



Thèse

2012

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

L'épilepsie dans le syndrome de l'X fragile

Gauthey, Magali

How to cite

GAUTHEY, Magali. L'épilepsie dans le syndrome de l'X fragile. Doctoral Thesis, 2012. doi:
10.13097/archive-ouverte/unige:26040

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:26040>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:26040](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:26040)



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**

FACULTÉ DE MÉDECINE

Section de *médecine*

Département de pédiatrie

Service de pédiatrie générale

Thèse préparée sous la direction du Professeur Maurice Beghetti

L'épilepsie dans le syndrome de l'X fragile

Thèse

présentée à la Faculté de Médecine

de l'Université de Genève

pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

Magali Laure GAUTHEY

De

Arnex sur Orbe (VD)

Thèse n° 10694

Genève

2012



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**
FACULTÉ DE MÉDECINE

DOCTORAT EN MEDECINE

Thèse de :

Magali Laure GAUTHEY
originnaire de Arnex sur Orbe (VD)

Intitulée :

L'épilepsie dans le syndrome de l'X fragile

La Faculté de médecine, sur le préavis de Monsieur Maurice Beghetti, professeur ordinaire au Département de pédiatrie de la Faculté de médecine, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 20 décembre 2012

Thèse n° **10694**

Henri Bounameaux
Doyen

Remerciements :

Je tiens à remercier tout particulièrement le *Dr Christian Korff*, qui m'a fait découvrir les richesses de la rédaction scientifique, grâce à ses conseils inestimables, sa disponibilité et son soutien hors pair, et sa patience inébranlable, permettant ainsi l'accomplissement de ce travail.

Mes remerciements s'adressent aussi :

Au Dr Michael Morris, grâce à qui la génétique a perdu en opacité.

Aux Pr Eliane Roulet-Perez, Dr Claudia Poloni, et Dr Gian-Paolo Ramelli, pour leur précieuse collaboration dans la rédaction de l'article.

Au Pr Maurice Beghetti pour son appui.

A ma famille et mes amis pour leur soutien et encouragements précieux.

Résumé

Le syndrome de l'X fragile (FXS) est la cause la plus fréquente de retard mental hérité. Le spectre clinique inclut des signes dysmorphiques, des particularités comportementales, et de l'épilepsie dans 23% des cas. Les crises sont rares, et de caractéristiques cliniques et électro-encéphalographiques se rapprochant de l'épilepsie à pointes centro-temporale. L'état de mal épileptique semble exceptionnel dans le FXS. Nous avons rapportés les caractéristiques cliniques, électro-encéphalographiques et radiologiques de 5 enfants FXS, qui se sont présentés en état de mal comme crise inaugurale. Les hypothèses de la propension des patients FXS aux crises épileptiques prolongées sont discutées à la lumière d'une revue de la littérature récente. Ce travail est de plus étayé par une présentation plus approfondie de l'épilepsie et du syndrome de l'X fragile.

Publication

Cette thèse est basée sur une publication :

GAUTHEY, M., POLONI, C. B., RAMELLI, G. P., ROULET-PEREZ, E., KORFF, C. 2010. Status epilepticus in fragile X syndrome. *Epilepsia*, 51, 2470-3.

1. L'épilepsie	1
a. Introduction	1
b. Histoire	1
c. Physiopathologie	4
d. Classification	5
e. Épilepsie à pointes centro-temporales	6
f. Le syndrome de Panayiotopoulos	7
g. L'état de mal	8
2. Le syndrome de l'X-fragile ou de Martin-Bell	11
a. Définition	11
b. Epidémiologie	11
c. Histoire	11
d. Génomique	14
e. Protéomique	16
f. Anatomico-pathologie	19
g. Clinique	20
h. Tests diagnostiques	23
i. Prise en charge	27
3. Epilepsie dans le syndrome de l'X fragile	32
4. L'article	34
5. Bibliographie	39

1. L'Épilepsie

a. Introduction

L'épilepsie est une maladie fréquente et qui a donné lieu à de multiples interprétations, la manifestation principale représentée par les crises tonico-cloniques généralisées étant très théâtrale.

Les données de l'OMS (Prilipko, 2005), qui en 2005 a publié un rapport sur la situation mondiale de l'épilepsie entre 2002 et 2004, en collaboration avec les diverses organisations mondiales de l'épilepsie, mentionnent une prévalence dans la population générale d'environ 1%, représentant donc 50 millions de personnes touchées dans le monde. Dans les pays en voie de développement, la prévalence est plus importante, en lien probablement avec les causes infectieuses plus répandues et moins bien traitées. La prise en charge médico-sociale mondiale est décrite comme insuffisante, surtout dans les pays en voie de développement, en raison du manque de moyens financiers, mais aussi des idées reçues et fantasmagoriques persistantes, que l'épilepsie a de tout temps éveillées. En effet, jusqu'à peu, aux USA, les personnes épileptiques n'avaient pas le droit de travailler, de fréquenter des lieux publics, de se marier, et leur stérilisation était conseillée. Ce n'est que dans le courant du 20^{ème} siècle que ces lois ont été abrogées, parallèlement à l'avancée des connaissances physiopathologiques et thérapeutiques.

b. Histoire (Eadie and Bladin, 2001)

L'épilepsie a été décrite et interprétée depuis des temps immémoriaux, souvent de façon onirique. Les premiers récits connus sont décrits dans le *Sakkiku*, un texte retrouvé sur des tablettes d'argile, traduit comme le « Texte Babylonien de Diagnostics Médicaux » (1067-1046 av. J.-C.). Les crises généralisées ou focales, nommées *miqtu* (falling

disease), y sont précisément décrites, y compris les auras. Leur origine est attribuée à la possession par un démon, dont l'intensité est proportionnelle à la perte de connaissance. Cette réflexion est mondiale, comme en témoignent les textes chinois (Huang Di Nei Ching, entre 770 et 221 av. J.-C.) et indiens (Atreya, père de la médecine indienne, en 900 av. J.-C.), décrivant précisément des crises généralisées, qu'ils attribuent, comme en Europe, à diverses causes: des démons, Satan ou les planètes (par exemple la lune dans l'évangile), la contagion, la magie, ou une punition.

Le premier à révoquer l'origine surnaturelle est Hippocrate, dans « On the Sacred Disease », en 400 av. J.-C., malgré le terme « sacré » qu'il utilise en titre. Il base sa théorie sur les 4 humeurs du corps : bile noire, bile jaune, sang et phlegme. De plus, le cerveau est nourri par le « pneuma », l'air circulant directement du nez autour du cerveau, puis rejoignant le sang par les veines. Un excès de phlegme conduit à l'obstruction des veines, empêchant le pneuma de circuler, occasionnant la crise. Il ne préconise pas de traitement particulier, hormis celui d'éviter les facteurs déclenchant.

