

L'ÉQUIPE DE LA CONSULTATION DE L'INSTITUT JÉRÔME LEJEUNE A UNE APPROCHE GLOBALE DE LA DÉFICIENCE INTELLECTUELLE D'ORIGINE GÉNÉTIQUE. AVEC L'AIDE DES PARENTS, DES ÉDUCATEURS ET DES MÉDECINS TRAITANTS, ELLE VEILLE À LA PRISE EN CHARGE COMPLÈTE DU PATIENT, DANS TOUS LES DOMAINES, POUR AMÉLIORER SA VIE QUOTIDIENNE.

## Les autres syndromes suivis par l'Institut

**Docteur Clotilde Mircher**  
Généticienne



### SYNDROME, DE L'X FRAGILE

Le syndrome de l'X Fragile est une maladie héréditaire responsable d'une déficience intellectuelle de gravité variable, associée à des signes physiques particuliers et, de façon variable, à des difficultés comportementales.

#### Le diagnostic :

→ Il est suspecté devant un enfant avec déficit intellectuel, trouble d'apprentissage ou autisme, surtout s'il s'agit d'un garçon, ou devant une histoire familiale évocatrice (déficit intellectuel chez plusieurs personnes, syndrome neurologique évocateur).

→ Il est confirmé par une étude de l'ADN en biologie moléculaire. Le résultat doit être rendu par un médecin généticien, qui donnera également un conseil génétique. La découverte d'une mutation ou prémutation chez un membre de la famille conduit en effet à proposer le diagnostic aux autres membres de la famille pour donner un conseil génétique (risque d'avoir un enfant

porteur du syndrome de l'X Fragile), s'ils le souhaitent. Cette information familiale est faite par la personne chez laquelle a été fait le diagnostic, afin de respecter le secret médical. Le diagnostic prénatal est possible ; il pose des questions complexes sur le plan éthique et technique, puisqu'il n'existe pas de traitement curatif actuellement, et compte tenu de la variabilité d'expression de la maladie.

#### Les manifestations de la mutation complète :

Elles sont variables selon les individus, y compris au sein d'une même famille.

→ Classiquement, physiques, comportementales et cognitives :

- Physiquement, chez l'adulte, le visage est allongé, les oreilles

grandes et décollées, le périmètre crânien augmenté (macrocéphalie). Il s'y associe une hyperlaxité ligamentaire, une peau douce et hyper-élastique, une macro-orchidie (augmentation de la taille des testicules), et des anomalies cardiaques (insuffisance mitrale, dilatation aortique).

- Le comportement peut être marqué par des troubles attentionnels et une hyperactivité, un retard de langage, des troubles autistiques (contact oculaire imparfait ou absent, stéréotypies, automutilation, persévération dans le langage et compor-

Le nom de la maladie vient de l'aspect au microscope des chromosomes X des patients atteints : le chromosome X présente comme une fêlure



# SYNDROME, DE L'X FRAGILE (SUITE)

tement), des colères fréquentes et imprévisibles. Ces troubles sont liés à une sensibilité accrue aux stimulations sensorielles (visuelles, auditives, tactiles).

- Sur le plan cognitif, tous les hommes et environ 30% des femmes ont une déficience intellectuelle, de gravité variable, plus sévère chez les hommes que chez les femmes.

La maladie a été décrite dans les années 1970, mais le gène n'a été identifié qu'en 1991.



Les patients avec X Fragile doivent bénéficier d'une prise en charge multidisciplinaire précoce et adaptée, associant généticien, neuropédiatre, pédopsychiatre, et aussi : psychomotricité, orthophonie, ergothérapie, éducateur spécialisé. Le médecin spécialisé assurera le suivi médical pour dépister et traiter les complications possibles : otites fréquentes pouvant retentir sur l'audition, problèmes ophtalmologiques, orthopé-

diques, cardiaques, digestifs (reflux gastro-œsophagien), apnées du sommeil. Environ 20% des patients peuvent avoir une épilepsie, facilement contrôlée par le traitement.

La scolarisation, l'intégration, et l'autonomie à l'âge adulte sont évidemment variables selon les individus et doivent être réévalués régulièrement. De façon générale, on peut dire que les enfants seront sécurisés par un environnement structuré, régulier, prévisible, et que les apprentissages sont favorisés par les supports visuels.

Il n'existe pas actuellement de traitement curatif, mais certains médicaments sont parfois utiles : méthylphénidate pour les troubles attentionnels et l'hyperactivité motrice, inhibiteurs de la recapture de la sérotonine pour les troubles de

● ● ●  
Elle touche  
1 garçon sur  
4000, et  
1 fille sur 7000

l'humeur et les TOC, neuroleptiques pour les troubles du comportement importants, mélatonine pour les troubles du sommeil.

