



# Le zoom Xtraordinaire



## Xtraordinaire

Association des familles touchées par une déficience intellectuelle liée au chromosome X

## ATR-X : un syndrome à redéfinir ?

Deux médecins, qui font le déplacement de Nice et Marseille un samedi matin, à la rencontre d'une petite dizaine de foyers, venus de Turquie, de Belgique, de Dordogne, du Puy de Dôme, de Seine-Maritime, du Vaucluse, du Gard et d'Ille et Vilaine .... Voici la raison d'être d'Xtraordinaire, qui a fait se rencontrer en mai 2011 des familles touchées par une même maladie, "ATR-X" avec des médecins spécialisés sur ce syndrome : le Dr Catherine Badens et le Dr Fabienne Giuliano.

Le Dr Catherine Badens ne rencontre pas de familles en consultation, mais fait des recherches génétiques sur cette maladie au sein du Laboratoire de Génétique à l'hôpital de La Timone à Marseille. Seuls deux laboratoires en Europe réalisent le diagnostic de cette maladie, celui de Marseille et un autre en Angleterre. C'est donc elle qui a mis en évidence les mutations du gène 'ATR-X' pour la trentaine de familles diagnostiquées depuis 15 ans, en France et en Belgique. Elle débute la conférence en présentant l'histoire de cette maladie et en décrivant les mécanismes génétiques.

Le Dr Fabienne Giuliano, a été amenée, dans le cadre de consultations au Centre de Référence des Anomalies du Développement du Service de Génétique PACA Est au CHU de Nice, à rencontrer et accompagner plusieurs familles chez qui le syndrome ATR-X a été diagnostiqué. Après avoir excusé le Pr Nicole Philip, partie à un Congrès de Génétique à l'étranger, elle présente les caractéristiques du syndrome, le suivi médical qui en découle, ainsi que les enjeux d'un diagnostic génétique pour l'ensemble des membres de la famille.



Parents ou grands-parents d'enfants A-TRX, tous dans la joie de se rassembler, comme des membres d'une même famille, une famille Xtraordinaire.

## De l'alpha-thalassémie au syndrome ATR-X : Histoire et mécanismes génétiques

Dr Catherine Badens

**Qu'appelle-t-on alpha-thalassémie ?**  
L'alpha-thalassémie, stricto sensu, n'a pas grand-chose à voir avec le syndrome ATR-X. Elle est une anémie héréditaire, c'est-à-dire une réduction de l'hémoglobine (celle qui donne la couleur rouge au sang et transporte l'oxygène des poumons vers l'ensemble des tissus). Dans sa forme sévère, elle est létale (décès in utéro ou à la naissance) ; dans sa forme mineure, les globules rouges sont plus

petits et contiennent moins d'hémoglobine.

### 1ère évocation du syndrome dans une publication scientifique :

**En 1981**, un médecin anglais, le Dr Weatherall, fait part de son étonnement devant le cas de trois enfants de familles différentes, associant tous les trois un retard mental et une alpha-thalassémie mineure. Il pose la question de savoir s'il

s'agit d'une coïncidence ou de la définition d'un nouveau syndrome.

D'autres garçons ont ensuite été diagnostiqués avec un retard mental d'origine génétique et une alpha-thalassémie, d'où le nom d'alpha-thalassémie avec retard mental lié au chromosome X : "ATR-X".

Après plusieurs descriptions de cas dans les années 90, deux équipes de cher-

## La conférence en DVD

pour les familles concernées  
adhérentes à l'association  
sur simple demande :  
[contact@xtraordinaire.org](mailto:contact@xtraordinaire.org)  
ou au 09 70 40 61 40

cheurs se sont mises à la recherche du gène impliqué dans cette maladie. A cette époque, identifier un gène était encore techniquement compliqué : pour atteindre la cible, il fallait en quelque sorte, se frayer un chemin dans une jungle inconnue. Depuis le séquençage complet du génome humain en 2003, trouver le gène responsable d'une maladie ressemble plus à un trajet sur autoroute.... C'est donc au bout de plusieurs années d'effort et de collaboration que les deux équipes **découvrent en 1995 le gène en cause.**



