



### QU'EST-CE QUE LE SYNDROME DE SMITH-KINGSMORE ?

Le syndrome de Smith-Kingsmore (SKS) est une maladie génétique neurodéveloppementale rare, identifiée en 2013, provoquée par des modifications ou mutations (variants pathogènes) du gène *mTOR*. La mutation génétique spécifique peut être différente entre les personnes atteintes du SKS, c'est pourquoi les symptômes peuvent également varier. Les caractéristiques les plus fréquentes de SKS sont les suivantes :

- Déficience intellectuelle
- Insuffisance développementale
- Cerveau de grande taille (macrocéphalie)
- Crises convulsives
- Troubles du sommeil

### QU'EST-CE QUE LE GÈNE *mTOR* ?

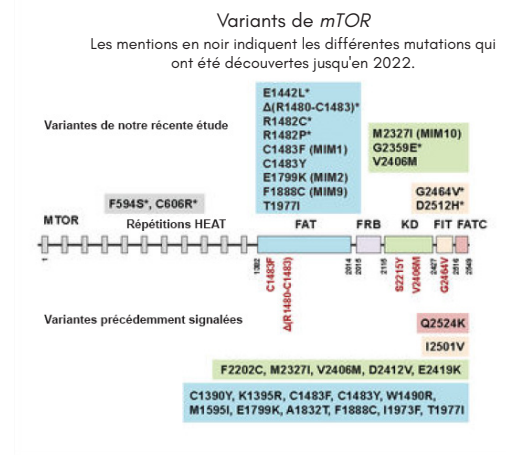
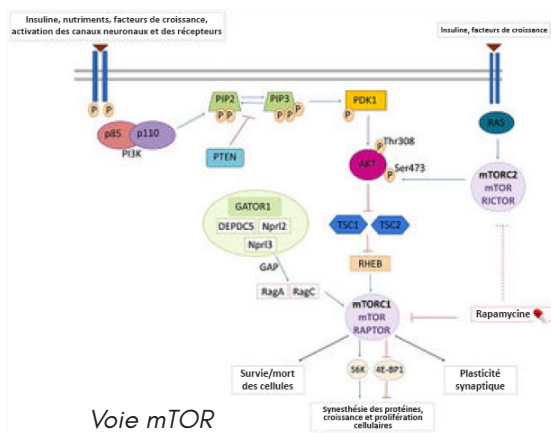
Les instructions déterminant nos organismes sont organisées en structures dénommées ADN. Les gènes sont des segments d'ADN qui donnent les instructions pour une fonction ou une tâche spécifique.

Le gène *mTOR* fournit à l'organisme des instructions concernant la voie mTOR. Cette voie permet aux cellules de notre corps de communiquer (en indiquant par exemple quand elles doivent se développer et à quelle vitesse elles doivent le faire). Le gène *mTOR* est situé sur le chromosome 1, plus précisément sur la localisation 1p36.

Des modifications (également appelées variants ou mutations) du gène *mTOR* peuvent entraîner une hyperactivation (gain de fonction). Cette hyperactivation de la voie provoque sur les cellules nerveuses (neurones) affectées une croissance anormale et une déformation, qui entraînent des malformations cérébrales, des retards cognitifs et des crises d'épilepsie.

Des mutations génétiques affectant le gène *mTOR* ont été observées pour la première fois comme responsables d'un trouble neurodéveloppemental en 2013. Des études sont encore nécessaires pour définir plus précisément les caractéristiques associées à certains variants spécifiques du gène *mTOR*. Les mutations génétiques de *mTOR* peuvent aujourd'hui être divisées en trois types cliniques.

- Le premier groupe comprend les patients présentant une croissance excessive généralisée du cerveau (mégaloencéphalie), une déficience intellectuelle, un autisme et une hypotonie (une forme généralement associée au SKS).
- Le deuxième groupe comprend les patients présentant une croissance excessive diffuse du cerveau, des anomalies de la surface du cerveau (polymicrogyrie) et des anomalies de la pigmentation de la peau.
- Le troisième groupe comprend les patients présentant des modifications focales du cerveau (dysplasie corticale focale ou hémimégaloencéphalie) provoquant une épilepsie précoce.





