



Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Syndrome de Allan Herndon-Dudley (SAHD) (MCT8 thyroid hormone transporter)

**Centre de Référence
des Déficiences Intellectuelles de causes rares**
Filière DéfiScience
Maladies rares du développement cérébral et déficience intellectuelle

Centre de Référence des leucodystrophies et leuco encéphalopathies rares
Filière BRAIN-TEAM
Maladies rares à expression motrice ou cognitive du système nerveux central

Avril 2020

Partie 1 Texte

Sommaire

Liste des abréviations	4
Synthèse à destination du médecin traitant	5
1 Introduction.....	7
1.1 Définition de la maladie	7
1.2 Données épidémiologiques	7
2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins	8
2.1 Questions auxquelles le travail répond	8
2.2 Populations étudiées	8
3 Diagnostic	9
3.1 Objectifs	9
3.2 Professionnels impliqués	9
3.3 Circonstances du diagnostic	10
3.4 Confirmation du diagnostic / Diagnostics différentiels	11
3.5 Estimation de la gravité et du pronostic	12
3.6 Annonce du diagnostic et information du patient et de la famille	12
3.7 Conseil génétique	13
4 Prise en charge thérapeutique.....	13
4.1 Objectifs	13
4.2 Professionnels impliqués	13
4.3 Traitements pharmacologiques et autres thérapeutiques	15
4.3.1 Traitements par hormones thyroïdiennes ou agonistes	15
4.3.2 Rééducation neuromotrice et langagière – prise en charge du polyhandicap, du handicap cognitif et/ou moteur	15
4.3.3 Traitement de la dystonie et des mouvements anormaux	17
4.3.4 Traitement de la spasticité	18
4.3.5 Prévention et traitement de la dénutrition / déshydratation	18
4.3.6 Prévention et traitement des troubles de l'oralité, de l'incontinence salivaire et du reflux gastro-oesophagien	19
4.3.7 Prévention et traitement de la constipation	20
4.3.8 Prévention et traitement de l'ostéopénie et des fractures	20
4.3.9 Prévention et traitement des déformations orthopédiques	20
4.3.10 Traitement de l'épilepsie	21
4.3.11 Traitement des troubles du sommeil	21
4.3.12 Prévention et traitement des douleurs aiguës et chroniques	21
4.3.13 Prévention et traitement des pneumopathies d'inhalation	21
4.3.14 Prévention et traitement des infections urinaires	22
4.3.15 Prévention et traitement des escarres et infections cutanées	22
4.3.16 Prévention et traitement des troubles dysautonomiques	22
4.3.17 Prévention et traitement des troubles visuels	23
4.4 Education thérapeutique et adaptation du mode de vie	23
4.4.1 Éducation thérapeutique et aménagement du mode de vie au cas par cas	23
4.4.2 Associations de patients	24
5 Suivi	24
5.1 Professionnels impliqués	24
5.2 Rythme et contenu des consultations	26
5.3 Examens complémentaires	26

6	Diagnostic anténatal	26
Annexe 1.	Liste des participants.....	28
Annexe 2.	Coordonnées du (des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) l'association(s) de patients 29	
Annexe 3.	Arbre décisionnel en vue du diagnostic biologique/génétique	31
	Références bibliographiques	32

Liste des abréviations

AEEH	Allocation d'Education de l'Enfant Handicapé
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
CAMSP	Centre d'Action Médico-Sociale Précoce
DI	Déficiência Intellectuelle
EEG	Electroencéphalogramme
FAM	Foyer d'Accueil Médicalisé
HAS	Haute Autorité de Santé
IEM	Instituts d'Education Motrice
IMC	Indice de Masse Corporelle
IME	Institut Médico- Educatif
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
MCT8	Monocarboxylate Transporter 8 (protéine)
MDPH	Maison Départementale des Personnes Handicapées
MLPA	Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification
MPR	Médecine Physique et de Réadaptation
NGS	Next Generation Sequencing
ORL	Oto-Rhino-Laryngologue
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
SAHD	Syndrome d'Allan-Herdon-Dudley
SEGPA	Section d'Enseignement Général et Professionnel Adapté
SESSAD	Service d'Education Spécialisée et de Soins A Domicile
SLC16A2	Solute Carrier Family 16, Member 2 (gène)
SNC	Système Nerveux Central
ULIS	Unités Localisées pour l'Inclusion Scolaire

Synthèse à destination du médecin traitant

- **Caractéristiques de la maladie**

Le syndrome d'Allan-Herndon-Dudley (SAHD) est un syndrome lié à l'X affectant les garçons, caractérisé par une hypotonie infantile précoce, une déficience intellectuelle, une diminution de la masse musculaire et de la force musculaire, un faible poids, des mouvements anormaux de type dystoniques et / ou choréo-athétosiques, une quadriplégie spastique progressive avec rétractions articulaires, parfois une épilepsie et une microcéphalie acquise.

Les formes sévères sont les plus fréquentes induisant une situation de polyhandicap avec une hypotonie axiale sévère, une absence de marche, une dystonie invalidante et une absence de langage. Les formes modérées, moins fréquentes, induisent une déficience intellectuelle modérée à légère avec une hypotonie de la tête, une marche normale ou spastique et un langage dysarthrique.

Les principales complications sont neuro-orthopédiques (cyphoscoliose, déformations orthopédiques, luxation de hanche), pulmonaires (pneumopathies d'inhalation, troubles de déglutition) ou nutritionnelles (retard staturo-pondéral, dénutrition, ostéopénie).

Le traitement du SAHD est symptomatique.

- **Suspicion, diagnostic, conduite à tenir**

Le SAHD peut être évoqué chez un garçon présentant une hypotonie précoce avec mouvements anormaux, une déficience intellectuelle, un retard staturo-pondéral progressif, une microcéphalie acquise. Ce contexte impose une consultation spécialisée en neurologie pédiatrique. Les explorations proposées comprendront une imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale qui montre fréquemment une hypomyélinisation et une atrophie cérébrale, un dosage des hormones thyroïdiennes (T3L, T4L et TSH) qui révèle un ratio T3L/T4L élevé alors que la TSH est, souvent normale ou subnormale. L'exploration génétique auprès du neuropédiatre ou du généticien permettra de confirmer le diagnostic.

- **Suivis et rôle du médecin traitant**

Le rôle du médecin traitant est d'assurer un suivi systématique de l'enfant et de l'adulte, d'être attentif plus spécifiquement aux complications du SAHD en lien avec le centre de référence ou de compétence pour une prise en charge adaptée, de proposer les dispositifs médicaux et médico-sociaux adaptés et de prendre en charge les patients dans le cadre de leurs besoins spécifiques liés à la déficience intellectuelle ou au polyhandicap en coordination avec le centre de référence ou de compétence.

- **Information utile « contacts utiles »**

Centre de Référence des Déficiences Intellectuelles de causes rares ; Service de Neuropédiatrie

Pr Vincent Des Portes, Neuropédiatre, Médecin coordonnateur du centre de référence et animateur de DéfiScience - Filière de santé maladies rares du développement cérébral et déficience intellectuelle

Adresse du siège : HCL - Hôpital Femme Mère Enfant - Neurologie pédiatrique

59 Bld Pinel – 69677 BRON cedex

Contact Tél : 33 (0)4 27 85 53 80

Centre de Compétence des leucodystrophies et leuco encéphalopathies rares ; Services de pédiatrie et de génétique médicale

Dr Catherine Sarret, Neuropédiatre et médecin coordonnateur du centre de compétence - membre de BRAIN-TEAM, Filière de santé maladies rares à expression motrice ou cognitive du système nerveux central

Adresse : Hôpital Estaing, CHU Clermont-Ferrand, 1 place Lucie et Raymond Aubrac, 63003 Clermont-Ferrand cedex 1

Contact Tél : 33 (0)4 73 75 06 53

Centre de Référence des leucodystrophies et leuco encéphalopathies rares ; Service de neurologie pédiatrique et des maladies métaboliques

Pr Odile Boespflug-Tanguy, Neuropédiatre et médecin coordonnateur du centre de référence - membre de BRAIN-TEAM, Filière de santé maladies rares à expression motrice ou cognitive du système nerveux central

Adresse : - Hôpital Robert-Debré AP-HP - 48, boulevard Sérurier - 75019 Paris

Contact Tél : 33 (0)1 40 03 40 20

Centre de Référence des Déficiences Intellectuelles de causes rares, coordonnateur ; Service de Génétique Clinique

Dr Delphine Héron, Pédiatre, Généticienne et médecin coordonnateur du Centre de référence de Déficiences intellectuelles de causes rares

Adresse : Hôpital Pitié Salpêtrière AP- HP - Département de génétique et cytogénétique - 47-83, boulevard de l'Hôpital 75651 Paris cedex 13

Contact Tél : 33 (0)142161387

DéfiScience - Filière de santé maladies rares du développement cérébral et déficience intellectuelle - <http://www.defiscience.fr>

BRAIN-TEAM - Filière de santé maladies rares à expression motrice ou cognitive du système nerveux central - <http://brain-team.fr/>

Informations générales - source Internet

<http://www.orpha.net>

Associations de patients

- Xtraordinaire - Association Nationale des Retards Mentaux liés au chromosome X

Groupe MCT8

Contact : contact@Xtraordinaire.org

Site Internet : <http://www.xtraordinaire.org/>

- L'association ELA qui s'intéresse aux patients porteurs de leucodystrophies : <https://ela-asso.com/>
- L'association internationale MCT8-AHDS foundation, membre d'Eurordis maladies rares en Europe : www.mct8.info

Partie 1 Texte du PNDIS Syndrome d'Allan-Herndon-Dudley

1 Introduction

Le syndrome d'Allan-Herndon-Dudley (SAHD) est un syndrome de déficience intellectuelle liée à l'X affectant les garçons, caractérisée par une hypotonie infantile précoce, des mouvements anormaux de type dystoniques et / ou choréo-athétosiques, une diminution de la masse et de la force musculaire, une déficience intellectuelle, une quadriplégie spastique progressive avec rétractions articulaires, un faible poids, parfois une épilepsie. Le profil biologique des hormones thyroïdiennes est spécifique du syndrome.

Les synonymes du SAHD sont :

- . Déficit en MCT8
- . Déficit en transporteur 8 de monocarboxylate
- . Syndrome de déficience intellectuelle liée à l'X – hypotonie
- . Déficit en transporteur spécifique des hormones thyroïdiennes MCT8

1.1 Définition de la maladie

Ce syndrome a une origine génétique, liée à des mutations dans le gène *Solute Carrier Family 16, Member 2 SLC16A2*, situé sur le chromosome X et responsable de la synthèse de la protéine MCT8 (Monocarboxylate Transporter 8), transporteur membranaire hautement spécifique des hormones thyroïdiennes, en particulier au niveau du système nerveux central (SNC) conduisant à une hypothyroïdie au niveau cérébral et inversement une dysthyroïdie périphérique. *SLC16A2* est le seul gène dont les mutations ou délétions peuvent conduire au SAHD.

1.2 Données épidémiologiques

Le SAHD est un syndrome génétique rare dont la prévalence reste inconnue. En 2019, environ 200 patients avec une confirmation génétique ont été décrits dans les revues médicales depuis la découverte du gène en 2004. Certains patients suspects de SAHD avaient été décrits préalablement à la découverte du gène avec un tableau clinique fortement évocateur de ce diagnostic depuis la première description du syndrome en 1944 mais dont la confirmation moléculaire n'a pas été établie. Les femmes conductrices de la mutation génétique sont asymptomatiques.

2 Objectifs du PNDS

L'objectif de ce PNDS est d'expliciter aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint du SAHD ou déficit en transporteur MCT8. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi des patients sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue par l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge 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 à partir des 16 ans du patient) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS a pour but d'homogénéiser la prise en charge et le suivi de la maladie afin d'améliorer la qualité de vie des patients et de leur entourage.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint du SAHD. 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 (HAS) en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS <http://www.has-sante.fr>) et sur le site des deux filières nationales DefiScience. <http://www.defiscience.fr/> et BRAIN-TEAM <http://brain-team.fr/> .

