

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Syndrome MYT1L

Texte du PNDS

**CHU de Rouen
Centre de Référence constitutif « Anomalies du
développement et syndromes malformatifs »
CLAD de l'Inter-région Nord-Ouest**

Filière AnDDI-Rares

Janvier 2026

Liste des abréviations

AAH Allocation aux Adultes Handicapés
ADI-R – Autism Diagnostic Interview – Revised
ADOS – Autism Diagnostic Observation Schedule
AEEH – Allocation d'Éducation de l'Enfant Handicapé
AESH – Accompagnant des Élèves en Situation de Handicap
ALD – Affection de Longue Durée
AMR – Alliance Maladies Rares
AnDDI-Rares – Filière de santé « Anomalies du Développement et Déficience Intellectuelle rares »
APA – Activités Physiques Adaptées
CA – Comportement Alimentaire
CAA – communication alternative et améliorée
CAMSP – Centre d'Action Médico-Sociale Précoce
CARS 2 – Childhood Autism Rating Scale, 2e version
CDAPH – Commission des Droits et de l'Autonomie des Personnes Handicapées
CEBQ – Child Eating Behaviour Questionnaire
CGH-array – Comparative Genomic Hybridization
CHU – Centre Hospitalier Universitaire
CMI – Carte Mobilité Inclusion
CMP – Centre Médico-Psychologique
CMPP – Centre Médico-Psycho-Pédagogique
CPDPN – Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal
CRA – Centre de Ressources Autisme
CSO – Centre Spécialisé de l'Obésité
DAR – Dispositif d'Auto-Régulation
DAME – Dispositif d'Accompagnement Médico-Éducatif
DIME – Dispositif Intégré Médico-Éducatif
DITEP – Dispositif Institut Thérapeutique Éducatif et Pédagogique
DGCS – Direction Générale de la Cohésion Sociale
DPI – Diagnostic Préimplantatoire
DPN – Diagnostic Prénatal
DPNI – Diagnostic Prénatal Non Invasif
DSM-5 – Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition
EEG – Électroencéphalogramme
EGPA – Enseignements Généraux et Professionnels Adaptés
EREA – Établissement Régional d'Enseignement Adapté
ERHR – Équipe Relais Handicap Rare
ERSEH – Enseignant(e) référent(e) de la scolarisation des élèves en situation de handicap
ESAT – Établissement et service d'accompagnement par le travail
ESMS – Établissements Sociaux et Médico-Sociaux
ETADA – Équipe Territoriale d'Appui au Diagnostic de l'Autisme
ETP – Éducation Thérapeutique du Patient
FALC – Facile À Lire et à Comprendre
FAM – Foyer d'accueil médicalisé
FCQ-R – Food Craving Questionnaire – Reduced
HAS – Haute Autorité de Santé
HQ – Dykens Hyperphagia Questionnaire
IEM – Institut d'Éducation Motrice
IME – Institut Médico-Éducatif
IMPRO – Institut Médico-Professionnel
IRM – Imagerie par Résonance Magnétique
ITEP – Institut Thérapeutique, Éducatif et Pédagogique
LEA – Lycées d'enseignement adapté

MAS – Maison d'accueil spécialisée
MDPH – Maison Départementale des Personnes Handicapées
MPA – Matériel Pédagogique Adapté
NFS – Numération Formule Sanguine
NGS – Next Generation Sequencing (Séquençage à haut débit)
ORL – Oto-Rhino-Laryngologiste
PAP – Plan d'Accompagnement Personnalisé
PAS – Pôles d'Appui à la Scolarité
PCO – Plateforme de Coordination et d'Orientation
PCH – Prestation de Compensation du Handicap
PPS – Projet Personnalisé de Scolarisation
PPRE – Programme Personnalisé de Réussite Éducative
PNDS – Protocole National de Diagnostic et de Soins
PWS – Prader-Willi Syndrome (Syndrome de Prader-Willi)
QoL – Quality of Life (Qualité de Vie)
RGO – Reflux Gastro-Œsophagien
RQTH – Reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé
SAOS – Syndrome d'Apnées Obstructives du Sommeil
SASP – Service d'accompagnement et de soutien à la parentalité
SAPPH – Service d'accompagnement à la parentalité des personnes en situation de handicap
SAVS – Service d'accompagnement à la vie sociale
SEGPA – Section d'Enseignement Général et Professionnel Adapté
SESSAD – Service d'Éducation Spéciale et de Soins À Domicile
SNP-array – Single Nucleotide Polymorphism array
TAP – Test d'Évaluation de l'Attention
TCA – Trouble du Comportement Alimentaire
TDA/H – Trouble du Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité
TISF – Techniciennes de l'intervention sociale et familiale
TND – Trouble du Neurodéveloppement
TOC – Troubles Obsessionnels Compulsifs
TSA – Trouble du Spectre de l'Autisme
UEMA – Unité d'Enseignement en Maternelle Autisme
UEEA – Unités d'Enseignement Élémentaire Autisme
UEE – Unité d'Enseignement Externalisée
VAS – Visual Analogue Scale (Échelle Visuelle Analogique)
VSI / VUS – Variant of Uncertain Significance (Variation de Signification Incertaine)
WES – Whole Exome Sequencing (Séquençage de l'exome)
WGS – Whole Genome Sequencing (Séquençage du génome)
WISC / WPPSI – Wechsler Intelligence Scale for Children / Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence

Table des matières

Liste des abréviations	2
1. Introduction	6
2. Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins	7
3. Diagnostic et évaluation initiale	7
3.1 Professionnels impliqués dans le diagnostic et le suivi et modalités de coordination	7
3.2 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic	8
3.2.1 Période prénatale	8
3.2.2 Période néonatale, enfance et âge adulte.....	9
3.3 Présentation clinique du syndrome MYT1L	10
3.3.1 Troubles du neurodéveloppement	10
3.3.2 Scolarité.....	12
3.3.3 Autonomie à l'âge adulte	13
3.3.4 Troubles du neurodéveloppement et manifestations comportementales associées	13
3.3.5 Neurologie : épilepsie et/ou malformations cérébrales	14
3.3.6 Troubles de la régulation pondérale et TCA	14
3.3.7 Troubles endocriniens	16
3.3.8 Atteinte ophtalmologique et orthoptique.....	16
3.3.9 Troubles du sommeil.....	16
3.3.10 Malformations associées.....	16
3.3.11 Dysmorphie faciale	16
3.4 Confirmation moléculaire du syndrome MYT1L.....	17
3.4.1 Bases moléculaires du syndrome MYT1L	17
3.4.2 Techniques d'analyses génétiques	17
3.4.3 Caractéristiques moléculaires des variations du gène <i>MYT1L</i> et compréhension du compte-rendu.....	18
3.5 Diagnostics différentiels	19
3.6 Duplications du gène <i>MYT1L</i>	19
3.7 Évaluation de la sévérité/ extension de la maladie/ recherche de comorbidités/ évaluation du pronostic	21
3.7.1 Évaluation de la sévérité et recherche des comorbidités.....	21
3.7.2 Évaluation pronostique.....	30
3.8 Annonce du diagnostic et information du patient.....	30
3.8.1 Annonce aux parents d'un enfant porteur d'un syndrome MYT1L.....	30
3.8.2 Étude parentale.....	30
3.8.3 Démarches sociales	30

3.8.4	Supports d'information	31
3.8.5	Diagnostic anténatal du syndrome MYT1L	31
3.9	Conseil génétique et grossesse au sein du couple.....	32
3.9.1	Conseil génétique	32
3.9.2	Diagnostic prénatal (DPN) pour une prochaine grossesse d'un couple sain avec un premier enfant atteint du syndrome MYT1L	33
3.9.3	Prise en charge de la grossesse d'une personne adulte atteinte du syndrome MYT1L	34
4.	Prise en charge thérapeutique.....	36
4.1	Objectifs.....	36
4.2	Professionnels impliqués et modalités de coordination.....	36
4.3	Prise en charge thérapeutique	36
4.3.1	Neurodéveloppement	37
4.3.2	Troubles du comportement – troubles psychiatriques.....	44
4.3.3	Épilepsie	45
4.3.4	Troubles de la régulation pondérale et alimentaires.....	45
4.3.5	Atteinte endocrinologique	48
4.3.6	Atteinte ophtalmologique	48
4.3.7	Troubles du sommeil	48
4.4	Démarches administratives.....	48
4.5	Éducation thérapeutique	49
4.6	Recours aux associations de patients	49
4.6.1	Associations dédiées au syndrome MYT1L.....	49
4.7	FALC pour Facile À Lire et à Comprendre.....	50
4.8	Solutions de répit pour les aidants	51
4.9	Journées <i>Familles, cliniciens, chercheurs</i> , de la filière AnDDi-Rares.....	52
5.	Suivi	53
5.1	Objectifs.....	53
5.2	Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	53
5.3	Transition enfant-adolescent-adulte	53
5.4	Rythme de suivi, contenu des consultations médicales, et examens complémentaires	55
Annexe 1.	Liste des participants	60

1. Introduction

Le syndrome MYT1L, ainsi nommé d'après le gène impliqué, est un syndrome génétique rare décrit pour la première fois en 2011.

Il s'agit d'une pathologie de révélation pédiatrique non dégénérative, responsable principalement d'un trouble du neurodéveloppement. Les patients présentent souvent un retard de la marche et du langage, puis des difficultés dans les apprentissages et l'autonomie. Une déficience intellectuelle est fréquente mais d'intensité variable selon les individus. On observe de manière récurrente des troubles développementaux du langage oral et des apprentissages (lecture, orthographe, calcul), anciennement désignés comme dysphasie, dyslexie, dysorthographe, dyspraxie verbale, dyscalculie, parfois associés à des troubles neurovisuels. Un trouble du spectre de l'autisme et/ou un trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDA/H) sont fréquents. Les troubles du comportement sont quasi constants et débutent généralement dans la petite enfance : impulsivité, désinhibition, intolérance à la frustration, comportements auto- ou hétéro-agressifs, anxiété. Environ la moitié des patients présentent un surpoids ou une obésité, souvent associés à des troubles du comportement alimentaire (hyperphagie, tachyphagie, impulsivité alimentaire, consommation compulsive, absence de satiété). Peuvent également être observés : épilepsie, troubles ophtalmologiques, troubles du sommeil, et une dysmorphie discrète et non spécifique. Plus rarement sont décrits des anomalies endocriniennes, des anomalies cérébrales non spécifiques, une micro- ou macrocéphalie, des troubles digestifs (constipation) ou des anomalies dermatologiques mineures.

Le syndrome est lié à une perte de fonction (haploinsuffisance) du gène *MYT1L*, situé sur le chromosome 2 (2p25.3). Cette perte de fonction résulte soit de la délétion d'un fragment ou du gène complet, soit d'une variation nucléotidique (anciennement appelée « mutation »). Dans les deux cas, la diminution de l'expression de *MYT1L* entraîne la maladie.

La protéine MYT1L (myelin transcription factor-1 like) appartient à la famille des facteurs de transcription. Bien que son nom évoque la myéline, elle n'est pas directement impliquée dans sa formation. En tant que facteur de transcription, MYT1L agit comme un « interrupteur moléculaire » : elle se fixe sur l'ADN pour contrôler l'activation ou l'inhibition de gènes spécifiques. Elle joue un rôle clé dans la neurogenèse, en favorisant la différenciation et le maintien de l'identité neuronale, notamment en réprimant l'expression de gènes non neuronaux et en activant des gènes pro-neuronaux. En résumé, MYT1L agit comme un chef d'orchestre, coordonnant l'expression génique nécessaire à l'identité et au bon fonctionnement des neurones.

Le syndrome MYT1L est une affection autosomique dominante à pénétrance complète (signifie que tous les individus porteurs du syndrome génétique développeront le trait ou la maladie associée), mais d'expression variable (décrit le degré de gravité de cette pathologie). Sa prévalence exacte n'est pas connue. Moins d'une centaine de patients ont été décrits dans la littérature scientifique internationale, mais environ 400 individus sont actuellement recensés par l'association française *Les Extra-Vaillants MYT1L*.

L'anomalie génétique survient le plus souvent par hasard, on dit qu'elle est survenue *de novo*, c'est-à-dire qu'elle n'est pas retrouvée lors de l'analyse sanguine chez les parents du cas index. Plus rarement, elle peut être héritée d'un parent atteint. À ce jour, aucune transmission d'un parent asymptomatique à un enfant atteint n'a été rapportée, en dehors de cas de mosaïque germinale parentale.

Enfin, les duplications du gène *MYT1L* semblent responsables d'un phénotype neurodéveloppemental distinct, dont les mécanismes physiopathologiques restent encore à élucider. Elles seront abordées dans le paragraphe **3.6 Duplications du gène MYT1L**.

2. Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est de présenter le syndrome MYT1L, ses modalités diagnostiques, thérapeutiques, ainsi que le parcours de soins des patients.

Ce PNDS vise à harmoniser la prise en charge et le suivi de cette maladie rare sur l'ensemble du territoire national, mais aussi à l'étranger. Il a pour but d'améliorer la qualité de vie des patients et de leur entourage, et de fournir un appui pratique aux professionnels de santé, qu'ils soient médicaux ou paramédicaux.

Il constitue également un document de référence pour le médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie), en concertation avec le médecin spécialiste, notamment lors de l'établissement du protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cadre d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Ce document ne prétend pas couvrir tous les cas spécifiques, comorbidités, complications ou situations thérapeutiques particulières. Il ne se substitue pas non plus à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Il décrit néanmoins la prise en charge de référence des patients porteurs d'une délétion ou d'une variation ponctuelle du gène *MYT1L*, et devra être actualisé au fil des nouvelles données validées.

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr).

Un document ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet du centre de référence (<https://www.chu-rouen.fr/service/genetique/>). Ce travail s'appuie sur de nombreuses publications scientifiques nationales et internationales.

3. Diagnostic et évaluation initiale

3.1 Professionnels impliqués dans le diagnostic et le suivi et modalités de coordination

Le diagnostic et la prise en charge complète du patient sont généralement supervisés par un généticien clinicien ou un pédiatre affilié à un Centre de référence de la filière AnDDI-Rares (<https://anddi-rares.org/>) ou DéfiScience (<https://defiscience.fr/>), en collaboration avec le pédiatre ou le médecin traitant du patient.

Cette approche repose sur une coopération pluridisciplinaire impliquant la participation de plusieurs professionnels.

Liste non exhaustive des nombreux médecins intervenant dans la prise en charge :

- Médecin généraliste
- Pédiatre
- Généticien clinicien
- Généticien moléculaire - Biologiste

- Neuropédiatre/neurologue
- Endocrinopédiatre/endocrinologue
- Médecin nutritionniste
- Pédopsychiatre/psychiatre
- Ophtalmologue
- ORL
- Cardiologue
- Orthopédiste
- Dentiste, orthodontiste
- Radiologue
- Dermatologue

Liste non exhaustive des nombreux professionnels (paramédicaux ou non) intervenant dans la prise en charge :

- Masseur-kinésithérapeute
- Orthophoniste
- Ergothérapeute
- Psychomotricien
- Infirmier
- Orthoptiste
- Neuropsychologue
- Psychologue
- Psychologue de l'Education Nationale
- Graphothérapeute
- Diététicien
- Enseignant en activité physique adaptée
- Educateur
- Assistant social

Intérêts de la consultation de génétique

La consultation de génétique occupe une place centrale tout au long du parcours de soins d'un patient atteint du syndrome MYT1L. Elle est particulièrement importante dans les situations suivantes :

- Lors du bilan diagnostique clinique et fonctionnel ;
- Au moment de la prescription d'analyses génétiques ;
- Pour l'annonce diagnostique du syndrome MYT1L ;
- Lors de la mise en place de la prise en charge multidisciplinaire ;
- Au moment de la transition entre l'enfance, l'adolescence et l'âge adulte y compris le grand âge ;
- Dans le cadre du conseil génétique au sein de la famille, en particulier pour la fratrie ;
- Lors d'un projet de grossesse du couple avec demande éventuelle de diagnostic prénatal ;
- Pour le conseil génétique d'une personne elle-même atteinte du syndrome MYT1L.

3.2 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic

3.2.1 Période prénatale

Le syndrome MYT1L est rarement associé à des malformations fœtales. Lorsque celles-ci existent, elles ne sont pas spécifiques et ne permettent pas d'évoquer cliniquement le diagnostic précis pendant la grossesse. Dans ce contexte, des analyses génétiques peuvent être proposées en cas de malformations d'organes, conformément aux recommandations

habituelles et après discussion au sein d'un Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN).

En présence d'antécédents familiaux (par exemple, lorsqu'un diagnostic moléculaire ou chromosomique a déjà été établi chez un apparenté au premier degré), la découverte de malformations anténatales peut néanmoins suggérer une transmission ou un risque de récurrence.

3.2.2 Période néonatale, enfance et âge adulte

Le diagnostic de syndrome MYT1L est rarement posé sur la seule présentation clinique. Le tableau évoque le plus souvent un trouble du neurodéveloppement syndromique, amenant le médecin traitant ou le spécialiste à proposer une consultation de génétique. C'est alors la réalisation d'analyses génétiques non ciblées qui permet de confirmer le diagnostic moléculaire ou chromosomique de syndrome MYT1L.

Certains signes, surtout lorsqu'ils sont associés, doivent être considérés comme des signaux d'alerte (« drapeaux rouges ») et conduire à des explorations plus approfondies (Erreur ! Source du renvoi introuvable.):

1. **Période néonatale** : hypotonie axiale et/ou périphérique, retard dans les acquisitions motrices et langagières, troubles digestifs ou alimentaires. Une dysmorphie faciale est possible, mais reste discrète et non spécifique.
Des malformations d'organes, non spécifiques, peuvent parfois être observées.
2. **Petite enfance** : trouble du neurodéveloppement avec retard moteur et retard de langage au premier plan, trouble du spectre de l'autisme (TSA), TDA/H, trouble du développement intellectuel, troubles développementaux des apprentissages (lecture, orthographe, calcul). Un surpoids ou une obésité apparaissent fréquemment de façon précoce (moyenne autour de 3 ans), associés à des troubles du comportement alimentaire perturbant le quotidien (hyperphagie, impulsivité alimentaire, préoccupation excessive pour la nourriture, défaut de satiété, intolérance à la frustration, chapardages alimentaires). Des difficultés de mastication ou de déglutition, liées à une hypotonie oro-faciale, ainsi que des troubles sensoriels (hypo- ou hypersensibilités aux textures, odeurs ou bruits alimentaires) peuvent majorer la désorganisation du comportement alimentaire. Peuvent également être présents : épilepsie (tous types décrits), troubles du sommeil, troubles ophtalmologiques (notamment de la réfraction).
3. **Enfant plus âgé, adolescent et adulte** : les difficultés d'apprentissage, la déficience intellectuelle et les troubles du comportement deviennent généralement prédominants : intolérance à la frustration, désinhibition, auto-hétéro agressivité, hyper-sociabilité, jovialité, anxiété. Une hypotonie peut perdurer dans le temps. Les troubles du comportement alimentaire demeurent fréquents et parfois plus marqués avec l'âge, contribuant à une prise de poids progressive. Un surpoids ou une obésité sont rapportés chez plus de la moitié des adultes.

Période	Signes principaux
Néonatale	- Hypotonie axiale et/ou périphérique - Retard acquisitions motrices et langagières - Troubles digestifs et alimentaires - Dysmorphie discrète, non spécifique - Malformations d'organes non spécifiques
Petite enfance	- Retard psychomoteur (motricité, langage, cognition) - Hypotonie et trouble des coordinations motrices - Trouble du spectre de l'autisme - Troubles du comportement - Surpoids/obésité précoce (≈3 ans) - Troubles du comportement alimentaire - Épilepsie - Troubles du sommeil - Troubles ophtalmologiques
Enfance / Adolescence/ Âge adulte	- Troubles du neurodéveloppement : troubles des apprentissages, troubles de la communication, trouble du développement intellectuel, trouble du spectre de l'autisme, TDA/H - Hypotonie et trouble des coordinations motrices - Troubles du comportement - Surpoids/Obésité - Troubles du comportement alimentaire - Impulsivité, désinhibition sociale - Épilepsie - Troubles du sommeil - Troubles du traitement sensoriel - Troubles ophtalmologiques

Table 1. Principaux signes cliniques évocateurs du syndrome MYT1L selon l'âge du patient

3.3 Présentation clinique du syndrome MYT1L

3.3.1 Troubles du neurodéveloppement

Les patients décrits avec un syndrome MYT1L rencontrent le plus souvent un décalage de leurs acquisitions développementales. Ces difficultés entrent dans le cadre des troubles du neurodéveloppement (TND) tels qu'ils sont définis par le DSM-5 (troubles moteurs, troubles de la communication, trouble du développement intellectuel, troubles spécifiques des apprentissages, trouble du spectre de l'autisme (TSA), trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDA/H)). Chaque trouble peut se manifester isolément ou en association. Ces troubles ont le plus souvent un retentissement sur le fonctionnement personnel, social, familial, scolaire ou professionnel de l'individu.

