

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)
SYNDROME DE COFFIN-LOWRY

Texte du PNDS

Centre de référence « Déficiences intellectuelles de causes rares »

Coordonnateur : Dr Delphine Héron

Filière DéfiScience

Janvier 2025

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS	3
SYNTHESE À DESTINATION DU MEDECIN TRAITANT	5
1. Définition	5
2. Prise en soins multidisciplinaire	6
3. Rythme du suivi	8
4. Informations et "contacts utiles"	8
TEXTE DU PNDS.....	10
1. Introduction	10
2. Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins	11
3. Diagnostic et évaluation initiale	11
3.1. Objectifs	12
3.2. Professionnels impliqués dans le diagnostic et le suivi	12
3.3. Présentation clinique	13
4. Prise en soins thérapeutique et suivi.....	23
4.1. Objectifs	23
4.2. Professionnels impliqués et modalités de coordination	24
4.3. Trouble du neurodéveloppement et symptômes neurologiques	26
4.4. Atteinte orthopédique/ostéoarticulaire	29
4.5. Atteinte cardiologique.....	30
4.6. Prise en soin et suivi des troubles de la croissance et corpulence.....	30
4.7. Troubles sensoriels.....	30
4.8. Suivi stomatologique	31
4.9. Manifestations digestives.....	31
4.10. Rythme et contenu des consultations	32
4.11. Éducation thérapeutique et modification du mode de vie (au cas par cas).....	33
4.12. Recours aux associations de patients.....	33
4.13. Informations complémentaires	34
5. Génétique	34
5.1. Annonce du diagnostic et information du patient	34
5.2. Conseil génétique	35
ANNEXE 1. LISTE DES PARTICIPANTS	37
ANNEXE 2. CENTRES DE REFERENCE.....	39
ANNEXE 3. BILAN SOCIO-ADMINISTRATIF A L'ATTENTION DES PARENTS.....	40
ANNEXE 4. CARTES D'URGENCE	42
ANNEXE 5. REFERENCES.....	44

Liste des abréviations

AAH : Allocation Adulte Handicapé

ACPA : Analyse Chromosomique par Puce à ADN

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AEEH : Allocation d'Education Enfant Handicapé

AESH : Accompagnant des Elèves en Situation de Handicap (anciennement AVS ou Auxiliaire de de Vie Scolaire)

AJPP : Allocation Journalière de Présence Parentale

ALD : Affection de Longue Durée

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

CAA : Communication Alternative Augmenté

CAF : Caisse d'Allocations Familiales

CAMSP : Centre d'Action Médico-Sociale Précoce

CMP : Centre Médico-Psychologique

CMPP : Centre Médico-Psycho-Pédagogique

CRMRR : Centre de Référence Maladies Rares

CPDPN : Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal

DPI : Diagnostic préimplantatoire

DPN : Diagnostic prénatal

DI : Déficience Intellectuelle

EEG : Electroencéphalogramme

IEM : Institut d'Education Motrice

IMC : Indice de Masse Corporelle

IME : Institut Médico-Éducatif

IMPro : Institut Médico-Professionnel

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

FAM : Foyer d'Accueil Médicalisé

FISH : Hybridation par Fluorescence In Situ

MAS : Maison d'Accueil Spécialisée

MDPH : Maison Départementale des Personnes Handicapées

MEOPA : Mélange Équimolaire d'Oxygène et de Protoxyde d'Azote

MLPA : Multiplex Ligation-Dépendant Amplification

MPR : Médecine Physique et Réadaptation

ORL : Oto-Rhino-Laryngologiste

PCH : Prestation de Compensation du Handicap

PEA : Potentiels Évoqués Auditifs

PECS : Picture Exchange Communication System

PNDS : Protocole National de Diagnostic et de Soins

RGO : Reflux Gastro-Œsophagien

SAMSAH : Service d'Accompagnement Médico-Social pour Adultes Handicapés

SA : Semaines d'Aménorrhée

SAVS : Service d'Accompagnement à la Vie Sociale

SCL : Syndrome de Coffin-Lowry

SESSAD : Service d'Education Spéciale et de Soins À Domicile

SIDES : Stimulus-Induced Drop-Episodes

ULIS : Unité Localisée pour l'Inclusion Scolaire

UNAPEI : Union Nationale des Associations de Parents, de personnes Handicapées Mentales et de leurs Amis

Synthèse à destination du médecin traitant

1. Définition

Le syndrome de Coffin-Lowry (SCL) est une affection génétique rare liée à une perte de fonction du gène *RPS6KA3* (anciennement *RSK2*). Il s'agit d'une affection liée au chromosome X, touchant préférentiellement les garçons, bien que les filles puissent également être atteintes, généralement de manière moins sévère.

Chez les garçons (hémizygotés), le phénotype associe :

- Un retard du développement psychomoteur évoluant vers une déficience intellectuelle (DI) constante, de modérée à sévère
- Des anomalies orthopédiques d'apparition progressive, en particulier une cyphoscoliose, pouvant avoir un impact sur le pronostic respiratoire et moteur en l'absence de prise en charge
- Un retard de croissance avec une taille finale inférieure aux normes
- Des particularités morphologiques faciales et des extrémités, souvent plus apparentes avec l'âge.
- Une hypotonie précoce (souvent néonatale), puis parfois une spasticité progressive ou une paraplégie.
- Des phénomènes de « drop attack » (chutes brutales avec perte de tonus induites par des stimuli sensoriels) chez environ 20 % des individus
- Une épilepsie inconstante.
- Dans certains cas, des malformations cardiaques et/ou une cardiomyopathie.

Chez les filles (hétérozygotés), le phénotype est inconstant, avec généralement une atteinte moins sévère au niveau cognitif, qui peut se limiter à des difficultés d'apprentissage, voire aucune difficulté. Les particularités morphologiques peuvent être discrètes, mais sont habituellement présentes. Parfois, le phénotype est le même que les garçons.

Le diagnostic est le plus souvent évoqué sur le phénotype clinique par un médecin spécialisé (généticien clinicien), confirmé par l'analyse génétique mettant en évidence une anomalie pathogène du gène *RPS6KA3*. Dans les présentations frustes et chez les filles, le diagnostic clinique peut être difficile et l'analyse génétique indispensable au diagnostic.

Cette affection est habituellement diagnostiquée dans l'enfance, mais les manifestations s'installent progressivement au cours de la vie et deviennent plus évocatrices avec l'âge. L'âge au diagnostic dépend de la sévérité de l'atteinte, de sa nature et de la disponibilité des tests génétiques diagnostiques. La confirmation du diagnostic nécessite une consultation de conseil génétique en raison des enjeux familiaux.

2. Prise en soins multidisciplinaire

La prise en soins des individus avec un SCL est médicale et éducative, et doit impérativement être coordonnée par un Centre de Référence Maladies Rares (CRMR) ou de Compétence Maladies Rares orienté sur la DI et/ou les anomalies du développement. Elle doit se poursuivre à l'âge adulte.

Elle associe les Centres de Référence et de Compétence Maladies Rares, en lien avec :

- Les pédiatres, médecins généralistes et médecins spécialistes (neurologue ou neuropédiatre, orthopédiste, cardiologue...) en fonction des besoins du patient.
- Des professionnels paramédicaux assurant la prise en soins rééducative (kinésithérapeute, psychomotricien, orthophoniste, ergothérapeute, psychologue...).
- Des structures médico-sociales adaptées à l'âge (enfants et adultes) tels que les Centres d'Action Médico-Social Précoce (CAMSP), les Services d'Éducation Spéciale et de Soins à Domicile (SESSAD), les Instituts Médico-éducatifs (IME), les Foyers d'Accueil Médicalisés (FAM), les Services d'Accompagnement Médico-Social pour Adultes Handicapés (SAMSAH)...

Le médecin généraliste joue un rôle essentiel dans (i) le dépistage et l'orientation vers un spécialiste, (ii) la mise en place des mesures médico-administratives (iii) la prise en charge initiale en rééducation, avant même le diagnostic étiologique et (iv) la coordination avec le CRMR dédié.

i. Le dépistage et l'orientation vers un spécialiste devant des signes évocateurs

Les signes évocateurs sont initialement des signes peu spécifiques (une hypotonie souvent néonatale, un retard du développement psychomoteur chez l'enfant, une DI...) associés à des particularités morphologiques du visage et des mains, une petite taille, une scoliose.

Le premier rôle du médecin généraliste est alors de sensibiliser la famille aux consultations spécialisées vers lesquelles il oriente le patient (neuropédiatrie et/ou génétique).

ii. La mise en place des mesures médico-sociales

- Prise en charge à 100%, exonération du ticket modérateur pour les dépenses de santé à demander auprès de la Caisse de Sécurité Sociale dont dépend la personne.
- Dossier auprès de la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH).
- Allocation de Présence Parentale (APP) si besoin
- À chaque fois que nécessaire, le médecin généraliste assure les certificats médicaux demandés pour la constitution et le renouvellement du dossier MDPH, pour les demandes d'Allocation Journalière de Présence Parentale (AJPP), d'Allocation d'Éducation de l'Enfant Handicapé (AEEH), d'Allocation Adulte Handicapé (AAH), ou de prestation de compensation du handicap (PCH) selon

chaque contexte (PCH). Les différentes mesures administratives sont détaillées en annexe.

- iii. Initier la mise en place d'une prise en charge symptomatique en rééducation, sans attendre le diagnostic étiologique.

Séances de kinésithérapie, psychomotricité, orthophonie, ergothérapie... en fonction des symptômes et de l'âge, et/ou adresser le patient vers une structure de prise en soin de proximité tels un CAMSP, un centre médico-psychologique (CMP), ou un Centre Médico-Psycho-Pédagogique (CMPP)...

- iv. Coordination en lien avec le CRMR dédié.

- Veiller à ce que le suivi du patient soit réalisé
- Assurer la surveillance des troubles évolutifs en coordination avec les équipes référentes.
- Soutenir et accompagner la famille et les aidants
- Prévenir des complications liées à la pathologie

Les principaux points d'attention sont les suivants :

- Retard de développement

Il est le point d'appel clinique le plus fréquent et doit orienter vers un avis en neuropédiatre, s'il n'est pas déjà en place. Il motive un soutien précoce rééducatif notamment orthophonique, psychomoteur et parfois kinésithérapie. Parfois, une aide à la communication non verbale accélère la mise en place d'une communication efficace avec l'enfant. Un bilan sensoriel précoce (ophtalmologique et ORL) est nécessaire au vu de l'atteinte auditive parfois associée, pouvant freiner le langage verbal.

- Examen cardiaque avec échocardiographie

A réaliser au moment du diagnostic, puis régulièrement du fait du risque de cardiomyopathie.

- Statique vertébrale

Dépistage d'anomalies orthopédiques, notamment de la statique vertébrale avec recherche de cyphoscoliose. Surveillance de son évolution et de son retentissement. Le diagnostic doit être le plus précoce possible pour permettre une prise en soin adaptée. Elle nécessite une expertise et un suivi par des orthopédistes et/ou des médecins de Médecine Physique et de Réadaptation (MPR) et parfois une intervention chirurgicale orthopédique (arthrodèse).

- Mouvements anormaux : "drop-attacks" et crises d'épilepsie

Ils sont à rechercher à l'interrogatoire. L'initiation du traitement est confiée au neurologue ou au neuropédiatre. Les personnes qui subissent des épisodes fréquents peuvent avoir besoin d'un casque de protection ou d'un fauteuil roulant.

- Anomalies de l'appareil dentaire : à rechercher et le cas échéant à traiter

- Etat nutritionnel

Un trouble de la succion-déglutition est fréquent en période néonatale et une surveillance particulière de la prise de poids est nécessaire. Un complément par nutrition entérale est parfois nécessaire.

- Appareil broncho-pulmonaire : traitement rapide et efficace de toute infection.

- Constipation

Elle est favorisée par l'hypotonie, une limitation de l'activité physique et une prise alimentaire limitée. Le respect de mesures simples avec apports hydriques suffisants, un régime suffisamment riche en fibres, une mobilisation et une verticalisation régulières, des massages abdominaux, sont souvent suffisants.

- Fragilité osseuse

Elle nécessite parfois des traitements préventifs, notamment en préparation d'une chirurgie orthopédique.

- Suivi médical général

Il importe d'assurer le suivi habituellement recommandé en population générale, en termes de vaccinations, préventions et dépistages.

3. Rythme du suivi

En fonction des atteintes présentées par le patient, le rythme du suivi dans chaque spécialité est variable, à l'appréciation du médecin spécialiste. Les consultations pluridisciplinaires sont recommandées. Les bilans hospitaliers doivent favoriser le regroupement des rendez-vous programmés. En urgence, un accueil spécifique doit être organisé, avec une fiche « patient remarquable », ou une carte d'urgence « maladie rare » lorsqu'elle existe.

La prise en soins globale du patient permettant de coordonner les soins devra comporter au moins une consultation dans un Centre de Référence ou de compétence à un rythme biannuel dans les 2 à 3 premières années de vie, annuel dans l'enfance et l'adolescence, puis tous les 2 à 3 ans à l'âge adulte, à adapter aux besoins.

Ce PNDS a pour objectif de permettre à l'ensemble des professionnels impliqués dans cette prise en soins et dans le suivi d'un patient porteur du syndrome de Coffin-Lowry de mieux connaître les besoins spécifiques de cette pathologie.

4. Informations et "contacts utiles"

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

- Orphanet : <http://www.orpha.net>
- Filière de santé DéfiScience : <https://defiscience.fr/filière/>

- Filière AnDDI-Rares : <http://anddi-rares.org/>
- Fédération française d'associations de représentation et de défense des intérêts des personnes handicapées mentales et de leurs familles UNAPEI : <http://www.unapei.org/>
- Alliance Maladies Rares : 96, rue Didot 75014, Tél : 01.56.53.53.40, site internet : <https://www.alliance-maladies-rares.org>
- Maladies Rares Info service – Plateforme d'appel et d'informations des maladies rares, Site Internet : <http://www.maladiesraresinfo.org>, Tél : 01 56 53 81 36

Association de patients :

- L'association française Xtraordinaire regroupe des familles de patients porteurs de maladies avec déficiences intellectuelles liées au chromosome X. <https://www.xtraordinaire.org/>
- Facebook : Groupe Syndrome Coffin Lowry France

Texte du PNDS

1. Introduction

Le syndrome de Coffin-Lowry (SCL) est une affection génétique rare liée à une perte de fonction du gène *RPS6KA3* (anciennement *RSK2*), sur le chromosome X (Coffin, 1966, 1968; Lowry, 1971; Temtamy et al., 1975a; Wilson et al., 1981; Trivier et al., 1997; Hanauer, 2002). Il associe habituellement une hypotonie, un retard du développement psychomoteur évoluant vers une déficience intellectuelle (DI), des anomalies squelettiques dont une petite taille, et des particularités crânio-faciales. L'expression est différente en fonction du sexe et les femmes présentent en général des symptômes moins sévères (Marques Pereira et al., 2010; Temtamy et al., 1975b; Young, 1988).

Le diagnostic est habituellement évoqué par la clinique, par un médecin spécialisé dans les syndromes malformatifs (souvent un généticien clinicien), et confirmé par l'analyse génétique qui met en évidence un variant pathogène du gène *RPS6KA3*. Etant donné les enjeux familiaux, le diagnostic chez un patient doit impérativement être suivi d'une consultation de conseil génétique.

La prévalence est estimée autour de 1/50 000 individus (Marques Pereira et al., 2010).

