



Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Syndrome neurodéveloppemental lié à SETD5

Centre de Compétence PsyRare (Maladies Rares à Expression Psychiatrique) Grenoble Alpes
Filieré DéfiScience

Coordinateur : Pr Clément DONDÉ

Centre de Référence Anomalies du développement et syndromes malformatifs Grenoble Alpes
Filieré AnDDi-Rares

Coordinateur : Dr Isabelle MAREY

Juin 2025

Sommaire

Table des matières

Liste des abréviations	3
Synthèse à destination du médecin traitant.....	4
Texte du PNDS.....	6
1 Introduction.....	6
2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins.....	6
3 Diagnostic et évaluation initiale.....	7
3.1 Objectifs	7
3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	8
3.3 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic	8
4 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel	9
5 Évaluation initiale du syndrome SETD5.....	10
5.1 Système nerveux : troubles du neurodéveloppement, psychiatriques et neurologiques.....	10
5.2 Particularités morphologiques	11
5.3 Autres complications	11
5.4 Tableau synthétique de l'évaluation initiale	12
5.5 Annonce du diagnostic et information du patient	13
5.6 Conseil génétique	14
6 Prise en charge thérapeutique	14
6.1 Objectifs	14
6.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	14
6.3 Prise en charge thérapeutique générale	15
6.4 Prise en charge thérapeutique spécifique.....	20
Annexe 1. Liste des participants.....	25
Annexe 2. Coordonnées des centres de référence, de compétence de la filière DéfiScience	26
Annexe 3. Coordonnées des centres de référence, de compétence de la filière ANDDI-Rare	27
Annexe 4. Coordonnées des associations de patients et des sites d'information	30
Annexe 5. Liste des manifestations cliniques du syndrome SETD5.....	31
Annexe 6. Carte d'urgence syndrome SETD5	32
Annexe 7. Méthodologie d'élaboration du PNDS et stratégie de Recherche documentaire.....	34
Références bibliographiques	36

Liste des abréviations

AAH	Allocation Adulte Handicapé
AEEH	Allocation d'Éducation de l'Enfant Handicapé
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
CAMSP	Centre d'Action Médico-Sociale Précoce
MDPH	Maison Départementale des Personnes Handicapées
MLPA	Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification
NGS	Next-Generation Sequencing
PCH	Prestation de Compensation du Handicap
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PPS	Projet Personnalisé de Scolarisation
RQTH	Reconnaissance de la Qualité de Travailleur Handicapé
qPCR	Polymerase Chain Reaction (PCR) ou amplification en chaîne par polymérase quantitative
SESSAD	Service d'Éducation Spéciale et de Soins à Domicile
SETD5	Su(var)3–9, Enhancer of zeste, and Trithorax Domain-containing 5

Synthèse à destination du médecin traitant

- **Une maladie génétique rare**

Le **syndrome neurodéveloppemental lié à SETD5** est une maladie génétique rare non dégénérative d'après les données scientifiques actuelles, qui fut décrite pour la première fois en 2014. Le syndrome SETD5 est lié à une haploinsuffisance du gène codant la protéine SETD5, provoquée par des variations ponctuelles ou délétions du gène, de survenue habituellement *de novo*. L'incidence à la naissance n'est pas connue avec un ratio homme/femme équivalent. La première publication sur l'implication du gène SETD5 dans les troubles du neurodéveloppement estime que ce gène rend compte de 0.7% des patients porteurs d'un trouble du développement intellectuel dans leur cohorte. Depuis la première publication en 2014, une centaine de cas ont été rapportés dans la littérature permettant d'affiner la description clinique et rendant compte de la variabilité et de la sévérité d'expression. En 2025, la ressource GenIDA référence la participation active de 35 familles en France concernées par cette pathologie. Ces éléments objectivent une probable sous-estimation de la prévalence de cette pathologie.

- **Repérage et diagnostic du syndrome SETD5**

Le syndrome SETD5 est rarement diagnostiqué en prénatal en l'absence d'antécédents familiaux, car il ne présente pas de signes spécifiques à l'échographie. Toutefois, des anomalies de croissance ou des malformations fœtales (cardiaques, génito-urinaires) peuvent conduire à des analyses génétiques (ACPA ou criblage moléculaire) permettant d'identifier le syndrome. En postnatal, le diagnostic repose sur une analyse génétique, car il n'existe pas de critères cliniques formels. Il peut être suspecté dès la première année en présence, en particulier, de particularités morphologiques, d'une hypotonie et de malformations congénitales cardiaques ou génito-urinaires. Plus tard, un retard des acquisitions ou un trouble du neurodéveloppement syndromique associé à des troubles de l'oralité, des particularités morphologiques, des manifestations neuropsychiatriques, des troubles sensoriels (surdité) et un retard de croissance peut orienter vers le diagnostic. Le plus souvent, ces signes entraînent une consultation en génétique dans le cadre d'un bilan de trouble du neurodéveloppement, permettant d'aboutir au diagnostic.

Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence d'une anomalie pathogène du gène SETD5. Ces anomalies peuvent être détectées par une analyse du gène, ciblée (séquençage Sanger ou NGS (next-generation sequencing) pour les mutations ponctuelles et par ACPA/qPCR/MLPA pour les délétions emportant en partie ou la totalité du gène) ou par des études de séquençage à haut débit (d'un groupe de gènes ou pangénomique). Face à un patient présentant des signes évocateurs et un diagnostic, une évaluation pluridisciplinaire est essentielle, impliquant généticien, neuropédiatre, psychiatre et spécialistes concernés. Une annonce diagnostique adaptée avec accompagnement familial est recommandée, ainsi qu'un suivi personnalisé pour prévenir et traiter les complications.

- **Complications et principes de prise en charge**

Le syndrome SETD5 est une maladie génétique rare pouvant associer troubles du neurodéveloppement (trouble du spectre autistique, trouble déficit d'attention avec hyperactivité, troubles du langage et de l'apprentissage, trouble du développement intellectuel, trouble de la coordination motrice), manifestations psychiatriques (anxiété, comportements oppositionnels, troubles du sommeil), complications neurologiques et motrices (retard des acquisitions, hypotonie, mouvements anormaux, épilepsie). Des particularités morphologiques faciales et squelettiques sont fréquentes, ainsi que des atteintes d'organes ou de système (cardiaques, gastro-intestinales et génito-urinaires). Des difficultés alimentaires précoces sont souvent observées, associées à des troubles de l'oralité et des troubles de la succion/déglutition. Des anomalies sensorielles sont fréquentes, avec une hypoacousie, une anosmie, une agueusie, et sur le plan visuel (strabisme, trouble de réfraction). Un retard staturo-pondéral est présent dans 10% des cas.

A ce jour, il n'existe pas de traitement curatif spécifique. La prise en charge se veut globale et pluridisciplinaire entre neuropédiatre, généticien, psychiatre, médecin traitant, médecins spécialistes selon les complications associées, personnels paramédicaux et le secteur médico-social. Le traitement est symptomatique et vise à limiter les complications de la maladie par des soins et des approches médicamenteuses (psychotropes, rééducatives, psychothérapeutiques) et chirurgicales appropriées avec un accompagnement de l'enfant et de sa famille tout au long de la vie.

- **Projet éducatif et d'accompagnement personnalisé**

Le suivi des patients atteints du syndrome SETD5 repose sur une prise en charge pluridisciplinaire adaptée à leurs besoins évolutifs. L'accompagnement scolaire doit être personnalisé en fonction des capacités cognitives et des troubles associés, avec une orientation définie par une évaluation incluant enseignants, médecins et rééducateurs, et formalisée par un Projet Personnalisé de Scolarisation (PPS) soumis à la MDPH. La rééducation précoce est essentielle pour favoriser l'apprentissage et l'autonomie, impliquant orthophonie, psychomotricité, ergothérapie, kinésithérapie et orthoptie, dispensées en libéral ou en structures spécialisées comme les CAMSP et SESSAD. Un soutien psychologique est recommandé à tout moment pour le patient et sa famille afin d'accompagner les défis liés au handicap, et une consultation en génétique peut être proposée. L'éducation thérapeutique vise à renforcer l'autonomie et la gestion de la maladie, avec des programmes adaptés et des actions ciblées, notamment en cas d'épilepsie. Sur le plan médico-social, la reconnaissance du handicap permet l'accès à diverses aides financières et prestations (AEEH, AAH, PCH), avec un accompagnement spécifique selon l'âge pour l'orientation scolaire, professionnelle et sociale. À l'âge adulte, une mesure de protection juridique peut être envisagée. Le médecin généraliste joue un rôle central dans la coordination des soins, l'orientation vers les dispositifs adaptés et le soutien aux familles tout au long du parcours de vie du patient.

- **Rôle du médecin traitant**

Le médecin traitant a un rôle essentiel dans le suivi médical et l'accompagnement de la situation de handicap. Son rôle comprend les missions suivantes :

- D'assurer le suivi habituel recommandé chez tous les patients (enfant, adolescent et adulte) : suivi de la croissance staturo-pondérale, évaluation de la trajectoire et du comportement, prise en charge des pathologies intercurrentes, suivi du schéma vaccinal, etc.
- Evoquer le diagnostic et orienter vers un centre de référence ou de compétence pour les maladies rares lors d'une suspicion diagnostique
- Repérer et assurer, en lien avec les médecins spécialistes, le suivi médical des complications du syndrome SETD5
- Evaluer l'efficacité et la tolérance des médicaments, en particulier psychotropes et antiépileptiques.
- Orienter et/ou coordonner l'accompagnement psychologique, le projet scolaire et les rééducations pluridisciplinaires.
- Informer sur les prestations et les aides apportées par la MDPH.
- Faciliter l'intégration sociale, scolaire et professionnelle et l'éducation thérapeutique du patient et de sa famille.
- Etre vigilant à la qualité de vie du patient et de sa famille (la personne avec syndrome SETD5, sa fratrie, ses parents et grands-parents).
- Faire connaître au patient et sa famille les ressources disponibles sur le territoire et l'association de personnes concernées (Association SETD5).

- **Informations et contacts utiles**

Sites des associations de personnes concernées :

(français) Association SETD <https://associationsetd.wordpress.com/>

(anglais) Groupe américain de soutien pour les familles <https://www.facebook.com/groups/setd5families>

Site d'information :

(français) <https://www.simonsssearchlight.org/fr/gene-guide/syndrome-lie-a-setd5/>

(anglais) <https://www.simonsssearchlight.org/research/what-we-study/setd5/>

(anglais) rarechromo.org/media/information/Chromosome%20%203/SETD5%20QFN%202023.pdf

(français) <https://www.orpha.net/fr/disease/detail/404440>

Site maladies rares :

filère AnDDI-Rares : <http://anddi-rares.org/>, filière DéfiScience : <https://defiscience.fr/>

Maladie rares info service : <https://www.maladiesraresinfo.org>

Ressources participatives et collaboratives: GenIDA (<https://genida.unistra.fr>), humandiseaseGene (<https://humandiseasegenes.nl/>)

Texte du PNDS

1 Introduction

Le **syndrome neurodéveloppemental lié à SETD5** est une maladie génétique rare non dégénérative qui fut décrite pour la première fois en 2014. Le syndrome SETD5 est lié à une haploinsuffisance du gène codant la protéine SETD5, provoquée par des variations ponctuelles ou délétions du gène, de survenue habituellement *de novo*.

Le gène de la protéine SETD5 est situé sur le bras court "p" du chromosome 3, dans une région appelée 3p25.3. La protéine SETD5 (abréviation de Su(var)3–9, Enhancer of zeste, and Trithorax Domain-containing 5) fait partie de la famille des protéines lysine méthyltransférases. Elle est connue pour son rôle dans la transcription de l'ADN, le processus biologique au cours duquel une copie de la séquence d'ADN d'un gène est produite et transcrite en ARN. Pour cela, la protéine SETD5 agit en méthylant (modification chimique consistant en l'ajout d'un groupe méthyle (CH₃) sur un substrat) un acide aminé appelé Lysine 36 lui-même situé sur une protéine appelée Histone H3. La protéine SETD5 est fortement produite dans le cortex cérébral à différents stades du développement, participant ainsi au développement précoce du système nerveux. Le syndrome SETD5 survient lorsque l'une des deux copies du gène ne fonctionne pas correctement, ce qui perturbe la production de protéine SETD5. L'haploinsuffisance signifie que la protéine SETD5 est produite en quantité insuffisante par la transcription d'une seule copie de l'ADN et ne permet pas le développement et fonctionnement normal de l'organisme et en particulier du système nerveux.

