



## Syndrome neurodéveloppemental lié à *DDX3X*

Bethany Johnson-Kerner, MD, PhD,<sup>1</sup> Lot Snijders Blok, MD,<sup>2</sup> Lindsey Suit, BA,<sup>1</sup> Julian Thomas, MD,<sup>3</sup> Tjitske Kleefstra, MD, PhD,<sup>4</sup> and Elliott H Sherr, MD, PhD<sup>5</sup>

27 août 2020

Traduction de [l'article original](#), « *DDX3X*-Related Neurodevelopmental Disorder » proposée par l'[Association Xtraordinaire](#) avec l'aimable contribution de Docteur Valentin Ruault, généticien au CHU de Montpellier.  
Juin 2021

### Résumé

#### Signes cliniques

Les troubles neurodéveloppementaux liés à *DDX3X* (*DDX3X*-TND) se produisent typiquement chez les femmes et très rarement chez les hommes. Toutes les personnes touchées signalées à ce jour présentent un retard de développement / une déficience intellectuelle (DI) allant de légère à sévère ; environ 50 % des filles touchées restent non verbales après l'âge de cinq ans. L'hypotonie, signe clinique courant, peut être associée à des difficultés d'alimentation chez les enfants. Les problèmes de comportement peuvent inclure un trouble du spectre autistique, un trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité, un comportement d'automutilation, un mauvais contrôle des impulsions, et de l'agressivité. D'autres signes ont également été décrits, pouvant inclure des convulsions, des troubles du mouvement (dyskinésie, spasticité, démarche anormale), déficience visuelle et auditive, malformations cardiaques congénitales, difficultés respiratoires, laxité articulaire et scoliose.

Un neuroblastome a été observé chez trois individus.

#### Diagnostic/test

Le diagnostic du *DDX3X*-TND est établi chez une fille (ou une femme) présentant des symptômes évocateurs et un variant de novo pathogène de *DDX3X* hétérozygote, identifié par des tests de génétique moléculaire, et chez un garçon (ou un homme) présentant des symptômes évocateurs et un variant pathogène de *DDX3X* hémizyote.

#### Prise en charge

**Traitement:** Le traitement est symptomatique et se concentre sur l'optimisation des capacités de l'individu en utilisant une approche multidisciplinaire qui devrait également inclure un soutien psychosocial pour les

---

**Information sur les auteurs:** 1 Department of Neurology, Institute of Human Genetics and Weill Institute for Neurosciences, University of California, San Francisco, San Francisco, California; Email: bethany.kerner@ucsf.edu; Email: lindsey.suit@ucsf.edu. 2 Human Genetics Department, Radboud University Medical Center; Language & Genetics Department Max Planck Institute for Psycholinguistics, Nijmegen, the Netherlands; Email: lot.snijdersblok@radboudumc.nl. 3 Department of Child Neurology, Children's Hospital Orange County, Orange, California; Email: julian.thomas@choc.org. 4 Human Genetics Department, Radboud University Medical Center, Nijmegen, the Netherlands; Email: tjitske.kleefstra@radboudumc.nl. 5 Departments of Neurology and Pediatrics, Institute of Human Genetics and Weill Institute for Neurosciences, University of California, San Francisco, San Francisco, California; Email: elliot.sherr@ucsf.edu

membres de la famille. La gestion des difficultés d'alimentation, des troubles de l'identité, des problèmes de comportement, des crises d'épilepsie, de la spasticité et d'autres troubles du mouvement, de la vision et de l'audition, des malformations cardiaques congénitales, des difficultés respiratoires, de la laxité articulaire et de la scoliose, se fait conformément aux soins standards.

*Surveillance* : Évaluation périodique par l'équipe multidisciplinaire concernant la croissance, les progrès du développement et les besoins éducatifs, et les problèmes psychiatriques/comportementaux ; évaluations régulières de la vision et de l'audition, de la colonne vertébrale pour dépistage de la scoliose, pour le contrôle des crises (le cas échéant), et pour les problèmes cardiaques et respiratoires. À partir de l'âge de huit ans, évaluer les filles pour détecter les signes d'une puberté précoce.

## Conseil génétique

Le *DDX3X*-TDD est un trouble lié à l'X.

- **Chez les femmes.** La plupart des cas féminins représentent des cas simplex (c'est-à-dire une seule occurrence dans une famille) et présentent le trouble comme le résultat d'un variant pathogène de *novo*.
- **Chez les hommes.** Le *DDX3X*-TND chez les hommes est causé soit par un variant pathogène hérité d'une mère hétérozygote non affectée, soit par un variant pathogène de *novo*. Si la mère d'un garçon atteint présente un variant pathogène du *DDX3X*, la probabilité de le transmettre à chaque grossesse est de 50 %. Les hommes qui héritent du variant pathogène seront affectés ; les femmes qui héritent du variant pathogène seront hétérozygotes et ne devraient pas présenter de phénotype neurodéveloppemental.

Si le sujet est de sexe féminin et représente un cas simplex et si le variant pathogène *DDX3X* ne peut être détecté dans l'ADN des leucocytes de l'un ou l'autre parent - ou si le sujet est de sexe masculin et que le variant pathogène *DDX3X* ne peut être détecté dans l'ADN des leucocytes de la mère - le risque pour la fratrie est légèrement supérieur à celui de la population générale (bien que toujours <1%) en raison de la possibilité de mosaïque germinale parentale.

Une fois que le variant pathogène *DDX3X* a été identifié chez un membre de la famille touché, il est possible de procéder à des tests prénataux pour une grossesse à risque accru et à des tests génétiques préimplantatoires.

## Diagnostic

Les critères de diagnostic formels pour les troubles neurodéveloppementaux liés à *DDX3X* (*DDX3X*-TND) n'ont pas été établis.

## Signes suggestifs

Le *DDX3X*-TND peut être envisagé chez un individu présentant plusieurs des résultats cliniques et d'imagerie cérébrale suivants [Snijders Blok et al 2015, Lennox et al 2020].

### Signes cliniques

- Retard de développement (RD) ou déficience intellectuelle légère à sévère (DI)
- Hypotonie (principalement du tronc)
- Problèmes de comportement : trouble du spectre autistique (TSA), trouble de déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH), comportement inapproprié, comportement d'automutilation, mauvais contrôle des impulsions et agressivité
- Troubles du langage, souvent accompagnés d'une dyspraxie verbale importante
- Microcéphalie limite
- Caractéristiques faciales dysmorphiques. Bien qu'il n'y ait pas de traits dysmorphiques caractéristiques, on observe fréquemment un visage long et/ou hypotonique, un front haut et/ou large, et une large arête nasale et/ou une pointe nasale bulbeuse retournée (Figure 1) [Snijders Blok et al 2015, Fieremans et al 2016]

### Résultats de l'IRM cérébral par ordre décroissant de fréquence :

- Hypoplasie du corps calleux allant d'une agénésie complète (rare) à une malformation plus légère (fréquente) avec seulement un corps postérieur et un splénium minces.
- Hypertrophie ventriculaire et/ou cornes temporales des ventricules latéraux en forme de trou de serrure
- Polymicrogyrie
- Autres. Diminution du volume de la substance blanche, diminution de la densité du faisceau cingulaire, diminution de la commissure antérieure, des petits lobes et du petit cervelet inférieur.

### Poser le diagnostic

**Chez une femme.** Le diagnostic de *DDX3X*-TND est généralement établi chez une fille (ou une femme) présentant des signes évocateurs et un variant *DDX3X de novo* pathogène et hétérozygote identifié par des tests de génétique moléculaire (voir tableau 1).

**Chez un homme.** Le diagnostic de *DDX3X*-TND est établi chez un garçon (ou un homme) présentant des signes évocateurs et soit un variant pathogène *DDX3X* hémizygoté hérité d'une femme hétérozygote non atteinte, soit un variant de *novo DDX3X* hémizygoté, identifié par des tests de génétique moléculaire (voir tableau 1).

Note : L'identification d'un variant *DDX3X* hétérozygote de signification inconnue chez une femme ou d'un variant *DDX3X* hémizygoté de signification inconnue chez un homme n'établit pas ou n'exclut pas un diagnostic de *DDX3X*-TND.

### Tests de génétique moléculaire

Comme le phénotype du *DDX3X*-TND ne peut être distingué de celui de nombreux autres troubles génétiques liés à une déficience intellectuelle, les approches recommandées en matière de tests de génétique moléculaire comprennent l'utilisation d'un **panel de gènes** ou d'un **test génomique complet**.

Note : les tests monogéniques (analyse de la séquence du gène *DDX3X*, suivie d'une analyse de délétion/duplication ciblée sur le gène) sont rarement utiles et ne sont généralement PAS recommandés.