Chez les garçons (hémizygotés), le phénotype associe :

- Un retard du développement psychomoteur évoluant vers une déficience intellectuelle (DI) modérée à sévère.
- Des anomalies orthopédiques d'apparition progressive, en particulier une cyphoscoliose, pouvant avoir un impact sur le pronostic respiratoire et moteur.
- Un retard de croissance avec une petite taille
- Des particularités morphologiques faciales et des extrémités, souvent plus apparentes avec l'âge.
- Une hypotonie précoce (souvent néonatale), puis parfois une spasticité progressive ou une paraplégie.
- Des phénomènes de « drop-attack » (chutes brutales avec perte de tonus induites par des stimuli sensoriels) chez environ 20 % des individus
- Une épilepsie inconstante.
- Dans certains cas, des malformations cardiaques ou une cardiomyopathie.

Chez les filles (hétérozygotes), le phénotype est inconstant, avec une atteinte généralement moins sévère, parfois un niveau cognitif normal (Marques Pereira et al., 2010; Touraine et al., 2002) ou une atteinte limitée à des difficultés d'apprentissage, et des particularités morphologiques discrètes (Delaunoy et al., 2001). Moins fréquemment, elles présentent les mêmes atteintes que les garçons, notamment les "drop-attack" (Nakamura et al., 1998; Stephenson et al., 2005) et l'atteinte orthopédique, dont la scoliose. Elles peuvent également présenter une épilepsie (Marques Pereira et al., 2010; Plomp et al., 1995; Touraine et al., 2002). Des troubles psychiatriques ont également été décrits (Collacott et al., 1987; Haspeslagh et al., 1984; Partington et al., 1988).

Cette affection est habituellement diagnostiquée dans l'enfance, mais les manifestations s'installent progressivement au cours de la vie et deviennent plus évocatrices avec l'âge.

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 soin diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint du SCL.

Le PNDS a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en soin et le suivi de cette maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en soin des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'Assurance Maladie), en concertation avec les médecins spécialistes, notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste et pour la rédaction du certificat médical à joindre au dossier MDPH (Maison Départementale des Personnes Handicapées).

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 soin possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit la prise en soin de référence d'un patient atteint. 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 du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet de la filière DéfiScience (www.defiscience.fr).

3. Diagnostic et évaluation initiale

Le diagnostic du SCL est basé sur l'association d'un phénotype clinique évocateur et d'une anomalie du gène *RPS6KA3*.

Il peut être évoqué dans la première année de vie, ou plus tardivement dans l'enfance devant un retard de développement et/ou une DI, associés à des particularités morphologiques faciales et des extrémités. Habituellement, le diagnostic est évoqué sur le phénotype clinique en consultation spécialisée de génétique, les patients étant adressés pour bilan d'un retard psychomoteur ou d'une DI syndromique. Depuis la disponibilité des techniques de séquençage haut débit (panel de gènes, exome ou

génomique), le diagnostic est parfois fait directement par la mise en évidence de l'anomalie génétique chez un patient avec retard de développement et/ou DI, sans avoir été préalablement évoqué cliniquement.

Les enjeux principaux du diagnostic sont :

- La prise en charge médicale et éducative du patient.
- La prévention des complications (en particulier neurologiques et orthopédiques).
- Le conseil génétique pour les parents et la famille maternelle le cas échéant.

3.1. Objectifs

- Évoquer le plus précocement possible le syndrome à partir des signes cliniques.
- Confirmer le diagnostic par l'étude du gène *RPS6KA3*.
- Assurer un bilan initial, identifier les comorbidités (neurologiques, orthopédiques, cardiaques...) et apprécier la sévérité.
- Délivrer une information sur la pathologie, l'évolution attendue, les complications possibles, la prise en charge.
- Informer les parents/tuteurs sur la nécessité d'une prise en soin multidisciplinaire et d'un suivi régulier.
- Préciser et mettre en place la prise en soin médicale, paramédicale, éducative et sociale.
- Informer sur les prestations et les aides possibles, remplir le dossier MDPH (si non fait préalablement) et faire les demandes ad hoc (exonération du ticket modérateur, ...).
- Assurer le conseil génétique, préciser la possibilité d'un diagnostic prénatal (ou pré-implantatoire) le cas échéant.

3.2. Professionnels impliqués dans le diagnostic et le suivi

La prise en soins repose sur une coopération pluridisciplinaire et pluriprofessionnelle dont la coordination se fait dans un Centre de Référence Maladies Rares ad hoc (Centre de Référence de la filière DéfiScience ou AnDDI-Rares), en lien avec le pédiatre référent et le médecin généraliste, selon l'âge du patient.

L'évaluation initiale est coordonnée par un généticien clinicien du Centre de Référence, en relation avec le pédiatre ou le médecin traitant. Le médecin coordonnateur aiguillera ensuite vers les différents spécialistes, en fonction de la clinique.

Les professionnels du soin impliqués sont résumés dans le Tableau 2, page 27.

En fonction des besoins de soutien identifiés, différents professionnels paramédicaux devront être sollicités afin de soutenir au mieux les apprentissages et l'autonomie : kinésithérapeute, psychomotricien, orthophoniste, psychologue, ergothérapeute, orthoptiste, infirmier....

Enfin, la prise en charge médico-sociale et éducative implique d'autres professionnels (éducateur et enseignant spécialisé, assistant social...) et structures.

3.3. Présentation clinique

3.3.1 Circonstance de diagnostic

Chez le garçon, le SCL est évoqué chez

- Un nouveau-né ou un nourrisson présentant une grande hypotonie,
- Un enfant présentant un retard des acquisitions et/ou une DI,
- Un adolescent ou un adulte présentant une DI modérée à sévère,

en association avec des particularités morphologiques et des anomalies squelettiques à tous les âges, plus marquées au fil du temps.

La symptomatologie neurodéveloppementale est peu spécifique, mais les particularités morphologiques sont évocatrices (Lange et al., 2010).

Au stade du diagnostic clinique, le recueil de l'histoire familiale est fondamental car celle-ci peut être évocatrice d'une DI liée à l'X, qui confortera l'hypothèse diagnostique. L'interrogatoire recueillera les antécédents de DI, d'épilepsie, de "drop-attack" en particulier chez des garçons dans la branche maternelle. L'examen clinique de la mère d'un garçon atteint peut être informative sur le plan morphologique (face et extrémités), en association ou non avec un trouble du neurodéveloppement (Simensen et al., 2002) ou simplement des difficultés d'apprentissage non expliquées.

Du fait de l'intelligence souvent préservée et de la symptomatologie discrète chez les femmes, elles sont plus rarement les cas-index (Delaunoy et al., 2001; Jurkiewicz, 2010). Le diagnostic de "drop-attack" chez une patiente peut faire évoquer le diagnostic en association avec les particularités morphologiques (Arslan et al., 2014) et l'atteinte orthopédique sévère peut également être une porte d'entrée diagnostique. Elles présentent néanmoins dans de rares cas une atteinte similaire à celle des garçons (Fryssira et al., 2002) .

Le diagnostic de SCL est confirmé par la mise en évidence d'un variant pathogène ou d'une délétion du gène *RPS6KA3*. Le gène peut être étudié de manière ciblée (séquençage et recherche de remaniement chromosomique), ou par l'analyse d'un panel de gènes, ou par une étude pangénomique (Yamoto et al., 2020).

3.3.2 Caractéristiques morphologiques

Les patients présentent habituellement des particularités morphologiques, qui sont des éléments-clés du diagnostic, et leur confère un « air de famille ». Ces signes morphologiques, qui concernent essentiellement le visage et les mains peuvent être plus subtils en période néonatale, ou chez des patients non-caucasiens (Wilson et al., 1981; Hersh et al., 1984; Vles et al., 1984; Hunter, 2002; Fung et al., 2019).

Particularités crâniofaciales :

Les particularités morphologiques du visage décrites sont (Hunter, 2002) :

- Un front et des crêtes supraorbitaires plutôt proéminents avec des sourcils épais.
- Un hypertélorisme ou un télécanthus, et des fentes palpébrales inclinées en bas et en dehors.

- Une ensellure nasale marquée, une pointe du nez bulbeuse, des ailes nasales épaisses, et des narines fines.
- Des oreilles plutôt larges et basses implantées.
- Une bouche large, une ligne de vermillon de la lèvre supérieure épaisse et une lèvre inférieure éversée, des dents écartées et irrégulières.
- Un rétrognathisme chez le jeune enfant, tendant plutôt vers un prognathisme avec l'âge.
- Des traits épais dans l'enfance, qui s'affinent avec l'âge.

Membres supérieurs :

L'aspect des mains est souvent évocateur du diagnostic et peut être le seul signe chez une femme conductrice.

On peut noter :

- Des doigts « effilés » à leur extrémité distale, avec un aspect large au niveau proximal, et des phalanges terminales et des ongles de petite taille. L'aspect typique se développe progressivement au cours de la petite enfance (Jacquot et al., 2002). L'examen radiologique met en général en évidence des pseudo-épiphyses métacarpiennes, un mauvais modelage des phalanges moyennes et un aspect « en houppe de cheveux » des phalanges distales (Touraine et al., 2002).
- Les mains sont globalement courtes et charnues, souvent hyperlaxes. Le pli palmaire moyen peut être court, et un pli inhabituel peut traverser la région hypothénar.

3.3.3 Neurologique

Hypotonie

Les patients présentent fréquemment une grande hypotonie en période néonatale et dans la petite enfance (Lowry, 1971; Manouvrier-Hanu et al., 1999; Simensen et al., 2002; Touraine et al., 2002; Herrera-Soto et al., 2007; Hahn and Hanauer, 2012; Schneider et al., 2013; Nishimoto et al., 2014; Morino et al., 2016; Welborn et al., 2018; Castelluccio et al., 2019; Di Stazio et al., 2021). Elle s'associe souvent à des troubles de l'alimentation en période néonatale, parfois d'un reflux gastro-œsophagien, et de fausse-route.

Développement psychomoteur

La marche est en général acquise de manière tardive, autour de l'âge de 3 ans (Touraine et al., 2002) et des difficultés motrices peuvent persister une fois la marche acquise (Herrera-Soto et al., 2007; Marques Pereira et al., 2010).

Le langage est plus impacté que le développement moteur (Hunter, 2002). Chez les garçons, il est toujours perturbé, à des degrés variables, avec une variabilité intrafamiliale, et sans corrélation génotype-phénotype (Nakamura et al., 1998). Bien qu'une partie des patients n'acquièrent pas de langage oral, les aptitudes à la communication sont généralement préservées. Une prise en charge précoce doit être mise en place dès l'apparition des premiers signes de retard de développement.

Troubles du neurodéveloppement

Tous les garçons atteints présentent une DI, en règle générale modérée à sévère. Néanmoins, des rares patients avec une DI légère ont été décrits, parfois d'allure isolée, non syndromique (Manouvrier-Hanu et al., 1999; Merienne et al., 1999; Field et al., 2006; Marques Pereira et al., 2010; Matsumoto et al., 2013). Une régression

cognitive avait été suggérée par des descriptions initiales (Coffin, 1966; Procopis and Turner, 1972), mais cette hypothèse n'a pas été confirmée par les études ultérieures (Partington et al., 1988; Hunter et al., 2008).

Le phénotype neurodéveloppemental des femmes hétérozygotes est très variable : elles peuvent être asymptomatiques (Touraine et al., 2002; Marques Pereira et al., 2010) et/ou présenter des difficultés d'apprentissage (Touraine et al., 2002; Delaunoy et al., 2006; Matsumoto et al., 2013) et/ou des troubles des interactions sociales (Matsumoto et al., 2013) et/ou de concentration (Jurkiewicz, 2010). Certaines présentent une DI, plutôt légère à modérée (Plomp et al., 1995). Aucune corrélation entre le biais d'inactivation du chromosome X dans le sang et le quotient intellectuel n'a été démontrée (Simensen et al., 2002).

Épilepsie

L'épilepsie n'est pas fréquente dans ce syndrome. Les garçons atteints présentent des crises d'épilepsie dans seulement 5% des cas, ce qui est moins que ce qu'on pourrait attendre chez des patients avec une DI sévère (Di Stazio et al., 2021). L'épilepsie est également rapportée chez quelques femmes atteintes (Plomp et al., 1995; Manouvrier-Hanu et al., 1999; Touraine et al., 2002; Zeniou et al., 2002; Marques Pereira et al., 2010; Di Stazio et al., 2021). Il peut s'agir de crises généralisées ou focales, parfois myocloniques, débutant dans la première année de vie ou dans la grande enfance (Stephenson et al., 2005). Il importe d'en faire le diagnostic, qui peut être difficile en l'absence de mouvements cloniques (Gschwind et al., 2015). En règle générale, elle répond aux antiépileptiques habituellement utilisés (Touraine et al., 2002).

Il importe surtout de faire le diagnostic différentiel avec des "drop-attack" (Hunter, 2002; Stephenson et al., 2005; Arslan et al., 2014), caractéristiques du syndrome qui peuvent être confondues avec des crises d'épilepsie. Mais il s'agit d'une entité différente, non épileptique, qui nécessite d'autres types de traitements (cf. paragraphe ci-dessous). Ces drop-attacks ont pu être rapportés comme des crises d'épilepsie dans les descriptions initiales.

Drop-attacks

Les "drop-attacks" sont des chutes brutales, dues à une diminution soudaine mais brève du tonus musculaire (Stephenson et al., 2005), sans perte de connaissance, d'origine non épileptique, dénommées stimulus-induced drop-episodes (SIDES) dans la littérature. Elles sont observées chez 10 à 20% des hommes atteints (Crow et al., 1998; Fryns and Smeets, 1998; Fryssira et al., 2002; Nelson and Hahn, 2003; Stephenson et al., 2005; Nakamura et al., 2005; Jurkiewicz, 2010; Hahn and Hanauer, 2012), plus rarement chez les femmes (Nakamura et al., 1998; Stephenson et al., 2005; Rojnueangnit et al., 2014). Elles apparaissent en règle générale entre l'âge de 4 ans et 20 ans avec un pic entre 10 et 20 ans (Nakamura et al., 1998; Stephenson et al., 2005; Hahn and Hanauer, 2012).

Elles sont généralement déclenchées par un stimulus sensoriel brutal (Nakamura et al., 2005), tactile, auditif ou émotionnel, ou par un accès d'excitation (stimulus-induced drop-episodes), et peuvent parfois être confondues avec une crise épileptique atonique ou myoclonique, ou avec des sursauts d'une hyperekplexie, ou une cataplexie. Leur signification physiopathologique n'est à ce jour pas complètement élucidée (Rojnueangnit et al., 2014). Elles ne sont pas d'origine épileptique : il n'y a pas d'anomalie à l'électroencéphalogramme alors que l'électromyogramme de surface

objective une baisse brutale transitoire d'activité dans les membres inférieurs (accès "cataplexy-like" SIDES) (Crow et al., 1998; Fryns and Smeets, 1998; Nakamura et al., 1998; Nelson and Hahn, 2003), ou une accentuation du tonus musculaire de type myoclonique (startle-induced myoclonic jerks ou hyperekplexia-like episodes).

En l'absence de traitement, la fréquence et la sévérité des épisodes ont tendance à s'aggraver avec l'âge (Fryns and Smeets, 1998; Nelson and Hahn, 2003; Rojnueangnit et al., 2014).

Les accès de cataplexy-like SIDES (chute brutale du tonus) semblent plus fréquentes chez l'enfant et les crises "myoclonique ou tonique" (hyperekplexia-like SIDES) dans la deuxième ou troisième décennie (Hahn and Hanauer, 2012)

Spasticité et diminution de la force musculaire

Une spasticité progressive et/ou une diminution de la force et de la masse musculaire (Procopis and Turner, 1972; Crow et al., 1998; Fryns and Smeets, 1998; Hunter, 2002) ont été rapportées chez plusieurs patients. Ces atteintes peuvent entraîner une perte de la marche (Procopis and Turner, 1972; Ishida et al., 1992; Hunter, 2002; Venter et al., 2019) voire une paraplégie (Machin et al., 1987; Hunter, 2002; Venter et al., 2019) ou une quadriparésie (Hunter, 2002; O'Riordan et al., 2006; Morino et al., 2016; Welborn et al., 2018).

