme Isabelle MARCHETTI, Association Valentin APAC

#### Groupe de relecture multidisciplinaire

Pr. Alain VERLOES, Génétique médicale, CRMR « Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs », Hôpital Robert Debré, APHP, Paris

Pr. Sylvie ODENT, Génétique médicale, CRMR « Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs », CHU Rennes

Pr. Didier LACOMBE, Génétique médicale, CRMR « Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs », CHU Bordeaux

Dr Massimiliano ROSSI, Génétique médicale, CRMR « Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs », CHU Lyon

Pr. Florence PETIT, Génétique médicale, CRMR « Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs », CHU Lille

Pr. David GENEVIEVE, Génétique médicale, CRMR « Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs », CHU Montpellier

Dr Daphné LEHALLE, Génétique Médicale, « Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs », Hôpital La Pitié Sâlpêtrière, APHP, Paris

Pr. Damien SANLAVILLE, Cytogénétique, HCL, Lyon

Pr. Valérie MALAN, Service de Médecine Génomique des Maladies Rares, Hôpital Necker Enfants Malades, APHP

Dr Juliette MARTIN, Psychiatre, CCMR « Maladies psychiatriques d'origine génétique », CH La Chartreuse, Dijon

Dr Clémence FATUS-FAUCONNIER, Neuropédiatre CHU Dijon Bourgogne

Dr Quentin THOMAS, Neurologue, CHU Dijon Bourgogne

Dr Alice MASUREL, Neuropédiatre, CHU Amiens

Pr Frédéric HUET, Endocrinopédiatre, CHU Dijon Bourgogne

Dr Candace BENSIGNOR, Endocrinopédiatre, CHU Dijon Bourgogne

Pr Jean-Michel PETIT, Endocrinologue, CHU Dijon Bourgogne

Dr Nathalie MARLE, Cytogénétique, CHU Dijon Bourgogne

Dr Vanessa LEGUY, Médecine Interne, CHU Dijon Bourgogne

Dr Victorin AHOSSI, Odontologie, CHU Dijon Bourgogne

Dr Pierre-Henri ROUX-LEVY, Médecine Générale

Dr Maxime LUU, Pharmacologue, CHU Dijon Bourgogne

Pr Philippe BONNIAUD, Pneumologue, CHU Dijon Bourgogne

Dr Nawale HADOUIRI, Rééducateur fonctionnelle, CHU Dijon Bourgogne

Dr Pierre-Henry GABRIELLE, Ophtalmologue, CHU Dijon Bourgogne

Dr Sophie BERNARD, ORL, CHU Dijon Bourgogne

Pr Emmanuel SAPIN, Chirurgien Pédiatre, CHU Dijon Bourgogne

Dr Thierry ROUSSEAU, CPDPN, CHU Dijon Bourgogne

Mme Hélène SFEIR, Psychologue, CHU Dijon Bourgogne

Mme Annick STEINMETZ, Puéricultrice, CHU Dijon Bourgogne

Mme Caroline SAWKA, Conseillère en génétique, CHU Dijon Bourgogne

### **Déclarations d'intérêt**

Tous les participants à l'élaboration du PNDS sur le syndrome 48,XXYY et aux autres tétrasomies ou pentasomies des gonosomes chez le garçon ont rempli une déclaration d'intérêt transmise à la HAS. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet de la filière de santé AnDDI-Rares.

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

## Annexe 2. Coordonnées du (des) centre(s) de référence, de compétence

### ► 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-referance-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 SERURIER, 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 J de Flandre - Clinique de Génétique Guy Fontaine, Rue Pierre Decoulx, 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
- 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 foetale - Reproduction et génétique, CHRU de Tours - Hôpital Bretonneau, 2 Boulevard Tonnelé 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 Laëtitia 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 69 677 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-Abymes, 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
  - 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, APMH - 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
- 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

---

Centre de Référence Déficiences Intellectuelles de causes rares  
Centre de référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs de l'Interrégion Est  
Centre de Compétence Maladies Rares à expression Psychiatrique

