

Reçu le :
16 juin 2014
Accepté le :
21 mars 2015
Disponible en ligne
28 avril 2015



Le syndrome de Smith-Magenis, une association unique de troubles du comportement et du cycle veille/sommeil[☆]

Smith-Magenis syndrome is an association of behavioral and sleep/wake circadian rhythm disorders

A. Poisson^{a,*}, A. Nicolas^{a,d}, D. Sanlaville^{d,e}, P. Cochat^{d,f}, H. De Leersnyderⁱ,
C. Rigard^{a,c}, P. Franco^{d,g}, V. des Portes^{d,h}, P. Edery^{b,d,h}, C. Demily^{a,c,d}

^a UDEIP, centre de dépistage et de prise en charge des troubles psychiatriques d'origine génétique, centre hospitalier le Vinatier, 95, boulevard Pinel, 69678 Bron cedex, France

^b Service de génétique, centre de référence des anomalies du développement et des syndromes malformatifs, hospices civils de Lyon, 69500 Bron, France

^c Centre de neurosciences cognitives, UMR 5229 CNRS, 69500 Bron, France

^d Université Lyon 1, 69500 Lyon, France

^e Service de génétique, centre des anomalies du développement, laboratoire de cytogénétique, hospices civils de Lyon, 69500 Bron, France

^f Service de néphrologie et rhumatologie pédiatrique, centre de référence des maladies rénales rares, Inserm U820, hospices civils de Lyon, 69500 Bron, France

^g Unité d'hypnologie, service de neuropédiatrie, Inserm U 628, hospices civils de Lyon, 69500 Bron, France

^h Centre de référence X fragile et autres déficiences intellectuelles de causes rares, hospices civils de Lyon, 69500 Bron, France

ⁱ Centre de recherche en neurosciences de Lyon, Inserm U1028, CNRS UMR 5292, UCBL, équipe TIGER, 69500 Bron, France

Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Summary

Smith-Magenis syndrome (SMS) is a genetic disorder characterized by the association of facial dysmorphism, oral speech delay, as well as behavioral and sleep/wake circadian rhythm disorders. Most SMS cases (90%) are due to a 17p11.2 deletion encompassing the *RAI1* gene; other cases stem from mutations of the *RAI1* gene. Behavioral issues may include frequent outbursts, attention deficit/hyperactivity disorders, self-injuries with onychotillomania and polyembolokoilomania (insertion of objects into bodily orifices), etc. It is noteworthy that the longer the speech delay and the more severe the sleep disorders, the more severe the behavioral issues are. Typical sleep/wake circadian rhythm disorders associate excessive daytime sleepiness with nocturnal agitation. They are related to an inversion of the physiological melatonin secretion cycle. Yet, with an adapted therapeutic strategy, circadian rhythm disorders can radically improve. Usually an association of beta-blockers in the morning

Résumé

Le syndrome de Smith-Magenis (SMS) est une affection génétique se manifestant essentiellement par une déficience intellectuelle associée à un important retard de langage, des signes morphologiques reconnaissables, des troubles du comportement et du sommeil. Il est lié dans 90 % des cas à une microdélétion localisée sur le bras court du chromosome 17 en 17p11.2. Plus rarement, il s'agit d'une mutation ponctuelle du gène *RAI1*, situé dans cette même région chromosomique. Les troubles du comportement sont variés, majorés par le retard de langage et les troubles du sommeil. Ces derniers sont liés à une inversion de la sécrétion de mélatonine perturbant le cycle nyctéméral et entraînant une agitation nocturne et diurne. L'association des troubles du sommeil et des troubles comportementaux, qui en résultent partiellement, met en péril le parcours scolaire de l'enfant et impacte l'équilibre familial. Il n'y a actuellement aucune recommandation clinique pour ce syndrome. Néanmoins, avec une

[☆] Ce travail n'a jamais été publié auparavant et n'a fait l'objet d'aucune aide financière.

* Auteur correspondant.

e-mail : alice.poisson@ch-le-vinatier.fr (A. Poisson).

(stops daily melatonin secretion) and melatonin in the evening (mimics the evening deficient peak) is used. Once the sleep disorders are controlled, effective treatment of the remaining psychiatric features is needed. Unfortunately, as for many orphan diseases, objective guidelines have not been drawn up. However, efforts should be focused on improving communication skills. In the same vein, attention deficit/hyperactivity disorders, aggressiveness, and anxiety should be identified and specifically treated. This whole appropriate medical management is underpinned by the diagnosis of SMS. Diagnostic strategies include fluorescent in situ hybridization (FISH) or array comparative genomic hybridization (array CGH) when a microdeletion is sought and Sanger sequencing when a point mutation is suspected. Thus, the diagnosis of SMS can be made from a simple blood sample and should be questioned in subjects of any age presenting with an association of facial dysmorphism, speech delay with behavioral and sleep/wake circadian rhythm disorders, and other anomalies including short stature and mild dysmorphic features.