Elles pourraient être d'origine multifactorielle, à la fois liée à l'hypotonie et à la diminution de la masse musculaire, à des déformations de la colonne vertébrale, et parfois à une calcification du ligament jaune responsable d'une sténose du canal rachidien (Ishida et al., 1992; Morino et al., 2016)

Une surveillance clinique attentive et régulière est primordiale afin d'en traiter la cause et d'en prévenir le retentissement, ce d'autant que les patients ont des difficultés à exprimer leurs symptômes.

Comportement

Les patients avec un SCL sont décrits avec un comportement souriant, amical et paisible (Matsumoto et al., 2013; Di Stazio et al., 2021). Comme pour tout patient présentant une DI sévère, il peut y avoir des épisodes de comportements-problème, aspécifiques et relativement rares dans la littérature (Touraine et al., 2002; Marques Pereira et al., 2010; Maystadt et al., 2014; Gürsoy et al., 2022). La littérature ne rapporte pas de trouble du comportement alimentaire, ni de parasomnie ou de dysrégulation du cycle circadien.

Troubles psychiatriques

La littérature rapporte plusieurs cas de troubles psychiatriques divers chez des femmes atteintes. Les femmes conductrices pourraient avoir une prédisposition à des troubles psychiatriques (Haspeslagh et al., 1984; Collacott et al., 1987; Hunter, 2002; Marques Pereira et al., 2010), tels que dépression (Matsumoto et al., 2013; Partington et al., 1988; Touraine et al., 2002), schizophrénie (Young, 1988; Touraine et al., 2002) ou autres troubles d'allure psychotique (Sivagamasundari et al., 1994).

Imagerie cérébrale

Plusieurs anomalies non spécifiques ont été décrites à l'IRM cérébrale, sans qu'il existe d'étude systématique. Sont rapportées notamment une dilatation ventriculaire, une augmentation des espaces sous-arachnoïdiens (Hunter, 2002; Jin et al., 2022), une hypoplasie vermiennne (Wang et al., 2006). Ces anomalies sont possiblement liées à une diminution globale du volume cérébral (Kesler et al., 2007).

Une augmentation des espaces périvasculaires (Kondoh et al., 1998; Patlas et al., 2003) est également décrite, de même que des anomalies du corps calleux, dont des agénésies et des dysgénésies (Ozden et al., 1994; Soekarman and Fryns, 1994; Hunter, 2002; Wang et al., 2006; Tos et al., 2015) y compris chez des femmes conductrices asymptomatiques sur le plan cognitif.

Croissance cérébrale

Bien que les études d'imagerie cérébrale montrent un volume cérébral réduit (Padley, 1990), et que la microcéphalie soit rapportée (Young, 1988; Touraine et al., 2002; Hunter et al., 2008; Marques Pereira et al., 2010; Tos et al., 2015; Miyata et al., 2018), le périmètre crânien est souvent normal. Il existe également des patients avec un périmètre crânien augmenté (Manouvrier-Hanu et al., 1999; Touraine et al., 2002), possiblement lié à un épaissement de l'os frontal (Padley, 1990; Touraine et al., 2002; Di Stazio et al., 2021).

Autres anomalies neurologiques

Les autres anomalies neurologiques comprennent :

- Un syndrome d'apnées centrales du sommeil, rapporté chez deux patients dans la littérature (Hunter, 2002; Imataka et al., 2016)
- Un AVC chez un patient jeune (Hunter, 2002).

3.3.4 Atteinte ostéoarticulaire

Rachis

Environ 80% des patients présentent un trouble de la statique vertébrale au cours du suivi (Welborn et al., 2018). Il survient généralement entre l'âge de 10 et 20 ans, ce qui justifie que le rachis soit examiné régulièrement.

Il s'agit habituellement de cyphose thoraco-lombaire, de lordose thoracique, de scoliose, dont la cause peut être des anomalies de la forme des vertèbres ou une discopathie dégénérative (Hanauer, 2002; Touraine et al., 2002; Herrera-Soto et al., 2007; Rojnueangnit et al., 2014; Welborn et al., 2018; Di Stazio et al., 2021; Song et al., 2022), parfois une calcification du ligament jaune cervical (Welborn et al., 2018).

Ces anomalies sont une cause de morbidité mais aussi de mortalité majeure (Hunter, 2002; Coffin, 2003) car elles peuvent déterminer le pronostic moteur et respiratoire (Welborn et al., 2018; Venter et al., 2019) si elles ne sont pas prises en charge précocement et correctement.

Anomalies de la minéralisation osseuse

Il existe souvent des signes de retard de maturation osseuse (Manouvrier-Hanu et al., 1999), notamment un retard de la fermeture de la fontanelle antérieure (Manouvrier-Hanu et al., 1999; Hunter et al., 2008; Di Stazio et al., 2021), puis une ostéopénie relative (Touraine et al., 2002) voire une ostéoporose (Tos et al., 2015).

Ces anomalies pourraient être liées à un trouble du métabolisme phosphocalcique dans l'enfance, associé à une hypercalcémie (Tise et al., 2022).

Autres

Les autres anomalies, plus rares, sont en général sans retentissement fonctionnel. Il a été décrit une hyperlaxité ligamentaire, des pieds plats, des déformations du sternum, soit proéminent (pectus carinatum) soit déprimé (pectus excavatum) une limitation de l'extension des coudes (Hunter, 2002), une polydactylie, une étroitesse du bassin et une antéversion fémorale.

3.3.5 Atteinte cardio-vasculaire

Environ 14% des hommes atteints et 5% des femmes présentent des malformations cardiaques, mais la prévalence pourrait être sous-estimée dans les publications initiales (Jammes et al., 1973; Temtamy et al., 1975a; Machin et al., 1987; Gilgenkrantz et al., 1988; Ishida et al., 1992; Plomp et al., 1995; Massin et al., 1999; Hunter et al., 2008). L'atteinte cardiaque comprend :

- Des anomalies valvulaires (anomalies des valves mitrale, tricuspide et aortique), et des dilatations de l'artère pulmonaire et de l'aorte (Machin et al., 1987; Krajewska-Walasek et al., 1988; Massin et al., 1999; Hunter, 2002; Touraine et al., 2002; Yoshida et al., 2015; Wakami et al., 2022) ;
- Des cardiomyopathies progressives, plutôt restrictives (Gilgenkrantz et al., 1988; Massin et al., 1999; Facher et al., 2004), chez le grand enfant ou chez l'adolescent, ainsi que des non-compaction du ventricule gauche (Touraine et al., 2002; Martinez et al., 2011; Stöllberger and Finsterer, 2015).

Ces anomalies cardiaques peuvent être responsables d'un décès prématuré même chez l'enfant (Touraine et al., 2002; Facher et al., 2004).

3.3.6 Croissance, puberté, fertilité

La croissance prénatale est habituellement normale. Le ralentissement statural survient durant les premiers mois de vie et persiste à l'âge adulte. Les garçons atteints ont généralement une taille qui évolue en-dessous du 3^{ème} percentile, en partie liée à la petite taille des membres inférieurs. Les femmes auraient une petite taille dans environ 50% des cas (Young, 1988).

Les femmes hétérozygotes peuvent présenter une obésité (Touraine et al., 2002; Zeniou et al., 2002; Maystadt et al., 2014). A notre connaissance, seuls deux cas d'obésité chez des hommes atteints ont été rapportés (Hunter, 2002; Hirakawa et al., 2017). Un diabète de type 2 est également rapporté chez dans une famille, chez des hommes et chez des femmes (Touma Boulos et al., 2021).

Il n'y a pas de littérature concernant la puberté chez les personnes atteintes. Une femme a été décrite avec une irrégularité des cycles menstruels et une puberté précoce centrale (Song et al., 2022).

Les femmes conductrices n'ont à priori pas de trouble de la fertilité.

3.3.7 ORL

Une surdité d'intensité variable est retrouvée chez un tiers des patients (Touraine et al., 2002), congénitale ou d'apparition progressive (Rosanowski et al., 1998), d'origine neurosensorielle ou causée par des malformations cochléaires (Hartsfield et al., 1993; Higashi and Matsuki, 1994).

3.3.8 Anomalies dentaires

Les anomalies dentaires sont fréquentes : hypoplasie dentaire ou de l'émail, mauvais positionnement, agénésies ou dents surnuméraires, éruption précoce ou tardive des dents lactéales ainsi que leur chute prématurée (Day et al., 2000; Touraine et al., 2002; Norderyd and Aronsson, 2011; Senel et al., 2011; Yamoto et al., 2020; Song et al., 2022).

Par ailleurs, la morphologie particulière de la cavité buccale (palais ogival, malocclusion dentaire avec rétrognathisme puis prognathisme) parfois associé à un bruxisme peuvent favoriser une usure prématurée de l'émail et l'apparition de caries.

3.3.9 Atteinte ophtalmologique

Les malformations de l'œil sont rares. Quelques cas de cataracte (Hunter et al., 2008; Plomp et al., 1995), de blépharite chronique (Hunter, 2002), d'exophtalmie, de myopie forte sont rapportés (Hunter, 2002), plus rarement une atrophie rétinienne ou une atrophie du nerf optique (Coffin, 1966; Caraballo et al., 2000; Senel et al., 2011; Norderyd and Aronsson, 2011).

Les problèmes visuels sévères semblent peu fréquents.

3.3.10 Vieillesse

Le patient le plus âgé de la littérature a 48 ans (Venter et al., 2019).

Il est probable que la connaissance et la prise en charge du syndrome et des différentes complications aient pu améliorer la qualité et l'espérance de vie des patients, située autour de 20,5 ans dans la littérature (Hunter, 2002; Marques Pereira et al., 2010).

3.3.11 Autres atteintes

D'autres malformations ou anomalies d'organe ne sont pas typiques du SCL mais peuvent également être associées :

- Des troubles digestifs tels un reflux gastro-œsophagien, une constipation, liés à l'hypotonie (Di Stazio et al., 2021).
- Des malformations ou anomalies urogénitales : hypospadias, cryptorchidie, utérus bicorne, prolapsus utérin (Temtamy et al., 1975a), duplication rénale (Tise et al., 2022), agénésie rénale (Plomp et al., 1995; Hunter, 2002).
- Des anomalies du système digestif : une sténose du pylore (Gilgenkrantz et al., 1988), une antéposition anale (Manouvrier-Hanu et al., 1999), un prolapsus rectal

(Coffin, 1966; Temtamy et al., 1975a), des diverticules jéjunaux ou sigmoïdiens (Machin et al., 1987).

- Des hernies ombilicales et inguinales néonatales (Haspeslagh et al., 1984; Collacott et al., 1987; Young, 1988; Manouvrier-Hanu et al., 1999; McGaughran and Delaunoy, 2002; Zeniou et al., 2002).
- Une hypertriglycémie néonatale transitoire (Tan et al., 2023).

3.3.12 Diagnostic différentiel

Plusieurs autres syndromes génétiques associant une DI et des particularités morphologiques peuvent présenter des similitudes avec le SCL :

Le syndrome Alpha-Thalassémie/Retard mental lié à l'X (ATRX), lié à l'X, associé aux anomalies du gène *ATRX* est caractérisé par une hypotonie, une DI avec microcéphalie, des particularités morphologiques et une alpha-thalassémie (Jacquot et al., 2002; Touraine et al., 2002; Song et al., 2022)

Le syndrome de Börjeson-Forssman-Lehmann, également lié au chromosome X: associé aux anomalies du gène *PHF6* est caractérisé par une hypotonie, une DI, une obésité, un hypogonadisme et des particularités morphologiques (Touraine et al., 2002; Song et al., 2022)

Le syndrome de Williams, habituellement sporadique, associé à une micro-délétion 7q11.23 est caractérisé par une DI de gravité variable, un retard de croissance pré et post-natal, des particularités morphologiques et comportementales (Jacquot et al., 2002).

Le syndrome de l'X-fragile, dont la transmission est également liée à l'X. Les particularités morphologiques sont plus discrètes (Jacquot et al., 2002).

De façon plus anecdotique, il a également été rapporté un diagnostic différentiel avec le syndrome FG de type 1 (Manouvrier-Hanu et al., 1999).

L'expertise médicale syndromique, en particulier en génétique clinique est fondamentale pour évoquer le diagnostic et faire les examens appropriés.

3.3.13 Évaluation initiale / Recherche de comorbidités / Évaluation du pronostic

Le bilan initial recherchera des atteintes fréquentes et des complications associées, en particulier l'évaluation des atteintes orthopédiques (évaluation de la statique vertébrale) et neurologiques (drop-attacks et spasticité), essentielles pour la qualité de vie du patient. Ce bilan permettra d'adapter la prise en soins et le suivi médical. Il dépend de l'âge du patient au moment du diagnostic et des examens déjà réalisés. L'ensemble des organes ou des systèmes évalués, le but de chaque évaluation et ses détails est résumé dans le Tableau 1, page 23.

Tableau 1. Bilan d'évaluation initiale

Organe/système	But de l'évaluation	Détails de l'évaluation
Neurologique	Évaluation du développement psychomoteur/ et recherche de TND Évaluation des besoins de soutien Orientation et adaptation scolaire et médico-sociale	Évaluation motrice, adaptative, cognitive, sociale et du langage en fonction de l'âge de l'enfant Évaluation(s) fonctionnelles (dont neuropsychologique) avec des échelles adaptées à l'âge
	Recherche de drop-attacks et de crises d'épilepsie. Mise en place d'un traitement adapté si nécessaire	Interrogatoire précis et EEG le cas échéant (diagnostic différentiel)
	Recherche d'hypotonie, d'hyperlaxité et de spasticité, avec une prise en charge symptomatique si nécessaire	Examen clinique neurologique
	Recherche de troubles du sommeil et prise en charge si nécessaire	Interrogatoire Consultation en centre spécialisé du sommeil et polysomnographie si nécessaire
Ostéoarticulaire	Évaluation de la statique vertébrale et du système articulaire. Recherche d'ostéopénie. Mise en place d'un traitement adapté (kinésithérapie, appareillage, chirurgie, supplémentation phosphocalcique...) si nécessaire	Examen clinique Radiographie de rachis si nécessaire Consultation d'orthopédie si nécessaire Ostéodensitométrie en fonction du contexte clinique
Cardio-vasculaire	Recherche d'une malformation cardiaque dès l'évocation du diagnostic Recherche d'une cardiomyopathie Adaptation du suivi et mise en place d'un traitement adapté	Auscultation lors de l'examen clinique ECG Échographie cardiaque par un cardiopédiatre Consultation de cardiologie le cas échéant
Croissance staturo-pondérale	Évaluation staturo-pondérale sur des courbes adaptées à l'âge Recherche d'un ralentissement de la croissance Rectifier une carence d'apports	Suivi des courbes de croissance (poids, taille et IMC) Recherche de carence d'apports nutritionnels
ORL	Recherche d'une hypoacousie Traitement ou mise en place d'un appareillage si nécessaire	Audiogramme ou PEA Consultation d'ORL
Ophthalmologique	Recherche d'un strabisme et d'un trouble visuel Traitement ou mise en place d'un appareillage si nécessaire	Examen clinique Consultation d'ophtalmologie

Tableau 1 (suite). Bilan d'évaluation initiale

Organe/système	But de l'évaluation	Détails de l'évaluation
Cavité buccale	Recherche d'anomalies dentaires Recherche de mal-implantations et de caries Prévention et traitement si nécessaire	Examen clinique Consultation dentaire Consultation d'orthodontie si nécessaire
Digestive	Évaluation des troubles de l'oralité Traitement symptomatique si nécessaire	Interrogatoire, courbe de poids Évaluation orthophonique / psychologique / psychomotrice si nécessaire
	Recherche d'un reflux gastro-œsophagien Traitement symptomatique si nécessaire	Interrogatoire Consultation de gastroentérologie et pH-métrie des 24h si suspicion de RGO non extériorisé
	Recherche d'une constipation Traitement symptomatique si nécessaire	Interrogatoire Consultation de gastroentérologie si nécessaire
Génital Rénal Urinaire	Recherche d'une anomalie génitale (hypospadias, cryptorchidie) Recherche d'une anomalie rénale	Examen clinique Échographie abdomino-rénale

4. Prise en soins thérapeutique et suivi

4.1. Objectifs

Dans l'état actuel des connaissances, il n'existe aucun traitement curatif du SCL. La prise en soins est symptomatique, visant à améliorer les symptômes de la maladie et traiter les éventuelles complications, en particulier les drop-attacks et les complications orthopédiques. Les thérapeutiques éventuellement nécessaires sont utilisées dans le cadre de l'indication et les conditions d'utilisation déjà prévues dans l'AMM.

