



Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Syndrome d’Au-Kline

**Centre de Référence « Anomalies du développement et syndromes
malformatifs » de Besançon (CLAD-Est)**

Filière AnDDI-Rares

Centre de Compétence « Déficiences intellectuelles de causes rares »

Filière DéfiScience

Coordonnateurs : Dr Michaela Rendek et Pr Juliette Piard

Mai 2026

Sommaire

Synthèse à destination du médecin traitant.....	6
1 Introduction	10
2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins	11
3 Diagnostic et évaluation initiale	12
3.1 Objectifs	12
3.2 Professionnels impliqués	12
3.3 Circonstances de découverte / suspicion du diagnostic.....	13
3.4 Présentation clinique par système	15
3.4.1 Système nerveux central et neurodéveloppement.....	15
3.4.1.1 Retard de développement psychomoteur et trouble du développement intellectuel.....	15
3.4.1.2 Épilepsie	15
3.4.1.3 Autres atteintes neurologiques.....	15
3.4.1.4 Malformations du système nerveux central	15
3.4.2 Troubles psychiatriques et troubles du comportement.....	15
3.4.3 Malformations crânio-faciales	16
3.4.4 Malformations cardiovasculaires	16
3.4.5 Atteintes neurosensorielles	16
3.4.5.1 Audition.....	16
3.4.5.2 Vision.....	16
3.4.6 Atteintes génito-urinaires	17
3.4.7 Atteintes gastro-intestinales et troubles alimentaires.....	17
3.4.8 Atteinte staturo-pondérale	17
3.4.9 Atteintes squelettiques	17
3.4.9.1 Atteinte vertébrale.....	17
3.4.9.2 Autres.....	18
3.4.10 Atteinte dentaire	18
3.4.11 Atteintes endocriniennes	18
3.4.12 Atteinte respiratoire	18
3.4.13 Atteinte tégumentaire.....	18
3.4.14 Risque de cancer.....	18
3.5 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel.....	19
3.5.1 Confirmation diagnostique.....	19
3.5.2 Corrélations phénotype-génotype	20
3.5.3 Diagnostics différentiels	20
3.6 Évaluation de la sévérité /extension de la maladie/recherche de comorbidités/évaluation du pronostic	21
3.6.1 Examen général	21
3.6.2 Recherche des troubles du neurodéveloppement.....	21
3.6.3 Recherche de malformations	22
3.6.3.1 Cardiaques	22
3.6.3.2 Urogénitales	22
3.6.3.3 Squelettiques	23

3.6.3.4	Crâniofaciales.....	23
3.6.4	Bilan ORL	23
3.6.5	Bilan ophtalmologique et orthoptique.....	23
3.6.6	Recherche de troubles de l'alimentation et de la croissance	23
3.6.7	Recherche d'anomalies dentaires	24
3.6.8	Recherche de troubles neurologiques	24
3.6.9	Recherche de troubles respiratoires.....	24
3.6.10	Recherche d'anomalies endocriniennes.....	24
3.6.11	Évaluation du pronostic.....	24
3.7	Annonce du diagnostic et information du patient.....	25
3.8	Conseil génétique.....	26
4	<i>Prise en charge thérapeutique et suivi</i>	<i>27</i>
4.1	Objectifs	27
4.2	Professionnels impliqués	27
4.3	Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre)	28
4.3.1	Prise en charge médico-sociale	29
4.3.2	Prise en charge dentaire et ORL.....	29
4.3.3	Prise en charge des difficultés alimentaires et digestives	29
4.3.4	Prise en charge endocrinienne.....	30
4.3.5	Prise en charge cardiovasculaire	30
4.3.6	Prise en charge neurosensorielle	30
4.3.7	Prise en charge orthopédique	31
4.3.8	Prise en charge neurologique.....	31
4.3.9	Prise en charge anesthésique.....	31
4.3.10	Prise en charge respiratoire	32
4.3.11	Prise en charge néphrologique et urologique	32
4.3.12	Prise en charge et accompagnement des troubles du neurodéveloppement	32
4.3.13	Vaccinations	36
4.3.14	Accompagnement de la famille	37
4.4	Rythme et contenu des consultations	37
4.5	Recours aux associations de patients	37
5	<i>Annexes</i>	<i>38</i>
5.1	Liste des participants.....	38
5.2	Coordonnées des centres de référence et de compétence	39
5.3	Photographies de patients publiés dans la littérature médicale	45
5.4	Corrélations génotype-phénotype	46
5.5	Diagnostics différentiels	47
5.6	Bilan initial au diagnostic du syndrome d'Au-Kline	48
5.7	Rythme et contenu des consultations	50
6	<i>Références bibliographiques.....</i>	<i>51</i>

Liste des abréviations

AAH	Allocation aux Adultes Handicapés
ACPA	Analyse Chromosomique sur Puce à ADN
ADN	Acide Désoxyribonucléique
AESH	Accompagnant d'Élèves en Situation de Handicap
AKS	Syndrome d'Au-Kline
ALD	Affection de Longue Durée
AnDDI-Rares	Anomalies du Développement avec ou sans Déficience Intellectuelle de Causes Rares
ARN	Acide Ribonucléique
ARNm	Acide Ribonucléique messenger
CAMSP	Centre d'Action Médico-Sociale Précoce
CCMR	Centre de Compétences Maladies Rares
CFG	Certificat de Formation Générale
CIA	Communication Interauriculaire
CIV	Communication Interventriculaire
CMP	Centre Médico-Psychologique
CMPP	Centre Médico-Psycho-Pédagogique
CNV	Variations de Nombre de Copies (<i>Copy Number Variant</i>)
CPDPN	Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal
CRM	Centre de Référence Maladies Rares
DAME	Dispositif d'Accompagnement Médico-Éducatif
ECG	Électrocardiogramme
EDAP	Équipe de Diagnostic Autisme de Proximité
EEG	Électroencéphalogramme
ESS	Équipe de Suivi de Scolarisation
ETP	Éducation Thérapeutique du Patient
GenIDA	Génétique de la Déficience Intellectuelle et des troubles du spectre Autistique

HAS	Haute Autorité de Santé
HdJ	Hôpital de Jour
IMC	Indice de Masse Corporelle
IME	Institut Médico-Éducatif
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
MDPH	Maison Départementale des Personnes Handicapées
MLPA	Multiplex Ligation-dépendant Probe Amplification
ORL	Oto Rhino Laryngologiste / Oto Rhino Laryngologie
PAI	Projet d'Accueil Individualisé
PC	Périmètre Crânien
PCH	Prestation de Compensation du Handicap
PCO TND	Plateforme de Coordination et d'Orientation départementale des Troubles du Neurodéveloppement
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
qPCR	PCR Quantitative en Temps Réel
SAMSAH	Service d'Accompagnement Médico-Social pour Adultes Handicapés
SAOS	Syndrome d'Apnées Obstructives du Sommeil
SAVS	Service d'Accompagnement à la Vie Sociale
SESSAD	Service d'Éducation Spéciale et de Soins A Domicile
SNC	Système Nerveux Central
SNV	Variation d'un Seul Nucléotide (<i>Single Nucleotide Variant</i>)
TDAH	Trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité
TDI	Trouble du Développement Intellectuel
TND	Trouble du Neurodéveloppement
TSA	Trouble du Spectre de l'Autisme
TSH	Thyréostimuline
T4	Thyroxine
ULIS	Unité Localisée pour l'Inclusion Scolaire

Synthèse à destination du médecin traitant

I. Introduction

Le syndrome d'Au-Kline (AKS) est une maladie génétique rare, de transmission autosomique dominante, due à une altération du gène *HNRNPK*. Son incidence n'est pas connue à ce jour. Un peu plus de 75 patients ont été décrits dans la littérature. Tous les cas rapportés jusqu'à présent sont survenus *de novo*, c'est-à-dire de manière accidentelle (la variation n'est identifiée chez aucun des deux parents).

II. Caractéristiques du syndrome et confirmation diagnostique

L'AKS est suspecté devant l'association (Choufani *et al.*, 2022):

- d'une hypotonie,
- d'un retard global de développement psychomoteur ou d'un trouble du développement intellectuel (TDI) et
- de particularités morphologiques, caractérisées par la présence d'au moins 4 des 6 signes suivants :
 - fentes palpébrales allongées,
 - ptosis,
 - orbites peu profondes,
 - langue plicaturée,
 - nez large avec ensellure nasale large et ailes du nez épaisses,
 - commissures des lèvres tombantes (arc de Cupidon en forme de M).

Le phénotype est variable d'un individu à l'autre.

Les autres signes cliniques évocateurs peuvent inclure :

- une craniosténose (typiquement, atteinte des sutures sagittale et métopique ; bourrelet métopique fréquent) ;
- une anomalie du palais (fente palatine, palais ogival, luvette bifide, ...) ;
- des malformations cardiaques congénitales (CIA, CIV, bicuspidie aortique, autres malformations plus complexes) ;
- des anomalies génito-urinaires (hydronéphrose, cryptorchidie, ...) ;
- des anomalies squelettiques (défauts de segmentation vertébrale, scoliose, dysplasie congénitale de hanche, ...).

Le diagnostic de certitude repose sur l'examen génétique et la mise en évidence d'une variation pathogène ou probablement pathogène du gène *HNRNPK*.

III. Prise en charge

A ce jour, il n'existe pas de traitement curatif pour l'AKS. La prise en charge doit être globale et pluridisciplinaire. Elle peut être coordonnée par un généticien ou un pédiatre d'un centre de référence (CRMR) ou de compétence (CCMR) maladies rares en lien avec le médecin traitant.

Le traitement est symptomatique et vise à limiter les complications de la maladie par des soins et des approches médicamenteuses, rééducatives et chirurgicales appropriées avec un accompagnement de l'enfant et de sa famille tout au long de la vie. Il s'adapte à chaque patient. Les professionnels impliqués peuvent comprendre des médecins spécialistes (cardiologue, chirurgien maxillo-facial, chirurgien orthopédiste, dentiste, endocrinologue, gastroentérologue, néphrologue, neurochirurgien, neurologue, ophtalmologue, ORL, orthodontiste, psychiatre, urologue) et des professionnels de rééducation (ergothérapeute, kinésithérapeute, neuropsychologue, orthophoniste, orthoptiste, psychomotricien) en fonction des besoins spécifiques de chaque patient.

Les recommandations générales concernant le suivi des patients pour chaque tranche d'âge sont les suivantes :

- suivi biannuel dans les trois premières années de vie,
- suivi annuel dans l'enfance et jusqu'à l'âge adulte,
- suivi espacé à l'âge adulte, avec une consultation tous les 3 à 5 ans, en fonction des besoins. Les adultes devront bénéficier d'un suivi médicosocial et d'un conseil génétique adapté en cas de projet parental.

IV. Rôle du médecin traitant / généraliste

Le rôle du médecin traitant / généraliste consiste à :

- orienter le patient vers un CRMR ou un CCMR et assurer la coordination de la prise en charge multidisciplinaire ;
- soutenir la famille lors de l'annonce diagnostique de la maladie ;
- faire le lien avec les professionnels de rééducation (ergothérapeute, kinésithérapeute, neuropsychologue, orthophoniste, orthoptiste, psychomotricien) ;
- s'assurer d'une bonne adaptation de la scolarité en fonction des besoins du patient et du renouvellement des PAI ;
- s'assurer de la mise à jour des prescriptions et demandes d'aides sociales : Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH), Affection de Longue Durée (ALD) ;
- surveiller la croissance staturo-pondérale, le développement psychomoteur, l'apparition de la puberté et traiter les complications éventuelles (notamment cardiaques, génito-urinaires et squelettiques).