Cette théorie d'excès de phlegme est retenue durant plusieurs centaines d'années. Son origine sacrée ne sera remplacée qu'à l'époque médiévale par celle d'une origine cérébrale. Au fur et à mesure, le pneuma évolue et devient esprit, pour Thomas Willis notamment, à la fin du 17^{ème} siècle, l'un des pères fondateurs de la neurologie. L'esprit est pour lui intra-parenchymateux, et suite à la contraction de la membrane entourant le cerveau, il est dirigé vers la racine des nerfs ce qui occasionne les spasmes. Il élabore ensuite sa réflexion, en expliquant que le transport de l'information dans le système nerveux se fait par l'esprit animal et le jus cérébral, dans lesquels un composé nitro-sulfureux (le / la « copula ») explose, si les conditions sont rassemblées, l'information circulant par explosions successives (ceci étant proche de la notion actuelle de conduction saltatoire). Si les composés de l'explosion sont hétérogènes, elle devient très

violente et occasionne une crise. A la puberté, ces composés hétérogènes se localisent surtout dans les organes génitaux, ce qui explique la diminution des crises observée parallèlement à la croissance. Nous arrivons donc à une idée proche de la notre, où la conduction est intra-parenchymateuse, et non plus intra-ventriculaire, se faisant par « explosions » successives, qui si elles sont trop intenses et mal coordonnées conduisent à une crise d'épilepsie.

Cette idée d'explosion fut peu acceptée du temps de Thomas Willis, et il faut attendre le 19^{ème} siècle, pour que John Hughlings Jackson et certains de ces contemporains précisent la notion que les convulsions représentent un symptôme. L'épilepsie devient donc la manifestation d'une fonction cérébrale défaillante, qui sera différente selon sa localisation.

Parallèlement, l'électricité est découverte, tout comme son rôle dans les nerfs (1848, Du Bois Reymond), et dans le cerveau (Caton, 1875). Certaines fonctions cérébrales sont localisées (par Broca, Todd et autres). Ces avancées permettent donc au spécialiste de l'époque, Jackson, de définir l'épilepsie de façon très actuelle encore: « une décharge occasionnelle, soudaine, excessive et rapide de la substance grise d'une partie du cerveau ». Il identifie la zone déchargeant comme jouxtant la zone ischémisée, puis la décharge s'étend, et si elle atteint les plus hautes fonctions cérébrales il y a perte de connaissance.

La prise en charge fut très variable, et dépendante de l'origine physiopathologique contemporaine imaginée. Au départ, elle comprenait aussi bien l'éviction de comportements à risques que des potions « magiques », des prières, des saignées, ou des purges. Au 17^{ème} siècle arrive la « iatrochimie » (explication des phénomènes médicaux par des opérations chimiques), et des traitements sont élaborés à base de divers sels. Au 18^{ème} siècle des essais de thérapie électriques sont peu concluants, et il faut attendre le

19^{ème} siècle pour voir arriver le premier médicament: le bromure de potassium. Initialement élaboré pour causer l'impuissance masculine, Locock en 1857 utilise cette molécule pour la première fois avec succès en basant sa réflexion sur la théorie de l'épilepsie hystérique (utérine) causée par une hyperexcitation, et propulsant cette molécule comme traitement de l'épilepsie (encore utilisé de nos jours, par ailleurs). Le phénobarbital apparaît en 1912 (Hauptmann) et remplace le bromure. Depuis, de nombreuses molécules prennent le relais, toutes ayant pour but d'être plus efficaces que les précédentes tout en étant mieux tolérées.

Dès le 19^{ème} siècle, les avancées sont aussi effectuées sur les plans diagnostiques puis chirurgicaux, et permettent une meilleure compréhension et prise en charge de l'épilepsie.

c. Physiopathologie

Les connaissances actuelles nous permettent de dire que la crise d'épilepsie est due à un déséquilibre entre les systèmes neuronaux excitateurs et inhibiteurs, déclenchant une activité électrique anormale qui se propage par les circuits neuronaux corticaux et sous-corticaux (Niedermeyer and Silva, 2005, Panayiotopoulos, 2010). La crise comprend 3 phases: initiation, maintien et terminaison. L'initiation dépend de susceptibilités neuronales en lien avec des canalopathies par exemple, et de facteurs extérieurs amenant à un manque de fabrication d'ATP par les mitochondries, empêchant la pompe Na/K ATPase de fonctionner, augmentant le potassium extra cellulaire et occasionnant une diminution de la polarisation cellulaire, entraînant elle-même une hyperexcitabilité (Doman and Pelligra, 2004). Elle est entretenue par la sécrétion de neurotransmetteurs excitateurs alors que les inhibiteurs se trouvent en nombre moindre, par l'externalisation de récepteurs excitateurs et l'internalisation de

récepteurs inhibiteurs neuronaux, et par la modulation de canaux ioniques en faveur d'une dépolarisation cellulaire. La conséquence locale est une vasodilatation, qui restore l'apport énergétique et permet de stopper la crise, rendant aux mitochondries leur métabolites. Ce mécanisme permet de postuler que la crise d'épilepsie est une réponse protectrice du corps à une diminution soudaine d'énergie. Les téléologistes y voient un réflexe primitif, hérité des amphibiens, lors de leur adaptation de l'eau à la terre. Cependant, si la dépense énergétique surpasse le nouvel apport, la crise ne se termine pas et une crise prolongée ou état de mal épileptique apparaît. De plus, les neurones souffrent de cet état d'hyperexcitabilité prolongé, amenant à une mort neuronale et à une réorganisation locale, en faveur de neurones excitateurs qui facilitent la répétition de crises. (Chen and Wasterlain, 2006)

d. **Classification**(Berg and Scheffer, 2011, Panayiotopoulos, 2011)

La classification des crises et des épilepsies est assurée par l'ILAE (International League Against Epilepsy). Suite à la première proposition de Gastaut en 1969 elle a subi plusieurs modifications, concomitantes à l'avancée des connaissances physiopathologiques. La dernière révision de l'ILAE date de 2010, et n'est à l'heure actuelle qu'une proposition. Elle occasionne un changement important, permettant une description des crises plus fidèle à la physiopathologie, et plus précise. Elle est élaborée comme une transition, afin d'anticiper les avancées futures.