- **Troubles moteurs :**

Une hypotonie néonatale est rapportée chez environ 15 % des nouveau-nés atteints. Cette hypotonie n'est généralement pas suffisamment marquée pour engendrer une hospitalisation en période néonatale. Le retard des acquisitions motrices est fréquent, concernant près de 78 % des individus, aussi bien pour la motricité globale que pour la motricité fine. La station assise est acquise en médiane à 11,5 mois, et la marche autonome en médiane à 22 mois.

L'acquisition de la propreté diurne et nocturne apparaît légèrement retardée.

Près de la moitié des enfants (47 %) présentent une hypotonie globale pendant l'enfance, pouvant s'accompagner de troubles de la coordination : maladresse, lenteur, difficultés à planifier et exécuter les tâches motrices quotidiennes, troubles de

l'équilibre. Ces troubles moteurs sont majorés lorsqu'ils sont associés à des troubles cognitifs concourant au contrôle moteur. Des stéréotypies variées (motrices, vocales) ont été rapportées dans 55 % des cas, en association ou non avec l'autisme. Les troubles psychomoteurs persistent sur le long terme car d'ordre neurodéveloppemental, non liés à une pathologie musculaire. À ce jour, aucune pathologie musculaire n'a été spécifiquement associée au syndrome MYT1L.

- **Troubles du langage et de la communication :**

Les troubles du langage et de la communication sont fréquemment observés dans le syndrome MYT1L. Ils se manifestent le plus souvent par un retard précoce du développement du langage, généralement intégré dans un retard global du développement, avec une grande variabilité interindividuelle des profils cliniques.

L'âge médian d'apparition des premiers mots est estimé à environ 2,3 ans, et celui des premières phrases autour de 5 ans, traduisant un retard sévère du langage oral. La majorité des enfants parvient à produire des phrases, souvent parallèlement à une prise en charge orthophonique précoce et intensive. Toutefois, certains demeurent non verbaux durant l'enfance, et les données actuellement disponibles ne permettent pas encore de préciser leur évolution à l'âge adulte. Dans ces situations, la mise en place d'un système de communication alternative et améliorée (CAA) peut constituer un moyen fonctionnel de communication.

À ce jour, tous les adultes recensés semblent néanmoins avoir acquis un langage oral fonctionnel, bien que des difficultés langagières persistent.

- **Troubles des apprentissages et du développement intellectuel :** Ce retard psychomoteur global tend à évoluer chez tous les patients vers des troubles multiples des apprentissages sans déficience intellectuelle (30% des patients) ou vers une déficience intellectuelle de sévérité variable (légère à sévère) (70 % des patients). Parmi les individus présentant une déficience intellectuelle, celle-ci est légère dans 24% des cas, modérée dans 43% des cas et dite sévère chez 19% des individus. Ces données épidémiologiques doivent toutefois être interprétées avec prudence. Elles sont susceptibles d'évoluer à l'avenir grâce à une meilleure connaissance du syndrome, une rééducation plus précoce, et grâce à la mise en place d'évaluations neuropsychologiques plus rigoureuses et standardisées.

Des troubles des apprentissages sont fréquemment observés, pouvant concerner la lecture, l'expression écrite et le calcul (anciennement désignés comme dyslexie, dysorthographe, dyscalculie). Le rythme d'adaptation des patients est plus lent. Ils présentent des difficultés de raisonnement, de planification, d'abstraction ainsi que des difficultés pour fonctionner de manière autonome dans les différents domaines d'activité de la vie quotidienne.

Dans un nombre important de situations, un accompagnement par une tierce personne est nécessaire, à des degrés variables, parfois tout au long de la vie.

- **Trouble du spectre de l'autisme :** Un trouble du spectre autistique est fréquemment constaté (43% des individus). Le diagnostic n'est pas toujours évident à formaliser, et peut nécessiter une réévaluation au cours de la vie. Il associe des difficultés dans la communication et les interactions sociales, des comportements répétitifs et des intérêts restreints. Une intolérance au changement est fréquente. Certains patients peuvent être plus sensibles à certains stimuli sensoriels. Une hypersensibilité auditive est rapportée.

Des stéréotypies variées (motrices, vocales) ont été rapportées dans 55 % des cas, en association ou non avec l'autisme. Certains patients présentent des persévérations verbales (répétitions incontrôlées et inadaptées d'un mot, d'une phrase ou d'une question malgré un changement de discussion) probablement en lien avec les

difficultés cognitives, pragmatiques, émotionnelles et l'atteinte des fonctions exécutives.

- **Trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDA/H) :** Un trouble déficitaire de l'attention, avec ou sans hyperactivité est rapporté chez 38% des individus. Des troubles visuo-attentionnels et la fatigue peuvent aggraver les difficultés des patients.

3.3.2 Scolarité

La nécessité d'adaptations pédagogiques, d'aménagements matériels ou d'un accompagnement humain est généralement identifiée dès l'école maternelle. Ces besoins spécifiques motivent souvent la constitution d'un dossier auprès de la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH) afin de faire reconnaître la situation de handicap et d'ouvrir le droit à des compensations.

1. Le cycle maternelle

Avant l'entrée en CP, la plupart des enfants sont scolarisés en milieu ordinaire. Un maintien en maternelle (redoublement) est fréquemment observé pour consolider les acquis. Lorsque les troubles du spectre autistique sont au premier plan du développement, une orientation en UEMA (Unité d'Enseignement en Maternelle Autisme) peut être requise pour offrir un cadre renforcé et spécialisé dès le plus jeune âge.

2. L'évolution vers une logique de "Dispositifs"

Aujourd'hui, le secteur médico-social se transforme pour offrir plus de souplesse. On parle désormais de DIME (Dispositif Intégré Médico-Éducatif) ou, plus largement, de DAME (Dispositif d'Accompagnement Médico-Éducatif).

Ces dispositifs regroupent les ressources des établissements (IME, IEM, ITEP) et des services (SESSAD) pour proposer un parcours "sans couture". L'enfant peut ainsi alterner entre l'école ordinaire et l'unité d'enseignement spécialisée selon ses besoins, sans rupture administrative.

3. L'enseignement après la maternelle : une pluralité de parcours

Après la maternelle, l'enseignement s'adapte selon les compétences et le projet de vie de l'élève. Les dispositifs indiqués ci-dessous sont les dispositifs disponibles actuellement en France. Ces dispositifs peuvent varier selon les pays.

En milieu ordinaire (inclusion scolaire) :

- Appui de dispositifs ULIS (Unités Localisées pour l'Inclusion Scolaire) : à l'école, au collège ou au lycée.
- UEEA (Unités d'Enseignement Élémentaire Autisme) : pour les enfants de 6 à 11 ans.
- DAR (Dispositif d'Auto-Régulation) : inclusion en classe classique avec un soutien spécifique pour la régulation émotionnelle, cognitive et comportementale.
- Enseignement adapté (second degré) : sections SEGPA (section d'enseignement général et professionnel adapté) en collège, ou établissements régionaux (EREA) et lycées d'enseignement adapté (LEA) pour la voie professionnelle.

En milieu spécialisé (secteur médico-social) : La scolarisation peut se faire à temps partagé via une UEE (Unité d'Enseignement Externalisée) au sein d'une école classique, ou à temps plein au sein d'un établissement de type :

- IME (Institut Médico-Éducatif) : prise en charge globale.
- IMPro : pour l'apprentissage pré-professionnel des adolescents.
- IEM (Institut d'Éducation Motrice) : si les troubles moteurs sont prédominants.
- DITEP (Dispositif Institut Thérapeutique Éducatif et Pédagogique) : si les troubles du comportement marquent le tableau clinique.

4. Les acteurs et les plans d'accompagnement

Pour soutenir les équipes éducatives, plusieurs leviers existent :

- Les appuis directs : Psychologue de l'Éducation nationale, médecin scolaire, enseignant référent et les PAS (Pôles d'Appui à la Scolarité) pour une aide rapide en classe.
- Le soutien spécialisé : Les SESSAD (ou les équipes mobiles des DAME) interviennent sur tous les lieux de vie de l'enfant.
- Les plans **SANS** dossier MDPH : Le PPRE (difficulté ponctuelle) et le PAP (troubles durables des apprentissages type "dys", validé par le médecin scolaire).
- Les plans **AVEC** dossier MDPH : Le PPS (Projet Personnalisé de Scolarisation). C'est l'outil central qui définit l'orientation, l'accompagnement humain (AESH), le matériel adapté et les aménagements. L'interlocuteur pivot est ici l'Enseignant Référent (ERSEH, Enseignant(e) référent(e) de la scolarisation des élèves en situation de handicap).

En conclusion, la réussite du parcours repose sur une coordination étroite entre l'école, la famille et les rééducations paramédicales (orthophonie, ergothérapie, psychomotricité, kinésithérapie) et suivi psychologique, qu'ils soient réalisés en libéral, en structure spécialisée ou à l'hôpital.

Ces modalités ne sont pas exhaustives et il convient d'apporter à chacun toutes les compensations matérielles, humaines et dispositifs nécessaires qui permettront de rendre possible l'expression et le développement des compétences réelles de la personne.

3.3.3 Autonomie à l'âge adulte

À l'âge adulte, la situation est variable selon les individus. Certains vivent encore au domicile parental, tandis que d'autres accèdent à une autonomie accompagnée, soit dans un logement personnel au sein d'une structure adaptée, soit dans un logement individuel avec visites régulières et soutien. D'autres résident en foyer médicalisé, en fonction de leur degré d'autonomie et de leurs besoins de soins quotidiens. Une partie des patients exerce une activité professionnelle, le plus souvent à temps partiel, dans des secteurs tels que la cuisine, la pâtisserie, la vente, la blanchisserie, les espaces verts, la restauration ou le bénévolat. Le compagnonnage apparaît comme une alternative intéressante pour favoriser l'accès au travail. Le déplacement en extérieur est possible, parfois en autonomie complète, parfois en semi-autonomie selon les besoins de chacun.

Ces données doivent être interprétées avec prudence et sont appelées à évoluer au fur et à mesure que la connaissance des profils d'autonomie des patients adultes s'affine.

Une préparation anticipée de la transition vers l'âge adulte, intégrant l'insertion sociale et professionnelle ainsi que les modalités de logement, est essentielle pour optimiser l'autonomie et la qualité de vie des patients atteints du syndrome MYT1L.

3.3.4 Troubles du neurodéveloppement et manifestations comportementales associées

Les patients présentent fréquemment des troubles du neurodéveloppement, observables dès la petite enfance, dont l'expression clinique est variable selon les individus et les périodes de la vie. Un trouble du spectre de l'autisme est rapporté chez environ 43 % des patients, et un trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité chez environ 38 %.

Des manifestations comportementales associées sont également décrites, telles que des stéréotypies motrices ou vocales (55%), une impulsivité, une intolérance à la frustration (53%) et/ou des comportements auto- ou hétéro-agressifs (45%), à des degrés variables. Ces

manifestations relèvent souvent de difficultés de régulation des impulsions, émotionnelle, attentionnelle et sensorielle.

Des symptômes anxieux, notamment une anxiété de performance, peuvent s'y associer et majorer les difficultés fonctionnelles.

Sur le plan relationnel, de nombreux patients présentent un comportement enjoué, amical, souvent marqué par une désinhibition sociale.

L'intensité de ces manifestations est variable et leur expression peut fluctuer au cours du temps. Une prise en charge précoce et coordonnée est recommandée afin de soutenir les compétences adaptatives et de limiter le retentissement fonctionnel.

À l'adolescence, certains patients peuvent présenter une majoration des difficultés de régulation émotionnelle, se traduisant par une augmentation de l'impulsivité, de l'intolérance à la frustration ou de comportements auto- ou hétéro-agressifs. Ces manifestations peuvent avoir un retentissement important sur la vie familiale, sociale, scolaire et, à l'âge adulte, professionnelle, justifiant une vigilance clinique accrue à cette période.

3.3.5 Neurologie : épilepsie et/ou malformations cérébrales

- **Épilepsie** : Une épilepsie est décrite chez 23% des individus. Il s'agit le plus souvent d'une épilepsie d'apparition précoce dans l'enfance, variable sur le plan de l'expression clinique et thérapeutique. De nombreux types de crises ont été rapportés : crises convulsives hyperthermiques répétées, épilepsie absence, épilepsie focale et akinétique, crises généralisées tonico-cloniques. Cette épilepsie est le plus souvent pharmaco-sensible et tend généralement à évoluer favorablement avec le temps. Il n'est pas connu d'âge limite où le risque de développer une épilepsie devient nul, en revanche ce risque tend à diminuer avec l'âge. Il est important de rester vigilant à tout âge malgré tout. En cas de signes cliniques évocateurs d'une épilepsie, une consultation médicale est nécessaire (médecin traitant/neuropédiatre). Des examens médicaux approfondis (IRM cérébrale, EEG), seront proposés selon la symptomatologie (cf paragraphe 4.3.3 Épilepsie).
- **Anomalies à l'IRM cérébrale** : Des anomalies à l'IRM cérébrale sont identifiées dans 28% des cas. Ces anomalies sont aspécifiques et le plus souvent sans gravité (anomalies de signal de la substance blanche, dilatation ventriculaire, anomalies du corps calleux, kystes de la fosse postérieure, retard à la myélinisation...). Ces anomalies ne nécessitent pas, le plus souvent, de contrôle à distance.
- **Troubles de l'équilibre et de la coordination** : certains enfants font face à un trouble de la coordination avec un équilibre instable et une démarche légèrement ataxique et maladroite. Il n'est pas connu de maladie musculaire associée au syndrome MYT1L à ce jour. Ces données peuvent être susceptibles d'évoluer du fait de l'amélioration des connaissances cliniques chez les patients adultes.
- De rares patients présentent une **microcéphalie** ou une **macrocéphalie** de manière non spécifique.

3.3.6 Troubles de la régulation pondérale et TCA

- La prise de poids est précoce (médiane à 3.5 ans), évocatrice d'une obésité dite syndromique (cf **PNDS Obésités de causes rares** (13)). Des familles rapportent chez leur enfant un appétit augmenté constaté dès les premiers mois de vie.

- 58% des patients présentent un surpoids (23%) ou une obésité (35%) quel que soit leur âge et 43% des patients ont un poids dans les normes. Les patients sont fréquemment sujets à des variations pondérales.
- L'excès de poids constitue un facteur de risque de complications métaboliques telles que l'hyperglycémie, le diabète, la dyslipidémie, les apnées du sommeil ou l'hypertension artérielle, mais aussi de difficultés de mobilité et de réduction de la qualité de vie en particulier à l'âge adulte.
- On observe dans 45% des cas, dès l'enfance, des troubles du comportement alimentaire (TCA), qui peuvent exister avec ou sans excès pondéral. Ces troubles associent souvent
 - Une préoccupation/obsession alimentaire envahissante
 - Un profil hyperphagique modéré mais durable
 - Un défaut de satiété
 - Une tachyphagie avec un rassasiement souvent dépassé
 - Des comportements de vol ou de dissimulation de nourriture (sous le lit, dans des cachettes, dans la chambre...)

Les troubles du comportement alimentaire persistent souvent à l'âge adulte et peuvent évoluer avec le temps.

Chez certains patients, l'intensité des troubles varie en fonction du stress, des changements de routine ou des modifications de l'environnement (entrée à l'école, changement de lieu de vie, perte de repères). Ces situations peuvent majorer les prises alimentaires impulsives, la recherche de nourriture ou les comportements de dissimulation.

À l'adolescence et à l'âge adulte, on observe parfois une perte de contrôle accrue sur les prises alimentaires avec compulsions voire crises d'hyperphagie.

Les traitements psychotropes fréquemment prescrits (neuroleptiques, thymorégulateurs, antidépresseurs) peuvent interférer avec la régulation de l'appétit et favoriser la prise de poids, ce qui justifie une surveillance pondérale renforcée et un dialogue étroit entre psychiatre et médecin nutritionniste.

- Des troubles de l'oralité peuvent être observés chez certains enfants. Ils se caractérisent notamment par des difficultés de mastication liées à un trouble oro-moteur, par un réflexe nauséeux exacerbé (allant jusqu'aux nausées ou vomissements), ainsi que par une sélectivité alimentaire marquée. Ces manifestations apparaissent le plus souvent lors de l'introduction des morceaux. Elles peuvent être d'origine sensorielle (hypersensibilité aux goûts, odeurs, aspects visuels ou textures) et/ou oro-motrice (coordination et tonus des structures bucco-faciales). En cas d'hypotonie bucco-faciale associée, un bavage excessif peut également être observé. Plus rarement, des difficultés alimentaires précoces (mauvaise succion, lenteur à la tétée) ont été rapportées chez certains nouveau-nés, suggérant un trouble de l'oralité d'emblée.
- Une prise de poids insuffisante peut persister pendant l'enfance et nécessiter un soutien nutritionnel précoce (enrichissement des repas, nutrition entérale par sonde nasogastrique). Il n'est pas connu d'évolution vers un surpoids ou une obésité chez ces enfants mais les descriptions sont en nombre limité.
- Un reflux gastro-œsophagien est décrit chez 13 % des enfants en période néonatale.

- Une constipation chronique est retrouvée chez certains patients.

3.3.7 Troubles endocriniens

Des anomalies endocriniennes peu spécifiques ont été rapportées chez certains patients : hypo/hyperthyroïdie, hypogonadisme, retard de croissance. Contrairement à d'autres syndromes associés à une obésité de cause rare (ex: Syndrome de Prader-Willi, déficits en LEPR ou MC4R), les troubles endocriniens ne constituent pas une composante majeure du syndrome MYT1L et doivent être interprétés au cas par cas, en fonction du contexte clinique.

3.3.8 Atteinte ophtalmologique et orthoptique

Des troubles de la réfraction (hypermétropie, myopie, astigmatisme) sont rapportés chez 30% des patients. Un strabisme apparaît plus rarement. Un examen ophtalmologique complet est recommandé dès le diagnostic, puis à intervalles réguliers selon l'âge et les conclusions du praticien à la suite du premier bilan.

Chez l'enfant porteur du syndrome MYT1L, les difficultés ne sont pas uniquement liées à l'acuité visuelle (besoin de lunettes), mais souvent au traitement de l'information par le cerveau.

Le bilan Orthoptique Neurovisuel est indispensable pour évaluer la qualité de la fixation, les saccades oculaires (nécessaires pour la lecture) et les capacités visuo-attentionnelles.

Un trouble de la coordination oculo-motrice peut aggraver le retard dans les apprentissages (saut de lignes, fatigue intense lors de l'écriture, difficulté à explorer l'espace).

Un bilan est aussi recommandé dans le cas d'une suspicion de strabisme.

Ces évaluations permettent d'adapter précocement la prise en charge (correction optique, rééducation orthoptique, aménagements scolaires) et de limiter le retentissement des troubles visuels sur le développement global.

3.3.9 Troubles du sommeil

33% des patients présentent des troubles du sommeil. Ces troubles sont variés : difficultés d'endormissement, réveils nocturnes, terreurs nocturnes. Un syndrome d'apnée du sommeil peut s'associer au spectre clinique, d'autant plus si le patient présente une surcharge pondérale ou une hypotonie de la sphère oro-faciale.

Une attention particulière doit être portée à l'interrogatoire et à l'examen clinique, pour ne pas méconnaître ce type de troubles, étant donné le retentissement important potentiel sur les troubles d'apprentissages et du comportement, et le levier d'action que cela représente.

3.3.10 Malformations associées

D'autres signes cliniques ont été rapportés de manière ponctuelle : cyphose ou scoliose, hyperlaxité ligamentaire, entorses, hernie inguinale, hernie diaphragmatique congénitale, cryptorchidie, taches café-au-lait, eczéma... Ces symptômes ne sont pas spécifiques du syndrome MYT1L. D'autres malformations non citées ci-dessus peuvent être retrouvées chez un patient avec un syndrome MYT1L.

3.3.11 Dysmorphie faciale

Une dysmorphie non spécifique est décrite chez 67% des patients. Celle-ci inclut notamment une énoptalmie avec des yeux en amande, un nez un peu bulbeux aux narines légèrement antéversées, des joues pleines (souvent en lien avec la surcharge pondérale). Ces signes ne

sont pas suffisants à eux seuls pour évoquer le syndrome MYT1L chez un patient présentant un trouble neurodéveloppemental syndromique sans diagnostic moléculaire confirmé.

3.4 Confirmation moléculaire du syndrome MYT1L

3.4.1 Bases moléculaires du syndrome MYT1L

Dans le syndrome MYT1L, l'une des deux copies (ou *allèles*) du gène MYT1L présente une variation génétique entraînant une altération majeure des produits du gène, au niveau de l'ARN et/ou de la protéine. Le mécanisme physiopathologique principal des variations pathogènes de MYT1L est une **perte de fonction** : l'allèle atteint ne produit plus, ou très peu, d'ARN et/ou de protéine fonctionnelle.

