

Madame, Monsieur,

Votre enfant ou vous-même avez participé à l'étude : « **Phénotype clinique des patients français présentant une mutation du gène *ARX*** » menée par le Dr Aurore Curie sous la direction du Pr Vincent Des Portes, chef de service de neuropédiatrie, Hôpital Debrousse, Lyon ; responsable de l'équipe apprentissage et communication, UMR5230 CNRS, Institut des Sciences Cognitives, et responsable du centre de référence des déficiences mentales liées au chromosome X.

Nous vous remercions d'avoir accepté de participer à cette recherche.

Qui a participé à l'étude ?

Nous avons pu inclure dans l'étude 35 patients, issus de 15 familles, présentant une mutation dans le gène *ARX*. La répartition géographique des patients ayant participé à l'étude est représentée figure 1.



Figure 1 : Répartition géographique des patients ayant participé à l'étude

Les patients ayant participé à cette recherche sont âgés de 19 mois à 56 ans (âge moyen : 23.1 ans). 68% des patients présentaient une duplication de 24 paires de bases localisée au niveau de l'exon 2 du gène *ARX* (mutation la plus fréquente). Les autres présentaient une autre mutation de ce gène. Dans 6% des cas, il y a un seul garçon atteint dans la famille ; dans 40% des cas, deux frères sont atteints, dans 54% des garçons de plusieurs générations présentent cette anomalie du gène *ARX*.

Quels examens ont été réalisés ?

Après un premier contact téléphonique, chacun des patients a été rencontré à domicile (chez leurs parents ou dans les structures où ils sont pris en charge), ou dans l'hôpital le plus proche de chez eux. Nous avons reconstitué le plus précisément possible les étapes du développement psychomoteur, et l'histoire personnelle de chacun des patients. Nous avons également demandé aux parents quel avait été rétrospectivement le premier signe qu'ils avaient noté chez leur enfant. Nous avons essayé d'obtenir pour chaque patient un bilan minimal d'évaluation neuropsychologique. Chaque patient a été examiné cliniquement. Enfin, après avoir obtenu le consentement éclairé des parents ou tuteurs, tous les patients de plus de 4 ans (soit 33) ont réalisé un protocole filmé et standardisé, permettant d'évaluer les mouvements de la bouche et de la langue (8 items de praxies bucco-linguales) et la capacité à réaliser certains gestes (20 items de praxies gestuelles). Une grille de cotation a été élaborée pour chacun des 28 items du protocole. Nous avons testé la validité et la sensibilité de cette grille en incluant et filmant dans les mêmes conditions que les patients, un sujet adulte sain (âgé de 25 ans), un patient présentant une déficience mentale homogène (QI à 50) mais ne présentant pas de mutation du gène *ARX*, et deux enfants (âgés respectivement de 4 et 5 ans). Chacun des 28 items a donc été coté de 0 à 4, simultanément par deux neuropédiatres, en utilisant cette grille à partir de la relecture des bandes vidéos numérisées pour chacun des 33 patients inclus dans l'étude.

Quels sont les résultats obtenus ?

La période néonatale

Il n'y a aucune spécificité de la période néonatale pour les patients présentant une mutation dans le gène *ARX*.

Les données développementales

Un bavage dans la petite enfance est retrouvé chez 54% des patients (voir figure2). Au moment où nous les avons rencontrés, 21% des patients présentaient une incontinence salivaire. Quoique inconstant celle-ci semble être parfois très invalidante pour les familles (obligées de changer plusieurs fois par jour le T-shirt des enfants). Un résultat intéressant a été observé chez deux enfants qui ont bénéficié à l'âge de 3 ans et 3 ans et demi d'une intervention de transposition des canaux salivaires avec une remarquable efficacité sur le bavage, et l'absence d'effet secondaire.

Une préhension particulière est très souvent notée (81,8% des cas). Le retard postural est modéré : station assise acquise en moyenne à l'âge de 10,9 mois, marche acquise vers 20,6 mois. La marche est acquise chez tous les patients. Faire du vélo sans roulettes est acquis entre 4 et 10 ans. Seuls 5 patients n'y parviendront pas. La propreté diurne est acquise en moyenne vers 3 ans et demi. Seul un patient n'est pas propre le jour (nécessité de couches). Il a présenté une épilepsie précoce sévère dont l'équilibre thérapeutique a été difficile. Sur le plan du langage, les premiers mots sont acquis en moyenne vers 2 ans et 3 mois, l'association de deux mots vers 3 ans et 11 mois et les premières phrases vers 5 ans et 7 mois. Seul un patient n'est pas mesure de prononcer des mots alors qu'il est maintenant adulte. Il s'agit du même patient que précédemment, qui est très déficitaire.

