

# Association syndrome de Sotos et syndrome de West

## *Sotos syndrome associated with West syndrome*

N. Allani-Essid\*, A. Essid\*, F. Herault\*\*, L. Burglen\*\*\*, J.M. Pinard\*

**L**e syndrome de Sotos est une affection génétique rare caractérisée par une croissance excessive, une avance de l'âge osseux et une dysmorphie faciale.

Le gène en cause est le Nuclear receptor-binding SET Domain containing protein 1 (NSD1), localisé en 5q35, impliqué de la régulation de la chromatine, et probablement responsable de la répression de la transcription (1). Une épilepsie est parfois rapportée, mais une association avec le syndrome de West a rarement été décrite.

## Observation

L.M., fillette âgée de 7 ans et demi, a eu une naissance eutrophique à terme sans incident. La période néonatale a été marquée par un ictère, traité par photothérapie. L.M. a été hospitalisée à l'âge de 7 mois pour des spasmes infantiles, traités par vigabatrine et hydrocortisone avec une évolution clinique et électro-encéphalographique favorable. Le bilan étiologique initial infectieux et métabolique était négatif. L'IRM cérébrale montrait une dilatation modérée des ventricules latéraux non significative et le caryotype était normal. L'évolution à long terme est marquée par un retard modéré des acquisitions psychomotrices et des apprentissages, avec un parcours scolaire normal associé à une aide en orthophonie. Une évaluation neuropsychologique selon la WISC III réalisée vers l'âge de 6 ans montre une dissociation entre le quotient intellectuel verbal (Qiv : + 0,87 déviation standard [DS]) et un quotient intellectuel performance (Qip : -1,13 DS) dans les valeurs basses de la norme, avec des difficultés attentionnelles. Vers l'âge de 7 ans et demi, des troubles du comportement apparaissent, avec des épisodes de colère, d'irritabilité et d'intolérance aux frustrations. On constate une accélération de la croissance staturo-

pondérale (poids à + 4,5 DS, taille à + 4 DS). L'âge statural est alors à 12 ans et l'âge osseux à 10 ans. Le périmètre crânien est à 56 cm, soit + 2,5 DS, avec une courbe régulière. On note quelques traits dysmorphiques : un visage étroit et allongé, un menton pointu, un front large et bombé, des fentes palpébrales obliques, en bas et en dehors, ainsi qu'une rougeur permanente au niveau des pommettes et du nez (*figure*). La fillette présente également des difficultés de prononciation ; sa voix est nasonnée et monotone. Devant ces constatations cliniques, le syndrome de Sotos a été évoqué. L'étude du gène NSD1 par hybridation fluorescente in situ (FISH) au niveau du locus 5q35 ne montre pas de microdélétion. Le complément d'étude en biologie moléculaire prouve la présence de la mutation R788X type codon stop.



◀ Figure.  
Front bombé,  
pommettes rouges,  
menton pointu.

\* Unité de neuropédiatrie, hôpital Raymond-Poincaré, Garches. \*\* Service de neurophysiologie, hôpital Raymond-Poincaré, Garches. \*\*\* Service de génétique, hôpital Trousseau, Paris.

## Discussion

Le syndrome de Sotos est un gigantisme caractérisé par une croissance excessive durant l'enfance, avec macrocéphalie, avance de l'âge osseux et dysmorphie faciale. Les traits dysmorphiques sont caractérisés par un front large, des bosses frontales, un petit menton pointu qui devient proéminent avec l'âge, des fentes palpébrales antimongoloïdes et un palais ogival. Une rougeur permanente des pommettes, rarement décrite, peut être évocatrice du syndrome. Des difficultés pendant la période néonatale telles qu'une hypotonie, des difficultés alimentaires et un ictère néonatal ont été rapportées (2, 3). Des difficultés d'apprentissage de degré variable sont décrites dans 97 % des cas dont 30 % de niveau faible (4). Des troubles du langage oral touchant essentiellement le versant expressif avec des difficultés de prononciation, une voie nasonnée et une atteinte de la fluence verbale ont été rapportés (5), de même que des troubles du comportement à type de difficultés de sociabilité, d'accès d'agressivité, d'irritabilité et de colère (5). Des convulsions sont rapportées dans 30 à 50 % des cas, et dans près de la moitié des cas il s'agit de convulsions fébriles (1). Des anomalies peu spécifiques à l'IRM à type de dilatation des ventricules ou une hypoplasie du corps calleux ont été décrites (4, 6). D'autres anomalies, moins fréquentes, ont été rapportées dans la littérature, comme des anomalies cardiaques et urogénitales, ou une scoliose (tableau I) [4].