- **Un panel de gènes de déficience intellectuelle (DI) ou d'hypotonie (pour les jeunes enfants)** qui inclut *DDX3X* et d'autres gènes d'intérêt (voir [Diagnostic Différentiel](#)) est le plus susceptible d'identifier la cause génétique de l'affection au coût le plus raisonnable, tout en limitant l'identification des variants de signification inconnue et des variants pathogènes dans les gènes qui n'expliquent pas le phénotype sous-jacent. Note : (1) Les gènes inclus dans le panel et la sensibilité diagnostique des tests utilisés pour chaque gène varient selon les laboratoires et sont susceptibles d'évoluer dans le temps. (2) Certains panels multigéniques peuvent inclure des gènes qui ne sont pas associés à l'affection examinée dans la présente revue génétique. Il est à noter que certains panels d'identification peuvent ne pas (encore) inclure ce gène. (3) Dans certains laboratoires, les options de panel peuvent inclure un panel personnalisé conçu par le laboratoire et/ou une analyse personnalisée de l'exome axée sur le phénotype qui inclut les gènes spécifiés par le clinicien. (4) Les méthodes utilisées dans un panel peuvent inclure l'analyse de séquence, l'analyse de délétion/duplication et/ou d'autres tests non basés sur le séquençage.

Pour une introduction aux panels multigéniques, cliquez [ici](#). Des informations plus détaillées pour les cliniciens qui commandent des tests génétiques peuvent être trouvées [ici](#).

- **Les tests génomiques complets** ne nécessitent pas que le clinicien détermine quel(s) gène(s) est (sont) probablement impliqué(s). **Le séquençage de l'exome** est le plus souvent utilisé ; le **séquençage du génome** est également possible.

L'utilisation d'une puce à exome (lorsqu'elle est cliniquement disponible) peut être envisagée si le séquençage de l'exome n'est pas diagnostique. La variation du nombre de copies dans *DDX3X* n'a pas été étudiée en détail, mais des délétions sont trouvées chez les femmes et des duplications chez les deux sexes (voir la base de données [Decipher](#))

Pour une introduction aux tests génomiques complets, cliquez [ici](#). Des informations plus détaillées pour les cliniciens qui commandent des tests génomiques peuvent être trouvées [ici](#).



**Figure 1.** Profils faciaux de femmes hétérozygotes pour un variant pathogène *DDX3X de novo*

Caractéristiques faciales de 30 des 38 femmes porteuses d'un variant pathogène *DDX3X de novo*. Les caractéristiques faciales communes comprennent un visage long et/ou hypotonique, un front haut et/ou large, une arrête nasale large et/ou une pointe nasale bulbeuse, des ailes du nez étroites et/ou des narines inversées, et de l'hypertélorisme.

Tiré de Snijders Blok et al [2015]. Republié avec autorisation.

**Tableau 1.** Tests de génétique moléculaire utilisés dans les troubles du neurodéveloppement liés au gène *DDX3X*

Gène <sup>1</sup>	Méthode	Proportion de de patients porteurs d'un variant pathogène <sup>2</sup> détectable par la méthode
<b><i>DDX3X</i></b>	Analyse de séquence <sup>3,4</sup>	100% <sup>5</sup>
	Analyse de délétion/duplication ciblée sur le gène <sup>6</sup>	Inconnu <sup>7</sup>

1. Voir le tableau A. Gènes et bases de données pour le locus chromosomique et la protéine.

2. Voir Génétique Moléculaire pour des informations sur les variants détectés dans ce gène.

3. L'analyse des séquences permet de détecter les variants qui sont bénins, probablement bénins, de signification incertaine, probablement pathogènes, ou pathogènes. Les variants peuvent inclure de petites délétions/insertions intra-géniques et des variants faux-sens, non-sens et de sites d'épissage ; en général, les délétions/duplications d'exon ou de gène entier ne sont pas détectées. Pour les questions à prendre en compte dans l'interprétation des résultats de l'analyse des séquences, cliquez [ici](#).

4. L'absence d'amplification par PCR avant l'analyse de la séquence peut suggérer une présomption de délétion (multi)exon ou de gène entier sur le chromosome X chez les hommes affectés ; la confirmation nécessite des tests supplémentaires par une analyse de délétion/duplication ciblée sur le gène.

5. Snijders Blok et al [2015], Wang et al [2018], Beal et al [2019], Lennox et al [2020]

6. L'analyse des délétions et des duplications ciblée par gène permet de détecter les délétions ou les duplications intra-géniques. Les méthodes utilisées peuvent inclure la PCR quantitative, la PCR long-brin, l'amplification multiplex de sondes dépendant d'une ligation (MLPA) et une puce à ADN ciblée sur les gènes conçue pour détecter les délétions ou duplications d'un seul exon.

7. Aucune donnée sur les délétions/duplications ciblées sur les gènes n'est disponible.

## Signes cliniques

### Description clinique

Les troubles neurodéveloppementaux liés à *DDX3X* (*DDX3X*-TND) se produisent typiquement chez les femmes et rarement chez les hommes. Le *DDX3X*-TND, tant chez les femmes que chez les hommes, est associé à un large éventail de signes cliniques dont l'expression et la gravité sont variables. Le tableau 2 présente les signes cliniques les plus couramment observés dans les trois plus grandes cohortes de femmes atteintes de *DDX3X*-TND observées à ce jour, comprenant un total de 149 individus uniques [Snijders Blok et al 2015, Wang et al 2018, Lennox et al 2020]. Il convient de noter que les données des individus figurant dans plus d'un rapport ont été supprimées. Les données de quatre rapports plus petits sont incluses dans la discussion qui suit le tableau 2 [Kellaris et al 2018, Beal et al 2019, Nicola et al 2019, Scala et al 2019].

Les caractéristiques typiquement présentes sont la déficience intellectuelle (DI), les anomalies du tonus, et les difficultés d'alimentation associées, la laxité articulaire et la scoliose. D'autres caractéristiques communes sont les anomalies ophtalmologiques, la perte d'audition, les malformations cardiaques congénitales et les difficultés respiratoires. Un neuroblastome a été observé précocement chez trois personnes, et a pu être traité favorablement.

**Tableau 2.** Signes cliniques chez les femmes souffrant de troubles neurodéveloppementaux liés au *DDX3X*

Signes cliniques	Rapport 1 [Snijders Blok et al 2015]	Rapport 2 [Wang et al 2018]	Rapport 3 [Lennox et al 2020]
<b>RD/DI</b>	38/38 (100%)	28/28 (100%)	84/84 (100%)
<b>Problèmes de comportement</b>	20/38 (53%)	6/28 (21%)	See footnote 1.
<b>Hypotonie</b>	29/38 (76%)	19/28 (68%)	66/83 (80%)
<b>Hypertonie seule ou mélange hyper- &amp; hypotonie</b>	Voir note 2.	2/12 (17%)	38/83 (46%)
<b>Epilepsie/crises d'épilepsie</b>	6/38 (16%)	NA	17/83 (20%)
<b>Troubles du mouvement</b>	17/38 (45%) <sup>2</sup>	17/28 (61%)	18/83 (22%)
<b>Microcéphalie</b>	12/38 (32%)	7/28 (25%)	25/74 (34%)
<b>Problèmes de vue</b>	13/38 (34%)	9/28 (32%)	32/82 (39%)

Tableau 2. Suite de la page précédente.

Signes cliniques	Rapport 1 [Snijders Blok et al 2015]	Rapport 2 [Wang et al 2018]	Rapport 3 [Lennox et al 2020]
<b>Problème respiratoire</b>	N/A	5/28 (18%)	N/A
<b>Anomalies cardiaques congénitales</b>	N/A	5/7 <sup>3</sup> (71%)	11/82 (13%)
<b>Squelette (scoliose)</b>	4/38 (11%)	N/A	8/82 (10%)
<b>Déficience auditive</b>	3/38 (8%)	N/A	4/78 (5%)
<b>Puberté précoce</b>	5/38 (13%)	N/A	7/82 (9%)
<b>Fente labiale/palatine/uvule</b>	3/38 (8%)	N/A	N/A

Note : il existe un certain chevauchement des participants dans les trois cohortes déclarées ; pour remédier à ce chevauchement, la cohorte 1 a été déclarée dans son intégralité et les chevauchements ont été soustraits des cohortes 2 et 3. Un homme se chevauche dans les rapports 1 et 2, mais (étant un homme) n'est pas compté dans le tableau. Vingt des 104 femmes du rapport 3 ont été décrites précédemment.

