

Journée X fragile, Montpellier, 30 septembre 2011



Centre de référence X fragile

Syndrome de l'X fragile

Eviter le surhandicap ?

Pr Vincent des Portes

Centre de référence national "X fragile et déficiences intellectuelles liées au chromosome X"

Service de Neuro-pédiatrie, Hôpital HFME, Hospices Civils de Lyon

Université Claude Bernard Lyon 1, Faculté de médecine Lyon Sud

Institut des Sciences Cognitives, CNRS, Bron

Université Claude Bernard



Lyon 1



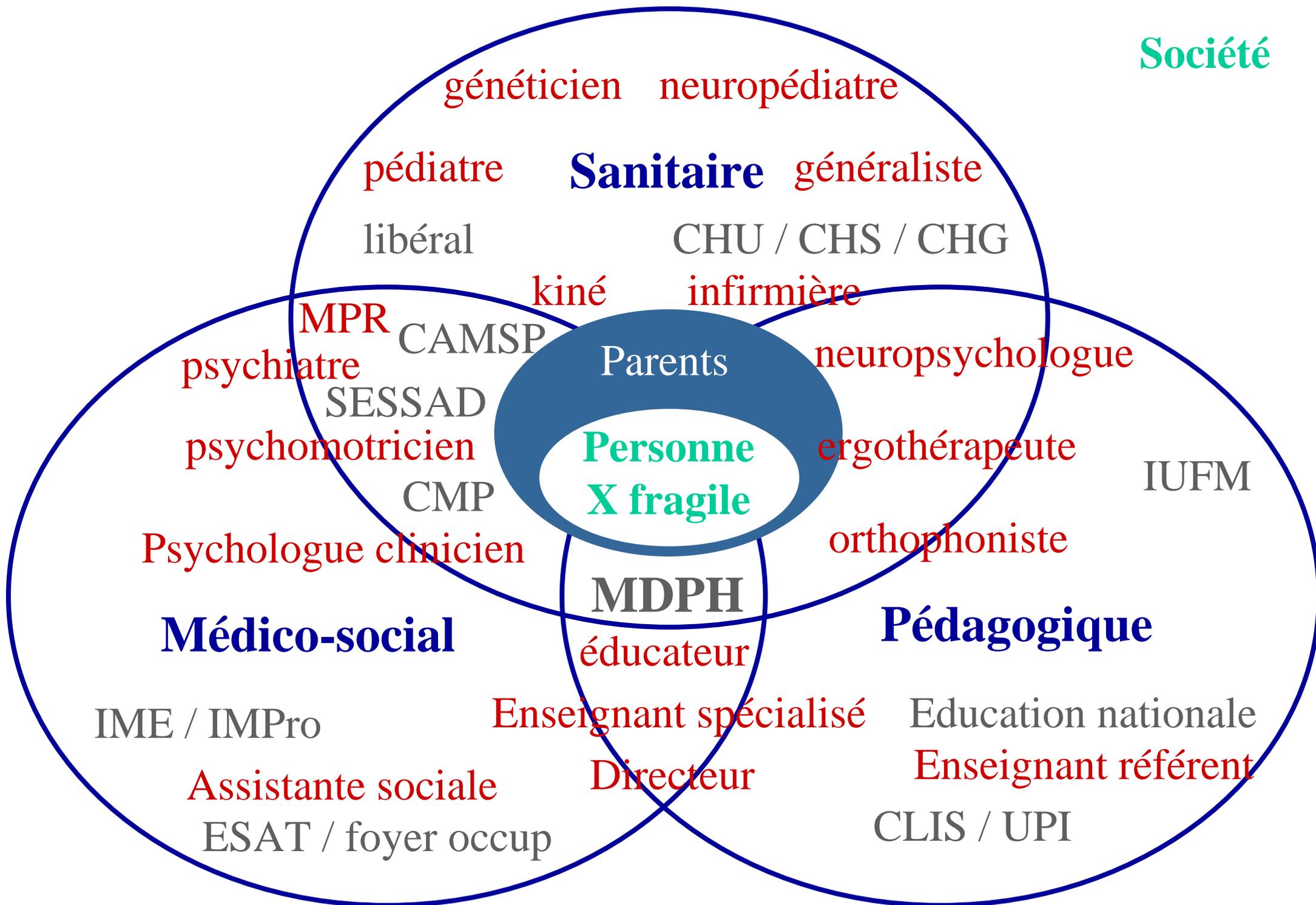
Hôpitaux de Lyon



EURO-MRX

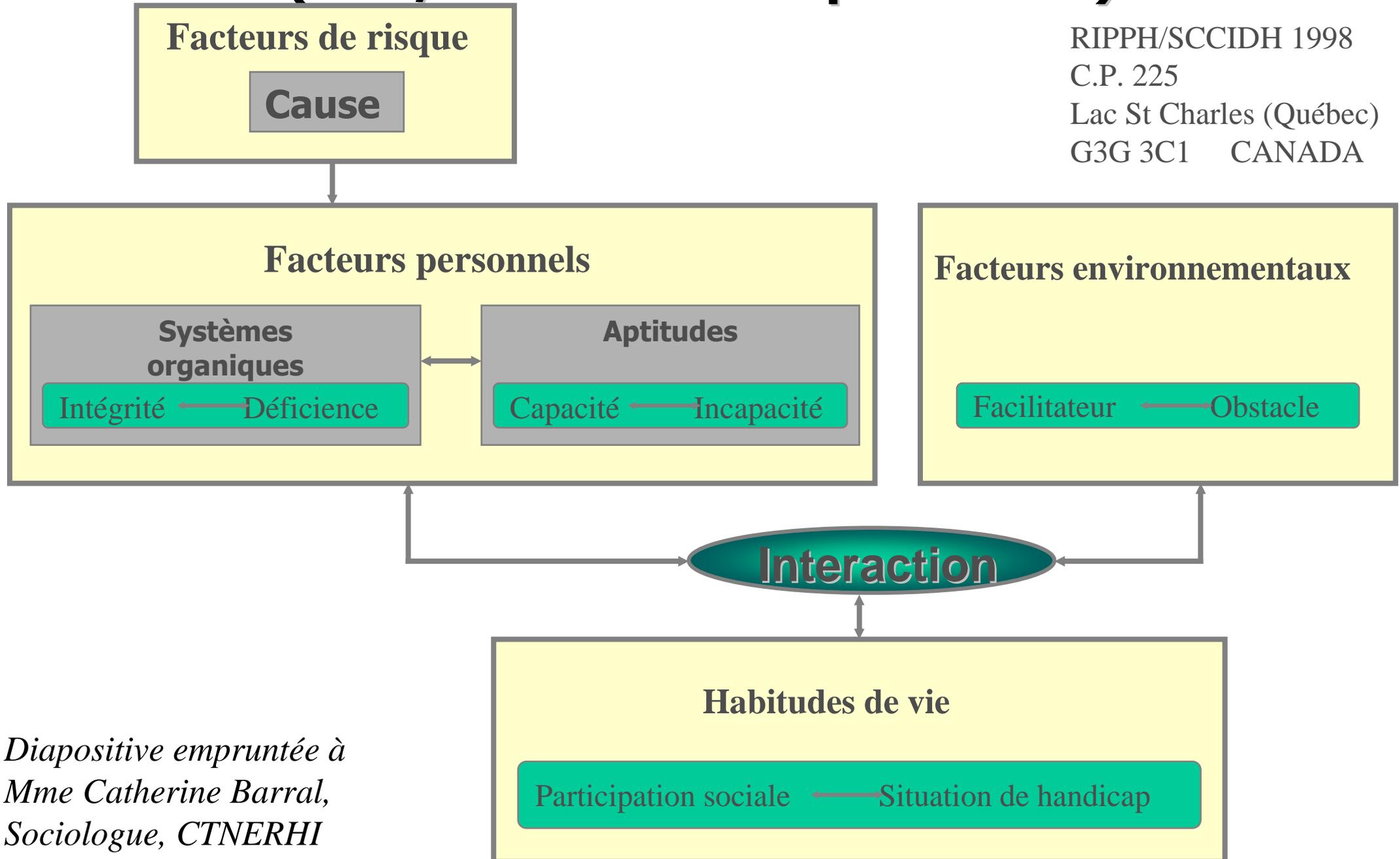


Société



Processus de Production du Handicap (PPH/ Classification québécoise)