V. Information et contacts utiles

Pour se procurer des informations complémentaires, il est possible de consulter :

- le site orphanet : <http://www.orpha.net> ;
- le site GeneReviews : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK24676/> ;
- le site de l'association internationale des familles de patients :
<https://www.hnrnp.org/> ;
- le site de la filière de santé AnDDI-Rares : <http://anddi-rares.org/> ;
- le site de la filière de santé DéfiScience : <https://defiscience.fr/filiere> ;
- le site Maladies Rares Info Services : <https://www.maladiesraresinfo.org> ;
- les sites de ressources collaboratives et participatives européennes : GenIDA (<https://genida.unistra.fr>) et human disease gene (<https://humandiseasegenes.nl/>).
- le site de ressources collaboratives et participatives internationales : Simons Searchlight [Simons Searchlight | HNRNPK-Related Syndrome](#).

Texte du PNDS

1 Introduction

Le syndrome d'Au-Kline (AKS) est lié à des variations hétérozygotes probablement pathogènes ou pathogènes du gène *HNRNPK*. Le gène *HNRNPK* (OMIM #616580) est situé sur le bras long du chromosome 9 en 9q21.32. Il code une protéine de liaison à l'ARN qui régule l'expression des gènes en intervenant dans le remodelage de la chromatine, la transcription, l'épissage, la traduction et la stabilité de l'ARN messager (ARNm). Des variations de type SNV (faux-sens, non-sens, décalage du cadre de lecture et épissage) et des variations de type CNV (duplications et délétions) de ce gène ont été rapportées dans la littérature.

La transmission de l'AKS est autosomique dominante. Un individu atteint de l'AKS a 50 % de probabilité de transmettre la variation pathogène de *HNRNPK* à sa descendance. Le syndrome touche de façon équivalente les filles et les garçons. Tous les cas rapportés dans la littérature jusqu'à présent sont survenus *de novo*, c'est-à-dire de manière accidentelle (la variation n'est identifiée chez aucun des deux parents). La probabilité de récurrence pour un autre enfant du couple parental est alors évaluée autour de 1 %. Cette probabilité résiduelle est liée au risque théorique de mosaïque germinale chez l'un des parents. Aucun cas de mosaïque germinale n'a cependant été rapporté dans la littérature à notre connaissance.

Le phénotype de l'AKS est variable, caractérisé par l'association d'une hypotonie, d'un retard global de développement psychomoteur ou d'un trouble du développement intellectuel (TDI) et de particularités morphologiques incluant des fentes palpébrales allongées, un ptosis, des orbites peu profondes, une langue plicaturée, un nez large et des commissures des lèvres tombantes. Une cardiopathie congénitale, une hydronéphrose, des anomalies du palais et une oligodontie sont rapportées chez la majorité des patients. Une dysautonomie est retrouvée chez plus d'un tiers d'entre eux. Les autres signes cliniques peuvent comprendre un retard de croissance staturo-pondérale, des troubles alimentaires, une craniosténose, des troubles visuels, une déficience auditive, des malformations cérébrales, une ostéopénie ou d'autres anomalies squelettiques. L'épilepsie est rare.

Centre de Référence « Anomalies du développement et syndromes malformatifs » (CLAD-Est) Filière
AnDDI-Rares, Centre de Compétence « Déficiences intellectuelles de causes rares », Filière
DéfiScience / Mai 2026

Un suivi pluridisciplinaire, coordonné par un médecin d'un CRM ou d'un CCMR en lien avec le médecin traitant, est nécessaire pour assurer une prise en charge régulière adaptée aux besoins de chaque patient.

2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

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

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste, notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit la prise en charge de référence d'un patient atteint d'AKS. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

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

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration de ce PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet du centre de référence (<http://www.XXX>).

Ce travail s'appuie sur les publications internationales originales, les revues, les études cliniques et les recommandations déjà publiées. En l'absence de preuves dans la littérature (il existe en effet peu d'études avec un haut niveau de preuves) permettant d'aboutir à des conclusions scientifiquement fondées, il a été proposé, dans certains cas, d'adopter des attitudes consensuelles reposant sur l'expérience des membres du réseau des centres de référence et de compétence.

3 Diagnostic et évaluation initiale

3.1 Objectifs

- Evoquer le diagnostic de l'AKS
- Confirmer le diagnostic
- Établir une évaluation initiale qui permet d'identifier les manifestations et les malformations associées à la maladie et d'orienter la prise en charge
- Évaluer la sévérité et établir un pronostic
- Informer sur la pathologie, la prise en charge et le conseil génétique

3.2 Professionnels impliqués

En anténatal, un Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN) composé, entre autres, de gynécologues, échographistes, sage-femmes, psychologues, conseillers en génétique, généticiens, pédiatres et foetopathologistes peut être impliqué.

Cependant, le diagnostic initial est le plus souvent évoqué dans l'enfance par un généticien clinicien ou un pédiatre.

L'évaluation initiale après le diagnostic nécessite très souvent l'intervention de professionnels de diverses disciplines pédiatriques et de l'adulte, notamment : cardiologue, chirurgien maxillo-facial, chirurgien orthopédiste, dentiste, endocrinologue, gastroentérologue,

néphrologue, neurochirurgien, neurologue, ophtalmologue, ORL, orthodontiste, psychiatre et urologue.

Des professionnels paramédicaux sont également impliqués dans la prise en charge du patient : assistant social, diététicien, éducateur spécialisé, ergothérapeute, infirmier, kinésithérapeute, neuropsychologue, orthophoniste, orthoptiste, psychologue, psychomotricien.

3.3 Circonstances de découverte / suspicion du diagnostic

Le diagnostic de l'AKS peut parfois être établi en période anténatale. Il n'y a pas de signe d'appel échographique spécifique identifié dans l'AKS. Le diagnostic peut être porté à cette période lors du bilan d'un signe d'appel aspécifique ou d'un syndrome malformatif par une analyse moléculaire pangénomique non ciblée, le plus souvent un séquençage de l'exome.

Les signes cliniques rapportés en période prénatale comprennent une augmentation de la clarté nucale, une hydronéphrose, une artère ombilicale unique et une cardiopathie congénitale. D'autres signes plus rares ont été décrits : anasarque fœtale non immune, agénésie du corps calleux, kystes du plexus choroïde, intestin hyperéchogène, pieds bots, ventriculomégalie, obstruction des voies urinaires inférieures, syndrome de Prune Belly.

En post-natal, des critères diagnostiques ont été proposés par Choufani *et al.* (2022). L'AKS est évoqué devant l'association d'une hypotonie, d'un retard global de développement ou d'un TDI et de particularités morphologiques caractérisées par la présence d'au moins quatre des six signes suivants :

- fentes palpébrales allongées,
- ptosis,
- orbites peu profondes,
- langue plicaturée,

- nez large avec ensellure nasale large et ailes du nez épaisses,
- commissures des lèvres tombantes (arc de Cupidon en forme de M).

Le diagnostic d'AKS est considéré comme très probable chez une personne présentant au moins cinq des six critères morphologiques faciaux caractéristiques associés à un retard global de développement ou un TDI et à une hypotonie.

Les autres signes cliniques évocateurs peuvent inclure :

- une craniosténose (typiquement, atteinte des sutures sagittale et métopique ; bourrelet métopique fréquent) ;
- une anomalie du palais (fente palatine, palais ogival, luvette bifide, ...) ;
- des malformations cardiaques congénitales (CIV, CIA, bicuspidie aortique, autres malformations plus complexes) ;
- des anomalies génito-urinaires (hydronéphrose, cryptorchidie, ...) ;
- des anomalies squelettiques (défauts de segmentation vertébrale, scoliose, dysplasie congénitale de hanche, ...).

Cependant, un examen génétique moléculaire reste indispensable pour confirmer le diagnostic.

Il est à noter que les individus présentant des variations faux-sens pathogènes de *HNRNPK* peuvent ne présenter que de discrètes particularités morphologiques et relativement peu de malformations ou uniquement des malformations mineures. Les présentations les plus légères d'AKS peuvent entrer dans le cadre du diagnostic différentiel des TDI « non-syndromiques ».

3.4 Présentation clinique par système

3.4.1 Système nerveux central et neurodéveloppement

3.4.1.1 Retard de développement psychomoteur et trouble du développement intellectuel

Tous les patients atteints rapportés dans la littérature et pour lesquels des données cliniques détaillées sont disponibles ont un retard global de développement psychomoteur et/ou un TDI. Le degré de sévérité est variable et en partie lié au type de variation moléculaire identifiée. Une hypotonie est également rapportée chez tous les patients (100 %, 32/32).

3.4.1.2 Épilepsie

Les convulsions sont rares. Il s'agit habituellement d'une épilepsie absence ou d'une épilepsie focale, pharmacosensible.

3.4.1.3 Autres atteintes neurologiques

Une hyporéflexie ou une aréflexie sont notées chez 39 % (12/31) des patients et une faiblesse musculaire chez 45 % (14/31) d'entre eux. Une fatigabilité et des signes de dysautonomie sont parfois retrouvés (dysmotilité gastrointestinale, tolérance élevée à la douleur, intolérance à la chaleur, fièvres récurrentes, anomalie de sudation).

3.4.1.4 Malformations du système nerveux central

Des anomalies du SNC sont présentes chez 50 % (15/30) des patients rapportés. Les anomalies décrites sont les suivantes : hétérotopies de la substance grise, hypoplasie du corps calleux, syringomyélie et hypomyélinisation.

3.4.2 Troubles psychiatriques et troubles du comportement

Des troubles psychiatriques et des troubles de comportement sont rapportés chez quelques patients et peuvent inclure un TSA, un TDAH, des troubles obsessionnels compulsifs, une impulsivité et une anxiété.

3.4.3 Malformations crânio-faciales

Une craniosténose est décrite chez un peu plus de 20 % (7/31) des cas rapportés. Des anomalies du palais sont retrouvées chez 52 % (16/31) des patients, à type de fente palatine (26 %, 8/31), luette bifide (16 %, 5/31) ou palais ogival (19 %, 6/31).

3.4.4 Malformations cardiovasculaires

Une cardiopathie congénitale est rapportée chez 63 % (20/32) des individus. Les malformations décrites sont très variées : CIA, CIV, tétralogie de Fallot, bicuspidie aortique, coarctation de l'aorte, hypertrophie ventriculaire gauche, ventricule droit à double issue, dilatation de l'aorte ascendante et cardiomyopathie. Un patient non rapporté dans la littérature présente un trouble de rythme. Les cardiopathies complexes sont rares.

3.4.5 Atteintes neurosensorielles

3.4.5.1 Audition

Une déficience auditive est retrouvée chez près de 25 % (5/22) des patients. Il s'agit le plus souvent d'une surdité de transmission secondaire à des otites séromuqueuses dans l'enfance. Dans de rares cas, il s'agit d'une surdité neurosensorielle. Les malformations branchiales (résidus kystiques), quoique rares, doivent également être recherchées.

3.4.5.2 Vision

Des troubles visuels sont rapportés chez la plupart des patients. Il s'agit habituellement de troubles de la réfraction (myopie et hypermétropie). Des anomalies du nerf optique ou un colobome ont été plus rarement décrits.

Un risque théorique de kératopathie d'exposition existe chez les individus ayant des orbites peu profondes mais cette complication n'a jamais été rapportée à ce jour chez les patients atteints d'AKS.