RD = retard de développement ; DI = déficience intellectuelle ; NA = sans objet (non spécifié ou signalé dans l'étude)

1. Dans l'étude de Lennox et al [2020], 49 enfants ont été évalués à l'aide de la Child Behavior Checklist (CBCL) auto-remplie par les parents. La CBCL moyenne était de 58,3, avec un écart-type de 10 - significativement différent des contrôles neurotypiques,  $p < 0,001$ .

2. Dans l'étude de Snijders Blok et al [2015], les troubles du mouvement incluent la spasticité.

3.Évalué par échocardiogramme

## Troubles neurodéveloppementaux liés à *DDX3X* chez les femmes

**Retard de développement/handicap.** Toutes les femmes atteintes de *DDX3X*-TND décrites à ce jour (dans les limites de la vérification) répondent probablement aux critères de DI (ou de retard de développement lorsqu'elles sont trop jeunes pour le diagnostic d'un handicap), allant de léger à sévère [Snijders Blok et al 2015, Wang et al 2018, Lennox et al 2020].

Aucune étude avec test de QI systématique n'a été publiée pour les femmes atteintes du *DDX3X*-TND, de sorte que dans la plupart des cas, le terme de DI est choisi par déduction à partir des retards signalés par les parents. Dans un rapport, quatre catégories ont été identifiées : 10/38 personnes présentant une DI légère ou modérée, 10/38 présentant une DI modérée ou modérée à sévère, 15/38 présentant une DI sévère, et 3/38 présentant un retard de développement (RD) et qui avaient moins de cinq ans [Snijders Blok et al 2015].

Dans une autre étude, dans laquelle les parents de 53 filles concernées ont utilisé les échelles de comportement adaptatif de Vineland (VABS) pour évaluer les capacités de comportement adaptatif de leur enfant, le score standard composite moyen était de 56,6, ce qui est nettement inférieur au score moyen de 100 (ET 15) dans la population neurotypique.

En outre, les personnes atteintes de polymicrogyrie (PMG) ont été plus retardées dans leur développement, avec un score moyen de 43,8 contre 57,5 chez les personnes sans PMG ( $p < 0,05$ ) [Lennox et al 2020].

Les retards ou les troubles de la parole et du langage sont fréquents : après l'âge de cinq ans, 52 % des femmes atteintes de *DDX3X*-TND étaient non verbales [Lennox et al 2020]. Bien qu'aucune étude systématique de la progression des étapes n'ait été présentée, un rapport indique qu'une femme de 47 ans a appris à s'asseoir à l'âge de deux ans, à marcher à l'âge de huit ans et à dire des mots simples [Wang et al 2018]. Aucune donnée sur l'utilisation de la langue des signes ou de méthodes de communication alternatives n'a été rapportée.

Les **problèmes de comportement** comprennent les troubles du spectre autistique (TSA), les troubles de déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH) et l'hyperactivité, les comportements d'automutilation, le mauvais contrôle des impulsions, l'agressivité et d'autres comportements inappropriés [Snijders Blok et al 2015, Wang et al 2018, Lennox et al 2020]. Dans une étude portant sur 42 personnes, les résultats du questionnaire sur la communication sociale rempli par les parents/responsables d'enfants ont indiqué que 67 % d'entre eux étaient au-dessus du seuil de risque de TSA [Lennox et al 2020].

Les **anomalies du tonus** comprenaient soit une hypotonie isolée, soit un mélange d'hypertonie et d'hypotonie dans lequel le tonus du tronc est plus bas et celui des membres est augmenté.

Les **troubles du mouvement** sont présents à un jeune âge et peuvent inclure une dyskinésie, une ataxie et une dystonie, parfois exprimée par une démarche raide ou avec les jambes écartées. Une femme a été signalée comme ayant des épisodes dystoniques frappants [Beal et al 2019].

Les types de **crises d'épilepsie** comprennent les crises myocloniques-atoniques (épisodes de brèves secousses d'un muscle ou d'un groupe de muscles semblables à un choc, ainsi que des crises avec chute), les spasmes infantiles, les crises partielles focales ou les périodes d'absence généralisée. Les crises sont plus fréquentes chez les femmes atteintes de polymicrogyrie [Lennox et al 2020].

La **microcéphalie** est plus fréquente chez les personnes atteintes de polymicrogyrie (6/9) [Lennox et al 2020], dont la quasi-totalité présentait une circonférence frontale occipitale inférieure de 2 à 3 ET à la moyenne.

Les **problèmes ophtalmologiques** comprennent les défauts de réfraction, la déficience visuelle corticale, l'atrophie optique, le colobome (type non spécifié chez 4/92 individus dans Lennox et al), le nystagmus et le strabisme (25/92, soit 27%) [Wang et al 2018, Lennox et al 2020].

Les **problèmes respiratoires** peuvent inclure l'apnée obstructive du sommeil, la tachypnée et l'insuffisance respiratoire chronique [Wang et al 2018].

Les **anomalies cardiaques**, outre celles figurant dans le tableau 2, comprennent la communication interauriculaire (CIA), la persistance du canal artériel (PCA) et la persistance du foramen oval (PFO) [Nicola et al 2019], la CIA et la communication ventriculaire septale (CVS) [Dikow et al 2017], et (chez une femme sur six) une communication ventriculaire septale [Beal et al 2019].

**Squelette.** La scoliose est probablement secondaire à une hypotonie. Dans un rapport, 37 % (14/38) des individus présentaient une laxité articulaire [Snijders Blok et al 2015].

La **surdité** peut être de transmission, de perception ou les deux. L'âge d'apparition est inconnu ; on ignore si la perte auditive est progressive ou non.

**Puberté précoce** (définie comme le début des changements pubertaires avant l'âge de 8 ans chez les filles et de 9 ans chez les garçons). Bien qu'elle soit observée chez une minorité de femmes [Snijders Blok et al 2015, Lennox et al 2020], la fréquence réelle peut être plus élevée, car les deux cohortes comprennent des femmes plus jeunes que l'âge moyen auquel la puberté précoce est observée.

### Autres

- Les **troubles gastro-intestinaux** signalés comprennent les problèmes d'alimentation, le reflux gastro-œsophagien et la constipation. Il existe des cas isolés d'atrésie ou de sténose anale, d'œsophagite, de volvulus intestinal et de vomissements cycliques [Dikow et al 2017 ; Lennox et al 2020].
- **Des fentes labiales, palatines ou uvulaires** sont signalées chez quelques individus [Snijders Blok et al 2015, Fieremans et al 2016].
- **Cancer.** Actuellement, on ne sait pas dire clairement si le risque de tumeurs malignes spécifiques est accru chez les enfants porteurs de variants pathogènes germinaux de DDX3X.

Un neuroblastome a été observé chez trois filles âgées de 4 à 7 mois [Lennox et al 2020 ; Sherr, communication personnelle]. Dans deux des trois cas, le neuroblastome a été détecté de manière fortuite (lors de l'obtention d'IRM de la colonne vertébrale). Les trois étaient indemnes de la maladie lors des suivis annuels [Sherr & Johnson-Kerner, communication personnelle].

Un astrocytome pilocytique, découvert par hasard sur une imagerie de la tête, a été signalé chez une fille de huit ans [Scala et al 2019].

### Troubles neurodéveloppementaux liés à DDX3X chez les hommes

À ce jour, des hommes d'au moins dix familles différentes ont été décrits comme présentant un variant hémizygotique de *DDX3X* [Snijders Blok et al 2015, Kellaris et al 2018, Wang et al 2018]. Bien que

les données soient insuffisantes pour caractériser un phénotype détaillé, tous les hommes présentaient une déficience intellectuelle, allant de légère à sévère.

Dans un rapport, deux hommes sur cinq avaient un périmètre crânien inférieur à 2 DS au-dessous de la moyenne [Snijders Blok et al 2015]. Dans un autre rapport, deux frères souffraient de macrocéphalie - dont l'importance est inconnue car elle était également présente chez le père et la sœur, par ailleurs asymptomatiques [Kellaris et al 2018].

D'autres signes similaires à ceux signalés chez les femmes touchées comprenaient des problèmes de comportement, de la spasticité, des tremblements, de l'hypotonie, des problèmes de vision, des maladies cardiaques congénitales et un retard de puberté [Snijders Blok et al 2015, Nicola et al 2019]. Les anomalies de l'IRM cérébral comprennent des anomalies du corps calleux, une ventriculomégalie et des anomalies de la substance blanche.

## Corrélations génotype-phénotype

**Chez les femmes.** Les femmes affectées par un variant de type faux-sens sont généralement plus gravement touchées que celles affectées par d'un variant tronquant [Lennox et al 2020].