L'utilisation croissante du séquençage pangénomique pour le diagnostic des troubles du neurodéveloppement complexes a permis d'identifier plusieurs gènes impliqués dans ces pathologies. La première publication sur l'implication du gène *SETD5* dans les troubles du neurodéveloppement estime que ce gène rend compte de 0.7% des patients porteurs d'un trouble du développement intellectuel dans leur cohorte. Depuis, une centaine de cas ont été rapportés dans la littérature permettant d'affiner la description clinique et rendant compte de la variabilité et de la sévérité d'expression. L'incidence du syndrome SETD5 à la naissance n'est pas connue. Le ratio homme/femme est équivalent. En 2025, la ressource GenIDA référence la participation active de 35 familles concernées par cette pathologie. Ces éléments objectivent une probable sous-estimation de la prévalence de cette pathologie.

Le tableau clinique des patients porteurs d'un syndrome SETD5 présentent dans la grande majorité des cas des troubles du neurodéveloppement et des particularités morphologiques. Des complications psychiatriques et neurologiques, mais aussi malformatives peuvent s'associer. Le tableau clinique est peu différent quelle que soit l'anomalie moléculaire en cause. On retrouve une variabilité d'expression clinique parmi les patients porteurs de mutations identiques. Il a uniquement été montré que les patients avec un variant de type faux-sens présentent plus fréquemment une épilepsie que les patients avec un variant de type perte de fonction.

2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

Ce travail s'appuie sur les publications internationales, les revues, les études cliniques disponibles dans la littérature scientifique, et les témoignages des personnes concernées (patients et familles).

Comme pour de nombreuses maladies rares, les articles concernant le syndrome SEDT5 publiés dans la littérature médicale ne sont pas basés sur un niveau élevé de preuves scientifiques, s'agissant essentiellement d'études descriptives de séries de cas ou de cas uniques (« case reports »). En cas d'absence de preuves dans la littérature permettant d'aboutir à des conclusions scientifiquement robustes, nous avons proposé d'adopter des attitudes consensuelles reposant sur l'expérience des membres du réseau des centres de référence et de compétences mais également sur des avis d'experts et de personnes concernées par le syndrome SETD5. De même, le suivi et le rythme de surveillance des patients ont été établis en fonction des avis d'experts et de personnes concernées.

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels et aux personnes concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint du syndrome SETD5. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de cette maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les prestations nécessaires à la prise en charge des patients.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie) ainsi qu'aux médecins spécialistes, notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une Affection de Longue Durée (ALD).

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques ou encore tous les protocoles de soins hospitaliers et ambulatoires. 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 avec syndrome SETD5. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles scientifiquement validées.

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr). Un document 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 internet de la filière DéfiScience (<http://https://defiscience.fr/>) et de la filière AnDDI-Rares (<https://anddi-rares.org/>).

3 Diagnostic et évaluation initiale

3.1 Objectifs

- Détecter et évoquer le syndrome SEDT5
- Confirmer le diagnostic
- Assurer un bilan initial, identifier les comorbidités et apprécier la sévérité
- Informer sur la pathologie, la prise en charge et le conseil génétique
- Mettre en place une prise en charge spécifique et un suivi régulier
- Mettre en place un accompagnement familial

- Demander l'exonération du ticket modérateur et Informer sur les prestations et les aides apportées par la MDPH

3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

- **Repérage** : le repérage des particularités développementales et le diagnostic de troubles du neurodéveloppement implique une multitude de professionnels de santé de l'enfance et de l'âge adulte : professionnels de crèche et assistantes maternelles, professionnels de PMI, enseignants, médecins scolaires, orthophonistes, psychomotriciens, ergothérapeutes, kinésithérapeutes, médecins généralistes, pédiatres, pédopsychiatres, neuropédiatres.
- **Diagnostic** : le diagnostic génétique de la maladie relève du médecin généticien, ou doit être effectué par un médecin (pédiatre, neuropédiatre, pédopsychiatre, généraliste) formé à la prescription et restitution d'un résultat de génétique moléculaire et ses conséquences pour l'enfant et sa famille. Ce médecin complète d'abord les informations cliniques et familiales puis réalise les examens de génétique moléculaire nécessaires à la confirmation du diagnostic et réalise le conseil génétique (assisté d'un conseiller en génétique).
- **Coordination** : un médecin coordonnateur du parcours de soins du patient (enfant ou adulte) ayant une bonne connaissance du syndrome et des dispositifs d'accompagnement doit être clairement identifié en accord avec le patient et sa famille. Il peut s'agir d'un médecin généraliste, du pédiatre, du neuropédiatre, du pédopsychiatre ou du médecin généticien. Il s'assure que l'ensemble des professionnels travaillent conjointement pour un accompagnement global du patient. Ce médecin peut être assisté dans ses fonctions par un référent de parcours de soins (non médecin) clairement identifié.
- **Les médecins impliqués** dans la majorité des cas pour l'évaluation initiale (puis le suivi le cas échéant) sont le pédiatre et/ou le médecin généraliste, le pédopsychiatre ou le psychiatre, le neuropédiatre ou le neurologue et l'ORL. Moins fréquemment sont sollicités un cardiologue, gastro-entérologue, médecin MPR (Médecine Physique et Réadaptation), orthopédiste, urologue, chirurgien viscéral, médecin du sommeil, médecin nutritionniste.
- **Les professionnels paramédicaux et de rééducation** impliqués dans l'évaluation et la prise en charge multidisciplinaire sont nombreux : kinésithérapeute, infirmier/puériculteur(trice), orthophoniste, psychomotricien(ne), ergothérapeute, orthoptiste, éducateur(trice), diététicien(ne), intervenant(e) en activité physique adaptée, psychologue ou psychologue-neuropsychologue, assistant(e) social(e),
- **Les centres de références (CRMR) et de compétence (CCMR)** des filières DéfiScience (Déficience intellectuelle de cause rare, Épilepsies rares, Déficience Intellectuelle et Polyhandicap de causes rares) et AnDDI-Rare « Anomalies du développement et déficience intellectuelle de causes rares » peuvent être sollicités par le patient, la famille ou tout professionnel impliqué, pour un avis expert sur le syndrome, et, selon les centres, pour une consultation initiale de synthèse et, selon les besoins du patient et les compétences disponibles dans le CRMR, une évaluation pluridisciplinaire. La liste des centres figure en Annexe 2 et 3, et sur les sites <http://www.defiscience.fr> et <https://anddi-rares.org>.

3.3 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic

3.3.1 En prénatal

En l'absence d'antécédent familial, ce syndrome est rarement diagnostiqué pendant la grossesse, en raison de l'absence de signe d'appel spécifique. Le diagnostic de syndrome SEDT5 peut cependant être posé pendant la grossesse sur les résultats d'une ACPA (Analyse Chromosomique sur Puce à ADN) ou d'un criblage moléculaire d'un panel de gènes demandé en raison de troubles de la croissance ou de malformations fœtales. Le diagnostic de syndrome SEDT5 n'est jamais évoqué comme hypothèse unique car les signes d'appel échographiques ne

sont pas spécifiques et le diagnostic est identifié par des études pan génomiques proposées du fait de ces signes d'appel échographiques.

Les signes d'appel échographiques pouvant mener au diagnostic peuvent être des signes majeurs comme des malformations, notamment cardiaques ou génito-urinaire. L'association de plusieurs signes mineurs peut également conduire à la réalisation d'investigations diagnostiques anténatales (cf. particularités morphologiques). En présence de ces points d'appels, le diagnostic peut ainsi être posé pendant la grossesse sur les résultats d'une ACPA (Analyse Chromosomique sur Puce à ADN) ou d'un criblage moléculaire d'un panel de gènes demandé en raison de troubles de la croissance ou de malformations fœtales.

3.3.2 En postnatal

Le diagnostic de syndrome SEDT5 est fait le plus souvent après la naissance sur une analyse génétique. Il n'existe pas de critères diagnostiques cliniques formels ou de score clinique publié pour le syndrome SEDT5. Les données de la littérature ou de GenIDA ne nous permettent pas de connaître l'âge au diagnostic des personnes atteintes d'un syndrome SEDT5.

Le diagnostic peut être évoqué dès la première année de vie sur une hypotonie associée à des particularités morphologiques faciales et des malformations congénitales cardiaques, urogénitales ou gastro-intestinales, ou encore des troubles de l'oralité. Plus tardivement dans l'enfance ou à un âge plus avancé, il peut être évoqué devant un décalage des acquisitions ou trouble du neurodéveloppement "syndromique" de degré variable associé à des particularités morphologiques, des troubles sensoriels (surdité) et à des troubles neuropsychiatriques.

Le plus souvent, les patients vont être adressés à une consultation de génétique pour bilan d'un trouble du neurodéveloppement syndromique, sans que le diagnostic n'ait été porté au préalable. Ces symptômes motivent en effet d'une manière générale une consultation dans un centre de référence ou de compétence pour les maladies rares.

4 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel

Le diagnostic est établi par la réalisation d'examens de génétique soit par :

- une analyse chromosomique sur puce à ADN pour rechercher les délétions 3p25
- un séquençage du gène *SETD5* à la recherche de variant pathogène retrouvé (substitution ou délétion/duplication d'une ou de plusieurs bases interprétées comme pathogène). Ces anomalies peuvent être détectées par séquençage du gène, par approche ciblée ou pangénomique.

Dans la très grande majorité des cas, l'anomalie est survenue *de novo* chez l'individu atteint et l'anomalie n'est pas détectée dans le matériel génétique des cellules sanguines nucléées des deux parents. Dans certaines situations, une variation de signification inconnue est identifiée et peut conduire à la réalisation d'investigations additionnelles, notamment une analyse de la méthylation de l'ADN.

Le diagnostic différentiel du trouble du neurodéveloppement lié à *SETD5* peut être complexe, car il partage de nombreuses similitudes phénotypiques avec d'autres affections neurodéveloppementales impliquant un dysfonctionnement de la machinerie épigénétique, des anomalies des facteurs associés à la chromatine et, plus généralement, des troubles de la régulation de la chromatine, comme le syndrome de Cornelia de Lange et d'autres cohésinopathies, ou encore le syndrome KBG. Ces conditions appartiennent à un groupe de troubles partageant des mécanismes moléculaires communs, appelés transcriptomopathies ou

maladies épigénétiques. Elles se caractérisent par un ensemble de signes phénotypiques incluant un retard du développement, des anomalies à l'IRM cérébrale, des anomalies à l'EEG avec ou sans épilepsie, ainsi que des particularités morphologiques. Il est à noter qu'une haplo-insuffisance de *SETD5* a été identifiée chez des patients présentant un diagnostic clinique de syndrome KBG. Dans bien des cas, ces diagnostics différentiels cliniques seront écartés par la conduite diagnostique génétique clinique et moléculaire. Dans la majorité des cas, ces diagnostics différentiels cliniques seront écartés par les examens de génétique moléculaire.

5 Évaluation initiale du syndrome SETD5

Un bilan initial au diagnostic est effectué pour rechercher les manifestations et les complications associées au syndrome afin de guider la prise en charge. Ce bilan peut être variable en fonction de l'âge au diagnostic. Il est réalisé par le pédiatre, le médecin généraliste ou le généticien clinicien. Il comprend un examen morphologique du visage et des membres à la recherche des particularités morphologiques évocatrices du syndrome SETD5, ainsi qu'un dépistage des principales complications.