**Laurent Villard et l'équipe de Marseille, en collaboration avec une autre équipe à Oxford, ont réussi à mettre en évidence le gène en cause dans le syndrome ATR-X en 1991**

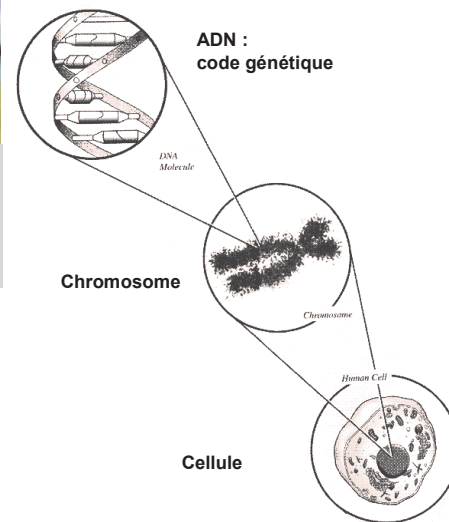
### Cellules, gènes & protéines : quelques notions de génétique

L'élément de base de tous les organismes vivants, comme la brique d'une maison, est la cellule. On en compte 50 000 milliards chez l'être humain. Chacune a un rôle très spécifique : les neurones servent au fonctionnement du cerveau, les globules rouges à la fabrication de l'hémoglobine, les cellules cardiaques pour le cœur... Mais chaque cellule a la même organisation : elle est constituée d'un noyau, entouré d'un cytoplasme, enfermée dans une membrane. Chaque noyau de cellule d'un organisme donné partage le même contenu complet de tous les gènes (NB : C'est pourquoi un diagnostic génétique peut être mené à partir de n'importe quelle cellule, et en particulier les cellules du sang.)

Le noyau des cellules contient les molécules d'ADN qui sont le support des gènes. Sur l'ADN, on trouve 4 éléments de base : A, T, C, G. C'est l'ordre de l'agencement de ces bases qui constitue l'information génétique. Par un mécanisme qui passe par l'ARN, le code génétique transcrit des informations de l'ADN en protéi-

nes, qui pourront être exportées en dehors de la cellule pour réaliser une fonction précise.

Au cours de la transmission parent-enfant du matériel génétique ou lors des divisions cellulaires, il y a réplication de l'information génétique. A chaque réplication, il peut y avoir des erreurs : des mutations ou des duplications. Suivant l'emplacement de cette 'faute d'orthographe' sur le gène, la synthèse de la protéine ne se fera pas normalement, avec des conséquences variables selon le rôle de la protéine dans l'organisme. C'est ainsi qu'une seule mutation dans un gène peut être perçue à travers un "phénotype" particulier, soit un ensemble de petits signes, à différents endroits du corps, communs à une même maladie génétique.



La protéine en cause dans le cas de la maladie ATR-X est une protéine de taille importante, qui intervient très tôt dans le développement de l'embryon et du cerveau. Elle joue également un rôle dans la régulation de l'expression d'autres gènes.

Le schéma du gène 'ATR-X' met en évidence la longueur de ce gène, avec 35 "séquences", comme des boîtes, (contre 10 à 15 en moyenne pour les autres gènes). Il y a donc, pour ce même gène, beaucoup de séquences candidates à une mutation. Une première conséquence est que le diagnostic peut être long et laborieux. Mais surtout le handicap peut s'exprimer avec certaines différences suivant la mutation en cause. Les mutations se retrouvent le plus souvent dans deux "régions" du gène. Les chercheurs ont récemment observé une différence statistique de sévérité de la maladie en fonction de la région de la mutation, sans

que cette observation au niveau statistique ne permette de donner de pronostic fiable aux parents au moment du diagnostic.

En synthèse, pour le gène 'ATR-X', le spectre de mutations est très large : seules 20% des familles ont la même mutation "R246C", et donc très peu de familles ont une même mutation.