© 2015 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

La question de la prise en charge des affections génétiques qui s'accompagnent d'un phénotype neurocomportemental est un enjeu majeur mais complexe. Parmi les pathologies génétiques illustrant cette problématique, le syndrome de Smith-Magenis (SMS), lié dans 90 % des cas à une microdélétion du chromosome 17, entraîne des troubles comportementaux majeurs, grevant le pronostic social des sujets atteints [1-4]. Sa fréquence est estimée à 1/25 000 mais est vraisemblablement sous-évaluée [5]. Cliniquement, on l'évoque devant une triade typique associant : retard de langage, trouble du rythme veille/sommeil et troubles du comportement. Avec une prise en charge adaptée, on peut rétablir un rythme de sommeil normal et améliorer les troubles du comportement et le bien-être des enfants.

2. Description du phénotype

2.1. Morphotype et atteintes viscérales

Le SMS comporte une dysmorphie faciale évocatrice. Les enfants ont souvent des cheveux clairs, avec un front bombé, une hypoplasie modérée de l'étage moyen, une ensellure nasale, un hypertélorisme, des fentes palpébrales obliques en haut et en dehors et un synophris. On observe volontiers une micrognathie dans les premières années de vie. Celle-ci évolue et l'on constate fréquemment chez les jeunes adultes un prognathisme avec un visage large et carré (*fig. 1* – accord parental). Il peut s'y associer une atteinte dentaire à type d'agénésie, notamment des prémolaires, ou une taurodontie. Il faut rechercher un palais

prise en charge adaptée, il est possible de rétablir un rythme de sommeil normal et d'améliorer le comportement. La prescription médicamenteuse associe généralement la prise de β -bloquants le matin (pour limiter la sécrétion diurne de mélatonine) et de mélatonine le soir (pour remplacer le pic déficitaire). Parallèlement, il faut identifier et prendre en charge de manière spécifique une éventuelle hyperactivité ou agressivité. L'amélioration des capacités de communication et les soins de stimulation (orthophonie, psychomotricité, remédiation cognitive) sont un élément thérapeutique central. Cet article reprend les principaux éléments cliniques et paracliniques du syndrome de Smith-Magenis et propose une prise en charge adaptée aux différentes étapes de la vie de l'enfant.

© 2015 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ogival, un voile du palais court et une insuffisance vélopharyngée, notamment avant toute anesthésie générale. Les autres atteintes otorhinolaryngologiques (ORL) fréquemment observées sont des otites à répétition pouvant se compliquer de cholestéatome, une hypo-acousie d'intensité variable dans 60 % des cas (1/3 : surdité de perception ; 2/3 : surdité de conduction), une voix rauque et des nodules des cordes vocales [6-8].

Sur le plan squelettique, une petite taille est notée chez environ 2/3 des jeunes patients. Les extrémités sont courtes avec brachydactylie. On peut aussi observer une limitation de l'extension des coudes, une clinodactylie du cinquième doigt, une syndactylie des 2^e et 3^e orteils (*fig. 1*), une persistance des pads fœtaux et une polydactylie. Une scoliose, fréquente, est à dépister systématiquement par l'examen clinique et des radiographies du rachis. Une obésité androïde apparaît fréquemment à l'adolescence, favorisée par un comportement impulsif avec la nourriture [1,9,10]. Sur le plan cardiovasculaire, les cardiopathies congénitales concerneraient 30 % des sujets : communications interventriculaires ou interauriculaires, sténoses tricuspide, mitrale, pulmonaire ou aortique, insuffisance ou prolapsus de la valve mitrale, tétralogie de Fallot, retour veineux pulmonaire anormal. L'échographie abdominale peut révéler des malformations spléniques mais aussi des anomalies du développement rénal et de l'appareil urogénital (hypodysplasie rénale uni- ou bilatérale, ectopie et agénésie rénale, duplication urétérale, hydronéphrose et méga-uretère) [9,11]. Le phénotype, incluant notamment les malformations cardiaques et rénales, peut être variable chez des sujets présentant une microdélétion ou mutation identique et même entre jumeaux monozygotes présentant un SMS, ce qui témoigne de l'absence de corrélation simple entre génotype et phénotype [12,13].



Figure 1. Fillette de 13 ans atteinte de syndrome de Smith-Magenis. Faciès évocateur avec hypoplasie de l'étage moyen du visage, traits épais, philtrum court, doigts courts et syndactylie partielle des 2^e et 3^e orteils. Le dessin montre des difficultés graphiques classiquement observées.

Sur le plan ophtalmologique, des anomalies iriennes (hétérochromie ou hamartomes), un strabisme et une microcornée ont été rapportés. Les anomalies de la réfraction sont souvent retrouvées et le plus fréquemment liées à une hypermétropie. Des décollements de rétine ont été rapportés, volontiers de nature traumatique [14].

Le bilan biologique peut mettre en évidence une hypothyroïdie et l'hypercholestérolémie est presque constante à partir d'un certain âge. Ces paramètres doivent être contrôlés régulièrement. De même, il peut exister des déficits en immunoglobulines (Ig) A, E ou G [9,15].