RIPPH/SCCIDH 1998
C.P. 225
Lac St Charles (Québec)
G3G 3C1 CANADA



*Diapositive empruntée à
Mme Catherine Barral,
Sociologue, CTNERHI*

Le premier sur-handicap,
c'est de ne pas avoir de diagnostic...

Penser à l'X fragile chez les filles !

Signes cliniques habituels

Déficiência intellectuelle

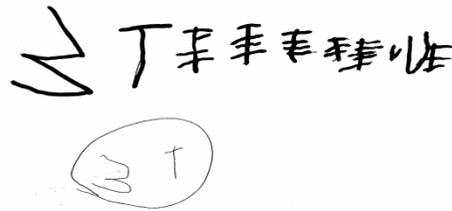
Troubles dysexécutifs

Anxiété sociale

Autisme

Comportement

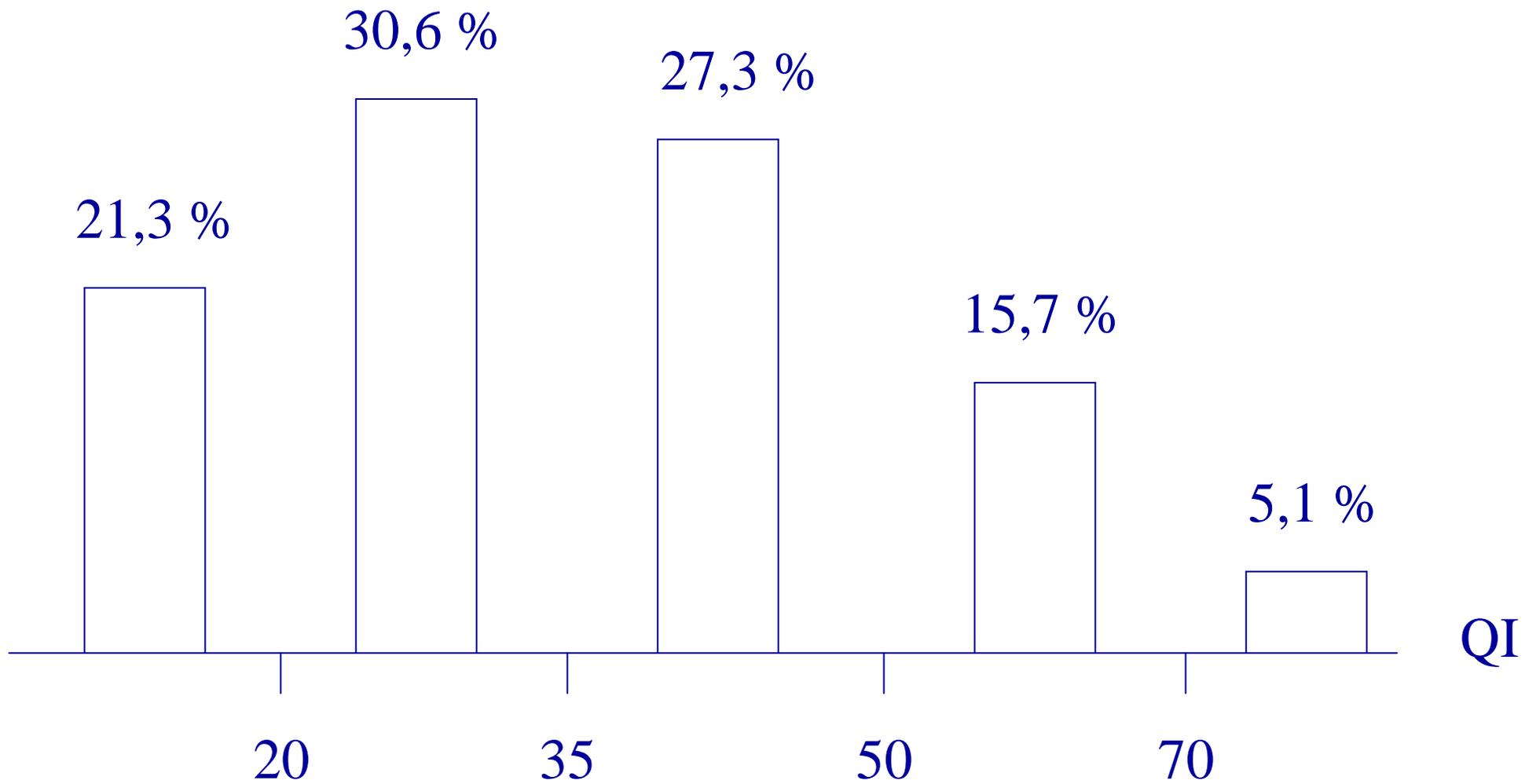
hyperactivité
distractibilité
anxiété sociale
mâchouillement
évitement du regard
persévérations motrices
mouvements stéréotypés
difficultés à gérer les émotions
peu de tolérance au changement