2.1 Questions auxquelles le travail répond

- . Quels sont les signes devant amener à évoquer le diagnostic de SAHD ?
- . Comment confirmer le diagnostic ?
- . Comment préciser la sévérité ?
- . Quelles sont les comorbidités et complications possibles ?
- . Quelles sont les modalités d'informations sur la maladie en particulier pour le conseil génétique et le diagnostic anténatal ?
- . Quels parcours de soins proposer pour la surveillance, la prévention et le traitement des comorbidités / complications ?

2.2 Populations étudiées

Fœtus, nouveau-né, enfant, adolescent, adulte.

3 Diagnostic

3.1 Objectifs

- Détecter les signes évocateurs du SAHD
- Expliquer l'importance de connaître l'anomalie génétique précise.
- Confirmer le diagnostic
- Rechercher les comorbidités
- Informer la famille sur la nécessité d'une prise en charge multidisciplinaire et d'un suivi régulier, et organiser le suivi.
- Informer sur les troubles, les risques majeurs, les complications en l'absence d'une prise en charge adaptée
- Évaluer l'environnement familial
- Mettre en place un accompagnement parental
- Demander l'exonération du ticket modérateur
- Informer sur les prestations et les aides apportées par la maison départementale des personnes handicapées (MDPH).

3.2 Professionnels impliqués

Le diagnostic de la maladie relève du médecin spécialiste (neuropédiatre, endocrinopédiatre ou généticien).

Le diagnostic, l'évaluation initiale et la prise en charge globale du patient reposent sur une coopération pluridisciplinaire et font intervenir :

3.2.1 Pour les enfants

- des médecins de plusieurs disciplines pédiatriques : pédiatre généraliste, neuropédiatre, endocrinopédiatre, gastro-entérologue, médecin de médecine physique et de réadaptation (MPR), chirurgien orthopédiste pédiatrique, pédopsychiatre, pneumologue.
- un généticien clinicien ;
- des médecins impliqués plus ponctuellement : pneumo-pédiatre ou pédiatre ayant une expertise dans le sommeil de l'enfant, oto-rhino-laryngologiste, phoniatre, ophtalmologiste, réanimateur pédiatre, algologue ;
- d'autres professionnels et paramédicaux : kinésithérapeute, psychologue, neuropsychologue, psychomotricien, ergothérapeute, orthophoniste, diététicien, stomathérapeute, dentiste, orthoptiste, assistant social, éducateur spécialisé.

3.2.2 Pour les adultes

- médecins impliqués dans la majorité des cas : neurologue, généticien, médecin généraliste, médecin de médecine physique et réadaptation (MPR), endocrinologue, nutritionniste, psychiatre, orthopédiste, médecin ayant une orientation en troubles du sommeil ;
- médecins impliqués plus ponctuellement selon les besoins : pneumologue, oto-rhino-laryngologiste, réanimateur, algologue, ophtalmologiste, généticien ;

- autres professionnels et paramédicaux : kinésithérapeute, psychologue, psychomotricien, ergothérapeute, orthophoniste, diététicien, stomathérapeute, dentiste, orthoptiste, assistant social, éducateur spécialisé.

Ces professionnels travaillent conjointement avec le médecin généraliste, le pédiatre et/ou le généticien, le médecin de l'établissement médico-social pour une prise en charge globale du patient.

3.3 Circonstances du diagnostic

Les symptômes décrits de façon constante chez les patients porteurs de SAHD sont l'hypotonie et la déficience intellectuelle. Celle-ci peut être de sévérité variable selon la forme de la maladie modérée (moins fréquente) ou sévère (plus classique).

Les signes cliniques habituels comprennent :

- Une hypotonie dès la naissance ou débutant dans les premiers mois de vie chez un enfant né sans anomalie staturo-pondérale ou de périmètre crânien et sans contexte de souffrance néonatale. Cette hypotonie est nette au niveau axial avec une tenue de tête absente ou retardée. Le contact visuel est préservé.
- Des difficultés précoces d'alimentation par troubles de la succion – déglutition et une mauvaise croissance pondérale avec hypotrophie précoce (indice de masse corporelle (IMC)<3°P). La croissance staturale est normale ou secondairement retardée dans 20% des cas.
- La courbe de périmètre crânien reste dans la norme ou peut s'infléchir dans les premiers mois de vie.
- Un aspect de faible masse musculaire, en particulier des ceintures
- Un retard psychomoteur sévère
- Une absence de langage ou un langage pauvre avec dysarthrie
- Des mouvements anormaux de type dystoniques, dyskinésiques ou choréo-athétosiques.
- Une tétraparésie spastique progressive et / ou des réflexes ostéo-tendineux très vifs.

Plus rarement, les formes modérées de la maladie peuvent se limiter à une hypotonie modérée marquée par des acquisitions motrices retardées (retard de marche), une tête facilement tombante en avant par hypoplasie des trapèzes, une déficience intellectuelle légère à modérée avec un langage acquis mais marqué par des troubles phonologiques importants et une incontinence salivaire.

A ces signes classiques peuvent s'associer :

- Une épilepsie (25% des patients)
- Des rétractions articulaires
- Des pieds creux ou plats valgus
- Une cyphoscoliose
- Un pectus excavatum
- Un faciès allongé, hypomimique avec une hypoplasie de l'étage moyen de la face
- Un palais ogival, une bouche ouverte, un nez étroit
- De grandes oreilles
- Une ectopie testiculaire
- Un nystagmus précoce et une ataxie.

D'autres caractéristiques cliniques sont à préciser :

- Les patients porteurs de SAHD peuvent présenter un ictère néonatal transitoire (20% de nos patients).
- Les troubles du comportement sont rarement décrits chez les patients SAHD

- Des signes périphériques modérés de dysthyroïdie peuvent être constatés : tachycardie, hypertension artérielle, sueurs nocturnes, hyperexcitabilité, troubles du transit.
- Une déficience visuelle est possible chez les patients les plus sévères. Il n'y a pas de déficience auditive.

Les examens complémentaires guidant le diagnostic comprennent :

- Le dosage sanguin des hormones thyroïdiennes T3L, T4L et TSH qui révèle un profil évocateur et spécifique du SADH associant une TSH normale ou subnormale, une T4L basse ou dans la partie basse de la norme et inversement une T3L élevée ou à la limite supérieure de la norme. Ce profil peut, dans de rares cas, paraître normal et évoluer avec l'âge chez un même patient. Il est souvent plus évocateur chez le jeune enfant, mais pas forcément chez le nouveau-né. Dans notre expérience, un ratio T3L/T4L > 0,75 (calcul en pmol/pmol) pourrait faire évoquer un SADH. La plupart des laboratoires de diagnostic ne réalisent pas le dosage de T3L en première intention. Il est nécessaire de préciser sur la prescription la nécessité de doser T3L pour interpréter les résultats basés sur la dissociation LT4 basse / LT3 élevée.
- L'IRM cérébrale peut être normale mais montre fréquemment une hypomyélinisation dans la petite enfance (un retard de maturation de la substance blanche). Cette hypomyélinisation peut se corriger partiellement avec l'âge sur des IRM successives, traduisant finalement un trouble de myélinisation. Cette amélioration apparente de la myélinisation à l'IRM ne s'accompagne pas d'une amélioration des symptômes cliniques. Une atrophie cérébrale et parfois du corps calleux sont aussi fréquentes.

3.4 Confirmation du diagnostic / Diagnostics différentiels

Pour confirmer le diagnostic de SAHD, l'analyse génétique du gène *SLC16A2* sur prélèvement sanguin doit identifier une variation de séquence pathogène.

Les stratégies diagnostiques comprennent aujourd'hui :

- Le séquençage ciblé du gène par la méthode de Sanger ;
- La recherche de grands remaniements du gène par MLPA par exemple ;
- Le séquençage haut débit d'un panel de gènes (NGS) orienté sur les déficiences intellectuelles, les leucodystrophies ou les mouvements anormaux ;
- Le séquençage d'exome ou de génome.

Plusieurs syndromes ou maladies avec des caractéristiques cliniques et IRM similaires peuvent être évoqués et rendent le diagnostic parfois difficile. Le profil sanguin des hormones thyroïdiennes permet cependant d'orienter fortement le diagnostic vers un SAHD. Les diagnostics différentiels comprennent :

- Les autres causes d'hypotonie néonatale.
- Les leucodystrophies hypomyélinisantes (maladie de Pelizaeus-Merzbacher et formes like), maladies génétiques s'exprimant par une hypotonie précoce, un nystagmus précoce, un retard psychomoteur, une déficience intellectuelle, une spasticité, une ataxie et une choréo-athétose progressive. L'IRM cérébrale de ces patients montre une hypomyélinisation progressant peu avec l'âge. Le profil thyroïdien de ces patients est normal.
- Les déficiences intellectuelles liées au chromosome X ou non d'origine génétique. Elles peuvent être liées à de nombreux gènes différents. On citera le syndrome de duplication du gène *MECP2*, lié au chromosome X et affectant les garçons. Ces patients ont une hypotonie précoce, une déficience intellectuelle sévère, une absence de langage fréquente, une spasticité progressive et une épilepsie. L'IRM cérébrale peut

montrer une atteinte de la substance blanche dans certains cas. Le profil thyroïdien de ces patients est normal.

- Le syndrome de résistance aux hormones thyroïdienne par anomalie du récepteur alpha (gène *THRA*) a quelques similitudes : déficience intellectuelle variable (plutôt légère à modérée, parfois absente) avec un ratio T3L/T4L augmenté. S'y ajoutent généralement un retard moteur, une possible dystonie, une petite taille, des anomalies osseuses dont un retard de l'âge osseux, une tendance anémique et plutôt une macrocéphalie. A priori il n'y a pas d'anomalie de la substance blanche sur l'IRM cérébrale. Ce peut donc être un diagnostic différentiel dans les formes modérées du SAHD. Cette affection est à transmission autosomique dominante et est améliorée par l'administration de L-Thyroxine.

3.5 Estimation de la gravité et du pronostic

- Les patients présentant la forme sévère classique (de l'ordre de 2/3 des SAHD) n'auront pas acquis à l'âge adulte de station assise stable ou la marche. Le langage est le plus souvent absent ou limité à quelques mots et dysarthrique. Les patients présentent une déficience intellectuelle sévère et des troubles moteurs invalidants (dystonie, choréo-athétose), donc un polyhandicap.
- Les patients présentant une forme modérée (de l'ordre de 1/3 des SAHD), peuvent acquérir une marche autonome et un langage construit, souvent dysarthrique. Une déficience intellectuelle légère à modérée est associée. Certains patients acquièrent des capacités de lecture et d'écriture. L'hypotonie axiale peut persister associée à une fatigabilité et un aspect de « tête tombante » et une incontinence salivaire.
- Un décès prématuré est possible dans le SAHD en lien le plus souvent avec des complications liées au polyhandicap, en particulier les infections et/ou pneumopathies d'inhalation récurrentes. Certains décès inexplicables ont été décrits sans qu'une cause cardiaque ou autre n'ait pu être identifiée.

3.6 Annonce du diagnostic et information du patient et de la famille

L'annonce du diagnostic doit faire l'objet d'une consultation dédiée, par un médecin qui connaît bien la maladie et comprend :

- L'explication du diagnostic et sa physiopathologie;
- La planification de la prise en charge et du suivi, avec la description de l'équipe multidisciplinaire qui l'assurera ;
- L'information sur l'existence d'une association de personnes malades, en donnant leurs coordonnées.

L'annonce est faite par le médecin qui a fait le diagnostic et qui a prescrit l'analyse génétique, en présence, si possible, du psychologue du service. L'information des patients et de l'entourage doit porter :

- sur l'histoire naturelle et le pronostic du SAHD ;
- sur la nécessité d'un suivi régulier et sur la planification des examens nécessaires au diagnostic, au suivi de la maladie ou au dépistage des complications éventuelles ;
- sur la nécessité de rencontrer un généticien ou un conseiller en génétique assez rapidement après l'identification de l'anomalie génétique pour évoquer les implications

de ce diagnostic pour le conseil génétique des parents du patients et des apparentés en lignée maternelle.

Chaque étape du développement ou chaque phase difficile nécessite un accompagnement. Il s'agit d'un processus continu. L'accompagnement des parents et des soignants de proximité par l'équipe pluridisciplinaire est indispensable, et l'association de patients peut être extrêmement utile.