5.1 Système nerveux : troubles du neurodéveloppement, psychiatriques et neurologiques

- Un ou plusieurs **troubles du neurodéveloppement** sont observés dans la majorité des situations. En fonction des signes d'alerte, des évaluations, des bilans et des prises en charge spécifiques seront à proposer pour dépister l'ensemble des troubles du neurodéveloppement. **Les troubles du neurodéveloppement** regroupent le trouble du spectre de l'autisme, les troubles de la communication, les troubles moteurs, le trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité, les troubles spécifiques des apprentissages, les troubles du développement intellectuel et les autres troubles du neurodéveloppement spécifiés ou non. Ces troubles sont souvent comorbides entre eux en présence ou non du syndrome SETD5. Ils peuvent aussi s'exprimer à des degrés d'intensité diverse d'un individu à l'autre. **Un trouble spécifique des apprentissages** (lecture, expression écrite, déficit du calcul) est constaté dans deux tiers des cas. Un **trouble du développement intellectuel** peut être observé avec des degrés variables, de léger à sévère. Des **troubles de la communication** : trouble du langage (dysphasie), trouble des sons de la parole, trouble de la fluidité verbale (bégaiement) et trouble de la communication sociale (pragmatique) sont aussi décrits. Un **trouble du spectre autistique** a été identifié chez près de la moitié des patients, tandis que le **trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité** est retrouvé dans environ 15% des cas. Les troubles moteurs observés dans le syndrome SETD5 incluent le trouble développemental de **la coordination** (dyspraxie) et les mouvements anormaux (stéréotypies, chorées) rapportés chez environ 20% des patients. Ils peuvent contribuer à un retard de la marche, une instabilité de la démarche ou encore une marche sur la pointe des pieds, symptômes observés dans 1 à 2 tiers des cas selon les études. Le **trouble de l'oralité** : telles que des troubles de la succion ou une dysphagie ou un trouble de l'intégration sensorielle orale.

- Les **troubles psychiatriques** observés dans le syndrome SETD5 comprennent le plus souvent des manifestations isolées, comme les comportements oppositionnels et l'hétéro-agressivité (20%), des symptômes anxieux et d'auto-agressivité (10%) ou encore des symptômes psychotiques. D'authentiques troubles oppositionnels avec provocation, obsessionnels-compulsifs et dysthymiques (ou trouble dépressif persistant) ont également été décrits. Des **troubles du sommeil** ont été rapportés dans 20% des cas.

- Les **troubles neurologiques** observés comprennent les **troubles précoces du développement moteur** incluant un retard psychomoteur avant l'âge de 6 ans et une **hypotonie**

musculaire néonatale retrouvée dans 40% des cas. L'hypotonie est généralement modérée et elle a tendance à s'améliorer avec l'âge. Une **épilepsie** peut s'associer au syndrome SETD5 dans 24% à 40% des cas. Les crises débutent fréquemment au cours de la première décennie de vie voir au cours des premiers mois. Les crises peuvent être focales, avec un début moteur et non moteur, survenant notamment pendant le sommeil. Les crises peuvent être fébriles, simples ou complexes. Il n'y a pas de profil électrophysiologique spécifique du syndrome SETD5. L'EEG réalisé entre les crises peut révéler des complexes spike-and-wave diffus sous-continu, et d'autres anomalies épileptiques focales ou multifocales. Des manifestations paroxystiques non épileptiques sans modifications sur l'EEG et des anomalies EEG sans crise clinique ont également été rapportées.

5.2 Particularités morphologiques

L'examen morphologique révèle un ensemble de particularités morphologiques caractéristiques du syndrome SETD5 chez la quasi-totalité des patients.

- Au niveau de la **tête et du cou**, on note des caractéristiques spécifiques chez environ 60-70% des patients. Le visage est décrit triangulaire associé à une arête nasale déprimée, une base du nez élargie avec une forme tubulaire. Les fentes palpébrales peuvent être orientées en bas et en dehors avec un front haut, un synophris et diverses anomalies des sourcils (épais, larges, clairsemés, arqués, horizontaux ou synophris) avec parfois un ptosis. La bouche est décrite avec une lèvre supérieure fine, aux coins tombants et un philtrum lisse, proéminent. Un micrognathie, se traduisant par un sous-développement de la mâchoire inférieure est fréquemment observée, ainsi qu'une brachycéphalie. Une macrodontie des incisives et la présence d'un palais haut, souvent de forme ogivale, viennent parfaire le tableau oro-facial. D'autres particularités oro-faciales peuvent être présentes, telles qu'une absence de contact entre les dents postérieures, altérant l'efficacité de la mastication, ainsi qu'une réduction des sensations de propreté au niveau de la bouche et du nez. Une agénésie partielle (absence de certaines dents) peut également être observée. Ces signes peuvent être liés à une hypotonie linguale, fréquemment rencontrée dans ce syndrome, affectant la motricité bucco-linguo-faciale.

- **Au niveau des oreilles**, les particularités morphologiques sont présentes dans 50% des cas. On observe fréquemment des oreilles « en coupe » (pavillon replié vers l'avant) ou des oreilles petites ou larges avec de grands pavillons, souvent implantées de façon basse.

- L'examen **musculo-squelettique** met en évidence des malformations chez environ 40% des patients. On retrouve des pieds plats et un hallux valgus, associés à des anomalies des membres telles qu'une polydactylie, brachydactylie et clinodactylie. Une hyperlaxité articulaire est souvent présente, de même qu'un pectus excavatum et des scapulas ailées. Une différence de longueur entre les jambes, ainsi que des anomalies de la colonne vertébrale (cyphose, lordose, scoliose) peuvent compléter ce profil clinique.

5.3 Autres complications

L'examen clinique met en évidence un ensemble de malformations touchant plusieurs systèmes, les plus fréquentes étant les cardiopathies congénitales (20 à 40% des cas), le retard de croissance (10 %) et la cryptorchidie.

- Sur le plan **cardio-vasculaire**, peuvent être retrouvées des anomalies valvulaires et une communication interventriculaire dans 20 à 40% des cas. Une prédisposition à la maladie de Moya Moya est également rapportée, augmentant le risque d'accidents vasculaires cérébraux.

- Au niveau **sensoriel**, des malformations visuelles peuvent être présentes (strabisme, malformation oculaire, trouble de réfraction comme l'hypermétropie) ainsi qu'une hypoacousie, une anosmie, une agueusie.

- Les atteintes **gastro-intestinales et stomatologiques** incluent un reflux gastro-œsophagien ainsi que des malformations intestinales et de la paroi abdominale pouvant nécessiter une prise en charge spécialisée. Des **difficultés alimentaires précoces** sont souvent observées, associées à des troubles de l'oralité, des troubles de la succion/déglutition, ou des anomalies bucco-dentaires. Un retard staturo-pondéral est présent dans 10% des cas

- Sur le plan **uro-génital**, on observe des anomalies du développement masculin telles qu'une cryptorchidie (absence de descente testiculaire) et un hypospade (implantation anormale du méat urétral).

- Enfin, des **anomalies cérébrales non spécifiques** sont identifiées à l'IRM chez la moitié des patients, notamment une hypoplasie du pont, une augmentation de la taille et une asymétrie des ventricules cérébraux, la présence de kystes arachnoïdiens ainsi qu'une ectasie de la moelle.

5.4 Tableau synthétique de l'évaluation initiale

Organe / Système	But de l'évaluation et points d'appel pour un bilan spécialisé	Bilan spécialisé
Neuro-développement	Recherche d'un retard psychomoteur/ trouble neurodéveloppemental (évaluation des acquisitions psychomotrices, des interactions sociales, de la cognition, du langage et de la communication, des apprentissages scolaires, du comportement adaptatif)	• Bilans : psychomoteur, orthophonique, ergothérapique, neuropsychologique, ergothérapique • Consultation avec un pédopsychiatre, ou un psychiatre à l'âge adulte • Consultation avec un neuropédiatre, ou un neurologue à l'âge adulte • IRM en cas de marche après 24 mois
Psychiatrique	Recherche de troubles du comportement, des émotions, d'anxiété, d'anomalie du sommeil	• Consultation avec un pédopsychiatre, ou un psychiatre à l'âge adulte • Consultation avec un psychologue clinicien si nécessaire
Neurologique	Recherche d'une anomalie du développement précoce de la motricité, d'une hypotonie, d'une anomalie du périmètre crânien, de mouvements anormaux, de crises d'épilepsie	• Consultation avec un neuropédiatre, ou un neurologue à l'âge adulte • Consultation avec un médecin rééducateur si hypotonie • IRM cérébrale si point d'appel clinique identifié, EEG en plus si épilepsie
Musculo-squelettique	Recherche d'anomalies musculo-squelettiques, de déformations ou limitations articulaires, d'une courbure anormale de la colonne vertébrale, de signes fonctionnels (douleurs, crampes)	• Consultation avec un médecin rééducateur • Consultation avec un chirurgien orthopédiste • Radiographie du rachis
Cardiovasculaire	Recherche d'une malformation cardiaque (anomalie valvulaire, communication interventriculaire)	• Consultation avec un cardiologue • ECG, échographie cardiaque si anomalie
Ophtalmologique	Recherche d'un strabisme, d'un trouble visuel, d'une malformation oculaire	• Consultation avec un ophtalmologue

ORL, stomatologie	Recherche d'une hypoacousie, de difficultés alimentaires (déglutition, oralité), d'anomalie de l'état bucco-dentaire, anosmie, agueusie	• Consultation avec un ORL, un stomatologue, un chirurgien-dentiste, éventuellement un nutritionniste • Bilan audiolinguistique (audiogramme) • Bilan orthophonique
Gastro-intestinal, endocrinien	Recherche d'un retard / ralentissement de la croissance (mesure de la taille, du poids, tracer les courbes de croissance), d'anomalie de l'état nutritionnel Recherche d'une malformation gastro-intestinale, d'un reflux gastro-oesophagien	• Consultation avec un hépato gastroentérologue ou un chirurgien viscéral, éventuellement un endocrinologue • Echographie abdominale
Génito-urinaire	Recherche d'une malformation uro-génitale (hypospade, cryptorchidie)	• Consultation avec un chirurgien urologique • Echographie testiculaire

5.5 Annonce du diagnostic et information du patient

L'annonce du diagnostic doit faire l'objet d'une consultation dédiée. Dans le cas où le prescripteur est d'une autre spécialité, il est fortement recommandé que l'annonce du diagnostic soit réalisée en binôme, par le prescripteur de l'analyse génétique et par un médecin généticien. Dans le cas contraire, il est recommandé de programmer rapidement une consultation de génétique. La présence d'un psychologue est fortement recommandée.

L'annonce du diagnostic en prénatal comprend :

- L'explication des principales caractéristiques de la maladie,
- Les possibilités de prise en charge et de suivi,
- La possibilité de prendre un avis complémentaire de(s) médecin(s) spécialiste(s) qui serait(aient) amené(s) à prendre en charge le patient en postnatal,
- Le mode de transmission et le conseil génétique,
- L'information sur l'éventuelle interruption médicale de grossesse après discussion avec la commission du Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal – CPDPN,
- L'information sur l'existence d'associations de patients est donnée à la famille en fonction de la situation et de leur demande

L'annonce du diagnostic en postnatal comprend :

- L'explication des principales caractéristiques de la maladie,
- Le mode de transmission et le conseil génétique,
- La planification de la prise en charge et de suivi,
- Le dépistage des complications éventuelles,
- Le point sur le plan social : protocole de soins pour la PEC et démarches auprès de la MDPH,
- L'information sur l'existence d'associations de patients est donnée à la famille en fonction de la situation et de leur demande, la remise de la carte d'urgence

L'organisation d'une consultation quelques semaines après le diagnostic peut s'avérer importante pour reprendre avec la famille les informations de la première consultation souvent difficiles à assimiler compte tenu du possible choc émotionnel associé à l'annonce, ainsi que pour lui présenter l'équipe pluridisciplinaire de suivi, dont l'assistante sociale. Chaque étape du développement ou chaque phase difficile nécessite un accompagnement. Il s'agit d'un processus continu. L'accompagnement des parents et des soignants de proximité par l'équipe pluridisciplinaire est indispensable.

Un soutien psychologique pourra être proposé aux parents et à la fratrie. De plus, les associations de patients peuvent jouer un rôle important dans cet accompagnement (Annexe 4). Un courrier est adressé aux correspondants qui prennent en charge l'enfant pour rapporter les différents points discutés avec les parents.

5.6 Conseil génétique

Lors de la consultation, le généticien doit expliquer dès la suspicion diagnostique le mode de transmission autosomique dominant. Ces données seront reprises lors de la consultation de résultats. Dans la grande majorité des cas, il s'agit d'une anomalie génétique survenue *de novo*, c'est-à-dire que l'anomalie génétique n'est pas retrouvée sur l'ADN extrait des prélèvements sanguins de la mère ni du père.