Aout 2022

- CCMR : Pr Annick TOUTAIN, CHRU de Tours – Hôpital Bretonneau, Service de Génétique, Bâtiment Olympe de Gouges, 2 Boulevard Tonnelé 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 de Référence Déficiences Intellectuelles de causes rares  
 Centre de référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs de l'Interrégion Est  
 Centre de Compétence Maladies Rares à expression Psychiatrique

Aout 2022

- 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 Valentin-APAC**

Site : <https://www.valentin-apac.org/>

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

## Annexe 3 : Les cartes d'urgence pour les syndromes 49,XXXXY ; 48,XXYY ; 48,XXXY

### Syndrome 49,XXXXY

**Personnes à prévenir en priorité**

Mme/M. : ..... Tél. : .....

Mme/M. : ..... Tél. : .....

Médecin traitant : ..... Tél. : .....

Centre de suivi : ..... Tél. : .....

Spécialiste référent : ..... Tél. : .....










**CARTE D'URGENCE**  
**EMERGENCY CARD**

**En raison d'un Syndrome 49,XXXXY**

Nom : ..... Date de naissance : .....

Prénom : ..... /..... /.....

**Informations 1<sup>er</sup> urgences** : épilepsie, troubles du comportement/psychiatrique  
Atteintes : cardiaques, rénales, respiratoires, orthopédiques

#### INFORMATIONS SPÉCIFIQUES AU PATIENT

Hypotonie : .....  NON  OUI

Reflux gastro-œsophagien : .....  NON  OUI

Gastrostomie : .....  NON  OUI

Cardiopathie : .....  NON  OUI

Néphropathie : .....  NON  OUI

Epilepsie : .....  NON  OUI  Contrôlée médicalement

Hypogonadisme : .....  NON  OUI

Troubles respiratoires : .....  NON  OUI

Précisez : .....

Troubles du comportement : ...  NON  OUI

Précisez : .....

Atteintes orthopédiques :  
 Synostose  Hyperlaxité  Instabilité  Ostéoporose

Précisez la localisation : .....

#### MOYEN DE COMMUNICATION

Compréhension :  Bonne  Moyenne  Faible

Expression :  Bonne  Moyenne  Faible  Absente  
 Troubles articulaires

Moyen de communication :  Oral  Signé  Pictos  Tablette

Autre : .....

Déficits sensoriels :  Visuels  Auditifs

#### ALLERGIES, TRAITEMENTS

Allergies :  NON  OUI, lesquelles : .....

Traitements médicamenteux : .....

Pour en savoir plus : Numéro Orpha 96264 Mise à jour le ..... /..... /.....

### Syndrome 48,XXYY

**Personnes à prévenir en priorité**

Mme/M. : ..... Tél. : .....

Mme/M. : ..... Tél. : .....

Médecin traitant : ..... Tél. : .....

Centre de suivi : ..... Tél. : .....

Spécialiste référent : ..... Tél. : .....









**CARTE D'URGENCE**  
**EMERGENCY CARD**

**En raison d'un syndrome 48,XXYY**

Nom : ..... Date de naissance : .....

Prénom : ..... /..... /.....

**Informations 1<sup>er</sup> urgences** : Epilepsie, RGO, troubles du comportement/psychiatrique.  
Atteintes cardiaques, orthopédiques, respiratoires, dentaires. Risque de thrombose veineuse profonde, diabète type 2.

## INFORMATIONS SPÉCIFIQUES AU PATIENT

Epilepsie : .....  OUI  NON  
Cardiopathie : .....  OUI  NON  
Hypotonie : .....  OUI  NON  
RGO : .....  OUI  NON  
Asthme : .....  OUI  NON  
Hypogonadisme : .....  OUI  NON  
Ostéoporose : .....  OUI  NON  
Tremblement intentionnel : .....  OUI  NON  
Atteintes orthopédiques :  Synostose  Hyperlaxité  Instabilité  
Troubles du comportement :  
 Psychiatrique  Autres : .....