3.7 Conseil génétique

Le conseil génétique doit être effectué au cours d'une consultation de génétique clinique. Il permet d'expliquer à la famille le mécanisme génétique et le risque de transmission intrafamilial pour une autre grossesse chez les parents ou les apparentés. Il est urgent si une autre grossesse est en cours.

Le mode de transmission du SAHD est récessif lié au chromosome X. Cela signifie que l'anomalie dans le gène *SLC16A2* est portée par le chromosome X chez les garçons hémizygotés atteints.

Lorsque la mutation a été transmise (80 à 85%), c'est obligatoirement la mère de l'enfant qui est le parent transmetteur puisque le chromosome X d'un garçon est toujours d'origine maternelle. Les mères conductrices sont porteuses de la mutation à l'état hétérozygote et sont habituellement asymptomatiques. Elles ont un risque de 50% de transmettre la mutation du gène *SLC16A2* à chaque nouvelle grossesse, si l'enfant à naître est porteur de la mutation et qu'il est de sexe masculin, il sera atteint de SAHD, si l'enfant à naître est porteur de la mutation est de sexe féminin elle sera conductrice de la pathologie.

Dans des situations moins fréquentes (15 à 20%), l'anomalie dans le gène *SLC16A2* est apparue *de novo* chez le garçon atteint. La mère n'est pas porteuse de l'anomalie génétique sur l'ADN extrait des cellules du sang. Il existe cependant un risque très faible de récurrence lié au risque de mosaïque germinale (présence de l'anomalie dans certains ovocytes de la mère). Aussi un diagnostic prénatal doit-il être proposé en cas de nouvelle grossesse chez toute femme ayant eu un enfant atteint de SAHD, même en cas de mutation *de novo*.

Pour les apparentés sains, le statut de femmes conductrices peut être déterminé par analyse moléculaire du gène *SLC16A2* chez les femmes apparentées à la mère conductrice ayant un lien de parenté maternel. On doit donc proposer de tester ces femmes apparentées lorsqu'elles sont majeures ou avec un projet de grossesse. Les hommes sains de la famille ne sont pas transmetteurs de l'anomalie génétique. On rappelle que l'information à la parentèle est une obligation légale.

4 Prise en charge thérapeutique

4.1 Objectifs

- Évaluer l'évolution du patient
- Traiter les comorbidités associées : déformation orthopédiques, troubles respiratoires, troubles nutritionnels, spasticité, mouvements anormaux, épilepsie, troubles du sommeil, troubles en lien avec la dysthyroïdie périphérique.
- Mettre en place la coordination d'une prise en charge spécifique et un suivi régulier

4.2 Professionnels impliqués

Professionnels impliqués et modalités de coordination

Professions médicales	Rôle dans la prise en charge
Médecin généraliste et / ou pédiatre	Suivi général de premier recours et coordination des soins
Neuropédiatre / neurologue	Suivi développemental Coordination de la prise en charge Suivi des complications neurologiques (dystonie, retard cognitif, spasticité, épilepsie, troubles spécifiques des apprentissages, troubles du sommeil)
Néonatalogue / réanimateur pédiatrique	Prise en charge en période néonatale ou en cas d'hospitalisation (difficultés alimentaires, de prise de poids, hypotonie, décompensation respiratoire)
Médecin de médecine physique et de rééducation	Prise en charge des complications liées aux troubles de la posture et à la spasticité, ajustement de l'appareillage, injections de toxine botulinique
Gastro-entérologue pédiatre et adulte	Prise en charge et suivi des difficultés alimentaires et des nutritons par sonde nasogastrique ou sur gastrostomie, des troubles du transit
Pneumopédiatre et pneumologue	Prise en charge et suivi des difficultés respiratoires et des appareillages d'aide ventilatoire
Endocrinologue pédiatre et adulte	Suivi et prise en charge éventuelle des problèmes de croissance staturo pondérale (hypotrophie, petite taille), des signes de dysthyroïdie périphérique Suivi et prise en charge d'une ostéoporose
Généticien clinicien	Diagnostic, conseil génétique et dépistage des apparentés à risque
Chirurgien viscéral	Prise en charge de la cryptorchidie Gastrostomie chirurgicale voire chirurgie anti-reflux
Orthopédiste pédiatre et adulte	Suivi et prise en charge orthopédique ou chirurgicale des complications liées à l'hypotonie du tronc, la spasticité et la dystonie (chirurgie pour luxation de hanche, ténotomies), suivi et traitement d'une scoliose
Oto-rhino-laryngologue (ORL)	Dépistage d'une déficience auditive éventuelle
Ophthalmologiste	Dépistage et suivi des troubles de la réfraction, du strabisme ou du nystagmus

Pédopsychiatre	Suivi des troubles comportementaux éventuels
Chirurgien-dentiste / orthodontiste	Prise en charge bucco-dentaire, y compris les soins orthodontiques
Masseur-kinésithérapeute, psychomotricien, ergothérapeute	Prise en charge paramédicale et prévention de diverses complications orthopédiques, prise en charge des troubles spécifiques des apprentissages
Orthophoniste, éducateur spécialisé, psychologue	Prise en charge paramédicale de la déficience intellectuelle, des troubles spécifiques des apprentissages, des troubles de l'oralité et des troubles du langage
Services de soins, Instituts d'éducation motrice	Prise en charge globale de la déficience motrice et intellectuelle
Assistante sociale	Soutien aux familles pour la prise en charge des prestations paramédicales, aide à la constitution de dossier pour la MDPH.

4.3 Traitements pharmacologiques et autres thérapeutiques

Plusieurs spécialités pharmaceutiques mentionnées dans ce PNDS pour la prise en charge thérapeutique de l'enfant et de l'adulte sont utilisées dans une indication ou des conditions d'utilisation non prévues dans l'AMM, mais peuvent faire l'objet d'un remboursement par l'Assurance Maladie sur prescription médicale ou faire l'objet d'une prise en charge dérogatoire pour une durée limitée, renouvelable dans le cadre d'une ATU (autorisation temporaire d'utilisation).

Plusieurs matériels et prestations de rééducation non remboursés par l'Assurance Maladie peuvent faire l'objet d'une demande de prise en charge auprès de la MDPH.

Les bilans diagnostics, de suivis et la prise en charge thérapeutique des patients SAHD peuvent justifier d'une prise en charge en hôpital de jour à partir de 3 consultations ou actes groupés. Les patients les plus sévèrement atteints, dans le cadre d'un handicap physique ou cognitif complexe sont considérés comme relevant d'un contexte particulier et peuvent justifier d'un passage en hospitalisation de jour même pour la réalisation d'un ou deux actes ou consultations isolés.

4.3.1 Traitements par hormones thyroïdiennes ou agonistes

- Des tentatives ponctuelles de traitement par antithyroïdiens de synthèse associés à de la levothyroxine ont été publiés sans efficacité prouvée. Un essai sur un très petit groupe de patients (4) avec un analogue des hormones thyroïdiennes, le DITPA, a été publié en 2012 montrant un potentiel intérêt sur la normalisation du profil de la T3L, et une limitation des signes périphériques de dysthyroïdie : compte tenu du très petit nombre de patients, il est impossible de conclure sur son intérêt.

- Un essai thérapeutique international avec un analogue spécifique de la T3 mais n'utilisant pas le transporteur MCT8, le TRIAC (acide 3,3',5-triiodothyroacétique) s'est déroulé de 2014 à 2017, coordonné par l'université Erasmus, Rotterdam sous la responsabilité du Dr Visser. Il a permis l'inclusion de 46 patients traités pendant 1 an avec pour objectif de normaliser la T3L des

patients, de limiter les éventuelles tachycardie et hypertension artérielle, cependant rarement présents chez les patients. Les effets neurologiques n'ont pas été démontrés. Sur la base de ces résultats, un processus de demande d'AMM européenne est en cours au titre de médicament orphelin pour les patients porteurs d'une anomalie de MCT8. Un nouvel essai international réservé aux patients les plus jeunes de moins de 30 mois, ciblé sur l'impact du TRIAC et le phénotype neurologique est en cours d'enregistrement.

4.3.2 Rééducation neuromotrice et langagière – prise en charge du polyhandicap, du handicap cognitif et/ou moteur

- Les compétences intellectuelles dans les SAHD sont difficiles à préciser car le handicap moteur et les troubles d'expression orale peuvent masquer des capacités cognitives préservées, qui sont ainsi sous estimées. Il n'est pas décrit de régression cognitive au fil du temps chez les patients SAHD. Le degré de déficience intellectuelle peut être évalué par des tests de neurodéveloppement précoce ou neurocognitifs auprès d'un neuropsychologue. Leur intérêt est probablement plus important chez des patients présentant des formes modérées pour évaluer les domaines cognitifs préservés ou au contraire plus altérés et orienter les modalités d'apprentissage scolaire et de rééducation. Les compétences adaptatives sont aussi importantes à évaluer, par un questionnaire (exemple VABS-2) auprès des parents ou des professionnels qui connaissent bien l'enfant ou l'adulte. Des échelles de qualité de vie sont utiles chez les patients les plus sévères.
- L'évaluation du langage débute dans tous les cas par l'élimination d'un trouble de l'audition mais il n'y a pas de surdité spécifique chez les patients porteurs de SAHD. Un grand nombre de patients porteurs de SAHD ne développent pas de langage verbal. Les capacités de communication non verbale sont à évaluer en orthophonie ou en ergothérapie pour proposer une prise en charge visant à développer et entretenir des capacités de communication non verbale en tenant compte des capacités de chaque enfant. Des méthodes de type MAKATON® ou PECS®, la musicothérapie sont des exemples de programmes d'aide à la communication non verbale. Lorsque le langage oral est présent, il sera également à évaluer auprès d'une orthophoniste et une prise en charge adaptée sera importante à mettre en place en raison de la fréquente dysarthrie observée dans le SAHD qui peut aggraver les capacités d'expression verbale des patients.
- Concernant les capacités motrices, pour les patients non marchants, le but de la rééducation neuromotrice sera de (I) lutter contre les déformations orthopédiques surtout liées à la dystonie-hypotonie axiale : luxation de hanche et scoliose, (II) préserver une station assise confortable et sans douleur, (III) favoriser la verticalisation pour lutter contre l'ostéopénie et le risque fracturaire. Environ 1/3 des patients porteurs de SAHD pourront acquérir une marche avec ou sans aide technique. Une partie de ces patients ont un risque de perte de marche à l'adolescence ou d'acquis moteur. Pour les patients marchants, le but de la rééducation neuromotrice sera dans les premières années de stabiliser les différents niveaux d'acquisition motrice (station assise, station debout, marche voire course) puis d'entretenir ces acquis en luttant contre l'apparition des complications de la spasticité ou de l'hypotonie.
- La kinésithérapie motrice active vise à limiter l'atrophie musculaire, à favoriser le développement musculaire et les acquisitions motrices : changement de position, station assise, déambulation au sol, transferts, station debout et marche. La kinésithérapie passive vise à lutter contre les rétractions musculo-tendineuses. L'accompagnement dans les changements de posture en cas d'immobilisation a pour but de favoriser l'acquisition d'un schéma corporel d'ensemble ou d'aider à le rétablir et de lutter contre les escarres. Les massages peuvent avoir un rôle relaxant. La balnéothérapie a pour but de favoriser le mouvement et la posture en limitant les effets de la pesanteur. La kinésithérapie est aussi souvent prescrite pour les suites opératoires (scoliose, luxation de hanche) pour aider à la verticalisation, préserver l'autonomie dans les changements de

position, les transferts et la marche, quand ils sont obtenus, ainsi qu'au décours des injections de toxine botulique pour favoriser leurs effets.

- La psychomotricité permet de compléter le travail de contrôle postural et des changements de position (allongé, assis, debout) et travailler les praxies souvent déficientes chez les patients porteurs de SAHD, y compris dans les formes modérées.

- L'équithérapie a pour but de développer un travail sensoriel sur la posture et le maintien en lien avec l'animal.

- L'ostéopathie permet de soulager certains troubles fonctionnels et positionnels.