Le risque de récurrence pour un couple ayant eu un enfant atteint est faible sauf en cas de mosaïcisme germlinal ou somatique parental, ou de remaniement chromosomique équilibré chez l'un des parents qui pourrait favoriser la récurrence d'un réarrangement du gène *SETD5* ou de la région chromosomique 3p25. Le risque lié à une mosaïque germinale est estimé à 1% ; pour les autres situations, le risque est à estimer en fonction du taux de mosaïcisme et du risque de déséquilibre du remaniement chromosomique parental.

Un diagnostic prénatal peut être proposé par la méthode adaptée lorsque l'anomalie génétique chez le cas index a été identifiée. Si le couple demande une interruption de grossesse pour motif fœtal, celle-ci doit faire l'objet d'une discussion au sein d'un CPDPN. Pour le cas index, le risque théorique de transmission est de 50%. Le ratio homme/femme est équivalent. Pour la fratrie ou les apparentés plus éloignés, le risque de donner naissance à un enfant atteint est le même que celui de la population générale.

6 Prise en charge thérapeutique

6.1 Objectifs

- Dépister et prendre en charge les complications médicales
- Assurer et coordonner une prise en charge précoce et spécialisée multidisciplinaire sur le plan médical, paramédical et rééducatif
- Assurer un accompagnement global du patient et de sa famille
- Surveiller l'apparition de complications
- Inciter à la prévention et la prise en charge des comorbidités ;
- Informer les patients sur l'évolution des connaissances
- Informer le médecin traitant
- Aider le passage de l'enfance à l'âge adulte : à la fin de l'adolescence, une transition avec les services d'adultes doit être mise en place afin d'éviter l'interruption du suivi.

6.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

La prise en charge globale du syndrome SETD5 repose sur une coopération pluridisciplinaire, pendant l'enfance et à l'âge adulte, dont le garant est le médecin coordinateur.

- **Un médecin coordonnateur** du parcours de soins du patient (enfant ou adulte) ayant une bonne connaissance du syndrome et des dispositifs d'accompagnement doit être clairement identifié en accord avec le patient et sa famille. Il peut s'agir d'un médecin généraliste, du pédiatre, du neuropédiatre, d'un pédopsychiatre ou du médecin généticien.

Il s'assure que l'ensemble des professionnels travaillent conjointement pour un accompagnement global du patient. Ce médecin peut être assisté dans ses fonctions par un référent de parcours de soins (non médecin) clairement identifié.

- **Un référent de parcours de soins et de parcours de vie** doit être clairement identifié dès le diagnostic. Cependant c'est encore rarement le cas. Le profil professionnel de ce référent de parcours varie selon les besoins de soutien principaux de la personne avec le syndrome SETD5, et prend en compte les professionnels formés impliqués dans l'accompagnement de la personne. Il peut s'agir d'un infirmier, d'un travailleur social, sans exclusivité. Ce professionnel doit avoir une connaissance spécifique du syndrome SETD5 et du fonctionnement d'une personne présentant des particularités neurodéveloppementales (dans ses dimensions somatiques, cognitives, psychopathologiques et comportementales).
- **Les médecins impliqués** dans la majorité des cas pour le suivi sont le pédiatre et/ou le médecin généraliste, le pédopsychiatre ou le psychiatre, le neuropédiatre ou le neurologue et l'ORL. Moins fréquemment sont sollicités un cardiologue, gastro-entérologue, endocrinologue, médecin MPR (Médecine Physique et Réadaptation), orthopédiste, urologue, chirurgien viscéral, médecin du sommeil, nutritionniste.
- **Les professionnels paramédicaux et de rééducation** impliqués dans l'évaluation et la prise en charge multidisciplinaire sont nombreux : kinésithérapeute, infirmier/puériculteur(trice), orthophoniste, psychomotricien(ne), ergothérapeute, orthoptiste, éducateur(trice), diététicien(ne), intervenant(e) en activité physique adaptée, psychologue ou psychologue-neuropsychologue, assistant(e) social(e),
- **Les centres de références (CRMR) et de compétence (CCMR)** des filières DéfiScience (Déficience intellectuelle de cause rare, Épilepsies rares, Déficience Intellectuelle et Polyhandicap de causes rares) et AnDDI-Rare (Anomalies du développement et syndromes malformatifs) peuvent être sollicités par le patient, la famille ou tout professionnel impliqué, pour un avis expert sur le syndrome, et, selon les centres, pour une consultation initiale de synthèse et, selon les besoins du patient et les compétences disponibles dans le CRMR, une évaluation pluridisciplinaire. La liste des centres figure en Annexe 2 et 3, et sur les sites <http://www.defiscience.fr> et <https://anddi-rares.org>.

La transition du suivi médical à la fin de l'adolescence doit être anticipée. Si le praticien est pédiatre, il assure le relais et la transmission du dossier médical à un confrère spécialisé en médecine générale, sensibilisé au suivi médical de personnes avec particularités développementales. En cas de pathologie associée nécessitant un suivi spécialisé, il conviendra d'organiser le transfert des soins en service adulte, en particulier auprès d'un neurologue, en cas d'épilepsie persistante, d'un psychiatre en cas de traitement psychotrope en cours pour un trouble psychiatrique persistant, d'un orthopédiste en cas de scoliose évoluée. L'âge optimal de transition n'est pas déterminé.

6.3 Prise en charge thérapeutique générale

6.3.1 Projet pédagogique

Le projet pédagogique et éducatif doit être établi de manière multidisciplinaire en partenariat avec l'enfant et ses parents : corps enseignant, orthophoniste, psychomotricien, ergothérapeute, neuropsychologue, médecins, éducateurs. Il est important de tenir compte des différentes forces et faiblesses cognitives, sensorielles, motrices, émotionnelles, psychoaffectives, comportementales des enfants. Ce projet doit être régulièrement discuté et réévalué en partage d'expertise avec la famille. Le type de scolarité et le dispositif le plus adapté (école ordinaire avec

PPS, AESH, adaptations, ULIS, SESSAD, IME, ITEP, etc...) dépendent de l'âge de l'enfant, de son niveau cognitif, des troubles associés et des ressources éducatives familiales.

Une évaluation pluridisciplinaire s'avère indispensable à des moments clés, notamment lorsqu'il s'agit de déterminer le type de scolarisation le plus approprié, que ce soit pour l'entrée en maternelle, en primaire, à l'adolescence ou lors du passage à l'âge adulte. Cette évaluation requiert une concertation et un partage d'expertise entre les parents et de nombreux professionnels (médecin scolaire, pédiatre, psychiatre, psychologue, orthophoniste, psychomotricien, ergothérapeute). Le bilan neuropsychologique peut être répété en fonction de l'évolution clinique ou si celui-ci est utile pour évaluer une orientation scolaire ou professionnelle. L'enseignant référent organise une Équipe de Suivi de Scolarité (ESS) afin d'élaborer un Projet Personnalisé de Scolarisation (PPS) qui sera soumis à la MDPH. Au moment du passage à l'âge adulte, une nouvelle évaluation s'avère également nécessaire.

6.3.2 Approches rééducatives

Les patients avec SETD5 présentant un retard global des acquisitions pourront être aidés par différents professionnels de la rééducation pour favoriser leurs apprentissages : psychomotricien, orthophoniste, éducateur spécialisé, ergothérapeute, enseignant spécialisé, kinésithérapeute. L'enfant sera en général pris en charge par des centres de soins adaptés à ses difficultés globales dans la petite enfance (CAMSP, SESSAD, etc.), puis au sein de son établissement scolaire spécialisé. L'intégration dans un programme d'intervention précoce avec anticipation des besoins éducationnels doit être mise en place. Les professionnels des centres de référence resteront disponibles comme interlocuteurs privilégiés du personnel de ces centres afin d'optimiser la prise en charge apportée à l'enfant. Le médecin de PMI, le médecin scolaire, l'assistante sociale participent à la résolution des difficultés médico-sociales. Ces derniers interviennent 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'inclusion scolaire, l'orientation professionnelle et l'information sur la législation par rapport au handicap.

L'accompagnement paramédical de rééducation inclut des séances d'orthophonie (pour les troubles de la communication et du langage, avec la possibilité de mise en place d'outils de CAA Communication Améliorée et Alternative), de psychomotricité (pour les troubles sensorimoteurs ou de régulation émotionnelle), d'ergothérapie (visant la coordination motrice, la graphomotricité et l'adaptation de l'environnement), de kinésithérapie motrice (en cas de troubles de la statique ou de retard postural important), et d'orthoptie (pour les troubles de la réfraction). Un travail précoce autour de la sensibilité orale et de la proprioception oro-faciale est recommandé pour soutenir le développement fonctionnel. Chaque aspect de cette prise en charge est assuré par des spécialistes qui coordonnent leurs interventions afin d'offrir une approche globale et personnalisée à chaque enfant. La rééducation peut s'effectuer dans les cabinets des professionnels, à domicile ou dans des centres spécialisés tels que les CAMSP pour les enfants de 0 à 6 ans, les SESSAD pour ceux de 3 à 20 ans et avec troubles d'apprentissage ou trouble léger du développement intellectuel, les CMPP pour les enfants de 3 à 18 ans, ainsi que les CMP, les structures médico-sociales ou les cabinets de ville pour les adultes.

Un accompagnement rééducatif précoce, adapté aux besoins de l'enfant, est indispensable pour favoriser son développement, faciliter son accès à l'autonomie, améliorer sa communication et atténuer d'éventuels problèmes comportementaux. Cet accompagnement doit se poursuivre jusqu'à l'âge adulte. Cette démarche éducative reste essentielle car les moindres capacités intellectuelles et de régulation émotionnelle chez certains patients peuvent nuire à leur estime de soi, à leur sentiment de sécurité et à leur indépendance.

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

6.3.3 Approches psychothérapeutiques

Un soutien psychologique est recommandé dès que le patient ou un membre de sa famille en ressent le besoin, pour apporter son soutien à tous les âges de la vie du patient pour améliorer sa qualité de vie et celle de son entourage. Une intervention psychologique à type de psychoéducation peut être proposée à la personne et à sa famille, de même qu'un programme d'entraînement aux habiletés parentales (PEHP) si cela correspond aux besoins exprimés par ceux-ci. Durant l'accompagnement peuvent être abordés le caractère héréditaire de la maladie, les difficultés à informer ses proches, ou encore les défis liés à l'éducation d'un enfant en situation de handicap.

Une consultation en génétique peut être proposée à la famille pour reprendre les informations sur la maladie et le conseil génétique pour la personne elle-même ou ses frères et sœurs.

6.3.4 Éducation thérapeutique

L'éducation thérapeutique constitue une dimension de l'activité de soin. Elle doit veiller à la bonne compréhension et à l'implication du patient et de ses proches. L'éducation thérapeutique vise à « aider les patients et leur entourage à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique ». Elle peut être envisagée au moyen de médiations individuelles, familiales, ou collectives, notamment sous la forme d'ETP. Idéalement, il est souhaitable que ces différents aspects soient abordés de manière coordonnée. Il n'existe pas de programme d'ETP spécifique pour le syndrome SETD5 mais il existe des programmes généraux, comme le programme national « en route vers l'autonomie », pouvant être proposé à tous les patients porteurs d'une maladie chronique. L'éducation thérapeutique peut également porter sur certains symptômes de la maladie. Par exemple, en cas d'épilepsie, l'éducation à la mise en sécurité du patient et à l'administration de traitement d'urgence en cas de crise prolongée ou répétée peut être proposée.

6.3.5 Prise en charge médico-sociale

Une prise en charge à 100% doit être demandée au moment du diagnostic si elle n'avait pas été faite au préalable. Chez l'enfant, une première étape est de faire la demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection longue durée (ALD). Un dossier auprès de la MDPH doit également être établi pour définir le taux d'incapacité de la personne, pour statuer sur la structure d'accompagnement et de soins ou accueil de la personne, sa prise en charge, les aides accordées et les allocations attribuées. Il permettra la reconnaissance du handicap, son taux, la mise en place de compensations financières et l'orientation scolaire ou professionnelle.

Durant l'enfance, différentes allocations peuvent être demandées :

- **Allocation pour Éducation d'un Enfant Handicapé (AEEH).** L'allocation de base peut être augmentée de compléments (pour réduction du temps de travail des parents, pour le recours à une tierce-personne rémunérée pendant le temps de travail des parents, pour besoin d'aide humaine etc.)