Comme pour de nombreux gènes impliqués dans les troubles du neurodéveloppement liés à des variations *de novo*, MYT1L est un gène dit haploinsuffisant. Cela signifie qu'une seule copie fonctionnelle du gène ne suffit pas à assurer une fonction normale, et que la perte d'une copie entraîne l'apparition de la pathologie.

Dans le syndrome MYT1L, les variations génétiques relèvent le plus souvent de deux grands mécanismes :

1. **Variations ponctuelles du gène MYT1L** (anciennement appelées mutations), correspondant à une modification de type « faute d'orthographe » dans la séquence d'ADN.
2. **Délétion chromosomique de la région chromosomique 2p25.3**, entraînant l'absence partielle ou complète de l'une des deux copies du gène **MYT1L**.

3.4.2 Techniques d'analyses génétiques

Le phénotype du syndrome MYT1L étant peu spécifique, le diagnostic n'est habituellement pas évoqué cliniquement par le médecin traitant ou le spécialiste d'organe, mais est identifié par les analyses génétiques, typiquement dans le cadre d'un bilan génétique d'un trouble du développement.

Les analyses de génétique sont habituellement menées sur prélèvement sanguin du patient, avec des prélèvements des deux parents qui peuvent être utiles si accessibles, dans le cas d'une analyse en trio parents-enfant. Plusieurs types d'analyses peuvent mener à l'identification d'une variation pathogène, et en particulier les analyses dites "pangénomiques" qui analysent le génome de manière globale :

1. **Techniques de séquençage : séquençage d'exome ou de génome.** Ces analyses, basées sur le séquençage haut débit (*Next Generation Sequencing*, NGS), permettent d'accéder à la séquence du gène. Elles permettent de détecter notamment les variations ponctuelles, mais aussi les délétions chromosomiques de la région 2p25.3.
2. **Technique de cytogénétique moléculaire.** Ces techniques, correspondant à la CGH-array et à la SNP-array, parfois également appelées analyse cytogénétique sur puce à ADN (ACPA), sont spécialisées dans la détection des anomalies du nombre de copie des chromosomes (délétions et duplications). De fait, ces techniques peuvent identifier les délétions de la région 2p25.3, mais ne permettent pas d'identifier les variations ponctuelles.

3.4.3 Caractéristiques moléculaires des variations du gène *MYT1L* et compréhension du compte-rendu

Dans ce paragraphe sont évoqués les différents éléments pouvant figurer sur un compte-rendu d'analyse.

1. Classification du variant

L'interprétation des variations est établie par le biologiste selon une classification internationale recommandée par l'American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG), qui classe les variants en cinq niveaux :

- Classe 5 : variation dite "pathogène" (P) ou "pathogenic" (P)
- Classe 4 : variation dite "probablement pathogène" (PP) ou "likely pathogenic" (LP)
- Classe 3 : variation dite de "signification incertaine" (VSI) ou "variant of uncertain significance" (VUS)
- Classe 2 : variation dite "probablement bénigne" (PB) ou "likely benign" (LB)
- Classe 1 : variation dite "bénigne" (B) ou "benign" (B)

Les variations de classe 5 et 4 du gène *MYT1L* sont considérées comme causales du syndrome chez le patient. A l'opposé, les variations de classe 1 et 2 correspondent à des variations non associées à la pathologie, reflétant la variabilité génétique des populations, et elles ne figurent jamais sur les comptes rendus d'analyses génétiques. Les variations de classe 3, de signification incertaine, peuvent figurer sur certains compte-rendus. Dans ces situations, les éléments ne sont pas suffisants pour définir avec certitude si la variation est responsable de la pathologie, et de fait le syndrome *MYT1L* n'est pas confirmé. Des approches complémentaires peuvent être évoquées en fonction du contexte, incluant une extension des analyses chez d'autres membres de la famille, une analyse sur des nouveaux prélèvements chez le patient (par exemple pour analyse de l'ARN), ou d'autres examens complémentaires.

2. Nomenclature des variants

Les variations génétiques peuvent être identifiées par plusieurs noms en fonction du référentiel utilisé. Le référentiel peut être par exemple :

- Le génome de référence (avec une nomenclature commençant par 'chr2')
- Le transcrit du gène *MYT1L* (nomenclature contenant "c.")
- La protéine *MYT1L* (nomenclature contenant "p.")

3. Types de variants et effet fonctionnel

En dehors des grandes délétions, les variations ponctuelles peuvent être de plusieurs types, et peuvent schématiquement être séparées en deux catégories :

- Les variations perte de fonction, dites aussi tronquantes, regroupent des variations qui vont interrompre la séquence codante du gène. Elles incluent les variations non-sens, les variations décalant le cadre de lecture (frameshift), et les variations d'épissage. Ces variations peuvent être présentes sur toute la longueur du gène.
- Les variations faux-sens (missense) mènent quant à elles à un changement ponctuel d'un acide-aminé dans la chaîne protéique, au niveau d'une position critique pour la fonction de la protéine. Dans le gène *MYT1L*, il a été observé que les variations faux-sens impliquées en pathologie étaient regroupées dans une région clé, correspondant à deux domaines en doigt de zinc, situés en tandem au milieu de la protéine entre la position 497 et 584 (**Figure 1**). Certaines variations faux-sens en dehors de cette région ont également été observées, de manière plus rare.

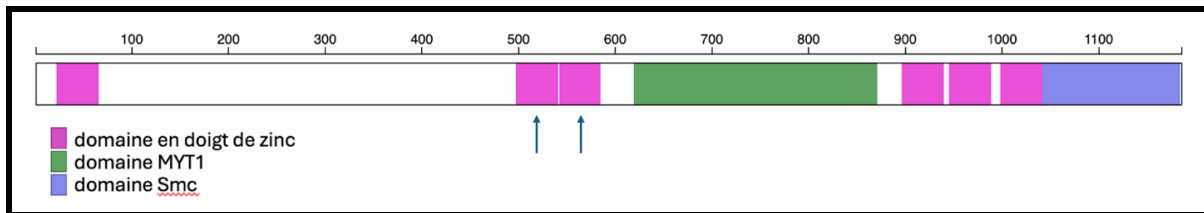


Figure 1. Représentation en 2D de la protéine MYT1L (transcrit NM_015025), selon le logiciel proteinpaint. Les deux domaines en doigt de zinc majeurs sont notifiés par une flèche.

4. Génotype

Les variations pathogènes du gène *MYT1L* sont de génotype **hétérozygote**, ce qui signifie qu'elles affectent l'une des deux copies du gène. Cet élément est à mettre en lien avec le mode de transmission autosomique dominant, qui concerne les maladies génétiques liées à des variations hétérozygotes.

5. Transmission familiale des variations

Les variations pathogènes du gène *MYT1L* sont le plus souvent **de novo** (parfois appelées néo-mutations), correspondant une apparition spontanée de la variation chez l'enfant, alors qu'elle n'était pas présente chez les deux parents. Ce caractère *de novo* est mis en évidence par les analyses pratiquées en trio parents-enfant. Une autre possibilité est celle d'une transmission autosomique dominante de la variation d'une personne avec syndrome MYT1L à sa descendance. Enfin, on peut mentionner le mécanisme de mosaïcisme, ou une variation est présente dans une partie des cellules de l'individu (notion de mosaïque post-zygotique). Le mécanisme de mosaïcisme est théorique mais n'est pas communément observé dans le syndrome MYT1L.

3.5 Diagnostics différentiels

De nombreux syndromes constituent des diagnostics différentiels : le syndrome de Prader-Willi, la disomie uniparentale du chromosome 14 d'origine maternelle et tous les syndromes responsables d'un trouble du neurodéveloppement, d'une épilepsie, d'une obésité syndromique ou de troubles du comportement non spécifiques. La confirmation du syndrome MYT1L est effectuée grâce au bilan génétique sanguin chez le patient et ses parents.

3.6 Duplications du gène *MYT1L*

Les connaissances sur les duplications du gène *MYT1L* sont limitées.

Différents types de duplications existent, et tous ne sont pas prédits pour avoir le même effet fonctionnel sur la protéine MYT1L (

Figure 2):

- Duplication de l'extrémité proximale du gène *MYT1L*
- Duplication de l'extrémité distale du gène *MYT1L*
- Duplication de l'ensemble du gène, avec points de cassure en dehors du gène *MYT1L*
- Duplication intra-génique avec points de cassure au sein du gène *MYT1L*

Seules les duplications intra-géniques avec points de cassure au sein du gène MYT1L ont la capacité d'entraîner une perte de fonction du gène MYT1L et donc un syndrome MYT1L. Dans les trois autres situations, une copie fonctionnelle complète du gène MYT1L est conservée ; les conséquences de ces duplications restent difficiles à prédire, mais elles sont vraisemblablement distinctes de celles liées à la perte de fonction observée dans le syndrome MYT1L.

Différents phénotypes ont été rapportés dans la littérature :

- Retard global des apprentissages
- Trouble du développement intellectuel
- Trouble du spectre de l'autisme
- Absence de trouble du neurodéveloppement
- Schizophrénie

Les derniers articles publiés à ce sujet n'ont pas réussi à identifier de corrélation entre le type de duplication et les symptômes.

Les duplications sont fréquemment héritées d'un parent asymptomatique.

De même, pour un certain nombre de patients publiés, la ségrégation familiale de la duplication n'est pas connue, limitant ainsi l'interprétation biologique.

A ce jour, l'implication des duplications du gène *MYT1L* dans un phénotype spécifique est incertaine et mal comprise. De nouvelles études à venir permettront peut-être de préciser leur rôle.

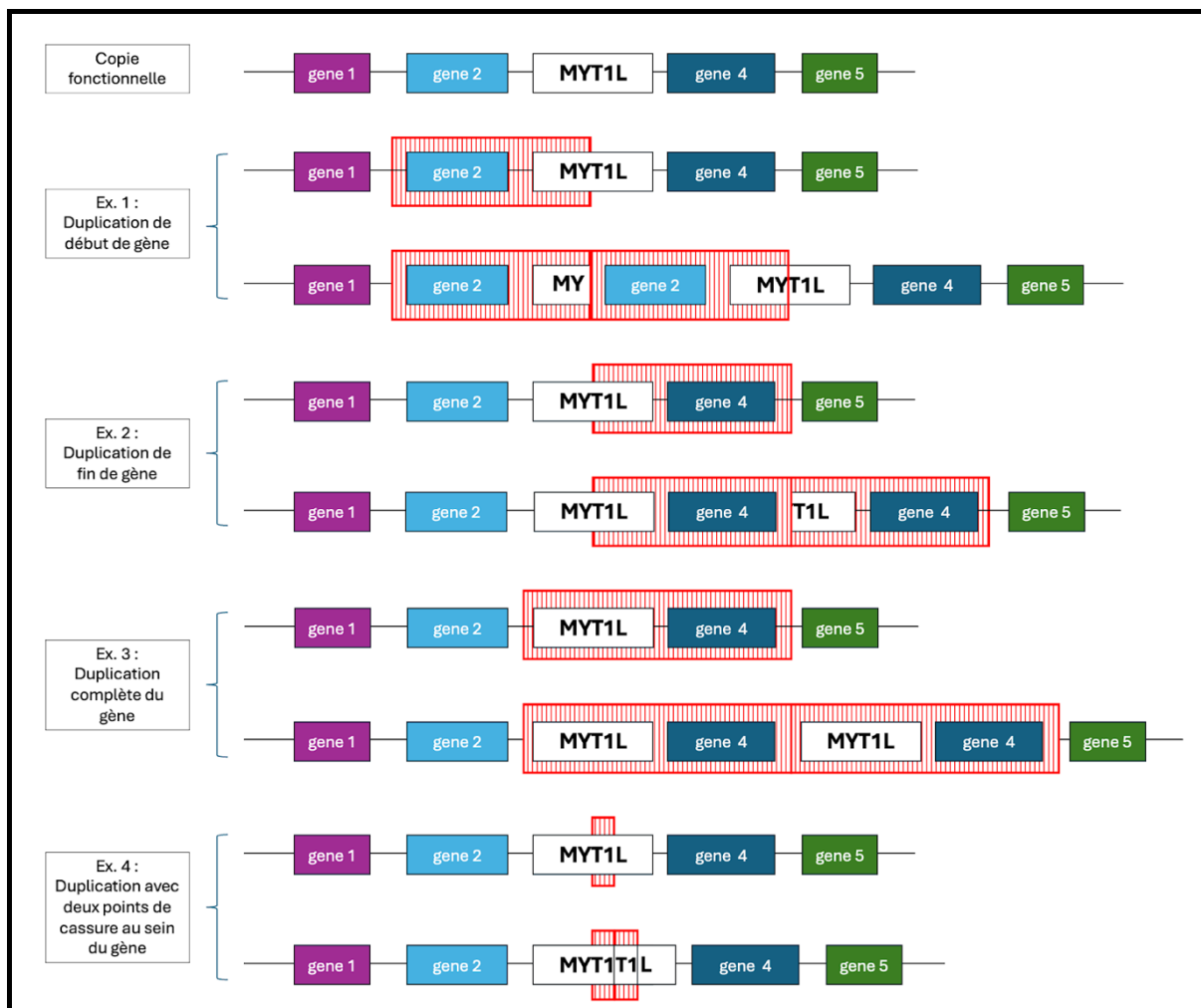


Figure 2. Duplications du gène *MYT1L*. Seules les duplications de l'exemple 4 ont la capacité d'entraîner une perte de fonction du gène *MYT1L* et donc un syndrome *MYT1L*. Dans les trois autres exemples, il persiste une copie fonctionnelle de l'intégralité de *MYT1L*

*Exemple 1 : Duplication de l'extrémité proximale du gène *MYT1L**

*Exemple 2 : Duplication de l'extrémité distale du gène *MYT1L**

Exemple 3 : Duplication de l'ensemble du gène, avec points de cassure en dehors du gène MYT1L

Exemple 4 : Duplication avec deux points de cassure au sein du gène MYT1L

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

3.7.1 Évaluation de la sévérité et recherche des comorbidités

3.7.1.1 Recherche de comorbidités neuropédiatriques et pédopsychiatriques

Il est crucial d'effectuer un dépistage précoce des troubles du neurodéveloppement (TND) dans le syndrome MYT1L. Ce dépistage doit suivre les recommandations de la HAS (**Troubles du neurodéveloppement - Repérage et orientation des enfants à risque – Recommandation de bonne pratique** : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3161334/fr/troubles-du-neurodeveloppement-reperage-et-orientation-des-enfants-a-risque).

Les moyens à mettre en œuvre dans l'évaluation initiale d'un patient présentant un syndrome MYT1L sont variables selon l'âge du patient.

Toutefois, à tout âge, elle doit inclure une évaluation approfondie du neurodéveloppement et rechercher (Table 2):

- Des troubles de la communication
 - Trouble du langage
 - Trouble de la phonation
 - Trouble de la communication sociale
- Un trouble du tonus ou du développement de la motricité ou de la posture
- Un trouble oro-myofonctionnel et de l'oralité (respiration, ventilation, mastication...) et particularités posturales et sensorielles qui peuvent être associées
- Un trouble de la motricité fine
- Des difficultés graphiques
- Un trouble de la coordination
- Un décalage global des acquisitions
- Des troubles spécifiques des apprentissages : avec déficit de la lecture (précision, vitesse, compréhension), avec déficit de l'expression écrite (orthographe, grammaire, ponctuation, clarté), avec déficit du calcul (sens des nombres, mémorisation des faits arithmétiques, raisonnement)
- Des troubles visuels/neurovisuels
- Des particularités sensorielles comprenant des hyper et hyposensibilité (notamment une hypersensibilité auditive),
- Un trouble du spectre de l'autisme, des comportements répétitifs et des intérêts restreints,
- Des stéréotypies motrices ou vocales,
- Des troubles du comportement : anxiété, désinhibition sociale, agitation, troubles de la régulation émotionnelle et des conduites

Selon l'âge et la présentation clinique du patient, il est recommandé de solliciter l'avis des professionnels paramédicaux impliqués dans la prise en charge de la personne.

Dans l'idéal, un bilan complet comprenant une évaluation kinésithérapique, orthophonique, psychomotrice, neuropsychologique, en ergothérapie et orthoptie doit être réalisé.

Le dépistage et la prise en charge doivent être le plus précoce possible pour qu'une rééducation soit proposée dès les premiers signes d'alerte. Lorsqu'un trouble du neurodéveloppement est identifié, il est essentiel d'orienter l'enfant vers un neuropédiatre ou un pédopsychiatre.

Approche dynamique des bilans :

Compte tenu de la variabilité des profils développementaux observés dans le syndrome MYT1L, les bilans gagnent à être menés selon une approche dynamique et adaptable. Celle-ci repose sur :

- L'évaluation du potentiel d'apprentissage, en observant les progrès réalisés grâce aux médiations proposées lors des interactions,
- L'analyse des stratégies utilisées par l'enfant pour comprendre, mémoriser ou résoudre une tâche,
- L'ajustement des supports en fonction de ses intérêts, de sa fatigabilité et de sa disponibilité attentionnelle,
- L'identification des canaux sensoriels ou cognitifs les plus efficaces,
- La mise en situation des outils de communication alternative et améliorée (CAA) lorsque l'expression orale est limitée, afin d'évaluer leur pertinence et leur efficacité.

La participation du parent peut être un élément clé de ce type d'évaluation. Le parent connaît les modalités d'interaction les plus efficaces avec son enfant, ses intérêts spécifiques, ainsi que les stratégies permettant de maintenir son attention ou de susciter une réponse. Son implication peut ainsi faciliter l'entrée en relation lors du bilan, rendre l'évaluation plus écologique, améliorer la validité des conclusions en s'assurant que les compétences observées reflètent les capacités habituelles de l'enfant et soutenir l'identification des adaptations nécessaires dans les contextes quotidiens. La collaboration parentale ne vise pas à transformer l'évaluation en observation subjective, mais à optimiser les conditions permettant d'observer les compétences réelles et émergentes de l'enfant dans un cadre sécurisant et familial.

Cette approche dynamique du bilan permet de mieux identifier les compétences émergentes, les appuis possibles et les adaptations nécessaires à une prise en charge optimale.

3.7.1.1.1 Dépistage des troubles moteurs

Le bilan en kinésithérapie permettra d'évaluer notamment la présence d'

- Une hypotonie
- Une faiblesse musculaire
- Un trouble de la coordination
- Une instabilité motrice
- Un trouble de la proprioception, de l'équilibre
- Impacts sur la motricité fine
- Éventuels troubles orthopédiques (scoliose, cyphose...).

Le bilan psychomoteur permettra d'évaluer notamment, à la suite d'une anamnèse développementale et biopsychosociale :

1) Évaluation des processus fonctionnels :

- Les fonctions neurosensorielles et les profils de réponses comportementales associées (Seuils sensoriels et mécanismes d'auto-régulation active et passive)
- Les fonctions psychomotrices (tonus, motricité fine, motricité globale, latéralité, oculomotricité, organisation spatiale du corps, adaptation rythmique, gnosopraxies faciales et manuelles et graphomotricité)
- Les fonctions exécutives (inhibition, mémoire de travail, flexibilité cognitive et autorégulation comportementale et émotionnelle)
- Les fonctions attentionnelles (attentions sélective, soutenue, divisée et conjointe)
- Les fonctions visuo-spatiales (la perception visuelle, le traitement de l'orientation visuo-spatiale, les compétences visuo-constructives, les compétences visuo-motrices 3D et le traitement local et global des informations visuelles)

- L'intégration du panel émotionnel, l'identification des émotions, la régulation émotionnelle, la conscience de l'intensité de l'affect et les compétences relationnelles)
- La cognition sociale (théorie de l'esprit et reconnaissance de affects d'autrui)

2) Évaluation des activités :

- Les habiletés motrices (dextérité manuelle, viser/attraper, équilibre)
- L'écriture et les capacités d'apprentissage scolaire
- Les habiletés sociales en situation écologique (contexte de vie réel et habituel de la personne)
- La communication para-verbale et non-verbale en situation écologique
- Les comportements adaptatifs (Socialisation, Communication, Vie quotidienne et Activités physiques)
- Les éventuels troubles du comportement externalisés (opposition, cris, hétéro-agressivité) et internalisés (pleurs, tristesse, signes d'anxiété) en fonction des contextes

3) Évaluation clinique :

- Gêne fonctionnelle/Souffrance exprimée
- Auto-détermination et appétences

4) Évaluation de l'environnement :

- Ressources
- Aidants familiaux
- Aidants professionnels
- Dispositifs, structures mis en place

Le bilan en ergothérapie :

Ce bilan se concentre sur l'autonomie et la participation de la personne dans son environnement. Il évalue notamment :

- Les compétences motrices globales : équilibre et coordination.
- Les compétences motrices fines : préhension, manipulation d'objets, graphisme et écriture.
- L'autonomie dans la vie quotidienne : habillage, repas, hygiène et loisirs.
- Les fonctions sensorielles : recherche d'hypersensibilité ou d'hyposensibilité et évaluation de l'intégration sensorielle.
- Les capacités organisationnelles : planification, mémoire de travail et gestion des séquences d'action.
- La participation sociale et scolaire : adaptation en classe et interactions sociales.