La polymicrogyrie a été associée à des faux sens ou des délétions entraînant un décalage du cadre de lecture [Lennox et al 2020].

**Chez les hommes.** Alors que tous les hommes affectés présentaient des variants *DDX3X* faux sens, (voir tableau 6), leurs parentes féminines qui sont hétérozygotes pour le même variant *DDX3X* ne manifestent pas de phénotype neurodéveloppemental atypique.

## Prévalence

Bien que le *DDX3X*-TND soit rare, les variants de *DDX3X* sont parmi les causes les plus fréquemment signalées chez les femmes souffrant de troubles neurodéveloppementaux. [Fitzgerald et al 2015] :

- Dans une étude portant sur plus de 6 000 personnes, les variants de *DDX3X* ont représenté 1 à 3 % des handicaps intellectuels inexpliqués chez les femmes [Snijders Blok et al 2015].
- Une autre étude a rapporté que parmi environ 450 gènes, le gène *DDX3X* se classe au troisième rang des gènes qui présentent le plus fort taux de variants de novo, après les gènes *ARID1B* et *ANKRD11* [Wang et al 2018].

## Troubles génétiques (alléliques)

Aucun phénotype autre que ceux abordés dans cette revue génétique n'est connu pour être associé aux variants germinaux pathogènes du *DDX3X*.

Les tumeurs sporadiques (y compris les médulloblastomes et les lymphomes [Jones et al 2012, Pugh et al 2012, Robinson et al 2012, Jiang et al 2015]) survenant en l'absence de toute découverte de *DDX3X*-TND incluent fréquemment des variants somatiques de *DDX3X* qui ne sont pas présents dans la lignée germinale. Dans ces circonstances, la prédisposition à ces tumeurs n'est pas considérée comme héréditaire. Il est à noter que, dans certains cas, le même variant *DDX3X* a été trouvé comme variant germinale dans le *DDX3X*-TND et comme variant somatique dans le cancer.

## Diagnostic différentiel

Comme les traits phénotypiques associés aux troubles neurodéveloppementaux liés à *DDX3X* chez les femmes ne sont pas suffisants pour diagnostiquer cette affection, de nombreux troubles associés à une déficience intellectuelle (DI) sans autres signes clairement distincts doivent être pris en compte dans le diagnostic différentiel (notamment les troubles du spectre autistique et la paralysie cérébrale). À ce jour, plus de 180 troubles de ce type avec DI ont été identifiés. Voir la série phénotypique de OMIM : [ID autosomique dominante](#), [ID autosomique récessive](#), [ID non syndromique liée à l'X](#) et [ID syndromique liée à l'X](#).

Deux femmes présentant des caractéristiques du syndrome de Toriello-Carey (T-CS) (atrésie anale, malformations cardiaques congénitales, anomalies du corps calleux, hypotonie et retard de développement) (OMIM [217980](#)) se sont avérées présenter un variant du *DDX3X* [Dikow et al 2017]. Le T-CS, un trouble présentant une importante variabilité phénotypique [Toriello et al 2003], a été décrit pour la première fois



comme un retard de croissance postnatal et une microcéphalie, une déficience intellectuelle, un corps calleux anormal, une séquence de Pierre Robin, des anomalies laryngées, des défauts cardiaques, des traits faciaux typiques et d'autres anomalies [Toriello & Carey 1988]. Le T-CS est génétiquement hétérogène, car diverses modifications cytogénétiques et des variants d'*UBE3B* ont été signalés comme étant causales [Toriello & Hatchwell 2008, McGoey et al 2010, Basel-Vanagaite et al 2014].

## Prise en charge

### Évaluations après le diagnostic initial

Pour établir l'étendue de la maladie et des besoins d'une personne chez qui on a diagnostiqué un trouble neurodéveloppemental lié à *DDX3X* (*DDX3X*-TND), il est recommandé de procéder aux évaluations résumées dans le tableau 3 (si elles ne sont pas effectuées dans le cadre de l'évaluation qui a conduit au diagnostic).

**Tableau 3.**

Évaluations recommandées après le diagnostic initial chez les personnes atteintes de troubles neurodéveloppementaux liés à *DDX3X*

Système/ Problème	Évaluation	Remarque
<b>Croissance</b>	Évaluez la taille, le poids et le périmètre crânien...	Vérifier s'il y a des preuves de l'existence d'un retard de croissance.
<b>Neurodéveloppement</b>	Évaluation neurodéveloppementale pour identifier les retards	Inclure les compétences motrices, l'évaluation de la parole/langage, les compétences cognitives générales et les compétences d'adaptation par les services disponibles et appropriés (par exemple, évaluation par un programme d'intervention précoce (0-3 ans), par le district scolaire public (3-21 ans) ou éventuellement par un pédiatre spécialisé dans le développement et le comportement).
<b>Parole &amp; langage</b>	Évaluation par un orthophoniste	Évaluation des capacités de parole, de langage et de communication
<b>Neurologique</b>	Évaluation neurologique de l'hypotonie, des troubles du mouvement, de la spasticité	Si des crises d'épilepsie sont suspectées : EEG et discussion d'une IRM cérébral
<b>Psychiatrique/ Comportement</b>	Envisagez une évaluation par un pédiatre spécialiste du comportement pour évaluer les comportements inadaptés ou par un psychiatre pour les problèmes de comportement plus graves.	Personnes âgées de plus de 12 ans : y compris le dépistage des problèmes de comportement, par exemple les troubles du sommeil, le TDAH, l'anxiété et/ou les traits évocateurs de TSA.
<b>Cardiovasculaire</b>	Evaluation par un cardiologue	- En particulier les personnes ayant un retard de croissance et des difficultés d'alimentation - Prendre en compte l'instabilité du système nerveux autonome chez les personnes souffrant de syncope, de tachycardie et/ou d'hypotension orthostatique
<b>Respiratoire</b>	Evaluation par un pneumologue	Patients souffrant d'apnée, de tachypnée, d'autres manifestations respiratoires et/ou d'insuffisance respiratoire
<b>Gastrointestinal/ Alimentaire</b>	Gastroentérologie / nutrition / évaluation de l'équipe d'alimentation	En cas de difficultés d'alimentation, RGO et/ou retard de croissance: - Évaluation de la déglutition, de l'alimentation et de l'état nutritionnel pour discuter d'une alimentation par voie orale ou par gastrostomie - Prise en charge de la constipation, si elle est présente
<b>Musculo-squelettique</b>	Evaluation par un orthopédiste / un médecin de médecine physique et de réadaptation/un kinésithérapeute / un ergothérapeute	- Evaluer la scoliose si le pédiatre l'a recommandé - Détermination des besoins en appareillage orthopédique et aides techniques.
<b>Yeux/Vue</b>	Bilan ophtalmologique	Examen des erreurs de réfraction, de la déficience visuelle corticale, de l'atrophie optique, du colobome, du nystagmus et du strabisme
<b>Perte d'audition</b>	Bilan auditif	Pour une surdité de transmission, de perception, ou les 2
<b>Conseil génétique</b>	Par un professionnel de la génétique 1	Informez les personnes et les familles concernées sur la nature, les modes de transmission et les implications du <i>DDX3X</i> -TND afin de faciliter la prise de décision médicale et personnelle

Tableau 3. Suite de la page précédente.

Système/ Problème	Évaluation	Remarque
<b>Soutien familial/ressources</b>	Évaluer: <ul style="list-style-type: none"> <li>Utilisation de ressources communautaires ou en ligne telles que <a href="#">Parent to Parent</a> ;</li> <li>Nécessité d'une implication du travail social pour le soutien parental.</li> </ul>	

TDAH = trouble de déficit de l'attention/hyperactivité ; TSA = trouble du spectre autistique ; ; RGO = reflux gastro-œsophagien ; ;

1. Généticien médical, conseiller en génétique agréé, infirmier(e) spécialisé(e) en génétique (Note du traducteur : n'existe pas en France)

## Traitements

Le traitement doit être ciblé sur les besoins du patient.