Données développementales						Données développementales							
Patients présentant une mutation du gène ARX						Patients présentant une mutation du gène ARX							
Âge (ans)	ARX	diurne (ans)	Préhension particulière (% départ.)	Station assis (mois)	1 ^{ère} Marche phrases (mois)	Âge (ans)	ARX	diurne (ans)	Préhension particulière (% départ.)	Station assis (mois)	1 ^{ère} Marche phrases (mois)		
Maxi		12	12	5	18	48	Maxi		12	5	18	48	
Moyenne ou %	3,5	54,25	82,3	10,9	25,5	Moyenne ou %	3,5	54,25	82,3	10,9	25,5		
Mini		1	2	1	62	13	Mini		1	2	1	62	13

Figure 2 : Synthèse des données développementales des patients présentant une mutation du gène ARX.

Premier signe

La figure 3 indique la proportion des différents types de « premier signe » identifié rétrospectivement par les parents des patients.

Type de premier signe identifié par les parents	Proportion de patients (%)
Préhension particulière	40 %
Retard postural	20 %
Retard de langage	30 %
Spasmes infantiles	10 %

Figure 3 : Premier signe identifié par les parents des patients présentant une mutation du gène ARX

Nous avons été frappés à l'interrogatoire par la similitude de certaines descriptions des parents de familles tout à fait distinctes, de régions différentes, pour évoquer la façon dont leurs enfants avaient commencé à attraper les objets. Certains parents parlent de la « pince à trois doigts », expliquant que leur enfant n'utilisait pas les 4^{ème} et 5^{ème} doigts. D'autres racontent qu'il « avait juste la pince, les trois autres doigts l'encombraient et restaient pliés ». Certains médecins notent également dans leurs compte - rendus de consultation cette particularité. Bien que ce signe soit inconstant il nous a semblé important de le souligner.

Histoire médicale

Un tiers des patients ont présenté une épilepsie.

80% des patients ont un bon appétit voire sont hyperphagiques, les parents devant les limiter.

On note des infections ORL fréquentes (64 % des cas) nécessitant dans 35 % des cas le recours à une intervention chirurgicale (adénoïdectomie, amygdalectomie, aérateurs transtympaniques).

Les taille, poids et périmètre crânien moyens des patients sont strictement normaux.

Autonomie et vie sociale

Les patients que nous avons rencontré sont très sociables, plutôt joyeux. Ils ont souvent le sens de l'humour, et savent masquer leurs difficultés. Beaucoup d'entre eux aiment particulièrement la musique. 70 % des patients adultes présentant ont une activité professionnelle (le plus souvent en CAT, parfois en milieu ordinaire). Plusieurs patients sont autonomes pour leur déplacement (vélo, mobylette et voiture sans permis). L'un d'entre eux a passé son permis de conduire et était heureux de nous parler de sa voiture. D'autres jeunes adultes préparent eux aussi leur permis de conduire.

Etude filmée des praxies bucco-linguales et gestuelles

Cette étude avec examen filmé et standardisé a permis de mettre en évidence que tous les patients ayant une mutation du gène ARX présentent à des degrés divers, une gêne pour les gestes (dyspraxie gestuelle) et les

mouvements de la bouche et de la langue (dyspraxie bucco-linguale). Les résultats des patients et des témoins sont présentés figure 4 et 5.