- L'ergothérapie pourra apporter une aide à l'adaptation des postures, aux troubles du graphisme.

- Les appareillages ont pour but de diriger la croissance du squelette en rééquilibrant la posture. L'appareillage est prescrit en accord avec les parents, à l'issue d'un bilan orthopédique, et doit être contrôlé et validé par le prescripteur. Ce dernier doit travailler étroitement avec l'orthoprothésiste. Les appareillages sont ceux prescrits dans le contexte de polyhandicap ou de prise en charge de la spasticité et comprennent principalement le corset-siège, les orthèses anti-équien et les corsets pour corriger la scoliose. D'autres appareillages sont couramment prescrits : orthèses de membres supérieurs, verticalisateur, matelas moulé, fauteuil roulant manuel ou électrique avec ou sans siège moulé, orthèses de posture d'extension de genoux nocturnes statiques ou dynamiques, orthèses dynamiques pour des enfants marchants.

Les appareillages sont régulièrement évalués à la recherche de signes de mauvaise tolérance (escarres) et adaptés à la croissance de l'enfant.

Les orthèses de posture, contribuant avec la kinésithérapie à limiter la survenue ou la progression de rétractions tendino-musculaires gênantes et la dysplasie cotyloïdienne avec risque de luxation de hanche. Les orthèses de posture aux membres inférieurs les plus fréquentes sont destinées à éviter ou limiter une déformation des chevilles et pieds en équien, à prévenir une limitation de l'extension ou flexum de genou. Un matelas moulé peut permettre de posturer les hanches et les genoux. Aux membres supérieurs, les orthèses de posture peuvent aider à limiter le flexum de coude et de poignet. Le port des orthèses de posture est généralement conseillé la nuit afin de ne pas gêner la fonction des enfants et adolescents. Ces orthèses sont moins souvent conservées ou mises en place à l'âge adulte, après la fin de croissance.

Les orthèses dynamiques de marche visent à faciliter la marche en cas de faiblesse musculaire : lutter contre un steppage ou contre une attitude en recurvatum des genoux par exemple.

Le siège moulé, permet, outre une posture des hanches en abduction, une station assise stable et confortable lors d'une mauvaise tenue du tronc et de la tête. Il peut être inclinable en arrière en cas de fatigabilité et adapté sur une base roulante ou un fauteuil roulant. Une tablette amovible peut être adjointe. La station assise ainsi favorisée facilite l'interaction avec l'entourage et les acquisitions tant de communication que de fonction des membres supérieurs et facilite la prise des repas.

Les aides à la verticalisation comprennent les verticalisateurs statiques, ou bien dynamiques si potentiel de déambulation avec contrôle du bassin inadéquat (flèche, motilo). Une aide à la marche avec bassin stable peut être proposée avec un déambulateur antérieur ou postérieur.

Le choix d'un fauteuil roulant manuel ou électrique adapté, le choix de matériel au domicile facilitant l'accompagnement des parents (lit médicalisé, assise dans la baignoire, assise pour toilettes ...) et une réflexion sur les aménagements du domicile et du véhicule pouvant inclure des travaux avec demande de financement par le dossier MDPH, sont du domaine de l'ergothérapeute en lien avec le médecin prescripteur.

- Les prises en charge en kinésithérapie, en orthophonie et en orthoptie sont remboursées dans le cadre de l'affection de longue durée (ALD) en libéral. Les autres prises en charge

rééducatives ne le sont pas (ergothérapie, psychomotricité, psychologue, ...) mais sont accessibles soit par l'intégration d'une structure médico-sociale (centre d'action médico-social précoce (CAMSP), service d'éducation spécialisée et de soins à domicile (SESSAD), institut médico-éducatif (IME), instituts d'éducation motrice (IEM)...) soit via l'allocation d'éducation de l'enfant handicapé (AEEH) allouée suite au dossier MDPH.

- Un plan individuel d'éducation peut être élaboré et régulièrement réévalué pour chaque patient en lien avec la famille afin de fixer les objectifs éducatifs, rééducatifs et de qualité de vie et maximiser les progrès développementaux. Une scolarité adaptée aux capacités cognitives de l'enfant sera envisagée (classe standard avec la possibilité d'un accompagnement humain individualisé, classe adaptée via les unités localisées pour l'inclusion scolaire (ULIS) / section d'enseignement général et professionnel adapté (SEGPA), IME...).

4.3.3 Traitement de la dystonie et des mouvements anormaux

La dystonie se caractérise par des contractions musculaires involontaires, faisant participer des groupes musculaires antagonistes et se manifestant par des mouvements répétitifs, des torsions, des postures anormales. Les mouvements volontaires, le stress, les émotions, l'inconfort, la douleur peuvent exacerber cette dystonie. La dystonie peut être focale, multifocale, segmentaire ou généralisée (c'est le plus souvent ce dernier cas dans le SAHD). Elle peut s'accompagner de de choréo-athétose. Elle est plus fréquente dans les formes sévères de SAHD. Cette dystonie est source de complications orthopédiques, de limitation fonctionnelle motrice, de difficultés d'inclusion sociale ou de douleur. Le traitement de la dystonie sera guidé par l'importance des symptômes.

Les thérapeutiques qui peuvent être testées comprennent :

- . la trihexyphenidyl est un traitement anticholinergique d'action centrale qui permet de réduire la dystonie chez certains patients, à utiliser avec une augmentation très progressive des doses ;
- . la tetrabenazine est un dépléteur en dopamine et en autres monoamines du système nerveux central. Son efficacité peut être testée dans la dystonie avec une augmentation très progressive des doses pour augmenter la tolérance ;
- . les benzodiazépines sont également communément utilisées mais leurs effets secondaires de somnolence, d'hypersialorrhée ou d'hypotonie limitent leur utilisation à forte dose ;
- . la L-Dopa à faible doses, la gabapentine, la carbamazépine, l'amantadine peuvent être testées dans le traitement de la dystonie des patients SAHD ;
- . le baclofène peut être utile dans le traitement de la spasticité associée à une dystonie ;
- . la stimulation cérébrale profonde n'a pas été évaluée dans le SAHD ;
- . pour des dystonies focales ou segmentaires, les injections intramusculaires locales de toxine botulique peuvent avoir une efficacité mais n'ont pas été évaluées dans le SAHD.

4.3.4 Traitement de la spasticité

La spasticité est un symptôme très fréquent dans le SAHD. Elle se définit comme une hypertonie vitesse-dépendante habituellement accompagnée de faiblesse musculaire et d'une hyperréflexie. Elle est plus fréquente chez les patients porteurs de formes modérées et marchants. Son traitement est indiqué en cas d'apparition de phénomènes douloureux, de gêne fonctionnelle aux mouvements et, chez les patients les plus sévères, l'indication concerne également le risque de déformation et luxation articulaires.

Dans les situations les moins sévères, les traitements médicamenteux oraux type baclofène ou diazepam combinés à une prise en charge pluri-hebdomadaire en kinésithérapie et à des appareillages de posture permettent de prévenir les complications liées à la spasticité. Dans les

situations plus sévères, d'autres traitements peuvent être discutés bien que la spasticité des patients SAHD soit rarement sévère :

- . Injections intramusculaires ciblées de toxine botulique combinées à la kinésithérapie ou suivies d'une immobilisation plâtrée temporaire ;
- . En cas d'inefficacité, une chirurgie peut être discutée de type installation d'une pompe intrathécale à baclofène ou une rhizotomie dorsale sélective ;
- . En cas de déformations orthopédiques, une intervention d'allongement tendineux ou de correction articulaire doit être discutée avec le chirurgien orthopédique pour éviter l'accentuation des douleurs, des rétractions articulaires définitives ou la survenue de fractures.

4.3.5 Prévention et traitement de la dénutrition / déshydratation

Une évaluation de la croissance, de l'oralité et des ingestas sont nécessaires dans toutes les formes de SAHD. Une surveillance annuelle voire plus rapprochée si nécessaire et une prise en charge individuelle seront réalisées. L'objectif est d'assurer une croissance staturo-pondérale la plus optimale possible chez ces patients. Le SAHD est fréquemment source d'une petite taille et d'un retard pondéral. L'origine de ce retard staturo-pondéral est multifactoriel : insuffisance d'ingestas par troubles de l'oralité, hypercatabolisme par dysthyroïdie périphérique, consommation calorique accrue par les mouvements anormaux.

Un mauvais état nutritionnel peut être source d'inconfort, favorise l'ostéopénie à l'origine d'une fragilité osseuse et induit une moindre capacité de défense face aux épisodes infectieux.

Pendant la période de croissance, un régime hypercalorique doit être prescrit du fait de l'hypercatabolisme pour permettre une bonne croissance staturale. En cas de retard staturo-pondéral, le suivi nutritionnel est alors intensifié. Par ailleurs, ce régime doit être d'emblée enrichi en calcium et vitamine D en prévention de la fragilité osseuse. En cas de dénutrition sévère (IMC < 3e percentile) malgré un régime hypercalorique, ou de fausses-routes associées à des pneumopathies d'inhalation, une nutrition entérale par gastrostomie est alors discutée avec comme objectif une amélioration de la qualité de vie de l'enfant et de sa famille. Cette proposition fait l'objet d'une concertation pluridisciplinaire.

Une déshydratation peut survenir en contexte aiguë (par exemple sur gastro-entérite aiguë) et doit être prévenue par réhydratation intraveineuse, sonde nasogastrique temporaire ou par gastrostomie en cas de troubles de l'oralité. Une déshydratation et une dénutrition doivent également être prévenue en cas de chirurgie urgente ou programmée et conduire à une nutrition entérale adaptée si besoin.

4.3.6 Prévention et traitement des troubles de l'oralité, de l'incontinence salivaire et du reflux gastro-oesophagien

Les **troubles de l'alimentation** sont fréquents chez les patients porteurs de SAHD. Ils sont favorisés par l'hypotonie et la dysarthrie. Les difficultés de mastication, de déglutition, des fausses routes et une hypersialorrhée sont fréquentes dans les formes sévères. Les troubles de déglutition peuvent se compliquer de pneumopathies d'inhalation, source d'une morbidité importante voire de mortalité prématurée. Ces troubles sont majorés par les mouvements anormaux (dystonie, choréo-athétose) et par les anomalies rachidiennes (cyphose/scoliose).

La présence d'un réflexe nauséux exagéré, à l'origine de vomissements immédiats et de troubles de déglutition peut être évaluée et rééduquée auprès d'un orthophoniste spécialisé. L'adaptation

de la prise alimentaire et l'installation pour le repas doivent être évaluées afin de limiter le risque de fausse-route.

Les moyens complémentaires pouvant être proposés comportent :

- . L'installation dans un siège adapté pour l'alimentation avec formation des aidants
- . L'épaississement des liquides (eau gélifiée...)
- . L'adaptation des consistances des aliments (alimentation mixée, moulinée, petits morceaux...)
- . L'enrichissement calorique de l'alimentation
- . L'apport de compléments nutritionnels hypercaloriques
- . La mise en place d'une nutrition entérale par gastrostomie associée ou non à une fundoplicature de Nissen (en cas reflux gastro-oesophagien sévère). L'indication de la gastrostomie doit être envisagée en cas de retard de croissance non rattrapé par les conseils d'enrichissement de l'alimentation, de risques de pneumopathies d'inhalation et/ou si les temps de repas sont excessivement longs. Les bénéfices de la gastrostomie sont un meilleur confort de vie, une limitation de la dénutrition et une amélioration de la croissance staturale. Cette proposition fait l'objet d'une concertation pluridisciplinaire.

Le **reflux gastro-oesophagien** (RGO) peut se manifester par des rejets, vomissements, grimaces ou inconfort au cours du repas ou des signes indirects comme le bruxisme, des pleurs ou inconforts nocturnes, des troubles du sommeil. Une prise en charge médicamenteuse du RGO est nécessaire dans ce cas compte-tenu de son éventuel retentissement sur l'oralité. Le traitement peut comprendre :

- . En première intention des inhibiteurs de la pompe à protons, en association avec un anti H2 (ranitidine) en cas d'échec.
- . En cas d'échec des traitements médicamenteux, une exploration par fibroscopie est indiquée et en fonction des résultats, une chirurgie anti-reflux peut être discutée.