**Tableau 4.** Traitement des manifestations chez les personnes souffrant de troubles neurodéveloppementaux liés à *DDX3X*

Manifestation/ Préoccupation	Traitement	Autres
<b>RD/DI</b>	Voir Retard de développement / Déficience intellectuelle – Questions d'éducation.	
<b>Parole &amp; langage</b>	Par l'orthophoniste	Rééducation et utilisation de stratégies de communication alternative et augmentée, selon les besoins
<b>Musculo-squelettique</b>	Orthopédie / médecine physique et réadaptation / kinésithérapie/ergothérapie y compris étirements pour éviter les contractures et les chutes	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pour les personnes atteintes de scoliose : envisager l'utilisation d'un corset pour prévenir la progression et la morbidité secondaire (par exemple, douleur, ambulation réduite, maladie pulmonaire restrictive).</li> <li>Pour les personnes souffrant d'hypotonie/hypertonie : envisager des orthèses cheville-pied. En cas d'hypertonie, évaluer la nécessité d'un traitement de la spasticité (par exemple, baclofène, Botox).</li> <li>Envisagez la nécessité de dispositifs de positionnement et de déplacement, macaron de stationnement pour personnes handicapées.</li> </ul>
<b>Crises d'épilepsie</b>	Traitement antiépileptique standardisé par un neurologue expérimenté	<ul style="list-style-type: none"> <li>De nombreux traitements antiépileptiques peuvent être efficaces ; aucun n'a été démontré efficace spécifiquement pour le <i>DDX3X</i>-TND.</li> <li>Éducation des parents/tuteurs <sup>1</sup></li> </ul>
<b>Psychiatrique / Comportement</b>	Voir Retard de développement / Déficience intellectuelle - Questions d'éducation.	
<b>Faible poids / retard de croissance</b>	Thérapie alimentaire ; la pose d'un tube de gastrostomie peut être nécessaire en cas de problèmes d'alimentation persistants.	
<b>Troubles du transit</b>	Pour la constipation	Assouplisseurs de selles, prokinétiques, agents osmotiques ou laxatifs selon les besoins
<b>Vue</b>	Traitement(s) standard(s) recommandé(s) par l'ophtalmologue	Services communautaires de la vision par le biais d'une intervention précoce ou d'un district scolaire
<b>Audition</b>	Les prothèses auditives peuvent être recommandées par l'ORL	Services communautaires d'audition par le biais d'une intervention précoce ou d'un district scolaire
<b>Cardiovasculaire</b>	Soins standards par cardiologue traitant	

Tableau 4. Suite de la page précédente.

Manifestation/ Préoccupation	Traitement	Autres
<b>Respiratoire</b>	Soins standards par pneumologue	
<b>Puberté précoce</b>	Soins standards par endocrinologue	
<b>Famille/ Entourage</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Assurer l'engagement approprié des services sociaux pour mettre en relation les familles avec les ressources locales, le répit et le soutien</li> <li>Coordonner les soins afin de gérer les rendez-vous, l'équipement, les médicaments et les fournitures</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Évaluation continue des besoins en matière de soins à domicile</li> <li>Envisager la pratique de sports adaptés.</li> </ul>

; RD = retard de développement ; DI = déficience intellectuelle

1. L'éducation des parents/tuteurs concernant les présentations de crises est appropriée. Pour des informations sur les interventions non médicales et les stratégies d'adaptation pour les enfants diagnostiqués épileptiques, voir [Epilepsy & My Child Toolkit](#).

## Retard de développement / Déficience intellectuelle Questions relatives à l'éducation

Les informations suivantes représentent des recommandations de gestion typiques pour les personnes souffrant d'un retard de développement / d'une déficience intellectuelle aux États-Unis ; les recommandations standard peuvent varier d'un pays à l'autre.

**De 0 à 3 ans.** L'orientation vers un programme d'intervention précoce est recommandée pour l'accès à l'ergothérapie, à la kinésithérapie, à l'orthophonie et à la thérapie alimentaire. Aux États-Unis, l'intervention précoce (également appelée "Birth to Three") est un programme financé par le gouvernement fédéral et disponible dans tous les États. L'intervention précoce fournit des thérapies dans l'environnement naturel (c'est-à-dire à la maison, à la garderie). L'évaluation initiale permet de déterminer les services et les thérapies nécessaires et un plan de services familiaux individualisé (IFSP) est élaboré.

**De 3 à 5 ans.** Aux États-Unis, il est recommandé de faire passer le développement préscolaire par le district scolaire public local. Avant le placement, une évaluation est effectuée pour déterminer les services et les thérapies nécessaires et un plan d'éducation individualisé (IEP) est élaboré.

### De 5 à 21 ans

- Aux États-Unis, un IEP doit être élaboré par le district scolaire public local sur la base des résultats de l'évaluation psycho-éducative et de la présence d'un handicap qualifié. Les IEP seront réévalués régulièrement. Les enfants affectés sont autorisés à rester dans le district scolaire public jusqu'à l'âge de 21 ans.
- Les discussions sur les plans de transition, y compris les dispositions financières, la vie en résidence, la profession/le travail et les dispositions médicales, doivent commencer à l'âge de 12 ans. Les pédiatres spécialisés dans le développement peuvent fournir une assistance pour la transition vers l'âge adulte.
- Les familles doivent établir une tutelle ou une procuration, selon le cas, lorsque leur enfant atteint l'âge de 18 ans.

**Tous les âges.** Il est recommandé de consulter un pédiatre spécialisé dans le développement afin d'assurer la participation des organismes éducatifs locaux, et d'état appropriés et d'aider les parents à optimiser leur qualité de vie. Quelques points à prendre en compte :

- Le recours à des thérapies de soutien privées basées sur les besoins de la personne concernée peut être envisagé. Des recommandations spécifiques concernant le type de thérapie peuvent être faites par un pédiatre du développement.
- Aux États-Unis, il est recommandé de s'inscrire auprès de la Developmental Disabilities Administration (DDA). La DDA est un organisme public qui fournit des services et un soutien aux personnes éligibles, quels que soient leurs revenus. L'éligibilité diffère selon les États, mais elle est généralement déterminée par le diagnostic et/ou les handicaps cognitifs/adaptatifs associés.

Les familles dont les revenus et les ressources sont limités peuvent également bénéficier d'un revenu de sécurité supplémentaire (SSI) et/ou d'une exemption de Medicaid pour leur enfant handicapé.

## Préoccupations sociales/comportementales

Les enfants peuvent bénéficier des interventions utilisées dans le traitement des troubles du spectre autistique, y compris l'analyse comportementale appliquée (ABA). La thérapie ABA vise les forces et faiblesses comportementales, sociales et adaptatives de l'enfant et est généralement effectuée en tête-à-tête avec un analyste du comportement certifié par le conseil d'administration. Selon l'État et le type d'assurance, la thérapie ABA peut être difficile d'accès sans un diagnostic de trouble du spectre autistique.

La consultation d'un pédiatre spécialisé dans le développement peut être utile pour guider les parents dans les stratégies de gestion comportementale appropriées ou pour leur fournir des médicaments sur ordonnance, tels que les médicaments utilisés pour traiter le TDAH, si nécessaire.

Un soutien social/émotionnel et comportemental au sein de l'école peut être obtenu par le biais du plan d'éducation individualisé (PEI).

Les inquiétudes concernant un comportement agressif ou destructeur grave peuvent être traitées par un pédopsychiatre.

## Surveillance

**Tableau 5.** Surveillance recommandée pour les personnes souffrant de troubles neurodéveloppementaux liés à *DDX3X*

Système/ Problème	Évaluation	Fréquence
<b>Constitutionnel</b>	Mesurer la taille, le poids, l'IMC et le périmètre crânien.	Annuellement ou plus fréquemment si retard de croissance.
<b>Vue</b>	Évaluation ophtalmologique	Annuellement ou plus fréquemment si besoin
<b>Audition</b>	Évaluation audiométrique	Réévaluer si nécessaire en cas de suspicion de perte auditive
<b>Gastro-intestinal/ Alimentation</b>	Évaluer l'état nutritionnel et l'alimentation avec une attention particulière sur la prise de poids, la suffocation et l'étouffement pendant l'alimentation, et le refus d'alimentation non expliqué.	Annuellement ou plus fréquemment si retard de croissance
<b>Musculo-squelettique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Évaluer les effets de l'hypotonie</li> <li>Suivi en kinésithérapie en cas d'anomalie de la démarche</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>En cas de besoin, il est recommandé de procéder à une évaluation par un kinésithérapeute au moins 1x/mois</li> <li>Une fois stabilisé, diminuer progressivement la fréquence à 1x/an.</li> </ul>
	Surveiller la scoliose.	Annuellement ou plus fréquemment si besoin
<b>Neurologique</b>	Surveillance d'éventuelles crises d'épilepsie ou suivi de prise en charge des crises	Annuellement ou plus fréquemment si besoin
	Surveiller les mouvements anormaux.	Annuellement ou plus fréquemment si besoin
<b>Développement</b>	Surveiller les progrès du développement et les besoins éducatifs.	Tous les 6 mois, puis chaque année à l'âge scolaire
<b>Endocrinien</b>	Surveiller les signes de puberté précoce.	A partir de 8 ans
<b>Psychiatrique/ Comportemental</b>	Évaluation par un psychologue du développement	En fonction des besoins
<b>Divers/ Autres</b>	Évaluer les besoins de la famille en matière d'aide sociale et d'autres ressources locales.	Annuellement ou plus fréquemment si besoin

## Évaluation des parents à risque

Voir la section "Conseil génétique" pour les questions liées aux tests de dépistage des parents à risque à des fins de conseil génétique.