## Comment est-ce arrivé ?

Tout un chacun possède deux copies de chaque gène, héritées de chacun des parents. La SKS est généralement une maladie autosomique dominante, ce qui signifie qu'une seule copie du gène *mTOR* modifié dans chaque cellule est suffisante pour provoquer la maladie.

Les mutations du gène *mTOR* sont généralement des événements aléatoires (sporadiques ou de novo) qui se produisent dans l'ovule ou le spermatozoïde avant la conception, et ne sont héritées d'aucun des parents. Ce type de changement est présent dans toutes les cellules de la personne affectée et il est dénommé variant de la lignée germinale.

D'autres patients présentant un SKS portent également un gène *mTOR* altéré mais seulement dans certaines cellules, et non dans toutes. Il s'agit alors d'un mosaïcisme somatique. Ce type de changement apparaît également de novo (n'est pas héréditaire) et survient à un moment quelconque du développement du fœtus pendant la grossesse. Chez ces patients présentant un SKS, les mutations du gène *mTOR* ne peuvent être détectées que sur des échantillons prélevés dans les tissus affectés, et peuvent ne pas être détectées dans un échantillon de sang ou de salive.

Dans quelques rares cas, les personnes présentant un SKS héritent du gène altéré d'un parent non atteint porteur d'une mutation du gène *mTOR* uniquement dans ses spermatozoïdes ou ses ovules (tissus germinaux). Il s'agit alors d'un mosaïcisme germinale et, bien que rare, il est observé plus fréquemment dans le SKS que dans d'autres maladies.

## Quel est le risque que cela se produise lors de futures grossesses ?

Le risque qu'une mutation génétique se produise chez plus d'une personne dans une famille est appelé risque de récurrence.

Les personnes présentant un SKS ont jusqu'à 50 % de risque d'avoir un enfant atteint. Il est toutefois difficile de calculer le risque exact, car il dépend du fait que la personne présentant un SKS porte la mutation dans toutes les cellules ou seulement certaines cellules de son corps.

## Comment le SKS est-il diagnostiqué ?

Si un enfant présente des caractéristiques communes du SKS, des tests génétiques doivent être recommandés. Un diagnostic moléculaire permet la confirmation d'un SKS (test génétique visant à détecter des mutations du gène *mTOR*). Les tests génétiques sont généralement effectués à partir d'un échantillon de sang ou de salive.

En cas de suspicion d'un mosaïcisme (toutes les cellules ne présentent pas la mutation génétique), le test génétique peut être effectué sur un autre échantillon.

Il est recommandé de consulter un service de génétique afin de déterminer le type de test qui convient le mieux à votre enfant.





# Caractéristiques ou manifestations cliniques

Les caractéristiques communes du SKS varient. Veuillez cliquer [ici](#) pour obtenir la liste complète.



## Comportementales

- Autisme/traits autistiques/ trouble du traitement sensoriel
- TDAH (trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité)
- Déficits non verbaux/de la parole : retard ou absence du langage, prononciation déformée
- Comportements d'automutilation

## Neurologiques

- Retard général de développement/déficit intellectuel
- Macrocéphalie/mégalencéphalie/ventriculomégalie/polymicrogyrie/autres anomalies cérébrales à l'IRM/croissance rapide de la tête au cours des 6 premiers mois
- Tonus faible (hypotonie)
- Crises convulsives (y compris épilepsie focale nocturne)
- Troubles du sommeil (insomnie, réveils nocturnes, apnée du sommeil)
- Surdité partielle
- D ficiency visuelle corticale



