



TFE3 France

Troubles du neurodéveloppement
liés au gène TFE3

Guide pour les familles. Ce que l'on sait aujourd'hui, ce qui peut aider, et où en est la recherche.



Un mot avant de commencer

Ce guide rassemble ce que l'on sait aujourd'hui sur les troubles du neurodéveloppement liés au gène TFE3 : comment ils se manifestent, ce qui peut aider, et où en est la recherche.

Chaque enfant est différent. Certains n'auront que très peu de ce qui est décrit ici, d'autres davantage. **Ce document ne dit rien sur ce que vivra votre enfant en particulier** : il vous donne des repères, pour mieux comprendre et mieux accompagner, à votre rythme.

Les médecins et les chercheurs apprennent encore beaucoup de choses, surtout sur la façon dont TFE3 influence le développement du cerveau. Nous nous appuyons sur des publications scientifiques évaluées par des pairs, mais ce guide n'est pas un point final : c'est une photo de l'état actuel des connaissances.

Lisez à votre rythme. Vous n'avez pas à tout lire d'une seule traite. Certaines sections ne s'appliqueront peut-être pas à votre enfant.

Ce moment peut être vécu très différemment d'une famille à l'autre, selon le parcours déjà traversé. Quoi que vous ressentiez en le lisant, c'est légitime. Il n'y a pas une seule bonne façon de recevoir ce genre d'information.

Vous n'êtes pas seuls.

Onze pays, seize familles qui se connaissent, et le nombre augmente à chaque diagnostic posé.

Plusieurs noms désignent la même chose. Vous les croiserez dans les comptes rendus et sur internet : **TAND** (TFE3-associated Neurodevelopmental Disorder, nom retenu en 2020), **MRXSPF** (désignation historique), **OMIM 301066** et **ORPHA 717846**, les deux numéros de référence utilisés par les médecins et par l'administration française.

- Nous parlons de « troubles du neurodéveloppement » plutôt que de « syndrome » ou de « maladie ». C'est le terme employé dans les comptes rendus de génétique, et c'est aussi celui qu'emploie Orphanet. Il évite la confusion avec les cancers du rein liés à TFE3, qui sont une tout autre affection, sans aucun rapport avec ce guide.

Qu'est-ce que le gène TFE3 ?

TFE3, en quelques mots

On peut imaginer chaque cellule de notre corps comme une petite maison qui a besoin d'être nettoyée régulièrement. Le gène TFE3 commande ce nettoyage, **à l'intérieur de la cellule** : il s'agit des déchets que la cellule produit elle-même, pas des déchets de l'organisme. Chez les enfants concernés, une petite modification de ce gène l'empêcherait de s'arrêter quand il le devrait.

Une mutation *de novo* : personne n'y est pour rien

Cette modification est apparue par hasard, au moment de la conception de votre enfant. Ni vous ni votre partenaire ne la portez, et elle n'a rien à voir avec votre mode de vie, votre alimentation ou quoi que ce soit que vous auriez pu faire ou ne pas faire.

Vraiment : personne n'y est pour rien. C'est la phrase que les familles ont le plus besoin d'entendre, et celle qu'on met le plus longtemps à s'autoriser à croire.

Pourquoi le cerveau est-il particulièrement concerné ?

TFE3 jouerait un rôle important dans les neurones, ces cellules du cerveau qui ne se renouvellent pas au cours de la vie. Un fonctionnement en continu dès les premières semaines de la grossesse pourrait influencer la façon dont le cerveau se construit.

2

Pourquoi cela touche surtout les filles ?

Le gène TFE3 se trouve sur le chromosome X. Les filles en ont deux, les garçons un seul, ce qui explique cette différence.