Comme pour tout patient présentant une DI sévère ou un polyhandicap, les interventions chirurgicales lourdes devront faire l'objet d'une évaluation ajustée avec les parents en précisant les bénéfices attendus de l'intervention et les risques encourus. La gestion des voies aériennes étant considérées difficiles de par la DI sévère, et les particularités anatomiques (rétrognatisme), une intubation par fibre optique tout en maintenant une respiration spontanée pourrait être considérée comme une approche préférable pour les patients CLS par rapport à l'intubation éveillée (Ghose et al., 2024). Il est nécessaire d'anticiper la période post-opératoire. En particulier, une attention particulière doit être portée au risque d'ostéoporose.

En l'absence de traitement curatif spécifique du SCL, les objectifs thérapeutiques sont les suivants :

- Surveillance de la trajectoire neurodéveloppementale, mise en place précoce de mesures de rééducation et réadaptation, même avant la confirmation du diagnostic (orthophonie, kinésithérapie, psychomotricité, ergothérapie...).
- Dépistage et traitement spécifique des complications neurologiques (drop-attack, épilepsie, spasticité...).
- Dépistage et traitement des complications ostéoarticulaires (troubles de la statique vertébrale).
- Dépistage d'une malformation cardiaque, et de cardiomyopathie. Traitement adapté le cas échéant.
- Dépistage et traitement des déficits sensoriels (visuel et auditif).
- Suivi nutritionnel et de la croissance staturo-pondérale.
- Coordination du suivi médical et de la prise en soin paramédicale.
- Information de la famille de l'évolution des connaissances.
- Conseil génétique des parents et des apparentés de la lignée maternelle le cas échéant.
- Organisation du diagnostic prénatal/préimplantatoire le cas échéant.

4.2. Professionnels impliqués et modalités de coordination

Le diagnostic est le plus souvent évoqué et confirmé par un médecin généticien clinicien spécialiste des syndromes malformatifs.

Le suivi est multidisciplinaire, par un médecin d'un CRMR (généticien, pédiatre spécialisé, neurologue, neuropédiatre) en étroite collaboration avec le pédiatre ou médecin généraliste du patient. D'autres spécialistes pédiatres ou d'adultes en fonction de l'âge du patient peuvent être sollicités (cf Tableau 2, page 27). Les professionnels paramédicaux les plus fréquemment impliqués dans la prise en soin et leur rôle sont regroupés dans le Tableau 3, page 28.

La prise en soin pluridisciplinaire précoce est indispensable afin de permettre à la personne atteinte d'utiliser au mieux ses possibilités. Elle repose sur les différentes rééducations, notamment :

- Kinésithérapie,
- Psychomotricité débutée souvent dès l'apparition des premiers signes pour stimuler les acquisitions posturales et le schéma corporel,
- Orthophonie précoce pour favoriser le langage oral, et pour travailler la motricité de la bouche et de la langue.

Des mesures éducatives adaptées aux capacités de l'enfant seront proposées et réévaluées régulièrement avec les parents.

Différentes structures de proximité permettent de regrouper plusieurs points du suivi en fonction des âges. En CAMSP, jusqu'à l'âge de 6 ans puis un relais peut être pris par un SESSAD, un CMP, un CMPP ou une structure équivalente. Si une orientation en IME est envisagée, la prise en soin rééducative pourra y être mise en place, en totalité ou en partie.

La transition « enfant-adolescent-adulte » doit être anticipée et se faire selon les bonnes pratiques, accompagnée par le CRMR, souvent doté d'un protocole de transition. Elle concerne non seulement le suivi médical, et les mesures rééducatives, mais également la prise en charge médico-sociale. La réactualisation des bilans médicaux, et la préparation du dossier médical regroupant l'ensemble des informations actualisées indispensables à la prise en charge médicale dans le nouvel établissement doivent être prévues longtemps à l'avance pour garantir des soins spécifiques adaptés. Sur le plan médico-social, il est souvent possible de prolonger l'accueil en IME au-delà de l'âge de 20 ans grâce au dispositif « Creton », en l'attente d'un accueil dans une structure de type FAM ou MAS.

A la suite du diagnostic, une consultation dédiée au conseil génétique est indispensable, au sein d'une équipe de génétique, afin d'expliquer le mode de transmission du syndrome, de proposer un test génétique à la maman, d'évaluer le risque de récurrence pour le couple des parents, d'expliquer les possibilités de diagnostic prénatal ou préimplantatoire et d'informer sur l'obligation légale de prévenir ses apparentés (cf. Paragraphe 5. Génétique). Cette consultation spécialisée doit être dissociée de la consultation d'annonce, mais avoir lieu très rapidement après.

Tableau 2. Professionnels impliqués et modalités de coordination

Professionnel médical	Rôle dans la prise en soins
Généticien clinicien	Évaluation clinique Organisation du diagnostic génétique Coordination du suivi au sein d'un CRM Conseil génétique des parents et de la famille élargie Information et organisation du diagnostic prénatal/préimplantatoire le cas échéant Dépistage des apparentés à risque si nécessaire Information sur l'évolution des connaissances Mise en lien avec des associations de patients
Médecin généraliste et/ou pédiatre	Coordination conjointe du suivi avec le CRM Mise en place et renouvellement des mesures médico-administratives, de rééducation, de réadaptation et de traitement Prévention et dépistage des complications liées à la pathologie Orientation en consultation spécialisée si nécessaire Suivi médical habituel du patient : suivi du développement psychomoteur, application du programme vaccinal, courbes de croissance et corpulence
Neuropédiatre Neurologue	Coordination conjointe du suivi avec le généticien clinicien Dépistage et traitement des "drop-attacks", de la spasticité, de l'épilepsie et d'éventuelles autres complications neurologiques Mise en place et coordination de la rééducation si nécessaire Suivi du développement psychomoteur et de la scolarité
Orthopédiste (pédiatre ou adulte)	Prise en charge et suivi des troubles de la statique vertébrale et des autres anomalies ostéoarticulaires
MPR (pédiatre ou adulte)	Traitement des troubles moteurs (spasticité...), du polyhandicap le cas échéant Mise en place de moyens d'adaptation et de rééducation en fonction de la sévérité des atteintes neurologiques et orthopédiques et de leur répercussion
Cardiologue Chirurgien cardiaque	Prise en soin et suivi des malformations cardiovasculaires, surveillance du muscle cardiaque
ORL	Dépistage régulier, prise en charge et suivi d'une éventuelle surdité
Stomatologue Dentiste Orthodontiste	Dépistage systématique et traitement des caries et des anomalies dentaires
Gastro-entérologue	Prise en charge et suivi du reflux gastro-œsophagien, des troubles de l'oralité et des troubles du transit si nécessaire
Néphrologue Urologue	Prise en charge et suivi des anomalies urinaires le cas échéant
Ophthalmologue	Dépistage et mesures correctives d'un trouble visuel ou d'une malformation oculaire éventuelle

Tableau 3. Professionnels paramédicaux impliqués et rôle dans la prise en soin

Professionnel paramédical	Rôle dans la prise en soins
Kinésithérapie	Prise en soin des atteintes neurologiques et orthopédiques
Psychomotricité	Rééducation des troubles posturo-moteurs et motricité fine
Ergothérapie	Adaptation de l'environnement du patient
Orthophonie	Prise en soins paramédicale des troubles de l'oralité et du langage Mise en place de moyens de communication non verbaux Aide à la communication (CAA)
Diététique	Enrichir l'alimentation, adapter la texture alimentaire Aide à la mise en place d'une nutrition entérale
Neuropsychologie	Évaluation du profil neurocognitif Conseils d'adaptation des aides et de la rééducation
Psychologie	Suivi du patient et accompagnement familial

4.3. Trouble du neurodéveloppement et symptômes neurologiques

4.3.1. Trouble du neurodéveloppement

Les troubles du neurodéveloppement sont au 1^{er} plan. Ils comprennent une hypotonie néonatale, un retard posturo-moteur avec un retard de langage et une DI de degré variable, habituellement modérée à sévère chez les garçons.

Le repérage précoce de ces troubles et leur prise en soin ne sont pas spécifiques au SCL et doivent faire l'objet d'un suivi selon les recommandations de l'HAS disponibles sur le site https://www.has-sante.fr/jcms/p_3161334/fr/troubles-du-neurodeveloppement-reperage-et-orientation-des-enfants-a-risque.

Une Allocation d'Education pour Enfant Handicapé (AEEH) ou une Allocation pour Adulte Handicapé (AAH) doit être demandée auprès de la MDPH. Le complément de l'AEEH versé par la CAF permet la prise en charge des séances de psychomotricité qui ne sont pas remboursées par la Caisse Primaire d'Assurance Maladie, particulièrement si la prise en soin en structure médico-sociale (CAMSP, CMP...) n'est pas immédiate et que les séances de rééducation se font en libéral.

L'hypotonie et le retard posturo-moteur doivent faire l'objet d'un bilan et d'une prise en soin précoce en kinésithérapie et/ou en psychomotricité. Une orientation vers une structure de prise en soin globale de type CAMSP doit être proposée pour que le suivi et la rééducation puissent être coordonnés et adaptés aux besoins de l'enfant.

L'atteinte du langage oral est quasi-constante et doit faire l'objet,

- D'une part d'un bilan auditif avec un médecin ORL pour dépister une atteinte auditive, à prendre en soin, pouvant précariser la mise en place d'un langage oral,
- D'autre part, d'une rééducation orthophonique précoce.

Le recours à des moyens de communication alternative et augmentée (CAA) de type PECS ou Makaton peut être utile pour mettre en place une communication efficace et accompagner l'apprentissage du langage oral et réalisable en parallèle d'une rééducation orthophonique.

4.3.2. Scolarité

Le niveau de déficience intellectuelle étant variable, la scolarisation de chaque patient est à adapter à ses capacités. Une inclusion en milieu ordinaire est possible au moins en maternelle, parfois en début de primaire pour certains garçons en fonction de la sévérité de leur atteinte et de l'adaptabilité du milieu scolaire. Une aide humaine de type Accompagnant des Elèves en Situation de Handicap (AESH) est toujours nécessaire et la demande doit être anticipée auprès de la MDPH.

- **Chez les garçons**, le SCL est à l'origine d'un handicap lourd sur le plan intellectuel et à un moindre degré sur le plan moteur. A ce titre, la maladie retentit profondément sur la vie du malade et sur celle de sa famille. Une intégration scolaire en milieu normal est souvent impossible sauf parfois à l'école maternelle.

A partir de l'âge de 6 ans, la prise en charge dans un Etablissement Médico-Educatif est habituellement la règle car l'accueil à l'école primaire devient compliqué pour ces jeunes garçons qui, du fait de la sévérité de la DI, ne peuvent en général pas accéder à la lecture ou à l'écriture. A l'âge adulte, l'autonomie est très limitée et les personnes devront être accueillies dans des structures spécialisées.

- **Chez les filles atteintes**, une grande partie pourront avoir une vie tout à fait normale alors que d'autres auront besoin de structures spécialisées.

Une réévaluation régulière des besoins de rééducation et d'aménagements pédagogiques tout au long de la grande enfance et de l'adolescence est nécessaire pour permettre une progression dans les apprentissages.

Vers l'âge de 5 ans, afin d'aider à l'orientation et à évaluer les besoins de soutien une évaluation neuropsychologique doit être proposée, avec des tests adaptés à l'âge et aux capacités de l'enfant.

Il peut alors être recommandé :

- Une poursuite de la scolarité en milieu ordinaire, avec ajustement du temps de présence d'une éventuelle AESH,
- Une orientation vers une Unité Localisée pour l'Inclusion Scolaire (ULIS),
- Une orientation vers un Institut Médico-Educatif (IME).

4.3.3. Épilepsie

Il importe d'abord de confirmer qu'il s'agit bien d'une épilepsie et non de phénomènes de "drop-attacks" (Hunter, 2002; Stephenson et al., 2005; Arslan et al., 2014). Si tel est le cas, le traitement et le suivi doivent être mis en œuvre selon les recommandations des spécialistes en fonction du type de crise observé et des résultats des explorations complémentaires réalisées lors du bilan initial. Il n'existe pas de spécificité du traitement médicamenteux antiépileptique (Touraine et al., 2002).

En cas d'aggravation d'une épilepsie initialement stable sous traitement, il faut rechercher un facteur déclenchant tel une douleur (constipation, douleur orthopédique, douleur dentaire), une infection urinaire, otite...), un trouble du sommeil, un changement du transit, particulièrement si le patient est peu communicant ou s'il existe une mauvaise observance du traitement.

De principe, une épilepsie doit être évoquée chez un patient en cas de régression des aptitudes motrices, des facultés cognitives ou l'apparition de troubles du comportement, même chez un patient n'ayant jamais fait de crise d'épilepsie (Gschwind et al., 2015).

4.3.4. Drop-attacks

Le diagnostic des "drop-attacks" et le diagnostic différentiel avec d'autres mouvements anormaux (crise d'épilepsie, cataplexie, hyperekplexie) doit être confié au neuropédiatre ou au neurologue. Plusieurs médicaments semblent avoir une efficacité : Lamotrigine, benzodiazépines (Clobazam, Clonazepam) (Nakamura et al., 1998; O'Riordan et al., 2006), Floxétine (Fryssira et al., 2002), antiépileptiques telles l'Acide Valproïque (O'Riordan et al., 2006) ou la Tiagabine (Nelson and Hahn, 2003) ou le Sodium Oxybate (Havaligi et al., 2007; Hahn and Hanauer, 2012; Arslan et al., 2014). Un patient échappant au traitement médicamenteux aurait été amélioré par le traitement de ses apnées du sommeil par trachéotomie (Imataka et al., 2016). Enfin, certains auteurs montrent une diminution des épisodes après prise en charge de la scoliose (Fryns and Smeets, 1998), sans qu'un lien entre ces épisodes et la cyphoscoliose ne soit clairement établi, ce d'autant que les drop-attacks peuvent survenir sans déformations vertébrales (Hunter, 2002). Le recours à un fauteuil roulant est parfois nécessaire afin de diminuer le risque de blessure lors des chutes (Stephenson et al., 2005).

4.3.5. Spasticité et raideur articulaire

La spasticité et les raideurs articulaires peuvent être une conséquence de l'hypotonie et de l'hypomobilité. Dans le cadre du SCL, la spasticité peut aussi être liée à une calcification du ligament jaune (Ishida et al., 1992), une sténose du canal rachidien (Morino et al., 2016), du foramen magnum ou à des déformations de la colonne vertébrale.