- **Prestation de Compensation du Handicap (PCH).** Les droits sont ouverts si l'enfant ne peut réaliser une activité importante du quotidien parmi un référentiel d'activités (19 items) ou s'il a de grandes difficultés à réaliser au moins 2 activités importantes de ce référentiel. La PCH n'est pas cumulable avec un complément d'AEEH. Chez l'enfant, seule la PCH aménagement du logement, du véhicule et surcoût transport est cumulable avec l'AEEH de base.

Chez l'adulte à partir de 20 ans, le dossier MDPH doit aussi être établi pour statuer sur des structures d'accueil et de prise en charge en fonction des capacités de la personne (ESAT, foyer de vie, FAM, MAS, SAMSAH, SAVS, etc.). Il permet aussi d'avoir accès à différentes allocations :

- **Allocation pour Adulte Handicapé (AAH).** Le taux d'incapacité sera fixé par la MDPH en se basant sur le dossier médical. Lors d'un accueil à temps complet en maison d'accueil spécialisée, seule une partie de l'AAH est versée. En cas d'hébergement en foyer de vie, médicalisé ou non, l'AAH est versée à la personne qui doit en reverser une part à l'établissement.
- **Prestation de Compensation du Handicap (PCH) pour l'adulte.** Comme pour l'enfant, il peut être demandé une allocation supplémentaire en cas de frais importants (aides humaines, aides techniques, adaptation du logement et du véhicule et surcoût transport, aides animalières, aides spécifiques exceptionnelles).

A partir de 18 ans, la mise en place d'une mesure de protection juridique (habilitation familiale, curatelle simple ou renforcée, ou tutelle) est recommandée.

6.3.6 Traitements pharmacologiques

Il n'y a pas de traitement curatif ou de traitement médicamenteux spécifique au syndrome SETD5 à l'heure actuelle. Toute nouvelle prescription ou posologie fait l'objet d'une vigilance quant aux interactions médicamenteuses et aux modifications comportementales pouvant être associées, en particulier chez les patients dyscommunicants. La prise en charge est symptomatique et les thérapeutiques éventuellement nécessaires sont utilisées dans le cadre de l'indication et les conditions d'utilisation déjà prévues dans l'AMM. Ces traitements sont les mêmes que ceux proposés en population générale. Plusieurs spécialités pharmaceutiques mentionnées dans ce PNDS pour la prise en charge thérapeutique de l'enfant sont utilisées dans une indication ou des conditions d'utilisation non prévues dans l'AMM.

D'une manière générale dans les syndromes génétiques et les troubles du neurodéveloppement, les patients présentent une sensibilité majorée aux effets indésirables des traitements médicamenteux psychotropes. Il est ainsi nécessaire d'utiliser des posologies faibles, majorées progressivement et de surveiller étroitement l'émergence des effets indésirables les plus fréquemment associés à chaque type de médicament prescrit. Enfin, le prescripteur doit réévaluer régulièrement le rapport bénéfice/risque de la prescription de psychotropes afin de toujours prescrire la posologie minimale efficace. Toute prescription d'un médicament psychotrope ou modification ne doit se faire qu'après explications, concertation et accord avec la personne elle-même, sa famille ou/et son représentant légal et les professionnels de l'accompagnement.

6.3.7 Traitements chirurgicaux

Les protocoles chirurgicaux des malformations observées dans le syndrome SETD5 et le traitement des complications de la maladie ne diffèrent habituellement pas de ceux des enfants de la population générale. En fonction de l'état général du patient, les interventions chirurgicales

envisagées devront faire l'objet d'une discussion éthique pour évaluer le(s) bénéfice(s) attendu(s) de l'intervention en fonction du (des) risque(s) encouru(s) par le patient. Une préparation très attentive de la période post-opératoire devra être anticipée si le patient présente une atteinte multiviscérale ou un polyhandicap.

6.3.8 Hospitalisation

L'hospitalisation en urgence d'un patient SETD5 doit être évitée au maximum par un suivi médical régulier et le dépistage des pathologies courantes par le médecin traitant. Cependant, en cas de situation d'urgence, plusieurs points importants doivent être rappelés pour faciliter l'intervention et la prise de décision des médecins (médecin traitant, SOS médecin, régulateur SAMU, urgentiste, etc...) :

1. Solliciter en priorité l'avis du médecin traitant ou du spécialiste qui connaît le patient, ou appeler le 15, en cas de problème médical urgent.
2. Renseigner et porter sur soi la carte d'urgence SETD5, rédigée par la filière DéfiScience ou AnDDI-RARE (Annexe 5), sur laquelle sont précisés les coordonnées des médecins référents, les principales pathologies et les modes de communication habituels.
3. En cas de pathologies chroniques et/ou de vie en institution, renseigner ou mettre à jour un dossier médical de liaison, pour permettre aux équipes d'urgence de prendre les décisions les plus adaptées.
4. Permettre la présence d'un aidant, y compris pour un patient adulte, à l'instar des pratiques dérogatoires appliquées en pédiatrie. En effet, selon l'article L. 114-1-1 du Code de l'action sociale et des familles, la reconnaissance de la place de l'aidant ou de la personne de confiance, est une des composantes du droit à la compensation des conséquences du handicap. Le rôle de l'aidant et ses modalités d'intervention sont précisés dans la recommandation HAS 2017 sur l'accès des personnes handicapées aux établissements de santé (HAS, 2017).
5. Evaluer la douleur par une grille comportementale validée et bien adaptée pour les personnes avec SETD5 (GED-DI). L'utilisation de cette grille nécessite une sensibilisation des professionnels en amont et une cotation de la grille avant toute situation aiguë, pour avoir un état de base, réévalué chaque année. La grille peut être téléchargée (http://www.cra-rhone-alpes.org/IMG/pdf_grille-ged-dimodifiee-tsa.pdf), ainsi que le guide utilisateur (http://www.cra-rhone-alpes.org/IMG/pdf_guide-utilisation-grille-ged-di-modifiee-tsa.pdf).

6.3.9 Recours aux associations de patients

Les associations de personnes malades sont des partenaires incontournables des centres de référence ou de compétence. Elles jouent un rôle essentiel dans l'accompagnement des familles par les informations, les aides et le soutien qu'elles apportent.

Elles sont aussi une source d'informations non négligeable et permettent aux patients et à leur entourage de se sentir moins seuls en leur offrant la possibilité d'échanger avec d'autres personnes se trouvant dans la même situation et de prodiguer des conseils pratiques pour aider les personnes dans leur vie quotidienne

Elles concourent à renforcer et aider l'accompagnement du patient en collaboration avec les centres de référence et de compétence, avec le soutien de la filière DéfiScience et de la filière AnDDI-Rare. Elles participent aux projets de recherche et peuvent, le cas échéant, financer des

projets d'intérêt majeur pour les patients. Les coordonnées des associations sont données systématiquement aux familles mais la décision de rentrer en relation avec une association reste le choix de la famille ou du patient.

L'association française SETD5 est active sur le site <https://associationsetd.wordpress.com/>

6.4 Prise en charge thérapeutique spécifique

6.4.1 Troubles du système nerveux (neurodéveloppement, neurologique, psychiatrique)

L'approche de ces troubles doit être globale et pluridisciplinaire : médicale, rééducative, éducative et sociale. Les troubles du neurodéveloppement sont souvent au premier plan des difficultés à moyen et long terme présentées par les patients un syndrome SETD5. Le repérage précoce de ces troubles et leur prise en charge ne sont pas spécifiques au syndrome SETD5 et doivent faire l'objet d'un suivi selon les recommandations de l'HAS disponibles sur le site :

https://www.has-sante.fr/jcms/p_3161334/fr/troubles-du-neurodeveloppement-reperage-et-orientation-des-enfants-a-risque.

PRISE EN CHARGE RÉÉDUCATIVE

- **Troubles moteurs** : dans le cadre d'un trouble du développement moteur, pouvant contribuer à une gêne fonctionnelle et à des douleurs, des mesures de rééducation à type de kinésithérapie, et de psychomotricité doivent être proposées. Une prise en charge en ergothérapie peut être un complément utile à la rééducation par le psychomotricien. En effet, les enfants SETD5 ont parfois un trouble de la motricité fine (dyspraxie) gênant l'habillage, le graphisme ou l'utilisation d'outils. Il peut donc être souhaitable de débiter le passage à l'écrit par l'utilisation de crayons ergonomiques. L'utilisation de l'ordinateur peut également être une aide non négligeable car il permet de pallier l'exigence motrice du geste graphique trop complexe et il permet souvent de capter l'attention, si le logiciel utilisé a un caractère ludique. Cependant, cet outil doit s'accompagner d'une formation auprès d'un professionnel (notamment ergothérapeute) et nécessite une demande à la MDPH, de Matériel Pédagogique Adapté (MPA) en classe.

- **Troubles de la communication, troubles des apprentissages, troubles du spectre autistique** : ces troubles doivent être rééduqués de manière précoce, après avoir recherché une éventuelle hypoacousie. La mise en place d'un environnement clarifié, structuré, adapté avec l'aide de supports visuels (Education Structurée) et de techniques de Communication Améliorée et Alternative CAA (MAKATON, PECS, langue des signes, TLA : tableaux de langage assisté avec support papier comme PDD ou numérique comme Proloquo2Go ou TDSnap...) peut être bénéfique. Elles seront mises en place avec l'aide de l'orthophoniste et sont à utiliser sur le lieu de vie, sur le lieu d'apprentissage/travail et en lien étroit avec les membres de la famille. Améliorer l'accès à la communication permet fréquemment de réduire certains troubles du comportement, qui peuvent traduire la frustration de ne pas être compris. Les systèmes de communication augmentatifs, basés sur l'utilisation de signes, de pictogrammes ou d'écrits, offrent une aide visuelle intéressante pour l'enfant porteur d'un syndrome SETD5.

- **Trouble déficit d'attention avec hyperactivité** : il faut toujours garder à l'esprit de féliciter le patient pour chacune de ses réussites (renforcement positif), tout en adaptant la fréquence et le type de renforçateur en fonction de son âge. Cela accroît fortement la confiance en soi et lui donne envie de continuer à apprendre. Chez l'enfant avec des difficultés de concentration et d'inhibition, il est important de repérer ces variations et d'essayer de maximiser les apprentissages aux

moments les plus propices. Par ailleurs, des séances de travail courtes de 5-10 minutes, avec des objectifs réalisables et présentés préalablement à l'enfant, sont souhaitables. Des outils de type Timer s'avèrent souvent efficaces pour l'aider à mieux se représenter visuellement la durée du travail qui lui est demandé. Il est aussi important de placer l'enfant au premier rang et loin des sources de distractions et si possible à côté d'un enfant calme. Il est parfois nécessaire de permettre à l'enfant d'aller se défouler dehors quelques instants si l'hyperactivité n'est plus contrôlable. Un travail avec un casque audio pour atténuer les sons distrayants, pourra être envisagé lors des temps d'apprentissages et lors des séances de rééducation. Un programme d'entraînement aux habiletés parentales (PEHP) est bien souvent très utile.

- **Épilepsie** : il n'y a pas de recommandation thérapeutique spécifique liée à la présence du syndrome et l'épilepsie devra être prise en charge en fonction de l'âge de la personne et du type clinique de crise. La prise en charge relève la plupart du temps d'un centre de référence ou de compétences épilepsies rares. Un contrôle de l'imagerie cérébrale et de l'EEG est à évaluer en fonction de la clinique.

PRISE EN CHARGE MÉDICAMENTEUSE

- **Psychostimulants** (méthylphénidate, 0.5 à 0.8 mg /kg/j, à adapter à la réponse clinique) pour atténuer les troubles de l'attention, l'impulsivité et l'hyperactivité. Chez l'enfant de moins de six ans ayant une hyperactivité sévère avec mise en danger, le méthylphénidate ou la clonidine peuvent être prescrites dans les conditions d'une prescription hors AMM, ou encore l'atomoxetine, dans les conditions d'une autorisation d'accès compassionnel (AAC).

- **Antidépresseurs** pour traiter l'anxiété et le trouble obsessionnel-compulsif, ou encore certains troubles du comportement agressifs. Concernant le trouble obsessionnel-compulsif, la sertraline a l'AMM chez l'enfant et la sertraline et la paroxétine ont l'AMM chez l'adulte.