Chez les filles

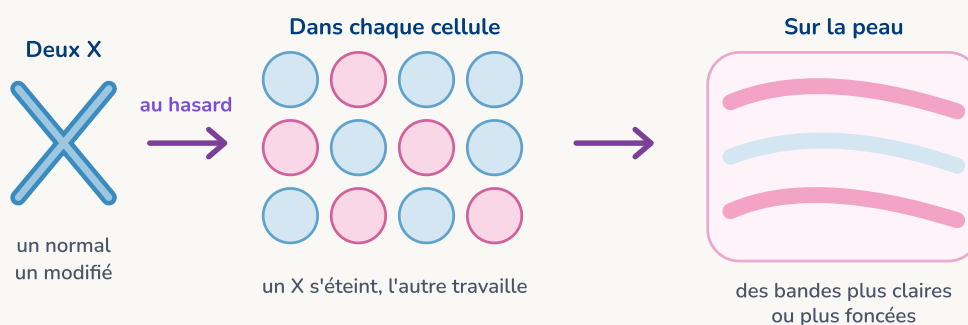
Dans chaque cellule, l'un des deux chromosomes X s'éteint au hasard. Certaines cellules utilisent le TFE3 normal, d'autres le TFE3 modifié. Ce mélange naturel donne parfois les petites taches sur la peau.

Chez les garçons

Un seul chromosome X. S'il porte la modification, toutes les cellules sont concernées de la même façon. C'est plus rare, mais cela existe.

Les petites taches sur la peau

Certains enfants ont des zones de peau un peu plus claires ou plus foncées, qui suivent des lignes invisibles présentes depuis la vie embryonnaire, les lignes de Blaschko. Elles ne sont ni douloureuses ni dangereuses. C'est souvent ce qui met les médecins sur la piste, **mais tous les enfants n'en ont pas** : leur absence n'écarter pas le diagnostic.



D'un côté le X normal, de l'autre le X modifié. Dans chaque cellule, l'un des deux s'éteint au hasard : c'est ce damier invisible qui se voit parfois sur la peau.

- Vous n'avez pas besoin d'être scientifique pour lire cette page. Tout est expliqué avec des images simples. Les chercheurs apprennent encore beaucoup sur ce sujet, en particulier sur le lien avec le développement du cerveau.

Le lysosome, l'équipe de ménage de la cellule

Dans chaque cellule, de petits sacs appelés lysosomes décomposent et recyclent ce qui n'est plus utile : protéines usées, pièces endommagées. Ce ménage permet à la cellule de bien fonctionner.

Et qui dirige cette équipe ? Le gène TFE3. Il agit comme un chef d'équipe qui reste dans son bureau, le noyau de la cellule, la plupart du temps. Quand la maison a besoin d'un grand nettoyage, il en sort, donne ses instructions, puis retourne se reposer.

Chez les enfants concernés

Le chef d'équipe n'arriverait plus à retourner se reposer aussi souvent qu'il le devrait. Il continuerait à donner des instructions plus souvent que nécessaire. Dans le cerveau, où les neurones doivent durer toute la vie, cette activité prolongée dès les premières semaines de grossesse pourrait influencer la façon dont le cerveau se construit.

Pourquoi les neurones y sont-ils plus sensibles ?