La spasticité peut entraîner des douleurs, des difficultés positionnelles et une perte ou diminution de motricité. Dans la mesure où les patients ont des difficultés à exprimer leurs symptômes, un examen clinique régulier est indispensable. Une prévention et une lutte contre ces complications doivent être mises en place (kinésithérapie, appareillages). La recherche de l'étiologie de la spasticité est nécessaire afin d'instaurer un traitement de la cause si possible, en parallèle du traitement symptomatique comprenant parfois des traitements myorelaxants, et/ou des injections localisées de toxine botulique. Dans ce contexte, une consultation avec un médecin de Médecine Physique et Réadaptation et/ou d'un orthopédiste est nécessaire.

4.3.6. Troubles du comportement

La présence ou l'apparition de troubles du comportement doit être régulièrement évaluée. L'approche d'un trouble du comportement doit être pluridisciplinaire et nécessite d'abord la recherche attentive d'une douleur et de sa cause. Des évaluations psychologiques et / ou psychiatriques permettent d'adapter une prise en soin individuelle. La thérapie comportementale et le recours à des médicaments psychotropes sont parfois nécessaires. Les techniques de relaxation (Concept Snoezelen) peuvent aider à lutter contre l'anxiété.

4.3.7. Troubles du sommeil

En cas de troubles du sommeil (Hunter, 2002; Imataka et al., 2016), l'interrogatoire doit rechercher des apnées du sommeil et envisager une consultation spécialisée dans un centre du sommeil. En cas d'anomalies objectivées du sommeil (syndrome d'apnées centrales et/ou obstructives et/ou une hypoventilation alvéolaire), il se discute au cas par cas, de façon pluridisciplinaire et selon le degré de handicap, l'apport d'une oxygénothérapie voire d'un support de type ventilation non invasive. Les indications de telles prises en charges doivent toujours se faire dans le cadre de réunions de concertation pluridisciplinaire.

En cas de retard à l'endormissement ou de réveils nocturnes sans apnée, la mise en place de rituels d'endormissement ou un traitement par Mélatonine peut être utile.

4.4. Atteinte orthopédique/ostéoarticulaire

4.4.1 Troubles de la statique vertébrale

Les troubles de la statique vertébrale sont un enjeu majeur de suivi chez ces patients (Partington et al., 1988; Touraine et al., 2002; Hanauer, 2002; Herrera-Soto et al., 2007). Ils concernent la majorité des patients, avec des conséquences parfois graves et nécessitent une prise en charge précoce. Il peut s'agir de lordose thoracique, scoliose, cyphose, discopathie dégénérative et cyphose thoraco-lombaire. Ils nécessitent une surveillance attentive et la statique rachidienne doit être examinée à chaque visite médicale. Les déformations de la colonne vertébrale sont de traitement difficile chez ces patients (Herrera-Soto et al., 2007), souvent orthopédique (corset) et parfois chirurgical. Les interventions chirurgicales sont à considérer plus précocement dans ce groupe de patients afin de limiter le risque de compression médullaire (Welborn et al., 2018; Venter et al., 2019). Une discussion pluridisciplinaire est nécessaire afin d'optimiser le moment de l'intervention en fonction de la maturation osseuse (Welborn et al., 2018).

Les pieds plats sont parfois à traiter par des semelles orthopédiques.

4.4.2 Risque de fractures

Le risque de fractures est un enjeu majeur chez les patients, notamment s'il existe une mobilité réduite (spasticité, hypotonie) au vu des difficultés d'une intervention chirurgicale et des conséquences potentiellement dramatiques d'une immobilisation. Un traitement préventif est parfois discuté et l'apport calcique dans l'alimentation du

patient doit être surveillé, régulier et suffisant, et à défaut supplémenté (Tise et al., 2022). Une supplémentation en vitamine D est indiquée comme chez tous les enfants. Une activité physique régulière doit être encouragée pour assurer une densité osseuse suffisante.

4.5. Atteinte cardiologique

Une surveillance cardiaque est conseillée (Martinez et al., 2011). La prise en soin d'une malformation cardiaque congénitale (chirurgicale ou médicamenteuse) ne diffère pas des protocoles habituellement appliqués pour la même indication dans la population générale et le suivi se fait à un rythme décidé par les praticiens spécialisés.

Il n'existe, à l'heure actuelle, pas de recommandation consensuelle en ce qui concerne le risque de cardiomyopathie. Si le patient ne présente pas de malformation cardiaque lors du bilan diagnostique, un examen clinique annuel paraît raisonnable, en complément d'une surveillance échographique dont le rythme est à envisager en fonction du cardiopédiatre ou cardiologue (Hunter, 2002; Touraine et al., 2002; Facher et al., 2004).

4.6. Prise en soin et suivi des troubles de la croissance et corpulence

Le trouble de l'oralité dans les premiers mois de vie peut impacter la prise de poids et doit faire l'objet d'une surveillance attentive. Les patients présentent souvent une petite taille au 3^{ème} percentile. De manière générale, la croissance staturo-pondérale doit être suivie régulièrement avec report du poids, de la taille et du périmètre crânien sur les courbes de croissance du carnet de santé. En cas de cassure de la courbe de croissance staturo-pondérale, un bilan est nécessaire pour en rechercher la cause et la traiter. Le traitement par hormone de croissance n'est habituellement pas proposé chez ces patients et au vu des effets potentiels sur les troubles de la statique vertébrale, sur la croissance osseuse et sur la calcification ligamentaire, il pourrait même être déconseillé (Lv et al., 2018).

Chez les femmes, une prise de poids excessive doit être surveillée sur la courbe d'IMC (indice de masse corporelle) afin de repérer l'apparition d'un surpoids (IOTF>25 jusqu'à 18 ans ou IMC>25 kg/m² après 18 ans) ou d'une obésité (IOTF>30 jusqu'à 18 ans ou IMC>35 kg/m² après 18 ans). Un changement de couloir dans la courbe d'IMC nécessite un avis spécialisé en endocrinologie/nutritionnel avec mise en place de conseils alimentaires et d'activité physique.

4.7. Troubles sensoriels

La surdité pouvant apparaître au cours de l'enfance voire au cours de l'adolescence, elle doit être dépistée régulièrement (Rosanowski et al., 1998), même à l'âge adulte, et traitée le plus tôt possible. Le diagnostic de troubles sensoriels associés est d'autant plus important dans le contexte de retard de développement quasi-constant (Hartsfield et al., 1993). Leur traitement est symptomatique et le rythme de suivi déterminé par le médecin spécialiste. Si l'évaluation initiale est sans particularité, une réévaluation régulière auditive et de la vue est indiquée (notamment en cas de changement du comportement).

4.8. Suivi stomatologique

Comme pour tous les enfants, un brossage des dents est à réaliser dès l'éruption des 1^{ères} dents. L'attention portée à l'hygiène dentaire et aux maladies des gencives peut réduire le risque de perte prématurée des dents. Un suivi bucco-dentaire doit être mis en place de façon systématique à la recherche d'anomalies dentaires (encombrement dentaire, mauvaise implantation dentaire) et de l'apparition de caries (Norderyd and Aronsson, 2011). Des soins dentaires réguliers sont indispensables. Ceci peut être fait dans un cabinet dentaire en ville. Pour certains patients, un recours à des professionnels habitués à l'accueil et au soin de patients atteints de handicap, et la possibilité de sédation consciente de type MEOPA (Mélange Equimolaire d'Oxygène et de Protoxyde d'Azote) motive des soins en centre hospitalier ou en cabinet dentaire habilité.

4.9. Manifestations digestives

4.9.1 Reflux gastro-œsophagien (RGO)

Un reflux gastro-œsophagien est parfois présent chez les patients hypotoniques et son traitement n'est pas spécifique au syndrome. En cas de reflux extériorisé avec vomissements, des mesures simples peuvent être mises en place (épaississement de l'alimentation, bon positionnement pendant les repas et en postprandial), associé ou non à des traitements médicamenteux symptomatiques (anti-H2, inhibiteurs de la pompe à proton).

En cas de suspicion de reflux non extériorisé devant une symptomatologie extra-digestive, la réalisation d'une pH-métrie des 24h est indispensable pour l'authentifier et le prendre en charge. Dans de rares cas en cas de reflux gastro-œsophagien non contrôlé et compliqué, la réalisation d'une fundoplicature de Nissen peut être discutée.

4.9.2 Trouble de l'oralité

Une rééducation orthophonique spécialisée doit être mise en place en cas de trouble de la coordination succion-déglutition et/ou d'autres troubles de l'oralité (Söyler et al., 2024). Le recours à une nutrition entérale par sonde nasogastrique peut s'avérer nécessaire de façon transitoire, afin de limiter le risque de fausses routes s'il est estimé important.

4.9.3 Constipation chronique

Le traitement de la constipation repose en premier sur des mesures simples comme une hydratation suffisante et un apport en fibres dans l'alimentation. En cas d'inefficacité, le recours aux traitements médicaux de type laxatifs osmotiques (MACROGOL par exemple) à doses adaptées au transit est indiqué afin de limiter l'inconfort digestif qui peut impacter sur les prises alimentaires. Les laxatifs lubrifiants (huile de paraffine) sont à éviter en raison du risque de fausses routes. Le recours aux suppositoires doit être limité de manière générale.

4.10. Rythme et contenu des consultations

Rythme et contenu des consultations			
Professionnels	0-2 ans	Enfance	Adolescence, adulte
Généticien	Coordination du suivi multidisciplinaire tous les 6 mois	Coordination du suivi multidisciplinaire annuel (enfant) puis tous les 2 à 3 ans (adulte)	
	Recherche des complications spécifiques liées à la pathologie. Prescription des examens complémentaires pour compléter le bilan initial si nécessaire Identification des professionnels référents. Information de la famille sur l'évolution des connaissances. Conseil génétique aux parents et aux apparentés le cas échéant, diagnostic prénatal ou préimplantatoire		
Médecin généraliste Pédiatre	Examen clinique systématique (mensuel jusqu'à 6 mois puis à 9, 12, 18 et 24 mois)	Examen clinique systématique annuel Surveillance cœur, rachis, système locomoteur	Examen clinique systématique annuel avec surveillance de l'IMC Surveillance cœur, rachis, système locomoteur
	Surveillance de la prise de poids postnatale et dépistage d'un trouble de l'oralité	Dépistage de scoliose Évaluation des aides nécessaires aux apprentissages	Évaluation de l'insertion psychosociale et de l'autonomie
	Évaluation du développement psychomoteur Courbes de croissance (poids et taille) et corpulence (IMC)		
	Surveillance du transit, de l'alimentation, du sommeil Recherche d'anomalie orthopédique Adaptation de la rééducation et des aides Programme vaccinal		
Neuropédiatre	Rythme des consultations en fonction des symptômes		
	Recherche et traitement des épisodes de perte de tonus brutales Recherche et traitement d'une épilepsie Prescription et adaptation de la rééducation		
	Suivi des acquisitions psychomotrices et cognitives Bilan neuropsychologique à 5-6 ans, puis 12 ans (si réalisable)		Relai de suivi par un neurologue adulte
	Évaluation de l'hypotonie et suivi	Suivi de la scolarité	
Cardiologue	Si pas de symptôme : consultation de cardiologie et échographie cardiaque au moment du diagnostic puis au minimum tous les 2 à 5 ans dans l'enfance, puis 5 à 10 ans ou en fonction de l'avis spécialisé Si cardiopathie : suivi au rythme décidé par le cardiologue		
Dentiste	Surveillance de l'éruption dentaire Examen systématique régulier		
ORL	Examen systématique au diagnostic puis réévaluation régulière avec audiogramme		
Ophtalmologue	Examen systématique de dépistage précoce, puis suivi annuel, à adapter selon les besoins		
Autres	Si besoin : Orthopédiste, MPR, Gastro-entérologue, Chirurgien digestif		

4.11. Éducation thérapeutique et modification du mode de vie (au cas par cas)

L'éducation thérapeutique s'adresse aux parents d'un enfant mais aussi au patient lui-même, qu'il soit enfant ou adulte et quel que soit son degré d'autonomie et vise à améliorer la prise en soin des patients dans leur globalité, et la qualité de vie.

L'éducation thérapeutique débute au moment de l'annonce du diagnostic. Les parents de la personne atteinte doivent intégrer les informations données concernant le diagnostic, les conséquences médicales possibles, la planification de la prise en soin et les répercussions sur le conseil génétique pour chaque personne de la famille.

Une attention particulière sera apportée à l'importance d'un suivi par une équipe multidisciplinaire et pluriprofessionnelle adaptée, en fonction des différentes atteintes du patient et de leur sévérité. Il est utile de rappeler que la prise en soin précoce de certains symptômes permet de mieux appréhender les complications, voire éviter des hospitalisations. Tous ces apprentissages sur la maladie passent par une compréhension et une éducation des parents pour anticiper et gérer des situations parfois très compliquées.

Les objectifs de l'éducation thérapeutique sont d'aider la famille à :

- Comprendre la maladie.
- Comprendre les traitements, leurs effets indésirables éventuels et les précautions à prendre.
- Savoir agir et réagir au quotidien face à des situations particulières, notamment la gestion des drop-attacks, des crises d'épilepsie, des situations d'inconfort.
- Éviter certaines complications.
- Maitriser les gestes techniques liés à la prise en soin de la maladie.

Ces actions d'éducation thérapeutique requièrent le concours de différents professionnels de santé, qui peuvent intervenir au moyen d'actes individuels auprès du patient/de sa famille ou par une éducation de groupe. Il s'agit d'un partenariat entre les professionnels et les familles qui nécessite un diagnostic éducatif et des entretiens individuels, sur place lors des consultations auprès des professionnels, avec un suivi par téléphone. Cet accompagnement personnalisé est bienveillant et aide la famille du patient à prendre des décisions pour des soins qui sont parfois lourds et compliqués, de sorte à améliorer la qualité de vie du patient et a fortiori, celui de ses proches. Il aide aussi la famille pour des choix qui concernent le projet de vie, l'orientation, la transition ou les aides pour les dossiers administratifs et aides techniques.

4.12. Recours aux associations de patients

Les associations de patients favorisent les échanges entre les familles et peuvent aider les personnes dans leur vie quotidienne par des conseils pratiques et par le partage d'expériences. Elles jouent un rôle essentiel dans l'accompagnement des familles par les informations, les aides et le soutien qu'elles apportent. Celles-ci travaillent en collaboration avec les centres de référence et de compétence, tout particulièrement dans le cadre des filières de santé DéfiScience et AnDDI-Rares et peuvent être à l'initiative de projets de recherche et d'amélioration du parcours de soin.

Un contact avec les associations de patients doit être proposé à la famille, qui peut prendre la décision d'entrer en relation ou non.

4.13. Informations complémentaires

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

- Orphanet : <http://www.orpha.net>
- Filière de santé DéfiScience : <https://defiscience.fr/filière/>
- Filière AnDDI-Rares : <http://anddi-rares.org/>
- Fédération française d'associations de représentation et de défense des intérêts des personnes handicapées mentales et de leurs familles UNAPEI : <http://www.unapei.org/>
- Alliance Maladies Rares : 96, rue Didot 75014, Tél : 01.56.53.53.40, site internet : <https://www.alliance-maladies-rares.org>
- Maladies Rares Info service – Plateforme d'appel et d'informations des maladies rares, Site Internet : <http://www.maladiesraresinfo.org>, Tél : 01 56 53 81 36

Association de patients :

- L'association française Xtraordinaire regroupe des familles de patients porteurs de maladies avec déficiences intellectuelles liées au chromosome X. <https://www.xtraordinaire.org/>
- Facebook : Groupe Syndrome Coffin Lowry France

5. Génétique

Le SCL est une affection liée au chromosome X, touchant préférentiellement les garçons, mais les filles peuvent également être atteintes, globalement moins sévèrement.