Le bilan orthoptique permettra d'évaluer notamment :

- L'acuité visuelle et la vision binoculaire,
- Les troubles de la motricité oculaire (strabisme, nystagmus, paralysie oculomotrice...),
- La vision fonctionnelle : coordination des deux yeux, convergence, accommodation, champs visuels,
- Le besoin d'une rééducation orthoptique adaptée,
- Le besoin d'une consultation en ophtalmologie.

3.7.1.1.2 Dépistage des troubles de la communication, du langage, de la parole, des apprentissages et des fonctions oro-myo-fonctionnelles

Le bilan orthophonique permettra d'évaluer notamment :

Langage oral :

- Compréhension et expression orales
- Vocabulaire, syntaxe et morphologie grammaticale

- Parole : articulation, phonologie, intelligibilité
- Voix et prosodie : qualité vocale, intonation, rythme, volume

Communication et pragmatique :

- Utilisation du langage dans les interactions sociales, motivation communicative
- Respect des tours de parole et du contexte communicatif
- Adaptation à l'interlocuteur, rigidité interactionnelle
- Expression et compréhension des émotions
- Gestion de la frustration

Communication pré-verbale et non verbale :

- Intention communicative, imitation, attention conjointe
- Gestes, mimiques, regard
- Motivation et engagement dans l'échange

Langage écrit et apprentissages :

- Lecture, écriture, conscience phonologique et métalinguistique
- Compréhension de consignes et transfert aux apprentissages scolaires

La sphère oro-myo-fonctionnelle et l'oralité alimentaire :

- Particularités sensorielles associées
- Mastication
- Posture linguale
- Ventilation

3.7.1.1.3 Dépistage des troubles spécifiques des apprentissages et/ou du trouble du développement intellectuel

Des évaluations standardisées (verbales et non verbales) sont proposées par des psychologues, professionnels paramédicaux et médicaux afin d'évaluer le/les :

- Développement de l'enfant
- Quotient intellectuel
- Habiletés sociales, la communication, la gestion des émotions
- Habiletés motrices et développement psychomoteur
- Niveau d'autonomie et d'adaptation
- Troubles du sommeil
- Troubles oro-myo-fonctionnels
- Apprentissages

3.7.1.1.4 Dépistage d'un trouble du spectre de l'autisme

Les troubles du spectre de l'autisme sont évalués par des échelles standardisées devant la présence de signes d'alerte. Ces tests seront réalisés par des professionnels de deuxième ligne (formés aux troubles du neurodéveloppement) ou de 3e ligne (structures de soins spécifiques comme l'ETADA (Equipe Territoriale d'Appui au Diagnostic des troubles du spectre de l'Autisme) ou le Centre de Ressource Autisme (CRA)).

Le diagnostic de TSA s'appuie sur une synthèse des informations apportées par les différents professionnels paramédicaux et psychologues ayant contribué à la démarche clinique approfondie visant l'examen de l'ensemble des dimensions du développement. En raison du caractère multidimensionnel des signes cliniques du TSA, l'abord clinique doit être pluriprofessionnel (en particulier pédopsychiatres, pédiatres, psychologues et professionnels de rééducation) et impliquer des professionnels expérimentés et spécifiquement formés aux troubles du neurodéveloppement et aux autres troubles de l'enfance et non pas seulement au TSA. Le diagnostic devra être ensuite posé par un médecin, car seul un docteur en médecine peut attester d'un diagnostic d'autisme.

Depuis 2018, la HAS recommande d'effectuer une évaluation multidimensionnelle, comportant :

- Une anamnèse développementale et bio-psycho-sociale

- Une évaluation de l'audition et de la vision
- Un examen clinique complet
- Une observation clinique en situation d'interaction des capacités de communication sociale
- Un examen des différentes dimensions du langage et de la communication non verbale et pragmatique
- Un examen du niveau de fonctionnement intellectuel et du profil cognitif
- Un examen des capacités adaptatives dans les situations de vie quotidienne
- Un examen des fonctions psychomotrices et des habiletés motrices globales et fines
- Un examen des processus d'intégration sensorielle.

Un diagnostic non retenu à un moment donné peut néanmoins parfois être posé ultérieurement. Ainsi, lorsque le premier bilan est non conclusif mais que des signes d'alerte persistent, une réévaluation à distance est recommandée.

3.7.1.1.5 Dépistage d'un TDA/H

En France, le dépistage du TDA/H repose sur une évaluation clinique approfondie, car il n'existe pas de test biologique ou d'examen paraclinique spécifique. Voici les points clés :

- Repérage des symptômes persistants (plus de 6 mois) d'inattention, d'hyperactivité et/ou d'impulsivité, présents avant l'âge de 12 ans et dans au moins deux environnements (maison, école, loisirs...);
- Entretien clinique structuré pour retracer l'histoire du développement et le retentissement fonctionnel ;
- Utilisation d'échelles standardisées de dépistage et d'évaluation pour objectiver la sévérité et la fréquence des symptômes ;
- Évaluation du développement global et examen médical complet ;
- Des tests des fonctions attentionnelles et exécutives peuvent être utilisés en complément pour évaluer l'impact du trouble.

Le diagnostic est clinique, multidimensionnel, et doit être confirmé par un médecin expérimenté formé au diagnostic et au traitement du TDA/H.

3.7.1.1.6 Dépistage des troubles du comportement, autres que le TSA et le TDA/H

La présence de troubles du comportement (intolérance à la frustration, agressivité, anxiété, désinhibition...) doit être évaluée lors du bilan initial puis de manière régulière du fait de leur évolution avec le temps. Des évaluations standardisées peuvent aider à affiner un diagnostic. Devant des troubles du comportement, une consultation pédopsychiatrique doit être organisée afin d'évaluer la meilleure prise en soins à proposer. Les patients et leurs familles doivent être accompagnés dans un parcours de soin personnalisé.

3.7.1.2 Recherche d'une épilepsie

Il n'est pas recommandé de dépistage systématique par électroencéphalogramme (EEG) lors du diagnostic de syndrome MYT1L. En revanche, lors de chaque consultation médicale de suivi, il doit être recherché des signes cliniques évocateurs d'épilepsie (absences, changement de comportement brutal et répété de façon stéréotypée, mouvements anormaux, perte de tonus...).

Il est important de rester vigilant quant au risque de développer une épilepsie pendant l'enfance. Le risque de débiter une épilepsie diminue avec l'âge mais reste probablement plus élevé dans le syndrome MYT1L que chez un individu de la population générale. En cas d'épilepsie débutante, un rendez-vous avec un neuropédiatre / neurologue doit être organisé.

3.7.1.3 Recherche de troubles de la régulation pondérale, du comportement alimentaire, de la croissance et de la puberté

Troubles de la régulation pondérale et du comportement alimentaire :

Les patients doivent idéalement être adressés par leur médecin traitant ou un spécialiste de proximité (libéral ou établissement médico-social) aux centres de compétences (CC)/ centres de références maladies rares (CRMR) ou aux centres spécialisés de l'obésité (CSO) dont ils dépendent géographiquement.

L'évaluation doit être globale et multidimensionnelle et étudier :

- La cinétique de la prise de poids (réalisation régulière des courbes d'IMC)
- Mastication, déglutition, sélectivité alimentaire
- Les réflexes nauséeux, gestion des textures
- Tonicité labiale et jugale, praxies bucco-linguo-faciales, respiration, bavage
- Le comportement alimentaire (hyperphagie, défaut de satiété, techniques de manipulation, impulsivité, recherche active de nourriture, vols et stockage, détresse psychique avec colères lorsque l'on empêche) doit être évalué en utilisant des outils comme le questionnaire d'hyperphagie de Dykens validé dans syndrome de Prader-Willi qui peuvent aussi être utilisés dans le syndrome MYT1L. Rempli par l'entourage proche, ce questionnaire évalue le niveau d'hyperphagie en explorant la préoccupation/obsession pour la nourriture, les comportements de recherche alimentaire et leur impact dans la vie quotidienne.
- La sédentarité et les activités physiques
- Les facteurs de risque d'aggravation du poids : hérédité familiale de surpoids ou d'obésité, déficits hormonaux, troubles du sommeil, troubles neuropsychologiques et comportementaux, traitements psychotropes (y compris anti-épileptiques), facteurs environnementaux et sociaux défavorables (adversité précoce et précarité), facteurs culturels (représentation du poids)
- L'environnement familial et le besoin éventuel d'un accompagnement parental
- L'intérêt d'un éventuel traitement médicamenteux pour contrôler la prise pondérale
- Les complications liées à l'obésité. Le bilan ne diffère pas de celui recommandé pour la population générale, conformément aux recommandations de la HAS.
Il vise à dépister précocement les complications somatiques les plus fréquentes :
 - Complications métaboliques : hyperglycémie, diabète de type 2, dyslipidémie, stéatose hépatique non alcoolique.
 - Complications cardiovasculaires : hypertension artérielle, troubles du rythme, cardiopathie hypertrophique (selon contexte).
 - Complications respiratoires : syndrome d'apnées obstructives du sommeil, hypoventilation alvéolaire
 - Complications ostéo-articulaires et fonctionnelles : douleurs articulaires, troubles de la statique rachidienne, scoliose, difficultés de mobilité
 - Autres complications : troubles cutanés (intertrigos, acanthosis nigricans).

Un bilan sanguin de dépistage est nécessaire dès le stade de surpoids :

- NFS, ferritine
- Ionogramme sanguin, créatinine, DFG
- Glycémie à jeun
- Bilan lipidique
- Bilan hépatique
- Bilan thyroïdien (TSH)
- Uricémie chez les adultes

Une évaluation annuelle est recommandée en cas de surpoids ou d'obésité, en lien avec le médecin nutritionniste, l'endocrinologue ou le centre spécialisé de l'obésité (CSO).

La famille est informée de la nécessité d'une prise en charge multidisciplinaire et d'un suivi régulier, en lien avec les établissements sociaux et médico-sociaux (ESMS) et les équipes relais handicap rares (ERHR).

Outils d'évaluation des troubles du comportement alimentaire :

Les troubles du comportement alimentaire sont fréquents dans le syndrome MYT1L. Ces troubles ont un impact majeur dans le quotidien du patient et de sa famille. Ils doivent être pris en charge le plus tôt possible. Des questionnaires de dépistage des TCA sont disponibles pour le syndrome MYT1L :

- **Questionnaire d'Hyperphagie de Dykens** : initialement développé pour le syndrome de Prader-Willi, il vise à évaluer l'hyperphagie en abordant plusieurs caractéristiques du comportement alimentaire : le défaut de satiété, l'obsession et la préoccupation pour la nourriture.
- **Questionnaire CEBQ** (Child Eating Behaviour Questionnaire) chez l'enfant et l'adulte en situation de trouble du développement intellectuel : évalue les comportements alimentaires en explorant différentes dimensions comme l'attrait pour la nourriture (plaisir de manger, réactivité aux aliments), le manque de contrôle (impulsivité), mais aussi les signaux de régulation (satiété, lenteur à manger).
- **Échelle de FAIM de type VAS (Visual Analogue Scale)** : évalue le niveau de faim au cours de la journée. Score subjectif mais utile pour mesurer les changements dans le temps (ex : après traitement...)
- **Version française du Food Craving Questionnaire reduced (FCQ-r)** chez l'adulte, évaluant le "craving" alimentaire, c'est-à-dire l'addiction alimentaire ou encore l'envie intense et incontrôlable de manger.

Évaluation de la croissance et de la puberté

Il n'est pas particulièrement rapporté de trouble de la croissance ou de la puberté dans le syndrome MYT1L. Certains patients peuvent présenter une avance staturale en lien avec un surpoids ou une obésité. Une évaluation endocrinienne initiale est recommandée chez tout patient avec syndrome MYT1L afin d'évaluer ces différents aspects.

3.7.1.4 Recherche d'un trouble endocrinologique

Bilan endocrinien

Un bilan thyroïdien peut être proposé de manière systématique au bilan initial. Il n'est pas rapporté d'atteinte thyroïdienne fréquente qui nécessiterait un suivi sur le long terme chez tout individu avec un syndrome MYT1L.

3.7.1.5 Bilan gynécologique

Un bilan gynécologique peut être proposé selon l'âge de la patiente mais n'est pas systématique car il n'est pas rapporté de malformations gynécologiques dans ce syndrome. Certaines patientes objectivent une puberté précoce. L'apparition des menstruations peut s'accompagner de difficultés d'adaptation, notamment sur le plan émotionnel et comportemental, justifiant un accompagnement attentif et adapté. Des troubles de l'humeur et un syndrome prémenstruel peuvent être observés chez certaines patientes. La question de la contraception peut être abordée au cas par cas, en tenant compte de l'âge, du contexte neurodéveloppemental, de la tolérance hormonale et du retentissement éventuel sur l'humeur et le comportement. Toute prise en charge doit rester médicalisée, prudente, individualisée et réévaluée régulièrement, avec une coordination entre les professionnels de santé impliqués et une information adaptée à la patiente et sa famille.

3.7.1.6 Recherche d'un trouble ophtalmologique et orthoptique

Un bilan ophtalmologique est indispensable lors du bilan initial étant donné la fréquence des troubles de réfraction et autres troubles visuels possibles. Parfois un suivi orthoptique sera proposé afin de rééduquer des troubles neurovisuels sous-jacents.

3.7.1.7 Recherche de malformations associées

Comme dans tout trouble développemental, un bilan malformatif systématique à la recherche de malformations cardiaques, rénales, squelettiques peut être proposé, mais les malformations de ces organes sont très rarement associées au syndrome MYT1L.

Une IRM cérébrale peut être proposée dans le cadre de l'évaluation initiale mais n'est pas obligatoire.

3.7.1.8 Bilan dentaire

De même, comme dans tout trouble développemental, un bilan dentaire doit être proposé initialement puis organisé selon les recommandations du dentiste. A ce jour, il n'est pas rapporté de fragilité dentaire dans ce syndrome. En raison d'un attrait envers l'alimentation chez certains patients, il est nécessaire de rester vigilant quant à l'apparition d'éventuelles complications dentaires.

	Examens à pratiquer	Nourrisson	Enfant	Adolescent	Adulte
Consultation de génétique	Consultation spécialisée	+	+	+	+
Dépistage des troubles du neuro-développement	Bilan kinésithérapeutique	+	+	si diagnostic tardif et selon symptômes	si diagnostic tardif et selon symptômes
	Bilan orthophonique	+	+	si diagnostic tardif et selon symptômes	si diagnostic tardif et selon symptômes
	Bilan psychomoteur	+	+	+	si diagnostic tardif et selon symptômes
	Bilan ergothérapique		+	+	+
	Bilan neuro-psychologique		+	+	+
	EEG, si suspicion clinique de crise convulsive	+	+	+	+
	Dépistage des troubles psychiatriques		+	+	+
	Consultation neuropédiatrique/ neurologique	+	+	+	+
Troubles pondéraux	Consultation endocrinologique	Recherche d'un trouble de l'oralité	Recherche d'un surpoids/obésité, courbes d'IMC, questionnaires de dépistage, comorbidités	Recherche d'un surpoids/obésité, courbes d'IMC, questionnaires de dépistage, comorbidités	Dépistage des TCA et comorbidités cliniques et biologiques
Malformations	IRM cérébrale, selon neurodéveloppement	+	+		
	Radiographie du rachis selon examen clinique		+	+	+
Croissance	Surveillance des courbes de croissance et IMC, bilan endocrinologique si nécessaire	+	+	+	+
	Bilan gynécologique		Si puberté précoce	+/-	+/-
Ophtalmologie	Bilan ophtalmologique de dépistage. Bilan orthoptique si nécessaire	+	+	+	+
Sommeil	Recherche d'un trouble du sommeil, d'un SAOS		+	+	+

Table 2. Bilan médical et paramédical initial proposé au diagnostic d'un syndrome MYT1L

3.7.2 Évaluation pronostique

L'évaluation du pronostic du patient dépend de :

- L'âge du patient
- La sévérité des troubles neurodéveloppementaux et comportementaux
- L'existence ou non d'une épilepsie
- L'existence ou non de malformations, par exemple cérébrales
- L'existence de troubles pondéraux et/ou d'un TCA
- La présence de troubles sensoriels associés
- La situation socio-familiale et de l'accès et l'observance aux soins proposés

3.8 Annonce du diagnostic et information du patient

3.8.1 Annonce aux parents d'un enfant porteur d'un syndrome MYT1L

L'annonce du diagnostic génétique doit être réalisée au cours d'une consultation dédiée. Il s'agit le plus souvent d'une consultation spécialisée de génétique mais l'annonce peut également être réalisée en binôme avec un autre praticien (pédiatre, neurologue, endocrinologue...). La présence d'un(e) psychologue est souhaitable.

Il s'agit d'un temps dédié à/au :

- L'explication des caractéristiques principales de la maladie,
- L'organisation du suivi médical par les différents spécialistes concernés,
- La planification d'évaluations paramédicales,
- Dépistage clinique de complications connues dans le syndrome
- La réalisation de l'analyse génétique parentale si celle-ci n'a pas été faite jusque-là.

Cette consultation d'annonce est également nécessaire pour préciser le mode de transmission de la maladie et le conseil génétique (c'est-à-dire les risques de transmission) pour le reste de la famille et pour la descendance du patient. Pour rappel, il s'agit d'une :

- Pathologie héréditaire de transmission autosomique dominante
- Le plus souvent *de novo* mais parfois héritée d'un parent symptomatique
- De pénétrance complète (tous les patients sont symptomatiques) et d'expressivité variable (les symptômes sont variables entre les individus).

Un soutien psychologique est proposé à la famille (parents, fratrie, cas index...).

Une consultation après annonce diagnostique, entre 1 mois à 3 mois, peut être utile pour reprendre certains éléments avec la famille.

3.8.2 Étude parentale

Dans certaines situations, l'analyse biologique parentale, aussi appelée étude « de ségrégation » est réalisée au rendu du résultat du cas index. L'objectif est de savoir si l'anomalie génétique concerne uniquement le cas index (« *de novo* »), ou si elle a été transmise par un parent symptomatique. Aucun parent asymptomatique, porteur d'une variation/délétion pathogène, n'a été rapporté à ce jour. Cette analyse parentale et le conseil génétique doivent être faits dans le cadre d'une consultation de génétique ou par un médecin exerçant au sein d'une équipe pluridisciplinaire de prise en charge des patients asymptomatiques.

3.8.3 Démarches sociales

Les démarches de demande d'ALD 100% sont effectuées par le médecin traitant ou le pédiatre. Un dossier MPDH sera le plus souvent constitué, soit par le médecin généticien, soit

par un médecin prenant en charge le patient de manière rapprochée (le plus souvent par le neuropédiatre, le pédopsychiatre ou le médecin traitant) (**Voir paragraphe 4.4 Démarches administratives**).

3.8.4 Supports d'information

Des supports d'informations à destination des parents sont remis lors de la consultation d'annonce (flyers, documents papiers, liens internet...).

Les coordonnées des associations de patients ou des forums maladies rares dédiés sont transmises aux familles lors de cette consultation.

Pour se procurer des informations complémentaires sur le gène *MYT1L* il est possible de consulter :

- **Le site internet de l'association française de patients :** Les Extra-Vaillants MYT1L : <https://www.extra-vaillants-myt1l.com/>

De nombreux outils ont été développés par l'association française

(voir paragraphe 4.6.1.1 Association française « Les Extra-Vaillants MYT1L »)

- **Le site Orphanet :** <http://www.orpha.net>

Code orphanet : 647799

<https://www.orpha.net/en/disease/detail/647799> (disponible en plusieurs langues)

- **Le Forum maladies rares :**

<https://forums.maladiesraresinfo.org/>

- **Des articles scientifiques publiés présents dans la base de données en ligne Pubmed (quelques exemples) :**

Blanchet *et al.*, 2017 : PMID: 28859103

Windheuser *et al.*, 2020 : PMID: 32065501

Coursimault J *et al.*, 2022 : PMID: 34748075.

3.8.5 Diagnostic anténatal du syndrome MYT1L

Le diagnostic du syndrome MYT1L n'est pas suspecté en période prénatale sur la seule présence de malformations fœtales, celles-ci étant peu fréquentes et non spécifiques.

En revanche, devant des signes cliniques fœtaux inhabituels mais non spécifiques, les équipes spécialisées peuvent proposer des analyses génétiques pangénomiques. Ces examens peuvent, dans de rares situations, révéler une anomalie du gène *MYT1L* à l'origine du syndrome. Dans ce cas, une consultation de génétique est organisée durant la grossesse afin d'annoncer le résultat au couple.

Cette annonce a pour objectifs :

- D'expliquer les caractéristiques de la maladie,
- De préciser le suivi et la prise en charge postnatale,
- De donner les coordonnées des associations de patients si le couple souhaite rencontrer des familles concernées par la pathologie
- De préciser le mode de transmission et le conseil génétique pour de futures grossesses au sein du couple,
- D'informer sur la possibilité laissée au couple de demander une interruption médicale de grossesse (IMG) après discussion et accord au sein d'un Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN) du fait du caractère possiblement grave et incurable de la pathologie. La demande d'IMG doit être portée par le couple.

