

**Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)
Syndrome lié à l'haploinsuffisance du gène *MYT1L***

Synthèse à destination du médecin traitant

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

Janvier 2026

Synthèse à destination du médecin traitant

I. 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. Elle est responsable d'un trouble du neurodéveloppement (retard de la marche et du langage, difficultés dans les apprentissages et l'autonomie, trouble du développement intellectuel, troubles développementaux du langage oral et des apprentissages, trouble du spectre de l'autisme et/ou un trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDA/H) pouvant s'associer à un trouble de la régulation du poids et du comportement alimentaire, à d'autres troubles du comportement (intolérance à la frustration, auto/hétéro agressivité, désinhibition sociale, anxiété) et dans une moindre mesure à de l'épilepsie, des troubles ophtalmologiques et des troubles du sommeil. Les atteintes cliniques sont variables entre les individus. Une prise en charge multidisciplinaire et adaptée aux besoins du patient est nécessaire.

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.

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 Extravallants – 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.

Le syndrome MYT1L par duplication chromosomique est un syndrome distinct, dont le phénotype est aujourd'hui mal défini. Un paragraphe spécifique lui est dédié dans le texte complet du PNDS.

II. Caractéristiques du syndrome et diagnostic

Le syndrome MYT1L est à l'origine de symptômes peu spécifiques et les diagnostics différentiels sont nombreux. De ce fait, le diagnostic est rarement évoqué à l'examen clinique et il est habituellement posé à la suite des investigations génétiques. Certains signes, lorsqu'ils s'associent, doivent toutefois être considérés comme des drapeaux rouges et mener à une consultation spécialisée.

Principaux signes d'appel :

- Un retard de développement global, prédominant sur le langage et la communication, s'améliorant avec l'âge et la rééducation, mais restant le plus souvent troublé, même si fonctionnel
- Une hypotonie globale persistant avec le temps,
- Un trouble du spectre de l'autisme
- Un TDA/H
- Une déficience intellectuelle de sévérité variable et/ou des troubles des apprentissages,
- Des troubles du comportement (stéréotypies, impulsivité, intolérance à la frustration, auto ou hétéro-agressivité, anxiété, déshinhibition...), variables avec le temps,
- Une prise de poids précoce (en moyenne vers l'âge de 3 ans) pouvant aboutir à un surpoids voire une obésité
- Des troubles du comportement alimentaire (hyperphagie, défaut de satiété, tachyphagie, impulsivité alimentaire, trouble de l'oralité), associés ou non aux troubles pondéraux

Sont ensuite parfois associés :

- Des troubles ophtalmologiques (essentiellement des troubles de la réfraction, un strabisme),
- Des troubles du sommeil,
- Des troubles oro-myofonctionnels et de l'oralité (respiration, ventilation, mastication...) et particularités posturales et sensorielles associées
- Une épilepsie,
- Des malformations cérébrales non spécifiques,
- Une dysmorphie non spécifique,

Plus rarement retrouvées :

- Des anomalies endocriniennes (puberté précoce, dysfonction thyroïdienne...),
- Une micro ou macrocéphalie,
- Troubles précoces de l'alimentation, avec succion néonatale inefficace et prise de poids insuffisante.

L'expression clinique est variable dans le temps et tous les signes ne sont pas systématiquement présents. Un suivi médical régulier et une réévaluation périodique des symptômes sont donc indispensables.

Le phénotype étant peu spécifique, le diagnostic de ce syndrome est dans la quasi-totalité des cas établi par le biais d'analyses génétiques (cytogénétiques ou moléculaires).

III. Diagnostic génétique : cytogénétique ou moléculaire

Le syndrome MYT1L est généralement diagnostiqué lors du bilan génétique des patients avec 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. Dans ce syndrome, l'une des deux copies du gène *MYT1L* présente une variation génétique, souvent parmi deux types principaux :

- Délétion chromosomique 2p25.3, où l'une des deux copies du gène peut être partiellement ou entièrement absente. Ces altérations sont détectables par les techniques de cytogénétique moléculaire (CGH-array, SNP-array) ou ou par les techniques de génétique moléculaire (séquençage de l'exome, séquençage du génome)
- Variations ponctuelles (anciennement nommées mutations) du gène, correspondant à une "faute d'orthographe" dans la séquence génétique du gène. Ces variations sont détectables par les techniques de séquençage haut débit (Next generation sequencing, NGS, comprenant séquençage de l'exome ou du génome). Tous types de variations moléculaires du gène *MYT1L* sont décrits : variations faux-sens (ou missense), variations tronquantes (non-sens, frameshift, épissage). L'interprétation des variations est établie par le biologiste selon une classification internationale recommandée par l'American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG).