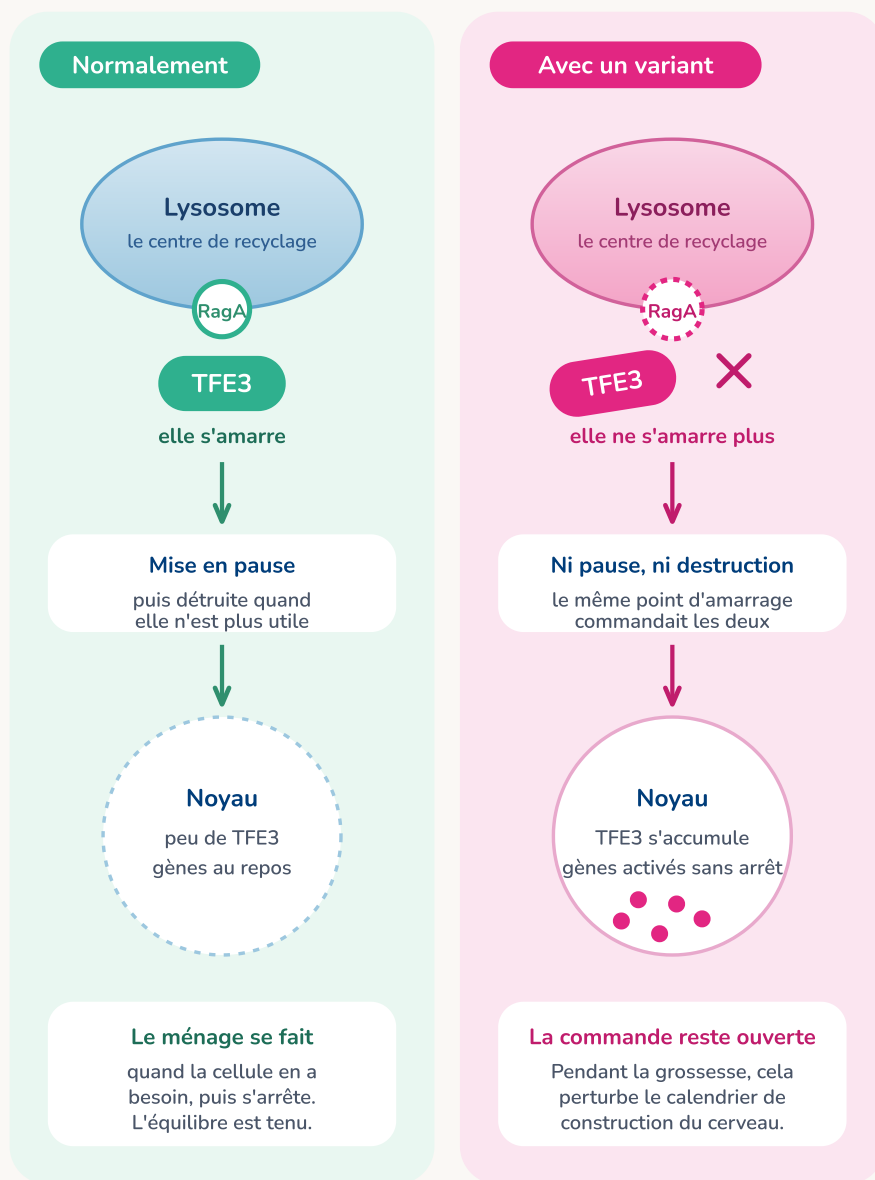
La plupart des cellules du corps se renouvellent régulièrement, un peu comme on change les meubles d'une maison au fil du temps. Les neurones gardent les mêmes meubles toute la vie. C'est pour cela qu'un bon entretien compte particulièrement pour eux.

Ce qui se passe dans le cerveau

Pendant la grossesse, le cerveau se construit étape par étape, selon un calendrier précis, avec des moments où certains gènes doivent s'activer et d'autres où ils doivent rester silencieux. Le chef d'équipe ne dirige pas seulement le nettoyage : il active aussi d'autres gènes qui participent à ce chantier. Quand il reste actif trop souvent, ces gènes peuvent recevoir des instructions à des moments où ils devraient se taire.

En trois étapes

- 1 **Normalement**, TFE3 ne travaille que lorsque la cellule en a besoin. Le reste du temps, il se met en pause.
- 2 **Avec la modification**, il n'arrive plus à se mettre en pause correctement et reste actif plus souvent qu'il ne le devrait.
- 3 **La conséquence** : cette activité au mauvais moment du calendrier de construction du cerveau influence la façon dont certaines fonctions se mettent en place.



Le même point d'ancrage commande la mise en pause et la destruction de la protéine. Un variant qui le déforme supprime les deux à la fois. Mécanisme établi par Nardone et al., *Molecular Cell*, 2023.

Une nuance qui compte. Il ne manque rien à la cellule. Une protéine reste simplement active alors qu'elle devrait se mettre en pause. C'est une différence importante avec les maladies de surcharge, où des déchets s'accumulent : ici, ce n'est pas le cas, même si certains signes y font penser au premier coup d'œil.