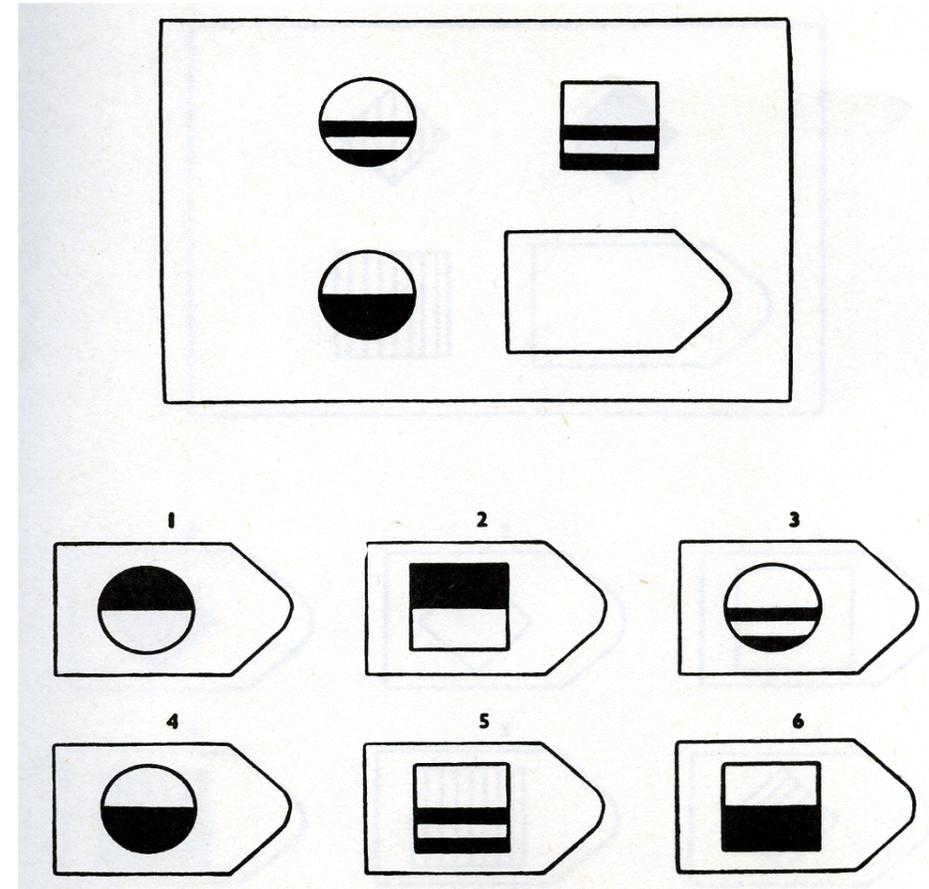
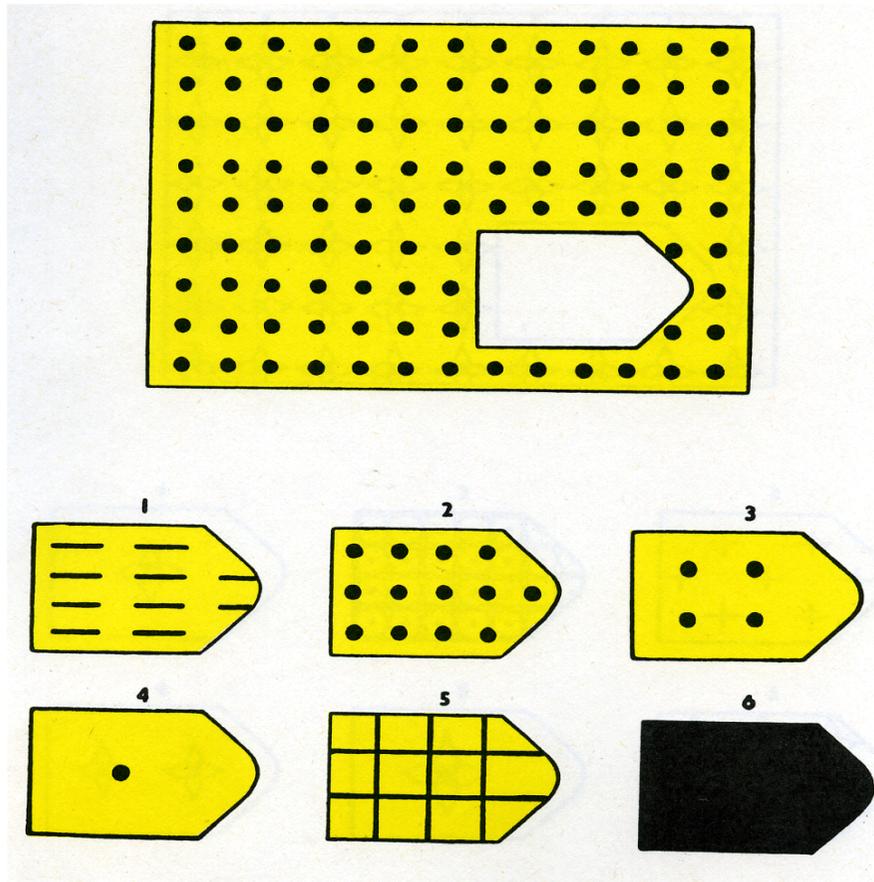
Langage

débit rapide
parole hachée
impulsions verbales
intelligibilité réduite
troubles articulatoires
écholalie / Soliloquie
persévérations verbales
tr planification discursive

Répartition du QI de 447 garçons X fragiles (Maes et al., 1993)



Raisonnement visuel analogique



« Bas niveau » de traitement
perceptif



« Haut niveau » de traitement
Raisonnement / catégorisation

Epilepsie

Musumeci, 1999 (168 patients)

17 % crises d'épilepsie (15 à 25% selon séries)

46% Crises généralisées « tonico-cloniques »