2.2. Atteinte neurologique et développementale

2.2.1. Atteinte neurologique

Une diminution isolée des mouvements actifs fœtaux est retrouvée rétrospectivement dans 50 % des cas [16]. On observe fréquemment une hypotonie et des difficultés à téter en période néonatale. L'acquisition de la marche est généralement retardée. Celle-ci peut être un peu instable sans réelle ataxie associée. Les sujets SMS présentent un certain degré d'insensibilité à la douleur favorisant les automutilations. Parallèlement, l'hyporéflexie est fréquente, mais n'est généralement pas associée à une diminution des vitesses de conduction motrices et sensitives. Certaines personnes présentant une délétion plus grande, incluant le gène *PMP22*, peuvent présenter également des signes de neuropathie héréditaire sensible à la pression (HNPP) [9,16]. Un certain nombre de patients (10–30 %) développent des crises comitiales ou des anomalies EEG (électroencéphalogramme) asymptomatiques. L'âge de début, la sémiologie et la sévérité des crises sont variables [17]. L'imagerie cérébrale retrouve classiquement un kyste de la fosse postérieure. Elle peut

mettre en évidence un élargissement ventriculaire ou de la grande citerne, des calcifications frontales, une agénésie cérébelleuse partielle et un aspect de « dent molaire » [17]. Un sujet SMS porteur d'un syndrome de Moya Moya a également été décrit [18]. Par ailleurs, le volume de la substance grise insulo-lenticulaire pourrait être diminué bilatéralement chez les personnes présentant un SMS [19].

2.2.2. Atteinte neuro-cognitive

On note une déficience intellectuelle avec un retard de langage chez la quasi-totalité des enfants. Celui-ci est plus ou moins marqué, pouvant être important (jusqu'à 7 ans) [9]. Si l'expression orale est souvent difficile, les capacités de compréhension sont meilleures. Cette discordance majeure probablement les troubles du comportement et apparaît comme assez typique du syndrome. Le développement de modalités langagières est donc une priorité de la prise en charge.

Le déficit intellectuel est inhérent au syndrome. Néanmoins, il existe peu de données sur les caractéristiques cognitives précises des sujets atteints. Il semble que la plupart des personnes avec SMS présente une déficience intellectuelle dite modérée, avec un quotient intellectuel compris en 40 et 54 [20,21]. Néanmoins, dans l'étude d'Osorio et al. en 2012, qui portait sur un groupe de neuf enfants, deux avaient un profil de déficience intellectuelle légère et un autre était hors du champ de la déficience avec un QI situé dans la moyenne faible de la population générale. Les sujets atteints de SMS ont donc des capacités très hétérogènes [20–22] et il semble que les difficultés soient d'autant plus marquées que la délétion est de grande taille [23]. À partir de 5 ans, souvent durant la scolarisation en maternelle, le décalage des acquisitions (notamment le retard de langage) se creuse avec les

autres enfants et des troubles cognitifs plus spécifiques s'installent. Les troubles attentionnels et l'hyperactivité majoraient les difficultés scolaires. La mémoire à long terme et les habilités perceptives sont relativement préservées. En revanche, il existe fréquemment un déficit plus marqué de la mémoire à court terme, du traitement séquentiel des informations, des habilités visuo-motrices, attentionnelles et exécutives (fig. 1). Par ailleurs, il ne semble pas y avoir de déficit cognitif prématuré dans ce syndrome [22] à l'instar de ce qui est observé dans d'autres affections microdélétionnelles.

Ceci confirme l'importance de proposer des évaluations neuropsychologiques individualisées. De plus, l'impact précis des soins de stimulation précoce sur les fonctions neurocognitives n'est pas encore documenté. Les difficultés d'intégration sociale ne sont donc pas uniquement liées au phénotype cognitif. Les troubles du comportement et du sommeil ont également un impact délétère sur la qualité de vie des patients et de leur entourage.

2.2.3. Troubles comportementaux

Les troubles du comportement sont favorisés par la dérégulation du sommeil. Toutefois, l'agitation et l'agressivité (auto-ou hétéro-dirigées) sont inhérentes au syndrome. Les premiers troubles comportementaux apparaissent au début de l'âge scolaire ou de la socialisation de groupe. Ils prennent volontiers la forme d'une auto-agressivité avec, entre autres, des morsures, des coups sur la tête et des grattages de plaies qui se chronicisent. Des stéréotypies sont fréquentes, notamment les auto-serrements (« *self hugging* ») et la tendance à garder les mains dans la bouche. D'autres stéréotypies sont plus rarement observées : se lécher les index et tourner mécaniquement les pages d'un livre (« *lick and flip* »), un balancement, un bruxisme... [24,25]. Dans cette même période, les enfants ont fréquemment de crises de colère importantes, une impulsivité, des passages à l'acte clastiques et de possibles changements brutaux de comportement. Il existe une anxiété importante aux changements avec des capacités d'adaptation à l'environnement limitées. Ces comportements persistent malgré la prise en charge des troubles du sommeil et ont tendance à se majorer avec l'âge. Ils sont en partie liés au déficit neurocognitif. Il n'existe à notre connaissance aucune donnée sur les troubles potentiels liés au développement de la sexualité au moment de l'adolescence. À l'âge adulte, l'ensemble du tableau entraîne des difficultés d'intégration avec une institutionnalisation fréquente et une tendance à la résistance et à l'échappement des symptômes au traitement [24,26].