## Thérapies à l'étude

Recherchez sur [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) dans le [registre des essais cliniques des États-Unis et de l'UE](#) en Europe pour accéder à des informations sur les études cliniques portant sur un large éventail de maladies et d'affections. Note : il se peut qu'il n'y ait pas d'essais cliniques pour cette maladie.

## Conseil génétique

*La consultation génétique est le processus qui consiste à fournir aux individus et aux familles des informations sur la nature, la transmission et les implications des maladies génétiques afin de les aider à prendre des décisions médicales et personnelles en connaissance de cause. La section suivante traite de l'évaluation des risques génétiques et de l'utilisation des antécédents familiaux et des tests génétiques pour clarifier le statut génétique des membres de la famille. Cette section n'a pas pour but d'aborder toutes les questions personnelles, culturelles ou éthiques auxquelles les individus peuvent être confrontés ou de remplacer la consultation d'un professionnel de la génétique. -ED.*

## Mode d'hérédité

Les troubles neurodéveloppementaux liés à *DDX3X* (*DDX3X-TND*) sont liés à l'X.

## DDX3X-TND chez une femme - Risque pour les membres de la famille

### Parents d'une femme

- Toutes les femmes décrites à ce jour présentant le *DDX3X-TND* et dont les parents ont subi des tests de génétique moléculaire présentent la maladie à la suite d'un variant pathogène *de novo* du *DDX3X*.
- Le test de génétique moléculaire est recommandé pour les parents d'un enfant présentant un variant pathogène apparent *de novo*.
- Si le variant pathogène trouvé chez une femme ne peut être détecté dans l'ADN des leucocytes de l'un ou l'autre parent, le variant pathogène s'est très probablement produit *de novo* chez la femme. Une autre explication possible est que la personne a hérité d'une altération génétique d'un parent présentant une mosaïque germinale ; une mosaïque germinale parentale présumée a été signalée dans une famille [Beal et al 2019].
- Si les parents ont plus d'un enfant atteint et si le variant pathogène *DDX3X* ne peut être détecté dans l'ADN des leucocytes d'un parent, on peut présumer que le père ou la mère est atteint de mosaïque germinale.

**Fratrie d'une femme affectée.** Le risque pour la fratrie d'une femme dépend du statut génétique des parents : si la femme représente un cas simple (c'est-à-dire la seule occurrence dans une famille) et si le variant pathogène *DDX3X* ne peut pas être détecté dans l'ADN leucocytaire de l'un ou l'autre parent, le risque de récurrence pour la fratrie est légèrement plus élevé que celui de la population générale (bien qu'il soit toujours <1%) en raison de la possibilité de mosaïcisme germinale parental [Beal et al 2019].

**Progéniture d'une femme affectée.** L'effet du *DDX3X-TND* sur la capacité de reproduction des femmes touchées n'est pas encore connu ; si une femme atteinte de *DDX3X-TND* devait avoir des enfants, la probabilité de transmettre un variant pathogène du *DDX3X* serait de 50 % à chaque grossesse.

**Autres membres de la famille d'une femme affectée.** Étant donné que presque toutes les femmes atteintes de *DDX3X-TND* décrites à ce jour présentent la maladie en raison d'un variant pathogène *de novo*, le risque pour les autres membres de la famille est présumé faible.

## DDX3X-TND chez un homme - Risque pour les membres de la famille

**Parents d'un homme atteint :** Le père d'un homme atteint n'aura pas cette maladie et ne sera pas non plus hémizygoté pour le variant pathogène de *DDX3X* ; il n'a donc pas besoin d'une évaluation/de tests supplémentaires.

- Si un homme est le seul membre de la famille atteint (c'est-à-dire un cas simple), la mère peut être un hétérozygote asymptomatique ou l'homme atteint peut porter un variant pathogène *de novo* de *DDX3X*, auquel cas la mère n'est pas hétérozygote [Nicola et al 2019].
- Si les parents ont plus d'un enfant atteint et si le variant pathogène *DDX3X* ne peut être détecté dans l'ADN des leucocytes de la mère, on peut présumer que la mère présente une mosaïque germinale.

**Fratrie d'un homme atteint.** Le risque pour la fratrie dépend du statut génétique de la mère :

- Si la mère d'un homme atteint a un variant pathogène *DDX3X*, la probabilité de le transmettre à chaque grossesse est de 50 %. Les hommes qui héritent du variant pathogène seront affectés ; les femmes qui héritent du variant pathogène seront hétérozygotes et ne devraient pas présenter de phénotype neurodéveloppemental (voir Description clinique, *DDX3X-TND* chez les hommes).
- Si un homme représente un cas simple et si le variant pathogène *DDX3X* ne peut pas être détecté dans l'ADN leucocytaire de la mère, le risque de récurrence chez les frères et sœurs est légèrement supérieur à celui de la population générale (bien qu'il soit toujours <1%) en raison de la possibilité de mosaïque germinale maternelle.

**Descendance d'un homme atteint.** L'effet du *DDX3X-TND* sur la capacité de reproduction des hommes affectés n'est pas encore connu ; si un homme atteint de *DDX3X-TND* devait avoir des enfants, il transmettrait le variant pathogène à toutes ses filles.

**Autres membres de la famille d'un homme atteint.** Le risque pour les autres membres de la famille dépend du statut génétique de la mère de l'homme atteint : si la mère a un variant pathogène du *DDX3X*, d'autres femmes (non affectées) de sa famille peuvent être exposées au risque d'être hétérozygotes pour la variante pathogène du *DDX3X*.

### Détection d'hétérozygote

Les tests de génétique moléculaire des parentes à risque pour déterminer leur statut génétique nécessitent l'identification préalable du variant pathogène *DDX3X* dans la famille.

## Questions connexes de conseil génétique

### Planification familiale

- Le meilleur moment pour déterminer le risque génétique et discuter de la disponibilité des tests génétiques prénataux/préimplantatoires est avant la grossesse.
- Il convient de proposer un conseil génétique (incluant une discussion sur les risques potentiels pour la progéniture et les options de reproduction) aux parents des personnes affectées

**La banque d'ADN** est le stockage de l'ADN (habituellement extrait des globules blancs) en vue d'une éventuelle utilisation future. Comme il est probable que la méthodologie des tests et notre compréhension des gènes, des variants alléliques et des maladies s'amélioreront à l'avenir, il convient d'envisager le stockage de l'ADN des personnes concernées.

### Tests prénataux et tests génétiques préimplantatoires

Une fois que le variant pathogène de *DDX3X* a été identifié chez un membre de la famille touché, il est possible de procéder à un test prénatal pour une grossesse à risque accru et à un test génétique préimplantatoire.

Des différences de perspective peuvent exister parmi les professionnels de la santé et au sein des familles concernant l'utilisation des tests prénataux. Bien que la plupart des centres considèrent que le recours aux tests prénataux est une décision personnelle, il peut être utile de discuter de ces questions

## Ressources

Le personnel de *GeneReviews* a sélectionné les organisations de soutien et/ou les registres spécifiques d'une maladie et/ou parapluie suivants à l'attention des personnes atteintes de cette maladie et de leurs familles. *GeneReviews* n'est pas responsable des informations fournies par d'autres organisations. Pour plus d'informations sur les critères de sélection, cliquez [ici](#).