Les crises sont décrites selon la localisation majoritaire du réseau impliqué:

- Généralisée: le réseau s'active rapidement de façon bilatérale, même s'il peut être asymétrique. Elles sont ensuite séparées en crises tonico-cloniques, absences (typiques, atypiques, avec particularités: myocloniques ou myoclonies des

sourcils), myocloniques (myocloniques, myocloniques atoniques, myocloniques typiques), toniques, cloniques et atoniques.

- Focales: le réseau est majoritairement unilatéral, et la description ne va pas plus loin, elle est ensuite laissée aux soins du médecin en charge.
- Inconnu: les spasmes épileptiques en sont un exemple illustratif.

Les épilepsies et syndromes épileptiques sont aussi classifiés, selon leur cause sous-jacente (génétique, structurelle/métabolique ou inconnue), ou en tant que constellations ou syndrome électro-cliniques particuliers.

Certaines formes d'épilepsies en lien avec notre sujet sont à développer ici.

e. **Épilepsie à pointes centro-temporales (ou rolandique, EPR)** (J. Roger, 2005)

Elle se présente typiquement par des crises focales en lien avec le sommeil, chez un patient en âge scolaire sans déficit neurologique, avec des caractéristiques EEG (électro-encéphalogramme) particulières (pointes centro-temporales), et une guérison spontanée.

La prévalence dans la population générale est inférieure à 1/1000, et elle représente 10 à 20% des épilepsies de l'enfant.

Les crises sont focales: héli-clonies de la face avec troubles dysarthriques, parfois clonies des bras et rarement des jambes. De courte durée, moins de 2 minutes, elles sont aussi peu fréquentes, et surtout nocturnes.

L'EEG de fond est normal, tout comme l'est l'organisation du sommeil. Cependant des paroxysmes focaux, surtout visibles lors du sommeil, sont visibles en région centro-temporale sous formes de pointes lentes, focales, diphasiques, suivies par une onde lente. Ces anomalies disparaissent aussi à l'adolescence.

Une cause génétique autosomique dominante avec pénétrance variable est suspectée. L'anamnèse familiale est positive pour des convulsions fébriles dans 10% des cas rendant la thèse d'une origine commune possible. Le traitement est rarement nécessaire au vu de la paucité des crises.

f. Le syndrome de Panayiotopoulos (J. Roger, 2005)

Reconnu depuis 2011, il fait, pour certains, partie d'une nouvelle entité nommée « syndrome de susceptibilité aux crises bénignes de l'enfant », qui inclut les crises fébriles, les crises bénignes du nouveau-né et nourrisson, l'épilepsie focale bénigne de l'enfant, et l'épilepsie rolandique.

Ce syndrome touche les enfants sains, avec un pic d'incidence entre 4 et 5 ans et une prévalence dans la population générale de 2-3/1000.

On ne note pas de distribution raciale ou selon le sexe.

Les crises sont principalement représentées par des manifestations végétatives (vomissements, pâleur, mydriase, hyperthermie, incontinence fécale et urinaire, bradypnée ou bradycardie), avec perte de connaissance souvent prolongée, que l'on nomme état de mal végétatif s'il dure plus de 30 minutes (50% des cas).

Les arrêts cardio-respiratoires sont décrits mais rares.

Des changements de comportement (agitation), une déviation des yeux, des hémiclonies ou plus rarement des clonies généralisées y sont de plus associés.

Il existe une prédominance nocturne des crises.

L'état postcritique est marqué par une somnolence prolongée (quelques heures).

L'EEG inter-critique montre des pointes fonctionnelles multifocales ou prédominantes dans les régions postérieures, plus fréquentes lors du sommeil. Leur aspect est en tout point semblable à celui des pointes de l'épilepsie rolandique.

Lors de l'EEG critique, les décharges débutent souvent en postérieur puis s'étendent en antérieur, premièrement de façon unilatérale puis bilatérale ; avec une activité rythmique thêta ou delta, entrecoupée de petites pointes.

Les crises sont très peu fréquentes.

Le pronostic est excellent, avec une disparition des crises à l'adolescence.

Le traitement des crises se fait par administration de benzodiazépines, un traitement de fond étant rarement nécessaire.

g. L'état de mal

Il est défini par une crise durant plus de 30 min ou plusieurs crises successives sans récupération de l'état de conscience durant plus de 30 min. Cette définition est basée sur les conséquences séquellaires d'une crise prolongée. Cependant les données récentes sont en faveur de séquelles dès 5 minutes de crise, et la redéfinition de l'état de mal est à l'étude, certains auteurs suggérant le terme d'état de mal imminent dès 5 minutes.

Si l'état de mal se prolonge au-delà de 60 minutes, on parle d'état de mal réfractaire, et au delà de 24h d'état de mal super-réfractaire. (Shorvon and Ferlisi, 2012)

L'état de mal épileptique a dans la population générale une prévalence de 10/100000, est plus fréquent aux 2 extrêmes de la vie, le cerveau en développement étant plus susceptible, et la personne âgée ayant plus de causes organiques sous-jacente. La mortalité est globalement de 3%, mais s'élève jusqu'à 74% surtout en présence d'une cause sous jacente.(Logroscino, 2009, Raspall-Chaure et al., 2006)

Sur le plan physiopathologique, la crise démarre de la même manière qu'une crise habituelle, mais la 3^{ème} phase de terminaison est déficiente. Les raisons en sont une inadéquation entre la demande en énergie et l'apport, amenant les mitochondries en défaillance. L'équilibre électrique est altéré avec une augmentation du potassium

extracellulaire, et donc une diminution de la polarisation cellulaire, rendant la cellule hyperexcitable. De plus des facteurs inflammatoires sont libérés. Tous ces phénomènes s'additionnent, et les neurones partent en apoptose. Finalement un remaniement cellulaire s'opère, avec formation de nouveaux circuits neuronaux et potentiellement hyperexcitables, augmentant par là le risque de récurrence.