## MOYEN DE COMMUNICATION

Compréhension :  Bonne  Moyenne  Faible  
Expression :  Bonne  Moyenne  Faible  Absente  
 Français  Langue des signes  Trouble de l'articulation

## INFORMATIONS DIVERSES

Allergies :  NON  
 OUI, lesquelles : .....  
Traitements médicamenteux : .....  
Pour en savoir plus : **Numéro Orpha 10** Mise à jour le ..... / ..... / .....

## Syndrome 48,XXXYY

### Personnes à prévenir en priorité

Mme/M. : ..... Tél. : .....  
Mme/M. : ..... Tél. : .....  
Médecin traitant : ..... Tél. : .....  
Centre de suivi : ..... Tél. : .....  
Spécialiste référent : ..... Tél. : .....



orphanet



MINISTÈRE CHARGÉ  
DE LA SANTÉ



**CARTE D'URGENCE**  
**EMERGENCY CARD**

En raison d'un  
**syndrome 48,XXXYY**

Nom : ..... Date de naissance : .....  
Prénom : ..... / ..... / .....

**!** Informations 1<sup>re</sup> urgences : retard psychomoteur, troubles du comportement, possible épilepsie, grande taille, hypogonadisme et infertilité.

## INFORMATIONS SPÉCIFIQUES AU PATIENT

Retard psychomoteur : .....  OUI  NON  
Troubles du comportement : .....  OUI  NON  
• Détail : .....  
Épilepsie : .....  OUI  NON  
Hypogonadisme : .....  OUI  NON  
Asthme : .....  OUI  NON  
Anomalies dentaires :  Carie  Autres : .....  
Atteinte ostéo-articulaire :  
 Ostéoporose  Hyperlaxité  Synostose radio-ulnaire

## INFORMATIONS DIVERSES

Allergies :  OUI, lesquelles : .....  
 NON  
Autres problèmes de santé : .....  
Traitements médicamenteux : .....

## MOYEN DE COMMUNICATION

Communication verbale :  
 Bonne  Moyenne  Faible  Langage des signes  
Pour en savoir plus : **Numéro Orpha 96263** Mise à jour le ..... / ..... / .....

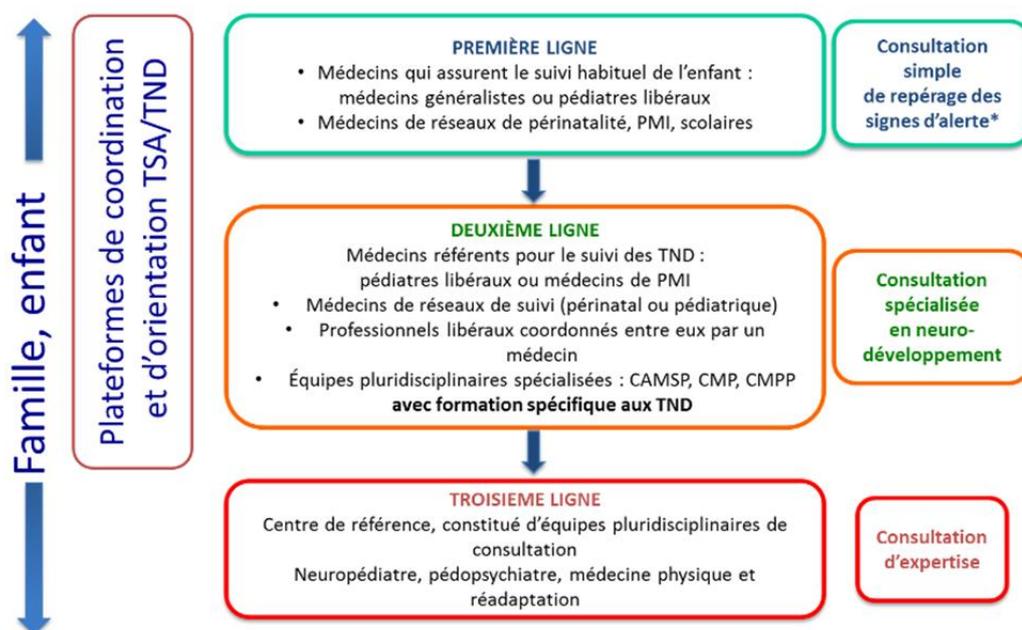
## Annexe 4 : Le diagnostic des troubles du neurodéveloppement