L'anomalie génétique responsable est une perte de fonction du gène *RPS6KA3* (anciennement *RSK2*). Le variant pathogène causal du gène *RPS6KA3* survient *de novo* pour environ 2/3 des patients atteints, et est hérité de la mère dans 1/3 des cas (Hanauer, 2002; Jacquot et al., 1998a; Marques Pereira et al., 2010; Nishimoto et al., 2014). Plusieurs familles avec mosaïsme germlinal ont été rapportées (Horn et al., 2001; Jacquot et al., 1998b).

Il n'y a pas de réelle corrélation génotype-phénotype (Touraine et al., 2002) et il existe une variabilité intrafamiliale.

5.1. Annonce du diagnostic et information du patient

L'annonce du diagnostic doit être faite au cours d'une consultation dédiée, dans un environnement adapté en présence des deux parents et/ou des représentants de l'autorité parentale le cas échéant.

L'annonce comprendra l'information concernant :

- Les résultats des analyses génétiques et la confirmation (ou l'annonce) du diagnostic,
- Le syndrome, ses principaux symptômes et complications,
- Les perspectives et grandes lignes de la prise en soins et la nécessité d'un suivi multidisciplinaire coordonné par un CRMR,
- Le mode de transmission et le conseil génétique.
- La possibilité d'un diagnostic prénatal (DPN) ou d'un diagnostic préimplantatoire (DPI).

Une consultation avec un ou une psychologue doit être proposée systématiquement, dans un délai choisi par les parents. L'accompagnement psychologique doit pouvoir se poursuivre dans le cadre du suivi si les parents le souhaitent.

Une consultation médicale rapprochée après la consultation d'annonce doit également être proposée.

5.2. Conseil génétique

5.2.1. Consultation de conseil génétique

Une consultation de conseil génétique dédiée est impérative, dissociée du temps de l'annonce du diagnostic, mais proche de celui-ci. Elle doit être réalisée par un généticien ou un conseiller en génétique connaissant la pathologie. Elle permet :

- De compléter les informations apportées lors de la consultation initiale
- D'expliquer le mode de transmission de la maladie
- De proposer un test génétique à la maman
- D'évaluer le risque de récurrence pour le couple des parents et d'informer sur la possibilité de diagnostic prénatal ou préimplantatoire, et de l'organiser le cas échéant.
- D'identifier les personnes à risque de la famille
- D'informer de l'obligation légale de prévenir les apparentés à risque (loi sur l'information à la parentèle)

5.2.2. Risque de récurrence

Afin de préciser le risque de récurrence pour le couple des parents, il faut déterminer le statut génétique de la mère (conductrice ou non). La transmission par l'X exclut de principe une transmission du père vers un garçon atteint : il n'y a pas d'indication à la réalisation d'un test génétique chez le père.

- La variation pathogène causale est de novo chez environ 2/3 des patients atteints. Dans ces cas, la probabilité de récurrence est limitée au risque de mosaïque germinale, rare mais déjà rapportée (Jacquot et al., 1998b; Horn et al., 2001; Delaunoy et al., 2006). Pour cette raison, les sœurs des cas sporadiques doivent être informés et un test génétique doit leur être proposé à partir de leur majorité.
- Dans 1/3 des cas, la variation pathogène est héritée de la mère. Le risque de transmettre le variant pathogène est donc de 50 % à chaque grossesse (25% de risque d'avoir un garçon atteint et 25% de risque d'avoir une fille, avec une atteinte variable). Un diagnostic prénatal ou préimplantatoire peut être envisagé pour les grossesses suivantes si le couple le souhaite. La grande variabilité d'expression

chez les filles rend cette question complexe en cas de fœtus féminin, et nécessite l'avis pluridisciplinaire d'un CPDPN si les parents en font la demande.

Dans la situation où la mère est conductrice, il existe un risque dans la branche maternelle. Un test génétique chez la grand-mère maternelle doit être proposé. Si celui-ci n'est pas possible ou non souhaité, les femmes de la branche maternelle doivent être informées de leur risque et un test génétique peut leur être proposé après consultation de génétique. Même si le variant pathogène est survenu de novo chez la mère, ses sœurs seront à risque du fait de la possibilité d'une mosaïque chez l'un des deux grands-parents.

5.2.3 Diagnostic prénatal et préimplantatoire

Que le variant soit hérité ou de novo, un diagnostic prénatal invasif peut être proposé si le couple le souhaite en cas de fœtus masculin. Un diagnostic de sexe fœtal sur sang maternel est réalisé au préalable d'un prélèvement invasif (biopsie de trophoblaste à partir de 11SA, ponction de liquide amniotique à partir de 16SA).

Lorsque le fœtus est féminin, la question du DPN est plus complexe car la variabilité d'expression est très large (de non symptomatique à des symptômes relativement sévères). Les demandes doivent être discutées au cas par cas.

Lorsque le variant pathogène est hérité, un DPI peut être proposé

Le DPN et le DPI nécessitent l'avis favorable d'un Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal.

5.2.4 Information à la parentèle

Cette consultation permet également d'informer les parents du patient, ou le tuteur de l'obligation légale d'informer les membres de sa famille du risque de transmission et de la possibilité de préciser ce risque (Décret n° 2013-527 du 20 juin 2013 sur l'information à la parentèle, qui en précise les différentes modalités). Ils doivent également être informés du risque encouru en l'absence d'information. Cette loi stipule également que, si la personne ne souhaite pas transmettre elle-même l'information aux membres de sa famille, potentiellement concernés, elle peut demander au médecin de porter à leur connaissance l'existence d'une information susceptible de les concerner, avec des modalités particulières.

Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Dr Delphine Héron, Médecin coordonnateur du Centre de Référence « Déficiences intellectuelles de causes rares »

Adresse : AP-HP Sorbonne Université, Hôpital Pitié Salpêtrière, Département de génétique, 47-83, boulevard de l'Hôpital 75651 Paris Cedex 13
Contact : Madame Anne Faudet - anne.faudet@aphp.fr – Tel : 01.42.16.13.87

Ce travail a été soutenu par la filière DéfiScience.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

- Dr Delphine Héron, UF de génétique clinique et CRMR « Déficiences intellectuelles de causes rares », APHP Sorbonne Université, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière et Hôpital Trousseau, Paris
- Dr Anna Gerasimenko, UF de génétique clinique, APHP Sorbonne Université, Hôpital Trousseau, Paris
- Mme Marie-Pierre Luton UF de génétique clinique APHP Sorbonne Université, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris

Relecteurs

- M Frédéric Ballart, Association pour le syndrome de Coffin-Lowry, Facebook : Groupe Syndrome Coffin-Lowry France
- Mme Hélène Frankiel, représentante de l'association XTRAORDINAIRE
- Dr Diane Doummar, Neurologie Pédiatrique, Hôpital Armand-Trousseau, Paris
- Pr Béatrice Dubern, Nutrition et Gastroentérologie Pédiatriques, Hôpital Armand-Trousseau, Paris,
- Dr Pauline Lallemand, Service de Médecine Physique et de Réadaptation Pédiatrique, Hôpital Armand-Trousseau, Paris,
- Dr Hina Simonet, Service de Médecine Physique et de Réadaptation Pédiatrique, Hôpital Armand-Trousseau, Paris,
- Dr Pierre Mary, Chirurgie Orthopédique et Traumatologie, Hôpital Armand-Trousseau, Paris,
- Pr Christine Poitou, Endocrinologie, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris,
- Pr Annick Toutain, Génétique, CHRU de Tours

Références bibliographiques (cf. Argumentaire)

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration de ce PNDS et comportant l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet de la filière

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.

Les déclarations d'intérêt ont été analysées et prises en compte, en vue d'éviter les conflits d'intérêts, conformément au guide HAS « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » (HAS, 2010).

Annexe 2. Centres de référence

Centres de Référence des Déficiences Intellectuelles de causes rares (CRMR)

- CRMR Centre coordonnateur, APHP Pitié-Salpêtrière, Paris
Dr Delphine Héron
- CRMR APHP A Trousseau, Paris
Dr Stéphanie Valence
- CRMR APHP Necker, Paris
Dr Marlène Rio
- CRMR APHP Robert Debré, Paris
Dr Anna Maruani
- CRMR APHP Jean Verdier, Paris
Pr Loïc de Pontual
- CRMR CHU de Bordeaux
Dr Marie Husson
- CRMR CHU de Dijon
Dr Julian Delanne
- CRMR CHU Lille
Pr Jamal Ghoumid
- CRMR Hospices Civils de Lyon
Pr Vincent des Portes
- CRMR CHU Nantes
Pr Sandra Mercier
- CRMR CHU de Rennes
Dr Laurent Pasquier
- CRMR CHU de Strasbourg
Dr Salima El Chehadeh

Centres de Compétence des Déficiences Intellectuelles de causes rares (CCMR)

- CCMR APHP Kremlin Bicêtre, Paris
Dr Hélène Maurey
- CCMR Institut Jérôme Lejeune, Paris
Dr Clotilde Mircher
- CCMR CHU de Besançon
Dr Elise Brischoux-Boucher
- CCMR CHU Montpellier
Pr Philippe Meyer
- CCMR CHU Nancy
Dr Laetitia Lambert
- CCMR CHU Nice
Dr Khaoula Zaafrane Khachanoui
- CCMR CHU de Pointe à Pitre
Dr Marilyn Lackmy Port Lis
- CCMR CHU de Reims
Pr Nathalie Bednarek
- CCMR CHU de Rouen
Dr Anne-Marie Guerrot
- CCMR CH de St Malo
Dr Jean-Marie Lepage
- CCMR CHU de Toulouse
Dr Caroline Karsenty

Annexe 3. Bilan socio-administratif à l'attention des parents

Aide financière et orientation – MDPH – CAF

Toute constitution de dossier pour demande d'aide financière à la MDPH doit être anticipée en raison du temps nécessaire pour regrouper l'ensemble des éléments. Les demandes sont à renouveler 6 mois avant l'échéance des droits, ou en cas d'aggravation ou de changement de situation de rééducation. En cas de refus, un recours gracieux ou contentieux, ou bien une conciliation est possible.

Le certificat médical rédigé par le médecin traitant ou le médecin référent accompagne les dossiers de demande. Une assistante sociale est indispensable pour aider dans les demandes ainsi que les équipes « relais handicap ». La Caisse Nationale de Solidarité pour l'Autonomie (CNSA) a édité un livret à l'attention des MDPH sur « les anomalies chromosomiques : document d'appui pour la détermination du taux d'incapacité pour les personnes présentant une anomalie chromosomique ».

Le dossier MDPH comprend une partie sur le projet de vie. Ce site peut aider à sa rédaction : <https://dossier-mdph.fr/projet-de-vie-mdph/>.

Avant 20 ans

Les parents sont chargés de demander l'Allocation d'Education de l'Enfant Handicapé (AEEH), qui comprend une base et des compléments de 1 à 6, la Prestation de Compensation du Handicap (PCH) auprès de la MDPH, ou l'Allocation Journalière de Présence Parentale (AJPP) auprès de la Caisse d'Allocations Familiales (CAF).

- Il existe trois types de cartes mobilité inclusion (CMI) attribuées par la MDPH ; la CMI priorité, la CMI stationnement (à partir de 50% du taux de handicap) et la CMI d'invalidité à partir de 80%.
- Pour information, l'AJPP est cumulable avec l'AEEH de base, mais pas avec le complément d'AEEH
- La famille doit choisir entre le complément à l'AEEH et la PCH ; et quel que soit ce choix, elle peut demander l'aide à l'aménagement du logement, du véhicule, et le surcoût lié au transport.
- On peut ajouter au dossier les demandes d'orientation scolaire et/ou de structure médicosociale. L'aide d'une assistante sociale est fondamentale pour faire reconnaître ses droits.
- A partir de 18 ans, il est nécessaire de questionner avec la famille, la nécessité de mettre en place ou non, une mesure de protection des majeurs vulnérables (curatelle, tutelle ou habilitation familiale). Ces mesures peuvent être exercées par la famille ou par un professionnel tiers (mandataire judiciaire à la protection des majeurs). Ces démarches se font auprès du juge des tutelles au tribunal de grande instance.

A partir de 20 ans

On anticipera, 9 à 12 mois avant, le passage à l'âge adulte qui est fixé à 20 ans pour la MDPH. Les parents ou le tuteur ou le curateur sont chargés de demander l'Allocation Adulte Handicapé (AAH), la PCH et la CMI.

Il existe des services soutenant l'accès à l'autonomie : service d'accompagnement médico-social pour adultes handicapés (SAMSAH) ou service d'accompagnement à la vie sociale (SAVS). La MDPH évaluera l'orientation professionnelle vers le milieu ordinaire ou adapté : établissement et service d'aide par le travail (ESAT). En cas d'incapacité au travail, la personne sera orientée vers un foyer de vie ou un foyer occupationnel, ou un Foyer d'Accueil Médicalisé (FAM), ou en Maison d'Accueil Spécialisée (MAS). Le certificat médical rédigé par le médecin traitant ou le médecin référent accompagne les dossiers de demande. Une assistante sociale est indispensable pour aider dans les demandes ainsi que les équipes « relais handicap ». La Caisse Nationale de Solidarité pour l'Autonomie (CNSA) a édité un livret à l'attention des MDPH sur « les anomalies chromosomiques : document d'appui pour la détermination du taux d'incapacité pour les personnes présentant une anomalie chromosomique ».

Annexe 4. Cartes d'Urgence

Les cartes d'urgence sont distribuées aux patients atteints de maladies rares pour améliorer la coordination de leurs soins notamment en situation d'urgence. Elles sont proposées par les Centres de Référence Maladies Rares (CRMR).

Mises en place dans le cadre du 1er Plan National Maladies Rares (PNMR 2005-2008) par la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) en partenariat avec les filières de santé maladies rares, elles sont personnelles et soumises au secret médical. Leur format est celui d'une « carte de crédit ». Ce modèle est commun à toutes les filières de santé maladies rares et a été validé par le ministère de la Santé. Sa conception est soumise à l'appréciation des spécialistes et représentants d'association de patients. Chaque carte d'urgence est élaborée par un groupe de travail composé de professionnels de centres de référence, de compétence et de représentants d'associations de patients

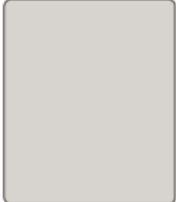
Il s'agit de cartes personnelles de soins et d'information, distribuées par les médecins spécialisés des centres Maladies Rares aux patients, pour améliorer la coordination des soins notamment en situation d'urgence.

Elles sont la propriété du malade.

La carte renseigne :

- Les coordonnées des personnes de l'entourage à prévenir en cas d'urgence
- Les coordonnées du/des médecin(s) référents et du centre qui suit le patient
- Les principales recommandations de prise en soin : en synthétisant les gestes et actes à éviter et à recommander en situation d'urgence
- Les sites et liens d'information utiles.

Leur format type « carte vitale » permet de les conserver dans le portefeuille ou porte-cartes du patient. Certaines cartes sont réalisées en format bilingue (français/anglais), afin de pouvoir les utiliser si besoin lors de déplacements à l'étranger.