- **Régulateurs du cycle veille/sommeil** : la mélatonine peut être prescrite si le patient présente des difficultés d'endormissement ou des réveils nocturnes. En plus de l'application rigoureuse des règles d'hygiène du sommeil, la mélatonine à libération immédiate (0.5 à 5 mg) peut être utile ; en cas de réveil en milieu ou seconde partie de nuit, une forme de mélatonine en micro comprimés à libération prolongée (2 mg, 5 mg ou 10 mg) est disponible. La posologie doit être augmentée progressivement en fonction de la réponse clinique. Le traitement doit être pris 30 minutes à 1h avant le coucher. L'AMM réservée aux enfants de moins de 18 ans avec trouble du spectre autistique (à mentionner sur l'ordonnance).

- **Antipsychotiques atypiques** : indiqués en cas de manifestations anxieuses très fortes avec auto-agressivité ou hétéro-agressivité, en cherchant celui qui sera le mieux toléré en fonction des effets indésirables de chaque molécule, en particulier sur le plan métabolique. Dans le cadre de l'AMM, l'aripiprazole sera prescrit en 1ère intention chez l'enfant (en forme buvable à faible dose partir de 0,5 mg / j), la risperidone à faible dose, 0.2 à 1 mg / j chez l'enfant et l'adulte, l'olanzapine ou la quétiapine chez l'adulte. Ces prescriptions d'antipsychotiques peuvent contribuer à apaiser temporairement une situation de crise mais doivent s'inscrire dans une approche thérapeutique globale et être limitées dans le temps, sauf en cas de pathologie psychiatrique confirmée par un psychiatre et justifiant un antipsychotique au long cours.

- **Anticonvulsivants** : bien qu'il n'y ait pas de médicament spécifique de l'épilepsie dans le SETD5, certains convulsivants peuvent être prescrits avec efficacité tels que l'acide valproïque, l'ethosuximide, le lévétiracétam et la carbamazépine. Des spasmes épileptiques infantiles

observés à l'âge de 8 mois observés chez un jeune patient SETD5 ont été traités par corticostéroïde (ACTH) et vigabatrine

PRISE EN CHARGE PSYCHOLOGIQUE

Une prise en charge psychothérapeutique assurée par un psychologue est utile pour diminuer les manifestations cliniques et leurs répercussions sur le patient et son entourage. Le type de technique et de programme psychothérapeutique n'est pas spécifique au syndrome SETD5, ils sont utilisés en fonction de type de symptôme présenté. Par exemple, des techniques de type ABA (Applied Behavioral Analysis) peuvent être indiquées pour travailler le comportement relationnel dans le cas d'un trouble du spectre autistique. La thérapie comportementale de relaxation peut être utilisée dans l'anxiété.

Même en l'absence de manifestation clinique significative, un suivi par un(e) psychologue permet d'accompagner le patient et sa famille à apprendre à vivre avec la maladie et le handicap dès l'annonce diagnostique. L'objectif étant de travailler sur le vécu de la maladie pour accompagner le patient sur le chemin de son rétablissement et ainsi optimiser sa qualité de vie. Cette proposition de suivi psychologique pourra être étendue aux parents et/ou la fratrie, lors de l'annonce diagnostique comme lors de l'évolution de la maladie.

6.4.3 Prise en charge des autres complications

- **Musculo-squelettiques** : la statique rachidienne doit être examinée à chaque visite médicale. Le traitement ne diffère pas de celui de la population générale en tenant compte de la réduction de mobilité du patient. La correction des déformations articulaires doit être faite par une équipe de médecine de rééducation et d'orthopédistes habituée à la prise en charge des enfants qui présentent un retard de marche.

- **Cardiovasculaires** : si une malformation cardiaque congénitale est présente, la prise en charge (chirurgicale ou médicamenteuse) ne diffère pas des protocoles habituellement appliqués pour la même indication dans la population générale. Le suivi chirurgical et cardiologique se fait à un rythme décidé par les praticiens spécialisés. Si le patient ne présentait pas de malformation cardiaque lors du bilan diagnostique, aucun suivi systématique n'était nécessaire.

- **Ophthalmologiques** : le strabisme et les troubles de réfraction sont à rechercher lors d'examens ophtalmologiques systématiques et leur correction, par une rééducation orthoptique par exemple pour les troubles de la réfraction n'est pas spécifique.

- **ORL, stomatologie** : L'hypoacousie est à rechercher lors de consultations ORL systématiques et leur traitement n'est pas spécifique. Les troubles de l'oralité sont fréquents et peuvent justifier de consulter un nutritionniste. Une anosmie/agueusie sont à rechercher. La prise en charge de ces anomalies n'est pas spécifique.

- **Gastro-intestinales, endocriniennes** : un bilan et un suivi orthophonique doivent être mis en place précocement. L'orthophoniste assure une prise en charge de l'oralité, de la communication et du langage, des fonctions de déglutition, et propose un accompagnement parental autour de ces axes. Un suivi complémentaire par un kinésithérapeute peut s'avérer pertinent. L'impact d'un RGO sévère sur le sommeil et la qualité de la croissance pondérale, nécessite l'application rigoureuse de règles hygiéno-diététiques ainsi qu'un traitement comportant des épaississants dans le lait (GumilkR, GelopectoseR, laits AR), des antiacides type polysilane ou gaviscon, et des

antisécrétoires (inhibiteurs de la pompe à proton, type oméprazole) en cas de persistance des symptômes. Une prise en charge chirurgicale n'est pas habituellement envisagée. Les difficultés alimentaires s'améliorent généralement progressivement dans la petite enfance, la mise en place d'une gastrostomie est rarement envisagée. Les décisions ne sont pas spécifiques au SETD5 et sont prises selon les protocoles standards.

- **Uro-génitales** : le traitement et le suivi chirurgical ou médical des malformations uro-génitales ne diffèrent pas par rapport à ceux appliqués dans la population générale. Une consultation et un suivi en chirurgie viscérale/urologique devront être organisés.

6.4.4 Stratégie de suivi

Examen systématique 2 fois par an entre 0 et 2 ans puis une fois par an jusqu'à 6 ans dans un centre de référence (généticien / neuropédiatre puis généticien / neurologue). Le suivi sera adapté en fonction de l'âge de l'enfant et des complications observées. Il n'existe pas d'indication de bilan systématique annuel, mais des examens seront réalisés en fonction des données de l'examen clinique et de l'interrogatoire. Le suivi peut être espacé à la fin de la puberté et à la fin de la croissance du patient.

Professionnels médicaux	Rôle dans la prise en charge	Rythme de suivi (à titre indicatif)
Pédiatre et/ou médecin généraliste	Suivi général de proximité et de coordination, du calendrier vaccinal, du carnet de santé (dont courbe staturo-pondérale), coordination	1/an
Généticien clinicien	Diagnostic et conseil génétique Suivi général et coordination	1/2 ans
Pédopsychiatre/ Psychiatre	Suivi du neurodéveloppement (et de ses troubles) durant l'enfance, l'adaptation du comportement, de la gestion des émotions, de la régulation de l'humeur et du sommeil	1/an
Neuropédiatre/ Neurologue	Suivi du neurodéveloppement et en particulier de la motricité durant l'enfance, de l'épilepsie	1/6 mois avant l'âge de 6 ans, puis 1/an
Cardiologue	Suivi pré- et post-chirurgical des cardiopathies congénitales	Selon présence ou non d'une cardiopathie
Gastropédiatre, stomatologue, nutritionniste	Prise en charge et suivi des difficultés alimentaires	1/6 mois dans petite enfance selon signes d'appel
Orthopédiste	Suivi et prise en charge orthopédique ou chirurgicale d'un trouble de la statique rachidienne, des troubles de la statique des pieds	Selon signes d'appel à l'examen du médecin traitant
Ophthalmologiste	Dépistage et suivi des troubles de la réfraction, d'éventuelle malformation oculaire, prévention du surhandicap	1/an
ORL	Dépistage et suivi de la déficience auditive, prévention du surhandicap	1/an
Chirurgien-dentiste/ orthodontiste	Dépistage et suivi des soins bucco-dentaires	1/an
Médecin de médecine physique et de rééducation	Prise en charge de l'hypotonie	1/an

Professionnels médicaux	Rôle dans la prise en charge	Rythme de suivi (à titre indicatif)
Chirurgiens spécialistes	En fonction des malformations et symptômes à prendre en charge	Selon besoins
Professionnels non médicaux	Rôle dans la prise en charge	Rythme de suivi (à titre indicatif)
Orthophoniste	Prise en charge des troubles de l'oralité, et de la communication verbale et non verbale, mise en place d'outils de CAA	Suivi hebdomadaire, à réévaluer selon les besoins
Orthoptiste	Prise en charge des troubles ophtalmologiques	Suivi hebdomadaire, à réévaluer selon les besoins
Kinésithérapeute/ psychomotricien/ergothérapeute	Prise en charge paramédicale des troubles moteurs	Suivi hebdomadaire, à réévaluer selon les besoins
Psychologue	Prise en charge psychologique du patient et soutien familial	Selon besoins
Éducateur spécialisé	Guidance dans l'éducation, vers l'autonomie	Selon besoins
Assistante sociale	Conseils et prise en charge des parents dans leurs démarches administratives auprès de la MDPH et des structures de soins	Selon besoins

Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Pr Clément DONDÉ, Centre de compétence PsyRare (Maladies rares à expression psychiatrique) du CHU Grenoble Alpes et le Dr Isabelle MAREY, Centre de Référence Anomalies du développement et syndromes malformatifs Grenoble Alpes.

Ce travail a été piloté par le Dr Marleine Siga, pharmacienne au sein de la filière DéfiScience.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

- Pr Clément Dondé, psychiatrie d'adultes, CH Alpes-Isère, CHU Grenoble Alpes
- Dr Isabelle Marey, génétique clinique, CHU Grenoble Alpes

Groupe de travail multidisciplinaire des rédacteurs

- Pr Stéphanie Bioulac, pédopsychiatrie, CHU Grenoble Alpes
- Pr Franck Dalhem, proche d'une personne concernée, Université Grenoble Alpes
- Dr Marie Kuenneman, santé publique, CHU Grenoble Alpes
- Pr Julien Thevenon, génétique clinique, CHU Grenoble Alpes

Groupe de relecteurs

- Dr Léa Conversy, pédopsychiatrie, Hôpital Fondation Rothschild, Paris
- Dr Nicolas Chatron, génétique, Hospices Civils de Lyon
- Dr Boris Chaumette, psychiatrie d'adultes, GHU Saint-Anne
- Dr Didier Lucquiaud, pédopsychiatrie, Association Réseautisme 37
- Dr Marie-Ange Nguyen, neuropédiatrie, CHU Grenoble Alpes
- Personnes concernées de l'association SETD5

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet de la filière DéfiScience.