3.4.6 Atteintes génito-urinaires

Une cryptorchidie est rapportée chez 76 % des garçons (13/17). Une hydronéphrose est décrite chez 52 % (16/31) des individus. Elle est souvent diagnostiquée en période prénatale et est parfois associée à un reflux vesico-urétral ou à une uropathie obstructive. Un syndrome de Prune Belly a été rapporté chez un unique patient.

3.4.7 Atteintes gastro-intestinales et troubles alimentaires

Les troubles gastrointestinaux sont présents chez 71 % (22/31) des patients rapportés et peuvent comprendre une constipation, des difficultés alimentaires et/ou un reflux gastro-œsophagien. La constipation chronique est fréquente, de sévérité variable, légère à sévère.

La plupart des nouveau-nés sont capables de s'alimenter normalement. Certains individus ont cependant des difficultés alimentaires pouvant nécessiter le recours à une alimentation entérale (sonde nasogastrique ou gastrostomie). Une dysmotilité gastrointestinale en lien avec des troubles de la vidange gastrique, des vomissements récurrents ou une pseudo-obstruction sont également rapportés.

3.4.8 Atteinte staturo-pondérale

La majorité des nouveau-nés ont des paramètres de croissance normaux. Deux patients étaient macrosomes à la naissance.

Un retard de croissance staturopondérale postnatal est rapporté chez environ 30 % des patients. Une microcéphalie est également retrouvée chez certains patients. Une obésité a été décrite chez deux patients.

3.4.9 Atteintes squelettiques

3.4.9.1 Atteinte vertébrale

Une scoliose a été rapportée chez 39 % (12/31) des individus, avec un degré de sévérité variable. Des anomalies de la segmentation vertébrale (hémivertèbres, vertèbres en ailes de papillon, anomalies de fusion, vertèbres lombaires supplémentaires) ont également été décrites et semblent plus fréquentes chez les individus présentant une scoliose sévère.

3.4.9.2 Autres

D'autres types d'anomalies squelettiques ont été rapportées chez 69% (22/32) des patients et peuvent inclure une dysplasie congénitale de hanche, des pieds bots, des pieds plats, une hyperlaxité articulaire, une raideur des grosses articulations et une polydactylie postaxiale.

3.4.10 Atteinte dentaire

Une malocclusion dentaire (béance) est présente chez la majorité des patients rapportés. L'oligodontie et le bruxisme sont fréquents.

3.4.11 Atteintes endocriniennes

Une hypothyroïdie et une ostéopénie sont retrouvées chez plusieurs individus.

3.4.12 Atteinte respiratoire

Un patient présente un Syndrome d'Apnées Obstructives du Sommeil (SAOS) et un autre une hypoventilation nocturne traitée par un appareil bi-niveau.

3.4.13 Atteinte tégumentaire

Une hyperlaxité cutanée, des mamelons inversés et des mamelons surnuméraires ont été rapportés chez plusieurs individus.

3.4.14 Risque de cancer

A ce jour, il n'y a pas de cas de cancer rapporté chez les individus présentant un AKS. Cette donnée méritera cependant d'être confirmée étant donné que la cohorte est limitée et que la grande majorité des patients décrits sont des enfants.

3.5 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel

3.5.1 Confirmation diagnostique

Le diagnostic de l'AKS est établi par l'identification d'une variation hétérozygote probablement pathogène ou pathogène du gène *HNRNPK* lors d'un examen de génétique moléculaire.

Différents types d'anomalies moléculaires peuvent être retrouvés :

- variations ponctuelles de type faux-sens, non-sens, décalage du cadre de lecture, et variations d'épissage, le plus souvent détectées par séquençage haut-débit d'un panel de gènes, de l'exome ou du génome. Les variations d'épissage, non-sens et décalage du cadre de lecture aboutissent le plus souvent à l'apparition d'un codon stop de survenue précoce et semblent agir par un mécanisme de perte-de-fonction. Une variation faux-sens récurrente est rapportée chez 5 patients : NM_002140.4:c.253G>A p.(Glu85Lys) ;
- duplications ou délétions intragéniques détectées par qPCR, PCR longs fragments, MLPA, ACPA ciblée, exome ou génome ;
- duplication ou délétion de plus grande taille détectées par ACPA, exome ou génome.

Par ailleurs, une délétion de la région 9q21.3 a été rapportée chez 2 patients présentant un syndrome des gènes contigus associant des caractéristiques de l'AKS et d'autres manifestations cliniques additionnelles.

Une signature épigénétique a été identifiée chez les personnes atteintes de l'AKS. Elle correspond à des modifications spécifiques des profils de méthylation de l'ADN. Une analyse de la signature épigénétique est demandée pour confirmer le diagnostic lorsque le tableau clinique est évocateur mais qu'aucune variation pathogène ou probablement pathogène du gène *HNRNPK* n'a été retrouvée ou pour réinterpréter une variation de signification incertaine.

3.5.2 Corrélations phénotype-génotype

Il semble exister une corrélation génotype-phénotype dans l'AKS avec une sévérité moindre du tableau clinique chez les patients ayant une variation faux-sens (avec un probable effet hypomorphe) à la fois en ce qui concerne l'atteinte neurodéveloppementale et la fréquence des malformations congénitales majeures (Annexe 5.4).

3.5.3 Diagnostics différentiels

Les principaux diagnostics différentiels sont les suivants (Annexe 5.5) :

- le syndrome Kabuki (gènes *KMT2D* et *KDM6A*) transmis sur un mode autosomique dominant ou lié à l'X. Les similarités entre ces deux affections sont les suivantes : retard de croissance post-natale, cardiopathies congénitales, anomalies génito-urinaires, particularités morphologiques (fentes palpébrales longues, oreilles proéminentes), fente palatine, anomalies dentaires, TDI léger à modéré et anomalies squelettiques. Les particularités du syndrome Kabuki, généralement absentes de l'AKS, sont des sourcils arqués et larges, une columelle courte, une dépression de la pointe du nez, une fente labiale ou des fistules labiales et une immunodéficience ;
- le syndrome de Noonan et les syndromes apparentés (gènes *PTPN11*, *SOS1*, *SOS2*, *RAF1*, *RIT1*, *KRAS*, *MRAS*, *NRAS*, *RASA2*, *RRAS2*, *BRAF*, *MAP2K1*, *LZTR1*) transmis sur un mode autosomique dominant ou récessif. Les signes cliniques présents dans les deux syndromes incluent une petite taille, des anomalies génito-urinaires avec une cryptorchidie chez les garçons, des traits faciaux épais, un ptosis, une augmentation de la clarté nucale et un hygroma kystique en période prénatale. Les manifestations cliniques du syndrome de Noonan, généralement absentes de l'AKS, sont les particularités morphologiques faciales caractéristiques, la cardiomyopathie hypertrophique, les anomalies de coagulation et la myélodysplasie ;
- le syndrome de Simpson-Golabi-Behmel de type I (gène *GPC3*) transmis sur un mode récessif lié à l'X. Des traits faciaux épais avec une macroglossie, un TDI léger à sévère, une polydactylie postaxiale, des mamelons surnuméraires et des anomalies

vertébrales peuvent être présents dans les deux affections. Les éléments qui diffèrent de l'AKS sont l'absence des particularités morphologiques faciales caractéristiques du syndrome, l'atteinte préférentielle des garçons (mode de transmission lié à l'X), un excès de croissance pré et post natale, un polyhydramnios et une macrostomie ;

- le syndrome de Shprintzen-Goldberg (gène *SKI*) transmis sur un mode autosomique dominant. Les caractéristiques chevauchantes sont la présence d'une dilatation aortique, d'une craniosténose sagittale, d'orbites peu profondes, d'anomalies du palais, d'une lèvre bifide, d'un TDI léger à modéré et d'anomalies squelettiques. Les signes cliniques qui diffèrent de l'AKS sont l'absence des particularités morphologiques faciales caractéristiques, l'habitus marfanoïde, l'arachnodactylie et la camptodactylie.

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

Un bilan initial est indispensable afin de rechercher les manifestations associées à l'AKS et d'assurer une prise en charge adaptée (Annexe 5.6). Ce bilan varie selon l'âge du patient au diagnostic.

3.6.1 Examen général

L'évaluation initiale d'un patient avec un AKS doit inclure la recherche d'un retard de croissance et d'une microcéphalie. L'évaluation du poids, de la taille, de l'IMC et du périmètre crânien doit être réalisée de façon systématique.

3.6.2 Recherche des troubles du neurodéveloppement

Les TND regroupent un ensemble d'affections à l'origine de difficultés précoces, de sévérité variable, dans l'acquisition et le développement des fonctions intellectuelles, motrices, sensorielles, comportementales ou sociales. Ils sont définis par le DSM-5 et comprennent :

- le retard des acquisitions psychomotrices et du langage,

- les troubles moteurs (trouble développemental de la coordination, mouvements stéréotypés, tics),
- les troubles de la communication,
- le trouble spécifique des apprentissages (lecture, expression écrite et déficit du calcul),
- le déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité,
- le trouble du spectre de l'autisme,
- le trouble du développement intellectuel.

Le dépistage précoce de ces TND est d'une importance majeure pour l'adaptation de la prise en charge et doit suivre les recommandations de la HAS ([Troubles du neurodéveloppement - Repérage et orientation des enfants à risque – Recommandation de bonne pratique](#)).

L'évaluation fonctionnelle initiale d'un enfant avec un AKS doit comprendre une évaluation complète du neurodéveloppement incluant une analyse des compétences motrices, adaptatives, cognitives et de communication. La recherche d'un TSA, d'un TDAH ou d'une anxiété doit également être réalisée en présence de signes évocateurs.

3.6.3 Recherche de malformations

3.6.3.1 Cardiaques

Le bilan initial doit systématiquement comprendre une auscultation cardiaque, une échocardiographie et un ECG. En raison d'un patient connu avec un trouble du rythme cardiaque, un holter ECG peut être discuté.

3.6.3.2 Urogénitales

Une échographie rénale doit être réalisée pour exclure la présence d'une hydronéphrose. Chez les garçons, les organes génitaux doivent être examinés de façon systématique afin de mettre en évidence une éventuelle cryptorchidie.

3.6.3.3 Squelettiques

En cas de suspicion clinique,

- une radiographie de la colonne vertébrale ou un EOS est recommandée pour dépister une scoliose ou une anomalie de la segmentation vertébrale,
- une imagerie de hanche est indiquée pour dépister une dysplasie congénitale (échographie ou radiographie selon l'âge de l'enfant),
- une IRM médullaire est à envisager pour rechercher une syringomyélie.

3.6.3.4 Crâniofaciales

La recherche clinique d'une craniosténose est indiquée chez les nourrissons et les enfants. Si besoin, la réalisation d'une imagerie et une orientation vers un neurochirurgien sont à envisager.

3.6.4 Bilan ORL

Un bilan ORL et un audiogramme sont recommandés de façon systématique pour dépister des anomalies palatines ou auditives (surdité).

3.6.5 Bilan ophtalmologique et orthoptique

Un dépistage des troubles visuels adapté à l'âge du patient est recommandé afin de mettre en évidence un éventuel trouble de la réfraction, des anomalies du nerf optique, un colobome ou une kératopathie.