<p>Personnes à prévenir en priorité</p> <p>Mme/M. : Tél. :</p> <p>Mme/M. : Tél. :</p> <p>Médecin traitant : Tél. :</p> <p>Spécialiste traitant : Tél. :</p> <p>Centre de Référence : Ville :</p> <p>..... Tél. :</p> <p>Association de patients : <input type="text"/></p>	 <p>maladies rares</p> <p>CARTE D'URGENCE</p> <p>EMERGENCY CARD</p> <p>Handicap intellectuel et Maladies rares du neurodéveloppement</p> <p>Étiologie (si connue) :</p> <p>Nom :</p> <p>Prénom :</p> <p>Date de naissance : / /</p>	  <p>www.orpha.net</p> <p>Mise à jour :</p>
---	---	--

HANDICAP INTELLECTUEL ET MALADIES RARES DU NEURODÉVELOPPEMENT.

- | | | |
|---|--|---|
| <input type="checkbox"/> Otites répétées | <input type="checkbox"/> Reflux Gastro Cœsophagien | <input type="checkbox"/> Constipation importante |
| <input type="checkbox"/> Epilepsie | <input type="checkbox"/> Enurésie (fuites d'urine) | <input type="checkbox"/> Encoprésie (pertes selles) |
| <input type="checkbox"/> Cardiopathie | <input type="checkbox"/> HTA | <input type="checkbox"/> Apnées du sommeil |
| <input type="checkbox"/> Baisse audition | <input type="checkbox"/> Basse vision | <input type="checkbox"/> Station debout difficile |
| <input type="checkbox"/> Risque de comportement inadapté en cas de stress ou de douleur | | |

Traitement en cours (posologie) et autres informations médicales utiles :

.....
.....



ATTENTION : Difficultés à exprimer et à décrire la douleur

JE COMMUNIQUE, J'INTERAGIS

Je peux être plus lent(e) à répondre, ma compréhension est souvent meilleure que mon expression.

- | | | | |
|--|--|---|-----------------------------------|
| Je m'exprime oralement : | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Difficilement | <input type="checkbox"/> Non |
| Je comprends des consignes simples : ... | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Difficilement | <input type="checkbox"/> Non |
| Je lis : | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Difficilement | <input type="checkbox"/> Non |
| J'écris : | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Difficilement | <input type="checkbox"/> Non |
| J'utilise des outils de communication : | <input type="checkbox"/> Pictos/Photos | <input type="checkbox"/> Français signé | <input type="checkbox"/> Pointage |

Merci de donner des explications avec des phrases courtes et des mots simples.
Merci d'écouter la personne qui me connaît bien. Ce qui m'angoisse/ce qui me rassure :

.....
.....

Les cartes sont remplies et remises par le médecin qui assure la prise en soin et le suivi dans le centre de référence ou de compétence maladies rares.

Si vous êtes médecin d'un centre de référence ou de compétence, n'hésitez pas à en faire la demande.

Si vous êtes médecin généraliste, vous pouvez vous rapprocher du centre de référence ou de compétence le plus proche de chez vous sur <https://www.filièresmaladiesrares.fr/#carte-hp>.

Annexe 5. Références

- Arslan, E.A., Ceylaner, S., Turanlı, G., 2014. Stimulus-induced myoclonus treated effectively with clonazepam in genetically confirmed Coffin–Lowry syndrome. *Epilepsy Behav. Case Rep.* 2, 196–198. <https://doi.org/10.1016/j.ebcr.2014.09.007>
- Caraballo, R., Tesi Rocha, A., Medina, C., Fejerman, N., 2000. Drop episodes in Coffin-Lowry syndrome: an unusual type of startle response. *Epileptic Disord. Int. Epilepsy J. Videotape* 2, 173–176.
- Castelluccio, V.J., Vetrini, F., Lynnes, T., Jones, J., Holloway, L., Belonis, A., Breman, A.M., Graham, B.H., Sapp, K., Wilson, T., Schwartz, C.E., Pratt, V.M., Weaver, D.D., 2019. An unusual cause for Coffin–Lowry syndrome: Three brothers with a novel microduplication in *RPS6KA3*. *Am. J. Med. Genet. A.* 179, 2357–2364. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61353>
- Coffin, G., 1966. Mental Retardation With Osteocartilaginous Anomalies. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 112, 205. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1966.02090120073006>
- Coffin, G.S., 2003. Postmortem findings in the Coffin-Lowry Syndrome. *Genet. Med. Off. J. Am. Coll. Med. Genet.* 5, 187–193. <https://doi.org/10.1097/01.GIM.0000067991.73943.4F>
- Coffin, G.S., 1968. A Syndrome of Retarded Development With Characteristic Appearance. *Am. J. Dis. Child.* 115, 698–702. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1968.02100010700009>
- Collacott, R.A., Warrington, J.S., Young, I.D., 1987. Coffin-Lowry syndrome and schizophrenia: a family report. *J. Intellect. Disabil. Res.* 31, 199–207. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.1987.tb01356.x>
- Crow, Y.J., Zuberi, S.M., McWilliam, R., Tolmie, J.L., Hollman, A., Pohl, K., Stephenson, J.B., 1998. “Cataplexy” and muscle ultrasound abnormalities in Coffin-Lowry syndrome. *J. Med. Genet.* 35, 94–98.
- Day, P., Cole, B., Welbury, R., 2000. Coffin-Lowry syndrome and premature tooth loss: a case report. *ASDC J. Dent. Child.* 67, 148–150.
- Delaunoy, J., Dubos, A., Marques Pereira, P., Hanauer, A., 2006. Identification of novel mutations in the *RSK2* gene (*RPS6KA3*) in patients with Coffin-Lowry syndrome. *Clin. Genet.* 70, 161–166. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2006.00660.x>
- Delaunoy, J.-P., Abidi, F., Zeniou, M., Jacquot, S., Merienne, K., Pannetier, S., Schmitt, M., Schwartz, C.E., Hanauer, A., 2001. Mutations in the X-linked *RSK2* gene (*RPS6KA3*) in patients with Coffin-Lowry syndrome. *Hum. Mutat.* 17, 103–116. [https://doi.org/10.1002/1098-1004\(200102\)17:2<103::AID-HUMU2>3.0.CO;2-N](https://doi.org/10.1002/1098-1004(200102)17:2<103::AID-HUMU2>3.0.CO;2-N)
- Di Stazio, M., Bigoni, S., Iuso, N., Vuch, J., Selvatici, R., Ulivi, S., d’Adamo, P.A., 2021. Identification of a New Mutation in *RSK2*, the Gene for Coffin–Lowry Syndrome (CLS), in Two Related Patients with Mild and Atypical Phenotypes. *Brain Sci.* 11, 1105. <https://doi.org/10.3390/brainsci11081105>

- Facher, J.J., Regier, E.J., Jacobs, G.H., Siwik, E., Delaunoy, J.-P., Robin, N.H., 2004. Cardiomyopathy in Coffin–Lowry syndrome. *Am. J. Med. Genet. A.* 128A, 176–178. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30056>
- Field, M., Tarpey, P., Boyle, J., Edkins, S., Goodship, J., Luo, Y., Moon, J., Teague, J., Stratton, M., Futreal, P., Wooster, R., Raymond, F., Turner, G., 2006. Mutations in the RSK2(RPS6KA3) gene cause Coffin-Lowry syndrome and nonsyndromic X-linked mental retardation. *Clin. Genet.* 70, 509–515. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2006.00723.x>
- Fryns JP, Smeets E. “Cataplexy” in Coffin-Lowry syndrome. *J Med Genet.* 1998 Aug;35(8):702. doi: 10.1136/jmg.35.8.702. PMID: 9719387; PMCID: PMC1051409.
- Fryssira, H., Kountoupi, S., Delaunoy, J.P., Thomaidis, L., 2002. A female with Coffin-Lowry syndrome and “cataplexy.” *Genet. Couns. Geneva Switz.* 13, 405–409.
- Fung, J.L.F., Rethanavelu, K., Luk, H.-M., Ho, M.S.P., Lo, I.F.M., Chung, B.H.Y., 2019. Coffin-Lowry syndrome in Chinese. *Am. J. Med. Genet. A.* 179, 2043–2048. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61323>
- Ghose, S., Nisar, F., Aleem, B.A., 2024. Airway management of a patient with coffin-lowry syndrome: a case report. *BMC Anesthesiol.* 24, 291. <https://doi.org/10.1186/s12871-024-02667-7>
- Gilgenkrantz, S., Mujica, P., Gruet, P., Tridon, P., Schweitzer, F., Nivelon-Chevallier, A., Nivelon, J.L., Couillault, G., David, A., Verloes, A., 1988. Coffin-Lowry syndrome: a multicenter study. *Clin. Genet.* 34, 230–245. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.1988.tb02870.x>
- Gschwind, M., Foletti, G., Baumer, A., Bottani, A., Novy, J., 2015. Recurrent Nonconvulsive Status Epilepticus in a Patient with Coffin-Lowry Syndrome. *Mol. Syndromol.* 6, 91–95. <https://doi.org/10.1159/000430429>
- Gürsoy, S., Hazan, F., Çetinoğlu, E., 2022. Novel RPS6KA3 mutations cause Coffin-Lowry syndrome in two patients and concurrent compulsive eyebrow-pulling behavior in one of them. *Psychiatr. Genet.* 32, 194–198. <https://doi.org/10.1097/YPG.0000000000000323>
- Hahn, J.S., Hanauer, A., 2012. Stimulus-induced drop episodes in Coffin–Lowry syndrome. *Eur. J. Med. Genet.* 55, 335–337. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2012.03.004>
- Hanauer, A., 2002. Coffin-Lowry syndrome: clinical and molecular features. *J. Med. Genet.* 39, 705–713. <https://doi.org/10.1136/jmg.39.10.705>
- Hartsfield, J.K., Hall, B.D., Grix, A.W., Kousseff, B.G., Salazar, J.F., Haufe, S.M., 1993. Pleiotropy in Coffin-Lowry syndrome: sensorineural hearing deficit and premature tooth loss as early manifestations. *Am. J. Med. Genet.* 45, 552–557. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320450505>
- Haspelslagh M, Fryns JP, Beusen L, Van Dessel F, Vinken L, Moens E, Van den Berghe H. The Coffin-Lowry syndrome. A study of two new index patients and their families. *Eur J Pediatr.* 1984 Dec;143(2):82-6. doi: 10.1007/BF00445790

- Havaligi, N., Matadeen-Ali, C., Khurana, D.S., Marks, H., Kothare, S.V., 2007. Treatment of drop attacks in Coffin-Lowry syndrome with the use of sodium oxybate. *Pediatr. Neurol.* 37, 373–374. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2007.06.025>
- Herrera-Soto, J.A., Santiago-Cornier, A., Segal, L.S., Ramirez, N., Tamai, J., 2007. The musculoskeletal manifestations of the Coffin-Lowry syndrome. *J. Pediatr. Orthop.* 27, 85–89. <https://doi.org/10.1097/01.bpo.0000187994.94515.9d>
- Hersh, J.H., Weisskopf, B., DeCoster, C., Opitz, J.M., 1984. Forearm fullness in Coffin-Lowry syndrome: A misleading yet possible early diagnostic clue. *Am. J. Med. Genet.* 18, 195–199. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320180203>
- Higashi, K., Matsuki, C., 1994. Coffin-Lowry syndrome with sensorineural deafness and labyrinthine anomaly. *J. Laryngol. Otol.* 108, 147–148. <https://doi.org/10.1017/s002221510012612x>
- Hirakawa, M., Nishihara, T., Nakanishi, K., Kitamura, S., Fujii, S., Ikemune, K., Dote, K., Takasaki, Y., Yorozuya, T., 2017. Perioperative management of a patient with Coffin-Lowry syndrome complicated by severe obesity. *Medicine (Baltimore)* 96, e9026. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000009026>
- Horn, D., Delaunoy, J.P., Kunze, J., 2001. Prenatal diagnosis in Coffin-Lowry syndrome demonstrates germinal mosaicism confirmed by mutation analysis. *Prenat. Diagn.* 21, 881–884.
- Hunter, A.G.W., 2002. Coffin-Lowry syndrome: A 20-year follow-up and review of long-term outcomes. *Am. J. Med. Genet.* 111, 345–355. <https://doi.org/10.1002/ajmg.10574>
- Hunter, A.G.W., Partington, M.W., Evans, J.A., 2008. The Coffin-Lowry syndrome. Experience from four centres. *Clin. Genet.* 21, 321–335. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.1982.tb01379.x>
- Imataka, G., Nakajima, I., Goto, K., Konno, W., Hirabayashi, H., Arisaka, O., 2016. Drop episodes improved after tracheotomy: a case of Coffin-Lowry syndrome associated with obstructive sleep apnea syndrome. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 20, 498–501.
- Ishida, Y., Oki, T., Ono, Y., Nogami, H., 1992. Coffin-Lowry syndrome associated with calcium pyrophosphate crystal deposition in the ligamenta flava. *Clin. Orthop.* 144–151.
- Jacquot, S., Merienne, K., De Cesare, D., Pannetier, S., Mandel, J.-L., Sassone-Corsi, P., Hanauer, A., 1998a. Mutation Analysis of the RSK2 Gene in Coffin-Lowry Patients: Extensive Allelic Heterogeneity and a High Rate of De Novo Mutations. *Am. J. Hum. Genet.* 63, 1631–1640. <https://doi.org/10.1086/302153>
- Jacquot, S., Merienne, K., Pannetier, S., Blumenfeld, S., Schinzel, A., Hanauer, A., 1998b. Germline mosaicism in Coffin-Lowry syndrome. *Eur. J. Hum. Genet.* 6, 578–582. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5200230>
- Jacquot S, Zeniou M, Touraine R, Hanauer A. X-linked Coffin-Lowry syndrome (CLS, MIM 303600, RPS6KA3 gene, protein product known under various names: pp90(rsk2), RSK2, ISPK, MAPKAP1). *Eur J Hum Genet.* 2002 Jan;10(1):2-5. doi: 10.1038/sj.ejhg.5200738. PMID: 11896450.