89% crises partielles motrices

7% convulsions fébriles

1/28 Etat de mal épileptique

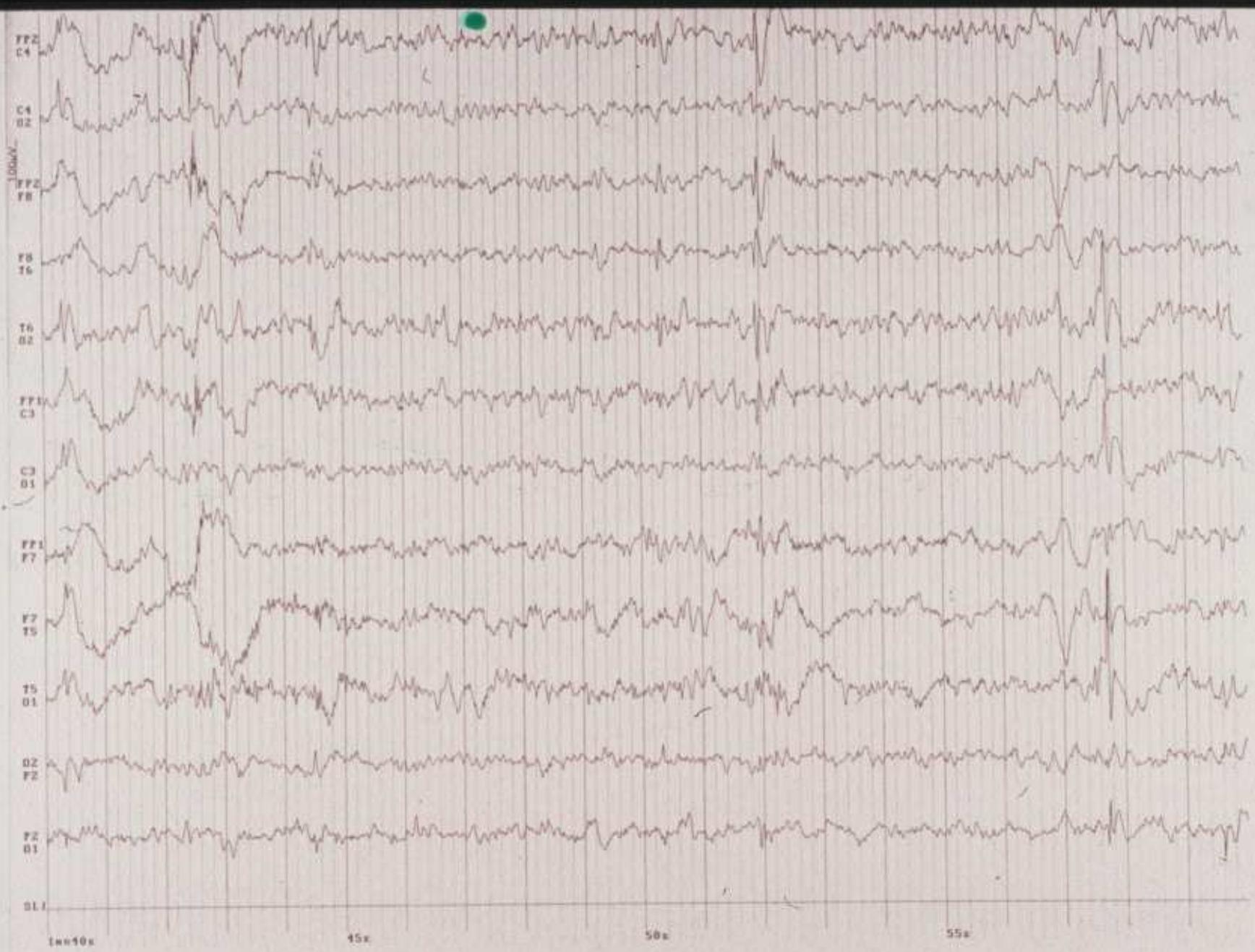
2/28 ont nécessité 2 antiépileptiques

Début enfance ou adolescence : moyenne 5 ans (2 à 9 ans)

Evolution de l'épilepsie : Age-dépendante « fonctionnelle »

→ 75% : arrêt des crises à l'adolescence (moyenne 14 ans)

→ 25% continuent à faire des crises à l'âge adulte



Vision

25 % troubles oculaires : Hatton, 1998 (48 garçons X fragiles)

- 8 % strabisme (population générale 0.5 à 1 %)
[30 à 56 % des sujets selon 4 autres études / biais ?]

- 17 % Troubles de réfraction :

→ hypermétropie et astigmatisme > myopie

Hagerman, 2002 (161 enfants): 36 % strabisme / 22 % lunettes

EVITER UNE AMBLYOPIE !!

→ corriger précocément si nécessaire +++

DONC, examen ophtalmologique **obligatoire** +/- répété

- Si strabisme
- Systématique dès le diagnostic d'X fragile
- Avant 4 ans ++

Audition

I - Otites moyennes aiguës

Très fréquentes !

- Hagerman, 1987 (30 enfants)

63% d'otites répétées (43% aérateurs trans-tympaniques)

15 % chez leur fratrie non X fragile

38% chez enfants retard mental non X fragile

- Hagerman, 2002 (291 enfants) : 85 % au moins 1 otite aiguë

Pourquoi ?

- Forme du visage, allongé +/- palais ogival

- Dysplasie des tissus conjonctifs → hypotonie et fermeture de la trompe d'Eustache

- Déficit immunitaire ? Rien de démontré : rares cas IgG bas

II- Otite séreuse chronique

→ Survient parfois SANS otite aiguë

→ Chercher systématiquement une surdité de transmission

- Examen ORL + Tympanogramme « plat »

- Audiométrie : difficile !

- PEA : Potentiels Evoqués du Tronc cérébral

→ Geste ORL souvent nécessaire : aérateur +/- adénoïdectomie

Devant un retard de langage ou d'articulation : Exclure une surdité +++

Surdité moyenne non traitée = Baisse du QI verbal et Majoration de l'hyperactivité

Orthopédie

Davids, 1990 (150 garçons avec X fragile)

- 50% *pieds plats*, sans douleur → pas de chirurgie
- +/- Contreforts internes dans les chaussures
- rares *luxations récidivantes* de la rotule → avis orthopédique
- rares *cyphoscolioses* à dépister par l'examen clinique
À surveiller chez l'adulte

Cardiologie

Loehr, 1986 (40 adultes X fragile)

55% de *prolapsus de la valve mitrale* : PVM, bien toléré

Crabbe, 1993 (16 enfants)

1 souffle, 0 PVM en échographie

→ PVM plus fréquent chez adolescent et adulte

Auscultation cardiaque → Si souffle → écho cardiaque

Si Prolapsus de la Valve mitrale (paroi épaissie)