À l'heure actuelle, il n'existe aucun consensus concernant la prise en charge médicamenteuse des troubles du comportement dans le SMS. La prescription de psychotropes n'a fait l'objet d'aucune recommandation. Les traitements fréquemment utilisés sont les antipsychotiques de seconde génération et parfois les anticonvulsivants. Il y a également peu de

données concernant l'usage du méthylphénidate dans l'indication de l'hyperactivité. Par ailleurs, la stimulation cognitive précoce (et notamment le travail du langage oral ou signé) et une prise en charge médicamenteuse la plus spécifique possible pourraient permettre d'améliorer les troubles du comportement et à plus long terme de diminuer le niveau d'institutionnalisation.

2.2.4. Troubles du rythme veille/sommeil

Dans les premières descriptions du SMS, l'accent était surtout mis sur les troubles du comportement et l'hyperactivité, mais il était peu fait mention de troubles du sommeil [1,2,27]. Les premières observations rapportaient que 62 % des personnes SMS présentaient des difficultés d'endormissement, des troubles du maintien du sommeil et des éveils nocturnes fréquents [25]. On observe parfois une absence totale de sommeil paradoxal [27]. Depuis, plusieurs études ayant exploré le sommeil des personnes atteintes du SMS ont confirmé les données précédemment acquises et introduit la notion d'une chronologie anormale du cycle nyctéméral : horaires d'endormissement et de réveil précoces, besoin de siestes multiples dans la journée [9,24,26,28,29].

Les troubles du sommeil seraient liés à une perturbation plus générale du rythme veille-sommeil avec une inversion de la sécrétion de la mélatonine [28,29]. La mélatonine est la principale hormone sécrétée par la glande pinéale à partir du 5-hydroxytryptamine (5-HT). En temps normal, elle est sécrétée par la glande pinéale avec un pic en milieu de nuit. La synthèse est déclenchée par les variations de la luminosité : inhibée par la lumière et libérée par l'obscurité. L'entraînement de ce système par la lumière passe par la rétine puis le tractus rétino-hypothalamique pour atteindre les noyaux supra-chiasmiques de l'hypothalamus. Ces noyaux sont le siège de la principale horloge biologique des mammifères et sont responsables de la génération des rythmes circadiens de l'organisme. Plusieurs gènes de l'horloge ont été décrits. Ils contrôlent tous les rythmes circadiens entraînés par les stimuli environnementaux [30]. L'expression de ces gènes oscille sur un rythme d'environ 24 h, qui subsiste même en l'absence de stimulus. Dans le syndrome, il n'existe qu'une sécrétion résiduelle de mélatonine la nuit, avec un pic anormal de sécrétion aux alentours de midi. On peut supposer que le dysfonctionnement de l'un des gènes de l'horloge puisse expliquer les troubles du rythme veille/sommeil chez les personnes atteintes de SMS.

Le SMS est l'un des rares syndromes dans lequel l'inversion de la sécrétion de mélatonine est régulière, ce qui constitue une situation exceptionnelle pour l'étude de l'influence des facteurs génétiques sur la régulation du rythme veille/sommeil. Récemment, des mutations ponctuelles du gène *RAI1* (*Retinoic Acid Induced 1*) ont été identifiées chez des personnes présentant les caractéristiques cliniques du SMS avec une inversion du rythme de sécrétion de la mélatonine [31,32],

soulignant le rôle de *RAI1* dans les troubles du sommeil du SMS. La sécrétion diurne de la mélatonine est associée à une somnolence importante et joue un rôle majeur dans les troubles du comportement diurne, notamment chez les plus jeunes personnes. Inversement, l'absence de mélatonine nocturne est un facteur causal du raccourcissement et de la fragmentation du sommeil nocturne [29,33].

Sur le plan fondamental, on sait peu de choses des mécanismes qui expliquent l'inversion du rythme de sécrétion de la mélatonine dans le SMS. Les liens entre les remaniements de *RAI1* et la régulation du cycle nyctéméral ne sont pas clairement établis. En particulier, la question du rôle modulateur de la lumière reste posée.

3. Aspects génétiques et diagnostiques

3.1. Aspects génétiques

Généralement, le SMS est secondaire à une microdélétion d'environ 3,5 Mb localisée sur le bras court du chromosome 17 en 17p11.2. Ce syndrome n'est pas soumis à un phénomène d'empreinte parentale (c'est-à-dire qu'il n'est pas modulé par l'origine paternelle ou maternelle de la délétion). La région critique inclut le gène *RAI1* et s'étend sur moins de 650 kb [1-4,9,34,35]. Les autres gènes potentiellement impliqués dans le phénotype sont le gène *PMP22*, responsable en duplication de certaines neuropathies héréditaires type Charcot-Marie-Tooth (CMT) et en cas de délétion de neuropathie héréditaire sensible à la pression (HNPP) ; le gène *TNFRSF13B* pouvant entraîner des déficits immunitaires par carence en IgA ou encore le gène *MYO15A* dont la déficience peut entraîner une