La recherche fondamentale continue pour mieux comprendre le mécanisme de cette maladie.

Il existe également des pistes thérapeutiques intéressantes (agonistes GABA, antagonistes mGluR5), avec des essais thérapeutiques chez les patients (cf. article : *Epigenetic modification of the FMR1 gene in fragile X syndrome is associated with differential response to the mGluR5 antagonist AFQ056*. Jacquemont S. et al., *Sci Transl Med* 2011 Jan 5;3(64):64ra1. doi: 10.1126/scitranslmed.3001708). ●

## ■ X FRAGILE ET GÉNÉTIQUE : LE MODE D'EXPRESSION ET DE TRANSMISSION

Il est particulier, et parfois difficile à comprendre :

**Le gène muté est le gène FMR1, localisé sur le chromosome X (Xq27.3).**

Ce gène est précédé d'une série de répétitions de bases azotées (triplet CGG), dont le nombre varie de 6 à 50, selon les individus ; ce nombre de CGG peut être instable au cours des générations dans une famille et augmenter (expansion) pour des raisons encore mal connues.

- Si ce nombre augmente de 55 à 200, on parle de **prémutation**.
- S'il est supérieur à 200, on parle de **mutation complète**.

Dans la plupart des cas de mutation complète, le gène est marqué chimiquement (méthylé) et inactivé, ce qui entraîne l'absence de la protéine FMRP codée par le gène.

C'est l'absence de cette protéine qui est responsable de la maladie.

### Expression :

Comme le gène est porté par le chromosome X, les conséquences de la mutation complète diffèrent entre les hommes et les femmes :

→ **les hommes** (qui ont un chromosome X et un chromosome Y) expriment tous la maladie (déficit intellectuel associé ou non à des troubles du comportement).

→ **les femmes** (ont deux chromosomes X, donc un avec la mutation et un sans mutation) : pour elles, la maladie peut s'exprimer comme chez les hommes, ou de façon plus atténuée, voire dans certains cas pas du tout. Chez les femmes en effet, seul un des deux chromosomes X est actif, et ce de façon aléatoire selon les tissus.

### Prémutation :

Les personnes porteuses de la prémutation n'ont pas de déficit intellectuel, mais :

→ **Certains hommes** porteurs de la prémutation peuvent à partir de 50 ans développer un syndrome neurologique (FRAXTA) associant tremblement et troubles de l'équilibre.

→ **Chez les femmes** porteuses de la prémutation, ce syndrome neurologique peut également se développer mais plus rarement que chez les hommes. Par ailleurs, environ 20% de ces femmes peuvent avoir une insuffisance ovarienne précoce.

### Le mode de transmission :

Il est également différent selon que la prémutation est transmise par le père ou par la mère :

→ **Un père** transmet la prémutation sans changement du nombre de triplets ; comme le gène est sur le chromosome X, le risque de transmission est de 100% pour ses filles, et 0% pour ses fils (qui reçoivent l'X maternel, et l'Y paternel).

→ **Une mère** a un risque sur deux de transmettre le chromosome X prémuté dont elle est porteuse, à ses fils comme à ses filles. De plus, la prémutation transmise par une femme peut passer à l'état de mutation complète chez ses enfants qui reçoivent l'X atteint.

**Docteur Nathalie Dorison**  
Neuropédiatre



# SYNDROME, DE SMITH MAGENIS

Le syndrome de Smith Magenis est une atteinte génétique rare (1/25 000 naissances) associant un retard de développement, des troubles du comportement et du sommeil très évocateurs, un visage caractéristique.

Ces personnes ont **des particularités physiques** qui permettent de suspecter le diagnostic en particulier sur l'aspect de son visage la croissance (prognathe). La taille à l'âge adulte est souvent inférieure à la moyenne. Les anomalies ORL sont fréquentes : voix rauque, insuffisance vélaire, fente vélo-palatine (« bec de lièvre »), surdité...

Des **malformations** ophtalmologiques, rénales, cardiaques, des scoliose ou une atteinte des nerfs (neuropathie périphérique) sont fréquentes et recherchées systématiquement afin de mettre en place une surveillance et un traitement adaptés.

Le **retard mental** est constant, mais d'importance variable. Certains patients ont de bonnes capacités d'apprentissage scolaire ; la mémoire à long terme, en particulier, est souvent bonne. Bien que les capacités de socialisation soient souvent bonnes, les **troubles du comportement** sont constants et souvent gênants pour le quotidien (hyperactivité motrice, déficit de l'attention, tendance à l'agressivité envers les autres ou soi-

même avec des colères clastiques, changements d'humeur brusques...). Certaines attitudes sont très typiques de ce syndrome, comme s'introduire des corps étrangers dans le nez et les oreilles, une tendance à « s'auto-étréindre » ou à serrer ses mains l'une contre l'autre.