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](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	<b>Kinésithérapie</b> , ergothérapie, psychomotricité,
Troubles de l'oralité alimentaire et verbale	<b>Orthophonie</b> , kinésithérapie, psychomotricité, ergothérapie
Troubles de la communication et du langage	<b>Orthophonie, ORL</b>
Troubles visuels	<b>Orthoptie</b> , ophtalmologie
Troubles du comportement : anxiété, inhibition, agitation, troubles de la régulation émotionnelle et des conduites	<b>Psychomotricité, éducation spécialisée, psychologie, ou pédopsychiatrie</b>
Trouble de la coordination isolé (maladresse)	Ergothérapie, <b>psychomotricité</b>
Troubles de la motricité fine	<b>Ergothérapie, psychomotricité</b> en fonction de l'âge
Difficultés graphiques, environnementales et besoin d'installation	<b>Ergothérapie</b> , 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	<b>Neuropsychologie</b> , 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)



\*: 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.

## Annexe 5 : Compléments d'informations sur la prise en charge sociale

L'aide d'une assistante sociale issue notamment du secteur médico-social ou du CHU d'un CRMR, est fondamentale pour :

- constituer son dossier, le remplir et faire reconnaître ses droits, ainsi que les équipes « relais handicap rares ». Si besoin, la MDPH ou les associations de malades sont là pour aider à constituer le dossier.
  - aides financières et prestations sociales de la MDPH et CAF : toute constitution de dossiers pour demande d'aide financière doit être anticipée en raison du temps nécessaire pour regrouper l'ensemble des éléments. Il faudra notamment bien penser à inclure tous les soins liés au syndrome dans l'ALD hors liste ;
  - Pour éviter toute rupture de droits, les demandes sont à renouveler 6 mois avant le terme de l'aide en cours, ou en cas d'aggravation ou de changement de situation de rééducation. En cas de refus, un recours gracieux ou contentieux, ou bien une conciliation sont possibles.
- Le certificat médical rédigé par le médecin traitant ou le médecin référent d'un CRMR, est essentiel pour l'octroi des droits en termes de prise en charge paramédicale, médicosociale, scolaire, professionnelle, de lieu de vie, voire de protection du majeur accompagne les dossiers de demande.**

### Avant 20 ans :

Les parents peuvent demander :

- l'Allocation d'Éducation de l'Enfant Handicapé (AEEH) et ses compléments et/ou la Prestation de Compensation du Handicap (PCH) auprès de la Maison Départementale des Personnes handicapées (MDPH) ;
- et/ou l'Allocation Journalière de Présence Parentale (AJPP) auprès de la Caisse d'Allocations Familiales (CAF).
- L'AJPP est cumulable avec l'AEEH de base, mais pas avec le complément d'AEEH.

**Il est également possible d'obtenir auprès de la MDPH une carte mobilité inclusion dont 3 types existent :**

- **Priorité ;**
- **Stationnement ;**
- **Invalidité à partir de 80 %**, différentes mentions étant possibles « besoin d'accompagnement » et « besoin d'accompagnement cécité ».

La famille doit choisir entre l'AEEH et la PCH ; quel que soit ce choix, elle peut demander :

- l'aide à l'aménagement du logement, du véhicule,
  - et le surcoût lié au transport
- qui sont cumulables avec l'AEEH.

**La MDPH est également destinataire des demandes d'orientation et d'adaptation scolaire, et des demandes d'orientation vers les structures médico-sociales.**

### À partir de 18/20 ans

Il est nécessaire de discuter avec la famille de la nécessité de mettre en place ou non une mesure de protection des majeurs vulnérables (curatelle, tutelle ou habilitation familiale).

Ces mesures peuvent être exercées par la famille ou par un professionnel tiers (mandataire judiciaire à la protection des majeurs).

**Ces démarches se font auprès du juge des tutelles au tribunal de grande instance.**

À partir de 19 ans (9 à 12 mois avant le passage à l'âge adulte qui est fixé à 20 ans pour la MDPH), les parents, le tuteur ou le curateur peuvent demander à la MDPH :

- l'allocation adulte handicapé (AAH), PCH et CMI.