Lorsqu'un diagnostic est posé en anténatal, l'évolution après la naissance reste imprévisible, tant pour la nature que pour la sévérité des symptômes. À l'heure actuelle, aucune relation entre le type d'anomalie génétique et les manifestations cliniques (relation génotype-phénotype) n'a été mise en évidence.

3.9 Conseil génétique et grossesse au sein du couple

3.9.1 Conseil génétique

Le conseil génétique est souvent abordé lors de la consultation d'annonce.

A ce moment-là, la consultation permet de préciser le mode de transmission de la maladie et le conseil génétique (c'est-à-dire les risques de transmission) pour le reste de la famille et la descendance du patient.

Pour rappel, il s'agit d'une :

- Pathologie héréditaire de transmission autosomique dominante
- Le plus souvent *de novo* mais parfois héritée d'un parent symptomatique
- De pénétrance complète (tous les patients sont symptomatiques) et d'expressivité variable (les symptômes sont variables entre les individus)

Etude de ségrégation au sein du couple

Lorsqu'une anomalie du gène *MYT1L* est identifiée chez un patient, il est proposé une analyse dite « de ségrégation », chez ses deux parents. Parfois cette analyse est faite dans le même temps, on dit que l'analyse est faite en "trio". L'objectif est de savoir si l'anomalie génétique concerne uniquement le cas index, il s'agit alors d'une variation/délétion « *de novo* », ou si elle a été transmise par un parent symptomatique. Aucun parent asymptomatique, porteur d'une mutation/délétion pathogène, n'a été rapporté à ce jour. Cette analyse parentale et le conseil génétique doivent être faits dans le cadre d'une consultation de génétique ou par un médecin exerçant au sein d'une équipe pluridisciplinaire de prise en charge des patients asymptomatiques.

3.9.1.1 Risque de récurrence pour une future grossesse d'un couple ayant un enfant atteint d'un syndrome MYT1L

- **Si l'analyse de ségrégation des deux parents montre que l'anomalie génétique du patient est *de novo***, c'est-à-dire non retrouvée chez les deux parents, alors le risque de récurrence pour une future grossesse du couple est estimé selon les connaissances scientifiques actuelles entre 1-3%. Le risque est donc faible, mais supérieur à celui de la population générale. Ce risque est lié au risque de mosaïque germinale parentale (présence de plusieurs gamètes mutés chez l'un des parents, non détectables lors de l'étude de ségrégation qui est réalisée sur le sang et non sur les gamètes). Il n'est pas possible actuellement en routine diagnostique de proposer une analyse des gamètes afin de préciser le risque de récurrence pour une future grossesse.

Des analyses génétiques peuvent être proposées dans ce contexte (**voir paragraphe 3.9.2 Diagnostic prénatal (DPN) pour une prochaine grossesse d'un couple sain avec un premier enfant atteint du syndrome MYT1L**)

- **Si l'analyse de ségrégation des deux parents montre que l'anomalie génétique est présente chez l'un des deux parents**, alors le risque de récurrence pour une prochaine grossesse est de 50%. Du fait de l'expressivité variable de ce syndrome, il est impossible de prédire les symptômes ou le degré de sévérité de la maladie chez un futur enfant. Du fait de l'absence de signes échographiques spécifiques, le suivi échographique seul ne permettra pas de préciser si l'anomalie génétique a été transmise.

Des analyses génétiques peuvent être proposées en anténatal dans ce contexte (**voir paragraphe 3.9.3.2 Diagnostic génétique anténatal**).

3.9.1.2 Risque de transmission du syndrome MYT1L pour un individu lui-même atteint du syndrome MYT1L

Pour une personne atteinte du syndrome MYT1L, le risque de transmission de la pathologie à sa descendance est de 1 sur 2 (50%). Du fait de ce risque élevé, il est important que le patient puisse bénéficier d'une consultation de génétique afin d'aborder les questions de transmission, la variabilité des symptômes attendus, l'impossibilité de prédire le degré de sévérité, échanger sur le suivi et la prise en charge postnatale.

En fonction de ces différents éléments, le couple peut choisir de transmettre ou de ne pas transmettre la pathologie, et dans ce contexte, des analyses génétiques anténatales peuvent être envisagées lors d'une grossesse (**voir paragraphe 3.9.3.2 Diagnostic génétique anténatal**).

Lorsque le diagnostic de syndrome MYT1L est porté dans l'enfance, une nouvelle consultation de génétique dédiée à ces questions de conseil génétique doit être proposée, à l'adolescence ou lors de la transition adolescence-âge adulte.

3.9.2 Diagnostic prénatal (DPN) pour une prochaine grossesse d'un couple sain avec un premier enfant atteint du syndrome MYT1L

Pour une nouvelle grossesse d'un couple ayant un premier enfant porteur du syndrome MYT1L, un suivi au sein d'un CPDPN est recommandé. Selon le choix du couple et sous réserve de l'accord du CPDPN, un diagnostic génétique anténatal chez le fœtus peut être réalisé. Le CPDPN est une structure composée de médecins et professionnels spécialisés en diagnostic anténatal dont les missions sont notamment d'examiner toute demande de recours au diagnostic prénatal ou préimplantatoire.

Le couple peut formuler à l'issue de la consultation de génétique une demande de diagnostic génétique prénatal. Le dossier est alors présenté au CPDPN qui examinera la demande et donnera sa réponse quant à la possibilité de réaliser un diagnostic prénatal génétique pour la nouvelle grossesse en cours ou pour la grossesse à venir. Le dossier peut en effet être discuté plusieurs mois en amont afin d'anticiper le projet du couple. Si le diagnostic prénatal génétique est validé par le CPDPN, alors celui-ci sera réalisé en collaboration entre les équipes de gynécologie-obstétrique et de génétique.

Le diagnostic prénatal repose sur l'analyse de l'ADN fœtal afin de rechercher spécifiquement la variation ou la délétion du gène *MYT1L* identifiée chez le cas index, et uniquement celle-ci.

L'obtention d'ADN fœtal peut se faire selon différentes techniques :

- **La biopsie de trophoblaste** : Prélèvement des villosités chorales maternelles (placenta) entre 11 et 14 semaines d'aménorrhée ;
- **La ponction de liquide amniotique** : réalisé à partir de 16 SA ;
- **Le prélèvement sanguin maternel** (aussi appelé diagnostic prénatal non invasif, **DPNI**) : réalisé à partir de 10 SA, l'objectif est d'analyser dans le sang maternel, l'ADN fœtal libre circulant, pour y rechercher l'anomalie génétique du cas index. La faisabilité de cette technique doit être étudiée au préalable par le laboratoire qui réalise l'analyse. Un nouveau prélèvement des deux membres du couple et du cas index est nécessaire. Cette demande fait également l'objet d'une présentation au CPDPN. Dans certaines situations, cette technique n'est pas réalisable et un prélèvement invasif (biopsie de trophoblaste ou ponction de liquide amniotique) doit être finalement proposé.

Ensuite, à partir de l'ADN du fœtus, et selon l'anomalie génétique identifiée chez le cas index, le biologiste réalise :

- Pour les délétions : une analyse ciblée par FISH (fluorescence in situ hybridization)/ PCR digitale de la région de la région 2p25.3
- Pour les variations ponctuelles du gène *MYT1L* : un séquençage Sanger ciblé de la région concernée du gène *MYT1L*.

Si le fœtus n'est pas porteur de l'anomalie génétique, alors la grossesse se poursuit classiquement. En revanche, si le fœtus est porteur de la mutation, le couple peut faire une demande d'interruption médicale de la grossesse après information éclairée et accompagnement par le CPDPN et le service de génétique.

Il existe un risque de fausse couche ou d'accouchement prématuré lié au geste de la ponction des villosités choriales ou du liquide amniotique, estimé entre 0,5-1%.

Ce risque est à mettre en balance avec le risque de récurrence du syndrome (1-3%).

Lorsque l'anomalie génétique du cas index est survenue *de novo*, et donc à risque faible de récurrence pour le couple, un diagnostic préimplantatoire n'est pas justifié (**voir paragraphe 3.9.3.2 Diagnostic génétique anténatal**).

3.9.3 Prise en charge de la grossesse d'une personne adulte atteinte du syndrome MYT1L

Pour un individu adulte porteur du syndrome MYT1L, le risque de transmission de la pathologie à sa descendance est de 1 sur 2, soit 50%. Du fait de ce risque élevé, il est important que les couples puissent bénéficier d'une consultation de génétique, dans l'idéal avant la grossesse afin de discuter des différentes prises en charge et mesures d'accompagnement possibles.

3.9.3.1 Accompagnement à la parentalité

Cet accompagnement à la parentalité est à anticiper, idéalement, en amont de la grossesse. A ce jour, il est même anticipé dès l'adolescence en IME, DITEP et SESSAD avec la mise en place de groupes de Vie Intime Affective et Sexuelle adaptés au niveau cognitif, à l'autodétermination et au handicap (Accompagner la vie intime, affective et sexuelle des personnes en ESSMS, référentiel de bonne pratique de la HAS, 2025).

En France, parents et futurs parents peuvent ainsi être accompagnés au sein de différents services tels les :

- Services d'accompagnement à la vie sociale (**SAVS**)
 1. Dont certains ont développé un volet « accompagnement à la parentalité »
- Services d'accompagnement et de soutien à la parentalité (**SASP**)
- Services d'accompagnement à la parentalité des personnes en situation de handicap (**SAPPH**), disponibles dans certaines régions en France
 - Dont le dispositif régional **CapParents** (Certains CapParents sont portés par les SAPPH) (<https://www.monparcours handicap.gouv.fr/glossaire/capparents>)

Ou encore par l'appui de techniciennes de l'intervention sociale et familiale (**TISF**) et de professionnels de l'aide à domicile, selon le plan d'aide mis en place dans le cadre de la prestation de compensation du handicap (PCH)

Ou par les **centres de planning familial** (<https://www.planning-familial.org> ; programme Handicap et alors ?)

Ou par les **programmes d'éducation thérapeutique du patient (ETP)** (programme parentalité, disponible dans certaines régions).

Ou par les programmes de **psychoéducation et d'entraînement aux habiletés parentales (PEHP)** généralement effectués par les psychomotriciens et psychologues libéraux

Ou par les **établissements et services médico-sociaux** si notification MDPH (EAM, MAS, CITL par exemple).

3.9.3.1 Suivi gynécologique de la grossesse

Du fait des risques, faibles, mais présents, de malformations fœtales, la grossesse justifie une prise en charge spécialisée au sein d'un CPDPN. Le suivi échographique sera effectué par un échographiste de référence à la recherche de malformations chez le fœtus.

Il n'est pas connu de problèmes médicaux spécifiques liés à la grossesse chez les femmes porteuses de ce syndrome. Une consultation avec le spécialiste référent dédiée à l'adaptation des traitements médicamenteux en amont de la grossesse est indispensable (exemple : traitement antiépileptique, traitement à visée thyroïdienne ou cardiaque...)

Il est nécessaire que les couples soient accompagnés sur le plan psychologique, social et médical.

3.9.3.2 Diagnostic génétique anténatal

Si le couple le souhaite, il peut faire la demande d'un diagnostic anténatal génétique soit par

- **DPN** (cf paragraphe 3.9.2 Diagnostic prénatal (DPN) pour une prochaine grossesse d'un couple sain avec un premier enfant atteint du syndrome MYT1L, ci-dessus)
- Le **DPNI** peut être envisagé lorsque l'anomalie génétique est d'origine paternelle. Si elle est maternelle, l'examen n'est pas possible, car l'ADN fœtal n'est pas distinguable de l'ADN maternel porteur de la même anomalie.
- **DPI ou diagnostic préimplantatoire :**
 - Le diagnostic préimplantatoire (DPI) consiste à analyser, chez des embryons obtenus par fécondation in vitro, l'anomalie génétique du gène *MYT1L* identifiée chez le parent atteint. Seuls les embryons non porteurs de cette variation sont ensuite transférés dans la cavité utérine. En France, cette technique est disponible dans cinq centres (Montpellier, Paris, Nantes, Grenoble et Strasbourg). Les délais entre le dépôt du dossier et la prise en charge en fécondation in vitro sont actuellement de 18 mois à 2 ans.

La possibilité de recourir au DPI dépend de critères médicaux (fertilité du couple, faisabilité technique), qui sont évalués par le centre de DPI. Ces éléments sont expliqués au couple lors d'une consultation dédiée dans leur centre de génétique.

En parallèle, le couple bénéficie d'un suivi par une équipe locale de procréation médicalement assistée (PMA). Un accompagnement psychologique est également recommandé tout au long de la procédure.

4. Prise en charge thérapeutique

Il n'existe à ce jour aucun traitement curatif spécifique du syndrome MYT1L. La prise en charge repose sur des interventions médicales et paramédicales ciblant les différents symptômes. Elle est chronique, individualisée et doit être régulièrement adaptée aux besoins du patient, évoluant tout au long de sa vie.

Par ailleurs, la rééducation peut se poursuivre même tard dans le développement. Outre l'évolution progressive des manifestations du syndrome, certains patients présentent des acquisitions ou progrès significatifs de manière tardive, justifiant le maintien ou la reprise d'interventions spécialisées à différents âges. Il importe également d'adopter une posture clinique ouverte et non restrictive : les capacités et le potentiel d'apprentissage de ces patients ne doivent pas être présumés comme limités a priori. Une attitude professionnelle fondée sur l'optimisme raisonné et l'exploration de pistes d'intervention ambitieuses favorise l'émergence d'acquisitions parfois inattendues et contribue à soutenir le développement à long terme.

4.1 Objectifs

- Prise en charge pluridisciplinaire médicale et paramédicale active et précoce
- Accompagnement psychologique
- Aide administrative
- Éducation thérapeutique et psychoéducation
- Information des différents praticiens, du patient et de sa famille

4.2 Professionnels impliqués et modalités de coordination

La prise en charge est pluridisciplinaire, impliquant professionnels médicaux et paramédicaux (**voir paragraphe 3.1 Professionnels impliqués dans le diagnostic et le suivi et modalités de coordination**).

L'objectif est de permettre une prise en charge complète en maintenant un lien entre les différents praticiens. En effet, bien que l'enfant/l'adulte soit souvent évalué et accompagné par différents professionnels, il est indispensable de conserver une vision intégrée de son fonctionnement global, en articulant les observations afin d'éviter une analyse fragmentée. Les interventions doivent s'appuyer sur une compréhension cohérente de son profil, de ses forces et de ses besoins, dans une perspective évolutive.

Le plus souvent, il existe un médecin coordinateur (un neuropédiatre, un pédiatre, un médecin traitant, un médecin généticien, un psychiatre, un endocrinologue...) qui permet la coordination globale des soins. Il est important que le médecin coordinateur soit en lien avec le Centre de référence ou de compétence Anomalies du Développement et syndromes malformatifs (AnDDi-Rares). Ce médecin peut changer selon les besoins et l'âge du patient. Dans les établissements et services médico-sociaux, les soins peuvent être coordonnés par un médecin coordinateur ou par un paramédical spécialisé en sciences de la santé. Il est important que la coordination puisse se faire au-delà de l'aspect médical, avec une coordination des accompagnements et des soins entre ville, hôpital, social, médico-social, sport et culture. Malheureusement, la coordination reste une difficulté organisationnelle majeure du parcours et même si elle reste primordiale, elle n'est pas toujours en place.

4.3 Prise en charge thérapeutique

La fréquence et la durée des séances sont modulées en fonction des besoins du patient, allant d'une stimulation précoce de la communication parent-bébé à une rééducation plus structurée du langage oral, du langage écrit ou des compétences numériques. L'implication active de la

famille, ainsi que la possibilité de proposer des séances rapprochées lorsque nécessaire, constituent des facteurs déterminants pour l'efficacité de la prise en charge. Des échanges réguliers avec les parents permettent d'ajuster les objectifs thérapeutiques et de favoriser la généralisation des compétences dans les différents contextes de la vie quotidienne.

4.3.1 Neurodéveloppement

Le repérage des troubles du neurodéveloppement et leur prise en charge pluridisciplinaire fait l'objet de recommandations établies par la HAS (haute autorité de santé)

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

Le type d'intervention recommandé en fonction du déficit constaté fait l'objet d'un tableau récapitulatif, établi par la HAS et présenté ci-dessus-ci-dessous (**Table 3**).

Déficit	Type d'intervention
Troubles du tonus ou du développement de la motricité ou de la posture	Kinésithérapie , ergothérapie, psychomotricité,
Troubles de l'oralité alimentaire et verbale	Orthophonie , kinésithérapie, psychomotricité, ergothérapie
Troubles de la communication et du langage	Orthophonie, ORL
Troubles visuels	Orthoptie , ophtalmologie
Troubles du comportement : anxiété, inhibition, agitation, troubles de la régulation émotionnelle et des conduites	Psychomotricité, éducation spécialisée, psychologie, ou pédopsychiatrie
Trouble de la coordination isolé (maladresse)	Ergothérapie, psychomotricité
Troubles de la motricité fine	Ergothérapie, psychomotricité en fonction de l'âge
Difficultés graphiques, environnementales et besoin d'installation	Ergothérapie , psychomotricité
Décalage global des acquisitions (suspicion de trouble du développement intellectuel - TDI)	< 4 ans : orthophonie, psychomotricité, > 4 ans : orthophonie, psychomotricité plus si possible neuropsychologie
Trouble de l'attention et des fonctions exécutives	Neuropsychologie , ergothérapie, orthophonie, psychomotricité

Table 3. Tableau d'orientation vers les interventions précoces selon la HAS (https://www.has-sante.fr/jcms/p_3161334/fr/troubles-du-neurodeveloppement-reperage-et-orientation-des-enfants-a-risque)

Les rééducations peuvent être organisées dans différents secteurs comme par exemple :

- Au sein des CAMSP (centres d'action médico-sociale précoce) pour les enfants de moins de 6 ans
- En libéral
- Dans d'autres structures sanitaires ou médico-sociales : Service d'éducation spéciale et de soins à domicile (SESSAD), centre-médico-psychologique (CMP), centre médico-psycho-pédagogique (CMPP), institut médico-éducatif (IME)

Les PCO ou plateformes de coordination et d'orientation, mises en place en 2019 en France, visent à aider les familles, ayant un enfant de 0 à 12 ans (0-6 ans dans certains départements français) et présentant un trouble du neurodéveloppement, à accéder aux soins de rééducation le plus précocement possible. L'équipe de la PCO aide à la réalisation d'un

diagnostic fonctionnel et à l'orientation la plus appropriée pour le patient concerné, y compris si nécessaire à l'initiation d'une prise en soins précoce par le biais d'un forfait d'intervention précoce. Dans un parcours de soins, la durée est de 1 an renouvelable une fois. Cette coordination et ces suivis médicaux, psychologiques et paramédicaux ne peuvent donc durer que 24 mois. Il s'agit de structures pour les familles qui ne disposent pas encore de rééducation, ni dossier MDPH constitué. Le médecin traitant, pédiatre, pédopsychiatre, médecin scolaire ou médecin de PMI (Protection Maternelle et Infantile) sont les personnes habilitées à orienter la famille vers la PCO. C'est à eux qu'il revient de contacter ce service et de mettre les familles en relation avec lui.

Des allocations visant à aider les familles peuvent être attribuées au cas par cas (**voir paragraphe 4.4 Démarches administratives**).

4.3.1.1 Troubles moteurs

Devant une hypotonie ou un retard des acquisitions motrices, des séances de kinésithérapie puis de psychomotricité voire d'ergothérapie seront proposées. Ces séances seront adaptées en fonction de l'atteinte clinique.

De nombreux éléments influencent le développement moteur (troubles sensoriels avec possible gêne dans la construction de l'axe corporel ; l'hypersensibilité, les troubles de l'attention, l'obésité, les troubles orthopédiques ou musculaires...). Ces atteintes doivent être dépistées et prises en charge parallèlement si nécessaire. L'amélioration des capacités motrices aura un impact positif dans tous les autres domaines de développement.

Kinésithérapie :

La prise en charge des troubles moteurs en kinésithérapie est idéalement une prise en charge individuelle, dans un endroit calme, et dans un cadre rassurant. Il est important de pouvoir s'adapter aux patients et à leurs troubles du comportement (anxiété, frustration, émotions fortes) et d'évaluer régulièrement les besoins moteurs des enfants. L'activité physique ou sportive doit devenir une habitude dans la vie du patient comme une hygiène de vie. Le sport aide aussi à diminuer la surcharge pondérale/obésité et peut devenir un régulateur émotionnel.