hypo-acousie [36,37]. Ces gènes pourraient expliquer la variabilité et la sévérité du phénotype, alors que le cœur des symptômes semble plutôt lié à l'haplo-insuffisance du gène *RAI1* [35,38]. La microdélétion 17p11.2 résulte en général d'erreurs de recombinaison chromosomique au cours de la méiose (*crossing over*) favorisées par la répétition à ce niveau de certaines séquences génomiques, les *low copy repeat* (LCR), selon un mécanisme de recombinaison allélique non homologue [39] (fig. 2). Ces recombinaisons méiotiques inégales sont responsables de 70 % des délétions du SMS [40]. Les LCR favorisent également l'apparition de microduplications réciproques, qui sont néanmoins bien plus rares que les délétions. Les microduplications de la région 17p11.2 entraînent un tableau clinique différent dénommé syndrome de Potocki-Lupski (OMIM 610883) associant, le plus souvent, des troubles du spectre autistique, une hyperactivité, une déficience intellectuelle et des malformations congénitales.

Dans 10 % des cas, c'est une mutation ponctuelle du gène *RAI1* à l'état hétérozygote qui entraîne le phénotype SMS. La perte de fonction du gène conduit à une haplo-insuffisance de *RAI1* entraînant un phénotype comparable au SMS par délétion. Un seul gène étant alors impliqué, les SMS liés à des mutations ponctuelles semblent moins sévères et les patients auraient notamment de meilleures fonctions cognitives. Il n'y a pas de différence phénotypique entre les sujets selon que la partie mutée du gène est N ou C terminale [41].

Le gène *RAI1* est principalement exprimé dans le tissu cérébral. Il comprend 6 exons [42]. La plupart des séquences codantes et la plupart des mutations pathogènes sont situées dans l'exon 3 [41]. Quatre isoformes de la protéine *RAI1* ont été décrites. Le domaine protéique conservé comprend un

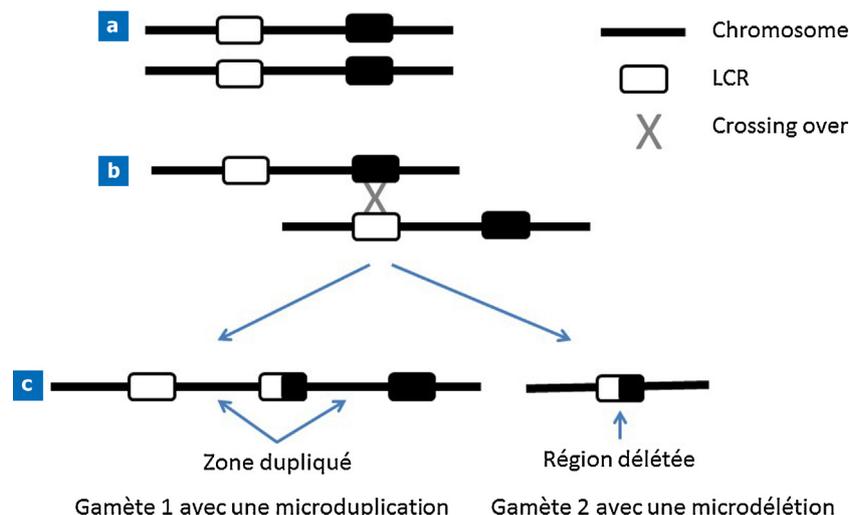


Figure 2. Mécanisme de recombinaison allélique non homologue (NAHR) inter-chromatidien : **a** : les régions hautement répétées (*low copy repeat* [LCR]) sont représentées par des carrés. Les carrés blancs et noirs correspondent respectivement aux premiers et aux deuxièmes LCR ; **b** : ces deux LCR ayant des homologies de séquences très importantes, il peut y avoir un mésappariement lors de la méiose : le LCR blanc d'une chromatide s'associant avec le LCR noir de la chromatide homologue ; **c** : si un échange (*crossing over*) entre des séquences homologues (LCR) non alléliques s'effectue à ce stade, la conséquence est la création d'un gamète avec une microdélétion et un gamète avec une microduplication. Le mécanisme de NAHR intra-chromatidien n'a pas été illustré ici car beaucoup plus rare.

domaine à polyglutamines dans sa partie N-terminale, deux domaines polysérines, un signal de localisation nucléaire bipartite et un domaine en doigts de zinc qui est fréquemment retrouvé dans les protéines se liant à la chromatine [43].

3.2. Aspects diagnostiques

Le diagnostic du SMS se fait sur une simple prise de sang avec une technique d'hybridation *in situ* en fluorescence (« FISH ») sur métaphases avec réalisation du caryotype ou parfois par hybridation génomique comparative sur puce à ADN (*CGH-array* ou analyse chromosomique sur puce à ADN, ACPA) devant des tableaux atypiques. L'ACPA est un examen plus coûteux mais elle permet de détecter d'autres micro-réarrangements chromosomiques déséquilibrés et d'éventuelles délétions atypiques [44,45]. Quand cet examen est négatif et que les symptômes sont évocateurs, une étude du gène *RAI1* en biologie moléculaire est recommandée. Notons que de rares cas de mosaïques somatiques ont été rapportés [46,47]. Une fois l'anomalie génétique (délétion ou mutation) identifiée, il convient de la rechercher chez les deux parents afin de confirmer qu'il s'agit bien d'un événement survenu de novo et d'éliminer une rare mutation familiale ou un exceptionnel mosaïcisme chez les parents. Le diagnostic est donc relativement simple à établir une fois qu'il a été évoqué.