≈ 70

personnes identifiées dans le monde

11

pays où une famille nous est connue

2019

première description du gène

- Ce nombre ne mesure pas la fréquence de la maladie : il mesure l'avancée du diagnostic. Il augmente à chaque nouvelle famille repérée.

Quelques traits reviennent plus souvent que d'autres. **Aucun n'est obligatoire**, et leur présence ou leur absence ne prédit rien pour votre enfant.

- Un développement qui suit un rythme propre à chaque enfant
- Une déficience intellectuelle, de degré très variable
- Des particularités osseuses
- De l'épilepsie, qui répond bien aux traitements dans la plupart des cas
- Des taches sur la peau suivant les lignes de Blaschko
- Des traits du visage reconnaissables par un généticien
- Un retard de croissance
- Parfois, une période de régression, souvent passagère
- Parfois, des particularités à la naissance : jaunisse, foie un peu plus gros
- D'après Lehalle et al., *Journal of Medical Genetics*, 2020, une série de dix-sept enfants. Les fréquences chiffrées publiées dans cet article ne sont pas reprises ici : sur un effectif aussi réduit, un pourcentage ne prédit rien pour un enfant en particulier, et nous ne diffusons aucun chiffre que nous n'avons pas pu vérifier nous-mêmes.

Et l'IRM cérébrale ?

Chez beaucoup d'enfants, elle est tout à fait normale. Chez d'autres, elle montre de petites particularités. **Une IRM normale n'écarte pas le diagnostic**, et une IRM anormale ne permet pas de prédire comment votre enfant va évoluer.

Et la régression ?

Chez certains enfants, des compétences déjà acquises semblent reculer un peu. Ce n'est pas la règle, et ce n'est pas une maladie qui s'aggrave avec le temps. C'est souvent lié à une poussée d'épilepsie ou à une maladie passagère. Si vous remarquez un changement, parlez-en à votre neurologue.

Les manifestations varient beaucoup d'un enfant à l'autre. Ce qui suit sont des tendances générales. Votre enfant n'aura pas forcément tout.

Langage

Beaucoup d'enfants sont non verbaux mais communiquent efficacement autrement. Le langage verbal peut se développer tardivement, parfois dans la deuxième décennie.

Socialisation

Les familles décrivent souvent des enfants chaleureux, souriants, aimant le contact. La sociabilité est fréquemment préservée même sans langage verbal.

Musique

Un intérêt très fort pour la musique revient dans de nombreuses familles. C'est souvent une porte d'entrée précieuse pour la communication.

Sensorialité

Particularités fréquentes, dans un sens comme dans l'autre. L'ergothérapie et l'intégration sensorielle peuvent aider à réguler ces réponses.

Sommeil

Troubles fréquents. La mélatonine est souvent utilisée avec de bons résultats. Un avis spécialisé peut être utile si cela persiste.

Alimentation

Difficultés fréquentes en bas âge. Un suivi avec votre pédiatre peut être utile, et les choses évoluent souvent avec le temps.

La progression peut continuer au-delà de l'enfance.

Des gains de langage, de motricité ou d'autonomie sont observés à l'adolescence et à l'âge adulte. Le rythme de chaque enfant lui appartient. Il n'y a pas d'âge limite pour progresser.

Il n'existe pas encore de traitement spécifique, et aucun essai clinique n'est ouvert à ce jour. Aucun médicament ne corrige le variant. La prise en charge est multidisciplinaire et vise les symptômes. La recherche en est au stade des modèles cellulaires.