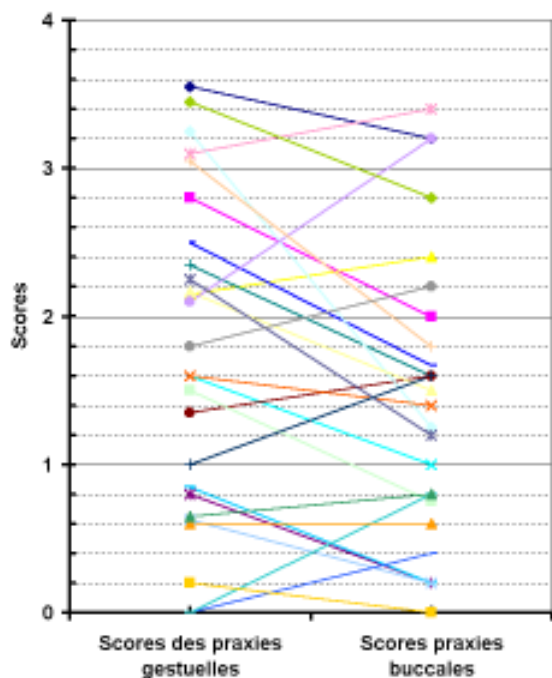


Figure 4 : Résultats de l'évaluation filmée des patients



Figure 5 : Résultats de l'évaluation filmée des témoins

Chez certains patients, l'une ou l'autre atteinte prédomine, d'autres sont aussi gênés sur les deux plans. Enfin, il existe des formes où la dyspraxie est très modérée. La sémiologie de l'atteinte gestuelle associe un défaut de programmation du geste (dyspraxie) et un trouble de régulation du tonus (dystonie). Le trouble porte sur la qualité de la pince pouce index, l'utilisation des 4^{ème} et 5^{ème} doigts et les manœuvres de prono-supination. Sur le plan buccal, un défaut d'occlusion des lèvres est au premier plan, se manifestant par une incontinence salivaire (inconstante), une difficulté à gonfler les joues, "faire un bisou" et articuler les consonnes. Enfin, deux patients ont une dystonie sévère, trois autres présentent une dystonie relativement importante.

Par contre, 90 % des patients ont un trouble de la préhension, avec une tenue très particulière (cf figure 6) du crayon (appuyé sur le premier espace interdigital, et saisi le plus souvent entre les faces latérales des 2^{ème} et 3^{ème} doigts). Ils n'utilisent pas la pulpe du pouce et de l'index pour saisir le stylo.



Figure 6 : Exemples de tenue du stylo.

Quelles en sont les conséquences?

Il nous semble que les patients présentant une mutation du gène ARX pourraient bénéficier d'un suivi particulier sur le plan de la statique. En effet, 80% d'entre eux ont une attitude en hyperlordose lombaire et cyphose dorsale, tandis que 64% ont les pieds plats.

Un suivi ORL (infections ORL fréquentes) et ophtalmologique (hypermétropie fréquente) semblent également indiqués.

Pour les patients qui sont gênés par une incontinence salivaire (dans certains cas être très invalidante), il semble qu'une intervention chirurgicale mineure consistant en la transposition des canaux salivaires en arrière du pilier antérieur de l'amygdale soit particulièrement efficace sur ce symptôme et ne présente pas d'effets secondaires. Ces bons résultats demandent bien sûr à être confirmés sur un plus grand nombre de patients.

Etant donné que tous les patients présentent à des degrés divers une dyspraxie gestuelle et buccolinguale, il nous semble important de mettre en place une rééducation précoce chez les plus jeunes enfants.

Ces précisions concernant les difficultés présentées par les personnes ayant une anomalie dans le gène *ARX* sont utiles et permettent de définir un ensemble de signes cliniques devant lesquels ce diagnostic peut désormais être évoqué. Ces données sont très importantes pour les autres médecins qui ne connaissent pas cette maladie. Les résultats de cette recherche ont été présentés à la Société Française de Neuropédiatrie à Tarbes et feront l'objet d'une publication dans une revue internationale.

Quelles sont les perspectives envisagées ?

Afin de mieux comprendre quelles régions du cerveau sont impliquées dans ces problèmes de raisonnement, de geste et d'articulation, des études en IRM morphologique et fonctionnelle vont être poursuivies. Enfin, nous allons également chercher à préciser quelles sont les difficultés gestuelles présentées par les patients.

Nous nous permettrons de vous tenir au courant de l'avancée de ces recherches et vous proposerons éventuellement d'y participer.

Nous restons à votre disposition pour tout renseignement complémentaire (e-mail : acurie@isc.cnrs.fr).

Avec nos sentiments dévoués,

Pr Vincent Des Portes et Dr Aurore Curie.