prévention Antibiotique pour soins dentaires ou chirurgie

Traitement de l'X fragile

Éducation
Pédagogie

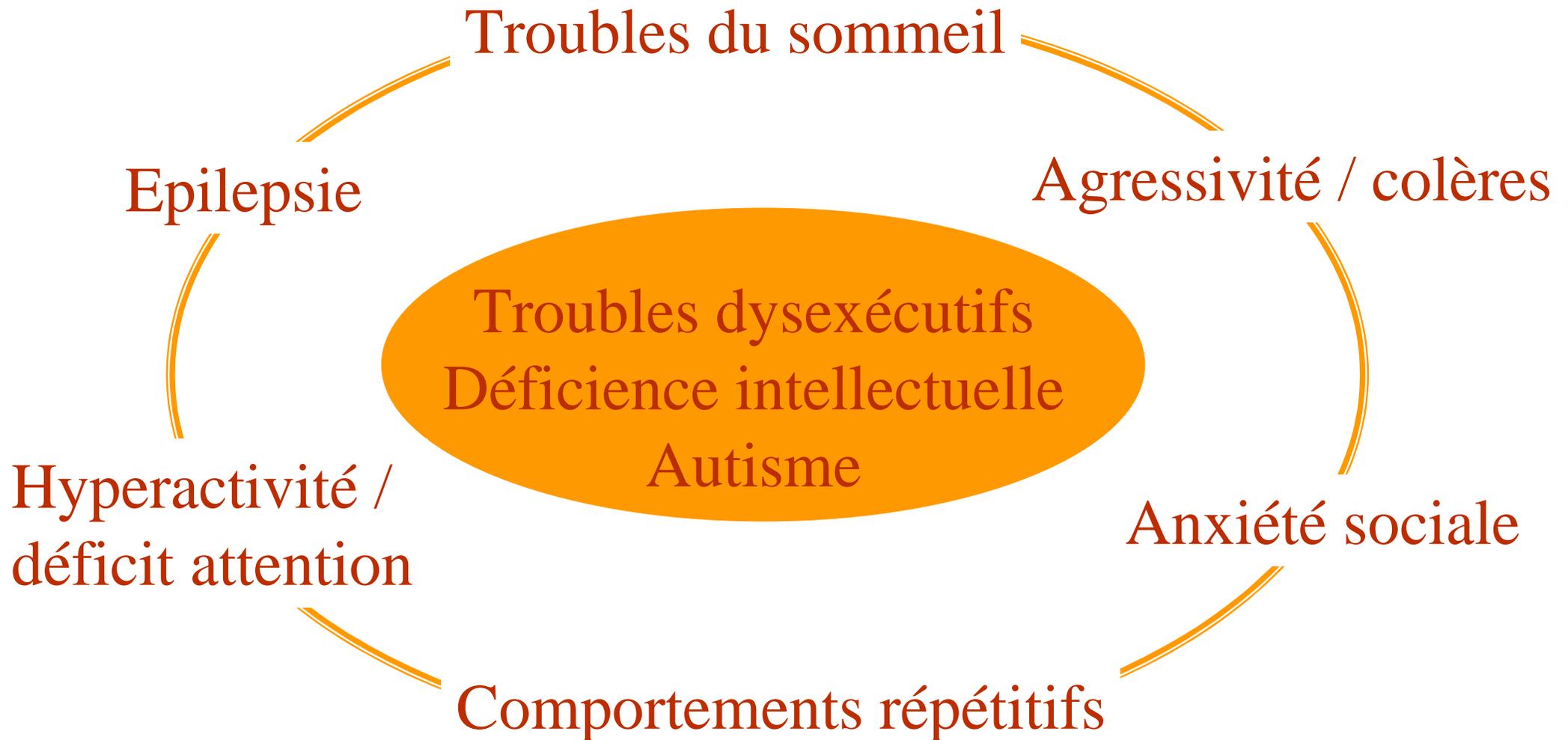
Psychothérapie

Rééducation

Pharmacologie

Traitement pharmacologique de l'X fragile

Quel symptôme cible ?



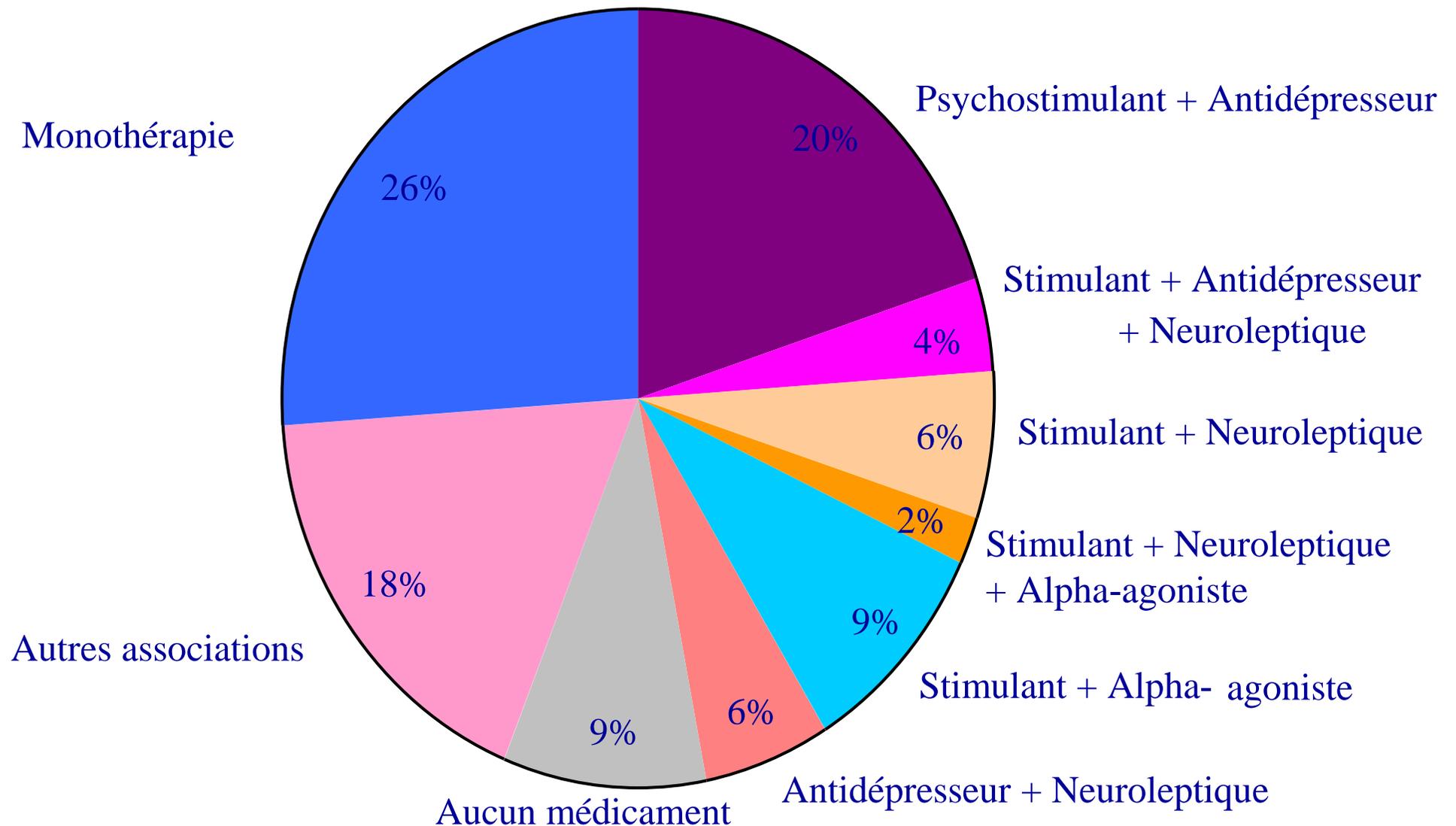
Traitement pharmacologique de l'X fragile