Orthophoniste

Langage, communication, déglutition

Kinésithérapeute

Mobilité, motricité globale

Ergothérapeute

Gestes du quotidien, autonomie

Psychomotricien

Coordination, repères dans l'espace

Neurologue

Développement, épilepsie

Généticien

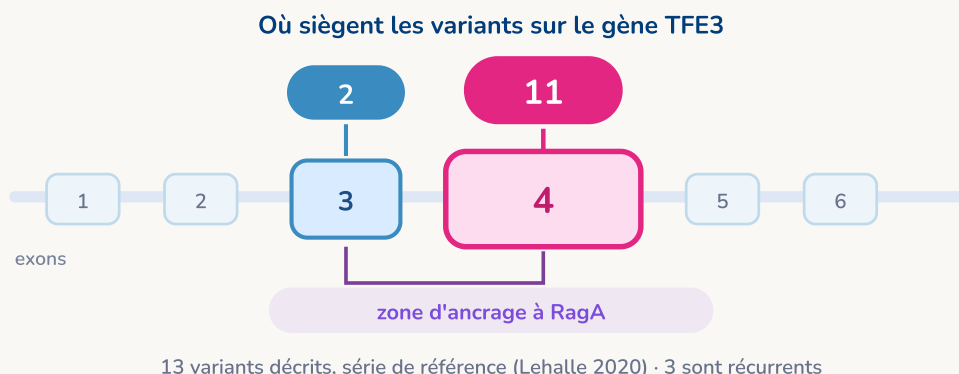
Suivi, conseil pour la fratrie

- Selon les besoins de l'enfant, votre équipe médicale pourra aussi orienter vers l'endocrinologie (croissance, puberté, poids), l'ophtalmologie (strabisme, vision) ou la cardiologie, le plus souvent pour un suivi de routine.

Comment se pose le diagnostic ?

Un test génétique complet

Le diagnostic se confirme par une analyse appelée séquençage de l'exome, réalisée sur l'enfant **et ses deux parents**. Cet examen permet de confirmer que la modification est bien apparue par hasard. C'est votre médecin généticien qui l'organise.



Votre compte rendu mentionnera sans doute « exon 4 ». C'est là que se situent la plupart des variants décrits, dans la zone par laquelle la protéine s'amarre. Montrez ce schéma à votre médecin s'il ne connaît pas ces troubles.

Un chemin parfois long

Certains traits du visage font d'abord penser à une maladie de surcharge, ce qui mène parfois à des examens qui ne donnent pas de réponse. La présence de taches sur la peau suivant les lignes de Blaschko doit orienter rapidement vers une recherche génétique.

Si le sang ne donne rien. Une étude de 2022 a montré que chez les personnes présentant ce type de taches, l'analyse réalisée **sur une biopsie de peau** trouve parfois ce que l'analyse sur le sang ne voit pas. Si le diagnostic reste en suspens, c'est une piste à évoquer avec votre généticien.

MDPH

Dossier à constituer dès le diagnostic. C'est la porte d'entrée vers toutes les aides.

PPS

Projet Personnalisé de Scolarisation, le plan adapté à votre enfant.

AESH

Accompagnant des Élèves en Situation de Handicap, en classe.

ULIS

Classe spécialisée intégrée dans une école ordinaire.

IME

Institut Médico-Éducatif, pour les accompagnements intensifs.

AAH

Allocation Adulte Handicapé, pour les plus grands.

Conseils pratiques

- Commencez les démarches MDPH dès que possible : les délais sont longs.
- Tenez un cahier de liaison entre thérapeutes, enseignants et médecins.
- Remettez ce guide à l'enseignant référent de votre enfant, et à votre médecin.
- Demandez plusieurs avis pour trouver l'établissement le mieux adapté.
- Mentionnez les numéros OMIM 301066 et ORPHA 717846 dans vos dossiers : ce sont les identifiants que l'administration et les médecins reconnaissent.

- Ces troubles n'ont été décrits pour la première fois qu'en 2019. C'est une recherche très récente, ce qui explique pourquoi beaucoup de questions restent sans réponse aujourd'hui.

2019

Villegas et al., Cell Stem Cell. Première description du gène TFE3 comme cause de trouble du neurodéveloppement, chez cinq patients.

2020

Lehalle et al., J Med Genet. Dix-sept patients, douze filles et cinq garçons. Désignation MRXSPF, OMIM 301066.

2020

Diaz, Berger, Leon, Am J Med Genet. Nom officiel TAND, premier variant d'épissage documenté.

2022

Saida et al., Hum Genet. TFE3 figure parmi les causes de mosaïcisme pigmentaire. L'exome sur biopsie de peau apporte ce que le sang ne donne pas.