- Jammes, J., Mirhosseini, S.A., Holmes, L.B., 1973. Syndrome of facial abnormalities, kyphoscoliosis and severe mental retardation. *Clin. Genet.* 4, 203–209. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.1973.tb01143.x>
- Jin, H., Li, H., Qiang, S., 2022. Coffin-Lowry Syndrome Induced by RPS6KA3 Gene Variation in China: A Case Report in Twins. *Med. Kaunas Lith.* 58, 958. <https://doi.org/10.3390/medicina58070958>
- Jurkiewicz, D., 2010. Four novel RSK2 mutations in females with Coffin-Lowry syndrome. *Eur. J. Med. Genet.* 6.
- Kesler, S.R., Simensen, R.J., Voeller, K., Abidi, F., Stevenson, R.E., Schwartz, C.E., Reiss, A.L., 2007. Altered neurodevelopment associated with mutations of RSK2: a morphometric MRI study of Coffin-Lowry syndrome. *Neurogenetics* 8, 143–147. <https://doi.org/10.1007/s10048-007-0080-6>
- Kondoh, T., Matsumoto, T., Ochi, M., Sukegawa, K., Tsuji, Y., 1998. New radiological finding by magnetic resonance imaging examination of the brain in Coffin-Lowry syndrome. *J. Hum. Genet.* 43, 59–61. <https://doi.org/10.1007/s100380050038>
- Krajewska-Walasek, M., Kubicka, K., Ryzko, J., 1988. Cardiac involvement in Coffin-Lowry syndrome. *Eur. J. Pediatr.* 147, 448. <https://doi.org/10.1007/BF00496440>
- Lange, I.R., Stone, P., Aftimos, S., 2010. The Coffin-Lowry syndrome: a case report and review of the literature. *J. Obstet. Gynaecol. Can. JOGC J. Obstet. Gynecol. Can. JOGC* 32, 691–694. [https://doi.org/10.1016/s1701-2163\(16\)34576-5](https://doi.org/10.1016/s1701-2163(16)34576-5)
- Lowry, B., 1971. A New Dominant Gene Mental Retardation Syndrome. *Am. J. Dis. Child.* 121, 496. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1971.02100170078009>
- Lv, Y., Zhu, L., Zheng, J., Wu, D., Shao, J., 2018. Growth Concerns in Coffin-Lowry Syndrome: A Case Report and Literature Review. *Front. Pediatr.* 6, 430. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00430>
- Machin, G.A., Walther, G.L., Fraser, V.M., 1987. Autopsy findings in two adult siblings with Coffin-Lowry syndrome. *Am. J. Med. Genet. Suppl.* 3, 303–309. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320280536>
- Manouvrier-Hanu, S., Amiel, J., Jacquot, S., Merienne, K., Moerman, A., Coëslier, A., Labarriere, F., Vallée, L., Croquette, M.F., Hanauer, A., 1999. Unreported RSK2 missense mutation in two male sibs with an unusually mild form of Coffin-Lowry syndrome 4.
- Marques Pereira, P., Schneider, A., Pannetier, S., Heron, D., Hanauer, A., 2010. Coffin-Lowry syndrome. *Eur. J. Hum. Genet.* 18, 627–633. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2009.189>
- Martinez, H.R., Niu, M.C., Sutton, V.R., Pignatelli, R., Vatta, M., Jefferies, J.L., 2011. Coffin-Lowry syndrome and left ventricular noncompaction cardiomyopathy with a restrictive pattern. *Am. J. Med. Genet. A.* 155A(12):3030–4, 5. <https://doi.org/doi:10.1002/ajmg.a.33856>
- Massin, M.M., Radermecker, M.A., Verloes, A., Jacquot, S., Grenade, T., 1999. Cardiac involvement in Coffin-Lowry syndrome. *Acta Paediatr. Oslo Nor.* 1992 88, 468–470. <https://doi.org/10.1080/08035259950169909>

- Matsumoto, A., Kuwajima, M., Miyake, K., Kojima, K., Nakashima, N., Jimbo, E.F., Kubota, T., Momoi, M.Y., Yamagata, T., 2013. An Xp22.12 microduplication including RPS6KA3 identified in a family with variably affected intellectual and behavioral disabilities. *J. Hum. Genet.* 58, 755–757. <https://doi.org/10.1038/jhg.2013.88>
- Maystadt, I., Destree, A., Benoit, V., Aeby, A., Lederer, D., Moortgat, S., Jurkiewicz, D., Krajewska-Walasek, M., Hanauer, A., Thomas, G., 2014. *RSK2* mutation co-segregates with X-linked intellectual disability and attenuated Coffin-Lowry phenotype in a three-generation family: Letter to the Editor. *Clin. Genet.* 85, 96–99. <https://doi.org/10.1111/cge.12122>
- McGaughran, J., Delaunoy, J., 2002. Coffin-Lowry syndrome in a patient from the Cook Islands confirmed by the presence of a unique mutation. *Am. J. Med. Genet.* 113, 309–311. <https://doi.org/10.1002/ajmg.10786>
- Merienne, K., Jacquot, S., Pannetier, S., Zeniou, M., Bankier, A., Gecz, J., Mandel, J.-L., Mulley, J., Sassone-Corsi, P., Hanauer, A., 1999. A missense mutation in RPS6KA3 (*RSK2*) responsible for non-specific mental retardation. *Nat. Genet.* 22, 13–14. <https://doi.org/10.1038/8719>
- Miyata, Y., Saida, K., Kumada, S., Miyake, N., Mashimo, H., Nishida, Y., Shirai, I., Kurihara, E., Nakata, Y., Matsumoto, N., 2018. Periventricular small cystic lesions in a patient with Coffin-Lowry syndrome who exhibited a novel mutation in the RPS6KA3 gene. *Brain Dev.* 40, 566–569. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2018.03.012>
- Morino, T., Ogata, T., Horiuchi, H., Yamaoka, S., Fukuda, M., Miura, H., 2016. Eight years of follow-up after laminectomy of calcium pyrophosphate crystal deposition in the cervical yellow ligament of patient with Coffin-Lowry syndrome: A case report. *Medicine (Baltimore)* 95, e4468. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004468>
- Nakamura, M., Yamagata, T., Momoi, M.Y., Yamazaki, T., 1998. Drop episodes in Coffin-Lowry syndrome: exaggerated startle responses treated with clonazepam. *Pediatr. Neurol.* 19, 148–150. [https://doi.org/10.1016/S0887-8994\(98\)00029-0](https://doi.org/10.1016/S0887-8994(98)00029-0)
- Nakamura, M., Yamagata, T., Mori, M., Momoi, M.Y., 2005. *RSK2* gene mutations in Coffin–Lowry syndrome with drop episodesq 4.
- Nelson, G.B., Hahn, J.S., 2003. Stimulus-induced drop episodes in Coffin-Lowry syndrome. *Pediatrics* 111, e197-202. <https://doi.org/10.1542/peds.111.3.e197>
- Nishimoto, H.K., Ha, K., Jones, J.R., Dwivedi, A., Cho, H.-M., Layman, L.C., Kim, H.-G., 2014. The historical Coffin-Lowry syndrome family revisited: identification of two novel mutations of RPS6KA3 in three male patients. *Am. J. Med. Genet. A.* 164A, 2172–2179. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36488>
- Norderyd, J., Aronsson, J., 2011. Hypoplastic root cementum and premature loss of primary teeth in CoffinLowry syndrome: a case report 3.
- O’Riordan, S., Patton, M., Schon, F., 2006. Treatment of drop episodes in Coffin–Lowry syndrome. *J. Neurol.* 253, 109–110. <https://doi.org/10.1007/s00415-005-0895-8>
- Ozden, A., Dirik, E., Emel, A., Sevinc, N., 1994. Callosal dysgenesis in a patient with Coffin-Lowry syndrome. *Indian J. Pediatr.* 61, 101–103. <https://doi.org/10.1007/BF02753570>

- Padley, S., 1990. The radiology of Coffin–Lowry syndrome. *Br. J. Radiol.* 63, 4.
- Partington, M.W., Mulley, J.C., Sutherland, G.R., Thode, A., Turner, G., 1988. A family with the Coffin Lowry syndrome revisited: localization of CLS to Xp21-pter. *Am. J. Med. Genet.* 30, 509–521. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320300153>
- Patlas, M., Joseph, A., Cohen, J.E., Gomori, J.M., 2003. MRI and MRS of Coffin–Lowry syndrome: A case report. *Neurol. Res.* 25, 285–286. <https://doi.org/10.1179/016164103101201355>
- Plomp, A.S., De Die-Smulders, C.E., Meinecke, P., Ypma-Verhulst, J.M., Lissone, D.A., Fryns, J.P., 1995. Coffin-Lowry syndrome: clinical aspects at different ages and symptoms in female carriers. *Genet. Couns. Geneva Switz.* 6, 259–268.
- Procopis, P.G., Turner, B., 1972. Mental retardation, abnormal fingers, and skeletal anomalies: Coffin’s syndrome. *Am. J. Dis. Child.* 1960 124, 258–261. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1972.02110140108016>
- Rojnueangnit, K., Jones, J.R., Basehore, M.J., Robin, N.H., 2014. Classic phenotype of Coffin-Lowry syndrome in a female with stimulus-induced drop episodes and a genotype with preserved N-terminal kinase domain. *Am. J. Med. Genet. A.* 164A, 516–521. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36299>
- Rosanowski, F., Hoppe, U., Pröschel, U., Eysholdt, U., 1998. Late-onset sensorineural hearing loss in Coffin-Lowry syndrome. *ORL J. Oto-Rhino-Laryngol. Its Relat. Spec.* 60, 224–226. <https://doi.org/10.1159/000027598>
- Schneider, A., Maas, S.M., Hennekam, R.C.M., Hanauer, A., 2013. Identification of the first deep intronic mutation in the RPS6KA3 gene in a patient with a severe form of Coffin-Lowry syndrome. *Eur. J. Med. Genet.* 56, 150–152. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2012.11.007>
- Senel, S., Ceylaner, S., Ceylaner, G., Sahin, A.H., Andrieux, J., Delaunoy, J.P., n.d. A novel mutation in the RPS6KA3 gene in a patient with Coffin-Lowry Syndrome. *Genet. Couns.* 5.
- Simensen, R., Abidi, F., Collins, J., Schwartz, C., Stevenson, R., 2002. Cognitive function in Coffin-Lowry syndrome: Cognition in Coffin-Lowry syndrome. *Clin. Genet.* 61, 299–304. <https://doi.org/10.1034/j.1399-0004.2002.610410.x>
- Sivagamasundari, U., Fernando, H., Jardine, P., Rao, J.M., Lunt, P., Jayewardene, S.L., 1994. The association between Coffin-Lowry syndrome and psychosis: a family study. *J. Intellect. Disabil. Res. JIDR* 38 (Pt 5), 469–473. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.1994.tb00436.x>
- Soekarman, D., Fryns, J.P., 1994. Corpus callosum agenesis in Coffin-Lowry syndrome. *Genet. Couns. Geneva Switz.* 5, 77–80.
- Song, A., Im, M., Kim, M.-S., Noh, E.S., Kim, C., Jang, J., Lee, S.-M., Ki, C.-S., Cho, S.Y., Jin, D.-K., 2022. First Korean female child with Coffin-Lowry syndrome: a novel variant in RPS6KA3 diagnosed by exome sequencing and a literature review. *Ann. Pediatr. Endocrinol. Metab.* <https://doi.org/10.6065/apem.2142134.067>

Söyler, A.K., Serel Arslan, S., Demir, N., Karaduman, A.A., Düger, T., 2024. Chewing and swallowing training in Coffin-Lowry syndrome: A case report. *J. Oral Rehabil.* 51, 2500–2502. <https://doi.org/10.1111/joor.13820>

Stephenson, J.B.P., Hoffman, M.C., Russell, A.J.C., Falconer, J., Beach, R.C., Tolmie, J.L., McWilliam, R.C., Zuberi, S.M., 2005. The movement disorders of Coffin–Lowry syndrome. *Brain Dev.* 27, 108–113. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2003.11.010>

Stöllberger, C., Finsterer, J., 2015. Consider the neuro-cardiac continuum of Coffin-Lowry syndrome! *Am. J. Med. Genet. A.* 167, 1954–1955. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37099>

Tan, S.L., Ahmad Narihan, M.G.B., Koa, A.J., 2023. An unexpected presentation of very severe hypertriglyceridemia in a boy with Coffin-Lowry syndrome: a case report. *BMC Pediatr.* 23, 541. <https://doi.org/10.1186/s12887-023-04376-5>

Temtamy, S., Miller, J., Maumenee, I., 1975a. The Coffin-Lowry syndrome: An inherited faciodigital mental retardation syndrome. *J. Pediatr.* 86, 724–31. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(75\)80357-X](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(75)80357-X)

Temtamy, S., Miller, J.D., Dorst, J.P., Hussels-Maumenee, I., Salinas, C., Lacassie, Y., Kenyon, K.R., 1975b. The Coffin-Lowry syndrome: a simply inherited trait comprising mental retardation, faciodigital anomalies and skeletal involvement. *Birth Defects Orig. Artic. Ser.* 11, 133–152.

Tise, C.G., Matalon, D.R., Manning, M.A., Byers, H.M., Grover, M., 2022. Short Bones, Renal Stones, and Diagnostic Moans: Hypercalcemia in a Girl Found to Have Coffin-Lowry Syndrome. *J. Investig. Med. High Impact Case Rep.* 10. <https://doi.org/10.1177/23247096221101844>

Tos, T., Alp, M.Y., Aksoy, A., Ceylaner, S., Hanauer, A., 2015. A familial case of Coffin-Lowry syndrome caused by RPS6KA3 C.898C>T mutation associated with multiple abnormal brain imaging findings. *Genet. Couns. Geneva Switz.* 26, 47–52.

Touma Boulos, M., Moukarzel, A., Yammine, T., Salem, N., Souaid, M., Farra, C., 2021. Novel missense mutation c.1784A>G, p.Tyr595Cys in RPS6KA3 gene responsible for Coffin-Lowry syndrome in a family with variable features and diabetes 2. *Clin. Dysmorphol.* 30, 32–35. <https://doi.org/10.1097/MCD.0000000000000343>

Touraine, R.-L., Zeniou, M., Hanauer, A., 2002. A syndromic form of X-linked mental retardation: the Coffin-Lowry syndrome. *Eur. J. Pediatr.* 161, 179–187. <https://doi.org/10.1007/s00431-001-0904-6>

Trivier, E., De Cesare, D., Jacquot, S., Pannetier, S., Zackai, E., Young, I., Mandel, J.-L., Sassone-Corsi, P., Hanauer, A., 1997. Mutations in the kinase Rsk-2 associated with Coffin-Lowry syndrome. *Nature* 384, 567–70. <https://doi.org/10.1038/384567a0>

Venter, F., Evans, A., Fontes, C., Stewart, C., 2019. Severe Restrictive Lung Disease in One of the Oldest Documented Males With Coffin-Lowry Syndrome. *J. Investig. Med. High Impact Case Rep.* 7, 2324709618820660. <https://doi.org/10.1177/2324709618820660>

Vles, J.S.H., Haspeslagh, M., Raes, M.M.R., Fryns, J.P., Casaer, P., Eggermont, E., 1984. Early clinical signs in Coffin-Lowry syndrome. *Clin. Genet.* 26, 448–452. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.1984.tb01087.x>

Wakami, T., Yoshizawa, K., Maeda, T., Mori, O., Tamura, N., 2022. Mitral valve repair and tricuspid annuloplasty for Coffin-Lowry syndrome. *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.* 30, 1017–1019. <https://doi.org/10.1177/02184923221123879>

Wang, Y., Martinez, J.E., Wilson, G.L., He, X.-Y., Tuck-Muller, C.M., Maertens, P., Wertelecki, W., Chen, T.-J., 2006. A novel RSK2 (RPS6KA3) gene mutation associated with abnormal brain MRI findings in a family with Coffin-Lowry syndrome. *Am. J. Med. Genet. A.* 140, 1274–1279. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31266>

Welborn, M., Farrell, S., Knott, P., Mayekar, E., Mardjetko, S., 2018. The natural history of spinal deformity in patients with Coffin-Lowry syndrome. *J. Child. Orthop.* 12, 70–75. <https://doi.org/10.1302/1863-2548.12.170101>

Wilson, W.G., Kelly, T.E., Opitz, J.M., 1981. Early recognition of the Coffin-Lowry syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 8, 215–220. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320080212>

Yamamoto, K., Saitsu, H., Fujisawa, Y., Kato, F., Matsubara, K., Fukami, M., Kagami, M., Ogata, T., 2020. Coffin-Lowry syndrome in a girl with 46,XX,t(X;11)(p22;p15)dn: Identification of RPS6KA3 disruption by whole genome sequencing. *Clin. Case Rep.* 8, 1076–1080. <https://doi.org/10.1002/ccr3.2826>

Yoshida, T., Ohashi, T., Furui, M., Kageyama, S., Kodani, N., Kobayashi, Y., Hirai, Y., Sakakura, R., 2015. Mitral and tricuspid valve surgery for Coffin-Lowry syndrome. *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 63, 290–292. <https://doi.org/10.1007/s11748-013-0291-8>

Young, I.D., 1988. The Coffin-Lowry syndrome. *J. Med. Genet.* 25, 344–348. <https://doi.org/10.1136/jmg.25.5.344>

Zeniou, M., Pannetier, S., Fryns, J.-P., Hanauer, A., 2002. Unusual splice-site mutations in the RSK2 gene and suggestion of genetic heterogeneity in Coffin-Lowry syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* 70, 1421–1433. <https://doi.org/10.1086/340607>