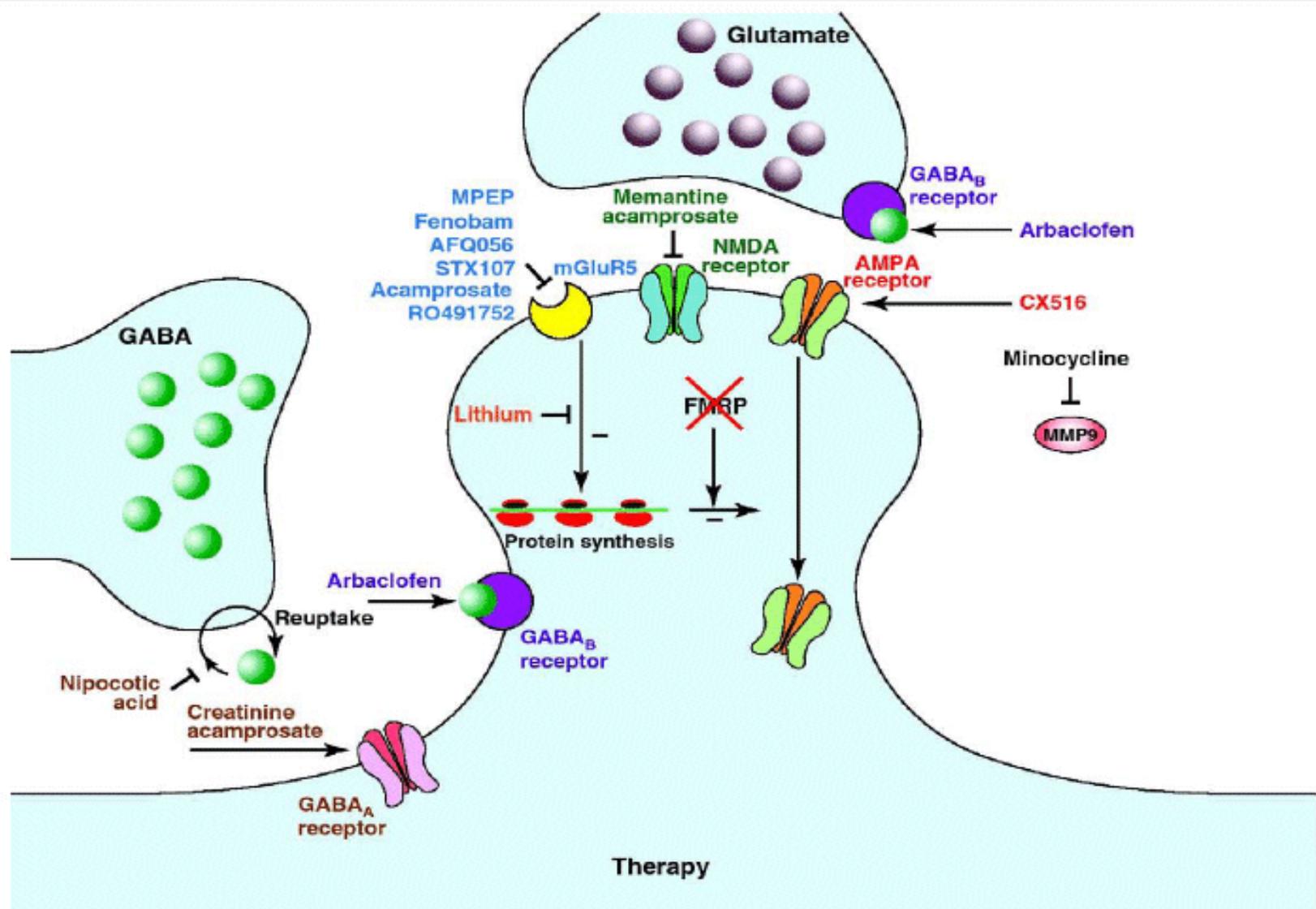
épilepsie	Troubles du sommeil	Agressivité, colère, irritabilité, intolérance à la frustration	Anxiété / TOC	Hyperactivité / déficit attentionnel
<p>Carbamazepine (Tegretol) valproate (depakine)</p> <p>autres lamotrigine (LAmictal) Levetiracetam (Keppra)</p>	<p>Mélatonine *</p> <p>Nozinan Atarax</p> <p>* Wirojanan J Clin Sleep Med 2009</p>	<p>Neuroleptiques Risperidone * Aripiprazole (Abilify) < poids</p> <p>Autres neuroleptiques</p> <p>* McCracken et al. NEJM, 2002 autisme</p>	<p>Antidépresseurs Inhibiteurs recaptage sérotonine Sertraline (Zoloft)</p>	<p>Methylphenidate *</p> <p>Ritaline Concerta Acide folique Clonidine Stratera (atomoxetine) L-acetyl-carnitine</p> <p>* Hagerman AM J Med Genet 1988</p>

Garçons avec Syndrome de l' X Fragile aux Etats Unis

Médicaments utilisés 1997-2000 (n= 140)

d'après Randi Hagerman, 2001





Approche combinée antiglutamate et GABAergique

Traitement pharmacologique de l'X fragile

Comportements médiés par les récepteurs mGluR1 et 5

Anxiété, réponse conditionnée à la peur

Trace mnésique (LTP amygdale) d'une situation de peur est mGluR5 dépendante
Rodrigues et al., J Neurosci 2002

Propriétés anxiolytiques des antagonistes mGluR5.
Tatarcynska et al., Br J Pharmacol 2001

Dysfonctionnement amygdalien de la souris KO fmr1
Paradee et al., Neurosci 1999

Troubles Obsessionnels Compulsifs

LTP cortico-striatal est mGluR1 et mGluR5 dépendant
Gubellini et al., Neuropharmacology 2003