Il existe certaines prestations proposées par les services soutenant l'autonomie :

- service d'accompagnement médico-social pour adultes handicapés (SAMSAH) ;
- service d'accompagnement à la vie sociale (SAVS).

**La MDPH évaluera une orientation professionnelle vers le milieu ordinaire ou adapté :**

- établissement et service d'aide par le travail (ESAT).
- entreprises adaptées (EA),
- centre de reclassement professionnel (CRP).

En cas d'incapacité au travail, le patient peut être orienté vers un foyer de vie ou un foyer occupationnel, ou un foyer d'accueil médicalisé (FAM), ou en maison d'accueil spécialisée (MAS).

**Taux d'incapacité :**

La Caisse Nationale de Solidarité pour l'Autonomie (CNSA) a édité un livret à l'attention des MDPH sur « les anomalies chromosomiques : document d'appui pour la détermination du taux d'incapacité pour les personnes présentant une anomalie chromosomique,

**Scolarité et travail :**

Développe autonomie, assurance de soi, apaise tensions, anxiété

Que ce soit en milieu ordinaire (avec AVS/AESH –ULIS (Pro), SEGPA) ou spécialisé (IME-IMPro), l'ensemble des démarches est réalisé par les parents.

Pour s'assurer de la bonne orientation, il est utile de s'appuyer :

- Sur des bilans (type centre de référence des troubles d'apprentissage et du langage, orthophoniste, ergothérapeute, neuropsychologue, ophtalmologue, orthoptiste, ORL) ;
- Sur les rééducations faites ou à faire, et prendre le temps que celles-ci aient le temps de produire leurs effets bénéfiques chez la personne porteuse de handicap.

**Après 18 ans :**

Que ce soit pour un travail en milieu ordinaire avec l'aide de Cap emploi ou du Dispositif Emploi Accompagné ou en milieu adapté (Établissement et Structures d'Aides par le travail (ESAT), Entreprises Adaptées (EA), couplé au foyer de vie), il est recommandé de :

- Visiter ces structures
- Faire les demandes d'orientation à la MDPH et la demande de reconnaissance de qualité de travailleur handicapé RQTH 6 à 12 mois à l'avance.

Si la personne porteuse de handicap ne peut pas accéder à un emploi à temps plein, du fait de son handicap, l'AAH est à demander, selon la situation :

- soit au titre de l'article 821-1 si le taux d'invalidité atteint 80 % ;
- soit article 821-2 si le taux se situe entre 50-80 % avec Restriction Substantielle et Durable pour l'Accès à l'Emploi (RSDAE).

**Lieu de vie**

**Avant 20 ans**

Dans la majorité des cas, il se fera au domicile des parents.

Il est rare, sauf trouble du comportement sévère, d'avoir recours à des structures d'accueil temporaire ou des hospitalisations de plusieurs semaines.

Elle peut avoir lieu en éducation spécialisée quand l'adolescent est en internat, car la distance domicile-établissement est trop importante.

**Après 20 ans**

L'adulte sera au domicile par choix ou en attente d'une place en structure (dossier MDPH en attente d'acceptation, liste d'attente).

Selon chaque contexte, il est nécessaire de demander les aides adaptées répondant aux besoins de la personne porteuse de handicap et de l'aidant familial au travers de la PCH. Cette dernière bénéficie d'une évolution (aide à la préparation des repas) à laquelle entrera en vigueur eu 1/1/2023, des dispositifs particuliers pour les troubles cognitifs, psychiques et psychiatriques, pouvant ajouter 4 h/jour d'aide humaine en PCH, selon les décrets à venir.

En dehors des orientations « classiques » (foyer de vie, FAM, MAS), d'autres types d'hébergements, émergent : maison partagée, appartement thérapeutique, logement inclusif. Il est donc conseillé de demander son orientation dès 19 ans et de visiter les structures d'accueil à disposition (temporaires, internat, foyer de vie, répit).