En contrepartie, des phénomènes protecteurs apparaissent : une vasodilatation locale afin d'améliorer l'apport en oxygène et en glucose, et une stimulation sympathique généralisée afin d'améliorer le flux sanguin cérébral. La prolongation de ces divers phénomènes peut conduire à une souffrance d'organe et à leur insuffisance. (Panayiotopoulos, 2010, Shorvon and Ferlisi, 2011)

La prolongation de l'hyperexcitation amène à une internalisation des récepteurs GABA (acide γ -aminobutyrique) et à une externalisation des récepteurs NMDA (acide N-méthyl-D-aspartique) et AMPA (acide 2-amino-3-(5-méthyl-3-hydroxy-1,2-oxazol-4-yl)propanoïque), expliquant la pharmacorésistance aux benzodiazépines croissante au fur et à mesure de la crise. (Holtkamp, 2009)

Le traitement dépend de la durée de la crise. Initialement, dans les premières 5 minutes, ce sont les benzodiazépines non intraveineuses qui ont leur place : diazepam intrarectal, midazolam intra-nasal, lorazepam dans le sillon gingival. Par la suite, les benzodiazépines seront données par voie intraveineuse. En 3^{ème} intention, les antiépileptiques sont donnés par voie intraveineuse (phénytoïne, barbituriques, acide valproïque ou lévétiracétam). En 4^{ème} intention, on peut devoir utiliser divers agents anesthésiants (propofol, midazolam, pentobarbital, kétamine). L'activité électrique est stoppée artificiellement, et toutes les 24-48h des essais de sevrage sont effectués. Si les crises réapparaissent, on utilise divers traitements beaucoup moins éprouvés: magnésium, pyridoxine, hypothermie, régime cétogène, immuno-modulation,

neurochirurgie, (stimulation du nerf vague, stimulation cérébrale centrale) ou stimulation magnétique trans-crânienne répétitive. La complexité du mécanisme neurobiologique de l'état de mal épileptique s'illustre dans la multitude de traitements existants et malheureusement parfois inefficaces. (Rossetti, 2009, Shorvon and Ferlisi, 2012)

2. Le syndrome de l'X-fragile ou de Martin-Bell

a. Définition (Kniffin, 2012)

Le syndrome de l'X fragile (FXS) est une entité clinique liée à l'inactivation du gène Fragile X Mental Retardation 1 (FMR1) sur le chromosome X, touchant majoritairement les hommes, et se présentant par un retard mental, un morphotype particulier et des traits psychologiques évocateurs. Les femmes atteintes présentent un tableau en général moins sévère.

b. Épidémiologie (Kniffin, 2012)

Le FXS représente la cause la plus fréquente de retard mental hérité, et la 2^{ème} cause de retard mental d'origine génétique après le syndrome de Down.

L'inactivité de FMR1 touche 1/ 4000 à 6250 hommes et 1/8000 femmes.

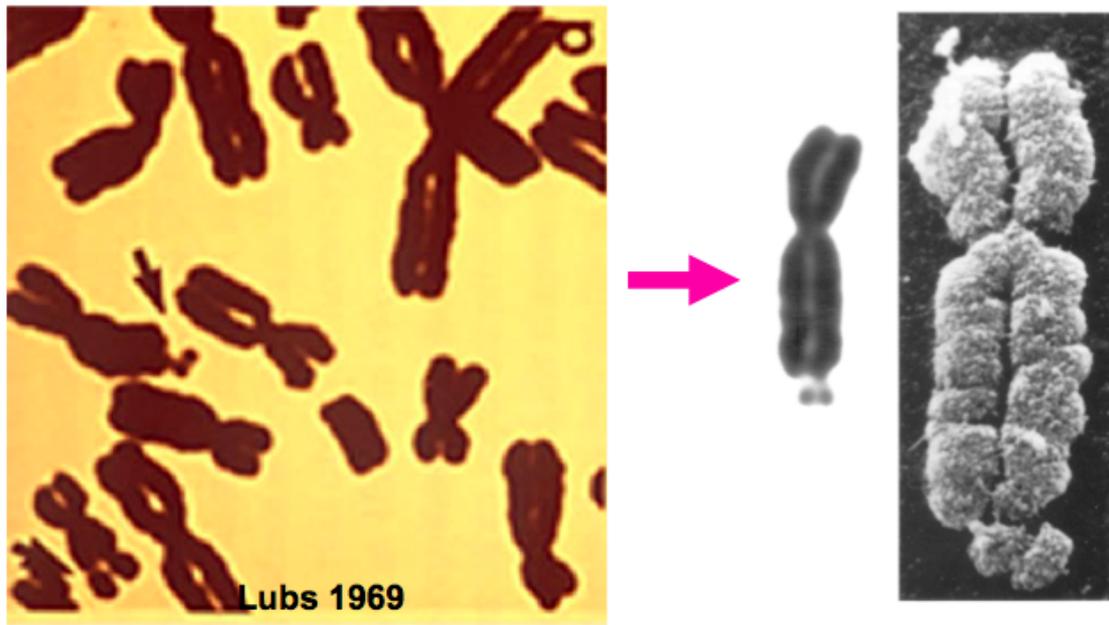
Les pré-mutations sont relativement fréquentes: 1/350 femmes et 1/1000 hommes, respectivement.

c. Histoire (Hagerman, 2002, Kniffin, 2012)

Durant longtemps, la prédominance masculine dans le retard mental était attribuée à une origine non génétique. Il faut attendre 1943, pour que messieurs *Martin et Bell* fassent le lien avec le chromosome X : ils décrivent une famille présentant un phénotype de retard mental masculin, avec oreilles de grande taille, visage long et fin, et testicules de grand volume. Les femmes sont peu touchées. Il s'agit de la première description du FXS, et hommage sera rendu aux précités dans les années 80 leurs noms étant attribués au syndrome. En 1969, *Herbert Lubs* rapporte chez des patients dysmorphiques avec retard mental une apparence raccourcie du bras long (q) du chromosome X (Figure 1),

nommé « site fragile, ou FRAXA (pour FRAgile site chromosome X, A en tant que 1^{er} site décrit) » .

Figure 1 (Lubs, 1969)

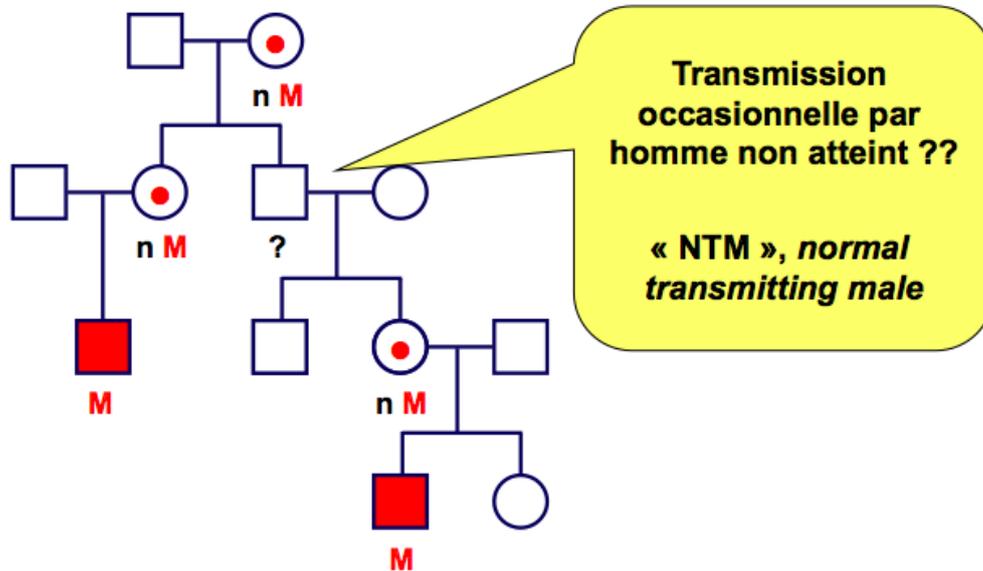


En 1977 le premier test visant à mettre cette anomalie en évidence est mis au point, grâce à *Sutherland*, qui découvre l'importance d'utiliser des solutions chimiques riches en acide folique pour permettre au bras long du chromosome X de rétrécir, zone qu'il nomme mar Xq28. *Turner* changera par la suite la localisation de la mutation par Xq27, car arbitrairement c'est la bande supérieure qui donne son nom au site concerné.