Annexe 2. Coordonnées des centres de référence, de compétence de la filière DéfiScience

DéfiScience - Filière nationale de santé maladies rares du neurodéveloppement

Animateur : Pr Vincent Des Portes

DéfiScience Téléphone : 04 27 85 54 58 Courriel : ghe.defiscience@chu-lyon.fr

Source internet : <https://defiscience.fr/>

Centre de Référence Coordonnateur PsyRare (Maladies Rares à expression psychiatrique)

Pr David Cohen, Pédo-Psychiatre, coordonnateur du réseau des Centres de Référence Maladies Rares à Expression Psychiatrique

Service de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent, AP-HP Sorbonne Université, Hôpital Universitaire de la Pitié Salpêtrière - 47-83, boulevard de l'Hôpital 75651 Paris cedex 13

Centres de Référence Constitutifs PsyRare (Maladies Rares à Expression Psychiatrique)

Centre de Référence Constitutif	GHU Sainte Anne, Paris	Dr Boris Chaumette
Centre de Référence Constitutif	CHU Lille	Pr Renaud Jardri
Centre de Référence Constitutif	CHU Nice	Pr Florence Askenazy
Centre de Référence Constitutif	CHU Strasbourg	Pr Carmen Schröder

Centre de Compétence PsyRare (Maladies Rares à Expression Psychiatrique) promoteur du PNDS

Pr Clément Dondé, coordinateur du PNDS "Syndrome neurodéveloppemental lié à SETD5", Centre de Compétence PsyRare Maladies Rares à Expression Psychiatrique (coordinateur Pr Clément Dondé), Service de Psychiatrie de l'adulte, CHU Grenoble Alpes, Université Grenoble Alpes, Avenue des Maquis du Grésivaudan, 38700 La Tronche

<https://www.chu-grenoble.fr/patients-et-accompagnants/offre-de-soin/centre-de-competences-maladies-rares-expression-psychiatrique-ccmr>

Centres de Compétences PsyRare (maladies rares à expression psychiatrique)

Centre de Compétence	CHU Nantes	Pr Olivier Bonnot
Centre de Compétence	CHU Toulouse	Pr Jean-Philippe Raynaud
Centre de Compétence	APHP Necker Paris	Dr Elisabeth Ouss
Centre de Compétence	CHS CH Clermont de l'Oise	Dr Marie-Cécile Bralet
Centre de Compétence	CHU Montpellier	Pr Amaria Baghdali
Centre de Compétence	CHU Rouen	Pr Priscille Gerardin
Centre de Compétence	Fondation Rothschild, Paris	Dr Léa Conversy
Centre de Compétence	CHU Angers	Dr Elise Riquin
Centre de Compétence	CHU Brest	Pr Guillaume Bronsard
Centre de Compétence	CH Henry Labotit, Poitiers	Pr Jean Xavier
Centre de Compétence	CH de la Réunion – Site Sud	Dr Michel Spodenkiewicz

Annexe 3. Coordonnées des centres de référence, de compétence de la filière ANDDI-Rare

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

Centres de références (CRMR)

Région Ile de France :

- CRMR coordonnateur : Pr Yline CAPRI, Département de Génétique, GHU Paris-Nord - Hôpital Robert Debré, 37 bd Sérurier, 75019 PARIS - Tel 01 40 03 53 42
- CRMR constitutif : Pr Jeanne AMIEL, Service de Génétique Médicale, GHU Paris-Centre - Hôpital Necker-Enfants Malades, 149 Rue de Sèvres 75743 PARIS – Tel 01 44 49 51 53
- CRMR constitutif : Dr Denise MOLINA-GOMES, 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 Daphné LEHALLE, 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 : Dr Solveig HEIDEI, Unité de Génétique Médicale, GHU Paris-Sud - Hôpital de Bicêtre, 78 Rue du Général Leclerc 97270 LE KREMLIN-BICETRE - Tel 01 49 59 53 70

Région Sud-Ouest Occitanie Réunion :

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

Inter région Nord-Ouest :

- CRMR coordonnateur : Pr Florence PETIT, Pôle de Biologie Pathologie Génétique, CHRU de Lille - Hôpital Jeanne de Flandre - Clinique de Génétique Guy Fontaine, Rue Pierre Decoux, 59037 Lille Cedex France – Tel 03 20 44 49 11
- CRMR constitutif : Pr Gilles MORIN, Service de Génétique Clinique et Oncogénétique, CHU Amiens-Picardie - Site Sud, Avenue René Laënnec - Salouël - D408 80054 AMIENS – Tel 03 22 08 75 80
- CRMR constitutif : Dr Aline VINCENT-DEVULDER, 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 Marie-Line JACQUEMONT, Service de Génétique Clinique - Pôle Gynécologie obstétrique - Médecine fœtale - Reproduction et génétique, CHRU de Tours - Hôpital Bretonneau, 2 Boulevard Tonnellé 37044 TOURS – Tel 02 47 47 47 99
- CRMR constitutif : Pr Estelle COLIN, 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
- 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 :

- CRMR coordonnateur : Pr Patrick EDERY, Service de Génétique, CHU de LYON - Groupement Hospitalier Est (GHE) - Hôpital Femme Mère Enfant (HFME), 59 boulevard Pinel 69677 BRON - Tel 04 27 85 55 73
- CRMR constitutif : Dr Julien THEVENON, Service de Génétique Clinique, CHU Grenoble site Nord - Hôpital Couple-Enfant, Quai Yermolof - Cs 10217 38043 GRENOBLE – Tel 04 76 76 72 85
- CRMR constitutif : Dr Fanny LAFFARGUE, 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 : Pr Mathieu MILH, Service de neuro-métabolisme pédiatrique, CHU de Marseille - Hôpital de la Timone AP-HM, 264 Rue Saint-Pierre 13385 MARSEILLE – Tel 04 91 38 67 45

Centres de compétences (CCMR) :

Région Ile de France :

- CCMR : Pr Narcisse ELENGA, Centre Hospitalier de Cayenne – Andrée Rosemon, Avenue des flamboyants 97306 CAYENNE – Tel 05 94 39 77 35
- 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 : Dr Gwenaél LE GUYADER, 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
- CHU de la Martinique : Dr Elisabeth SARRAZIN, Unité de neuromyologie. Hôpital P. Zobda-Quitman, Route de Chateauboeuf. CS 90632. 97261 Fort de France - Cedex, Tel : 05 96 75 84 00

- CCMR : Dr Camille CENNI, 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
- CCMR : Dr Benjamin DAURIAT, service de génétique clinique, CHU Limoges - HFM - 4ème étage, 2 Avenue Martin Luther King 87042 LIMOGES Cedex -Tel 05 55 05 86 55

Inter région Nord-Ouest

- CCMR : Dr Irina-Ruxandra CARDAS, Centre Hospitalier d'Alençon, 25 Rue de Fresnay 61000 ALENCON Cedex 14 - Tel 02 33 32 30 64
- CCMR : Dr Varoona BIZAOUI, PSMEA -Pôle de Santé Mentale Enfants et Adolescents, Centre Hospitalier de l'Estran, 7 Chaussée de Villecherel 50170 PONTORSON - Tel 02 33 79 41 49

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
- CCMR : Dr Béatrice LAUDIER, Pôle Biopathologie – Centre Hospitalier régional d'Orléans, Bâtiment point rouge - 14 Avenue de l'hôpital 45100 ORLEANS LA SOURCE- Tel 02 38 22 96 62

Région Est

- CCMR : Dr Natacha SLOBODA, génétique clinique, CHR Metz-Thionville - Hôpital de Femme, Mère, Enfant de Metz, 1 Allée du Château CS45001 57085 METZ CEDEX 3 - Tel 03 87 34 51 35
- CCMR : Dr Emmanuelle GINGLINGER, Laboratoire de génétique, GHR Mulhouse Sud-Alsace - Hôpital Emile Muller, 87 Avenue d'Altkirch 68100 MULHOUSE - Tel 03 89 64 82 44
- CCMR : Dr Charlotte CAILLE-BENIGNI, Unité de génétique clinique, CH Troyes - R1 - Bâtiment R - 1er étage 101 Avenue Anatole France CS 20718 - 10003 TROYES CEDEX - Tel 03 25 49 75 05

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
- CCMR : Dr Khaoula ZAAFRANE, Service de Génétique Médicale, CHU de Nice - Hôpital l'Archet 2, 151 Route Saint-Antoine de Ginestière BP 3079 06202 NICE - Tel 04 92 03 62 43

Annexe 4. Coordonnées des associations de patients et des sites d'information

Associations de patients SETD5 :

(français) Association SETD <https://associationsetd.wordpress.com/> (setd5@live.fr)

(anglais) Groupe américain de soutien pour les familles <https://www.facebook.com/groups/setd5families>

Sites d'information SETD5 :

(français) <https://www.simonsearchlight.org/fr/gene-guide/syndrome-lie-a-setd5/>

(anglais) <https://www.simonsearchlight.org/research/what-we-study/setd5/>

(anglais) rarechromo.org/media/information/Chromosome%20%203/SETD5%20QFN%202023.pdf

Orphanet :

<https://www.orpha.net/fr/disease/detail/404440>

Alliance Maladies Rares :

Fédération d'associations de maladies rares

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

Maladies Rares Info service :

Plateforme d'appel et d'informations des maladies rares

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

Téléphone : 01 56 53 81 36

Annexe 5. Liste des manifestations cliniques du syndrome SETD5

- **Troubles du neurodéveloppement**
 - Troubles moteurs : trouble développemental de la coordination (dyspraxie), mouvements anormaux (stéréotypies, tics)
 - Trouble de la communication : langage (retard, dysphasie), trouble des sons de la parole, trouble de la fluidité verbale (bégaiement), trouble de la communication sociale (pragmatique)
 - Trouble spécifique des apprentissages (lecture -dyslexie, expression écrite -dysorthographe, déficit du calcul- dyscalculie)
 - Trouble du développement intellectuel de sévérité très variable
 - Trouble du spectre autistique
 - Trouble déficit d'attention avec hyperactivité
 - Trouble de l'oralité
- **Troubles psychiatriques et neurologiques**
 - Troubles psychiatriques : trouble oppositionnel avec provocation, trouble obsessionnel-compulsif
 - Symptômes psychiatriques isolés : anxiété, comportement agressif ou auto-agressif, anomalies du sommeil
 - Troubles moteurs précoces : hypotonie musculaire néonatale (dont la langue), retard psychomoteur avant l'âge de 6 ans
 - Epilepsie : spasmes épileptiques, crise motrice focale, crise non motrice
- **Particularités morphologiques**
 - *Tête et cou* : visage triangulaire, malformations du nez (bout et base élargis, arête déprimée), micrognathie (mâchoire inférieure sous-développée), brachycéphalie (crâne aplati), microcéphalie, fissures palpébrales inclinées, front haut, torticolis congénital
 - *Yeux et bouche* : hypertélorisme (espacement excessif entre les yeux) ou hypotélorisme, fissures palpébrales inclinées, anomalies des sourcils (épais, larges, clairsemés, arqués, horizontaux, synophris : sourcils joints), ptosis (affaissement de la paupière), lèvres fines, philtrum (zone entre le nez et la lèvre supérieure) proéminent, malformation des dents (par ex. macrodontie des incisives), palais haut (ogival)
 - *Oreilles* : oreille "en coupe" (pavillon de l'oreille plus petit et replié vers l'avant), oreilles petites ou larges avec grands pavillons, oreilles basses implantée
 - *Musculo-squelettique* : pieds plats, hallux valgus, polydactylie (présence d'un doigt ou d'un orteil supplémentaire), brachydactylie (doigt court), clinodactylie (doigt ou orteil courbé vers l'extérieur), hyperlaxité articulaire, pectus excavatum, scapulas ailées, différence de longueur entre les deux jambes, anomalies de la colonne vertébrale (cyphose, lordose, scoliose)
- **Anomalies congénitales**
 - *Cardio-vasculaires* : anomalies valvulaires, communication interventriculaire (défaut ou un trou dans le septum qui sépare les deux cavités inférieures du cœur, appelées ventricules), prédisposition à la maladie de Moya Moya
 - *Sensorielles* : visuelles (strabisme, malformation oculaire, trouble de réfraction), hypoacousie/surdité, anosmie, agueusie.
 - *Gastro-intestinales, stomatologiques* : difficultés alimentaires précoces (troubles de l'oralité et de la déglutition : succion, dysphagie), retard staturo-pondéral, reflux gastro-oesophagien, malformations intestinales et de la paroi abdominale
 - *Uro-génitales* : cryptorchidie, hypospade
- **Anomalies IRM cérébrales non-spécifiques** : hypoplasie du pont, augmentation de la taille et asymétrie des ventricules, kyste arachnoïdien, ectasie de la moelle.

Annexe 6. Carte d'urgence syndrome SETD5

Dans le cadre du plan national maladies rares, la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS), en partenariat avec les filières de santé maladies rares, a lancé l'édition de « cartes d'urgence ».

La **carte d'urgence** a comme objectif l'amélioration de la coordination des services de santé et l'optimisation de la prise en charge des patients atteints de maladies rares en cas d'urgence. Personnelle et soumise au secret médical, elle contient des informations sur le patient destinées aux professionnels de santé.

La carte renseigne :

- les coordonnées des personnes de l'entourage à prévenir en cas d'urgence,
- les coordonnées du/des médecin(s),
- les coordonnées du centre qui suit le patient,
- les principales recommandations de prise en charge en situation d'urgence,
- les sites et liens d'information utiles.

La **carte d'urgence** a été élaborée par un groupe de travail composé de professionnels de centres de référence et de représentants d'associations de patients.

Le patient doit garder la carte sur lui, ce qui permettra aux personnes le recevant en cas d'accident d'avoir un minimum d'informations pour le prendre en charge dans les meilleures conditions.

En cas de modifications majeures des informations renseignées, pensez à demander une nouvelle carte auprès de votre centre et/ou de l'association correspondante ou à la filière DéfiScience.