### Comment fait-on le diagnostic génétique ?

A partir de signes observés en consultation : une alpha-thalassémie, un retard des acquisitions, un visage particulier, le généticien peut évoquer le syndrome ATR-X et proposer, après le consentement des parents, un prélèvement sanguin, qu'il envoie au laboratoire de Marseille. Les différentes séquences du gène seront comparées aux séquences de référence. Statistiquement, on trouvera une mutation dans un cas sur 10, car les signes ne sont pas très spécifiques. Quand la cause génétique est établie, on peut proposer d'étendre la recherche à d'autres membres de la famille : dans 80% des cas, on retrouve cette mutation chez la maman ; il s'agit donc d'une maladie qui est le plus souvent transmise. Plus rarement, elle est survenue durant le développement embryonnaire de l'enfant. On peut aussi proposer le diagnostic génétique aux sœurs, nièces et à la mère de la maman. A l'heure actuelle, il revient aux parents qui viennent d'avoir le diagnostic génétique d'informer leurs proches (ici, la branche maternelle) du risque que, eux aussi, soient porteurs de cette mutation.

### Pourquoi seuls les garçons sont atteints ? Comment les mères transmettent-elles cette maladie ?

Tous nos chromosomes sont en double, sauf nos chromosomes sexuels : les femmes ont deux chromosomes X, tandis que les hommes ont un chromosome X et un chromosome Y. Les femmes peuvent compenser une anomalie qui serait présente sur l'un des deux chromosomes par l'autre chromosome X, ce qui n'est pas le cas chez les garçons, qui expriment forcément la maladie.

Il y a donc, en théorie, à chaque conception, pour une femme porteuse de l'anomalie, un risque sur quatre d'avoir un garçon malade et un risque sur quatre

d'avoir une fille porteuse saine. Dans l'autre moitié des cas, l'enfant ne sera pas concerné du tout par cette maladie.

### Qu'appelle-t-on "biais d'inactivation de l'X" ?

Les cellules des femmes, XX, n'utilisent qu'un seul de leur chromosome X. Le choix du chromosome est le fait du hasard. Environ la moitié des cellules utili-

sent le chromosome d'origine maternelle, l'autre moitié celui d'origine paternel. Mais, quand il y a une anomalie sur un gène du chromosome X, ce choix ne se fait pas au hasard mais va se faire de façon préférentielle pour le chromosome qui ne porte pas l'anomalie. On dit qu'il y a un biais d'inactivation. C'est le cas chez les femmes porteuses de mutation dans ATR-X qui ne sont pas atteintes.

On peut faire une recherche de ce biais d'inactivation.

Exception : un seul cas de syndrome ATR-X a été décrit chez une petite fille. Un biais d'inactivation a bien été retrouvé, mais qui a abouti à l'utilisation exclusive du chromosome portant la mutation. Cette petite fille présentait les mêmes signes cliniques que les garçons atteints.

## Caractéristiques du syndrome, suivi médical et enjeux du diagnostic génétique

Dr Fabienne Giuliano

Le Dr Fabienne Giuliano poursuit la conférence, avec le regard d'une généticienne clinicienne, c'est-à-dire qui reçoit en consultation les enfants et leurs parents et les accompagne tout au long du cheminement qu'implique un diagnostic génétique.

C'est souvent vers l'âge de 2 ou 3 ans que les enfants sont orientés vers un généticien, au moment où commence à apparaître un retard des acquisitions, de la marche, du langage, ...

Le généticien a un regard particulier qui peut surprendre: il observe l'enfant dans sa globalité ; les traits du visage et la morphologie des mains notamment, à la recherche de signes qui pourraient lui permettre d'évoquer telle ou telle maladie. A la fin de la consultation, des photos sont prises et cette façon de procéder doit être expliquée aux parents. Cette compétence ne peut pas être exigée d'un médecin généraliste ou d'un pédiatre, qui ne peut connaître toutes les pathologies rares.

**L'aspect particulier du visage, avec un nez plutôt triangulaire et un septum (cloison des narines) en retrait, associée à un retard de langage et un retard psychomoteur est en général suffisamment évocateur du syndrome pour un généticien**, particulièrement dans les premières années de la vie, car les traits caractéristiques s'atténuent ensuite. C'est pour cette raison que le médecin peut être amené à demander des photos de l'enfant jeune si la consultation se fait plus tard ; cela explique aussi que cette maladie, comme beaucoup d'autres, soient largement sous-diagnostiquée.