L'incontinence salivaire est un problème fréquent chez des patients hypotoniques ou avec polyhandicap. Cette incontinence salivaire peut être accentuée par certains médicaments comme les benzodiazepines. Elle peut être également ponctuellement accentuée par un problème bucco-dentaire, un RGO ou une constipation. Après avoir éliminé une de ces causes, une prise en charge spécifique peut être proposée au cas par cas pour réduire le risque d'inhalation, la stigmatisation sociale et favoriser l'hygiène. Les moyens thérapeutiques possibles comprennent :

- . Les médicaments anticholinergiques transcutanés (scopolamine transdermique),
- . Les injections sublinguales de toxine botulique. Cette technique est efficace et présente peu d'effets indésirables mais doit être réalisée auprès d'un praticien expérimenté pour ces injections (phoniatre, neurologue, médecine physique et réadaptation...).

Les thérapeutiques anticholinergiques doivent cependant être évitées en cas de troubles dysautonomiques importants, de constipation sévère ou de rétention d'urine. Un suivi dentaire régulier est à prévoir du fait du risque de sécheresse buccale induite pouvant favoriser les infections bucco-dentaires.

4.3.7 Prévention et traitement de la constipation

La constipation est un symptôme fréquent chez l'enfant comme chez l'adulte et doit être recherchée à chaque visite de surveillance. Sa prise en charge est essentielle car source de douleur chronique, de mauvaise qualité de vie et d'autres complications digestives et nutritionnelles. L'absence de selles de plus trois jours successifs doit être considérée comme anormale. L'examen abdominal guide également le clinicien.

Le traitement comprend :

- . Les mesures hygiéno-diététiques : apports hydriques suffisants, apports en fibres ;
- . Les mesures de désimpaction fécale en cas de constipation sévère ;

- . Les traitements préventifs laxatifs oraux ;
- . Les traitements préventifs par irrigation transanale en cas d'échec (type Peristeen®).
- . Le traitement doit être titré de façon à obtenir une selle molle quotidienne dans l'idéal et ne pas induire de diarrhée.

4.3.8 Prévention et traitement de l'ostéopénie et des fractures

L'absence d'orthostatisme et la dysthyroïdie est source d'ostéopénie, voire d'ostéoporose avec majoration du risque fracturaire. Sa prévention passe par la verticalisation régulière plurihebdomadaire des patients, la mobilisation active ou passive en kinésithérapie, et la supplémentation en calcium quotidienne si les apports lactés sont insuffisants et en vitamine D trimestrielle systématique (100 000 unités). La survenue de plusieurs épisodes fracturaires doit faire discuter l'indication d'un traitement curatif par biphosphonates.

4.3.9 Prévention et traitement des déformations orthopédiques

Les patients présentant une hypotonie axiale sont plus facilement sujets à développer une scoliose ou une cyphose dont l'importance peut retentir sur la fonction respiratoire, la fonction cardiaque et la qualité de vie. La cypho-scoliose est très fréquente chez les patients porteurs de SADH. L'hypotonie, la spasticité et la dystonie peuvent favoriser la survenue d'autres déformations orthopédiques (en particulier celles des membres inférieurs). La prévention passe par la mobilisation active ou passive en kinésithérapie, le posturage à l'aide des appareillages, la surveillance clinique régulière complétée en cas de doute clinique par un examen radiologique du rachis ou/et des hanches permet d'évaluer ces complications. Le traitement de la scoliose et de la cyphose est initialement basé sur la kinésithérapie, le posturage, le port de corset. Un angle de Cobb excédant 40° à 50° est une indication chirurgicale.

L'indication chirurgicale concernant la luxation de hanche, les déformations des pieds, un flessum irréductible de genou, est évaluée au cas par cas, basée sur les bénéfices escomptés et les risques de la chirurgie. La chirurgie chez ses patients doit être faite par une équipe entraînée à la chirurgie des patients neurologiques (risque plus élevé de complications respiratoires et neurologiques ainsi que d'infections du site opératoire).

4.3.10 Traitement de l'épilepsie

L'épilepsie est relativement fréquente dans le SAHD (30%), plutôt présente chez les patients porteurs de formes sévères. Les crises peuvent être de différents types et le traitement sera adapté à la nature des crises. Les crises peuvent être focales ou généralisées sans profil épileptique particulier décrit jusqu'à présent.

L'approche thérapeutique prendra en compte l'efficacité escomptée, les effets indésirables possibles, la qualité de vie, l'efficacité potentielle des molécules sur d'autres symptômes (douleur, dystonie). La pharmacorésistance (nécessité de plus de deux traitements anti-épileptiques) est variable.

Le régime cétogène, la stimulation du nerf vague ou le cannabidiol n'ont pas été évalués dans le SAHD.

4.3.11 Traitement des troubles du sommeil

Les troubles du sommeil sont fréquents chez les patients porteurs de polyhandicap. Ils sont chez les patients SAHD majorés par la dysthyroïdie.

Une cause intercurrente doit être éliminée (RGO, douleurs diverses, effet indésirable d'un médicament, obstruction des voies aériennes supérieures (hypertrophie amygdalienne/ adénoïde), alimentation entérale nocturne mal tolérée, appareillage mal toléré, crise d'épilepsie, ...).

La mélatonine est un traitement bien toléré qui permet de favoriser l'endormissement, il n'aura en revanche pas d'action sur les réveils nocturnes tardifs. Des traitements plus sédatifs comme l'hydroxyzine, les benzodiazepines peuvent être discutés en seconde intention.

4.3.12 Prévention et traitement des douleurs aiguës et chroniques

La douleur peut altérer la qualité de vie des patients. Elle peut être difficilement reconnaissable chez un patient en situation de polyhandicap ou n'ayant pas acquis de langage. Un trouble aigu du comportement devra faire évoquer des douleurs, d'autant plus que les troubles du comportement d'origine neurologique ne sont pas classiques chez les patients porteurs de SAHD. Des étiologies organiques curables doivent être recherchées : RGO, douleur dentaire, douleur ORL, constipation, appendicite, infection urinaire, fractures osseuses spontanées (dont les tassements vertébraux), luxation de hanche...

Un traitement éventuel de douleurs d'allure neurogène peut être envisagé dans un second temps après avoir éliminé une douleur organique (gabapentine, benzodiazepines...).

4.3.13 Prévention et traitement des pneumopathies d'inhalation

Les pneumopathies d'inhalation sont des complications fréquentes en cas d'hypotonie, de troubles de déglutition ou de polyhandicap. La lutte contre les fausses-routes alimentaires salivaires et le RGO est fondamentale. La vaccination contre la grippe saisonnière et le pneumocoque est indiquée.

La présence d'une hyperréactivité bronchique doit être prise en charge par des beta-2-mimétiques et des corticoïdes inhalés. En cas d'encombrement sévère et/ou de pneumopathies de déglutition, on recommande un arrêt d'alimentation orale avec la mise en place d'une gastrostomie d'alimentation et l'utilisation d'un aspirateur de mucosités.

En cas d'infections respiratoires récurrentes, une antibiothérapie continue orale ou inhalée peut être discutée avec le pneumologue : par exemple, la mise en place d'une antibiothérapie alternée (amoxicilline, amoxicilline/acide clavulanique, sulfaméthoxazole/triméthoprime, en l'absence d'allergie connue ou macrolides). Les fluidifiants sont contre-indiqués.

Dans certains cas, les parents sont formés à des techniques instrumentales de désencombrement telles que le Cough Assist®, le Percussionnaire® et des séances de kinésithérapie pour le désencombrement bronchique peuvent être ajoutées. Les relaxateurs de pressions sont utilisés pour favoriser le développement pulmonaire.

La ventilation non invasive (VNI) nocturne et/ou une oxygénothérapie peuvent se discuter en cas d'insuffisance respiratoire chronique. Les indications de telles prises en charges doivent toujours se faire dans le cadre de réunions de concertation pluridisciplinaire.

4.3.14 Prévention et traitement des infections urinaires

L'atteinte du système nerveux central peut être source de trouble du contrôle vésical, augmentant le risque d'infection urinaire. Toute aggravation des troubles neurologiques (dystonie, épilepsie) ou un tableau douloureux doit faire évoquer une éventuelle infection urinaire. Une néphrolithiase peut

survenir chez un patient sous supplémentation calcique et doit être recherchée en cas d'infections urinaires répétées.

4.3.15 Prévention et traitement des escarres et infections cutanées

Les infections cutanées peuvent être à l'origine d'une morbidité supplémentaire qui nécessite d'être prévenue. La faible mobilité des patients en situation de polyhandicap et la dénutrition favorise le risque d'escarres. Des soins cutanés locaux quotidiens sur les zones d'appui à type de massages doux et hydratation cutanée sont recommandés. Un point cutané rouge et induré doit suggérer l'apparition d'une dermabrasion cutanée qu'il faut prendre en charge sans attendre par positionnement et pansements adaptés. Des soins locaux attentifs de cicatrice seront nécessaires en post-opératoire.

4.3.16 Prévention et traitement des troubles dysautonomiques

Des troubles dysautonomiques sont possibles chez les patients présentant un dysfonctionnement sévère du système nerveux central. Les manifestations peuvent être subtiles mais sources de comorbidité voire de mortalité prématurée. Les symptômes peuvent concerner la fonction digestive (constipation ou incontinence), la vessie (rétention urinaire ou incontinence), le rythme cardiaque (arythmies), le contrôle vasculaire (hypotension posturale, troubles vasomoteurs) et la thermorégulation (moindre sudation, fièvres inexpliquées). Ce type de troubles n'est pas spécifique aux patients porteurs de SAHD, néanmoins leur profil de dysthyroïdie périphérique favorise la survenue de tachycardie avec troubles du rythme, d'hypertension artérielle, de trouble de la thermorégulation.

Les traitements sont symptomatiques (prise en charge d'une constipation, bas de contention et balnéothérapie pour les troubles vasomoteurs, limiter l'exposition à la chaleur...). Une suspicion de vessie neurogène sur des rétentions d'urine fera réaliser une échographie vésico-rénale. Des explorations urodynamiques peuvent être proposées aux patients les moins sévères. Un traitement médicamenteux par anticholinergiques muscariniques (chlorydrate d'oxybutinine) peut aider à contrôler une vessie neurogène. Les effets indésirables potentiels sont ceux des anticholinergiques : sécheresse buccale, aggravation d'une constipation.

4.3.17 Prévention et traitement des troubles visuels

Le SAHD n'est pas à l'origine d'une déficience visuelle. Un certain nombre de patients peuvent présenter un nystagmus précoce dans la petite enfance qui tend à disparaître avec la croissance, probablement en lien avec un retard de maturation des voies visuelles. Un trouble de la fixation oculaire, des saccades oculaires peuvent être améliorés par une prise en charge orthoptique. Des troubles neuro-visuels, source de difficultés d'apprentissage peuvent également être retrouvés chez les patients porteurs de formes modérées et ayant des capacités d'apprentissage scolaire. Une surveillance régulière par un ophtalmologiste expérimenté dans le handicap est recommandée. Une évaluation à l'âge scolaire et une éventuelle prise en charge de troubles neuro-visuels doivent être proposées auprès d'un orthoptiste pour les patients porteurs de formes modérées.

4.4 Éducation thérapeutique et adaptation du mode de vie

4.4.1 Éducation thérapeutique et aménagement du mode de vie au cas par cas

L'éducation thérapeutique constitue une dimension de l'activité de soins. Elle doit veiller à la bonne compréhension et à l'implication du patient ayant un SAHD et de ses proches.

L'éducation thérapeutique vise à « aider les patients et leur entourage à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique ».

L'éducation thérapeutique s'adresse aux parents d'un enfant mais aussi à un patient devenu adulte. Elle fait partie intégrante de la prise en charge globale de la maladie. L'éducation thérapeutique débute au moment de l'annonce du diagnostic. Les informations données concernent l'explication du diagnostic, ses répercussions sur le conseil génétique pour chaque personne de la famille, les conséquences médicales possibles du diagnostic de SAHD chez la personne atteinte et la planification de la prise en charge.