3.6.6 Recherche de troubles de l'alimentation et de la croissance

Une évaluation de l'alimentation et de l'état nutritionnel du patient est à réaliser. Un avis gastroentérologique pédiatrique est à envisager si le patient présente un trouble alimentaire pédiatrique, un retard staturo-pondéral, une suspicion de dysmotilité gastrointestinale ou des signes de dénutrition.

3.6.7 Recherche d'anomalies dentaires

Une consultation dentaire est recommandée pour dépister une malocclusion, une oligodontie et/ou un bruxisme.

3.6.8 Recherche de troubles neurologiques

Des signes évocateurs d'une dysautonomie (dysmotilité gastrointestinale, seuil de douleur élevé, intolérance à la chaleur, fièvres récurrentes, anomalie de sudation) doivent être recherchés. En cas de suspicion d'épilepsie, un électroencéphalogramme (EEG) est indiqué. L'IRM cérébrale est à réaliser en fonction des signes neurologiques observés.

3.6.9 Recherche de troubles respiratoires

Une polysomnographie doit être réalisée en cas de suspicion de SAOS (ronflements, apnées, micro-réveils nocturnes, hypersomnolence diurne, *etc*)

3.6.10 Recherche d'anomalies endocriniennes

Un dosage de TSH et de T4 libre est recommandé à la recherche d'une hypothyroïdie. Une ostéodensitométrie est à réaliser en cas de fracture après un traumatisme mineur.

3.6.11 Évaluation du pronostic

L'espérance de vie chez les individus atteints n'est pas connue. La majorité des patients décrits sont des enfants. Deux patients âgés de 36 et 40 ans ont été rapportés dans la littérature. Étant donné l'absence d'investigations génétiques poussées chez de nombreux patients adultes, il est probable que les adultes atteints de cette affection soient insuffisamment reconnus et décrits dans la littérature.

3.7 Annonce du diagnostic et information du patient

L'annonce du diagnostic doit faire l'objet d'une consultation dédiée par le médecin ayant prescrit l'examen génétique. La présence d'un psychologue est recommandée.

L'annonce du diagnostic en prénatal doit comprendre des explications sur :

- les caractéristiques du syndrome,
- les possibilités de prise en charge et de suivi,
- la possibilité de prendre un avis complémentaire auprès du/des médecin(s) spécialiste(s) qui serait(aient) amené(s) à prendre en charge le patient en postnatal,
- le mode de transmission et le conseil génétique,
- la possibilité de recourir à une interruption médicale de grossesse après discussion au CPDPN ou de poursuivre la grossesse et de mettre en place une prise en charge précoce pour l'enfant à naître,
- la possibilité de contacter l'association internationale de patients.

L'annonce du diagnostic en postnatal comprend :

- l'explication des principales caractéristiques de la maladie, formulées de manière claire et accessible,
- la mise en place de la prise en charge et du suivi de la maladie,
- le dépistage des complications éventuelles,
- l'explication du mode de transmission et le conseil génétique,
- la transmission des ressources accessibles pour le patient,
- les informations nécessaires concernant la prise en charge sociale : démarches à réaliser auprès de la MDPH et demande d'ALD 100 %,
- la possibilité de contacter l'association internationale de patients.

Selon les besoins individuels de chaque famille et la disponibilité des professionnels de santé, l'annonce diagnostique peut nécessiter plusieurs consultations afin de fournir toutes les informations nécessaires.

Un courrier résumant l'ensemble des éléments discutés en consultation sera adressé aux parents et à l'équipe qui réalise le suivi du patient. Si le résultat n'a pas été expliqué par un généticien clinicien, il est fortement recommandé de prévoir une consultation de génétique ultérieurement, notamment pour discuter du conseil génétique familial.

L'accompagnement des parents et des soignants de proximité par l'équipe pluridisciplinaire composée des professionnels médicaux et paramédicaux en fonction des besoins individuels du patient est indispensable (cf. section 4.2 professionnels impliqués).

Un soutien psychologique pourra être proposé au patient, aux parents et à la fratrie.

3.8 Conseil génétique

Le conseil génétique vise à informer les individus et leurs apparentés du mode de transmission de l'affection et des implications de cette maladie génétique sur leur vie, afin qu'ils soient en mesure de prendre des décisions médicales et personnelles adaptées.

Le mode de transmission autosomique dominant doit être expliqué.

Une analyse génétique moléculaire est recommandée chez les parents du patient afin d'évaluer leur statut génétique et de préciser la probabilité de récurrence dans la descendance du couple.

Pour l'ensemble des cas rapportés jusqu'à présent, la variation est survenue *de novo*, c'est-à-dire qu'elle n'est pas retrouvée sur l'ADN extrait des prélèvements sanguins des parents. La probabilité de récurrence pour un couple ayant eu un enfant atteint est dans ce cas faible, estimée autour de 1 %. Ce risque résiduel est lié à la rare situation de mosaïcisme germlinal chez l'un des parents. Un diagnostic prénatal (invasif ou non invasif) peut être proposé pour une future grossesse dès lors que l'anomalie génétique a été identifiée chez le cas index, sous réserve de l'acceptation par un CPDPN.

Pour le cas index, le risque théorique de transmission à la descendance est de 50 % à chaque grossesse. Le ratio homme/femme est équivalent. Il n'y a pas de cas hérités décrits à l'heure actuelle dans la littérature. Pour la fratrie indemne ou les apparentés plus éloignés, le risque de donner naissance à un enfant atteint est le même que celui de la population générale.

4 Prise en charge thérapeutique et suivi

4.1 Objectifs

- Dépistage et prise en charge des complications médicales
- Dépistage et prise en charge des co-morbidités
- Mise en place et coordination du suivi pluridisciplinaire médical et paramédical du patient et de sa famille
- Surveillance des complications éventuelles
- Information des patients et de leurs familles de l'évolution des connaissances
- Information du médecin traitant
- Aide à la transition de l'enfance à l'âge adulte pour permettre un suivi adéquat et éviter une interruption du suivi

4.2 Professionnels impliqués

Le suivi sera le plus souvent coordonné par le neuropédiatre ou le généticien du CRMR ou du CCMR. L'enfant sera également suivi de façon régulière, en fonction de son âge, par un pédiatre ou un médecin traitant.

En fonction des données de l'examen initial et de l'évolution du patient, plusieurs spécialistes pourront être sollicités (cardiologue, chirurgien maxillo-facial, chirurgien orthopédiste, dentiste, endocrinologue, gastroentérologue, néphrologue, neurologue, ophtalmologue, orthodontiste, ORL, psychiatre, urologue, ...).

La prise en charge comprend également un suivi paramédical adapté aux besoins du patient concerné (diététicien, éducateur spécialisé, ergothérapeute, infirmier, kinésithérapeute, neuropsychologue, orthophoniste, orthoptiste, psychologue, psychomotricien, neuropsychologue). Elle est souvent organisée au sein d'un dispositif d'accompagnement médico-éducatif.

Il est souhaitable que l'enfant soit pris en charge par des structures de soins adaptées à son âge et à l'offre locale de type Centre d'Action Médico-Social Précoce (CAMSP), Dispositif d'Accompagnement Médico-Éducatif Prestation en Milieu Ouvert (DAME PMO ancien SESSAD) ou en Accueil de Jour (DAME AJ ancien IME). Il doit également pouvoir bénéficier des adaptations scolaires nécessaires pour lui permettre d'entrer dans les apprentissages : scolarisation adaptée en milieu ordinaire (dispositif ULIS) ou en milieu spécialisé de type classe externalisée (CLEX) ou Unité d'Enseignement Autisme (UEA).

Les professionnels des CRMR et des CCMR restent les interlocuteurs privilégiés des différentes équipes afin d'optimiser l'accompagnement de l'enfant.

Le médecin scolaire pourra être sollicité par l'équipe de suivi de scolarisation (ESS) pour mettre en place des adaptations scolaires et veiller à leur application.

4.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre)

Il n'existe pas de traitement curatif pour l'AKS. Des soins de soutien visant à améliorer la qualité de vie et à réduire les complications sont recommandés. Dans l'idéal, il s'agit de soins multidisciplinaires dispensés par des spécialistes dans les domaines concernés avec une approche individualisée, étant donné l'hétérogénéité des atteintes chez les patients atteints de l'AKS.

4.3.1 Prise en charge médico-sociale

Une prise en charge à 100 % avec une reconnaissance au titre de l'ALD est à réaliser par le médecin référent ou généraliste au moment du diagnostic si le patient n'en bénéficiait pas encore. Un dossier auprès de la MDPH doit également être établi afin de permettre la reconnaissance du handicap, un accès aux droits, ainsi que l'accès aux prestations complémentaires (allocation pour éducation d'un enfant handicapé (AEEH), prestation de compensation du handicap (PCH)) et aux compensations financières des frais liés au handicap (compléments alimentaires, appareillage divers, rééducations, ...) non pris en charge par l'assurance maladie. L'orientation des parents vers un assistant social pour les informer de leurs droits est à envisager.

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

Chez l'adulte à partir de 20 ans, une allocation pour adulte handicapé (AAH) et une prestation de compensation du handicap (PCH) peuvent être mises en place selon les besoins du patient.

4.3.2 Prise en charge dentaire et ORL

Un bruxisme ou des anomalies dentaires telles qu'une malocclusion, une bécasse dentaire ou une oligodontie doivent être prises en charge par un stomatologue ou un orthodontiste, en fonction des besoins du patient.

Les anomalies du palais doivent être évaluées par un ORL. En fonction du type et de la sévérité, une rééducation orthophonique et/ou chirurgicale devra être envisagée.

4.3.3 Prise en charge des difficultés alimentaires et digestives

Devant des troubles alimentaires, un suivi et une évaluation par un gastro-entérologue et une diététicienne sont recommandés. Un traitement par prokinétiques, agents osmotiques ou laxatifs peut être proposé. Selon la sévérité des troubles alimentaires et leur retentissement

éventuel sur la croissance staturo-pondérale, la pose d'une sonde nasogastrique ou d'une gastrostomie pourra être envisagée.

Les compétences oro-motrices devront être évaluées à chaque visite. Si besoin, une évaluation spécialisée par une orthophoniste et une imagerie pourront être réalisées, notamment devant un trouble de la déglutition, une prise de poids insuffisante, des maladies respiratoires récurrentes ou un refus d'alimentation non expliqués par d'autres facteurs.

Les troubles alimentaires devront être pris en charge par des professionnels paramédicaux formés à ce type de difficultés.

4.3.4 Prise en charge endocrinienne

En raison de rares cas de fractures rapportés dans un contexte d'ostéopénie, une vigilance particulière par le pédiatre ou le médecin traitant devra être mise en place. Un suivi endocrinologique et un traitement par bisphosphonate pourront être envisagés dans certains cas.

Les hypothyroïdies devront être supplémentées. Le traitement sera administré selon les protocoles standards.

4.3.5 Prise en charge cardiovasculaire

En cas d'anomalie cardiovasculaire, un suivi cardiologique est indispensable. La fréquence des ECGs et des échocardiographies sera déterminée par le cardiologue référent.

4.3.6 Prise en charge neurosensorielle

La surdité de perception ou de transmission liée aux otites séreuses doit être prise en charge par un ORL. Selon les besoins du patient, un appareillage ou une implantation cochléaire pourront être proposés. La fréquence du suivi est annuelle et sera à adapter en fonction des symptômes du patient.

Sur le plan ophtalmologique, un bilan à la recherche d'une anomalie de la réfraction, d'une atteinte du nerf optique, d'un colobome ou d'une kératopathie sera effectué lors du bilan initial. Les modalités du suivi seront déterminées par l'ophtalmologue référent.