### Comment s'exprime cette maladie ?

**Cette maladie a des expressions très diverses : la description ci-dessous mérite donc d'être nuancée pour chacun** et ne constitue en aucun cas un «cadre fermé».

Tous les enfants présentent **un retard psychomoteur**, mais qui peut être très variable d'un individu à l'autre, voire d'un membre à l'autre d'une même famille : si certains peuvent acquérir tardivement la marche, vers 5-6 ans, d'autres ne marchent pas du tout.

**Au niveau du déficit cognitif**, le fait le plus marquant est l'absence de langage oral, même si de rares enfants peuvent développer un langage rudimentaire, limités le plus souvent à quelques mots. Il est donc important de proposer de façon précoce d'autres moyens d'entrer en communication avec l'enfant, en utilisant un code gestuel (Français signé, Makaton, ...) et visuel, à l'aide de photos ou pictogrammes.

Ces difficultés motrices et cognitives rendent les enfants non autonomes dans les activités de la vie quotidienne et impliquent une présence et un suivi rigoureux.

**Au niveau du comportement**, les enfants ATR-X sont souvent décrits comme gais, affectueux et de bonne composition, malgré des comportements de type autistique de temps en temps et des accès de cris ou de pleurs inexpliqués, et une fluctuation émotionnelle entre une excitation et des moments de retraits ou dépression. Il est alors difficile de faire la part de choses entre le comportement et l'expression d'une douleur, abdominale, gastrique ou autre. Il ne faut pas hésiter alors à utiliser



Aymen, 8 ans, en consultation avec le Dr Fabienne Giuliano.

Merci Docteur pour votre implication auprès des familles.

des antalgiques et prévenir le pédiatre et l'équipe éducative, si l'enfant est institutionnalisé, pour ne pas mettre sur le compte d'un caprice ou de troubles du comportement une réelle douleur.

Ils peuvent être agités, avoir à l'adolescence et à l'âge adulte davantage de gestes brusques et involontaires qu'il faut essayer de contrôler. Ils portent facilement leurs mains à la bouche, ainsi que les objets qu'on leur tend. Certains peuvent avoir des comportements d'auto-agressivité.

Une prise en charge pharmacologique des troubles du comportement peut être étudiée au cas par cas. L'usage des neuroleptiques et autres médicaments ne peut se faire néanmoins que dans un certain contexte et qu'avec une guidance familiale et éducative.

**Les anomalies génitales** sont fréquentes (dans 80% des cas), mais pas systématiques. Elles sont plutôt décrites comme associées à un certain type de mutations. On peut observer une position anormale des testicules, un prépuce incomplet, un hypospadias, un micro-pénis...

Les enfants et adultes avec le syndrome ATR-X peuvent aussi présenter **des particularités squelettiques** : on peut trouver chez certains des doigts longs et fins, avec des petites rétractions, dans 30% des cas, une scoliose ou cyphoscoliose, des anomalies vertébrales observables lors d'une radio du rachis, un retard de l'âge osseux, ou une déformation de la hanche (coxa valga). 30% des sujets sont de petite taille, avec souvent une certaine maigreur.



Valentin, 9 ans.

**Il est important qu'un bilan médical complet puisse être coordonné par un médecin, pour éviter les complications, traiter ou soulager de qui peut l'être et guider les parents dans toutes ces démarches.**

Il y a peu d'éléments dans la littérature scientifique sur le mode d'alimentation. La plupart mangent par la bouche, parfois à l'aide d'une seringue. Des investigations plus poussées sur ce point déterminant pour le quotidien des familles seraient à faire.

#### **Les pathologies digestives sont nombreuses :**

Le reflux gastro-œsophagien est quasi-systématique: Tous les parents évoquent le bavage important de leur enfant, avec les conséquences sur la socialisation que cela entraîne, parfois aggravé également par certains traitements. Vomissements, reflux alimentaires, aérophagie, ballonnements sont courants. Une publication évoque chez 2 jumeaux une torsion de l'estomac sur lui-même, par manque de ligaments pour se fixer. L'auteur fait l'hypothèse que ce pourrait être un défaut constitutionnel chez les sujets ATR-X qui pourrait expliquer en parties leurs difficultés gastriques.