**Tableau I. Manifestations cliniques.**

<b>Signes cardinaux (signes présents &gt; 90 % des cas)</b>
Dysmorphie faciale
Difficultés d'apprentissage
Taille et/ou périmètre crânien > 98 <sup>e</sup> percentile
<b>Signes majeurs (&gt; 15 % des cas)</b>
Pré-éclampsie maternelle
Hypotonie néonatale
Ictère néonatal
Avance de l'âge osseux
Anomalies cardiaques (canal artériel, communication intra-auriculaire)
Hyperlaxité ligamentaire
Anomalies rénales : reflux vésico-urétéral
Scoliose
Convulsion
Anomalies à l'IRM cérébrale
<b>Autres manifestations</b>
Astigmatisme
Trouble du comportement
Cataracte, nystagmus, strabisme, myopie
Surdité de transmission
Reflux gastro-œsophagien
Craniosténose
Genu valgum
Hypercalcémie
Hypermétropie
Hernie inguinale
Hydrocèle
Hypercalcémie
Hypothyroïdie
Pectus excavatum
Anomalie vertébrale

Ce syndrome peut être associé à un risque accru de survenue de tumeurs : neuroblastome, tératome, ganglioneurome et leucémie lymphoïde, essentiellement (4, 7).

Au niveau génétique, il peut s'agir de mutations ou de délétions du gène NSD1, localisé sur le chromosome 5q35. Le mode de transmission n'est pas encore bien établi : il s'agit souvent de cas sporadiques, peu de cas familiaux ayant été rapportés, avec une transmission autosomique dominante. Le risque de récurrence lorsque les parents ne sont pas atteints est très faible. Les délétions sont plus fréquentes chez les Japonais. Il y a une certaine corrélation génotype-phénotype, avec notamment un gigantisme plus marqué et des troubles cognitifs moins sévères en cas de mutation (tableau II) [4, 6].

**Tableau II. Corrélation génotype-phénotype (3, 4, 6).**

Signe	Fréquence (%)	Microdélétion	Mutation
Gigantisme	98	+	+++
Dysmorphie faciale	> 90	+++	
Troubles cognitifs	97	+++	Moins sévère
Anomalies cardiaques	-	+++ 55,5 %	8,7 %
Néphrocalcinose	15	++	

Seuls 3 cas d'association du syndrome de Sotos et du syndrome de West ont été rapportés dans la littérature. Contrairement à notre observation, où l'évolution a été favorable, l'évolution paraît généralement sévère, mais le suivi est court et l'origine génétique non confirmée (8-10).

## Conclusion

Le diagnostic du syndrome de Sotos repose sur l'association d'une dysmorphie faciale, d'un gigantisme et de troubles cognitifs. Il est orienté par l'avance de l'âge osseux. La rougeur des pommettes peut être évocatrice dans ce contexte.