La transmission génétique de l'anomalie suscite de nombreuses réflexions, le tableau étant non compatible avec une transmission hétérozygote. Dès 1985 ce phénomène est décrit suivant le « paradoxe de *Sherman*», éponyme : l'expression clinique de la maladie est plus importante avec l'avancée des générations, selon un modèle de pré-mutation puis de mutation, qui se transmet uniquement de mère en fils, comme illustré dans la figure 2.

Figure 2 (Morris, 2005)

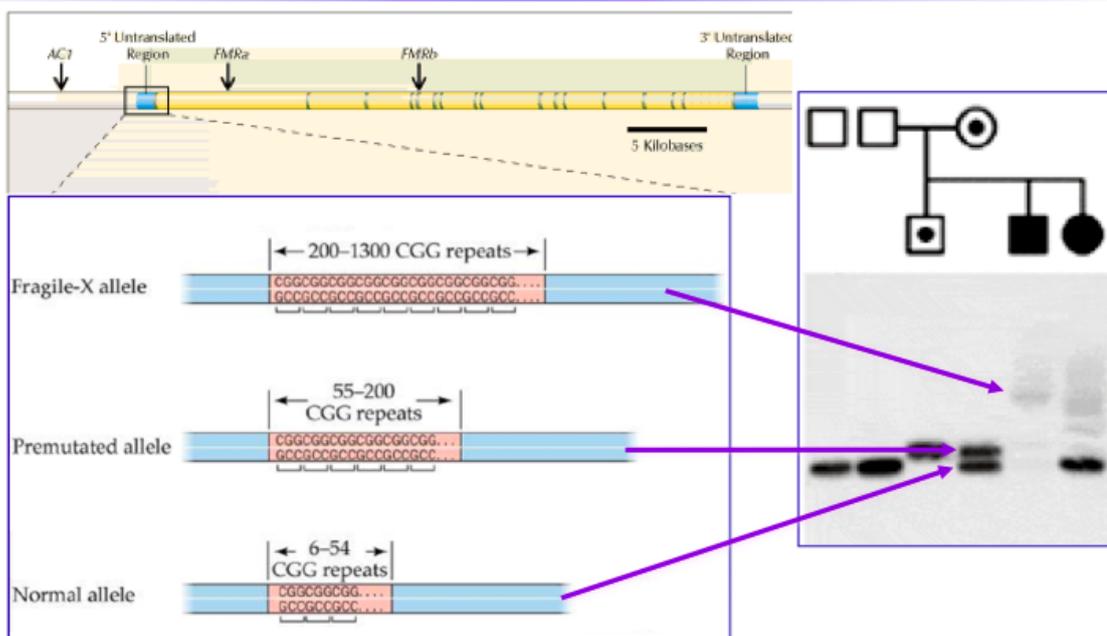
Transmission de FRAXA : un paradoxe



En 1991 le FMR1 est identifié par *Verkerk*, tout comme la nature de la mutation : il s'agit d'une répétition de triplets CGG dans la partie 5' non codante du gène, transcrivant la protéine FMRP : fragile X mental retardation protein. (Figure 3).

Figure 3 (Morris, 2005)

Expansions de (CGG) n



Verkerk décrit 4 types d'allèles :

- Normal : 29-31 répétitions, avec 1-3 AGG chaque 9-10 CGG
- Intermédiaire ou zone grise : 40-60 répétitions
- Pré-muté : 55-200 répétitions
- Muté : >200 répétitions avec hyper-méthylation de la zone mutée.

L'analyse de Sutherland ne permettait pas de détecter les pré-mutations, et de plus, pouvait donner lieu à des faux positifs si une autre mutation était présente dans la région adjacente. Le développement du test de Southern blot rend le diagnostic beaucoup plus fiable (cf ci-dessous).

En 1991 *Bell et al.* démontrent que le gène muté est aussi inactivé par un mécanisme de méthylation de la région distale au site fragile, mais précédant la région codante.

d. **Génomique** (Hagerman, 2002, Saul, 2012)

La mutation se trouve sur le bras long du chromosome X, à l'emplacement Xq27.3, au site FRAXA.

Le gène muté code pour la FMRP, qui se lie à l'ARN, et joue un rôle dans la traduction de diverses protéines (cf. chapitre suivant).

L'allèle normal se présente comme tel :



L'allèle normal comprend 5 à 44 (le plus souvent 20 à 30) répétitions de triplet CGG dans la région 5' non codante, avec un triplet AGG tous les 9 à 10 CGG assurant une stabilité de la réplication du gène.

La mutation, dans plus de 99% des cas, est une répétition de plus de 200 triplets de trinucleotides (CGG)_n. Il existe aussi plus rarement, dans moins de 1% des cas, des mutations ponctuelles du gène le rendant inactif et occasionnant le même phénotype.

Les pré-mutations (répétitions de 55 à 200 triplets) comportent moins de AGG, favorisant l'expansion intergénérationnelle (mère-fils) par erreur de réplication, ce phénomène étant qualifié d'anticipation, aussi appelé « paradoxe de Sherman». Une femme porteuse de la pré-mutation a donc plus de risques de voir son fils atteint que son frère. Lorsque la pré-mutation approche les 100 triplets, le risque de passage en mutation à la génération suivante augmente.

Le mécanisme d'inactivité du gène s'explique par un phénomène géométrique.

En effet, l'augmentation des triplets, en raison du surnombre de C, occasionne une méthylation importante. De plus, le promoteur dans sa région CpG est aussi plus méthylé, proportionnellement au nombre de triplets.

La méthylation amène à un rapprochement des bases et le gène « se ratatine », devenant inaccessible à la transcription.

Il existe cependant une certaine variabilité intercellulaire de méthylation et du nombre de répétitions, qualifiée de mosaïcisme ou hétérogénéité somatique.