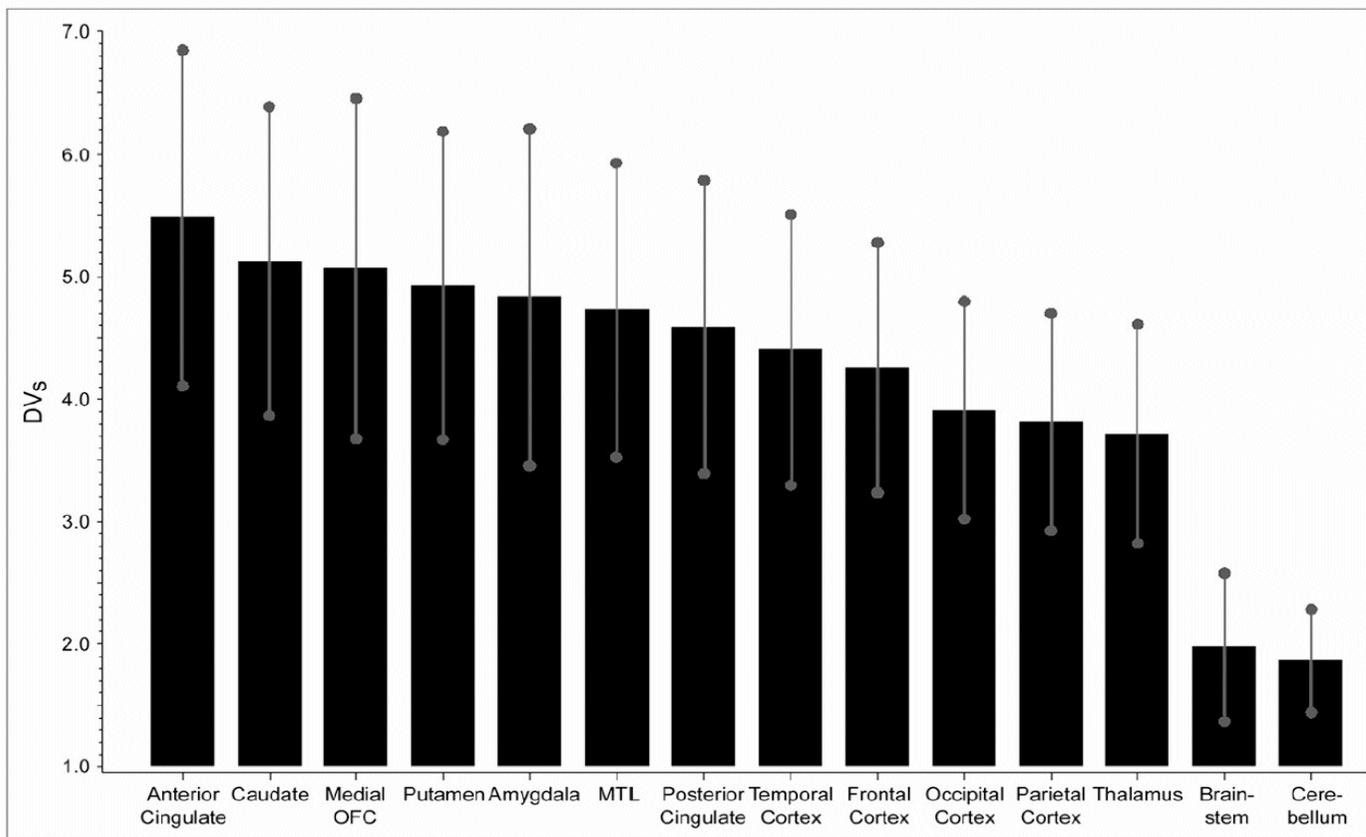
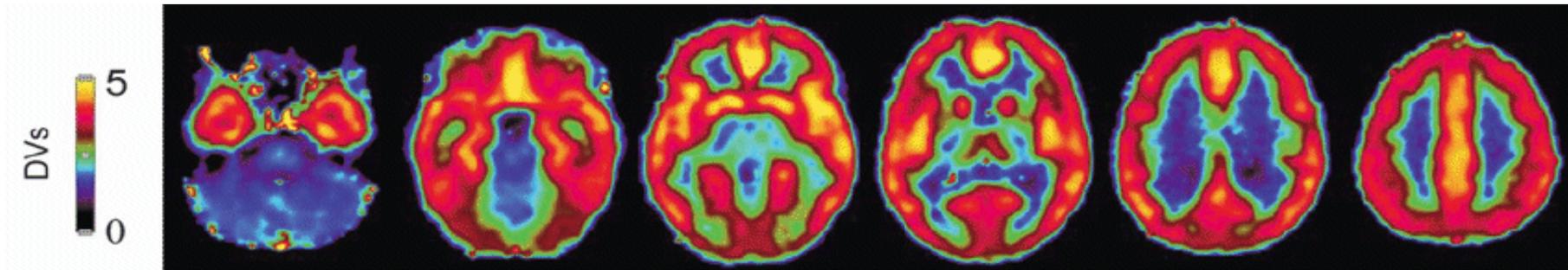
Hypersensibilité tactile

mGluR1 et 5 exprimés dans les fibres C de la peau, impliquées dans l'hyperalgésie
Neugebauer et al., J Neurophysiol 1999; Walker et al., Neuropharmacology 2001

Troubles du sommeil

Le rythme circadien (noyau suprachiasmatique) est mGluR1 et mGluR5 dépendant
Inoue et al., Curr Biol 2002

Etude en TEP avec un antagoniste mGluR5 ^{11}C -ABP688



Expression mGluR5

Cortex préfrontal
Striatum
Nucleus accumbens
Amygdales
Hippocampe

<< cervelet

Ametamey et al., 2007

Echelle ABC (Aberrant Behavior Checklist)

INSTRUCTIONS

Ce questionnaire concerne des patients qui ne vivent pas dans une institution spécialisée. Veuillez noter que le terme « *patient* » est utilisé tout au long de ce document pour désigner la personne sur laquelle porte ce questionnaire. Il peut s'agir d'un(e) enfant en âge scolaire, d'un(e) adolescent(e) ou d'un(e) adulte.

Nous vous demandons de bien vouloir évaluer le comportement de ce patient au cours des 2 dernières semaines. Pour chaque proposition, veuillez indiquer si le comportement est un problème en entourant le chiffre approprié :

0 = Ce n'est pas du tout un problème
 1 = C'est un problème peu important
 2 = C'est un problème moyennement important
 3 = C'est un problème très important

Au moment de répondre, gardez bien à l'esprit les points suivants :

- (a) Pour chaque comportement décrit, veuillez prendre en compte la *fréquence* relative à laquelle il se produit. Par exemple, si le patient a eu en moyenne plus de crises de colère que la plupart des autres patients que vous connaissez ou qui font partie de sa classe, vous devrez probablement répondre en entourant le chiffre 2 ou le chiffre 3, même si ces crises de colère ne se produisent qu'une à deux fois par semaine. D'autres comportements, comme la désobéissance, devront probablement se produire plus fréquemment pour être considérés comme un problème très important.
- (b) Tenez compte de l'expérience d'autres personnes qui s'occupent du patient, si vous pouvez avoir des informations sur ce point. Si le patient a des problèmes avec les autres mais pas avec vous, essayez d'avoir une vision d'ensemble.
- (c) Essayez de voir si un comportement donné perturbe son *développement*, son *fonctionnement* ou ses *rapports avec les autres*. Par exemple, le fait de se balancer d'avant en arrière ou de s'isoler des autres sera sans doute peu gênant pour les autres enfants ou les autres adultes, mais cela perturbera presque certainement le développement ou le fonctionnement de la personne.