Le diagnostic est confirmé par FISH à la recherche de microdélétions ou par biologie moléculaire à la recherche de mutations. Le syndrome de Sotos représente une cause génétique rare du syndrome de West. ■

## Références bibliographiques

1. Baujat G, Cormier-Daire V. Sotos syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:36.
2. Tatton-Brown K, Rahman N. Sotos syndrome. *Eur J Hum Genet* 2007;15(3):264-71.
3. Faravelli F. NSD1 mutation in Sotos syndrome. *Am J Med Genet* 2005;137C:24-31.
4. Tatton-Brown K, Douglas J, Coleman K et al. Genotype-phenotype associations in Sotos syndrome: an analysis of 266 individuals with NSD1 aberrations. *Am J Hum Genet* 2005;77:193-204.
5. Ball LJ, Sullivan MD, Dulany S, Stading K, Schaefer GB. Speech-language characteristics of children with Sotos syndrome. *Am J Med Genet A* 2005;136A:363-7.
6. Niikawa N. Molecular basis of Sotos syndrome. *Horm Res* 2004;62 (Suppl. 3):60-5.
7. Rahman N. Mechanisms predisposing to childhood overgrowth and cancer. *Curr Opin Genet Dev* 2005;15(3):227-33.
8. Ray M, Malhi P, Bhalla AK, Singhi PD. Cerebral gigantism with West syndrome. *Indian Pediatr* 2003;40(7):673-5.
9. Suzuki N, Kyo K, Kano K. Sotos syndrome associated with West syndrome and a visual disorder. *Pediatr Int* 1999;41(4):395-8.
10. Dulac O. Convulsion et épilepsie du nouveau-né et du nourrisson. In : Ponsot et al. *Neurologie pédiatrique, 2<sup>e</sup> édition. Paris : Flammarion, 2001:367-400.*



Cet article est publié avec le soutien des laboratoires Eisai.

# Position paper sur la maladie d'Alzheimer au stade léger

J. Delrieu<sup>1</sup>, T. Voisin<sup>2</sup>, S. Andrieu<sup>3</sup>, S. Belliard<sup>4</sup>, J. Belmin<sup>5</sup>, F. Blanchard<sup>6</sup>, M. Ceccaldi<sup>7</sup>, J.F. Dartigues<sup>8</sup>, B. Defontaines<sup>9</sup>, P. Homeyer<sup>10</sup>, A. Jager<sup>11</sup>, S. Lehericy<sup>12</sup>, R. Levy<sup>13</sup>, C. Mekies<sup>14</sup>, O. Moreaud<sup>15</sup>, L. Naccache<sup>16</sup>, F. Nourhashemi<sup>2</sup>, P.J. Ousset<sup>2</sup>, F. Pasquier<sup>17</sup>, P. Payoux<sup>18</sup>, F. Puisieux<sup>19</sup>, P. Robert<sup>20</sup>, J. Touchon<sup>21</sup>, B. Vellas<sup>22</sup>, B. Dubois<sup>23</sup>

Résumé par M. Sarazin<sup>23</sup>

Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer (MA) se fait encore tardivement, le MMS moyen lors du diagnostic se situant à 19/30 (1). Il n'est posé au stade léger de la démence que dans 33 % des cas détectés. Pourtant la démence est précédée d'un déclin cognitif léger et progressif d'au moins 9 ans (2), constituant un continuum entre le stade prodromal, encore appelé prodromal, actuellement dilué au sein du concept hétérogène de troubles cognitifs légers (*Mild Cognitive Impairment* [MCI]), et les stades de démence légère, puis modérée et sévère. Comment aborder la MA au stade léger dans nos pratiques cliniques ? C'est pour apporter des éléments de réponses qu'un groupe d'experts s'est réuni. Cet article résume les principaux points issus de leur réflexion.

âgées de plus de 65 ans, atteignant 17,8 % à partir de 75 ans (5). Dans une étude finlandaise (sujets âgés d'au moins 75 ans, en 2003) [6], la prévalence des stades légers, modérés et sévères était estimée à 8 %, 8,3 % et 8,3 % respectivement. En France, la prévalence estimée par l'étude PAQUID était de 4,4 %, 5,6 % et 8,3 % respectivement (1).

## Diagnostic de la MA à un stade léger

Les circonstances de découverte et les contextes diagnostiques mis en évidence dans une étude réalisée auprès de 1176 médecins généralistes en 2004 (7) sont : les motifs de consultation les plus fréquents étaient un trouble de la mémoire (87,30 %), des perturbations, dans les activités de la vie quotidienne (69,63 %), une désorientation (50,86 %), des troubles du comportement (42,72 %) ou de l'humeur (39,75 %).