L'addition de ces phénomènes amène à une transcription plus ou moins diminuée du gène et à une expression clinique variable de la maladie, cette dernière dépendant surtout de l'atteinte au niveau cérébral. (Kniffin, 2012, Hagerman, 2002)

Ce phénomène de non transcription n'est pas retrouvé dans les pré-mutations, où au contraire l'ARN messager (ARNm) est surexprimé, mais non traduit. Le manque de la FMRP est probablement à l'origine de la sur-transcription, par absence de feed-back négatif de la FMRP. L'ARNm s'agglutine avec d'autres structures ARN, forme des inclusions, occasionnant un déficit de la FMRP mais aussi d'autres protéines importantes

au fonctionnement cellulaire, et occasionnant probablement le phénotype du syndrome de tremor/ataxie lié à l'X fragile (FXTAS) ou d'insuffisance ovarienne prématurée (POF) par un mécanisme qualifié de toxicité ARN (cf ci-dessous). (Santoro et al., 2012)

Le FMR1 et la FMRP sont présents dans toutes les espèces de vertébrés, sans grande variabilité, ceci abondant en faveur de leur rôle crucial. L'expression de la FMRP est prépondérante dans le cerveau et les testicules, mais se retrouve aussi dans les yeux, la rate, l'épithélium œsophagien, les ovaires et le thymus. Dans le cerveau, l'expression est exclusivement neuronale, surtout manifeste dans l'hippocampe et le feuillet granulaire du cervelet, deux zones importantes pour le développement et les apprentissages. (Hagerman, 2002)

e. **Protéomique**

La FMRP est composée de 631 acides aminés et existe sous 12 iso-formes, variant en fonction de l'épissage du gène, et amenant à des fonctions différentes. (Hagerman, 2002, D'Hulst and Kooy, 2009, Santoro et al., 2012)

Elle se lie à l'ARN, afin de transporter les messagers du noyau aux ribosomes, d'assurer leurs liaisons, et de réguler la traduction. Pour ce faire, elle contient des sites de liaisons : 2 zones « K homology » (KH1, KH2) et une boîte RGG (arginine-glycine-glycine) ; et des signaux de localisation : un signal de localisation nucléaire (functional nuclear localization signal -NLS-), et un signal d'export nucléaire (nuclear export signal NES).

In vitro, elle interagit avec 4% des ARNm cérébraux fœtaux humains, incluant son propre messenger. (Hagerman, 2002, Saul, 2012)

Deux autres protéines (FXR1 et FXR2) lui sont très semblables et complémentaires, actives dans les cellules exprimant peu la FMRP. (Hagerman, 2002)

L'expression de la FMRP est majoritaire durant la deuxième partie de la vie fœtale, sa localisation étant surtout cérébrale. Chez l'adulte elle est retrouvée dans différents organes, notamment le cerveau et les organes génitaux. L'étude des embryons FXS montre une non méthylation de FMR1, ceux-ci conservant une expression de la FMRP jusqu'à 10-12.5 semaines de gestation. Le mécanisme est pour l'heure inconnu mais pourrait ouvrir la porte à d'éventuelles approches thérapeutiques.

Dans le cerveau, elle se trouve surtout dans les neurones, mais aussi dans les astrocytes, entre autres au niveau de l'hippocampe et du cervelet. Elle est aussi exprimée dans le thalamus (neurones GABAergiques des noyaux réticulaires) et dans les noyaux sous-thalamiques. Dans les neurones elle se trouve surtout dans les dendrites post-synaptiques.

La morphologie des dendrites FXS est anormale, avec moins de branches proximales au soma, une taille plus courte et des épines plus longues, leur donnant un aspect immature. Le mécanisme sous-jacent à cette dysmorphie est inconnu, tout comme l'est son lien avec le phénotype. Toutefois, les traitements expérimentaux améliorant le phénotype, amènent à une diminution de la dysmorphie. (Berman et al., 2012)

Comme indiqué précédemment, la protéine permet le transport de divers ARNm et leur interaction avec les ribosomes. Elle induit surtout une non-traduction des ARNm, par différents mécanismes de blocage, régulant ainsi leur expression. Elle est elle-même régulée par des signaux cellulaires, auxquels elle répond rapidement, permettant une réponse minutieuse aux stimulations neuronales. La plasticité neuronale repose sur les interactions cellulaires efficaces, et leur déficience amène notamment au déficit mental. (Santoro et al., 2012)

Par exemple, l'activation des récepteurs métabotropiques au glutamate de groupe 1 et 5 (mGluR1/5) des neurones de l'hippocampe occasionne, entre autres, une

déphosphorylation de la FMRP, la rendant active, et permettant sa liaison à l'ARNm et aux protéines, amenant à une internalisation des récepteurs AMPA (AMPA) et une dépression à long terme (LTD), phénomène connu pour son rôle dans la plasticité cérébrale. Chez le patient atteint du FXS, l'absence de la FMRP induit une fabrication continue des protéines avec lesquelles elle interagit, et indépendamment de la stimulation du réseau mGluR. Le LTD est continu, non régulé, tout comme l'internalisation AMPA ; la plasticité synaptique s'en trouve déficiente. Des essais thérapeutiques fructueux ont été menés avec un antagoniste mGluR (2-méthyl-6-(phenylethynyl)-pyridine (MPEP), qui dans les modèles animaux diminue le phénotype et les anomalies morphologiques dendritiques. Des traitements génétiques diminuant l'activité de mGluR5 montrent les mêmes résultats.

D'autres circuits sont étudiés : la polarisation à long terme (LTP), phénomène important dans la plasticité synaptique, et dépendant des mGluR, est réduite dans les modèles mutés au niveau de l'hippocampe, des amygdales et du cortex cingulaire antérieur, pouvant hypothétiquement expliquer les troubles de la mémoire, de l'apprentissage et des émotions.

Les circuits dopaminergiques préfrontaux sont aussi touchés, car suite à l'activation du récepteur dopaminergique 1 (D1) des modèles animaux mutés, on ne retrouve pas l'externalisation des AMPAR, ni le phénomène de LTP. Un agoniste dopaminergique diminue par ailleurs l'hyperactivité et diminue les troubles moteurs.