4. Propositions de prise en charge

Le repérage du syndrome est difficile en période anténatale et dans notre expérience, très peu de diagnostics de SMS ont été posés en période néonatale. Les nourrissons sont souvent décrits par les parents comme particulièrement calmes et dormant beaucoup. Ils semblent avoir moins de mouvements spontanés que les autres enfants et présentent fréquemment une hypotonie qui peut majorer le retard moteur [48]. Le retard à la marche et la dyspraxie peuvent nécessiter une prise en charge en psychomotricité. Dès que possible (dès l'âge de 6-8 mois), un travail sur le langage doit être mis en place sans hésiter à recourir à l'utilisation de signes et de symboles (type « MAKATON® » = approche multimodale de la communication ou recours aux pictogrammes), dans le but d'aider les enfants à accéder au langage oral et de limiter la frustration liée à une expression défectueuse. Il s'agit là d'un enjeu majeur dans la prévention précoce des troubles du comportement. L'orthophonie doit donc être instaurée précocement avec un travail sur l'expression mais également sur la déglutition, le positionnement de la langue. Les problèmes d'audition favorisés par les otites à répétition doivent être dépistés.

Les troubles du sommeil doivent être pris en compte dès leur apparition avec une prise en charge initialement environnementale et éducative. Vers l'âge de 4 ans, après un bilan cardiologique, on peut proposer une prise en charge médicamenteuse associant mélatonine (en général à libération prolongée) type Circadin® le soir (2 à 6 mg) et bêta-bloquants le

matin type Sectral® (10 mg/kg) [49]. À ce jour, il n'y a pas d'essai clinique publié sur l'efficacité des doses couramment proposées pour ce traitement qui peut être poursuivi durant de nombreuses années. L'éducation est une composante importante de la régulation des troubles du sommeil : éviter de dormir avec l'enfant, pas de jeux ou de rituels envahissants lors des éveils nocturnes. . .

Les enfants suivent difficilement un cursus scolaire normal et sont rapidement orientés vers des établissements spécialisés. Toutes les activités sollicitant les habilités visuo-spatiales, séquentielles et de coordination sont à préconiser. En classe, ces enfants étant facilement distraits et hyperactifs, les petits effectifs sont à favoriser. Un travail de lien avec le corps enseignant (surtout les auxiliaires de vie scolaire) est primordial. Les changements étant difficiles à gérer (faible flexibilité cognitive), les sujets atteints de SMS doivent en être avertis et y être préparés afin d'éviter des troubles du comportement liés à l'anxiété. Un environnement le plus stable et sécurisant possible doit être mis en place. Comme les enfants atteints présentent des difficultés à comprendre les informations séquentielles, l'utilisation d'un calendrier imagé et d'un « timer » peut les aider à se représenter concrètement le temps qui passe et le déroulement de leur journée. La réalisation d'un bilan neuropsychologique permet de faire le point sur les capacités de l'enfant. Ceci est important pour permettre de s'appuyer sur ses compétences et de proposer des aménagements (auxiliaire de vie scolaire (AVS) . . .) et une orientation adaptés.

Plus tard, l'autonomie de l'adolescent et du jeune adulte doit être encouragée. Elle reste cependant difficile. L'orientation scolaire puis éventuellement professionnelle doit être adaptée aux compétences et guidée par les résultats de l'évaluation neuropsychologique. Les troubles du comportement doivent être identifiés et traités précocement bien qu'il n'existe actuellement aucun consensus sur les modalités thérapeutiques [50].

Parallèlement, le suivi ORL, ophtalmologique et dentaire doit être régulier (l'hyposensibilité à la douleur peut en effet majorer le risque d'affections non traitées). La scoliose doit être dépistée. L'hygiène alimentaire est primordiale afin d'éviter l'installation d'un surpoids (favorisé par une tendance à l'hyperphagie et au grignotage) et de prévenir la survenue de caries. Enfin, le bilan lipidique et thyroïdien doivent être contrôlés régulièrement.

5. Conclusion et perspectives

Le pronostic du SMS est aujourd'hui lié à la déficience intellectuelle et aux manifestations comportementales, une fois les troubles du sommeil pris en charge. À l'âge adulte, les personnes atteintes restent généralement dépendantes de leurs proches. La prise en charge est donc complexe et doit être le fruit d'une équipe multidisciplinaire, associant généticiens,

neuropédiatres puis neurologues, hypnologues et psychiatres. Une prise en charge optimale comprend celle des troubles du sommeil et du comportement. La guidance parentale est aussi un point clé du dispositif de prise en charge. Dans tous les cas, l'accent doit être mis sur la valorisation des capacités de l'individu pour l'aider à contourner ses difficultés.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Remerciements

Gabrielle Chesnoy pour la relecture de l'abstract ainsi que les patients et leurs parents des associations ASM17, des rêves pour Quentin et Pas à pas avec Alexia.