## MA au stade de démence légère

### Définition

La démence est dite légère lorsque les déficits sont compatibles avec le maintien d'une "certaine" autonomie dans les activités de la vie quotidienne (3). La sévérité de la perte mnésique est suffisante pour interférer avec les activités quotidiennes, mais pas incompatible avec une vie indépendante. Un score CDR (*Clinical Dementia Rating*) de 1 et/ou un score au MMSE situé entre 20 et 26 correspond au stade léger de démence. Le MMSE est cependant dépendant du niveau socioculturel et est donc soumis à un effet plafond.

### Épidémiologie

Il existe peu d'estimations en Europe (4) sur les différents stades de sévérité de la MA. Globalement, la prévalence de la MA est de 4,8 % chez les personnes

### Démarche diagnostique (tableau 1)

Les critères de démence les plus utilisés en recherche clinique sont les critères DSM-IV (3) et NINCDS-ADRDA (8). Le diagnostic implique la présence d'un trouble mnésique d'installation insidieuse associé à l'atteinte d'au moins un autre domaine cognitif et d'un retentissement social ou sur les activités de la vie quotidienne. Il requiert l'exclusion d'autres pathologies pouvant être à l'origine d'une détérioration cognitive. Les critères du DSM-IV et NINDS-ADRDA ont été validés par l'examen neuropathologique avec une précision diagnostique variant de 65 % à 95 %. Mais leur spécificité dans le diagnostic différentiel est seulement de 23 % à 88 %. Au stade léger de la maladie, le diagnostic est plus difficile, nécessitant une évaluation neuropsychologique et des examens paracliniques, préférentiellement réalisés en contexte spécialisé.

<sup>1</sup> Gériatopôle, CMRR de Toulouse Midi-Pyrénées. <sup>2</sup> Gériatrie, CHU de Toulouse. <sup>3</sup> Unité Inserm 558, épidémiologie, CHU de Toulouse. <sup>4</sup> Centre mémoire de ressource et de recherche, service de neurologie, CHU Pontchaillou, Rennes. <sup>5</sup> Service médecine interne, centre hospitalier Charles-Foix - Jean Rostand, Ivry-sur-Seine. <sup>6</sup> Service de médecine interne, hôpital Sébastopol, Reims. <sup>7</sup> Service de neurologie, hôpital La Timone, Marseille. <sup>8</sup> ISPED, université-Victor-Segalen, Bordeaux. <sup>9</sup> Service unités sensori-cognitives, hôpital les Invalides, Paris. <sup>10</sup> Cabinet de neurologie, Aubenas. <sup>11</sup> Centre hospitalier Maillot, Briey. <sup>12</sup> Service de neuroradiologie, hôpital la Pitié-Salpêtrière, Paris. <sup>13</sup> Service de neurologie, hôpital Saint-Antoine, Paris. <sup>14</sup> Service de neurologie, clinique des Cèdres, Cornebarieu. <sup>15</sup> Service de neurologie et neuropsychologie, laboratoire de psychologie et neurocognition, unité mixte de recherche, université Pierre-Mendes-France, CHU de Grenoble. <sup>16</sup> Pôle des maladies du système nerveux, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris. <sup>17</sup> Service de neurologie et centre de la mémoire, Lille. <sup>18</sup> Unité Inserm 455, Toulouse. <sup>19</sup> Clinique de gériatologie et service de médecine interne et de gériatrie, hôpital gériatrique les Bateliers, CHU de Lille. <sup>20</sup> Centre mémoire de ressources et de recherche, CHU de Nice. <sup>21</sup> Service de neurologie, CMRR du Languedoc-Roussillon, CHU de Montpellier. <sup>22</sup> Gériatopôle, unité Inserm 558, CHU de Toulouse. <sup>23</sup> Centre des maladies cognitives et comportementales et Inserm U610, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris.