

Synthèse à destination du médecin traitant

Extraite du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

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

Septembre 2022

**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**

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.

Contacts utiles

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-reference-et-de-competences.html>

Centres de références

– Région Ile de France :

- CRMR coordonnateur : Pr Alain VERLOES, Département de Génétique, GHU Paris-Nord - Hôpital Robert Debré, 37 bd 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 Tonnellé 37044 TOURS – Tel 02 47 47 47 99
- CRMR constitutif : Pr Dominique BONNEAU, Service de Génétique, CHU d'Angers, 4 Rue Larrey 49933 ANGERS – Tel 02 41 35 38 83

– Région Est :

- CRMR coordonnateur : Pr Laurence OLIVIER-FAIVRE, Centre de Génétique, CHU de Dijon - Hôpital d'enfants, 14 Rue Paul Gaffarel 21000 DIJON – Tel 03 80 29 53 13
- CRMR constitutif : Dr 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
- CCMR : Pr Annick TOUTAIN, CHRU de Tours – Hôpital Bretonneau, Service de Génétique, Bâtiment Olympe de Gouges, 2 Boulevard Tonnellé 37044 TOURS CEDEX 9 – Tel 02 47 47 88 50
- CCMR : Dr Pierre MEYER, CHU MONTPELLIER - HOPITAL GUI DE CHAULIAC, Pédiatrie spécialisée - Consultation de neuropédiatrie, 80 Avenue AUGUSTIN FLICHE 34295 – MONTPELLIER – Tel 04 67 33 74 22
- CCMR : Dr Nathalie BEDNAREK, CHU de Reims - American Memorial Hospital, Pole Femme parents enfant - médecine néo natale et réanimation pédiatrique, 47 Rue Cognacq Jay 51092 Reims – Tel 03 26 78 36 03
- CCMR : Dr Marilyn LACKMY-PORT-LIS, CHU de Pointe à Pitre – Abymes, Unité de génétique clinique, Route de Chauvel - BP 465 97159 POINTE À PITRE – Tel 05 90 89 10 10
- CCMR : Dr Khaoula ZAAFRANE-KHACHNAOUI, CHU de Nice - Hôpital de l'Archet 2, Service de Génétique, 151 route de Saint-Antoine-de-Ginestière 06202 NICE CEDEX 3 – Tel 04 92 03 62 43
- CCMR : Dr Cyril GOIZET, CHU de Bordeaux - Groupe hospitalier Pellegrin, Service de Génétique Médicale, Ecole de sages-femmes, Place Amélie Raba-Léon 33076 BORDEAUX Cedex – Tel 05 56 79 59 52
- CCMR : Dr Caroline KARSENTY, CHU de Toulouse - Hôpital des Enfants, Unité de Neuropédiatrie, 330 Avenue de Grande-Bretagne 31059 TOULOUSE Cedex 9 – Tel 05 34 55 87 05
- CCMR : Dr Laetitia LAMBERT, CHU de Nancy - Hôpital de Brabois enfants, Service de pédiatrie médicale - Unité d'endocrinologie et diabétologie pédiatrique, Rue du Morvan 54511 VANDOEUVRE-LÈS-NANCY CEDEX – Tel 03 83 15 45 00
- CCMR : Dr Bertrand ISIDOR, CHU Nantes - Hôtel Dieu Service de génétique médicale, 1 place Alexis Ricordeau 44093 NANTES cedex 1 – Tel 02 40 08 32 45
- CCMR : Dr Anya ROTHENBUHLER, APHP Kremlin Bicêtre, Service d'Endocrinologie Pédiatrique, 78 rue du général Leclerc 94270 Le Kremlin Bicêtre – Tel 01 45 21 78 53

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

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

Centre de référence :

Centre de référence Coordonnateur des maladies rares à expression psychiatrique : Pr David Cohen
Médecin coordonnateur du Centre de référence de Déficiences intellectuelles de causes rares - Adresse
: AP-HP, Hôpital Pitié Salpêtrière - Département de génétique et cytogénétique - 47-83, boulevard de
l'Hôpital 75651 Paris cedex 13

Centres de référence constitutifs des maladies rares à expression psychiatrique :

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

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

Centres de compétences :

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

► **Association de patients**

Association Valentin-APAC

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

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