- **DDX3X Foundation**  
100 West 10th Street  
Suite 115  
Wilmington DE 19801  
[www.ddx3x.org](http://www.ddx3x.org)
- **DDX3X Syndrome**  
Unique Rare Chromosome Disorder Support Group  
[A guide for families on DDX3X disorder](#)
- **Simons VIP Connect**  
[DDX3X](#)
- **American Association on Intellectual and Developmental Disabilities (AAIDD)**  
501 3rd Street Northwest  
Suite 200  
Washington DC 20001  
**Phone:** 202-387-1968  
**Fax:** 202-387-2193  
**Email:** [sis@aaidd.org](mailto:sis@aaidd.org)  
[www.aaidd.org](http://www.aaidd.org)
- **Medline Plus**  
[Intellectual Disability](#)
- **National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities**  
**Phone:** 800-232-4636 (toll-free)  
**Email:** [cdcinfo@cdc.gov](mailto:cdcinfo@cdc.gov)  
[Facts About Intellectual Disability](#)
- **National Organization for Disorders of the Corpus Callosum**  
**Email:** [info@nodcc.org](mailto:info@nodcc.org)  
[www.nodcc.org](http://www.nodcc.org)
- **Unique: The Rare Chromosome Disorder Support Group**  
G1 The Stables  
Station Road West  
Oxted Surrey RH8 9EE  
United Kingdom  
**Phone:** +44 (0) 1883 723356  
**Email:** [info@rarechromo.org](mailto:info@rarechromo.org); [rarechromo@aol.com](mailto:rarechromo@aol.com)  
[www.rarechromo.org](http://www.rarechromo.org)
- **VOR: Speaking out for people with intellectual and developmental disabilities**  
836 South Arlington Heights Road, #351 Elk  
Grove Village IL 60007  
**Phone:** 877-399-4867  
**Fax:** 847-253-0675  
**Email:**  
[info@vor.net](mailto:info@vor.net)  
[www.vor.net](http://www.vor.net)

## Génétique moléculaire

Les informations contenues dans les tableaux de génétique moléculaire et de OMIM peuvent différer de celles qui figurent ailleurs dans GeneReview : les tableaux peuvent contenir des informations plus récentes. -ED.

**Tableau A.** Troubles neurodéveloppementaux liés à *DDX3X* : Gènes et bases de données

Gène	Locus chromosomique	Protéine	Locus-Specific Databases	HGMD	ClinVar
<i>DDX3X</i>	Xp11.4	ATP-dependent RNA helicase DDX3X	<a href="#">DDX3X @ LOVD</a>	<a href="#">DDX3X</a>	<a href="#">DDX3X</a>

Les données sont compilées à partir des références standard suivantes : gène à partir de HGNC ; locus chromosomique à partir de OMIM ; protéine à partir de UniProt. Pour une description des bases de données (Locus Specific, HGMD, ClinVar) vers lesquelles des liens sont fournis, cliquez [ici](#)

**Tableau B.** Entrées OMIM pour les troubles neurodéveloppementaux liés à *DDX3X* ([Tout afficher dans OMIM](#))

<a href="#">300160</a>	DEAD-BOX HELICASE 3, X-LINKED; DDX3X
<a href="#">300958</a>	INTELLECTUAL DEVELOPMENTAL DISORDER, X-LINKED, SYNDROMIC, SNIJDERS BLOK TYPE; MRXSSB

## Pathogenèse moléculaire

*DDX3X* code pour une protéine DDX3X conservée de 662 acides aminés (DEAD-box RNA helicase 3) qui est importante dans divers processus cellulaires fondamentaux, incluant la régulation de la traduction et le métabolisme de l'ARNm [Shih et al 2008, Li et al 2014, Sharma & Jankowsky 2014]. Le gène *DDX3X*, qui se trouve sur le chromosome X, est situé dans une région chromosomique qui peut échapper à l'inactivation du chromosome X, bien que cela soit probablement spécifique au contexte [Carrel & Willard 2005, Garieri et al 2018]. La protéine DDX3X est un composant des granules protéines-ARN, incluant les granules de transport neuronal et les granules de stress cytoplasmique [Kanai et al 2004, Elvira et al 2006, Markmiller et al 2018]. La protéine DDX3X possède deux domaines fonctionnels, un domaine hélicase de liaison à l'ATP et un domaine hélicase C-terminal.

Bien que deux études aient suggéré que les variants faux sens du gène *DDX3X* pourraient fonctionner par un mécanisme d'haplo insuffisance par le biais de la signalisation Wnt [Snijders Blok et al 2015, Kellaris et al 2018], des observations plus récentes font état d'un nouveau mécanisme dans lequel certains variants pathogènes induisent la formation de granules protéines-ARN cytoplasmiques qui, de manière dominant-négatif, perturbent la traduction dans les précurseurs neuronaux et les neurones [Lennox et al 2020].

**Mécanisme de causalité de la maladie.** La présence de nombreux variants tronquant différents (variants non sens et de décalage de cadre de lecture) dans le gène *DDX3X* suggère un mécanisme de causalité de la maladie par haploinsuffisance. Alors que les variants faux-sens pourraient également avoir un effet de perte de fonction, un mécanisme dominant-négatif pourrait être opérationnel. Il est à noter que presque toutes les variants faux-sens pathogènes sont situées dans les domaines hélicase ATP-binding et hélicase C-terminal.

On pense que les variants faux-sens identifiés chez les hommes et leurs parentes hétérozygotes non atteintes ont un effet plus faible sur la fonction des protéines que les variants *de novo* trouvés dans les femmes atteintes. À ce jour, aucun des variants pathogènes *de novo* de *DDX3X* chez les femmes n'a été trouvé chez les hommes, ce qui indique que ces variants pourraient être non viables s'ils sont présents à l'état hémizygote chez un garçon.



**Tableau 6.** Variants pathogènes notables identifiés dans *DDX3X*

Séquences de référence	Modification nucléotidique (AND)	Modification protéique	Commentaire [Référence]
NM_001356.4 NP_001347.3	c.236G>A	p.Arg79Lys	Observés à l'état hémizygote chez un homme atteint et à l'état hétérozygote chez une parente non atteinte [Snijders Blok et al 2015, Wang et al 2018, Lennox et al 2020]
	c.1084C>T	p.Val300Phe	
	c.1052G>A	p.Arg351Gln	
	c.898G>T	p.Arg362Cys	
	c.1399G>T	p.Ala467Ser	
	c.1127G>A	p.Arg376His	Observés chez des hommes atteints, avec une apparition <i>de novo</i> [Wang et al 2018, Nicola et al 2019]
	c.1486G>A	p.Val496Met	
	c.1702C>T	p.Pro568Ser	
	c.443+3A>T	p.?	
	c.1126C>T	p.Arg376Cys	Variant récurrent, observé <i>de novo</i> chez 3 femmes atteintes [Snijders Blok et al 2015]
c.1535_1536del	p.His512ArgfsTer5	Variant récurrent observé <i>de novo</i> chez 2 femmes atteintes [Snijders Blok et al 2015]	

Les variants énumérés dans le tableau ont été fournis par les auteurs. Le personnel de *GeneReviews* n'a pas vérifié de manière indépendante la classification des variants.

*GeneReviews* suit les conventions de dénomination standard de HumanGenomeVariationSociety ([varnomen.hgvs.org](http://varnomen.hgvs.org)). Voir la [référence rapide](#) pour une explication de la nomenclature.

## Références

### Articles cités

- Basel-Vanagaite L, Yilmaz R, Tang S, Reuter MS, Rahner N, Grange DK, Mortenson M, Koty P, Feenstra H, Farwell Gonzalez KD, Sticht H, Boddaert N, Désir J, Anyane-Yeboah K, Zweier C, Reis A, Kubisch C, Jewett T, Zeng W, Borck G. Expanding the clinical and mutational spectrum of Kaufman oculocerebrofacial syndrome with biallelic UBE3B mutations. *Hum Genet.* 2014;133:939–49. [[PubMed](#)]
- Beal B, Hayes I, McGaughran J, Amor DJ, Miteff C, Jackson V, van Reyk O, Subramanian G, Hildebrand MS, Morgan AT, Goel H. Expansion of phenotype of DDX3X syndrome: six new cases. *Clin Dysmorphol.* 2019;28:169–174. [[PubMed](#)]
- Carrel L, Willard HF. X-inactivation profile reveals extensive variability in X-linked gene expression in females. *Nature.* 2005;434:400–4. [[PubMed](#)]
- Dikow N, Granzow M, Graul-Neumann LM, Karch S, Hinderhofer K, Paramasivam N, Behl LJ, Kaufmann L, Fischer C, Evers C, Schlesner M, Eils R, Borck G, Zweier C, Bartram CR, Carey JC, Moog U. DDX3X mutations in two girls with a phenotype overlapping Toriello-Carey syndrome. *Am J Med Genet A.* 2017;173:1369–73. [[PubMed](#)]
- Elvira G, Wasiak S, Blandford V, Tong XK, Serrano A, Fan X, del Rayo Sánchez-Carbente M, Servant F, Bell AW, Boismenu D, Lacaille JC, McPherson PS, DesGroseillers L, Sossin WS. Characterization of an RNA granule from developing brain. *Mol Cell Proteomics.* 2006;5:635–51. [[PubMed](#)]
- Fieremans N, Van Esch H, Holvoet M, Van Goethem G, Devriendt K, Rosello M, Mayo S, Martinez F, Jhangiani S, Muzny DM, Gibbs RA, Lupski JR, Vermeesch JR, Marynen P, Froyen G. Identification of intellectual disability genes in female patients with a skewed X-inactivation pattern. *Hum Mutat.* 2016;37:804–11. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
- Fitzgerald TW, Gerety SS, Jones WD, van Kogelenberg M, King DA, McRae J, Morley KI, Parthiban V, Al-Turki S, Ambridge K, et al. Large-scale discovery of novel genetic causes of developmental disorders. *Nature.* 2015;519:223–8.