**La carte d'urgence doit être remplie avec le médecin
qui assure la prise en charge et le suivi du patient.**

Personnes à prévenir en priorité

Mme/M. : Tél. :

Mme/M. : Tél. :

Médecin traitant : Tél. :

Spécialiste référent : Tél. :

Centre de Référence :

Ville : Tél. :






maladies rares

CARTE D'URGENCE

EMERGENCY CARD



Syndrome SETD5

Maladie rare du neurodéveloppement liée au gène SETD5

Nom :

Prénom :

Date de naissance : / /

Informations 1^{re} urgences : Difficulté à identifier, ressentir et exprimer la douleur ainsi que les émotions. Ataque de comportements inadaptés en cas de stress.

Le syndrome SETD5 est une maladie génétique rare associant troubles du neurodéveloppement, manifestations psychiatriques, complications neurologiques et motrices. Des particularités morphologiques faciales et squelettiques sont fréquentes, ainsi que des atteintes d'organes ou de système (cardiaques, auditives, endocriniennes, gastro-intestinales et génito-urinaires).

Troubles associés

☐ Epilepsie	☐ Reflux gastro-oesophagien	☐ Mouvements anormaux
☐ Cardiopathies	☐ Constipation opiniâtre	☐ Troubles de la régulation émotionnelle et comportementale
☐ Gastrostomie	☐ Difficultés prises alimentaires	☐ Troubles du neurodéveloppement
☐ Hypotonie		
☐ Troubles moteurs		
☐ Trouble de l'équilibre		

Traitement en cours (posologie) et autres informations médicales utiles (exemple ATCD chirurgicaux, dernier bilan sanguin etc.) :

ATTENTION : Difficultés à exprimer, à ressentir et à décrire la douleur. Anxiété.

INFORMATIONS DIVERSES

☐ Allergies / Intolérances alimentaires :

☐ Possibilité de prise du médicament par voie orale : ☐ Oui ☐ Non

☐ Troubles auditifs : ☐ Avec appareillage

☐ Troubles visuels : ☐ Avec appareillage

MOYEN DE COMMUNICATION

Je m'exprime oralement : ☐ Oui ☐ Non

Je comprends : ☐ Oui ☐ Non

J'ai besoin de reformulation : ☐ Oui ☐ Non

Je lis : ☐ Oui ☐ Non

J'écris : ☐ Oui ☐ Non

J'utilise des outils de communication : ☐ Pictos/photos/ Tablette CA ☐ Consigne simple ☐ Non

EN SITUATION D'URGENCE

Traitements recommandés :

Traitements non recommandés :

Mise à jour le / /

Les cartes sont remplies et remises par le médecin qui assure la prise en soin et le suivi dans le centre de référence ou de compétence maladies rares. Si vous êtes médecin d'un centre de référence ou de compétence, n'hésitez pas à en faire la demande. Si vous êtes médecin généraliste, vous pouvez vous rapprocher du centre de référence ou de compétence le plus proche de chez vous sur <https://www.filièresmaladiesrares.fr/#carte-hp>.

Annexe 7. Méthodologie d'élaboration du PNDS et stratégie de Recherche documentaire.

1. Règles d'élaboration du PNDS

La méthode utilisée pour l'élaboration de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est celle des « Recommandations pour la pratique clinique » 1, 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). Elle repose, d'une part, sur l'analyse et la synthèse critiques de la littérature médicale disponible, et, d'autre part, en l'absence de données publiées, sur un consensus d'experts issus d'un groupe multidisciplinaire de professionnels concernés par le syndrome SETD5.

2. Méthodologie de rédaction du PNDS

Après une analyse critique de la littérature internationale (voir « Recherche documentaire »), une première version du PNDS a été rédigée par un Groupe de rédaction multidisciplinaire (génétiiciens, psychiatres, pédopsychiatres, neuropédiatres, médecin de santé publique) sous la coordination du Pr Clément Dondé (Centre de compétences PsyRare, CHU Grenoble Alpes). Le document a ensuite été soumis à relecture et modifications libres à un Groupe de lecture et des représentants associatifs. Les remarques et modifications issues des relectures ont été intégrées, permettant d'aboutir au document final. Le PNDS présenté est donc le fruit d'un travail collégial.

3. Stratégie de recherche documentaire

La première publication concernant le syndrome SETD5 date de 2014, par Martin et Bell. Sources consultées : PubMed, Cochrane, clinical trials

Période de recherche 2014-2025 (plus quelques articles princeps antérieurs à cette période).

Langues retenues : Anglais, Français

Mots clés utilisés : Synonyme(s) SETD5 / Set-domain 5 / Syndrome SETD5 / SETD5-Related Disorders / Diagnosis / Clinics / Therapeutics / Pathophysiology / Genetic counseling / Clinical trial.

La sélection des publications pertinentes pour la rédaction du PNDS a pris en compte l'intérêt clinique pour le praticien, la reproductibilité des données sur plusieurs publications de groupes distincts et la qualité méthodologique. Les articles source cités dans les reviews ont été consultés quand ils étaient disponibles. Les avis d'experts ont été aussi pris en compte dans la rédaction, validés par le groupe de relecture.

4. Dates des réunions de travail

Dans le cadre de l'élaboration du présent Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS), plusieurs réunions ont été organisées entre les experts du groupe de rédaction, les membres d'association de patients, et les relecteurs.

Ces rencontres ont permis d'assurer une démarche collaborative, interdisciplinaire et conforme aux exigences de qualité scientifique et médicale attendues pour un PNDS.

Vous trouverez ci-dessous le calendrier des principales rencontres ayant permis de structurer le contenu du présent document.

Date	Type de réunion	Objectif de la réunion
12/09/2024	Réunion de cadrage	Définition du périmètre, calendrier, constitution du groupe de travail
10/01/2025	Réunion de lancement	Présentation du cadre HAS, répartition des rôles
17/03/2025	Réunion de validation intermédiaire	Lecture croisée et ajustements sur les chapitres rédigés
20/05/2025	Réunion dédiée à la carte d'urgence	Élaboration du contenu et des recommandations pour la carte d'urgence
02/06/2025	Réunion finale de validation du contenu	Relecture collective et validation des sections

Références bibliographiques

- Cheung MY, Roberts C, Scambler P, Stathopoulou A. *Setd5* is required in cardiopharyngeal mesoderm for heart development and its haploinsufficiency is associated with outflow tract defects in mouse. *Genesis*. août 2021;59(7-8):e23421.
- Cho HI, Jo S, Kim MS, Kim HB, Liu X, Xuan Y, et al. SETD5 regulates the OGT-catalyzed O-GlcNAcylation of RNA polymerase II, which is involved in the stemness of colorectal cancer cells. *Sci Rep*. 14 nov 2023;13(1):19885.
- De Falco A, De Dominicis A, Trivisano M, Specchio N, Digilio MC, Piscopo C, et al. Neurological and psychiatric phenotype of a multicenter cohort of patients with SETD5-related neurodevelopmental disorder. *European Journal of Paediatric Neurology*. janv 2025;54:8-17.
- Deliu E, Arecco N, Morandell J, Dotter CP, Contreras X, Girardot C, et al. Haploinsufficiency of the intellectual disability gene SETD5 disturbs developmental gene expression and cognition. *Nat Neurosci*. déc 2018;21(12):1717-27.
- Fang Y, Zhang R, Wang Y, Cao L, Zhang Y, Cai C. A novel mutation in a common pathogenic gene (SETD5) associated with intellectual disability: A case report. *Exp Ther Med [Internet]*. 27 sept 2019 [cité 11 juin 2025]; Disponible sur: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2019.8059>
- Fernandes IR, Cruz ACP, Ferrasa A, Phan D, Herai RH, Muotri AR. Genetic variations on *SETD5* underlying autistic conditions. *Developmental Neurobiology*. mai 2018;78(5):500-18.
- Green C, Willoughby J, DDD Study, Balasubramanian M. De novo *SETD5* loss-of-function variant as a cause for intellectual disability in a 10-year old boy with an aberrant blind ending bronchus. *American J of Med Genetics Pt A*. déc 2017;173(12):3165-71.
- Grozeva D, Carss K, Spasic-Boskovic O, Tejada M, Gecz J, Shaw M, et al. Targeted Next-Generation Sequencing Analysis of 1,000 Individuals with Intellectual Disability. *Human Mutation*. déc 2015;36(12):1197-204.
- Iwagawa T, Kawabata R, Fukushima M, Kuribayashi H, Watanabe S. *Setd5*, but not *Setd2*, is indispensable for retinal cell survival and proliferation. *FEBS Letters*. févr 2023;597(3):427-36.
- Jiang Z, Zhao J, Zou H, Cai K. CircRNA PTPRM Promotes Non-Small Cell Lung Cancer Progression by Modulating the miR-139-5p/SETD5 Axis. *Technol Cancer Res Treat*. janv 2022;21:15330338221090090.
- Kuechler A, Zink AM, Wieland T, Lüdecke HJ, Cremer K, Salviati L, et al. Loss-of-function variants of SETD5 cause intellectual disability and the core phenotype of microdeletion 3p25.3 syndrome. *Eur J Hum Genet*. juin 2015;23(6):753-60.
- Li M, Qiu C, Bian Y, Shi D, Wang B, Ma Q, et al. SETD5 modulates homeostasis of hematopoietic stem cells by mediating RNA Polymerase II pausing in cooperation with HCF-1. *Leukemia*. avr 2022;36(4):1111-22.

- Li M, Hou Y, Zhang Z, Zhang B, Huang T, Sun A, et al. Structure, activity and function of the lysine methyltransferase SETD5. *Front Endocrinol.* 17 févr 2023;14:1089527.
- Matsumura Y, Ito R, Yajima A, Yamaguchi R, Tanaka T, Kawamura T, et al. Spatiotemporal dynamics of SETD5-containing NCoR–HDAC3 complex determines enhancer activation for adipogenesis. *Nat Commun.* 2 déc 2021;12(1):7045.
- Miao SY, Miao SM, Cui RT, Yu AL, Miao ZJ. SETD5-AS1 stimulates neuron death in stroke via promoting PTEN expression. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences.* sept 2018;22(18):6035-41.
- Moore SM, Seidman JS, Ellegood J, Gao R, Savchenko A, Troutman TD, et al. *Setd5* haploinsufficiency alters neuronal network connectivity and leads to autistic-like behaviors in mice. *Transl Psychiatry.* 17 janv 2019;9(1):24.
- Nakagawa T, Hattori S, Hosoi T, Nakayama K. Neurobehavioral characteristics of mice with SETD5 mutations as models of IDD23 and KBG syndromes. *Front Genet.* 4 janv 2023;13:1022339.
- Nakagawa T, Hattori S, Nobuta R, Kimura R, Nakagawa M, Matsumoto M, et al. The Autism-Related Protein SETD5 Controls Neural Cell Proliferation through Epigenetic Regulation of rDNA Expression. *iScience.* avr 2020;23(4):101030.
- Osipovich AB, Gangula R, Vianna PG, Magnuson MA. *Setd5* is essential for mammalian development and the co-transcriptional regulation of histone acetylation. *Development.* 15 déc 2016;143(24):4595-607.
- Powis Z, Farwell Hagman KD, Mroske C, McWalter K, Cohen JS, Colombo R, et al. Expansion and further delineation of the *SETD5* phenotype leading to global developmental delay, variable dysmorphic features, and reduced penetrance. *Clinical Genetics.* avr 2018;93(4):752-61.
- Sessa A, Fagnocchi L, Mastrototaro G, Massimino L, Zaghi M, Indrigo M, et al. SETD5 Regulates Chromatin Methylation State and Preserves Global Transcriptional Fidelity during Brain Development and Neuronal Wiring. *Neuron.* oct 2019;104(2):271-289.e13.
- Szczaluba K, Brzezinska M, Kot J, Rydzanicz M, Walczak A, Stawiński P, et al. *SETD5* loss-of-function mutation as a likely cause of a familial syndromic intellectual disability with variable phenotypic expression. *American J of Med Genetics Pt A.* sept 2016;170(9):2322-7.
- Villain G, Poissonnier L, Noueihed B, Bonfils G, Rivera JC, Chemtob S, et al. miR-126-5p promotes retinal endothelial cell survival through *SetD5* regulation in neurons. *Development.* 1 janv 2018;145(1):dev156232.
- Zaghi M, Longo F, Massimino L, Rubio A, Bido S, Mazzara PG, et al. SETD5 haploinsufficiency affects mitochondrial compartment in neural cells. *Molecular Autism.* 1 juin 2023;14(1):20.