**Les troubles du sommeil** sont toujours présents, sévères et particuliers. Le nourrisson manque souvent de tonus, dormant beaucoup, ayant besoin d'être réveillé pour manger. Vers 18 mois, des troubles du sommeil apparaissent avec une inversion du cycle circadien de la mélatonine, qui est une hormone régulant le sommeil (cf encadré ci-dessous). L'endormissement est habituellement facile mais les réveils nocturnes fréquents et prolongés avec un réveil matinal très précoce ; dans la journée, il y a des épisodes de somnolence, avec des endormissements brefs en fin de journée (« attaques de sommeil »).

Ce syndrome est dû à une perte de matériel génétique (microdélétion) sur le chromosome 17, dans la région 17p11.2, identifiée en 1986. Lorsque le diagnostic est suspecté, un examen

ciblé de cette région se fait par une étude appelée FISH (hybridation in situ par fluorescence). Le caryotype haute résolution permet également de diagnostiquer ce syndrome, le résultat sera confirmé par FISH. Dans 10% des cas il ne s'agit pas d'une microdélétion mais d'une mutation (erreur de copie) dans le gène RAI1, situé dans cette zone ; ces personnes auront essentiellement des troubles du comportement sans atteinte physique.

Le risque de récurrence est exceptionnel, mais le conseil génétique reste nécessaire suite à ce diagnostic.

Une prise en charge précoce, de type comportementale et éducative, est indispensable. Un traitement par bêta-bloquants et mélatonine est proposé pour les troubles du sommeil, avec une assez bonne efficacité. Le bêta-bloquants permettent de supprimer les pics diurnes de mélatonine et d'améliorer le comportement ; la mélatonine permet de reconstituer la concentration de mélatonine nocturne. ●



Pour en savoir plus : Association Smith Magenis France (ASM17)  
[www.smithmagenis.com](http://www.smithmagenis.com); Orphanet [www.orpha.net](http://www.orpha.net)

## SOMMEIL ET MÉLATONINE

Notre sommeil est régulé par le cycle circadien, qui est un peu plus long que le cycle des 24h ; le corps doit donc se « resynchroniser » tous les jours. Notre « horloge circadienne » se situe dans une zone du cerveau, l'hypothalamus, contrôlant également la synthèse de la mé-

latonine. La mélatonine est une hormone permettant l'induction et le maintien du sommeil. Sa libération est déclenchée par l'obscurité, inhibée par la lumière ; l'endormissement correspond avec le début du pic de mélatonine. Des modifications de la sécrétion de mélatonine

ont été prouvées dans certains syndromes génétiques, comme le syndrome de Smith-Magenis, de Rett, d'Angelman, de l'X Fragile, expliquant leurs troubles du sommeil particulièrement fréquents et sévères. Un traitement substitutif par mélatonine peut être proposé. Il faut

cependant toujours s'assurer de l'absence de cause médicales (douleurs dentaires, osseuses ou de reflux ...) et éducatives ou environnementales (couchage, horaires, écrans lumineux...) qui peuvent majorer les difficultés ou expliquer un traitement inefficace.

# SYNDROME, D'ANGELMAN

Le Syndrome d'Angelman est un trouble sévère du développement d'origine génétique, responsable d'une déficience mentale avec une apparence et un comportement caractéristiques.

## Les signes cliniques

Le diagnostic est souvent difficile à poser avant 1 an, les manifestations devenant caractéristiques entre 1 et 3 ans.

### Certains signes sont constants :

● **Le déficit intellectuel** est habituellement sévère. Le comportement est caractéristique avec des sourires et des rires très faciles, parfois inappropriés, associés à une hyperactivité et une hyperexcitabilité, des troubles de la concentration très invalidants.

● **Le retard moteur** est constant. La marche est souvent acquise vers 3-4 ans, reste instable (ataxie), avec une démarche raide et saccadée ; 1 enfant sur 10 n'acquiert pas la marche. La manipulation est difficile, aggravée par les tremblements.

● **Le retard de langage** est majeur ; la plupart des personnes utiliseront moins de 10 mots. L'utilisation de méthodes de communication non verbale (pictogrammes, images, gestes...), permet parfois d'améliorer l'expression.