- Garieri M, Stamoulis G, Blanc X, Falconnet E, Ribaux P, Borel C, Santoni F, Antonarakis SE. Extensive cellular heterogeneity of X inactivation revealed by single-cell allele-specific expression in human fibroblasts. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2018;115:13015–20. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
- Jiang L, Gu ZH, Yan ZX, Zhao X, Xie YY, Zhang ZG, Pan CM, Hu Y, Cai CP, Dong Y, et al. Exome sequencing identifies somatic mutations of DDX3X in natural killer/T-cell lymphoma. *Nat Genet*. 2015;47:1061–6. [[PubMed](#)]
- Jones DT, Jäger N, Kool M, Zichner T, Hutter B, Sultan M, Cho YJ, Pugh TJ, Hovestadt V, Stütz AM, et al. Dissecting the genomic complexity underlying medulloblastoma. *Nature*. 2012;488:100–5. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
- Kanai Y, Dohmae N, Hirokawa N. Kinesin transports RNA: isolation and characterization of an RNA-transporting granule. *Neuron*. 2004;43:513–25. [[PubMed](#)]
- Kellaris G, Khan K, Baig SM, Tsai IC, Zamora FM, Ruggieri P, Natowicz MR, Katsanis N. A hypomorphic inherited pathogenic variant in DDX3X causes male intellectual disability with additional neurodevelopmental and neurodegenerative features. *Hum Genomics*. 2018;12:11. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
- Lennox AL, Hoye ML, Jiang R, Johnson-Kerner BL, Suit LA, Venkataramanan S, Sheehan CJ, Alsina FC, Fregeau B, Aldinger KA, Moey C, Lobach I, Afenjar A, Babovic-Vuksanovic D, Bézieau S, Blackburn PR, Bunt J, Burglen L, Campeau PM, Charles P, Chung BHY, Cogné B, Curry C, D'Agostino MD, Di Donato N, Faivre L, Héron D, Innes AM, Isidor B, Keren B, Kimball A, Klee EW, Kuentz P, Küry S, Martin-Coignard D, Mirzaa G, Mignot C, Miyake N, Matsumoto N, Fujita A, Nava C, Nizon M, Rodriguez D, Blok LS, Thauvin-Robinet C, Thevenon J, Vincent M, Ziegler A, Dobyns W, Richards LJ, Barkovich AJ, Floor SN, Silver DL, Sherr EH. Pathogenic DDX3X mutations impair RNA metabolism and neurogenesis during fetal cortical development. *Neuron*. 2020;106:404–20.e8. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
- Li Q, Zhang P, Zhang C, Wang Y, Wan R, Yang Y, Guo X, Huo R, Lin M, Zhou Z, Sha J. DDX3X regulates cell survival and cell cycle during mouse early embryonic development. *J Biomed Res*. 2014;28:282–91. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
- Markmiller S, Soltanieh S, Server KL, Mak R, Jin W, Fang MY, Luo EC, Krach F, Yang D, Sen A, Fulzele A, Wozniak JM, Gonzalez DJ, Kankel MW, Gao FB, Bennett EJ, Lécuyer E, Yeo GW. Context-dependent and disease-specific diversity in protein interactions within stress granules. *Cell*. 2018;172:590–604.e13. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
- McGoey R, Varma A, Lacassie Y. Siblings with phenotypic overlap with Toriello-Carey syndrome and complex cytogenetic imbalances including 3q29 microduplication and 6p25 microdeletion: review of the literature and additional evidence for genetic heterogeneity. *Am J Med Genet A*. 2010;152A:3068–73. [[PubMed](#)]
- Nicola P, Blackburn PR, Rasmussen KJ, Bertsch NL, Klee EW, Hasadsri L, Pichurin PN, Rankin J, Raymond FL, Clayton-Smith J, et al. De novo DDX3X missense variants in males appear viable and contribute to syndromic intellectual disability. *Am J Med Genet A*. 2019;179:570–8. [[PubMed](#)]
- Pugh TJ, Weeraratne SD, Archer TC, Pomeranz Krummel DA, Auclair D, Bochicchio J, Carneiro MO, Carter SL, Cibulskis K, Erlich RL, et al. Medulloblastoma exome sequencing uncovers subtype-specific somatic mutations. *Nature*. 2012;488:106–10. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
- Robinson G, Parker M, Kranenburg TA, Lu C, Chen X, Ding L, Phoenix TN, Hedlund E, Wei L, Zhu X, et al. Novel mutations target distinct subgroups of medulloblastoma. *Nature*. 2012;488:43–8. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
- Scala M, Torella A, Severino M, Morana G, Castello R, Accogli A, Verrico A, Vari MS, Cappuccio G, Pinelli M, Vitiello G, Terrone G, D'Amico A, Nigro V, Capra V, et al. Three de novo DDX3X variants associated with distinctive brain developmental abnormalities and brain tumor in intellectually disabled females. *Eur J Hum Genet*. 2019;27:1254–9. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
- Sharma D, Jankowsky E. The Ded1/DDX3 subfamily of DEAD-box RNA helicases. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 2014;49:343–60. [[PubMed](#)]
- Shih JW, Tsai TY, Chao CH, Wu Lee YH. Candidate tumor suppressor DDX3 RNA helicase specifically represses cap-dependent translation by acting as an eIF4E inhibitory protein. *Oncogene*. 2008;27:700–14. [[PubMed](#)]

- Snijders Blok L, Madsen E, Juusola J, Gilissen C, Baralle D, Reijnders MR, Venselaar H, Helsmoortel C, Cho MT, Hoischen A, et al. Mutations in DDX3X are a common cause of unexplained intellectual disability with gender-specific effects on Wnt signaling. *Am J Hum Genet.* 2015;97:343–52. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
- Toriello HV, Carey JC. Corpus callosum agenesis, facial anomalies, Robin sequence, and other anomalies: a new autosomal recessive syndrome? *Am J Med Genet.* 1988;31:17–23. [[PubMed](#)]
- Toriello HV, Carey JC, Addor MC, Allen W, Burke L, Chun N, Dobyns W, Elias E, Gallagher R, Hordijk R, Hoyme G, Irons M, Jewett T, LeMerrer M, Lubinsky M, Martin R, McDonald-McGinn D, Neumann L, Newman W, Pauli R, Seaver L, Tsai A, Wargowsky D, Williams M, Zackai E. Toriello-Carey syndrome: delineation and review. *Am J Med Genet A.* 2003;123A:84–90. [[PubMed](#)]
- Toriello HV, Hatchwell E. Toriello-Carey syndrome phenotype and chromosome anomalies. *Am J Med Genet A.* 2008;146A:116. [[PubMed](#)]
- Wang X, Posey JE, Rosenfeld JA, Bacino CA, Scaglia F, Immken L, Harris JM, Hickey SE, Mosher TM, Slavotinek A, et al. Phenotypic expansion in DDX3X - a common cause of intellectual disability in females. *Ann Clin Transl Neurol.* 2018;5:1277–85. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]

## Notes sur les chapitres

### Historique des révisions

- 27 Août 2020 (bp) Publication en ligne
- 21 Novembre 2018 (tk,es) Soumission initiale

## Licence

GeneReviews® Les chapitres sont la propriété de l'Université de Washington. L'autorisation est accordée par la présente de reproduire, distribuer et traduire des copies du contenu à des fins de recherche non commerciales uniquement, à condition que (i) la source soit mentionnée (<http://www.genereviews.org/>) et que la mention : copyright (© 1993-2020 University of Washington) soient inclus dans chaque copie ; (ii) un lien vers l'article original est fourni chaque fois que le matériel est publié ailleurs sur le Web ; et (iii) les reproducteurs, distributeurs et/ou traducteurs se conforment à la [GeneReviews® Copyright Notice and Usage Disclaimer](#). Aucune autre modification n'est autorisée. Par souci de clarté, les extraits des chapitres de GeneReviews destinés à être utilisés dans les rapports de laboratoire et les notes de clinique sont un usage autorisé.

Pour plus d'informations, voir le [GeneReviews® Copyright Notice and Usage Disclaimer](#).

Pour toute question concernant les autorisations ou pour savoir si une utilisation spécifique est autorisée, contactez : [admasst@uw.edu](mailto:admasst@uw.edu).