Chez le nourrisson

- Prise en charge la plus précoce possible dès la mise en évidence d'une hypotonie ou d'un retard dans les acquisitions motrices
- Stimulation neuro-motrice
- Dialogue tonico-émotionnel
- Conseils de portage, d'installation, de stimulation

Chez l'enfant et adolescent

- Lutter contre l'hypotonie en musclant le patient : L'objectif est de compenser la perte de tonus afin de limiter la gêne au quotidien mais aussi d'améliorer l'endurance, la motricité fine, l'équilibre. Ces exercices permettent également de lutter contre le surpoids ou l'obésité.
 - Par le renforcement musculaire global : 2x20 min intensive par semaine. Les exercices sont simples et reproductibles : squats, pompes, cordes à sauter, circuits training, jeux... Des outils ludiques permettent l'adhésion des enfants plus facilement.
 - Par le sport : n'importe quelle activité sportive qui plaît à l'enfant peut être proposée.
- Travailler l'équilibre : Une partie des troubles de l'équilibre peut venir de l'hypotonie et de la faiblesse musculaire, mais aussi d'atteintes cérébelleuses, des troubles visuo-spatiaux ou proprioceptifs. Il est important d'identifier l'origine des troubles avant de les prendre en charge.

- Plateau instable, trampoline, textures de sol variées...
- Travail unipodal au sol, trottinette, skateboard...
- Parcours moteur, salle d'escalade...
- Travailler les coordinations : Le travail des coordinations nécessite de la répétition et de l'attention
 - Jeux de ballons, raquettes
 - Parcours moteurs, jeux de la statue...
- Évaluation des troubles orthopédiques ou de la posture (notamment les scolioses, les pieds plats)
 - Par le médecin orthopédiste, médecin traitant, ou autre médecin coordinateur spécialiste, mais aussi par le kinésithérapeute et également par la famille
 - Étirements et renforcement musculaire
 - Travailler le redressement de la statique rachidienne

Chez l'adulte

Dans la même dynamique que pour l'enfant et l'adolescent, la prise en charge motrice du patient adulte doit passer par une pratique sportive régulière. Cette pratique sportive va agir aussi bien en compensation de l'hypotonie, en régulation du poids et aussi comme un régulateur de l'anxiété.

Cette pratique sportive peut être initiée avec le kinésithérapeute avec un relais en maison sport santé ou club de sport.

Ergothérapie :

Dans le cas du syndrome MYT1L, l'ergothérapeute intervient sur plusieurs piliers pour compenser les retards de développement et les troubles comportementaux.

- Motricité et Autonomie Quotidienne

* **Lutte contre l'hypotonie** : Mise en place d'assises adaptées (coussins biseautés, sièges avec soutien latéral), séquences de repos/changement de posture, pour maintenir une posture stable non douloureuse, et une attention plus durable.

* **Habillage, repas et hygiène** : Utilisation d'aides techniques pour compenser la maladresse motrice : vêtements sans boutons (velcros), couverts à gros manches ou antidérapants, soutien au brossage dentaire (brosses 360 ou en Y, dentifrice non moussant ou sans goût, massage des gencives avec un doigtier...), et essuyage aux toilettes (mise en place de douchette si possible, exercices d'essuyage avec gommettes, miroir pour visualiser les tâches, stabilisation de la posture avec une barre d'appui, un marche pied). Le séquençage par pictogrammes des tâches peut soutenir la planification mais aussi aider à identifier à quel moment le geste bloque.

* **Gestion de l'obésité** : L'ergothérapeute peut aider à structurer l'environnement de cuisine pour réguler l'accès à la nourriture.

- Apprentissages et École

* **Outils numériques** : Le recours à l'iPad ou à l'ordinateur est fréquent pour pallier les difficultés d'écriture (dysgraphie), de double tâche, de difficultés visuospaciales, de coordination motrice, coordination œil/main...

* **Matériel adapté** : afin de compenser le manque de force palmaire et le déficit de coordination bimanuelle (ciseaux adaptés pour passer du geste complexe au geste simple, règle pour stabiliser, velcros, aimants, colle en bâton, mise en couleurs...)

* **Posture** : adaptation à l'environnement et au rythme de la personne dans tous les espaces de vie lui permettant d'optimiser son attention, de limiter les douleurs physiques et d'exprimer ses potentiels.

* **Structuration du temps** : Utilisation de supports visuels (Time Timer, agendas picturaux) pour aider l'enfant à se repérer dans la tâche à effectuer, sa journée, et réduire l'anxiété. Mise

en place de "contrats" : planification de tâches obligatoires suivi d'une tâche "plaisir/récompense", activer le levier de la motivation et le rendre visuel.

- Communication et Comportement

* **CAA (Communication Alternative et Augmentée)** : Travail conjoint avec l'orthophoniste pour mettre en place des outils (tablettes avec logiciels de type Proloquo2Go) si le langage est très retardé.

* **Profil sensoriel** : Les patients avec un syndrome MYT1L peuvent être hypersensibles. L'ergothérapeute peut créer des "coins calmes", rendre plus flexible l'environnement et les postures ou proposer des outils de régulation (casques anti-bruit, objets lestés, widgets, élastiques...).

La présomption de compétences et la coordination avec les autres professionnels en charge de la personne porteuse du syndrome MYT1L sont des éléments incontournables.

Psychomotricité :

L'accompagnement en psychomotricité peut s'effectuer en individuel ou en groupe thérapeutique en fonction des besoins de la personne. La spécificité du psychomotricien est qu'il agit sur l'ensemble des fonctions mentales, sensorielles et motrices impactant le contrôle moteur. Il s'agira en fonction de l'évaluation psychomotrice préalable d'établir un projet de soins avec une méthodologie SMARTER (objectifs thérapeutiques Spécifiques Mesurables Atteignables Réalisables Temporellement définis Évaluables et Ré-ajustables).

Les soins psychomoteurs ont pour objectifs de soutenir les activités cognitives, motrices et sociales à tous les âges, par le renforcement des fonctions (telles que définies au sein de la Classification Internationale du Fonctionnement (CIF) de l'OMS) :

- Psychomotrices
- Sensorielles
- Motrices
- Perceptuelles
- Exécutives
- Attentionnelles
- Émotionnelles et motivationnelles
- Psychosociales globales

Ces soins comprennent notamment :

- Des techniques perceptivo-motrices : parcours psychomoteurs avec textures, obstacles et/ou contraintes cognitives, serious games, imagerie motrice
- Des techniques d'intégration sensorielle et d'aménagement de l'environnement
- Des techniques de remédiation cognitive et sociale : groupe d'habiletés sociales, mises en situation, saynètes, scénarii sociaux
- Des techniques de régulation des émotions et notamment du stress : compréhension et expression des émotions, relaxation,
- Des techniques cognitives, comportementales et émotionnelles : méditation pleine conscience, relaxation psychomotrice, thérapies d'expositions, résolutions de problèmes
- Les activités physiques adaptées
- Des techniques numériques : réalité augmentée, réalité virtuelle, outils CAA
- Des techniques centrées sur l'activité motrice, notamment l'écriture : CO-OP (Cognitive Orientation to daily Occupational Performance), Pro-PEN, PEP'S, Neuromotor Task Training (NTT)
- Des techniques à médiation artistique : art-thérapie, danse-thérapie, dramathérapie

- Des techniques de psychoéducation permettant la compréhension des troubles et de leur évolution par la personne et l'entourage familial

Il coopère avec les autres acteurs du soin, notamment :

- Le kinésithérapeute dans le cas d'un manque de force musculaire lié à une hypotonie ou de trouble orthopédique par exemple
- L'orthophoniste dans le cas d'un trouble important du langage et de la communication

4.3.1.2 Troubles de la communication et du langage, des apprentissages et de l'oralité alimentaire

Une prise en charge orthophonique est souvent nécessaire. Elle est adaptée au profil développemental et cognitif de chaque enfant, en tenant compte de la variabilité interindividuelle des compétences langagières, cognitives, motrices et sensorielles observées dans ce syndrome. Elle s'inscrit dans un suivi pluridisciplinaire coordonné, en lien avec les équipes médicales, paramédicales et éducatives.

Troubles de l'oralité alimentaire et des fonctions oro-myo-fonctionnelles

Chez certains enfants, des troubles de l'oralité alimentaire peuvent être observés, d'origine oro-motrice (hypotonie, difficultés de succion, de mastication ou de déglutition) et/ou sensorielle (hypersensibilité aux textures, goûts, odeurs ou aspects visuels des aliments).

La prise en charge orthophonique vise à :

- Favoriser une succion et une déglutition fonctionnelles chez le nourrisson, en collaboration avec l'équipe médicale et les diététiciens ;
- Améliorer la motricité bucco-faciale (mobilité linguale, tonus labial, fermeture buccale, coordination souffle/déglutition) ;
- Accompagner la désensibilisation progressive aux textures et goûts variés en cas d'hypersensorialité orale, à travers des stimulations adaptées et graduées ;
- Soutenir la transition alimentaire lors de l'introduction des morceaux, par des ajustements de textures et de postures ;
- Informer et accompagner les parents dans les gestes d'alimentation et la prévention des troubles secondaires (refus alimentaires, risque de fausses routes).

Une collaboration étroite avec les diététiciens, ergothérapeutes, et parfois les psychomotriciens est essentielle.

L'accompagnement psychomoteur vise à :

- Développer l'exploration sensori-motrice de la zone buccale et les expériences alimentaires positives grâce à des stimulation sensorielles dans un contexte ludique
- Diminuer l'hyper-sélectivité alimentaire lorsqu'elle est liée à une hyper- hyposensibilité ou des rigidités cognitives
- Diminuer les comportements moteurs stéréotypés ou inadaptés lors de l'alimentation
- Rééduquer la motricité bucco-faciale

Troubles du langage oral et de la communication

Les troubles du langage peuvent concerner à la fois la forme (phonologie, prosodie, morphosyntaxe), le contenu (lexique, compréhension) et l'usage du langage (pragmatique, communication sociale).

La prise en charge orthophonique vise à :

- Stimuler la compréhension et la production verbale selon le niveau développemental de l'enfant ;
- Renforcer les compétences phonologiques et articulatoires, avec un travail spécifique sur la discrimination auditive, la production phonémique et la structuration syllabique ;

- Accompagner le développement de la prosodie (intonation, rythme, accentuation) afin d'améliorer l'intelligibilité et la dimension expressive de la parole ;
- Soutenir les capacités de communication sociale (regard, attention conjointe, tour de parole, adaptation à l'interlocuteur, respect du contexte) ;
- Travailler la compréhension des intentions, émotions et implicites dans les échanges (aspect pragmatique).

L'accompagnement psychomoteur ne permet pas l'amélioration du langage mais contribue à la communication et la socialisation en :

- Développant le panel gestuel et d'expressions faciales
- Développant la cognition sociale (théorie de l'esprit, reconnaissance des affects, intentionnalité)
- Agissant sur les mécanismes de régulation émotionnelle, cognitive et comportementale

Communication alternative et augmentative (CAA)

Chez les enfants présentant un langage oral absent ou très limité, la mise en place d'un système de communication alternative et augmentative est recommandée afin de soutenir l'expression des besoins et la participation sociale. Les outils peuvent inclure :

- Les signes issus de la langue des signes adaptée (type Makaton) ;
- Les pictogrammes ou applications de communication (PECS®, CBoard®, Proloquo2Go®, TDSnap® et GRID® ...) ;
- Des supports visuels structurés pour faciliter la compréhension et réduire l'anxiété communicationnelle.

La CAA doit être introduite précocement, en parallèle du travail sur le langage oral, et adaptée régulièrement à l'évolution de l'enfant. Si l'enfant ne peut communiquer verbalement, il est essentiel que le moyen de communication alternative soit appliqué de manière cohérente dans l'ensemble des lieux de vie de l'enfant (école, dispositifs de soins et de rééducation, domicile, cantine, garderie, milieu d'accueil ou famille élargie), afin de garantir une continuité environnementale facilitant la généralisation.

Troubles des apprentissages

Chez les enfants d'âge scolaire, un suivi spécifique est indiqué en cas de difficultés dans les apprentissages fondamentaux, notamment en lecture, écriture et mathématiques.

L'orthophoniste évalue et rééduque selon les besoins :

- La conscience phonologique (repérage, segmentation et fusion de sons) ;
- La voie d'assemblage et d'adressage en lecture ;
- La compréhension de phrases et de textes ;
- La transcription et l'orthographe phonétique ;
- Le traitement numérique ;
- Le raisonnement mathématique et activités logiques y compris non numériques ;
- Les fonctions cognitives associées (attention, mémoire, planification, inhibition).

Le psychomotricien évalue et rééduque selon les besoins :

- L'écriture
- Les fonctions mentales (psychomotrices, émotionnelles, attentionnelles, exécutifs, perceptuelles, motivationnelles...), sensorielles et motrices associées aux apprentissages scolaires

Une coordination avec les enseignants et l'équipe éducative permet d'adapter les supports et de faciliter la mise en place d'aménagements pédagogiques (PAP, PPS, AESH...).

Pour faciliter les apprentissages, certains supports et aménagements pédagogiques se révèlent particulièrement aidants. Les supports visuels peu chargés, épurés et agrandis, utilisant des polices sans empattement et un code graphique homogène, favorisent la compréhension et l'attention. Contrairement à certaines pratiques courantes, l'utilisation de syllabes colorées ne s'avère pas systématiquement facilitatrice ; la présence d'indices visuels clairs, progressifs et directement intégrés à la consigne (par exemple : "Souligne les **noms** en couleur" avec le mot *nom* lui-même coloré) est souvent plus efficace.

Les enfants bénéficient également de supports visuels structurants : emplois du temps imagés, pictogrammes, séquentiels d'actions ou tâches découpées étape par étape, permettant de compenser les difficultés de mémorisation auditivo-verbale et les limitations attentionnelles. L'usage d'une tablette tactile est fréquemment mieux accepté et plus fonctionnel qu'un ordinateur, car elle sollicite moins de coordination gestuelle et réduit la charge opératoire.

Les approches phonético-gestuelles, qui associent des gestes aux unités phonologiques (comme la méthode Borel-Maisonny), ainsi que les approches sémantico-gestuelles, qui soutiennent l'accès au sens, peuvent favoriser les apprentissages en lecture et en articulation grâce à un ancrage multisensoriel renforcé.

Enfin, il est recommandé d'ancrer les apprentissages dans des situations concrètes et signifiantes, les enfants présentant souvent des difficultés face aux tâches trop abstraites ou décontextualisées, particulièrement dans les premières étapes des acquisitions.

4.3.1.4 Trouble du spectre de l'autisme

Lorsque le diagnostic de TSA est confirmé, un suivi multidisciplinaire personnalisé doit être proposé selon les recommandations de la HAS (https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-07/autisme_enfant_reco2 clics_vd.pdf). Un diagnostic non retenu à un moment donné peut néanmoins être posé ultérieurement. Ainsi, lorsque le premier bilan est non conclusif mais que des signes d'alerte persistent, une réévaluation à distance est recommandée.

Adaptation de l'environnement et prise en compte des particularités sensorielles

Chez de nombreux enfants présentant un syndrome MYT1L, des particularités sensorielles — hyper- ou hypo-réactivité, recherche sensorielle ou évitement — sont rapportées, notamment lorsqu'un trouble du spectre de l'autisme est associé. L'adaptation de l'environnement constitue alors un levier essentiel pour favoriser la disponibilité attentionnelle, réduire l'anxiété et soutenir la participation active aux activités d'apprentissage et aux interactions sociales.

L'environnement doit être pensé de manière à limiter les stimulations sensorielles excessives : réduction des bruits de fond, mise à disposition de casques anti-bruit si nécessaire, éclairage non agressif, limitation des éléments visuellement trop chargés ou en mouvement, neutralité olfactive des espaces. Une structuration spatiale claire — zones dédiées aux différentes activités, repères visuels stables, espace de retrait accessible — facilite la compréhension des attentes et la régulation sensorielle.

La structuration temporelle est tout aussi déterminante. Les emplois du temps visuels, les séquences d'actions illustrées, les rituels et les transitions explicites contribuent à réduire l'imprévisibilité des situations, fréquemment source de stress ou de retrait. L'association systématique de supports visuels aux consignes (pictogrammes, timers visuels, étapes découpées) permet de pallier les difficultés de mémorisation auditivo-verbale et accroît la capacité de l'enfant à anticiper et à s'engager dans la tâche.

Ces aménagements environnementaux, mis en place de manière cohérente dans les différents lieux de vie (domicile, école, soins), favorisent la participation fonctionnelle de l'enfant, soutiennent son autonomie et optimisent les possibilités d'apprentissage.

Il est essentiel que ces modalités d'adaptation et de structuration soient appliquées de manière cohérente dans l'ensemble des lieux de vie de l'enfant (école, dispositifs de soins et de rééducation, domicile, cantine, garderie, milieu d'accueil ou famille élargie), afin de garantir une continuité environnementale facilitant la généralisation des apprentissages et la régulation sensorielle.

4.3.1.5 TDA/H

La prise en charge du trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité repose sur une approche multimodale et individualisée. Elle associe :

- **Mesures psycho-éducatives et accompagnement parental**, visant à améliorer la compréhension du trouble et à renforcer les stratégies éducatives adaptées.
- **Aménagements scolaires**, pour favoriser l'attention, l'organisation et limiter la fatigabilité (adaptation du rythme, aides pédagogiques, environnement structuré).
- **Prise en charge psychothérapeutique et rééducative**, notamment orthophonie, psychomotricité ou thérapies cognitives, comportementales et émotionnelles.
- **Traitement médicamenteux**, après réponse insuffisante des interventions non médicamenteuses. Un traitement médicamenteux peut être proposé, le plus souvent par méthylphénidate, sous prescription spécialisée et dans le cadre d'un suivi clinique régulier. Chez certains patients, les traitements peuvent être responsables d'effets indésirables ou d'une tolérance limitée, nécessitant une adaptation thérapeutique ou le recours à d'autres molécules. À ce jour, aucun traitement médicamenteux ne permet une amélioration des symptômes chez l'ensemble des patients, soulignant une forte variabilité interindividuelle. L'efficacité et la tolérance du traitement sont réévaluées régulièrement et ajustées si nécessaire.

Il n'existe pas actuellement de recours systématique à des évaluations pharmacocinétiques ou pharmacogénétiques en pratique clinique courante (par exemple étude de la métabolisation des médicaments ou influence des polymorphismes génétiques). Ces analyses seront évaluées et proposées par le praticien prescripteur du traitement, si celui-ci le juge nécessaire et selon le dossier médical du patient.

La coordination entre familles, école et professionnels de santé est essentielle pour améliorer le fonctionnement global et la qualité de vie de l'enfant et de sa famille.

4.3.2 Troubles du comportement – troubles psychiatriques

En dehors du trouble du spectre de l'autisme et du TDA/H, les troubles du comportement observés dans le syndrome MYT1L sont variés : intolérance à la frustration, impulsivité, auto- et hétéro-agressivité, anxiété, difficultés de régulation émotionnelle, désinhibition sociale, stéréotypies. Leur intensité et leur combinaison diffèrent selon les patients, rendant la prise en charge complexe et individualisée.

Une consultation pédopsychiatrique/psychiatrique est recommandée dès le diagnostic, afin d'évaluer la symptomatologie et le besoin d'un suivi.

Lorsqu'elle est indiquée, une prise en charge psychologique doit être mise en place en complément du suivi médical.

À ce jour, il n'existe pas de traitement médicamenteux spécifique pour ces troubles. Les traitements proposés peuvent avoir des effets secondaires fréquents, variables dans le temps et selon les individus. Chez deux individus, le même traitement peut être responsable d'effets secondaires opposés.

Plusieurs traitements utilisés pour la gestion du comportement ont été rapportés par les parents comme contribuant à une prise de poids (valproate, méthylphénidate) ou à une aggravation des troubles du comportement (aripiprazole, rispéridone, méthylphénidate), tandis que d'autres ont été perçus comme apportant une amélioration partielle du contrôle de l'appétit (méthylphénidate, atomoxétine). Ces effets identifiés chez certains patients, n'ont pas été retrouvés chez d'autres patients. De même certains traitements peuvent avoir des effets secondaires opposés en fonction des patients.

Des travaux de recherche sont en cours, notamment en Allemagne, sur l'effet potentiel de la lamotrigine (habituellement utilisée dans certaines formes d'épilepsie) après des résultats prometteurs chez la souris. Toutefois, en l'absence de données cliniques chez l'humain, ce traitement n'est pas recommandé à ce jour dans le syndrome MYT1L.

Les troubles du comportement évoluent avec le temps. Un suivi régulier et une réévaluation au long cours sont nécessaires, avec une vigilance accrue lors des périodes de transition (puberté, changements de scolarité, modification de l'environnement familial, passage de la pédiatrie à la médecine adulte, problèmes de santé intercurrents, ajustements thérapeutiques).

4.3.3 Épilepsie

L'épilepsie est relativement fréquente dans le syndrome MYT1L. En cas de suspicion d'épilepsie, une consultation avec un neuropédiatre doit être envisagée. Un EEG sera proposé en fonction de la symptomatologie. En cas d'épilepsie avérée, un suivi régulier par un neuropédiatre est recommandé, et des EEG seront réalisés selon les recommandations habituelles. Le traitement repose sur les antiépileptiques usuels, adaptés à chaque patient. Les familles doivent être informées des signes évocateurs de crises et savoir quand consulter en urgence. Une coordination avec l'école et les structures de soins est importante pour assurer sécurité et continuité de prise en charge.