Références

- [1] Patil SR, Bartley JA. Interstitial deletion of the short arm of chromosome 17. *Hum Genet* 1984;67:237-8.
- [2] Smith AC, McGavran L, Robinson J, et al. Interstitial deletion of (17)(p11.2p11.2) in nine patients. *Am J Med Genet* 1986;24:393-414.
- [3] Slager RE, Newton TL, Vlangos CN, et al. Mutations in RAI1 associated with Smith-Magenis syndrome. *Nat Genet* 2003;33:466-8.
- [4] Vlangos CN, Yim DK, Elsea SH. Refinement of the Smith-Magenis syndrome critical region to approximately 950 kb and assessment of 17p11.2 deletions. Are all deletions created equally? *Mol Genet Metab* 2003;79:134-41.
- [5] Juyal RC, Figuera LE, Hauge X, et al. Molecular analyses of 17p11.2 deletion in 62 Smith-Magenis syndrome patients. *Am J Med Genet* 1996;58:998-1007.
- [6] Tomona N, Smith AC, Guadagnini JP, et al. Craniofacial and dental phenotype of Smith-Magenis syndrome. *Am J Med Genet A* 2006;140:2556-61.
- [7] Moncla A, Piras L, Arbex OF, et al. Physical mapping of microdeletions of the chromosome 17 short arm associated with Smith-Magenis syndrome. *Hum Genet* 1993;90:657-60.
- [8] Di Cicco M, Padoan R, Felisati G, et al. Otorhinolaryngologic manifestation of Smith-Magenis syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2001;59:147-50.
- [9] Greenberg F, Lewis RA, Potocki L, et al. Multi-disciplinary clinical study of Smith-Magenis syndrome (deletion 17p11.2). *Am J Med Genet* 1996;62:247-54.
- [10] Mariannejensen L, Kirchoff M. Polydactyly in a boy with Smith-Magenis syndrome. *Clin Dysmorphol* 2005;14:189-90.
- [11] Chou IC, Tsai FJ, Yu MT, et al. Smith-Magenis syndrome with bilateral vesicoureteral reflux: a case report. *J Formos Med Assoc* 2002;101:726-8.
- [12] Hicks M, Ferguson S, Bernier F, et al. A case report of monozygotic twins with Smith-Magenis syndrome. *J Dev Behav Pediatr* 2008;29:42-6.
- [13] Potocki L, Shaw CJ, Stankiewicz P, et al. Variability in clinical phenotype despite common chromosomal deletion in Smith-Magenis syndrome [del(17)(p11.2p11.2)]. *Genet Med* 2003;5:430-4.
- [14] Chen RM, Lupski JR, Greenberg F, et al. Ophthalmic manifestations of Smith-Magenis syndrome. *Ophthalmology* 1996;103:1084-91.
- [15] Smith AC, Gropman AL, Bailey-Wilson JE, et al. Hypercholesterolemia in children with Smith-Magenis syndrome: del (17)(p11.2p11.2). *Genet Med* 2002;4:118-25.
- [16] Gropman AL, Duncan WC, Smith AC. Neurologic and developmental features of the Smith-Magenis syndrome (del 17p11.2). *Pediatr Neurol* 2006;34:337-50.
- [17] Goldman AM, Potocki L, Walz K, et al. Epilepsy and chromosomal rearrangements in Smith-Magenis Syndrome [del(17)(p11.2p11.2)]. *J Child Neurol* 2006;21:93-8.
- [18] Girirajan S, Mendoza-Londono R, Vlangos CN, et al. Smith-Magenis syndrome and Moyamoya disease in a patient with del(17)(p11.2p11.2). *Am J Med Genet A* 2007;143A:999-1008.
- [19] Boddart N, De Leersnyder H, Bourgeois M, et al. Anatomical and functional brain imaging evidence of lenticulo-insular anomalies in Smith-Magenis syndrome. *Neuroimage* 2004;21:1021-5.
- [20] Dykens EM, Finucane BM, Gayley C. Brief report: cognitive and behavioral profiles in persons with Smith-Magenis syndrome. *J Autism Dev Disord* 1997;27:203-11.
- [21] Udwin O, Webber C, Horn I. Abilities and attainment in Smith-Magenis syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2001;43:823-8.
- [22] Osório A, Cruz R, Sampaio A, et al. Cognitive functioning in children and adults with Smith-Magenis syndrome. *Eur J Med Genet* 2012;55:394-9.
- [23] Madduri N, Peters SU, Voigt RG, et al. Cognitive and adaptive behavior profiles in Smith-Magenis syndrome. *J Dev Behav Pediatr* 2006;27:188-92.
- [24] Smith AC, Dykens E, Greenberg F. Behavioral phenotype of Smith-Magenis syndrome (del 17p11.2). *Am J Med Genet* 1998;81:179-85.
- [25] Greenberg F, Guzzetta V, Montes de Oca-Luna R, et al. Molecular analysis of the Smith-Magenis syndrome: a possible contiguous-gene syndrome associated with del(17)(p11.2). *Am J Hum Genet* 1991;49:1207-18.
- [26] Smith AC, Dykens E, Greenberg F. Sleep disturbance in Smith-Magenis syndrome (del 17 p11.2). *Am J Med Genet* 1998;81:186-91.
- [27] Stratton RF, Dobyns WB, Greenberg F, et al. Report of six additional patients with new chromosome deletion syndrome. *Am J Med Genet* 1986;24:421-32.
- [28] Potocki L, Glaze D, Tan DX, et al. Circadian rhythm abnormalities of melatonin in Smith-Magenis syndrome. *J Med Genet* 2000;37:428-33.
- [29] De Leersnyder H, de Blois MC, Claustrat B, et al. Inversion of the circadian rhythm of melatonin in the Smith-Magenis syndrome. *J Pediatr* 2001;139:111-6.
- [30] Piggins HD, Loudon A. Circadian biology: clocks within clocks. *Curr Biol* 2005;15:455-7.
- [31] Boone PM, Reiter RJ, Glaze DG, et al. Abnormal circadian rhythm of melatonin in Smith-Magenis syndrome patients with RAI1 point mutations. *Am J Med Genet A* 2011;155A:2024-7.
- [32] Williams SR, Zies D, Mullegama SV, et al. Smith-Magenis syndrome results in disruption of CLOCK gene transcription and reveals an integral role for RAI1 in the maintenance of circadian rhythmicity. *Am J Hum Genet* 2012;90:941-9.
- [33] De Leersnyder H, de Blois MC, Vekemans M, et al. Beta(1)-adrenergic antagonists improve sleep and behavioural disturbances in a circadian disorder, Smith-Magenis syndrome. *J Med Genet* 2001;38:586-90.
- [34] Moncla A, Livet MO, Auger M, et al. Smith-Magenis syndrome: a new contiguous gene syndrome. Report of three new cases. *J Med Genet* 1991;28:627-32.
- [35] Girirajan S, Vlangos CN, Szomju BB, et al. Genotype-phenotype correlation in Smith-Magenis syndrome: evidence that multiple genes in 17p11.2 contribute to the clinical spectrum. *Genet Med* 2006;8:417-27.