4.3.7 Prise en charge orthopédique

Le rachis est à surveiller régulièrement. En cas de scoliose modérée à sévère ou évolutive, une prise en charge en orthopédie est nécessaire. Un traitement par corset ou une chirurgie seront préconisés en fonction du pronostic évolutif de la scoliose.

La prise en charge des anomalies de segmentation vertébrale, des anomalies du bassin, d'une dysplasie de hanche, des contractures articulaires, des pieds bots, d'une polydactylie ou d'autres anomalies squelettiques sera assurée par un orthopédiste.

La kinésithérapie est recommandée pour optimiser la motricité et réduire le risque de complications orthopédiques ultérieures (contractures, scoliose, luxation de hanche, ...).

4.3.8 Prise en charge neurologique

Chez l'enfant, la prise en charge et le traitement de l'épilepsie sont assurés par le neuropédiatre. Il n'existe pas de recommandation particulière concernant le choix du traitement.

Le suivi d'une dysautonomie sera effectué par le neuropédiatre ou le neurologue.

4.3.9 Prise en charge anesthésique

Une consultation d'anesthésie est conseillée avant toute sédation en vue d'une intervention chirurgicale, compte tenu des problèmes potentiels liés à la malocclusion et à la macroglossie.

4.3.10 Prise en charge respiratoire

En cas d'hypoventilation ou de SAOS, une évaluation polysomnographique et un suivi par un spécialiste de médecine du sommeil ou un ORL sont à envisager. Une ventilation par pression positive continue pourra éventuellement être mise en place.

4.3.11 Prise en charge néphrologique et urologique

La présence d'une hydronéphrose, d'un reflux vésico-urétéral ou d'une uropathie obstructive doivent conduire à une prise en charge par un urologue afin d'évaluer et d'envisager une éventuelle intervention chirurgicale. En cas de dysplasie rénale associée, un avis néphrologique pourra être pris afin d'envisager une néphroprotection ([PNDS - Maladie Rénale Chronique de l'enfant](#)). En cas de cryptorchidie, une évaluation et un traitement standard par un urologue sont nécessaires.

4.3.12 Prise en charge et accompagnement des troubles du neurodéveloppement

La prise en charge des TND (retard des acquisitions, trouble de l'acquisition des coordinations, troubles du langage, TDI, trouble du développement des interactions sociales, trouble spécifique des apprentissages scolaires, troubles de l'attention) doit suivre les [recommandations de la HAS](#).

De 0-6 ans

Une évaluation régulière du développement psychomoteur et du langage est à réaliser. En cas de retard des acquisitions, un enfant de moins de 3 ans peut être orienté vers un CAMSP. Après l'âge de 3 ans, une orientation vers un DAME PMO peut être demandée auprès de la MDPH et permet un accompagnement multidisciplinaire. Une prise en charge en libéral avec des professionnels paramédicaux (orthophoniste, psychomotricien, kinésithérapeute, ergothérapeute) peut également être mise en place.

Un suivi orthophonique est à envisager devant :

- un retard de développement du langage et des troubles du langage dans toutes ses dimensions,
- un trouble de la communication,
- un trouble de la cognition mathématique,
- un trouble de la parole, de la voix et des fonctions oro-myo-faciales.

En cas de retard de développement du langage, une évaluation initiale et un suivi régulier par une orthophoniste est indispensable. Il prend en compte les capacités cognitives et les déficiences sensorielles de l'enfant afin de déterminer la forme de communication la plus appropriée. Des moyens de communication alternatifs peuvent être mis en place dans certains cas et peuvent inclure une communication par échange d'images, la méthode facile à lire et à comprendre ou des dispositifs de génération vocale. Il faudra privilégier un outil linguistiquement robuste. Ces outils peuvent être proposés quel que soit l'âge de l'individu.

La prise en charge d'un retard de motricité globale et fine est assurée par un psychomotricien et un ergothérapeute. La psychomotricité est indiquée pour favoriser les mouvements, les gestes et l'expression corporelle et pour améliorer l'orientation spatio-temporelle, la coordination et la perception. L'ergothérapie est nécessaire pour compenser les difficultés de motricité fine affectant les activités de la vie quotidienne telles que l'alimentation, la toilette, l'habillage et l'écriture. L'utilisation d'équipements médicaux et de dispositifs de positionnement pourra être proposée en fonction des besoins spécifiques du patient (fauteuil roulant, déambulateur, chaise de bain, orthèse, poussette adaptée, ...).

Une vigilance particulière sur le comportement et les capacités d'interaction est nécessaire pour dépister un TDAH ou un TSA. Les TSA ne sont pas souvent décrits dans l'AKS. Néanmoins, en cas de suspicion de TSA, une évaluation devra être réalisée par une Équipe de Diagnostic Autisme de Proximité (EDAP) ou un Centre Ressources Autisme (CRA).

Enfants d'âge scolaire (>6 ans)

En fonction des besoins individuels de l'enfant, la poursuite d'une prise en charge par un orthophoniste et/ou un psychomotricien et/ou un kinésithérapeute et/ou un ergothérapeute restera indispensable afin d'assurer le bon accompagnement lors du passage en école primaire.

Une évaluation des capacités cognitives est à réaliser dès que possible. Un bilan neuropsychologique avec un neuropsychologue permet d'établir le niveau d'efficience intellectuelle, le niveau d'autonomie, les capacités de langage et de motricité. Pour caractériser le TDI, deux évaluations avec des outils normés à 2 ou 3 ans d'intervalle sont nécessaires ainsi que l'évaluation des capacités adaptatives (VINELAND II). Il est également recherché des signes cliniques évocateurs d'un TDAH et des troubles spécifiques des apprentissages.

Il est recommandé de réévaluer régulièrement la cognition de l'enfant :

- deux ans après le 1^{er} bilan neuropsychologique et/ou à l'entrée en école primaire,
- avant le passage en collège ou équivalent vers l'âge de 10-11 ans,
- au lycée ou équivalent,
- au moment de la transition enfant-adulte.

Le suivi cognitif est indispensable pour constater les progrès et les compétences de l'enfant et assurer ainsi une prise en charge adaptée à son niveau développemental.

En cas de suspicion de TSA, un bilan au Centre Ressources Autisme (CRA) sera proposé. Des évaluations spécifiques seront réalisées en fonction de l'âge du patient. Selon les besoins, un suivi pluridisciplinaire et individualisé sera mis en place pour assurer un parcours de soins qui évolue avec le patient tout au long de sa vie.

En cas de diagnostic de TDAH, la prise en charge est basée sur la psycho éducation, la rééducation, les aménagements pédagogiques, une guidance parentale et un programme d'entraînement aux habiletés parentales. La mise en place d'un médicament psychostimulant est à discuter au cas par cas.

Si l'enfant présente des troubles psychiatriques ou des troubles de régulation émotionnelle, une prise en charge en CMP, en CMPP ou en HDJ psychiatrique pourra être envisagée.

Scolarisation

Selon les capacités et les besoins de l'enfant, il existe différentes ressources disponibles :

- aide humaine (AESH, accompagnant des élèves en situation de handicap) ;
- adaptation de la scolarité en Unités Localisées pour l'Inclusion Scolaire (ULIS) de l'Éducation Nationale : ULIS-École, ULIS-Collège et ULIS Lycée. Les ULIS permettent aux enfants de poursuivre en inclusion des apprentissages adaptés à leurs besoins et de favoriser leur intégration sociale en milieu ordinaire. Selon les capacités de l'enfant, un accès au diplôme national du brevet ou la passation du certificat de formation générale (CFG) pourront être proposés ;
- orientation dans un établissement médico-éducatif (DAME AJ ancien IME). Les DAME AJ permettent une formation spécialisée et adaptée au handicap des enfants et des adolescents. Une formation qualifiante pourra être proposé par l'Institut Médico-Professionnel (IMPro) afin de favoriser l'insertion sociale et professionnelle, si possible en milieu ordinaire.

Adultes

- **Emploi**

Une Reconnaissance de la Qualité de Travailleur Handicapé (RQTH) peut être demandée auprès de la MDPH dès l'âge de 16 ans afin de permettre un

accompagnement professionnel adapté. La RQTH est attribuée pour une durée déterminée de 1 à 10 ans, renouvelable sur dépôt d'un nouveau dossier.

Un aménagement professionnel personnalisé sera à discuter au cas par cas :

- activité professionnelle en milieu ordinaire avec aménagements (matériel adapté, temps de travail adapté),
- activité professionnelle en structure d'accueil : Etablissement ou Service d'Aide par le Travail (ESAT), foyer de vie, (...).

- **Autonomie et accompagnement dans la vie quotidienne**

Une prise en charge par le Service d'Accompagnement à la Vie Sociale (SAVS) ou le Service d'Accompagnement Médico-Social pour Adultes Handicapés (SAMSAH) est à envisager pour les individus avec une certaine autonomie. Ces services proposent un accompagnement pour tout ou partie des actes de la vie quotidienne. Par rapport au SAVS, le SAMSAH a des prestations de soins avec une équipe médicale et paramédicale qui permet un suivi plus global.

- **Structures d'accueil**

À l'âge adulte, selon les besoins individuels du patient, une orientation vers une structure d'accueil de type Foyer d'Accueil Médicalisé (FAM), maison d'accueil spécialisée (MAS), accueil de jour ou autre structure pour personnes en situation de handicap sera possible.

4.3.13 Vaccinations

Aucune contre-indication à la vaccination n'a été démontrée. Le calendrier vaccinal est le même que celui de la population générale.

4.3.14 Accompagnement de la famille

Une évaluation de la structure familiale et sociale est nécessaire pour déterminer les besoins de soutien extérieur. Des ressources telles que les soins infirmiers à domicile ou l'intervention d'un travailleur social peuvent être sollicitées.

Un suivi psychologique est également conseillé pour les patients et leur famille. L'accompagnement est particulièrement recommandé au moment de l'annonce du diagnostic, de l'entrée à l'école et de la transition à l'âge adulte. La demande de suivi peut se faire en libéral, dans le cadre de l'institution qui suit l'enfant ou par le biais de l'équipe médicale.

4.4 Rythme et contenu des consultations

Un examen systématique par le médecin coordinateur doit avoir lieu au moins une fois par an chez les enfants puis tous les 3 à 5 ans chez les adultes. Le médecin s'assure de la mise en place du suivi adapté sur le plan médical, paramédical, psychologique, éducatif, professionnel et social.

Le rythme des autres consultations doit être adapté aux besoins spécifiques des patients (Annexe 5.7).