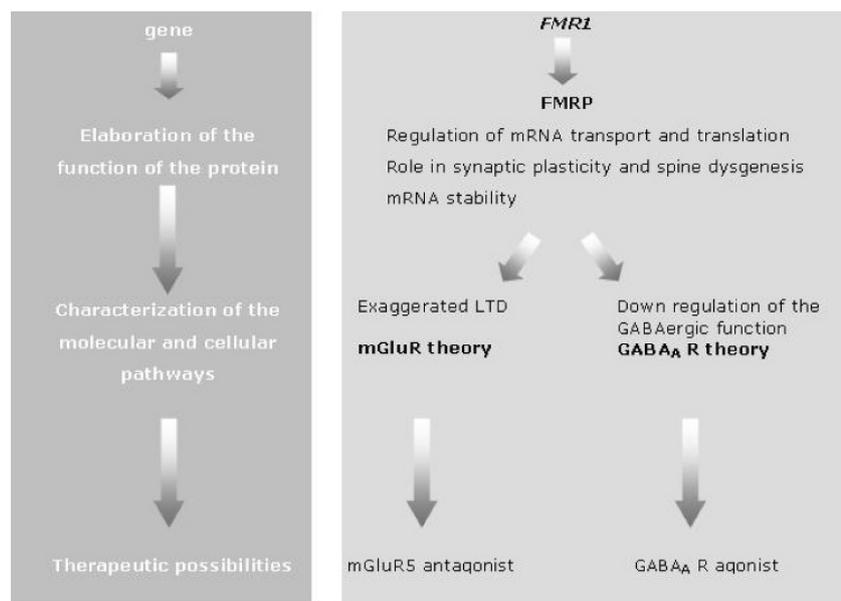
Finalement, les circuits GABA, impliqués dans la mémoire et l'apprentissage, sont moins actifs chez les patients atteints du FXS, ceux-ci présentant moins de récepteurs GABA à la surface des neurones, et ayant donc un système inhibiteur déficient, en faveur d'une surexcitation expliquant aussi la sensibilité épileptique. Un agoniste GABA améliore en effet le phénotype des souris sur ce plan. (Santoro et al., 2012)

Ces troubles de la plasticité synaptique conduisent à des connections dendritiques augmentées, par manque d'élagage, et aberrantes, lors du développement cérébral et de la migration neuronale, tout comme plus tard lors de l'apprentissage et de la mémoire, favorisant les connections excitatrices, et pouvant expliquer le phénotype neurologique et psychologique des patients. Une meilleure compréhension de l'interaction de la avec le fonctionnement du neurone et de la synapse, pourrait permettre de développer d'éventuels traitements dans le futur.(Hagerman, 2002, Saul, 2012, D'Hulst and Kooy, 2009)

Les connaissances actuelles décrites plus haut sont résumées dans la Figure 4.

Figure 4 (D'Hulst and Kooy, 2009)

Figure 2 Fragile X syndrome: from molecular genetics to therapy.



f. **Anatomo-pathologie (Hagerman, 2002)**

Les études humaines post-mortem, et celles d'imagerie cérébrale, ont permis de relever quelques particularités anatomiques chez un certain nombre de patients atteints du FXS.

Au niveau macroscopique, on note :

- une dilatation ventriculaire inversement proportionnelle au quotient intellectuel (QI), probablement en lien avec une atrophie corticale et sous-corticale, qui prédominerait à droite.
- un cerveau de taille globalement supérieure à la moyenne.
- des anomalies du circuit sous-cortico-frontal, notamment un noyau caudé plus grand et des amygdales plus petites, ces variations pouvant être impliquées dans le déficit d'attention, les troubles des fonctions exécutives et oculomotrices, les troubles de la programmation motrice, et la labilité émotionnelle.
- une hypoplasie du vermis pouvant être mise en corrélation avec un QI bas.

Sur le plan microscopique, on note des hétérotopies dans la substance blanche sous corticale, ainsi qu'une perte de cellules de Purkinje dans le cervelet.

Les troubles du tissu conjonctif sont attribués à une anomalie de l'élastine.

g. Clinique (Hagerman, 2002, Kniffin, 2012)

La clinique est variable selon le génotype, le sexe et l'âge du patient.

L'épilepsie est fréquente et fait partie d'un chapitre à part.

L'homme pré-muté :

Il présente un retard mental léger, voire absent, consistant essentiellement en des difficultés d'apprentissage. La personnalité est de type anxieuse, surtout sur le plan des interactions sociales. En vieillissant, l'homme pré-muté présente, avec une pénétrance de 50%, un tremblement d'intention ou cérébelleux (vers 50-60 ans), une ataxie, une hypo-sensibilité des extrémités, et une démence dans le contexte d'une atrophie cérébrale; le tableau se développe progressivement, et est appelé syndrome de tremor/ataxie lié à l'X fragile (FXTAS).(Santoro et al., 2012)

L'homme muté :

Il présente des caractéristiques différentes en fonction de l'âge:

- Pré-puberté :

Le phénotype est présent dès la naissance, mais s'intensifie avec l'âge. Il consiste en des yeux bouffis, des fentes palpébrales fines, une grande tête en comparaison avec le corps, des plis épicanthaux, un palais ogival, un retrognathisme, une peau dite « de velours », un pli palmaire unique, une hyper-laxité entraînant des pieds plats et une scoliose. Deux autres caractéristiques phénotypiques majeures, le macro-orchidisme et les grandes oreilles, se développent en post-pubertaire.

Le développement est marqué par un retard d'acquisition des compétences motrices et langagières, une hypotonie, des troubles de la coordination, des troubles de la mémoire de travail, des fonctions exécutives, mathématiques, et des capacités visuo-spatiales. Le QI se situe entre 30 et 50.

Le comportement est de type hyperactif avec déficit d'attention (THADA), le premier étant majoritaire, et de type autistique avec stéréotypies, automutilations, et crises de pleurs et de colère.

L'autisme « classique » touche 15% des patients atteints avec comme traits prédominants un mauvais contact visuel, un discours et un comportement persévérants, une défense tactile, mais peu de déficit d'interactions sociales, ces patients étant plutôt enclins à aller vers l'autre et à répondre aux mimiques émotionnelles.

Sur le plan somatique les patients atteints de ce phénotype sont plus susceptibles de présenter une fente palatine, des otites moyennes aiguës, un reflux gastro-œsophagien, des troubles de la réfraction, un strabisme, des apnées du sommeil, une mort subite, un prolapsus mitral et une dilatation de l'aorte ascendante.

- Post-puberté :

Les différents traits présents en pré-puberté s'accroissent, surtout sur le plan morphologique et comportemental.

Sur le plan phénotypique, la face devient oblongue, les oreilles sont particulièrement grandes, la mâchoire et le front proéminents, un macro-orchidisme se développe, les mains sont calleuses, les patients développent des vergetures, et leur taille est petite.

Le comportement devient plus agressif, parallèlement à l'augmentation de la testostérone physiologique de l'adolescent masculin.