Un diagnostic prénatal est possible dans les familles où le diagnostic génétique (cytogénétique ou moléculaire) est déjà confirmé chez un premier individu.

Les diagnostics différentiels incluent d'autres syndromes neurodéveloppementaux avec troubles du développement, troubles du comportement ou trouble pondéral, en particulier le syndrome de Prader-Willi et les délétions 16p11.2.

IV. Prise en charge

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. Compte tenu de la large variabilité phénotypique, la prise en charge doit s'appuyer sur un suivi multidisciplinaire.

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.

Ce suivi repose sur une coopération pluridisciplinaire entre le médecin généraliste, le pédiatre, le neuropédiatre, le généticien, le psychiatre et les spécialistes d'organes touchés (ophtalmologue, endocrinologue, nutritionniste, orthopédiste...) ainsi que les acteurs de la prise en charge rééducative (orthophoniste, psychomotricien, ergothérapeute, orthoptiste, neuropsychologue, psychologue, etc...).

Le pédiatre/neuropédiatre ou le médecin traitant assure le suivi habituel en relation avec l'un des centres de référence ou de compétence « anomalies du développement » (CLAD) de la filière Maladies Rares AnDDI-Rares et ou la filière DéfiScience.

La prise en charge doit s'inscrire dans la durée et se poursuivre à l'âge adulte, en organisant une transition coordonnée entre les équipes pédiatriques et adultes.

Le suivi doit comporter, suivant l'âge :

- Le dépistage et la prise en charge rééducative précoce des troubles du langage et de la communication, des troubles oro-myo-fonctionnels et de l'oralité,
- Le dépistage et la prise en charge rééducative précoce des troubles moteurs et de l'hypotonie axiale
- Le dépistage et la prise en charge rééducative précoce des troubles des apprentissages, de la déficience intellectuelle et des troubles neuro-visuels
- Le dépistage et la prise en charge d'un trouble du spectre de l'autisme
- Le dépistage et la prise en charge de troubles sensoriels
- Le dépistage et la prise en charge d'un TDA/H
- Le dépistage et la prise en charge des troubles du comportement : impulsivité, anxiété, désinhibition et troubles agressifs
- La surveillance de la croissance staturo-pondérale et du développement pubertaire avec suivi régulier de l'IMC selon les courbes de référence (IOTF) et dépistage du surpoids ou de l'obésité.
- Le dépistage et la prise en charge des troubles du comportement alimentaire
- Le dépistage des complications associées (ophtalmologiques, épileptiques, troubles du sommeil, complications métaboliques, orthopédiques...)
- Un soutien psychologique personnel et familial
- Une éducation thérapeutique
- Un accompagnement dans le projet professionnel et l'autonomisation
- Une aide administrative et sociale

V. Rôle du médecin généraliste

Le rôle du médecin traitant consiste à :

- Adresser le patient chez un médecin généticien devant toute hypothèse syndromique pour obtenir une confirmation diagnostique
- Accompagner la famille après l'annonce diagnostique
- Conseiller un lien vers une association de patients
- Coordonner la prise en charge en collaboration avec le centre de référence/de compétence :
 - Suivi du développement psychomoteur,
 - Suivi de la croissance staturo-pondérale, de la courbe d'IMC et trouble du comportement alimentaire
 - Suivi de l'épilepsie
 - Suivi du trouble du sommeil
 - Suivi des troubles psychiatriques
 - Aide à l'organisation de la prise en charge éducative et rééducative
 - Aide dans la mise en place des démarches sociales (ex : ALD, dossier MDPH).
- Assurer la détection des comorbidités (complications du surpoids/obésité en particulier troubles métaboliques et respiratoires, troubles du sommeil, troubles ophtalmologiques, troubles psychiatriques, troubles musculo-squelettiques, anomalie pubertaire, troubles digestifs, atteinte dermatologique...)

VI. Contacts utiles

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/>

Il est notamment possible de trouver des outils d'information sur la pathologie pour différents publics dont les enfants (vidéos, fiche et cartes FALC).

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