En cas de situation de rupture de parcours (par ex. personne à domicile faute de prise en charge), la famille peut solliciter le dispositif d'orientation permanent de la MDPH (rapport Piveteau).

La responsabilité de la personne handicapée

#### **Avant 18 ans**

Elle relève des parents.

Selon les conséquences du handicap, il est nécessaire de souscrire une assurance responsabilité civile adaptée.

#### **Après 18 ans**

La personne handicapée est considérée comme responsable de ses actes. Or, pour la protéger des abus, pouvoir faire les dossiers administratifs, gérer ses biens, pouvoir assurer son suivi médical en structure, etc... et faire annuler en justice certains actes, il est nécessaire de le mettre sous tutelle, ou curatelle renforcée ou curatelle simple, avec des amendements spécifiques selon chaque cas. En attendant, une sauvegarde de justice peut être demandée.

D'autres mesures existent :

- l'habilitation familiale
- le mandat de protection future pour l'aidant familial ou curateur / tuteur qui serait un parent proche (parent, fratrie).

#### **EN SAVOIR PLUS**

Les cahiers d'Orphanet – Vivre avec une maladie rare en France – Aides et prestations pour les personnes atteintes de maladies rares et leurs proches- décembre 2021 – mise à jour annuelle.

[https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Vivre\\_avec\\_une\\_maladie\\_rare\\_en\\_France.pdf](https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Vivre_avec_une_maladie_rare_en_France.pdf)

**Communauté 360** : 0 800 360 360

#### **Dispositif d'appui et de coordination**

**Les cahiers d'Orphanet – Vivre avec une maladie rare en France – Aides et prestations pour les personnes atteintes de maladies rares et leurs proches- décembre 2021 – mise à jour annuelle. :**

[www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Vivre\\_avec\\_une\\_maladie\\_rare\\_en\\_France.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Vivre_avec_une_maladie_rare_en_France.pdf)

**PRIOR** <https://prior-maladiesrares.fr/>

**Occitanie** [www.maladies-rares-occitanie.fr](http://www.maladies-rares-occitanie.fr)

**R4P** [www.r4p.fr/](http://www.r4p.fr/)

**les équipes relais handicaps rares** [www.gnchr.fr/](http://www.gnchr.fr/)

**Plateformes d'expertise maladies rares**

## Références

1. Balsera AM, Estévez MN, Beltrán EB, Sánchez-Giralt P, García LG, Moreno TH, García de Cáceres M, Carbonell Pérez JM, Gómez EG, Rodríguez-López R. Distinct mechanism of formation of the 48, XXY karyotype. *Mol Cytogenet.* 2013 Jul 3;6(1):25.
2. Blumenthal JD, Baker EH, Lee NR, Wade B, Clasen LS, Lenroot RK, Giedd JN. Brain morphological abnormalities in 49,XXXXY syndrome: A pediatric magnetic resonance imaging study. *Neuroimage Clin.* 2013;2:197-203.
3. Blumling A, Martyn K, Talboy A, Close S. Rare sex chromosome variation 48,XXYY: An integrative review. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2020 Jun;184(2):386-403.
4. Burgemeister AL, Daumiller E, du Bois G, Graul-Neumann LM, Köhler B, Knecht S, Burgemeister S, Gronwald S, Maurer MH, Zirn B. Clinical report of 8 patients with 49,XXXXY syndrome: Delineation of the facial gestalt and depiction of the clinical spectrum. *Eur J Med Genet.* 2019 Mar;62(3):210-216.
5. Cammarata M, Di Simone P, Graziano L, Giuffrè M, Corsello G, Garofalo G. Rare sex chromosome aneuploidies in humans: report of six patients with 48,XXYY, 49,XXXXY, and 48,XXXX karyotypes. *Am J Med Genet.* 1999 Jul 2;85(1):86-7.
6. Counts DR, Yu C, Lasutschinkow PC, Sadeghin T, Gropman A, Samango-Sprouse CA. Evidence of intrauterine growth restriction and growth hormone deficiency in 49,XXXXY syndrome. *Am J Med Genet A.* 2021 Dec;185(12):3547-3553.
7. Demily C, Poisson A, Peyroux E, Gatellier V, Nicolas A, Rigard C, Schluth-Bolard C, Sanlaville D, Rossi M. Autism spectrum disorder associated with 49,XXXXY: case report and review of the literature. *BMC Med Genet.* 2017 Jan 31;18(1):9.
8. Frühmesser A, Kotzot D. Chromosomal variants in klinefelter syndrome. *Sex Dev.* 2011;5(3):109-23.
9. Gropman A, Samango-Sprouse CA. Neurocognitive variance and neurological underpinnings of the X and Y chromosomal variations. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2013 Feb 15;163C(1):35-43.
10. Gropman AL, Rogol A, Fennoy I, Sadeghin T, Sinn S, Jameson R, Mitchell F, Clabaugh J, Lutz-Armstrong M, Samango-Sprouse CA. Clinical variability and novel neurodevelopmental findings in 49, XXXXY syndrome. *Am J Med Genet A.* 2010 Jun;152A(6):1523-30.
11. Hanley AP, Blumenthal JD, Lee NR, Baker EH, Clasen LS, Giedd JN. Brain and behavior in 48, XXY syndrome. *Neuroimage Clin.* 2015 Apr 15;8:133-9.
12. Joseph M. Endodontic treatment in three taurodontic teeth associated with 48,XXXY Klinefelter syndrome: a review and case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008 May;105(5):670-7.
13. Keller MD, Sadeghin T, Samango-Sprouse C, Orange JS. Immunodeficiency in patients with 49,XXXXY chromosomal variation. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2013 Feb 15;163C(1):50-4.