- [36] Wang A, Liang Y, Fridell RA, et al. Association of unconventional myosin MYO15 mutations with human nonsyndromic deafness DFNB3. *Science* 1998;280:1447–51.
- [37] Liburd N, Ghosh M, Riazuddin S, et al. Novel mutations of MYO15A associated with profound deafness in consanguineous families and moderately severe hearing loss in a personne with Smith-Magenis syndrome. *Hum Genet* 2001;109:535–41.
- [38] Bi W, Yan J, Shi X, et al. Rail deficiency in mice causes learning impairment and motor dysfunction, whereas Rai heterozygous mice display minimal behavioral phenotypes. *Hum Mol Genet* 2007;16:1802–13.
- [39] Lupski JR. Genomic disorders: structural features of the genome can lead to DNA rearrangements and human disease traits. *Trends Genet* 1998;14:417–22.
- [40] Shaw CJ, Bi W, Lupski JR. Genetic proof of unequal meiotic crossovers in reciprocal deletion and duplication of 17p11.2. *Am J Hum Genet* 2002;71:1072–81.
- [41] Carmona-Mora P, Canales CP, Cao L, et al. RAH1 transcription factor activity is impaired in mutants associated with Smith-Magenis Syndrome. *PLoS One* 2012;7:e45155.
- [42] Toulouse A, Rochefort D, Roussel J, et al. Molecular cloning and characterization of human RAH1, a gene associated with schizophrenia. *Genomics* 2003;82:162–71.
- [43] Sutherland HG, Mumford GK, Newton K, et al. Large-scale identification of mammalian proteins localized to nuclear subcompartments. *Hum Mol Genet* 2001;10:1995–2011.
- [44] Vlangos CN, Wilson M, Blancato J, et al. Diagnostic FISH probes for del(17)(p11.2p11.2) associated with Smith-Magenis syndrome should contain the RAH1 gene. *Am J Med Genet A* 2005;132A:278–82.
- [45] Elsea SH, Girirajan S. Smith-Magenis syndrome. *Eur J Hum Genet* 2008;16:412–21.
- [46] Finucane BM, Kurtz MB, Babu VR, et al. Mosaicism for deletion 17p11.2 in a boy with the Smith-Magenis syndrome. *Am J Med Genet* 1993;45:447–9.
- [47] Juyal RC, Kuwano A, Kondo I, et al. Mosaicism for del(17)(p11.2p11.2) underlying the Smith-Magenis syndrome. *Am J Med Genet* 1996;66:193–6.
- [48] Einspieler C, Hirota H, Yuge M, et al. Early behavioural manifestation of Smith-Magenis syndrome (del 17p11.2) in a 4-month-old boy. *Dev Neurorehabil* 2012;15:313–6.
- [49] De Leersnyder H. Inverted rhythm of melatonin secretion in Smith-Magenis syndrome: from symptoms to treatment. *Trends Endocrinol Metab* 2006;17:291–8.
- [50] Laje G, Bernert R, Morse R, et al. Pharmacological treatment of disruptive behavior in Smith-Magenis syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2010;154C:463–8.