### Dans 80% des cas on retrouve :

● **Une épilepsie.** Des crises apparaissent avant l'âge de trois ans pour la majorité des patients. Ils font différents types de crises :

- des crises tonico-cloniques généralisées ou partielles
- des crises atoniques où l'enfant devient mou, perd connaissance
- des absences (ruptures de contact)

● des crises myocloniques (secousses musculaires ressemblant à des sursauts)

● **Des myoclonies non épileptiques assez typiques** (tremblement des mains)

● **L'électroencéphalogramme** retrouve des anomalies, en particulier à la fermeture des yeux, permettant de suspecter le diagnostic chez l'enfant.

● **Les troubles du sommeil** sont très fréquents et parfois sévères. La mélatonine à forme retard ou rapide est souvent efficace.

### On retrouve également :

● Des **traits particuliers** du visage : bouche large, dents écartées, lèvre supérieure fine

● Une **microcéphalie** débutant après la naissance, modérée vers 2 ans.

● En raison de l'hypotonie globale, l'incontinence salivaire et les scolioses sont fréquentes.

● une tendance à l'**obésité**, et l'**hypothyroïdie**, surtout à l'adolescence.

● Une hypopigmentation (avec parfois albinisme oculo-cutané), liée à la délétion du gène OCA2 localisé près du gène UBE3A, qui contrôle la production de la mélanine.

Il n'y a pas de risque accru de malformation, en particulier cardiaque ou digestive. L'espérance de vie semble normale. La prise en charge éducative précoce et le suivi médical spécialisé améliorent le pronostic global de ces patients.

## Les causes génétiques

Dans le Syndrome d'Angelman plusieurs anomalies génétiques peuvent être mises en évidence dans la région 15q11-q13, contenant le gène UBE3A qui code pour une protéine nécessaire à la dégradation (et donc au recyclage) d'autres protéines dans les cellules. Cette région est soumise à empreinte parentale (cf encadré).

Chez une personne atteinte de ce syndrome, l'exemplaire d'origine maternelle est silencieux au lieu d'être fonctionnel, dans :

● **70 %** des cas, cela est dû à une délétion (perte) plus ou moins grande d'une partie du chromosome 15 d'origine maternelle ; le gène UBE3A d'origine maternelle est donc absent.

● **10 à 15 %** des cas, il s'agit d'une mutation ponctuelle (« erreur ») au niveau du gène UBE3A maternel, ce qui le rend « silencieux ».

● **5 %** des cas, la personne a hérité de deux chromosomes 15 de son père et d'aucun de sa mère ; les deux gènes UBE3A d'origine paternelle sont donc silencieux. On dit qu'il y a une « disomie uniparentale d'origine paternelle ».

● **5 %** des cas, une méthylation anormale survient dans cette région, rendant le gène UBE3A maternel « silencieux ». On parle d'anomalie de l'empreinte génomique.

● **5 à 10 %**, aucune anomalie ne peut être mise en évidence avec les techniques actuelles.

Les personnes ayant une disomie uniparentale ou une anomalie de l'empreinte sont les moins atteintes ; en cas de délétion, le phénotype est par contre habituellement sévère. Le risque de récurrence est rare mais un conseil génétique est nécessaire suite au diagnostic. ●



Pour avoir plus d'informations : Association Française du Syndrome d'Angelman (AFSA [www.angelman-afsa.org](http://www.angelman-afsa.org))  
[www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Angelman-FRfrPub90vo1.pdf](http://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Angelman-FRfrPub90vo1.pdf) | Mars 2011

## UN PEU DE GÉNÉTIQUE : LE MÉCANISME D'EMPREINTE PARENTALE

Chaque individu dispose de 2 exemplaires de chaque gène, l'un situé sur le chromosome hérité de son père, l'autre sur le chromosome hérité de sa mère. Pour certains gènes, seul l'un des deux exemplaires, venant du père ou de la mère, est « actif » et permet la fabrication des protéines,

l'autre restant « silencieux ». Le gène « silencieux » est méthylé, ce qui correspond à un marquage. Ce mécanisme de régulation est appelé « empreinte parentale ». Certains gènes présents dans la région 15q11-q13 du chromosome 15 sont soumis à au phénomène d'empreinte parentale : l'exem-

plaire hérité de la mère est fonctionnel, l'exemplaire hérité du père reste silencieux : on parle d'empreinte paternelle.

Chez un patient atteint de syndrome d'Angelman, l'exemplaire maternel reste également silencieux.

Dans la même région, les gènes responsables d'un autre syndrome génétique avec handicap mental, le syndrome de Prader-Willi, sont soumis à empreinte parentale, maternelle cette fois ; l'exemplaire paternel est silencieux chez les patients atteints.