Pour rappel, au diagnostic du syndrome MYT1L, la pratique d'un EEG n'est pas justifiée en l'absence de symptômes cliniques évocateurs.

4.3.4 Troubles de la régulation pondérale et alimentaires

Surpoids/Obésité

Le surpoids et l'obésité sont fréquents et apparaissent de façon précoce, en moyenne autour de 3 ans. Leur prise en charge doit être globale, préventive et individualisée, en tenant compte du comportement alimentaire, des facteurs psychologiques, sensoriels, environnementaux et médicamenteux, ainsi que du contexte familial et social.

L'approche repose sur une prise en charge multidisciplinaire et coordonnée, idéalement au sein des centres de compétence ou de référence maladies rares (CC/CRMR) ou des centres spécialisés de l'obésité (CSO), en lien avec le médecin traitant.

Les objectifs sont :

- Une surveillance régulière du poids, de la taille et de l'IMC, dès la petite enfance ; un accompagnement nutritionnel structuré, visant à maintenir une alimentation équilibrée, stable et prédictible ;
- La mise en place d'un cadre alimentaire clair, avec des horaires fixes, des quantités adaptées, la limitation des accès libres à la nourriture, et la ritualisation des repas pour renforcer la sécurité alimentaire (table 2)
- La prévention des prises alimentaires impulsives par des stratégies comportementales adaptées, un repérage des situations déclenchantes (stress, changements de routine), parallèlement à une prise en charge psychologique ou psychiatrique (**Table 4**)
- Une activité physique quotidienne et une lutte contre la sédentarité, adaptée aux capacités motrices, proposée dans un objectif de plaisir, de mobilité et de santé,
- Un soutien parental et éducatif continu, essentiel pour la cohérence des mesures et la réduction de la charge émotionnelle ;
- La coordination avec les équipes médico-sociales (IME, ESMS, ERHR) pour maintenir un cadre cohérent dans tous les lieux de vie.

L'accompagnement doit être progressif et bienveillant, en évitant toute stigmatisation.

Des ateliers d'éducation thérapeutique peuvent être proposés aux enfants, adolescents ou adultes, et aux parents/aidants afin de renforcer la compréhension du trouble alimentaire, d'améliorer la gestion des émotions et de soutenir l'autonomie.

La prise en charge des complications liées à l'obésité (diabète, dyslipidémie, hypertension artérielle, stéatose hépatique, syndrome d'apnées du sommeil, troubles orthopédiques, etc.) ne diffère pas de celle de l'obésité commune.

On peut se référer, pour chaque atteinte d'organe, aux recommandations détaillées du PNDS "Obésités de causes rares" (HAS, 2021), qui précisent les bilans et modalités de suivi spécifiques (Annexe 7 du document, et **Table 4** ci-contre) :
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-07/texte_pnds_obesar19072021.pdf

Concernant les nouveaux traitements pharmacologiques de l'obésité, notamment les agonistes des récepteurs du GLP-1 et les agonistes doubles ou triples (GLP-1/GIP/GCG), leur efficacité est démontrée dans l'obésité commune.

En revanche, aucune donnée spécifique n'est actuellement disponible quant à leur efficacité ou leur tolérance dans les formes d'obésité syndromique, et notamment dans le syndrome MYT1L.

Toute prescription doit donc être discutée au cas par cas en concertation avec les centres spécialisés de l'obésité (CSO) et les centres de référence maladies rares (CRMR), dans le cadre d'une évaluation pluridisciplinaire.

Trouble de l'oralité (voir paragraphe 4.3.1.2 Troubles de la communication et du langage, des apprentissages et de l'oralité alimentaire)

Objectifs	Nourrissons Enfants < 3 ans	Enfants en âge scolaire	Adolescents > 15 ans et adultes
Maintenir les rythmes et instaurer un cadre alimentaire	- Pauses régulières pendant la prise des biberons - Respect de la fréquence des prises alimentaires - Adaptation du volume selon la rapidité de la prise pondérale - Exceptionnellement, augmentation de la dilution du lait - Contrôle des quantités proposées lors de la diversification - Eviter les prises alimentaires inter-prandiales	- Mise en place d'une répartition par écrit détaillé des repas avec un cadre (horaires, structure) et si besoin éléments de ritualisation des repas (assiette et verre dédiés à l'enfant, plateau pour déterminer le volume du repas) - Limiter l'impulsivité : éviter les stimuli visuels (ne pas mettre de pain ou d'aliments à portée, limiter les quantités cuisinées,...), proposer des couverts (mimétisme), contrôler la vitesse d'ingestion de l'eau	- Mise en place d'une répartition diététique individualisée (=cadre) par écrit non négociable, - Ritualisation des prises alimentaires en respectant horaires, quantités, et contenus. = principe de la sécurité alimentaire : « pas de doute, pas d'espoir » - Utilisation de documents FALC (Faciles à Lire et à Comprendre) en cas de déficience intellectuelle
Contrôler/limiter l'accès à la nourriture	- Favoriser l'aspect visuel (présentation et volume des légumes, vaisselle dédiée pour l'enfant) - Proposer des saveurs variés (aromates, épices, ...)	- Apprentissage de la lecture des étiquettes/choix des produits, limitation des achats - Favoriser l'aspect visuel (présentation et volume des légumes, choix de la vaisselle) - Proposer des saveurs variées (aromates, épices, ...) - Fermeture à clé de la cuisine, absence de nourriture disponible au domicile	- Fermeture de la cuisine ou des réserves - Identifier les sources possibles d'accès à la nourriture - Moyens de respect du cadre expliqué aux commerçants, structures d'accueil, foyer, hôpitaux, - Etre vigilants dans les trajets autonomes - Eviter les stimuli alimentaires (magasins, stages professionnels, buffets) - Eviter l'argent de poche
Contrôler le comportement		- Anticiper, répéter avec l'enfant l'organisation de la journée du lendemain et « négocier » les éventuelles modifications alimentaires (système d'équivalence) -Prise en charge globale des troubles du comportement (psychiatre/psychologue) - Activité physique adaptée quotidienne	- Instauration d'un climat de confiance pour diminuer l'anxiété - En aucun cas, l'alimentation ne doit être un moyen de punition ou de récompense. - Planifier des activités occupationnelles tout au long de la journée non en lien avec la nourriture - Eviter les cours de cuisine notamment si non supervisés, le travail dans la restauration, - Activité physique adaptée quotidienne
Favoriser la coordination des acteurs pour une cohérence de prise en charge	- PAI à la crèche - Répartition alimentaire écrite pour les parents et les structures d'accueil - Contact téléphonique	- PAI à l'école, HDJ ou IME - Contact avec les référents - Répartition alimentaire écrite pour les parents et les structures d'accueil	- Contact avec les référents à l'IMPro, l'ESAT, le foyer - Répartition alimentaire écrite pour les parents et les structures d'accueil

Table 4. Document issu du PNDS “Obésités de causes rares”, annexe 7, reprenant les objectifs et conseils pratiques pour la prise en charge des altérations du comportement alimentaire (CA) selon l'âge

4.3.5 Atteinte endocrinologique

La prise en charge des anomalies endocriniennes éventuellement observées dans le syndrome MYT1L (telles qu'une hypothyroïdie ou un hypogonadisme) ne diffère pas de celle recommandée dans la population générale. Le traitement repose sur les mêmes principes diagnostiques et thérapeutiques, selon les recommandations habituelles de spécialité. Une coordination avec l'endocrinologue est recommandée en cas d'anomalie confirmée, afin d'assurer un suivi régulier et d'adapter les traitements au profil clinique du patient.

4.3.6 Atteinte ophtalmologique

Des anomalies visuelles peuvent être présentes dans le syndrome MYT1L (strabisme, troubles de la réfraction). Un examen ophtalmologique et un bilan orthoptique sont recommandés dès le diagnostic, puis régulièrement afin de dépister et corriger précocement les troubles. Le port de lunettes et la rééducation orthoptique peuvent être nécessaires. Il est également nécessaire d'évaluer l'impact possible d'un déséquilibre posturologique sur la motricité oculaire. Une bonne prise en charge visuelle contribue à optimiser le développement cognitif, moteur et social de l'enfant. La coordination avec l'école et les thérapeutes est essentielle pour adapter les apprentissages et les activités quotidiennes.

4.3.7 Troubles du sommeil

Les troubles du sommeil (difficultés d'endormissement, réveils nocturnes, terreurs nocturnes, SAOS) sont fréquents. Une hygiène du sommeil adaptée est essentielle : horaires réguliers, environnement calme et adapté, limitation des écrans. Un avis médical peut être nécessaire pour rechercher des causes associées (exemple: apnées du sommeil).

Des solutions médicamenteuses (par exemple la mélatonine) peuvent être proposées si les mesures non médicamenteuses (exemple : mesures d'hygiène du sommeil, rituels du coucher, supports visuels, techniques de relaxation adaptées à l'âge, adaptations sensorielles, approches psychoéducatives et comportementales, rééducation orthophonique en cas de troubles respiratoires obstructifs du sommeil) sont insuffisantes, avec une galénique adaptée au type de troubles, toujours sous surveillance médicale.

4.4 Démarches administratives

Cadre Réglementaire et Parcours de Vie

Le syndrome MYT1L relève du dispositif des maladies prises en charge à 100 % au titre d'une ALD hors liste (ALD 31). Les répercussions de ce syndrome entraînent une reconnaissance du handicap avec des droits accordés par la MDPH (Maison Départementale des Personnes Handicapées) sur décision de la CDAPH (Commission des droits et de l'autonomie des personnes handicapées).

Scolarité et École Inclusive

Dans le cadre de l'École Inclusive, le parcours scolaire privilégie le milieu ordinaire avec des aménagements définis dans le PPS (Projet Personnalisé de Scolarisation) :

- Dispositifs de scolarisation
- Accompagnement
- Enseignement Spécialisé
- Matériel Pédagogique Adapté (MPA) : Le recours à des aides techniques (matériel de compensation du geste graphique, outils numériques, mobilier ergonomique) est financé par l'Éducation Nationale sur notification de la CDAPH.

Vie Quotidienne et Compensations

Hors cadre scolaire, les besoins de compensation sont couverts par la MDPH :

- **Prestations financières** : L'AEEH (et ses compléments) ou la PCH (Prestation de Compensation du Handicap). À noter que la PCH "Soutien à l'autonomie" est désormais élargie aux personnes présentant un handicap psychique, cognitif ou neurodéveloppemental.

- Aides techniques : Financement du matériel lié au handicap (ergothérapie, aménagement du logement).

- **Mobilité** : Attribution de la CMI (Carte Mobilité Inclusion). La mention "Priorité" ou "Invalidité" et la mention "Stationnement" sont évaluées au regard de l'hypotonie et des troubles de la fatigabilité. La carte stationnement est vivement recommandée du fait des empêchements moteurs, de l'hypotonie des personnes porteuses de ce syndrome.

- **Soutien aux Proches et Répit**

La stratégie nationale reconnaît désormais le rôle des aidants. Des solutions de répit (accueil temporaire en établissement, relaying à domicile, plateformes d'accompagnement et de répit) doivent être systématiquement intégrées au plan de compensation pour soutenir la sphère familiale et la fratrie.

- **Transition et Vie Adulte**

Pour les jeunes adultes, une vigilance particulière est portée sur la continuité du parcours (amendement Creton) pour éviter les ruptures de prise en charge. L'accompagnement s'oriente vers :

- L'emploi : Milieu ordinaire avec soutien (Emploi Accompagné) ou milieu protégé (ESAT, Établissement et service d'accompagnement par le travail).
- L'habitat : Développement de l'Habitat Inclusif et accompagné, respectant le désir d'autonomie de la personne.

4.5 Éducation thérapeutique

L'éducation thérapeutique du patient s'adresse à toute personne atteinte d'une maladie chronique, quel que soit son âge, le type, le stade ou l'évolution de la pathologie, et implique également son entourage.

En France, différents programmes sont proposés par les filières de santé. Leur accès se fait sur demande auprès d'un centre de référence ou de compétence, qui oriente vers le dispositif le plus adapté. Les séances visent à aider les patients et leurs proches à mieux comprendre la maladie, à s'impliquer activement dans la prise en charge multidisciplinaire et à être accompagnés dans leurs choix de vie, afin d'améliorer la qualité de vie de chacun au quotidien. De nombreux thèmes peuvent être abordés, tels que l'autonomie, la transition enfant-adulte ou encore la prise en charge de l'obésité.

4.6 Recours aux associations de patients

Les associations de patients, essentielles dans les maladies rares, soutiennent les familles, favorisent la recherche et contribuent à améliorer la qualité de vie et l'accès aux soins spécialisés. A ce jour, il existe l'association Les Extra-Vaillants MYT1L (France- création 2021), la fondation The MYT1L Project (USA- création 2024) et l'association Extravalientes (Espagne - création 2025). Il existe par ailleurs des groupes d'échanges pour les familles sur Facebook, ou sur WhatsApp dans certains pays comme le Brésil ou l'Angleterre.

4.6.1 Associations dédiées au syndrome MYT1L

4.6.1.1 Association française « Les Extra-Vaillants MYT1L »

L'association française « Les Extra-Vaillants MYT1L » a été créée en 2021 et vise à accompagner, soutenir, informer, sensibiliser les patients et leurs familles. Il s'agit de la première association créée dédiée au gène *MYT1L* dans le monde. Elle participe à la recherche clinique et fondamentale autour du gène *MYT1L*.

L'association collabore avec le Centre de Référence des Anomalies du Développement du CHU de Rouen, les filières de Santé AnDDi-Rares et DéfiScience. Elle est membre de l'Alliance des Maladies Rares, et est reconnue d'intérêt général.

Sur le site des Extra-Vaillants MYT1L, il est possible de trouver des outils d'information sur la pathologie pour différents publics dont les enfants (vidéos, fiche et cartes FALC).

Ce site comprend également des témoignages de familles et d'enfants/adultes concernés par le syndrome, le recueil des publications, les événements...

L'association française interagit avec les patients à l'international.

Liens web partagés :

- Le site de l'association française : <https://www.extra-vaillants-myt1l.com/>

Il existe une version française et une version anglaise.

- La page Facebook : <https://www.facebook.com/extravaillants> pour toute l'actualité dynamique
- La chaîne Youtube : https://www.youtube.com/channel/UCIENr4uv17VO_tPk25D85g pour les témoignages, événements, ressources animées et conférences.

4.6.1.2 Association Américaine “The MYT1L project”

L'association, créée en 2024, soutient les familles, sensibilise sur la maladie et finance la recherche, avec pour objectif d'améliorer la qualité de vie et de développer des thérapies. Lien web de l'association : <https://www.myraregene.org/>

4.6.1.3 Association Espagnole “La Asociación MYT1L Extravalientes”

La Asociación MYT1L Extravalientes a été créée en novembre 2025 avec des objectifs communs de soutenir et accompagner les familles, mieux comprendre la pathologie et les mécanismes sous-jacents, et travailler en collaboration.

L'adresse du site internet est : <https://www.myt1l.es/>

4.7 FALC pour Facile À Lire et à Comprendre

Les documents rédigés en FALC (Facile à Lire et à Comprendre) ont pour objectif de transmettre une information dans un langage écrit simple et accessible. Ils sont particulièrement utiles pour les personnes en situation de handicap, mais peuvent aussi bénéficier à toute personne rencontrant des difficultés de lecture ou de compréhension. Conformément à des règles normalisées (phrases courtes, vocabulaire adapté, pictogrammes), ils favorisent l'autonomie, l'accès à l'information et aux droits. Ils constituent aussi un support précieux pour les familles et les aidants, et sont de plus en plus développés par les associations et les filières de santé en France.

Des fiches et cartes à manipuler FALC spécifiques pour le syndrome MYT1L ont été créées par l'association française « Les Extra-Vaillants MYT1L » en collaboration avec les filières de santé AnDDi-Rares / DéfiScience (**Figure 3**).

Les fiches sont disponibles sur le site de la filière AnDDi-Rares et sur le site de l'association, au niveau de l'onglet FALC (<https://www.extra-vaillants-myt1l.com>). Pour des fiches actualisées, il est préférable de s'adresser à l'association française.

Les cartes à manipuler FALC MYT1L sont disponibles UNIQUEMENT sur demande sur le site de l'association (<https://www.extra-vaillants-myt1l.com/falc>)

Je comprends ma différence

Le médecin t'explique
pourquoi les choses sont parfois difficiles pour toi.

Dans ton corps, il y a plein de cellules.

Dans chaque cellule
il y a une recette pour te fabriquer.

Tu as rencontré un médecin.

Le médecin a pris un peu de ton sang.

Le médecin a trouvé une différence dans le **gène MYT1L**.

Cette différence est arrivée
quand tu as été fabriqué.

Cette différence ne se voit pas sur ton visage.

D'autres personnes ont aussi cette différence.



Figure 3. Extrait des fiches FALC dédiées au gène MYT1L et disponibles sur internet, <https://anddi-rares.org/wp-content/uploads/2023/06/falc-enfants-myt1l-vf-01-2023.pdf>

4.8 Solutions de répit pour les aidants

Un accompagnement des aidants est essentiel pour préserver l'équilibre familial. Différents dispositifs de répit sont proposés en France afin d'offrir aux proches un temps de repos, de soutien ou de relais dans l'accompagnement quotidien des personnes en situation de handicap.

Des fiches repères ont été établies par la Direction Générale de la Cohésion Sociale (DGCS). Ces fiches présentent les solutions de répit et sont disponibles ci-contre : <https://handicap.gouv.fr/besoin-de-repit-17-fiches-repere-pour-les-aidants>

4.9 Journées *Familles, cliniciens, chercheurs, de la filière AnDDI-Rares*

Les journées familles-cliniciens-chercheurs organisées conjointement par la filière de santé AnDDI-Rares, les professionnels de santé et les associations de patients sont des rencontres dédiées aux maladies rares du neurodéveloppement. Elles favorisent le dialogue entre familles, professionnels de santé et chercheurs, permettant de partager des connaissances, d'échanger sur les besoins des patients et de renforcer les collaborations pour améliorer la prise en charge et stimuler la recherche.

Deux journées dédiées au gène *MYT1L* ont été organisées à Rouen (CHU de Rouen et faculté de médecine et pharmacie de Rouen), en 2022 et 2025. Lors de ces rencontres, une traduction simultanée anglais-français et un accès présentiel ou visioconférence ont été proposés pour favoriser la transmission de l'information à l'ensemble des acteurs concernés. Les journées ont été captées et mises à disposition en accès libre, en anglais et en français, sur les chaînes YouTube de la filière de santé AnDDI-Rares et de l'association les Extra-Vaillants MYT1L.

Replay 2022 :

- En français : <https://www.youtube.com/watch?v=wAnFmwnBUVc>
- En anglais : <https://www.youtube.com/watch?v=wIH3B0ZDdRQ>

Replay 2025 :

- Chaîne YouTube AnDDI-Rares (interventions une à une) : https://www.youtube.com/watch?v=LtWJ0qLqXe8&list=PLDHtkfO_jlXDy_SQA7mhCij8TYgMbddER
- Chaîne YouTube Extra-Vaillants MYT1L (interventions regroupées en 3 vidéos) : <https://www.youtube.com/@extravaillantsmyt1l>
- Accès depuis le site des Extra-Vaillants MYT1L : <https://www.extra-vaillants-myt1l.com/>

5. Suivi

5.1 Objectifs

Le syndrome MYT1L nécessite un suivi multidisciplinaire, personnalisé et évolutif, en l'absence de traitement curatif spécifique. L'objectif est de dépister précocement les complications, d'accompagner le développement, de traiter les comorbidités et de favoriser l'autonomie et la qualité de vie des patients. Ce suivi doit associer surveillance médicale régulière, prises en charge paramédicales spécialisées et accompagnement éducatif et social. La coordination entre les différents acteurs est essentielle pour anticiper les besoins et soutenir les familles tout au long du parcours de vie.

Dans ce contexte, les principaux objectifs du suivi sont :

- Dépister, prendre en charge et accompagner le trouble du neurodéveloppement
- Dépister, prendre en charge et accompagner les troubles du comportement associées
- Assurer une prise en charge kinésithérapeutique, orthophonique, psychomotrice, ergothérapique, psychologique et éducative adaptée
- Surveiller l'évolution pondérale et les TCA
- Dépister, surveiller et prendre en charge les complications de l'obésité
- Dépister et prendre en charge les comorbidités médicales (épilepsie, troubles du sommeil, troubles ophtalmologiques, endocriniens, digestifs, dermatologiques...)
- Organiser l'accompagnement social du patient et de sa famille
- Préparer et accompagner la transition vers l'âge adulte (médicale, sociale, professionnelle)
- Soutenir les familles tout au long du parcours de soins et favoriser leur accès aux associations de patients.