Une attention particulière sera apportée à l'importance d'un suivi par une équipe multidisciplinaire adaptée, notamment en fonction de l'âge du patient. Les intervenants ne sont pas toujours les mêmes à chaque âge de la vie, d'où l'importance d'une équipe « pivot » qui doit assurer la continuité de la prise en charge tout au long de la vie du patient.

Les centres de référence et de compétence peuvent coordonner cette prise en charge, la surveillance régulière du patient et l'adaptation des besoins du patient au domicile en relation avec les professionnels de proximité (pédiatre, médecin généraliste, médecin de l'établissement médico-social, paramédicaux de proximité, ...).

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, en particulier la gestion des mouvements anormaux, des crises d'épilepsie, des situations d'inconfort, d'encombrement bronchique ou de fièvre.
- . éviter certaines complications.
- . maîtriser les gestes techniques (aspiration de mucosités, manœuvres de désencombrement, alimentation et éducation nutritionnelle, installation, gestion des mouvements anormaux, hygiène dentaire, gestions des infections intercurrentes) liés à la prise en charge 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 des patients ou par une éducation de groupe. La coordination des différents professionnels est préférable à la juxtaposition d'interventions isolées.

4.4.2 Associations de patients

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

Elles sont aussi une source d'informations non négligeable et permettent aux patients et à leur entourage de se sentir moins seuls en leur offrant la possibilité d'échanger avec d'autres

personnes se trouvant dans la même situation, de donner des conseils pratiques pour aider les personnes dans leur vie quotidienne

Elles concourent à renforcer et aider l'accompagnement du patient en collaboration avec les centres de référence et de compétence, avec le soutien de la filière DéfiScience. Elles participent aux projets de recherche et peuvent le cas échéant financer des projets d'intérêt majeur pour les patients. Les coordonnées des associations sont données systématiquement aux familles mais la décision de rentrer en relation avec une association reste le choix de la famille ou du patient.

Les associations françaises et européennes impliquées dans le SAHD comprennent :

- . L'association Xtraordinaire qui s'intéresse aux patients porteurs de maladies avec déficiences intellectuelles liées au chromosome X.
- . L'association ELA qui s'intéresse aux patients porteurs de leucodystrophies.
- . L'association internationale MCT8-AHDS foundation, membre d'Eurordis maladies rares en Europe. D'autres associations peuvent être concernées par les patients SAHD.

5 Suivi

5.1 Professionnels impliqués

Professionnels impliqués dans le suivi et modalités de coordination

Professions médicales	Rôle dans la prise en charge
Médecin généraliste et / ou pédiatre	Suivi général de premier recours et coordination des soins
Neuropédiatre / neurologue	Suivi développemental Coordination de la prise en charge Suivi des complications neurologiques (spasticité, dystonie, retard cognitif, épilepsie, troubles spécifiques des apprentissages), troubles du sommeil
Médecin de médecine physique et de rééducation	Prise en charge des complications liées aux troubles de la posture et à la spasticité, ajustement de l'appareillage, injections de toxine botulinique
Gastro-entérologue pédiatre et adulte	Prise en charge et suivi des difficultés alimentaires et des nutritons par sonde naso gastrique ou sur gastrostomie, des troubles du transit
Pneumopédiatre et pneumologue	Prise en charge et suivi des difficultés respiratoires et des appareillages d'aide ventilatoire
Endocrinologue pédiatre et adulte	Suivi et prise en charge éventuelle des problèmes de croissance staturale pondérale (hypotrophie, petite taille), d'ostéoporose, des signes de dysthyroïdie périphérique
Chirurgien viscéral	Prise en charge de la cryptorchidie Gastrostomie et si besoin chirurgie anti-reflux

Orthopédiste pédiatre et adulte	Suivi et prise en charge orthopédique ou chirurgicale des complications liées à la spasticité-dystonie (chirurgie pour luxation de hanche, ténotomies), suivi et traitement d'une scoliose
Ophthalmologiste	Dépistage et suivi des troubles de la réfraction, du strabisme ou du nystagmus
Pédopsychiatre / psychiatre	Suivi des troubles comportementaux éventuels
Chirurgien-dentiste / orthodontiste	Prise en charge bucco-dentaire, y compris les soins orthodontiques
Masseur-kinésithérapeute, psychomotricien, ergothérapeute	Prise en charge paramédicale et prévention de diverses complications orthopédiques, prise en charge des troubles spécifiques des apprentissages
Orthophoniste, éducateur spécialisé, psychologue	Prise en charge paramédicale de la déficience intellectuelle, des troubles spécifiques des apprentissages, des troubles de l'oralité et des troubles du langage
Services de soins, instituts d'éducation motrice	Prise en charge globale de la déficience intellectuelle et motrice
Assistante sociale	Soutien aux familles pour la prise en charge des prestations paramédicales, aide à la constitution de dossier pour la MDPH.

5.2 Rythme et contenu des consultations

- Médecin généraliste ou pédiatre : suivi de l'état général, de la croissance staturo-pondérale, du périmètre crânien, de la fréquence cardiaque, de la tension artérielle tous les mois jusqu'à 6 mois, tous les 3 mois jusqu'à 12 mois, tous les 6 mois jusqu'à 4 ans, tous les ans jusqu'à 16 ans puis tous les 2 ans.
- Neuropédiatre ou neurologue : suivi tous les 6 mois jusqu'à 4 ans puis tous les ans jusqu'à 16 ans puis tous les 2 ans. Commencer à discuter de la transition de consultation enfant vers la consultation adulte vers 14-16 ans.
- MPR : consultation tous les 6 mois jusqu'à 4 ans puis tous les ans, à adapter selon les besoins en appareillage.
- Endocrinopédiatre ou endocrinologue : suivi adapté selon les traitements proposés.
- Gastropédiatre ou gastroentérologue, pneumopédiatre ou pneumologue, orthopédiste spécialiste du sommeil, diététicien, assistant social, chirurgien viscéral, psychologue et neuropsychologue : suivi adapté au besoin du patient.
- Dentiste : suivi annuel ou par 2 ans selon les recommandations du spécialiste.
- Ophthalmologiste : suivi précoce puis annuel puis tous les 2 ans selon recommandations du spécialiste.
- ORL : dépistage d'un éventuel trouble auditif précoce ou vers 3 ans.

5.3 Examens complémentaires

Les examens complémentaires recommandés comprennent le dosage des hormones thyroïdiennes associé à la biologie moléculaire au moment du diagnostic. Le suivi des hormones

thyroïdiennes est adapté au cas par cas en fonction de la symptomatologie mais n'a pas d'intérêt en termes de suivi strict des patients porteurs de SAHD, en l'absence de traitement spécifique.

- Bilan sanguin et urinaire phospho-calcique annuel chez les patients non marchants associés à une ostéodensitométrie osseuse.
- Bilan sanguin nutritionnel annuel chez des patients avec un IMC < 25e percentile et en cas d'apports caloriques importants par voie entérale.
- Électroencéphalogramme (EEG) en cas d'épilepsie selon le suivi demandé par le neuropédiatre ou le neurologue.
- L'IRM cérébrale est un examen d'orientation utile au moment du diagnostic. La réalisation d'IRM cérébrales ou d'autres examens à visée neurologique successifs, est discutée au cas par cas avec le neuropédiatre et le neurologue.

6 Diagnostic anténatal

L'organisation d'un diagnostic prénatal et d'une interruption de grossesse pour motif fœtal en cas de fœtus de sexe masculin porteur de l'anomalie génétique de *SLC16A2* peut être proposée après accord du centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal, compte tenu du polyhandicap possible dans cette maladie et de son caractère incurable.

Un diagnostic prénatal ne peut être envisagé que lorsque la mutation du gène *SLC16A2* a été préalablement identifiée chez un cas index.

Pour une toute grossesse d'une femme conductrice ou d'un couple ayant eu un enfant atteint, un diagnostic prénatal peut être proposé par détermination du sexe fœtal sur sang maternel à 8-11 semaines d'aménorrhée suivi de l'étude directe de la mutation génétique familiale si le fœtus est de sexe masculin à partir d'une biopsie de villosités choriales à 12-13 semaines d'aménorrhée ou plus tardivement à partir d'un prélèvement de liquide amniotique (amniocentèse) après 16 semaines d'aménorrhée.

L'option d'un diagnostic pré-implantatoire avec détermination du statut sexuel et génétique de l'embryon avant réimplantation intra-utérine peut également être proposée aux femmes conductrices.

Pour les fœtus non atteints de SAHD, il n'y a pas de risque particulier lié au fait que leur mère puisse être conductrice de la mutation.

Aucun patient atteint de SAHD n'a été rapporté dans la littérature comme ayant pu avoir une descendance.

Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Docteur Catherine Sarret, coordonnateur du Centre de compétence des leucodystrophies et leucoencéphalopathies rares ; CHU de Clermont-Ferrand (LEUKOFRANCE).

Sous la direction du Pr Odile Boespflug-Tanguy, Neuropédiatre et médecin coordonnateur du centre de référence des leucodystrophies et leucoencéphalopathies rares ; Service de neurologie pédiatrique et des maladies métaboliques ; Hôpital Robert Debré, APHP – membre de BRAIN-TEAM.

Sous la direction du Pr Vincent Des Portes, Neuropédiatre, Médecin coordonnateur du centre de référence des déficiences intellectuelles de causes rares de Lyon, et animateur de la filière DéfiScience, Filière de santé maladies rares du développement cérébral et déficience intellectuelle.

Ce travail a été soutenu par Mme Anne Hugon chargée de Projets de la filière DéfiScience et Mme Cécile Mons, chargée de mission de la filière et BRAIN-TEAM, pour la coordination relecture et méthode.

Ce PNDS a reçu le soutien de la Société Française de Neurologie Pédiatrique - SFNP <https://www.sfneuroped.fr/> via la commission des leucodystrophies et pathologies neurodégénératives.

Ont participé à l'élaboration du PNDS les membres ci-dessous.

Coordonnateur Rédacteurs

- . Dr Catherine Sarret, Neuropédiatrie - CHU de Clermont-Ferrand

Groupe Multidisciplinaire des Rédacteurs

- . Dr Isabelle Oliver Petit, endocrinopédiatre- Hôpital des enfants, CHU Toulouse
- . Dr Ganaelle Remerand, neuropédiatre - CHU Clermont-Ferrand
- . Dr Renaud Touraine, généticien - CHU Saint Etienne
- . Dr Yline Capri, généticienne – APHP Robert Debré

Groupe de lecture

- . Pr Odile Boespflug-Tanguy, neuropédiatre – APHP Hôpital Robert Debré
- . Pr Vincent des Portes, neuropédiatre - CHU de Lyon HCL - GH Est – Bron
- . Dr Alexandra Afenjar, neuropédiatre – APHP Trousseau
- . Dr Delphine Héron, pédiatre, généticienne, APHP, Hôpital Pitié Salpêtrière – Paris
- . Dr Aurélie Cabailot, médecine générale, Université Clermont Auvergne – Clermont-Ferrand
- . Marie Louise Vendeville, coordinateur paramédical - APHP Hôpital Robert Debré
- . Béatrice Dubus et Evelyne Gisclard pour l'Association Xtraordinaire

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt

Annexe 2.Coordonnées du (des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) l'association(s) de patients

Centre de Référence Déficiences Intellectuelles de causes rares

DéfiScience - Filière de santé maladies rares du développement cérébral et déficience intellectuelle - <http://www.defiscience.fr>

Centre de Référence coordonnateur des Déficiences Intellectuelles de causes rares

Pr Vincent Desportes - Médecin coordonnateur

Adresse : CHU de Lyon HCL, GH Est-Hôpital Femme Mère Enfant Service de neuropédiatrie (5ème étage), 59 Boulevard Pinel 69677 BRON Cedex

Contact Tél : 33 (0)4 27 85 53 80

Centre de Référence coordonnateur des Déficiences Intellectuelles de causes rares

Dr Delphine Héron, Génétique Clinique - Médecin coordonnateur

Adresse : AP-HP, Hôpital Pitié Salpêtrière - Département de génétique et cytogénétique - 47-83, boulevard de l'Hôpital 75651 Paris cedex 13