14. Lasutschinkow PC, Gropman AL, Porter GF, Sadeghin T, Samango-Sprouse CA. Behavioral phenotype of 49,XXXXY syndrome: Presence of anxiety-related symptoms and intact social awareness. *Am J Med Genet A*. 2020 May;182(5):974-986.
15. Li J, Zhen L, Pan M, Li DZ. First prenatal case of 48,XXYY syndrome detected by maternal cell-free DNA testing. *J Obstet Gynaecol*. 2020;40(2):270-272.
16. Linden MG, Bender BG, Robinson A. Sex chromosome tetrasomy and pentasomy. *Pediatrics*. 1995 Oct;96(4 Pt 1):672-82.
17. Maqdasy S, Bogenmann L, Batische-Lignier M, Roche B, Franck F, Desbiez F, Tauveron I. Leydig cell tumor in a patient with 49,XXXXY karyotype: a review of literature. *Reprod Biol Endocrinol*. 2015 Jul 10;13:72.
18. Sprouse C, Tosi L, Stapleton E, Gropman AL, Mitchell FL, Peret R, Sadeghin T, Haskell K, Samango-Sprouse CA. Musculoskeletal anomalies in a large cohort of boys with 49, XXXXY. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2013 Feb 15;163C(1):44-9.
19. Ottesen AM, Aksglaede L, Garn I, Tartaglia N, Tassone F, Gravholt CH, Bojesen A, Sørensen K, Jørgensen N, Rajpert-De Meyts E, Gerdes T, Lind AM, Kjaergaard S, Juul A. Increased number of sex chromosomes affects height in a nonlinear fashion: a study of 305 patients with sex chromosome aneuploidy. *Am J Med Genet A*. 2010 May;152A(5):1206-12.
20. Peet J, Weaver DD, Vance GH. 49,XXXXY: a distinct phenotype. Three new cases and review. *J Med Genet*. 1998 May;35(5):420-4.
21. Samango-Sprouse C, Lasutschinkow PC, Mitchell F, Porter GF, Hendrie P, Powell S, Sadeghin T, Gropman A. 49,XXXXY syndrome: A study of neurological function in this uncommon X and Y chromosomal disorder. *Am J Med Genet A*. 2021 Dec;185(12):3557-3566.
22. Samango-Sprouse CA, Gropman AL, Sadeghin T, Kingery M, Lutz-Armstrong M, Rogol AD. Effects of short-course androgen therapy on the neurodevelopmental profile of infants and children with 49,XXXXY syndrome. *Acta Paediatr*. 2011 Jun;100(6):861-5.
23. Schluth C, Doray B, Girard-Lemaire F, Kohler M, Langer B, Gasser B, Lindner V, Flori E. Prenatal sonographic diagnosis of the 49,XXXXY syndrome. *Prenat Diagn*. 2002 Dec;22(13):1177-80.
24. Spaziani M, Tarantino C, Pozza C, Anzuini A, Panimolle F, Papi G, Gianfrilli D, Lenzi A, Radicioni AF. Adverse pathophysiological influence of early testosterone therapy on the testes of boys with higher grade sex chromosome aneuploidies (HGAs): a retrospective, cross-sectional study. *J Endocrinol Invest*. 2021 Jul;44(7):1483-1490.
25. Sprouse C, Tosi L, Stapleton E, Gropman AL, Mitchell FL, Peret R, Sadeghin T, Haskell K, Samango-Sprouse CA, Swerdlow AJ, Schoemaker MJ, Higgins CD, Wright AF, Jacobs PA; UK Clinical Cytogenetics Group. Cancer incidence and mortality in men with Klinefelter syndrome: a cohort study. *J Natl Cancer Inst*. 2005 Aug 17;97(16):1204-10.
26. Tartaglia N, Ayari N, Howell S, D'Epagnier C, Zeitler P. 48,XXYY, 48,XXXY and 49,XXXXY syndromes: not just variants of Klinefelter syndrome. *Acta Paediatr*. 2011 Jun;100(6):851-60.