Ne passez pas trop de temps sur chaque proposition - la première réaction est en général la bonne.

1. Est excessivement actif(-ve) à la maison, à l'école, au travail ou ailleurs	0	1	2	3
2. Fait exprès de se blesser	0	1	2	3
3. Manque d'entrain, est mou(molle), inactif(-ve)	0	1	2	3
4. Est agressif(-ve) envers les autres enfants ou adultes (verbalement ou physiquement)	0	1	2	3
5. Cherche à s'isoler des autres	0	1	2	3
6. Répète, sans raison, les mêmes mouvements avec son corps	0	1	2	3
7. Est turbulent(e) (brutal(e) et bruyant(e) quand la situation ne s'y prête pas)	0	1	2	3
8. Crie quand la situation ne s'y prête pas	0	1	2	3
9. Parle de manière excessive	0	1	2	3
10. A des accès/crises de colère	0	1	2	3

11. A un comportement stéréotypé, des mouvements anormaux et répétitifs	0	1	2	3
12. Est préoccupé(e) ; regarde dans le vide	0	1	2	3
13. Est impulsif(-ve) (agit sans réfléchir)	0	1	2	3
14. Est irritable et pleurnicheur(-cheuse)	0	1	2	3
15. Est agité(e), incapable de rester en place	0	1	2	3
16. Est renfermé(e) ; préfère les activités solitaires	0	1	2	3
17. A un comportement bizarre, étrangé	0	1	2	3
18. Est désobéissant(e), difficile à contrôler	0	1	2	3
19. Hurlé quand le moment ne s'y prête pas	0	1	2	3
20. A une expression figée ; manque de réactions émotionnelles	0	1	2	3
21. Perturbe les autres	0	1	2	3
22. Discours répétitif	0	1	2	3
23. Ne fait rien d'autre que de rester assis(e) à regarder les autres	0	1	2	3
24. N'est pas coopératif(-ve) (ne fait pas ce qu'on lui dit)	0	1	2	3
25. Est d'humeur dépressive	0	1	2	3
26. Résiste à toute forme de contact physique	0	1	2	3
27. Balance sa tête d'avant en arrière et de manière répétitive	0	1	2	3
28. N'est pas attentif(-ve) aux instructions qu'on lui donne	0	1	2	3
29. Exige que l'on fasse immédiatement ce qu'il/elle veut	0	1	2	3
30. S'isole des autres enfants ou adultes	0	1	2	3

INSTRUCTIONS

Ce questionnaire concerne des patients qui ne vivent pas dans une institution spécialisée. Veuillez noter que le terme « *patient* » est utilisé tout au long de ce document pour désigner la personne sur laquelle porte ce questionnaire. Il peut s'agir d'un(e) enfant en âge scolaire, d'un(e) adolescent(e) ou d'un(e) adulte.

Nous vous demandons de bien vouloir évaluer le comportement de ce patient au cours des 2 dernières semaines. Pour chaque proposition, veuillez indiquer si le comportement est un problème en entourant le chiffre approprié :

0 = Ce n'est pas du tout un problème
1 = C'est un problème peu important
2 = C'est un problème moyennement important
3 = C'est un problème très important

Au moment de répondre, gardez bien à l'esprit les points suivants :

- (a) Pour chaque comportement décrit, veuillez prendre en compte la *fréquence* relative à laquelle il se produit. Par exemple, si le patient a eu en moyenne plus de crises de colère que la plupart des autres patients que vous connaissez ou qui font partie de sa classe, vous devrez probablement répondre en entourant le chiffre 2 ou le chiffre 3, même si ces crises de colère ne se produisent qu'une à deux fois par semaine. D'autres comportements, comme la désobéissance, devront probablement se produire plus fréquemment pour être considérés comme un problème très important.
- (b) Tenez compte de l'expérience d'autres personnes qui s'occupent du patient, si vous pouvez avoir des informations sur ce point. Si le patient a des problèmes avec les autres mais pas avec vous, essayez d'avoir une vision d'ensemble.
- (c) Essayez de voir si un comportement donné perturbe son *développement*, son *fonctionnement* ou ses *rappports avec les autres*. Par exemple, le fait de se balancer d'avant en arrière ou de s'isoler des autres sera sans doute peu gênant pour les autres enfants ou les autres adultes, mais cela perturbera presque certainement le développement ou le fonctionnement de la personne.

Ne passez pas trop de temps sur chaque proposition - la première réaction est en général la bonne.

Exemples de questions de la ABC

1. Est excessivement actif(-ve) à la maison, à l'école, au travail ou ailleurs	0	1	2	3
2. Fait exprès de se blesser	0	1	2	3
3. Manque d'entrain, est mou(molle), inactif(-ve)	0	1	2	3
4. Est agressif(-ve) envers les autres enfants ou adultes (verbalement ou physiquement)	0	1	2	3
5. Cherche à s'isoler des autres	0	1	2	3
6. Répète, sans raison, les mêmes mouvements avec son corps	0	1	2	3
7. Est turbulent(e) (brutal(e) et bruyant(e) quand la situation ne s'y prête pas)	0	1	2	3
8. Crie quand la situation ne s'y prête pas	0	1	2	3
9. Parle de manière excessive	0	1	2	3
10. A des accès/crises de colère	0	1	2	3

Merci !



Centre de Référence X fragile
et Déficiences Intellectuelles de Causes Rares
Lyon, France



DIPLÔME INTER – UNIVERSITAIRE (DIU) Année 2011 – 2012

DEFICIENCE INTELLECTUELLE / HANDICAP MENTAL de l'enfant à l'adulte, une approche trans-disciplinaire

- ✓ Formation **continue** / Nombre de places limité : 50
- ✓ Pour **TOUS** professionnels ayant une **expérience** auprès de personnes handicapées mentales (médico-social, éducatif, sanitaire).
- ✓ **OBJECTIFS** : corpus commun de connaissances, échanges d'expériences, réseau
- ✓ **TROIS séminaires** de 5 jours « **en immersion** » (102 heures d'enseignement) : décembre (Lyon), Mars (Paris), Mai (Montpellier)
- ✓ **CONTACT** : Mme Anne BONNET, diu@intelli-cure.fr