Contact Tél : Anne Faudet - anne.faudet@psl.aphp.fr – Tel : 01.42.16.13.87

Centres de Référence constitutifs des Déficiences Intellectuelles de causes rares

CR constitutif	Hospices Civils de Lyon	Pr Vincent Des Portes
CR constitutif	APHM de Marseille	Pr Mathieu Milh MILH
CR constitutif	APHP Trousseau, Paris	Pr Thierry Billette de Villemeur
CR constitutif	APHP Necker, Paris	Pr Nadia Bahi Buisson
CR constitutif	CHU de Dijon	Pr Christel Thauvin
CR constitutif	APHP Necker, Paris	Dr Marlène Rio
CR constitutif	APHP Robert Debré, Paris	Dr David Germanaud
CR constitutif	CHRU de Brest	Dr Sylviane Peudennier
CR constitutif	CHU de Rennes	Dr Laurent Pasquier
CR constitutif	CHU de Strasbourg	Dr Salima El Chehadeh

Centres de Compétence des Déficiences Intellectuelles de causes rares

Centre Compétence	CHU Tours	Pr Annick Toutain
Centre Compétence	APHP Kremlin Bicêtre, Paris	Dr Anya Rothenbuhler Pen
Centre Compétence	CHU Lille	Dr Audrey Riquet
Centre Compétence	CHU Amiens	Pr Patrick Berquin
Centre Compétence	CHU de Besançon	Pr Lionel Van Maldergem
Centre Compétence	CHU Nancy	Dr Bruno Leheup
Centre Compétence	CHU Nantes	Dr Bertrand Isidor
Centre Compétence	CHU Nice	Dr Fabienne Giuliano
Centre Compétence	CHU Pointe à Pitre	Dr Marilyn Lackmy Port Lis
Centre Compétence	CHU Reims	Pr Nathalie Bednarek
Centre Compétence	CHU Toulouse	Dr Caroline Karsenty
Centre Compétence	CHU de Bordeaux	Pr Cyril Goizet
Centre Compétence	CHU Montpellier	Dr Philippe Meyer

Centre de référence des leucodystrophies et leuco encéphalopathies rares (LEUKOFRANCE)

BRAIN-TEAM – Filière de santé maladies rares à expression motrice ou cognitive du système nerveux central - <http://brain-team.fr/>

Centre de référence coordonnateur des leucodystrophies et leuco encéphalopathies rares (LEUKOFRANCE)

Responsable : Pr Odile Boespflug-Tanguy, Neuropédiatre et médecin coordonnateur du centre de référence

Adresse : Hôpital Robert-Debré AP-HP - Service de neurologie pédiatrique et des maladies métaboliques - 48, boulevard Sérurier - 75019 Paris, France

Contact Tél : 33 (0)1 40 03 40 20

Centres de référence constitutifs des leucodystrophies et leuco encéphalopathies rares (LEUKOFRANCE)

CR constitutif APHP HU PARIS SUD KREMLIN BICETRE Dr Caroline Sevin

CR constitutif CHU MONTPELLIER Pr Pierre Labauge

Centre de Compétence des leucodystrophies et leuco encéphalopathies rares (LEUKOFRANCE)

Centre de Compétence	APHM	Pr Jean Pelletier
Centre de Compétence	AP-HP HU NECKER	Pr Isabelle Desguerre
Centre de Compétence	AP-HP PITIE SALPETRIERE	Dr Fanny Mochel
Centre de Compétence	CHRU DE BREST	Dr Sylviane Peudenier
Centre de Compétence	CHU DE CLERMONT-FERRAND	Dr Catherine Sarret
Centre de Compétence	CHU DE TOULOUSE	Dr David Brassat
Centre de Compétence	CHU REUNION	Pr Valérie Trommsdorff
Centre de Compétence	HOSPICES CIVILS DE LYON	Dr Françoise Durand-Dubief

Associations de patients

Association Nationale Retards Mentaux liés à l'X

Président M. Olivier de Compiègne

96 Rue Jules Guesdes - 92130 LEVALLOIS-PERRET - FRANCE

Téléphone : 33 (0)9 70 40 61 40 - 33 (0)1 78 76 77 10

Contact : contact@Xtraordinaire.org

Site Internet : <http://www.xtraordinaire.org/>

MCT8-AHDS foundation

Présidente famille : Veronica Popa

Site Internet : <http://www.mct8.info>

Informations complémentaires

ORPHANET - Source Internet : - <http://www.orpha.net>

Article tout public ; Conduite à tenir en urgence ; Critères diagnostiques ; Focus Handicap ; Revue de génétique clinique

Alliance maladies rares - Fédération d'associations de maladies rares

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

Maladies Rares Info service – Plateforme d'appel et d'informations des maladies rares

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

Téléphone : 01 56 53 81 36

SFNP Société Française de neuropédiatrie - Source Internet : <https://www.sfneuroped.fr>

Références bibliographiques

Allan W, Herndon C, Dudley FC. Some examples of the inheritance of mental deficiency: apparently sex-linked idiocy and microcephaly. *Am J Ment Defic.* 1944; 48:325–34.

Dumitrescu AM, Liao XH, Best TB, Brockmann K, Refetoff S. A novel syndrome combining thyroid and neurological abnormalities is associated with mutations in a monocarboxylate transporter gene. *Am J Hum Genet.* 2004;74(1):168-75.

Friesema EC, Grueters A, Biebermann H, Krude H, von Moers A, Reeser M, et al. Association between mutations in a thyroid hormone transporter and severe X-linked psychomotor retardation. *Lancet.* 2004 Oct 16-22;364(9443):1435-7.

Biebermann H, Ambrugger P, Tarnow P, von Moers A, Schweizer U, Grueters A. Extended clinical phenotype, endocrine investigations and functional studies of a loss-of-function mutation A150V in the thyroid hormone specific transporter MCT8. *Eur J Endocrinol.* 2005 Sep;153(3):359-66.

Holden KR, Zuniga OF, May MM, Su H, Molinero MR, Rogers RC, et al. X-linked MCT8 gene mutations: characterization of the pediatric neurologic phenotype. *J Child Neurol.* 2005; 20(10):852–7.

Kakinuma H, Itoh M, Takahashi H. A novel mutation in the monocarboxylate transporter 8 gene in a boy with putamen lesions and low free T4 levels in cerebrospinal fluid. *J Pediatr.* 2005 Oct;147(4):552-4.

Schwartz CE, May MM, Carpenter NJ, Rogers RC, Martin J, Bialer MG, et al. Allan-Herndon-Dudley syndrome and the monocarboxylate transporter 8 (MCT8) gene. *Am J Hum Genet.* 2005 Jul;77(1):41-53.

Sijens PE, Rodiger LA, Meiners LC, Lunsing RJ. ¹H magnetic resonance spectroscopy in monocarboxylate transporter 8 gene deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 May;93(5):1854-9.

Vaurs-Barrière C, Deville M, Sarret C, Giraud G, Des Portes V, Prats-Viñas JM, De Michele G, Dan B, Brady AF, Boespflug-Tanguy O, Touraine R. Pelizaeus-Merzbacher-Like disease presentation of MCT8 mutated male subjects. *Ann Neurol.* 2009 Jan;65(1):114-8.

Philips AK, Sirén A, Avela K, Somer M, Peippo M, Ahvenainen M, Doagu F, Arvio M, Kääriäinen H, Van Esch H, Froyen G, Haas SA, Hu H, Kalscheuer VM, Järvelä I. X-exome sequencing in Finnish families with intellectual disability--four novel mutations and two novel syndromic phenotypes. *Orphanet J Rare Dis.* 2014 Apr 11;9:49.

Novara F, Groeneweg S, Freri E, Estienne M, Reho P, Matricardi S, Castellotti B, Visser WE, Zuffardi O, Visser TJ. Clinical and Molecular Characteristics of SLC16A2 (MCT8) Mutations in Three Families with the Allan-Herndon-Dudley Syndrome. *Hum Mutat.* 2017 Mar;38(3):260-264.

Tsurusaki Y, Osaka H, Hamanoue H, Shimbo H, Tsuji M, Doi H, Saitsu H, Matsumoto N, Miyake N. Rapid detection of a mutation causing X-linked leucoencephalopathy by exome sequencing. *J Med Genet.* 2011 Sep;48(9):606-9.

Boccone L, Mariotti S, Dessi V, Pruna D, Meloni A, Loudianos G. Allan-Herndon-Dudley syndrome (AHDS) caused by a novel SLC16A2 gene mutation showing severe neurologic features and unexpectedly low TRH-stimulated serum TSH. *Eur J Med Genet.* 2010 Nov-Dec;53(6):392-5.

Tonduti D, Vanderver A, Berardinelli A, Schmidt JL, Collins CD, Novara F, et al. MCT8 deficiency: extrapyramidal symptoms and delayed myelination as prominent features. *J Child Neurol.* 2013 Jun;28(6):795-800.

Namba N, Etani Y, Kitaoka T, Nakamoto Y, Nakacho M, Bessho K, et al. Clinical phenotype and endocrinological investigations in a patient with a mutation in the MCT8 thyroid hormone transporter. *Eur J Pediatr.* 2008 Jul;167(7):785-91.

Gika AD, Siddiqui A, Hulse AJ, Edward S, Fallon P, McEntagart ME, et al. White matter abnormalities and dystonic motor disorder associated with mutations in the SLC16A2 gene. *Dev Med Child Neurol.* 2010 May;52(5):475-82.

Friesema EC, Ganguly S, Abdalla A, Manning Fox JE, Halestrap AP, Visser TJ. Identification of monocarboxylate transporter 8 as a specific thyroid hormone transporter. *J Biol Chem.* 2003 Oct 10;278(41):40128-35.

Santisteban P, Bernal J. Thyroid development and effect on the nervous system. *Rev Endocr Metab Disord.* 2005 Aug;6(3):217-28.