27. Tartaglia N, Borodyanskaya M, Hall DA. Tremor in 48,XXYY syndrome. *Mov Disord.* 2009 Oct 15;24(13):2001-7.
28. Tartaglia N, Davis S, Hench A, Nimishakavi S, Beauregard R, Reynolds A, Fenton L, Albrecht L, Ross J, Visootsak J, Hansen R, Hagerman R. A new look at XXYY syndrome: medical and psychological features. *Am J Med Genet A.* 2008 Jun 15;146A(12):1509-22.
29. Tartaglia N, Wilson R, Miller J, Rafalko J, Cordeiro L, Davis S, Hessl D, Ross J. Autism Spectrum Disorder in Males with Sex Chromosome Aneuploidy: XXY/Klinefelter Syndrome, XYY, and XXYY. *J Dev Behav Pediatr.* 2017 Apr;38(3):197-207.
30. Tosi L, Mitchell F, Porter GF, Ruland L, Gropman A, Lasutschinkow PC, Tran SL, Rajah EN, Gillies AP, Hendrie P, Peret R, Sadeghin T, Samango-Sprouse CA. Musculoskeletal abnormalities in a large international cohort of boys with 49,XXXXY. *Am J Med Genet A.* 2021 Dec;185(12):3531-3540.
31. Verhoeven WMA, Egger JIM, Mergler S, Meijer TAA, Pfundt R, Willemsen MH. A Patient with Moderate Intellectual Disability and 49, XXXYY Karyotype. *Int J Gen Med.* 2022 Mar 10;15:2799-2806.
32. Visootsak J, Graham JM Jr. Klinefelter syndrome and other sex chromosomal aneuploidies. *Orphanet J Rare Dis.* 2006 Oct 24;1:42.
33. Visootsak J, Graham JM Jr. Social function in multiple X and Y chromosome disorders: XXY, XYY, XXYY, XXXY. *Dev Disabil Res Rev.* 2009;15(4):328-32.
34. Visootsak J, Rosner B, Dykens E, Tartaglia N, Graham JM Jr. Behavioral phenotype of sex chromosome aneuploidies: 48,XXYY, 48,XXXY, and 49,XXXXY. *Am J Med Genet A.* 2007 Jun 1;143A(11):1198-203.
35. Wade BS, Joshi SH, Reuter M, Blumenthal JD, Toga AW, Thompson PM, Giedd JN. Effects of sex chromosome dosage on corpus callosum morphology in supernumerary sex chromosome aneuploidies. *Biol Sex Differ.* 2014 Oct 16;5:16.