## Physiques

- Cheveux bouclés/ondulés
- Caractéristiques faciales anormales
  - saillie de bosses frontales, maintien de la bouche ouverte, sillon sous-nasal proéminent et long, nez court avec arête nasale plate, macrostomie, hypertélorisme
- Macrosomie à la naissance (poids élevé pour l'âge gestationnel)
- Pigmentation de la peau/lignes de Blaschko/hypomélanose/hypomélanose de Ito/taches café-au-lait
- Diminution de la transpiration/intolérance à la chaleur
- Croissance accélérée durant les 18 à 24 premiers mois
-  ge osseux retardé (le scanner à 2 ans est celui d'un nouveau-n )/ou âge osseux légèrement avancé
- Déficits des capacités motrices



## Digestives/Gastro-intestinales

- Troubles digestifs (douleurs abdominales, constipation)
- Hyperphagie – augmentation anormale de l'appétit

## Existe-t-il un traitement curatif ou symptomatique du SKS ?

Il n'existe actuellement aucun traitement curatif pour le syndrome de Smith-Kingsmore et aucun traitement n'a été approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) des  tats-Unis. Le traitement est basé sur les symptômes spécifiques de l'enfant.

## Thérapies expérimentales

Il a été prescrit à certains patients présentant un SKS du sirolimus (rapamycine) ou de l'évérolimus pour traiter des crises réfractaires (crises qui ne peuvent être compl tement contrôlées par d'autres médicaments). Il n'existe actuellement aucune donnée publiée sur l'efficacité de ce traitement et ces médicaments ne sont actuellement pas approuvés par la FDA dans le traitement du SKS. Des études sont en cours pour déterminer les effets à long terme de la rapamycine sur le développement neurocognitif des personnes présentant un SKS et des essais cliniques sont nécessaires pour déterminer l'efficacité potentielle de la rapamycine.



## Préoccupations médicales

### Croissance

Les personnes présentant un SKS sont souvent de grande taille (macrosomie) à la naissance. Chez certaines, un diagnostic prénatal de macrocéphalie (grosse tête), de mégalencéphalie (gros cerveau) et/ou de ventriculomégalie est établi.

### Tonus musculaire

Les personnes présentant un SKS montrent souvent une hypotonie (faible tonus musculaire), ce qui peut retarder l'acquisition de certaines compétences développementales, comme se retourner, s'asseoir, ramper ou marcher.

### Crises convulsives

Environ 30 à 40 % des personnes présentant un SKS ont eu une crise convulsive. Un grand nombre d'entre elles ont besoin de médicaments antiépileptiques (AE) pour une prise en charge continue.

### Sommeil

De nombreuses familles signalent des problèmes de sommeil chez leur enfant présentant un SKS. Une étude du sommeil peut contribuer à identifier les problèmes et un spécialiste du sommeil ou un pédiatre peut recommander une prise en charge médicale.

### Audition et vision

Des cas de déficience visuelle corticale ont été signalés, où la vision est altérée en raison de la façon dont le cerveau traite ce que voient les yeux.

Cela peut être dû à des anomalies cérébrales plutôt qu'à des anomalies oculaires. Des cas de surdité partielle due à des lésions de l'oreille interne ou des voies nerveuses reliant l'oreille interne au cerveau ont également été signalés. Quelques personnes présentant un SKS ont bénéficié d'implants cochléaires.

### Gastro-intestinales

De nombreuses personnes présentant un SKS souffrent de problèmes gastro-intestinaux, notamment de constipation, de problèmes de transit et de reflux gastro-œsophagien. Environ 30 % des personnes souffrent d'hyperphagie (augmentation anormale de l'appétit).

## Préoccupations liées au développement et au comportement

### Motricité globale :

La plupart des personnes présentant un SKS montrent un retard de motricité globale lié à un faible tonus musculaire et bénéficient d'une physiothérapie précoce. Bien que la plupart des personnes présentant un SKS soient en mesure de marcher de manière autonome, certaines autres âgées de moins de 8 ans ont des difficultés pour franchir cette étape importante et ont besoin d'aides à la mobilité.

### Motricité fine :

Les personnes présentant un SKS ont souvent un retard de motricité fine, par exemple pour saisir une pince, se nourrir et écrire. Ces retards moteurs sont liés à un faible tonus musculaire.