- Jansen J, Friesema EC, Kester MH, Milici C, Reeser M, Gruters A, et al. Functional analysis of monocarboxylate transporter 8 mutations identified in patients with X-linked psychomotor retardation and elevated serum triiodothyronine. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Jun;92(6):2378-81.
- Jansen J, Friesema EC, Kester MH, Schwartz CE, Visser TJ. Genotype-phenotype relationship in patients with mutations in thyroid hormone transporter MCT8. *Endocrinology.* 2008 May;149(5):2184-90.
- Visser WE, Jansen J, Friesema EC, Kester MH, Mancilla E, Lundgren J, et al. Novel pathogenic mechanism suggested by ex vivo analysis of MCT8 (SLC16A2) mutations. *Hum Mutat.* 2009 Jan;30(1):29-38.
- Capri Y, Friesema EC, Kersseboom S, Touraine R, Monnier A, Eymard-Pierre E, et al. Relevance of different cellular models in determining the effects of mutations on SLC16A2/MCT8 thyroid hormone transporter function and genotype-phenotype correlation. *Hum Mutat.* 2013 Jul;34(7):1018-25.
- Brunet O, Lézine I, Josse D. Brunet-Lézine révisé : Echelle de développement psychomoteur de la première enfance : manuel BLR-C. 2001 Ed EAP, Paris 2001.
- Friesema EC, Visser WE, Visser TJ. Genetics and phenomics of thyroid hormone transport by MCT8. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 322: 107-13.
- Dumitrescu AM, FU J, Dempsey MA, Refetoff S. MCT8-Specific Thyroid Hormone Cell-Membrane Transporter Deficiency Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA):2013.
- Fuchs O, Pfarr N, Pohlenz J, Schmidt H. Elevated serum triiodothyronine and intellectual and motor disability with paroxysmal dyskinesia caused by a monocarboxylate transporter 8 gene mutation. *Dev Med Child Neurol.* 2009 Mar;51(3):240-4.
- Wémeau JL, Pigeyre M, Proust-Lemoine E, d'Herbomez M, Gottrand F, Jansen J, Visser TJ, Ladsous M. Beneficial effects of propylthiouracil plus L-thyroxine treatment in a patient with a mutation in MCT8. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Jun;93(6):2084-8.
- López-Marín L, Martín-Belinchón M, Gutiérrez-Solana LG, Morte-Molina B, Duat-Rodríguez A, Bernal J. MCT8-specific thyroid hormone cell transporter deficiency: a case report and review of the literature. *Rev Neurol.* 2013 Jun 16;56(12):615-22.
- Herzovich V, Vaiani E, Marino R, Dratler G, Lazzati JM, Tilitzky S, Ramirez P, Iorcansky S, Rivarola MA, Belgorosky A. Unexpected peripheral markers of thyroid function in a patient with a novel mutation of the MCT8 thyroid hormone transporter and Allan-Herndon-Dudley syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2007;67(1):1-6.
- Papadimitriou A, Dumitrescu AM, Papavasiliou A, Fretzayas A, Nicolaidou P, Refetoff S. A novel monocarboxylate transporter 8 gene mutation as a cause of severe neonatal hypotonia and developmental delay. *Pediatrics.* 2008 Jan;121(1):e199-202.
- Azzolini S, Nosadini M, Balzarini M, Sartori S, Suppiej A, Mardari R, et al. Delayed myelination is not a constant feature of Allan-Herndon-Dudley syndrome: report of a new case and review of the literature. *Brain Dev.* 2013 Sep;36(8):716-20.
- Visser WE, Vrijmoeth P, Visser FE, Arts WF, van Toor H, Visser TJ. Identification, functional analysis, prevalence and treatment of monocarboxylate transporter 8 (MCT8) mutations in a cohort of adult patients with mental retardation. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013 Feb;78(2):310-5.33.
- Frints SG, Lenzner S, Bauters M, Jensen LR, Van Esch H, des Portes V, Moog U, Macville MV, van Roozendaal K, Schrandt-Stumpel CT, Tzschach A, Marynen P, Fryns JP, Hamel B, van Bokhoven H, Chelly J, Beldjord C, Turner G, Gecz J, Moraine C, Raynaud M, Ropers HH, Froyen G, Kuss AW. MCT8 mutation analysis and identification of the first female with Allan-Herndon-Dudley syndrome due to loss of MCT8 expression. *Eur J Hum Genet.* 2008 Sep;16(9):1029-37.
- García-de Teresa B, González-Del Angel A, Reyna-Fabián ME, Ruiz-Reyes Mde L, Calzada-León R, Pérez-Enríquez B, Alcántara-Ortigoza MA. Deletion of exon 1 of the SLC16A2 gene: a common occurrence in patients with Allan-Herndon-Dudley syndrome. *Thyroid.* 2015 Mar;25(3):361-7.
- La Piana R, Vanasse M, Brais B, Bernard G. Myelination Delay and Allan-Herndon Dudley Syndrome Caused by a Novel Mutation in the SLC16A2 Gene. *J Child Neurol.* 2015 Sep;30(10):1371-4.

- Armour CM, Kersseboom S, Yoon G, Visser TJ. Further Insights into the Allan-Herndon-Dudley Syndrome: Clinical and Functional Characterization of a Novel MCT8 Mutation. 2015. PLoS One.10(10):e0139343.
- Crushell E, Reardon W. Elevated TSH levels in a mentally retarded boy. *Eur J Pediatr*. 2010;169:573-5.
- Zung A, Visser TJ, Uitterlinden AG, Rivadeneira F, Friesema EC. A child with a deletion in the monocarboxylate transporter 8 gene: 7-year follow-up and effects of thyroid hormone treatment. *Eur J Endocrinol*. 2011 Nov;165(5):823-30.
- Filho HC, Marui S, Manna TD, Brust ES, Radonsky V, Kuperman H, Dichtchekian V, Setian N, Damiani D. Novel mutation in MCT8 gene in a Brazilian boy with thyroid hormone resistance and severe neurologic abnormalities. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2011 Feb;55(1):60-6
- Verge CF, Konrad D, Cohen M, Di Cosmo C, Dumitrescu AM, Marcinkowski T, Hameed S, Hamilton J, Weiss RE, Refetoff S. Diiodothyropropionic acid (DITPA) in the treatment of MCT8 deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Dec;97(12):4515-23.
- Boccone L, Dessì V, Meloni A, Loudianos G. Allan-Herndon-Dudley syndrome (AHDS) in two consecutive generations caused by a missense MCT8 gene mutation. Phenotypic variability with the presence of normal serum T3 levels. *Eur J Med Genet*. 2013 Apr;56(4):207-10
- Yamamoto S, Okuhara K, Tonoki H, Iizuka S, Nihei N, Tajima T. A Novel Deletion Mutation of SLC16A2 Encoding Monocarboxylate Transporter (MCT) 8 in a 26-year-old Japanese Patient with Allan-Herndon-Dudley Syndrome. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2013 Oct;22(4):83-6.
- Kobayashi S, Onuma A, Inui T, Wakusawa K, Tanaka S, Shimojima K, Yamamoto T, Haginoya K. Clinical course and images of four familial cases of Allan-Herndon-Dudley syndrome with a novel monocarboxylate transporter 8 gene mutation. *Pediatr Neurol*. 2014 Sep;51(3):414-6.
- Shimojima K, Maruyama K, Kikuchi M, Imai A, Inoue K, Yamamoto T. Novel SLC16A2 mutations in patients with Allan-Herndon-Dudley syndrome. *Intractable Rare Dis Res*. 2016 Aug;5(3):214-7.
- Ono E, Ariga M, Oshima S, Hayakawa M, Imai M, Ochiai Y, Mochizuki H, Namba N, Ozono K, Miyata I. Three novel mutations of the MCT8 (SLC16A2) gene: individual and temporal variations of endocrinological and radiological features. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2016 Apr;25(2):23-35.
- Yamamoto T, Lu Y, Nakamura R, Shimojima K, Kira R. A novel A178P mutation in SLC16A2 in a patient with Allan-Herndon-Dudley syndrome. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2018;58(4):143-144.
- Rego T, Lado CG, Rodríguez PC, Santos FS, Angueira FB, Castro-Feijóo L, Conde JB, Castro-Gago M. Severe neurological abnormalities in a young boy with impaired thyroid hormone sensitivity due to a novel mutation in the MCT8 gene. *Hormones (Athens)*. 2017 Apr;16(2):194-199.
- Maranduba CM, Friesema EC, Kok F, Kester MH, Jansen J, Sertié AL, Passos-Bueno MR, Visser TJ. Decreased cellular uptake and metabolism in Allan-Herndon-Dudley syndrome (AHDS) due to a novel mutation in the MCT8 thyroid hormone transporter. *J Med Genet*. 2006 May;43(5):457-60.
- Anik A, Kersseboom S, Demir K, Catli G, Yiş U, Böber E, van Mullem A, van Herebeek RE, Hiz S, Abaci A, Visser TJ. Psychomotor retardation caused by a defective thyroid hormone transporter: report of two families with different MCT8 mutations. *Horm Res Paediatr*. 2014;82(4):261-71.
- Rodrigues F, Grenha J, Ortez C, Nascimento A, Morte B, M-Belinchón M, Armstrong J, Colomer J. Hypotonic male infant and MCT8 deficiency - a diagnosis to think about. *BMC Pediatr*. 2014 Oct 4;14:252.
- Yamamoto T, Shimojima K, Umemura A, Uematsu M, Nakayama T, Inoue K. SLC16A2 mutations in two Japanese patients with Allan-Herndon-Dudley syndrome. *Hum Genome Var*. 2014 Oct 9;1:14010.
- Kim JH, Kim YM, Yum MS, Choi JH, Lee BH, Kim GH, Yoo HW. Clinical and endocrine features of two Allan-Herndon-Dudley syndrome patients with monocarboxylate transporter 8 mutations. *Horm Res Paediatr*. 2015;83(4):288-92.
- Langley KG, Trau S, Bean LJ, Narravula A, Schrier Vergano SA. A 7-month-old male with Allan-Herndon-Dudley syndrome and the power of T3. *Am J Med Genet A*. 2015 May;167A(5):1117-20.

- Gagliardi L, Nataren N, Feng J, Schreiber AW, Hahn CN, Conwell LS, Coman D, Scott HS. Allan-herndon-Dudley syndrome with unusual profound sensorineural hearing loss. *Am J Med Genet A*. 2015;167A(8):1872-6.
- Lopez-Espindola D, Morales-Bastos C, Grijota-Martinez C, Liao XH, Lev D, Sugo E, Verge CF, Refetoff S, Bernal J, Guadano-Ferraz A. Mutations of the thyroid hormone transporter MCT8 cause prenatal brain damage and persistent hypomyelination. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:E2799-804.
- Wirth EK, Sheu SY, Chiu-Ugalde J, Sapin R, Klein MO, Mossbrugger I, Quintanilla-Martinez L, de Angelis MH, Krude H, Riebel T, Rothe K, Köhrle J, Schmid KW, Schweizer U, Grüters A. Monocarboxylate transporter 8 deficiency: altered thyroid morphology and persistent high triiodothyronine/thyroxine ratio after thyroidectomy. *Eur J Endocrinol*. 2011;165:555-61.
- Groeneweg S, Peeters RP, Visser TJ, Visser WE. Triiodothyroacetic acid in health and disease. *J Endocrinol*. 2017 Aug;234(2):R99-R121.
- Vanderver A, Tonduti D, Schiffmann R, Schmidt J, van der Knaap MS. Leukodystrophy Overview. 2014 Feb 6. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2018. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK184570/>
- Parikh S, Bernard G, Leventer RJ, van der Knaap MS, van Hove J, Pizzino A, McNeill NH, Helman G, Simons C, Schmidt JL, Rizzo WB, Patterson MC, Taft RJ, Vanderver A; GLIA Consortium. A clinical approach to the diagnosis of patients with leukodystrophies and genetic leukoencephalopathies. *Mol Genet Metab*. 2015;114(4):501-515.
- Van Haren K, Bonkowsky JL, Bernard G, Murphy JL, Pizzino A, Helman G, Suhr D, Waggoner J, Hobson D, Vanderver A, Patterson MC; GLIA Consortium. Consensus statement on preventive and symptomatic care of leukodystrophy patients. *Mol Genet Metab*. 2015;114(4):516-26.
- Adang LA, Sherbini O, Ball L, Bloom M, Darbari A, Amartino H, DiVito D, Eichler F, Escolar M, Evans SH, Fatemi A, Fraser J, Hollowell L, Jaffe N, Joseph C, Karpinski M, Keller S, Maddock R, Mancilla E, McClary B, Mertz J, Morgart K, Langan T, Leventer R, Parikh S, Pizzino A, Prange E, Renaud DL, Rizzo W, Shapiro J, Suhr D, Suhr T, Tonduti D, Waggoner J, Waldman A, Wolf NI, Zerem A, Bonkowsky JL, Bernard G, van Haren K, Vanderver A; Global Leukodystrophy Initiative (GLIA) Consortium. Revised consensus statement on the preventive and symptomatic care of patients with leukodystrophies. *Mol Genet Metab*. 2017;122(1-2):18-32.
- Charzewska A, Wierzba J, Iżycka-Świeszewska E, Bekiesińska-Figatowska M, Jurek M, Gintowt A, Kłosowska A, Bal J, Hoffman-Zacharska D. Hypomyelinating leukodystrophies - a molecular insight into the white matter pathology. *Clin Genet*. 2016;90(4):293-304.
- Inserm. Déficiences intellectuelles. Collection Expertise collective. Montrouge : EDP Sciences, 2016, XV-1157 p. - <http://hdl.handle.net/10608/6816>
- Waddell G, Burton AK. Occupational Health guidelines for the management of low back pain at work: evidence review. *Occup Med* 2001; 51 (2):124
- Bauer AJ. Triac in the treatment of Allan-Herndon-Dudley syndrome. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2019;7(9), 661-663.
- Groeneweg S., Peeters R P, Moran C, Stoupa A, Auriol F, Tonduti D et al.. Effectiveness and safety of the tri-iodothyronine analogue Triac in children and adults with MCT8 deficiency: an international, single-arm, open-label, phase 2 trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2019;7(9), 695-706.
- Remerand G, Boespflug-Tanguy O, Tonduti D, Touraine R, Rodriguez D, Curie A, Perreton N, Des Portes V, Sarret C.. (2019). Expanding the phenotypic spectrum of Allan-Herndon-Dudley syndrome in patients with SLC 16A2 mutations. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2019: Doi 10.1111/dmcn.14332.