5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Ce sont les mêmes professionnels qui sont impliqués pour l'évaluation et la prise en charge (cf. paragraphe 3.1 **Professionnels impliqués dans le diagnostic et le suivi et modalités de coordination**).

5.3 Transition enfant-adolescent-adulte

La transition de l'enfance vers l'adolescence puis l'âge adulte constitue une période particulièrement sensible pour les patients. Cette étape s'accompagne de modifications biologiques, psychiques et sociales, pouvant majorer les difficultés cognitives, comportementales ou adaptatives déjà présentes. Elle implique également un changement des interlocuteurs médicaux, éducatifs et sociaux, avec un risque de rupture de suivi ou de perte de repères pour les patients et leurs aidants. Une transition anticipée, progressive et coordonnée entre les équipes pédiatriques et adultes est essentielle afin d'assurer la continuité des soins, d'adapter les prises en charge aux nouveaux besoins et de favoriser l'autonomie, l'insertion sociale et la qualité de vie à long terme.

1. Volet Médical : Du Global au Segmenté

Le passage de la pédiatrie à la médecine d'adulte impose un changement de modèle :

- **Transfert de coordination** : Le pédiatre passe le relais au médecin traitant, qui devient le pivot. Il s'appuie sur des centres de référence maladies rares pour la spécialisation. Le

médecin généticien, déjà présent dans la prise en charge et coordination pédiatrique, poursuit le suivi à l'âge adulte.

- **Utilisation d'outils de transmission et santé numérique pour sécuriser le passage du dossier médical** (Mon Espace Santé, application "France Maladies Rares", Fiches de liaison et Check-lists)

- **Suivi pluridisciplinaire** : Maintien impératif des rééducations (orthophonie, ergothérapie, kinésithérapie, orthoptie...), des suivis psychologiques, en secteur adulte.

2. Volet Juridique : Protéger la Personne

À 18 ans, la présomption de capacité juridique s'applique. Pour les TND impactant le discernement, des mesures doivent être anticipées :

- **Protection juridique** : Choix entre l'Habilitation Familiale (plus souple pour les parents), la Tutelle ou la Curatelle selon le degré d'autonomie.

- **Ressources financières** : Basculement des aides de l'enfance vers l'AAH (Allocation aux Adultes Handicapés) via la MDPH.

3. Volet Social et Professionnel : Le Nouveau Projet de Vie

La fin de la scolarité ou de l'accueil en milieu adapté marque un tournant dans l'orientation :

- **Orientation de travail** : Vers le milieu ordinaire (avec RQTH), le milieu protégé (ESAT), ou des activités de jour sans visée productive.

- **Lieu de vie** : Choix entre le maintien à domicile, l'habitat inclusif (colocation accompagnée) ou les structures médicalisées (FAM pour foyer d'accueil médicalisé, MAS pour maison d'accueil spécialisée).

- **Autonomie sociale** : Apprentissage de la mobilité (transports) et des compétences de vie quotidienne.

- **Relations et interactions sociales** : Mettre en place ou maintenir des activités physiques adaptées (ou en milieu ordinaire si cela est possible), des loisirs et des activités culturelles.

4. Enjeux de Santé Spécifiques à l'Âge Adulte

Le vieillissement apporte de nouveaux défis :

- **Vigilance Santé Mentale** : Risque accru d'anxiété et de dépression lié à la perte des repères de l'enfance, de l'évolution de la sphère familiale (décès)

- **Trouble de la régulation pondérale** : Surveillance du poids et des risques cardiovasculaires, qui peuvent être accentués par la sédentarité ou les troubles du comportement.

- **Mobilité** : Prévention de la perte d'autonomie motrice liée au tonus musculaire, aux troubles articulaires, à l'obésité.

- **Activités Physiques Adaptées** : L'activité physique adaptée peut être réalisée par un rééducateur ou un enseignant APA à la suite d'une prescription du médecin coordinateur des soins. Elle est pertinente dans la prévention de la santé générale (physique, physiologique comme mentale) et contribue à la régulation pondérale.

En France, il existe plusieurs outils, ressources et initiatives pour accompagner la transition enfant-adolescent-adulte, développés par les filières de santé maladies rares, les centres de référence, les structures hospitalières et médico-sociales.

Des guides, livret d'information, check-lists et supports pratiques peuvent être retrouvés sur les sites internet suivants :

- La plateforme **Transition Maladies Rares** <https://transitionmaladiesrares.fr/>
- La **filière AnDDI-Rares** <https://anddi-rares.org/transition-enfant-adulte/>
- Une fiche **FALC** sur le site de la filière Defiscience : <https://defiscience.fr/app/uploads/2024/03/falc-fiche-transition-vf-mars-24.pdf>

Des programmes d'éducation thérapeutique du patient (ETP) spécialement centrés sur la transition enfant-adulte des personnes avec anomalies du développement sont disponibles dans certaines régions (<https://anddi-rares.org/transition-enfant-adulte/>).

5.4 Rythme de suivi, contenu des consultations médicales, et examens complémentaires

Un calendrier de suivi des patients présentant un syndrome MYT1L, de la naissance à l'âge adulte est proposé ci-contre (**Table 5**).

Le rythme de chaque consultation est à évaluer par le médecin responsable et peut varier des recommandations proposées ci-contre. Les éléments de surveillance ont été établis à partir de recommandations médicales non spécifiques du syndrome et de l'expertise des professionnels autour du syndrome MYT1L. **Les bilans complémentaires et les traitements sont donnés à titre indicatif mais sont susceptibles d'évoluer avec l'amélioration des connaissances sur le syndrome, notamment pour le suivi des patients adultes.**

Consultation et surveillance clinique (à titre indicatif)		Bilans complémentaires (à titre indicatif)	Traitements et prise en charge (à titre indicatif)
Nourrisson 0-2 ans			
Médecin généraliste ou pédiatre	Examens cliniques systématiques recommandés (J8, J15, 1 mois, 2 mois, 3 mois, 4 mois, 5 mois, 8 mois, 11 mois, 12 mois, entre le 16e et le 18e mois, entre le 23e et le 24e mois, à 2 ans)	Selon les recommandations du médecin généraliste ou du pédiatre	Selon les recommandations du médecin généraliste ou du pédiatre
Pédiatre / Généticien (Tous les 6 mois)	- Examen clinique avec mensurations - Courbe de croissance - Évaluation alimentation et oralité - Suivi développemental - Recherche de malformations - Évaluation socio-familiale	- Bilan nutritionnel et diététique si besoin - Bilan orthophonique si trouble de l'oralité - Gastro Entéro Pédiatre si RGO ou trouble digestif ou si besoin de support nutritionnel - Organisation de la rééducation paramédicale	- Rééducation oralité si besoin - Support nutritionnel, traitement anti-reflux si besoin - Rééducation paramédicale - Prise en charge selon les recommandations du spécialiste - Dossier MDPH - Prise en charge à 100% ALD
Généticien (selon contexte - tous les ans)	- Coordination du suivi multidisciplinaire, - Conseil génétique (couple parental, fratrie, nouvelle consultation à chaque grossesse)	- Enquête familiale - Analyses génétiques parentales	Coordination du suivi multidisciplinaire
Neuropédiatre (tous les 6 mois)	- Évaluation neurodéveloppementale - Dépistage de troubles précoces des interactions sociales - Dépistage signes d'épilepsie - Recherche de malformation cérébrale associée	- Évaluation posturo motrice (bilan kiné) - IRM cérébrale - EEG si suspicion d'épilepsie traitement	- Kinésithérapie motrice 1 à 3 fois par semaine - Psychomotricité - Prise en charge type CAMSP - Traitement de l'épilepsie
Endocrino-pédiatre/ nutritionniste (tous les 6 mois- tous les ans selon contexte)	- Examen clinique avec mensurations, - Courbe de croissance, IMC - Évaluation alimentation et oralité - Évaluation d'un trouble endocrinologique associé	- Bilan biologique - Bilan nutritionnel et diététique si besoin - Radiographies si besoin - Questionnaires d'évaluation	Prise en charge d'une pathologie endocrinienne associée, règles hygiéno-diététiques, prise en charge d'une surcharge pondérale ou d'un TCA
Ophtalmologie (1 fois par an)	Dépistage trouble de la réfraction, strabisme, malformation oculaire	Bilan orthoptique si besoin	- Rééducation orthoptique si besoin - Appareillage si besoin
Orthopédiste pédiatrique (si anomalie)	Si anomalie clinique	Radiographie du rachis si anomalie clinique	Suivi si anomalie, selon recommandations du spécialiste
ORL (selon contexte)	Si retard de langage, dépistage surdité	Audiométrie si besoin	Suivi si anomalie, selon recommandations du spécialiste
Autres spécialités	Selon besoin	Selon recommandations du spécialiste	Prise en charge adaptée selon recommandations du spécialiste

Enfant - Adolescent			
Médecin généraliste	• Visites systématiques recommandées et visites en cas de pathologies intercurrentes • Examen clinique complet • Croissance, puberté, rachis, épilepsie, ORL • Évaluation développementale • Évaluation scolaire	• Organiser les bilans de suivi habituels • Réadresser aux spécialistes pour bilans annuels si échappe au suivi • Revoir si prise en charge sociale adaptée	• Mettre en place ou mettre à jour le dossier MDPH
Pédiatre (1 fois par an)	• Examen clinique complet • Surveillance de croissance et la puberté • Dépistage d'un trouble pondéral • Dépistage des TCA • Dépistage de la scoliose • Dépistage d'un trouble du sommeil • Dépistage des anomalies dentaires • Évaluation socio-familiale	• Consultation pédopsychiatrie si besoin • Consultation en endocrinopédiatrie si nécessaire • Consultation trouble du sommeil si besoin • Radiographies et consultation spécialisée si nécessaire • Réadresser aux spécialistes selon le besoin • Organisation de la rééducation paramédicale	• Mettre en place ou mettre à jour le dossier MDPH • Revoir si prise en charge sociale et familiale adaptée
Généticien (1 fois par an)	• Examen clinique complet • Coordination multidisciplinaire • Évaluation socio-familiale	• Adresser aux spécialistes si besoin	• Mettre en place ou mettre à jour le dossier MDPH • Revoir si prise en charge sociale et familiale adaptée
Neuropédiatre (tous les 6 mois à 1 an)	• Évaluation et suivi développemental • Dépistage de signes évocateurs de TSA • Dépistage TDA/H, • Évaluation comportementale • Dépistage des troubles du sommeil • Dépistage de l'épilepsie	• Évaluation précise du trouble neurodéveloppemental • Bilan orthophonique oral et écrit • Évaluation neuropsychologique avant l'entrée à l'école primaire • Évaluation psychomotrice • Bilan neurovisuel /orthoptique • EEG si signes évocateurs	• Prise en charge rééducative selon le diagnostic précis • Prise en charge médicamenteuse parfois indiquée • Orientation vers pédopsychiatrie selon le diagnostic • Adaptation de la scolarité selon les besoins • Dossier MDPH • Traitement des troubles du sommeil • Traitement de l'épilepsie
Pédopsychiatre (suivi au moins annuel - systématique conseillé)	• Dépistage des troubles psychiatriques associées • Dépistage d'un TSA et/ou d'un TDA/H • Anxiété de performance • Intolérance à la frustration • Trouble dépressif • Trouble anxieux • Auto/hétéro-agressivité • Désinhibition sociale	• Évaluation diagnostique TSA, TDA/H si besoin	• Suivi pédopsychiatrique référent (CMP, SESSAD, libéral) • Suivi psychologique • Traitement selon recommandations du spécialiste
Endocrino-pédiatre / nutritionniste (suivi au moins)	• Suivi croissance et puberté • Surveillance pondérale • Surveillance du CA • Recherche des	• Évaluation du CA et des apports nutritionnels • Évaluation de l'activité physique	• Prise en charge multidimensionnelle et coordonnée • Suivi nutritionnel

annuel - systématique conseillé, à adapter selon)	complications de l'obésité • Recherche de troubles digestifs : constipation, diarrhées, ballonnements • Évaluer le retentissement personnel • Évaluer le retentissement sur la vie familiale : les parents et la fratrie	• Impédancemétrie ou DEXA (composition corporelle) selon l'avis du professionnel de santé • Bilan métabolique • Bilan endocrinologique selon symptomatologie	• Soutien psychologique • Traitement selon symptomatologie
Ophtalmologie (1 fois par an)	• Dépistage trouble de la réfraction, strabisme, malformation oculaire	• Bilan orthoptique si besoin	• Rééducation orthoptique si besoin • Appareillage si besoin
Orthopédiste pédiatrique (si anomalie)	• Si scoliose/cyphose ou malformation vertébrale • En l'absence d'anomalie : surveiller cliniquement en particulier à l'adolescence (pédiatre /médecin généraliste/généticien)	• Radiographie du rachis si anomalie clinique • Suivi spécialisé annuel ou biannuel en phase de croissance rapide selon recommandations du spécialiste	• Suivi si anomalie • Selon recommandations du spécialiste
ORL (selon contexte)	• Si retard de langage, dépistage surdité	• Audiométrie si besoin	• Suivi si anomalie selon recommandations du spécialiste
Dentiste / stomatologue / orthodontiste	• Bilan dentaire classique	• Selon recommandations du spécialiste	• Prise en charge adaptée selon recommandations du spécialiste
Autres spécialités	• Selon besoin	• Selon recommandations du spécialiste	• Prise en charge adaptée selon recommandations du spécialiste
Adulte			
Médecin généraliste (1 fois par an minimum)	• Examen clinique général • Courbes de poids, IMC • Dépistage de troubles psychiatriques • Dépistage de troubles musculaires • Dépistage de troubles du sommeil • Dépistage de troubles orthopédiques • Dépistage de complications de l'obésité • Evaluer le retentissement sur la vie familiale : les parents et la fratrie	• Bilan complémentaire selon symptomatologie • Adressage aux spécialistes	• Coordination des soins • Aide à la prise en charge socio-familiale • Prise en charge en ALD • Dossier MDPH
Généticien (avant projet parental et à chaque grossesse)	• Examen clinique • Coordination globale • Conseil génétique • Évaluer le retentissement sur la vie familiale : les parents et la fratrie	• Adresser aux spécialistes si besoin	• Mettre en place ou mettre à jour le dossier MDPH • Revoir si prise en charge sociale et familiale adaptée
Neurologue (1/an)	• Evaluation des troubles cognitifs • Evaluation comportementale • Dépistage de troubles moteurs (TICS, TOCS...) • Dépistage d'une atteinte neuro-musculaire	• Bilan neuropsychologique si besoin • IRM cérébrale si besoin • EEG si besoin	• Aide à la prise en charge si déficience intellectuelle • Traitement de l'épilepsie • Prise en charge des troubles de la mémoire • Aide à la prise en charge socio-familiale

	• Dépistage et suivi des troubles du sommeil • Dépistage et suivi de l'épilepsie • Evaluation des troubles de la mémoire • Evaluer le retentissement sur la vie familiale : les parents et la fratrie		• Suivi psychologique
Psychiatre (1/an)	• Suivi et dépistage des troubles du comportement et troubles psychiatriques associés	• Bilan complémentaire selon symptomatologie	• Prise en charge adaptée selon recommandations du spécialiste • Suivi psychologique complémentaire
Endocrinologue /nutritionniste (1/an, selon les besoins)	• Surveillance pondérale • Surveillance du CA • Recherche des complications de l'obésité et orientation vers spécialiste d'organe • Recherche de troubles digestifs : constipation, diarrhées, ballonnements • Évaluer le retentissement personnel • Évaluer le retentissement sur la vie familiale : les parents et la fratrie	• Évaluation du CA et des apports nutritionnels • Évaluation de l'activité physique • Impédancemétrie ou DEXA (composition corporelle) • Bilan métabolique • Bilan endocrinologique selon symptomatologie	• Prise en charge multidimensionnelle et coordonnée • Suivi nutritionnel • Soutien psychologique • Traitement selon symptomatologie
Ophtalmologie (1 fois par an)	• Dépistage trouble de la réfraction	• Bilan orthoptique si besoin	• Rééducation orthoptique si besoin • Appareillage si besoin
Orthopédiste (si anomalie)	• Si scoliose/cyphose ou malformation vertébrale • En l'absence d'anomalie : surveiller cliniquement (pédiatre /médecin généraliste/généticien)	• Selon recommandations du spécialiste	• Selon recommandations du spécialiste
ORL (selon contexte)	• Dépistage d'un trouble de l'audition nouveau, de l'évolution d'un trouble existant, de troubles de l'équilibre etc...	• Audiométrie si besoin • Bilan complémentaire selon symptomatologie	• Suivi si anomalie selon recommandations du spécialiste
Dentiste / stomatologue / orthodontiste (1/an)	• Bilan dentaire classique	• Selon recommandations du spécialiste	• Prise en charge adaptée selon recommandations du spécialiste
Autres spécialités	• Selon besoins (gynécologie, dermatologie etc)	• Selon recommandations du spécialiste	• Prise en charge adaptée selon recommandations du spécialiste

Table 5. Calendrier de suivi médical, à titre indicatif, des patients avec syndrome MYT1L, de la naissance à l'âge adulte. Le rythme de chaque consultation médicale est à évaluer par le médecin responsable et peut varier des recommandations proposées ci-contre.

Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Dr Juliette COURSIMAULT du Centre de référence Anomalies du développement et syndromes malformatifs de Rouen :

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteur principal :

- Dr Juliette COURSIMAULT, généticienne clinicienne, Service de Génétique, Centre de référence ANDDI-Rares, CHU de Rouen / INSERM U1245 Cancer and Brain Genomics

Groupe de travail multidisciplinaire, pour l'écriture et la relecture, par ordre alphabétique :

- Madame Aurélie CHUPIN, orthophoniste, Darnétal
- Pr Béatrice DUBERN, service de Nutrition et Gastroentérologie Pédiatriques, Hôpital Trousseau, APHP, Sorbonne Université Paris
- Madame Marie GENTIN, kinésithérapeute, Rouen
- Dr Anne-Marie GUERROT, généticienne clinicienne, service de Génétique, Centre de référence ANDDI-Rares, CHU de Rouen / INSERM U1245 Cancer and Brain Genomics
- Dr Lucie KROPFELD, médecin généraliste, Normandie
- Madame Laura LECHEVALIER, orthophoniste, Darnétal
- Dr François LECOQUIERRE, généticien biologiste, service de Génétique, Centre de référence ANDDI-Rares, CHU de Rouen / INSERM U1245 Cancer and Brain Genomics
- Madame Soizic MAINGANT LE GALL, La Ruche des possibles, ERHR nord-ouest
- Pr Christine POITOU, service de Nutrition AP-HP.Sorbonne Université - Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris
- Dr Stéphane RONDEAU, neuropédiatrie, CAMSP, CHU de Rouen
- Madame Valérie SALOMONE, Présidente de l'association française « Les Extra-Vaillants MYT1L », Rouen
- Madame Flore SCHNITZLER, Responsable territoriale La Ruche des possibles, ERHR nord-ouest
- Monsieur Anthony SOTER, psychomotricien, Responsable de la coordination des parcours de soins/santé et de la qualité IME/SESSAD de l'ADES à Brunoy et chercheur affilié à l'équipe Psychiatrie du Développement et Trajectoires du CESP/INSERM UMR1018 groupe NeuroDéveloppement et Troubles des Apprentissages à Paris

Déclarations d'intérêt

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

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

Centre de référence pour les anomalies du développement et les syndromes malformatifs - filière de santé AnDDI-Rares

Inter région Nord-Ouest :

- 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 – genetique@chu-rouen.fr

Centre de référence des déficiences intellectuelles de causes rares - filière de santé DéfiScience

Inter région Nord-Ouest :

- Dr Anne-Marie GUERROT, Unité de Génétique Clinique, CHU de Rouen - Hôpital Charles Nicolle, 1 Rue de Germont 76031 ROUEN – Tel 02 32 88 87 47 – genetique@chu-rouen.fr

Centre de référence constitutif du Syndrome de Prader-Willi et autres Obésités Rares avec Troubles du comportement alimentaire (PRADORT)

Région Ile de France :

- Pr Christine POITOU, Hôpital Pitié Salpêtrière, Service de nutrition, 47-83 boulevard de l'Hôpital, 75013 PARIS – Tel 01 84 82 84 34 / 01 42 17 78 32
- Pr Béatrice DUBERN, Service de Nutrition et Gastro-entérologie pédiatrique, AP-HP. Sorbonne Université - Hôpital Armand-Trousseau, 26 avenue du Docteur Arnold-Netter, 75012 PARIS - Tel 01 44 73 63 61

Association de patients

Les Extra-Vaillants MYT1L

Présidente de l'association : Madame SALOMONE Valérie

21 Parc et Clos du Chapitre 76420 Bihorel, France

extravaillants@gmail.com

Alliance Maladies Rares

Site : <https://www.alliance-maladies-rares.org>

Contact : contact@maladiesrares.org

Maladies Rares Info Service

Site : <https://www.maladiesraresinfo.org/>

Contact : 0800 40 40 43