De nombreux enfants souffrent également de constipation sévère, qui peut entraîner des saignements. Ces complications nécessitent d'être suivies de près par un gastro-entérologue compétent.

Les enfants et adultes ATR-X doivent également être suivis par un hématologue, pour l'alpha-thalassémie, un néphrologue pour d'éventuelles malformations rénales (dans 15% des cas - hydronéphrose, hypoplasie rénale, reflux vesico-urétéral), et un bilan initial auprès d'un cardiologue peut permettre de traiter de rares éventuelles complications (anomalies septales, patent ductus arteriosus, sténose pulmonaire, tétralogie de Fallot).

**Lors du diagnostic génétique, il est important qu'un bilan médical complet puisse être fait, et coordonné par un médecin (généticien, pédiatre ou neuropédiatre) pour éviter les complications, traiter ou soulager ce qui peut l'être et guider les parents dans toutes ces démarches.**

#### **Enjeux du diagnostic génétique : diagnostic prénatal, préimplantatoire et information aux apparentés à risque**

La majorité des mamans étant porteuses de l'anomalie génétique, la question d'une autre maternité se pose de façon cruciale et nécessite réflexion et discussion en couple et auprès d'un professionnel : diagnostic prénatal, diagnostic préimplantatoire, don d'ovule, adoption, abandon du projet parental ?

Le diagnostic prénatal est possible à partir d'une ponction de trophoblaste à 12SA après avoir fait une détermination du sexe foetal sur le sang de la mère à partir de 8SA. L'échantillon est envoyé au Dr Badens, qui recherchera la mutation **déjà identifiée** dans la famille. Cela prend une quinzaine de jours.

Le diagnostic pré-implantatoire (DPI) est possible, d'un point de vue légal, et sous réserve d'un bilan hormonal correct de la mère, pour s'assurer d'une stimulation hormonale efficace. Les délais sont souvent longs, car les 3 centres de DPI en France sont submergés de demandes ; en cas d'acceptation de la demande, le centre doit ensuite mettre au point la technique pour la mutation de la famille, avant d'entamer la technique de Fécondation

In-Vitro à proprement parler, qui est, elle aussi, longue et éprouvante pour le couple.

L'arrivée d'un tel diagnostic dans une famille a également des répercussions sur les sœurs des garçons atteints. D'un point de vue légal, on n'a pas le droit de faire de tests génétiques chez un enfant mineur « sain ». Cependant, il est important d'être à l'écoute de la demande de l'adolescente ou de la jeune fille, à l'écoute de ses interrogations ou malaises qui peuvent s'exprimer de façons différentes (scolarité, socialisation, alimentation) et la consultation de conseil génétique peut avoir lieu avant la majorité. Dans tous les cas, la décision de savoir si elle est conductrice ou non de la maladie lui revient, et ne doit en aucun cas répondre à l'angoisse des parents.

A l'heure actuelle, il revient aux parents qui viennent d'avoir un diagnostic d'informer les éventuelles autres personnes dans la famille de la mère (tantes, cousines, ...) du risque qu'elles ont d'être elles aussi transmettrices de la maladie.

*Si cette conférence fut riche d'enseignements pour les parents, ce fut extrêmement intéressant de voir combien l'intérêt était réciproque de la part des médecins : de nombreux points mériteraient des investigations plus poussées, sur le mode d'alimentation, les problèmes gastriques, ...*

*Depuis peu, on a également identifié des mutations sur le gène A-TRX chez des patients qui ne présentaient pas le syndrome A-TRX initialement décrit, mais une forme mineure, avec un retard psychomoteur modéré (acquisition de la marche, langage limité mais existant, ...).*

*Ce syndrome pourrait donc faire l'objet d'une étude plus approfondie dans le cadre d'un Programme Hospitalier de Recherche Clinique : l'ensemble des patients diagnostiqués pourraient être revus selon un protocole précis, pour étudier leurs points communs et particularités, les solutions trouvées pour les uns, .... Le bureau d'Xtraordinaire soutient ce projet pour qu'il voie le jour.*

*Céline Vernet*