2023

Nardone et al., Molecular Cell. Le mécanisme est élucidé : une seule zone d'ancrage commande à la fois le retour au repos et la destruction de la protéine.

2024

Keppler-Noreuil et al., congrès ACMG. Spectre élargi. À lire avec prudence : c'est un résumé de poster, pas un article relu par des pairs.

2025

Zhang et al., Pediatr Dev Pathol. Premier nourrisson décrit en détail : cholestase et foie augmenté de volume à douze jours.

Une piste pour la suite. Comprendre précisément comment TFE3 reste bloqué en position active ouvre une question simple : peut-on lui redonner sa capacité à se mettre en pause ? Des travaux sont en cours en laboratoire, sur des modèles cellulaires. Ce n'est pas encore un traitement, et nous ne promettons rien. Mais ce n'est plus une question sans prise.

Une vingtaine d'enfants décrits dans la littérature. Environ soixante-dix identifiés dans le monde.

Cet écart ne mesure pas la rareté. Il mesure le retard, et c'est exactement ce sur quoi une association peut agir.

Mon enfant va-t-il régresser ?

Cela ne concerne pas tous les enfants. Quand cela arrive, c'est souvent partiel et lié à une poussée épileptique ou à une maladie passagère, pas à une affection qui s'aggrave continuellement. Si vous observez un changement, votre neurologue pourra vous accompagner.

Mon enfant parlera-t-il ?

On ne peut pas le prédire. Certains enfants restent non verbaux mais communiquent très efficacement autrement. D'autres développent un langage, parfois tardivement. Chaque enfant suit son propre chemin.

Mes autres enfants sont-ils concernés ?

La modification est apparue par hasard chez votre enfant. Vos autres enfants ne la portent pas, sauf si un test l'a confirmé. Le risque pour une prochaine grossesse est faible dans la grande majorité des cas. Votre généticien vous donnera une évaluation précise, adaptée à votre situation.

Les inhibiteurs de mTOR peuvent-ils aider ?

Rien ne permet de l'affirmer. Le variant échappe précisément au contrôle exercé par mTORC1, donc sur le plan du mécanisme il n'y a pas de raison d'attendre qu'un inhibiteur remette la protéine à sa place. **Aucun essai n'a testé cette classe de médicaments dans les troubles liés à TFE3.** Si un médecin l'évoque, demandez un avis spécialisé avant toute décision.

Comment préparer une consultation ?

Apportez ce document et les comptes rendus existants, et notez vos questions à l'avance. Mentionnez explicitement TFE3, et les numéros OMIM 301066 et ORPHA 717846. Si votre médecin ne connaît pas ces troubles, c'est normal : moins d'une trentaine d'enfants sont décrits dans la littérature mondiale. Nous pouvons vous aider à établir le contact avec une équipe qui les connaît.

Puis-je participer à la recherche ?

Oui. L'association tient un registre qui recueille le parcours de chaque enfant et alimente la recherche. Il n'est pas en libre accès, parce qu'il contient des données de santé concernant des enfants : il n'est transmis qu'aux familles ayant un diagnostic confirmé. Écrivez-nous.



Nous contacter

TFE3 France — Troubles du neurodéveloppement liés au gène TFE3

Pour toute question, pour rejoindre la communauté des familles, ou pour mettre votre médecin en relation avec une équipe qui connaît ces troubles.

syndrome.tfe3@gmail.com

Ressources pour le quotidien. EducLib38 met à disposition gratuitement des centaines de supports téléchargeables : pictogrammes PECS, routines, supports de communication, fiches sur la scolarité adaptée, le RASED, la MDPH et le SESSAD. Utilisables partout en France.

educ-lib38.fr/supports

Vous n'êtes pas seuls.

Ce document ne cite que des sources scientifiques publiées et évaluées par des pairs, à l'exception du nombre de personnes identifiées, qui provient de la communauté des familles. Il ne remplace pas un avis médical : pour toute décision thérapeutique, consultez votre équipe de génétique.

OMIM 301066 · ORPHA 717846 · TAND · MRXSPF — Septembre 2026