4.5 Recours aux associations de patients

- Alliance Maladies Rares : <https://alliance-maladies-rares.org/qui-sommes-nous/notre-organisation/>
- ADAPEI : <https://www.unapei.org/actions/qui-sommes-nous/notre-raison-detre/>
- HNRNP foundation: <https://www.hnrnp.org/>

5 Annexes

5.1 Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Dr Michaela Rendek, sous la direction du Pr Juliette Piard, responsable du Centre de Référence des Anomalies du développement et syndromes malformatifs et membre du Centre de Compétences des déficiences intellectuelles de causes rares de Besançon.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

- D^r Michaela Rendek, Génétique médicale, Besançon
- P^r Juliette Piard, Génétique médicale, Besançon
- D^r Caroline Paris, Neuropédiatre, CHU Besançon

Groupe de travail multidisciplinaire

- D^r Elise Boucher-Brischoux, Génétique médicale, Besançon
- D^r Camille Engel, Génétique médicale, Besançon
- P^r Paul Kuentz, Cytogénétique et génétique moléculaire, CHU Besançon
- P^r Estelle Colin, Génétique médicale, CHU Angers
- P^r Sylvie Odent, Génétique médicale, CHU Rennes
- P^r David Geneviève, Génétique médicale, CHU Montpellier
- P^r Laurence Olivier-Faivre, Génétique médicale, CHU Dijon
- D^r Billie Ping-Yee Au, Génétique médicale, Alberta Children's Hospital Research Institute, Calgary, Alberta, Canada
- D^r Laurence Perrin, Génétique médicale, CHU Robert Debré, Paris
- D^r Audrey Putoux, Génétique médicale, CHU Lyon
- D^r Julian Delanne, Génétique médicale, CHU Dijon
- D^r Daphne Lehalle, Génétique médicale, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
- D^r Elise Schaefer, Génétique médicale, CHU Strasbourg
- D^r Julie Lamy, Cardiologue, CHU Besançon
- D^r François Nobili, Néphropédiatre, CHU Besançon
- D^r Brigitte Mignot, Endocrinopédiatre, CHU Besançon
- D^r Nicolas Piard, Médecin Traitant, Saint-Julien
- Mme Christelle Cabrol, Conseillère en génétique, CHU Besançon
- Mme Marine Chuet, Conseillère en génétique, CHU Besançon
- Mme Margaux Raway, Conseillère en génétique, CHU Besançon
- Mme Celine Martin, Orthophoniste, CHU Besançon
- Mme Elise Faivre, Neuropsychologue, CHU Besançon
- Mme Virginie Letondal, mère d'un patient atteint du syndrome d'Au-Kline

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.

5.2 Coordonnées des centres de référence et de compétence

Centres de référence et de compétence pour les anomalies du développement et les syndromes malformatifs

Site de la filière de santé « anomalies du développement et syndromes malformatifs » :
<https://anddi-rares.org/>

Centres de référence

Région Ile-de-France :

- CRMR Coordonnateur : Dr Yline CAPRI, yline.capri@aphp.fr , CHU Paris - Hôpital Robert Debré, 37 Boulevard Sérurier, 75019 PARIS - 01 40 03 53 42
- CRMR Constitutif : Pr Jeanne AMIEL, jeanne.amiel@inserm.fr , CHU Paris - Hôpital Necker-Enfants Malades, 149 Rue de Sèvres, 75743 PARIS - rdv.genetique@nck.aphp.fr - 01 44 49 51 53
- CRMR Constitutif : Dr Rodolphe DARD, sgenetique.chips@ght-yvelinesnord.fr , Centre hospitalier Intercommunal Poissy-Saint-Germain-en-Laye, 10 Rue du Champ Gaillard, 78303 POISSY - 01 39 27 47 00
- CRMR Constitutif : Dr Daphné LEHALLE, daphne.lehalle@aphp.fr , CHU Hôpital d'Enfants Armand-Trousseau, 26 Avenue du Docteur Arnold Netter, 75571 PARIS - 01 44 73 67 27
- CRMR Constitutif : Dr Solveig HEIDE, solveig.heide@aphp.fr , GHU Paris-Sud - Hôpital de Bicêtre, 78 Rue du Général Leclerc, 97270 LE KREMLIN-BICETRE - 01 49 59 53 70

Région Sud-Ouest Occitanie Réunion :

- CRMR Coordonnateur : Pr Didier LACOMBE, didier.lacombe@chu-bordeaux.fr , CHU de Bordeaux, Place Amélie Raba-Léon, 33076 BORDEAUX - sec-genetique@chu-bordeaux.fr , 05 57 82 03 63
- CRMR Constitutif : Pr Bérénice DORAY, berenice.doray@chu-reunion.fr , CHU de la Réunion, Allée Topazes, 97405 SAINT-DENIS Cedex - 02 62 90 64 00
- CRMR Constitutif : Pr David GENEVIEVE, d-genevieve@chu-montpellier.fr , CHRU de Montpellier, 371 Avenue du Doyen Gaston Giraud, 34295 MONTPELLIER Cedex 15 - 04 67 33 65 64

Inter-région Nord-Ouest :

- CRMR Coordonnateur : Pr Florence PETIT, florence.petit@chru-lille.fr , CHRU de Lille, Avenue Eugène Avinée, 59037 LILLE - clad@chru-lille.fr - 03 20 44 49 11
- CRMR Constitutif : Dr Gilles MORIN, morin.gilles@chu-amiens.fr , CHU Amiens-Picardie, Avenue René Laënnec - Salouël - D408 80054 AMIENS - genetique.secretariat@chu-amiens.fr - 03 22 08 75 80

- CRMR Constitutif : Dr Alice GOLDENBERG, alice.goldenberg@chu-rouen.fr , CHU de Rouen, 1 Rue de Germont, 76031 ROUEN - genetique.clinique@chu-rouen.fr - 02 32 88 87 47
- CRMR Constitutif : Dr Aline VINCENT-DEVULDER, vincent-al@chu-caen.fr , CHU de Caen, Avenue Georges Clémenceau, 14033 CAEN - genetique-consult@chu-caen.fr - 02 31 27 25 69

Région Ouest :

- CRMR Coordonnateur : Pr Sylvie ODET, sylvie.odent@chu-rennes.fr , CHU de Rennes, 16 Boulevard de Bulgarie, 35203 RENNES - CLAD-Ouest@chu-rennes.fr - 02 99 26 67 44
- CRMR Constitutif : Dr Marie-Line Jacquemont, genetique.clinique@chu-tours.fr , CHRU de Tours, 2 Boulevard Tonnellé, 37044 TOURS - ce.genet@chu-tours.fr - 02 47 47 47 99
- CRMR Constitutif : Dr Bertrand ISIDOR, bertrand.isidor@chu-nantes.fr , CHU de Nantes, 1 Place Alexis Ricordeau, 44093 NANTES - 02 40 08 32 45
- CRMR Constitutif : Pr Estelle COLIN, escolin@chu-angers.fr , CHU d'Angers, 4 Rue Larrey, 49933 ANGERS - genetique.Medicale@chu-angers.fr - 02 41 35 38 83

Région Est :

- CRMR Coordonnateur : Pr Laurence OLIVIER-FAIVRE, laurence.faivre@chu-dijon.fr , CHU Dijon, 14 Rue Paul Gaffarel, 21000 DIJON - secretariat.genetique@chu-dijon.fr , 03 80 29 53 13
- CRMR Constitutif : Dr Laëtitia LAMBERT, l.lambert@chru-nancy.fr , CHU de Nancy, 10 Rue du Docteur Heydenreich CS 74213, 54042 NANCY Cedex - 03 83 34 43 76
- CRMR Constitutif : Dr Céline POIRSIER, cpoirsier@chu-reims.fr , CHU de Reims, 45 Rue Cognacq-Jay, 51092 REIMS - 03 26 78 90 03
- CRMR Constitutif : Dr Elise SCHAEFER, elise.schaefer@chru-strasbourg.fr , CHU de Strasbourg, 1 Avenue Molière, 67200 STRASBOURG - genmed@chru-strasbourg.fr - 03 88 12 81 20
- CRMR Constitutif : Pr Juliette PIARD, jpiard@chu-besancon.fr 3 boulevard Alexandre Fleming 25030 Besançon Cedex – cgh-secretariat@chu-besancon.fr - 03 81 21 81 87

Région Sud-Est :

- CRMR Coordonnateur : Pr Patrick EDERY, patrick.edery@chu-lyon.fr , CHU de Lyon HCL, 59 Boulevard Pinel, 69677 BRON - ines.djelti@chu-lyon.fr - 04 27 85 55 73
- CRMR Constitutif : Pr Mathieu MILH, Mathieu.MILH@ap-hm.fr , CHU de Marseille, 264 Rue Saint-Pierre, 13385 MARSEILLE - 04 91 38 67 49
- CRMR Constitutif : Pr Julien THEVENON, jthevenon@chu-grenoble.fr , CHU de Grenoble, Quai Yermolof - Cs 10217 38043 GRENOBLE - 04 76 76 72 85
- CRMR Constitutif : Dr Fanny LAFFARGUE, flaffargue@chu-clermontferrand.fr , CHU de Clermont-Ferrand, 1 Place Lucie Aubrac, 63003 CLERMONT-FERRAND - 04 73 75 06 53

Centres de compétence

Région Ile- de-France :

- CCMR : Dr Marilyn LACKMY-PORT-LIS, marilyn.lackmy@chu-guadeloupe.fr de Pointe à Pitre, Route de Chauvel, BP 65 97159 POINTE A PITRE - unit.genetique@chu-guadeloupe.fr - 05 90 89 14 81
- CCMR : Dr Narcisse ELENGA, narcisse.elenga@ch-cayenne.fr , Centre Hospitalier de Cayenne, Avenue des flamboyants, 97306 CAYENNE - genetique.guyane@ch-cayenne.fr - 05 94 39 77 35
- CCMR : Pr Benoît FUNALOT, benoit.funalog@aphp.fr , Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, 40 Avenue de Verdun, 94010 CRETEIL - 01 45 17 55 77

Région Sud-Ouest Occitanie Réunion :

- CCMR : Dr Gwenaël LE GUYADER, gwenael.leguyader@chu-poitiers.fr , CHU de Poitiers, 2 Rue de la Milétrie - CS 577 86021 POITIERS Cedex - sec.genetique@chu-poitiers.fr - 05 49 44 39 22
- CCMR : Dr Benjamin DAURIAT, benjamin.dauriat@chu-limoges.fr , CHU Limoges, 2 Avenue Martin Luther King, 87042 LIMOGES Cedex - 05 55 05 86 55
- CCMR : Dr Olivier PATAT, patat.o@chu-toulouse.fr , CHU de Toulouse, Place du Docteur Baylac - TSA 40031 31059 TOULOUSE Cedex 9 - 05 61 77 90 51
- CCMR : Dr Elisabeth SARRAZIN, elisabeth.sarrazin@chu-fortdefrance.fr , CHU de Fort de France, Centre Hospitalier La Meynard, 97200 FORT DE France - 05 96 55 22 64
- CCMR : Dr Camille CENNI, camille.cenni@chu-nimes.fr , CHU de Nîmes, Place du Professeur Robert Debré, 30029 NIMES - sec.cytogenetique@chu-nimes.fr - 04 66 68 41 60

Inter région Nord-Ouest :

- CCMR : Dr Irina-Ruxandra CARDAS, rcardas@ch-alencon.fr , Centre Hospitalier d'Alençon, 25 Rue de Fresnay, 61000 ALENCON Cedex 14 - sneonatpedia@ch-alencon.fr - 02 33 32 30 64
- CCMR : Dr Varoona BIZAOUI, v.bizaoui@ch-estran.fr , Centre Hospitalier de l'Estran, 7 Chaussée de Villecherel, 50170 PONTORSON - sec.cmp.enfants.avranches@ch-estran.fr - 02 33 79 41 49

Région Ouest :

- CCMR : Dr Séverine AUDEBERT-BELLANGER, severine.audebert@chu-brest.fr , CHRU de Brest, 2 Avenue Foch, 29609 BREST - consultations.pediatrie@chu-brest.fr - 02 98 22 34 77
- CCMR : Dr Radka STOEVA, rstoeva@ch-lemans.fr , Centre Hospitalier du Mans, 194 Avenue Rubillard, 72037 LE MANS - 02 44 71 01 84