### Apprentissage :

Les difficultés d'apprentissage peuvent être légères à sévères. Les enfants bénéficient d'un soutien à la petite enfance et d'un soutien interventionnel. Certaines personnes suivent un enseignement dans le système scolaire ordinaire, tandis que d'autres doivent bénéficier d'un enseignement spécialisé pour répondre à leurs besoins. L'ampleur du soutien nécessaire varie en fonction du niveau d'apprentissage et/ou des troubles cognitifs de l'enfant. Un soutien et une surveillance continus sont généralement nécessaires jusqu'à l'âge adulte.

### Comportement :

Un diagnostic de déficience intellectuelle et/ou d'autisme ou de traits apparentés à l'autisme a souvent été établi chez de nombreuses personnes présentant un SKS. Il existe des cas documentés d'anxiété, de TDAH et de TOC. Bien que de nombreuses personnes soient amicales et heureuses, les comportements d'automutilation sont courants.

### Langage :

Presque toutes les personnes présentant un SKS montrent des retards de communication, tant dans le langage expressif que dans le langage réceptif. Certaines montrent souvent un retard pour commencer à parler et peuvent avoir un vocabulaire limité tandis que d'autres restent non verbales. Certaines personnes peuvent bénéficier d'autres formes de communication, notamment le langage des signes, les dispositifs d'assistance, etc.



## Prise en charge

### Pédiatrie :

- Visites annuelles pour suivre la croissance et le développement
- Une prise en charge médicale de la constipation est souvent nécessaire
- Surveillance des maladies dues à une fonction anormale des cellules immunitaires

### Pédiatrie développementale :

- Évaluations développementales et comportementales pour évaluer les difficultés et recommander des traitements
- Évaluer les thérapies appropriées, y compris la kinésithérapie, l'ergothérapie, l'orthophonie, la thérapie comportementale et la thérapie visuelle
- Guide vers des plans d'éducation individualisés (IEP)

### Génétique et conseil génétique :

- Examiner les tests génétiques et leurs résultats
- Fournir des informations sur le risque de récurrence
- Assurer la coordination des soins

### Neurologie :

- Si les crises convulsives sont suspectées, un EEG (mesure de l'activité électrique du cerveau) est recommandé
- Une IRM doit être envisagée pour identifier toute malformation cérébrale

### Ophthalmologie/neuro-ophthalmologie :

- Dépistage d'une déficience visuelle corticale (CVI)

### Audiologie :

- Dépistage auditif de routine (néonatal et annuel)

### Endocrinologie :

- Envisager une recommandation en cas d'hypoglycémie ou en cas de suspicion d'une puberté prématurée (précoce)

### Orthopédie/rééducation physique :

- Évaluer le besoin d'appareils d'assistance en raison de l'hypotonie, des déficits moteurs et/ou des anomalies osseuses

### Neuropsychologie :

- Pour les enfants d'âge scolaire, cette évaluation peut aider à identifier le soutien éducatif et la scolarité les plus appropriés

Des soins dentaires et/ou orthodontiques de routine sont également recommandés, ainsi que des services d'orthophonie, de physiothérapie et d'ergothérapie, de thérapie comportementale et de conseil psychologique.

## Recherche

Le Coordonnement des maladies rares à Sanford (CoRDS), un registre mondial des patients présentant un SKS, est gratuite afin que les patients puissent s'inscrire et contribuer à de futures recherches sur le SKS.

D'autres opportunités de recherche sont mises à jour sur notre site Internet.

<https://smithkingsmore.org/patient-registry/>



## Contactez-nous pour obtenir de l'aide

La Smith-Kingsmore Syndrome Foundation est une organisation à but non lucratif 501 (c) (3) qui se consacre au soutien de la communauté internationale des patients présentant un SKS. Notre mission est d'améliorer la qualité de vie des personnes touchées par le SKS en soutenant la recherche de pointe et la collaboration entre les professionnels de la santé.

Communiquez avec nous sur les réseaux sociaux :