- CCMR : Dr Béatrice LAUDIER, beatrice.laudier@chr-orleans.fr , Centre Hospitalier Régional d'Orléans, 14 Avenue de l'hôpital, 45100 ORLEANS LA SOURCE - secretariat.laboratoire@chr-orleans.fr - 02 38 22 96 62
- CCMR : Dr Florence DEMURGER, florence.demurger@ch-bretagne-atlantique.fr , CHBA Centre hospitalier Bretagne Atlantique, 20 Boulevard du Général Maurice Guillaudot - BP 70555 56017 VANNES - secretariat.laboratoire@chr-orleans.fr - 02 97 01 42 03

Région Est :

- CCMR : Dr Natacha SLOBODA, natacha.sloboda@chr-metz-thionville.fr, CHR Metz-Thionville, 1 Allée du Château, CS45001 57085 METZ CEDEX 3 - 03 87 34 51 35
- CCMR : Dr Emmanuelle GINGLINGER, ginglingere@ch-mulhouse.fr, GHR Mulhouse, 87 Avenue d'Altkirch, 68100 MULHOUSE - secr-labogenetique@ghrmsa.fr - 03 89 64 82 44
- CCMR : Dr Charlotte CAILLE-BENIGNI, charlotte.caille-benigni@hcs-sante.fr , CH Troyes, 101 Avenue Anatole France, CS 20718 - 10003 TROYES CEDEX, cht.genetique.secretariat@hcs-sante.fr, 03 25 49 75 05

Région Sud-Est :

- CCMR : Dr Renaud TOURAINE, renaud.touraine@chu-st-etienne.fr , CHU de Saint-Etienne, Avenue Albert Raimond, 42270 Saint-Priest-en-Jarez - stb.cr@chu-st-etienne.fr - 04 77 82 81 16
- CCMR : Dr Khaoula ZAAFRANE, zaafranekhachnaoui.k@chu-nice.fr , CHU de Nice, 151 Route Saint-Antoine de Ginestière, BP 3079 06202 NICE - 04 92 03 62 43
- CCMR : Dr Maude GRELET, maude.grelet@ch-toulon.fr , CHI Toulon, Avenue Henri Sainte Claire Deville, 83056 TOULON - 04 94 14 50 05

Centres de références et de compétences Déficiences Intellectuelles de Causes Rares

Site de la filière de santé « DéfiScience » : <https://defiscience.fr/>

Centres de référence :

- CRMR coordonateur : Dr Delphine HERON, APHP - Hôpital Pitié-Salpêtrière, Consultation de Génétique, 47-83 boulevard de l'Hôpital 75013 PARIS – Tel 01 42 16 13 47
- CRMR constitutif : Pr Vincent DES PORTES, CHU de Lyon HCL - Hôpital Femme Mère Enfant, Service de neuropédiatrie, 59 Boulevard Pinel 69677 BRON CEDEX – Tel 04 27 85 54 58
- CRMR constitutif : Dr Stéphanie VALENCE, APHP - Hôpital Armand-Trousseau, Service de Neuropédiatrie - Unité de neuropédiatrie et pathologie du développement de l'enfant, 26 avenue du Docteur Arnold Netter Bâtiment Brissaud, porte 3 75571 PARIS CEDEX 12 – Tel 01 44 73 61 41

Centre de Référence « Anomalies du développement et syndromes malformatifs » (CLAD-Est) Filière AnDDI-Rares, Centre de Compétence « Déficiences intellectuelles de causes rares », Filière DéfiScience / Mai 2026

- CRMR constitutif : Dr Julian DELANNE, CHU Dijon Bourgogne, Centre de génétique Hôpital d'enfants 14 rue Paul Gaffarel 21079 DIJON Cedex – Tel 03 80 29 53 13
- CRMR constitutif : Dr Salima EL CHEHADEH, CHRU de STRASBOURG - Hôpital de Hautepierre, Service de génétique médicale, 1 Avenue Molière 67200 STRASBOURG Cedex – Tel 03 88 12 81 20
- CRMR constitutif : Dr Marlène RIO, APHP - Hôpital Necker-Enfants Malades, Service de Génétique Médicale - Institut Imagine 1er étage, 149 rue de Sèvres 75743 PARIS – Tel 01 44 49 51 58
- CRMR constitutif : Pr Laurent PASQUIER, Hôpital Sud - CHU Rennes, Service de Génétique Médicale, 16 boulevard de Bulgarie 35203 RENNES cedex 2 – Tel 02 99 26 67 44
- CRMR constitutif : Dr Marie HUSSON, CHU de Bordeaux - Groupe hospitalier Pellegrin, Service de Génétique Médicale, Ecole de sage-femmes, Place Amélie Raba-Léon 33076 BORDEAUX Cedex – Tel 05 56 79 59 52
- CRMR constitutif : Pr Sandra MERCIER, CHU Nantes - Hôtel Dieu Service de génétique médicale, 1 place Alexis Ricordeau 44093 NANTES cedex 1 – Tel 02 40 08 32 45
- CRMR constitutif : Dr Jamal GHOUIMID, CHU de Lille - Hôpital Jeanne de Flandre Avenue Eugène Avinée, 59000 LILLE – Tel 03 20 44 49 81
- CRMR constitutif : Pr Loïc DE PONTUAL, AP-HP, Hôpitaux Universitaires Paris Seine-Saint-Denis - Hôpital Jean Verdier, Avenue du 14 juillet, 93140 BONDY- Tel 01 48 02 66 74
- CRMR constitutif : Dr Anna MARUANI, AP-HP Nord - Université Paris Cité - Hôpital Robert-Debré 48 boulevard Sérurier, 75019 PARIS – Tel 040 03 53 91

Centres de compétence :

- CCMR : Dr Elise BRISCHOUX-BOUCHER, CHRU de Besançon - Centre de Génétique Humaine, 3 Bd Alexandre Fleming, 25030 Besançon cedex – Tel 03 81 21 81 87
- CCMR : Dr Pierre MEYER, CHU MONTPELLIER - HOPITAL GUI DE CHAULIAC, Pédiatrie spécialisée - Consultation de neuropédiatrie, 80 Avenue AUGUSTIN FLICHE 34295 – MONTPELLIER – Tel 04 67 33 74 22
- CCMR : Pr Nathalie BEDNAREK, CHU de Reims - American Memorial Hospital, Pole Femme parents enfant - médecine néo natale et réanimation pédiatrique, 47 Rue Cognacq Jay 51092 Reims – Tel 03 26 78 36 03
- CCMR : Dr Marilyn LACKMY-PORT-LIS, CHU de Pointe à Pitre – Abymes, Unité de génétique clinique, Route de Chauvel - BP 465 97159 POINTE À PITRE – Tel 05 90 89 10 10
- CCMR : Dr Khaoula ZAAFRANE-KHACHNAOUI, CHU de Nice - Hôpital de l'Archet 2, Service de Génétique, 151 route de Saint-Antoine-de-Ginestière 06202 NICE CEDEX 3 – Tel 04 92 03 62 43

- CCMR : Dr Caroline KARSENTY, CHU de Toulouse - Hôpital des Enfants, Unité de Neuropédiatrie, 330 Avenue de Grande-Bretagne 31059 TOULOUSE Cedex 9 – Tel 05 34 55 87 05
- CCMR : Dr Laetitia LAMBERT, CHU de Nancy - Hôpital de Brabois enfants, Service de pédiatrie médicale - Unité d'endocrinologie et diabétologie pédiatrique, Rue du Morvan 54511 VANDOEUVRE-LÈS-NANCY CEDEX – Tel 03 83 15 45 00
- CCMR: Dr Anne-Marie GUERROT, Unité de génétique clinique - CHU de Rouen 37 Bd Gambetta, 76000 ROUEN – Tel 02 32 88 87 47
- CCMR: Dr Caroline KARSENTY, Service de Neurologie pédiatrique CHU de Toulouse - Hôpital des Enfants, Avenue du Pr Jean Dausset 31300 TOULOUSE – Tel 05 34 55 74 23
- CCMR: Dr Jean-Marie LEPAGE, Service de Pédiatrie, néonatalogie, soins ambulatoires - Centre Hospitalier de Saint-Malo, 1 rue de la Marne, 35400 SAINT-MALO – Tel 2 99 21 26 85
- CCMR: Dr Hélène MAUREY, Service de Neuropédiatrie, AP-HP, Université Paris-Saclay - Hôpital Bicêtre, 78 rue du Général Leclerc, 94270 LE KREMLIN-BICÊTRE - Tel 01 45 21 31 32
- CCMR: Dr Clotilde MIRCHER, Institut Jérôme Lejeune, Institut Jérôme Lejeune, 37 rue des Volontaires 75725 PARIS - Tel 01 56 58 63 00

5.3 Photographies de patients publiés dans la littérature médicale



Figure 1: Photographies de patients atteints du syndrome d'Au-Kline (d'après Au *et al.*, 2018)

Âge des patients : A et B : 19 ans ; C : 9 ans ; D : 11 ans ; E, F et G : naissance, 16 mois, 4 ans ; H : non précisé ; I et J : 7 ans ; K et L : 6 mois ; M/ N, O et P : 4 semaines, 21 mois, 8 ans

5.4 Corrélations génotype-phénotype

	Variations faux-sens	Variations non-sens, décalage du cadre de lecture, épissage
Atteinte neurologique		
<i>Hypotonie</i>	100% (13/13)	100% (14/14)
<i>Tolérance élevée à la douleur</i>	23% (3/13)	62% (8/13)
<i>Aréflexie/hyporéflexie</i>	15% (2/13)	54% (7/13)
<i>Anomalies de myélinisation</i>	0% (0/13)	23% (3/13)
<i>Épilepsie</i>	0% (0/13)	8% (1/13)
<i>Malformations du SNC</i>	42% (5/12)	62% (8/13)
Malformations crânio-faciales		
<i>Fente palatine</i>	0% (0/13)	46% (6/13)
<i>Luette bifide</i>	15% (2/13)	15% (2/13)
<i>Palais ogival</i>	23% (3/13)	23% (3/13)
<i>Crête métopique</i>	31% (4/13)	64% (9/14)
<i>Craniosténose</i>	8% (1/13)	31% (4/13)
Surdité	8% (1/11)	23% (3/13)
Troubles digestifs	46% (6/13)	92% (12/13)
Atteinte musculosquelettique		
<i>Scoliose</i>	15% (2/13)	69% (9/13)
<i>Anomalies de segmentation vertébrale</i>	0% (0/13)	23% (3/13)
<i>Autres anomalies squelettiques</i>	62% (8/13)	79% (11/14)
<i>Hyperlaxité articulaire</i>	69% (9/13)	57% (8/14)
<i>Faiblesse musculaire</i>	54% (7/13)	38% (5/13)
Anomalies génito-urinaires		
<i>Cryptorchidie</i>	67% (4/6)	78% (7/9)
<i>Hydronéphrose</i>	31% (4/13)	69% (9/13)
Malformations cardiaques congénitales	23% (3/13)	86% (12/14)
TND / TDI	100% (13/13), moins sévère	100% (14/14), plus sévère
>5/6 des critères faciaux associés à l'AKS	69% (8/13)	100% (13/13)

Tableau 1 : Corrélations génotype-phénotype du syndrome d'Au-Kline d'après Choufani et al., (2022)

5.5 Diagnostics différentiels

Syndrome	Gènes impliqués (mode de transmission)	Chevauchement phénotypique	Particularités généralement absentes de l'AKS
Syndrome de Kabuki	<i>KMT2D</i> et <i>KDM6A</i> (TAD)	retard de croissance post-natale, cardiopathie congénitale, anomalies génito-urinaires, longues fentes palpébrales, oreilles proéminentes, fente palatine, anomalies dentaires, TDI léger à modéré, anomalies squelettiques	sourcils arqués et larges, columelle courte, dépression de la pointe du nez, fente labiale, puits labiaux, immunodéficience
Syndrome de Noonan	<i>PTPN11</i> , <i>SOS1</i> , <i>SOS2</i> , <i>RAF1</i> , <i>RIT1</i> , <i>KRAS</i> , <i>BRAF</i> , <i>MRAS</i> , <i>NRAS</i> , <i>RASA2</i> , <i>RRAS2</i> et <i>MAP2K1</i> (TAD), <i>LZTR1</i> (TAD, TAR)	petite taille, anomalies génito-urinaires avec cryptorchidie chez les garçons, traits faciaux épais, ptosis, augmentation de la clarté nucale et hygroma kystique en période prénatale	dysmorphie faciale non typique de l'AKS, cardiomyopathie hypertrophique, anomalies de coagulation, myélodysplasie
Syndrome de Simpson-Golabi-Behmel de type I	<i>GPC3</i> (TXR)	traits faciaux épais avec macroglossie, TDI léger à sévère, polydactylie postaxiale, mamelons surnuméraires, anomalies vertébrales	dysmorphie faciale non typique de l'AKS, touche habituellement les garçons, excès de croissance pré et post natale, polyhydramnios, macrostomie
Syndrome de Shprintzen-Goldberg	<i>SKI</i> (TAD)	dilatation aortique, craniosténose sagittale, orbites peu profondes, anomalies du palais, lèvre bifide, TDI léger à modéré, anomalies squelettiques	dysmorphie faciale non typique de l'AKS, habitus marfanoïde, arachnodactylie, camptodactylie

Tableau 2 : Diagnostics différentiels du syndrome d'Au-Kline

5.6 Bilan initial au diagnostic du syndrome d'Au-Kline

Organe/système	Objectif de l'évaluation	Détails de l'évaluation
Évaluation de la croissance	Dépistage d'un retard de croissance et d'une microcéphalie	Examen clinique Mesure du poids, de la taille et le périmètre crânien
Système nerveux central et neurodéveloppement	Recherche de malformations cérébrales	Interrogatoire Examen clinique orienté IRM cérébrale à considérer si présence de signes neurologiques ou anomalie du PC
	Recherche de crises d'épilepsie	Interrogatoire EEG si suspicion d'épilepsie Prise en charge par un neurologue ou un neuropédiatre si présence d'une épilepsie
	Dépistage précoce des troubles du neurodéveloppement	En fonction des difficultés présentes, évaluation par un neuropédiatre, un orthophoniste ou un psychomotricien pour orienter la prise en charge et adapter la scolarité
	Recherche d'autres atteintes neurologiques	Recherche d'une hypo ou d'une aréflexie, une tolérance élevée à la douleur, une faiblesse musculaire, une fatigabilité ou un dysfonctionnement du système nerveux autonome Prise en charge par un neurologue/neuropédiatre si besoin
Troubles psycho-comportementaux	Recherche des troubles du comportement	Entretien clinique et évaluation par un psychologue ou un pédopsychiatre si besoin
Cardio-vasculaire	Recherche de malformations cardiaques et troubles du rythme	Interrogatoire Auscultation cardiaque, ECG (+/- Holter) et échocardiographie systématique Prise en charge par un cardiologue si cardiopathie
Génito-urinaire	Recherche de malformations rénales et uro-génitales	Examen clinique Échographie rénale systématique Consultation de chirurgie viscérale/urologie si besoin

	(hydronéphrose, cryptorchidie)	
Musculosquelettique	Recherche d'une scoliose, anomalie de segmentation ou dysplasie de hanches	Examen clinique Radiographie de la colonne vertébrale si besoin Échographie ou radiographie des hanches si besoin Si indication clinique, IRM du rachis pour dépister une syringomyélie Consultation d'orthopédie ou de neurochirurgie si besoin
ORL et stomatologie	Recherche d'anomalies palatines, dépistage d'une surdité, dépistage des otites, évaluation d'une malocclusion, d'une oligodontie et d'un bruxisme	Examen clinique Consultation dentaire systématique Consultation ORL Audiogramme systématique chez l'enfant
Ophtalmologie	Dépistage des troubles visuels	Examen clinique Consultation ophtalmologique systématique
Gastro-intestinal	Évaluation de l'alimentation et de l'état nutritionnel, recherche de troubles de l'oralité, d'un retard staturo-pondéral, d'une dysmotilité ou d'autres signes de dénutrition	Interrogatoire et examen clinique Mesure de la taille et du poids Consultation avec une nutritionniste si besoin Consultation gastroentérologique si nécessaire
Endocrinologie	Recherche d'une hypothyroïdie	Interrogatoire Dosage TSH et T4 libre systématique
Pneumologie	Dépistage d'un SAOS	Interrogatoire Polysomnographie si suspicion de SAOS

Tableau 3 : Bilan initial recommandé au diagnostic du syndrome d'Au-Kline

5.7 Rythme et contenu des consultations

Professionnels	Évaluation	Rythme de suivi
Médecin généraliste et/ou pédiatre	Suivi général et de coordination Suivi de la croissance Recherche d'une scoliose Recherche d'une craniosténose (dans les 6 premiers mois de vie) Évaluation du statut nutritionnel Évaluation du neurodéveloppement aux âges clés des acquisitions	0-3 ans : 2x/an 3- 18 ans : 1x/an Adultes : 1x/ 3 à 5 ans
Généticien clinicien	Diagnostic et conseil génétique Suivi général et coordination	1x/an si médecin coordinateur 1x/2 à 3 ans si suivi pédiatrique régulier, à maintenir à l'âge adulte Ponctuel pour le conseil génétique
Cardiologue	Échographie cardiaque à la recherche d'une cardiomyopathie et d'une dilatation aortique chez tous les patients avec ou sans malformation cardiaque congénitale ECG (+/- Holter)	A adapter selon l'avis du cardiologue : - La fréquence des évaluations peut dépendre de la taille de la racine aortique et de l'arc aortique et sera fonction de l'atteinte cardiaque décelée - En l'absence d'atteinte, suivi tous les 3 à 5 ans.
Dentiste/orthodontiste	Dépistage et soins bucco-dentaires	1x/an
Endocrinologue	Surveillance TSH et T4 libre Densitométrie osseuse	TSH, T4 libre : 1x/an Densitométrie osseuse à réaliser en fonction de la fréquence des fractures
Neuropédiatre/neurologue	Évaluation du neurodéveloppement aux âges clés des acquisitions Suivi et traitement des patients épileptiques Suivi des complications neurologiques	Selon besoin
Néphrologue/urologue	Dépistage et suivi des anomalies génito-urinaires	Selon besoin
Ophtalmologiste	Dépistage et suivi des troubles visuels	Selon besoin
ORL	Évaluation auditive Évaluation des signes en faveur d'un SAOS	Au moins 1x/an dans l'enfance puis selon avis ORL
Pédopsychiatre/psychiatre	Dépistage TSA, TDAH, anxiété	Selon besoin
Assistante sociale	Conseils et prise en charge des parents dans leurs démarches administratives auprès des structures de soins	Selon besoin
Gériatrie	Surveillance des signes de vieillissement prématuré ou de dégradation cognitive	Selon besoin

Tableau 4 : Suivi recommandé du syndrome d'Au-Kline

Centre de Référence « Anomalies du développement et syndromes malformatifs » (CLAD-Est) Filière AnDDI-Rares, Centre de Compétence « Déficiences intellectuelles de causes rares », Filière DéfiScience / Mai 2026

6 Références bibliographiques

1. Au PYB, You J, Caluseriu O, et al. GeneMatcher aids in the identification of a new malformation syndrome with intellectual disability, unique facial dysmorphisms, and skeletal and connective tissue abnormalities caused by de novo variants in HNRNPK. *Hum Mutat.* 2015;36(10):1009-1014. doi:10.1002/humu.22837
2. Au PYB, Goedhart C, Ferguson M, et al. Phenotypic spectrum of Au-Kline syndrome: a report of six new cases and review of the literature. *Eur J Hum Genet.* 2018;26(9):1272-1281. doi:10.1038/s41431-018-0187-2
3. Au PYB, McNiven V, Phillips L, et al. Au-Kline Syndrome. 2019 Apr 18 [Updated 2024 Feb 1]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK540283/>
4. Choufani S, McNiven V, Cytrynbaum C, et al. An HNRNPK-specific DNA methylation signature makes sense of missense variants and expands the phenotypic spectrum of Au-Kline syndrome. *Am J Hum Genet.* 2022;109(10):1867-1884. doi:10.1016/j.ajhg.2022.08.014
5. Dentici ML, Barresi S, Niceta M, et al. Clinical spectrum of Kabuki-like syndrome caused by HNRNPK haploinsufficiency. *Clin Genet.* 2018;93(2):401-407. doi:10.1111/cge.13029
6. Hancarova M, Puchmajerova A, Drabova J, Karaskova E, Vlckova M, Sedlacek Z. Deletions of 9q21.3 including NTRK2 are associated with severe phenotype. *Am J Med Genet A.* 2015;167A(1):264-267. doi:10.1002/ajmg.a.36797

7. Lange L, Pagnamenta AT, Lise S, et al. A de novo frameshift in HNRNPK causing a Kabuki-like syndrome with nodular heterotopia. *Clin Genet*. 2016;90(3):258-262. doi:10.1111/cge.12773
8. Maystadt I, Deprez M, Moortgat S, Benoît V, Karadurmus D. A second case of Okamoto syndrome caused by HNRNPK mutation. *Am J Med Genet A*. 2020;182(6):1537-1539. doi:10.1002/ajmg.a.61568
9. Mingoia M, Meloni A, Sedda S, et al. A Novel Intronic Variant in the KH3 Domain of HNRNPK Leads to a Mild Form of Au-Kline Syndrome. *Clin Genet*. Published online April 30, 2025. doi:10.1111/cge.14763
10. Miyake N, Inaba M, Mizuno S, et al. A case of atypical Kabuki syndrome arising from a novel missense variant in HNRNPK. *Clin Genet*. 2017;92(5):554-555. doi:10.1111/cge.13023
11. Okamoto N, Matsumoto F, Shimada K, Satomura K. New MCA/MR syndrome with generalized hypotonia, congenital hydronephrosis, and characteristic face. *Am J Med Genet*. 1997;68(3):347-349
12. Okamoto N. Okamoto syndrome has features overlapping with Au-Kline syndrome and is caused by HNRNPK mutation. *Am J Med Genet A*. 2019;179(5):822-826. doi:10.1002/ajmg.a.61079
13. Pan X, Liu S, Liu L, Zhang X, Yao H, Tan B. Case Report: Exome and RNA Sequencing Identify a Novel de novo Missense Variant in HNRNPK in a Chinese Patient With Au-Kline Syndrome. *Front Genet*. 2022;13:853028. Published 2022 Mar 29. doi:10.3389/fgene.2022.853028
14. Pua HH, Krishnamurthi S, Farrell J, et al. Novel interstitial 2.6 Mb deletion on 9q21 associated with multiple congenital anomalies. *Am J Med Genet A*. 2014;164A(1):237-

242.
doi:10.1002/ajmg.a.
36230