Le développement stagne, avec un QI dépendant de la méthylation plus que de la répétition de triplets, et diminuant avec le temps, se situant globalement à cet âge entre 20 et 65. Les patients ont des difficultés de mémoire, particulièrement dans les tâches spatiales ou visuo-motrices, et les fonctions exécutives.

La femme pré-mutée :

La morphologie, le comportement et le développement sont normaux.

La femme pré-mutée est plus à risque de présenter une insuffisance ovarienne prématurée (POF) : celle-ci apparaît avant 40 ans, touchant 21% des femmes porteuses d'une pré-mutation. Cette haute incidence devrait donc suggérer la possibilité d'un portage de pré-mutation chez toute femme chez qui le diagnostic de POF est posé. (Hagerman, 2002)

Le FXTAS est moins fréquent, les femmes étant probablement protégées par leur deuxième chromosome X normal. (Berman et al., 2012, Cassandra L. Kniffin, 2006)

La femme mutée :

La morphologie est identique à celle des hommes, mais moins apparente : palais ogival, genoux en valgus, pieds plats, visage allongé, front proéminent, prognathisme mandibulaire.

Le développement est meilleur, avec un déficit intellectuel moindre (QI 70-90), surtout en ce qui concerne les fonctions exécutives, la mémoire à court terme et les tâches visuo-spatiales. La femme pré-mutée présente également des troubles du langage et des difficultés en mathématiques.

Le comportement est aussi de type THADA, mais avec un déficit d'attention plus présent, une anxiété importante avec déficit dans les interactions sociales, et comportement impulsif.

h. Tests diagnostiques (Hagerman, 2002, Saul, 2012)

Sur le plan génétique, il existe plusieurs techniques de diagnostic.

Génétique moléculaire :

Polymerase chain reaction (PCR) :

Consiste à amplifier la partie génétique analysée. Cependant la répétition des CG, auxquelles les sondes se fixent avec plus de difficulté, rend le processus difficile. Il permet une information précise du nombre de répétitions.

Ce test est rapide, il prend quelques heures.

Il est conseillé pour les recherches de pré-mutations, moins fournies en CG.

Des sondes permettant l'analyse des mutations et l'état de méthylation se développent et vont probablement à terme remplacer le Southern blot.

Exemple de résultat d'analyse par PCR aux HUG :

<i>Indications^s</i> :	Anamnèse familiale de retard mental (fils avec syndrome de fragile X) : rechercher prémutation du gène <i>FMR1</i> (gène du syndrome de l'X fragile, FRAXA).	
<i>Analyses</i> :	Extraction d'ADN.	<i>Echantillon</i> : Sang/EDTA.
	Analyse directe de prémutations du gène <i>FMR1</i> par PCR à travers la répétition instable, analyse par électrophorèse capillaire. La détermination de taille est en général précise à ± 1 unité.	<i>Reçu</i> : 20.01.2004 <i>Demande reçue</i> : 20.01.2004

Résultat : **Un allèle avec 88 répétitions CGG et un allèle avec 31 répétitions.**

Interprétation : **Porteuse (hétérozygote) d'une prémutation du syndrome de l'X fragile (FRAXA).**

Remarques^s : Il existe notamment un risque important d'avoir un enfant atteint du syndrome de l'X fragile. Selon une étude collaborative récente (Am. J. Hum. Genet 72:454-464, 2003), la probabilité qu'une prémutation de 80-89 répétitions se transforme en mutation complète est de 75% environ.

Nous rappelons également le risque augmenté de ménopause précoce chez des femmes porteuses de prémutations.

Ce résultat et ses implications devraient être transmis dans le cadre d'un conseil génétique.

Southern blot :

Des sondes enzymatiques coupent l'ADN, dont les fragments sont séparés par électrophorèse selon leur poids, puis d'autres sondes mettent en évidence la partie recherchée. Cette technique permet de déterminer si la mutation existe, mais ne donnera pas précisément le nombre de répétitions. La mutation apparaît comme une bavure ou trainée de fragments d'ADN de haut poids moléculaires (6-10 kb), alors que le gène normal est un trait net de fragments d'ADN de faible poids moléculaire (2.8 kb), et une pré-mutation est un trait net de fragments d'ADN de poids moléculaire moyen (environ 5 kb). Il n'est pas rare de trouver plusieurs poids moléculaires en raison du mosaïcisme somatique décrit plus haut.

Le Southern blot renseigne aussi sur le degré de méthylation.

Ce test prend plusieurs jours et demande une certaine quantité de sang.

Il est donc indiqué pour la recherche de la mutation, et sera complété par une PCR si l'on souhaite préciser le nombre de triplets.

La sensibilité est de 99% pour les mutations et de 98% pour les prémutations, qui monte à 99% si l'analyse est combinée avec la PCR. La spécificité est de 99% pour les

mutations, et augmentée à 100% si combinée avec la PCR. (Saul, 2012)

Exemple d'analyse par Southern Blot aux HUG:

<i>Indications^S</i> :	Retard de développement, troubles de comportement, fente palatine, signes dysmorphiques ; suspicion d'X fragile au caryotype : suspicion de syndrome de l'X fragile (FRAXA).	
<i>Analyses:</i>	Extraction d'ADN. Recherche directe de l'expansion pathologique d'une répétition instable de trinuécléotides CGG dans le gène <i>FMR1</i> , par la technique de Southern (digestion avec EcoR1 + SacII; hybridation avec la sonde StB12.3).	<i>Echantillon :</i> Sang/EDTA. <i>Reçu:</i> 25-9-2003 <i>Demande reçue :</i> 7-10-2003

<i>Résultat:</i>	Mutation complète du gène <i>FMR1</i> : Expansion pathologique de la région instable , avec deux populations moléculaires principales d'environ +250 et +650 triplets (environ 0,75 et 2 kilobases), ainsi qu'un « <i>smear</i> » (signal diffus). Présence d'une mosaïque de méthylation : le gène muté est en partie méthylé, en partie non méthylé.
------------------	---

Interprétation : **La présence de cette mutation complète confirme le diagnostic de syndrome de l'X fragile.**
La présence de fragments de différentes tailles et d'un « *smear* » est fréquemment observée et est due à l'instabilité somatique des mutations complètes.

Remarques^S : La méthylation partielle des mutations complètes peut être associée à des formes atténuées du syndrome (par exemple Am J Med Genet. 1996, 64(2):388-94.)
Ces résultats devraient être transmis dans le cadre d'un conseil génétique spécialisé.

Séquençage:

L'inactivité du gène peut, dans moins de 1 % des patients FXS, être causée par une mutation ponctuelle du gène lui-même. Un séquençage du gène nécessaire pour la mise en évidence de la mutation peut donc devoir être effectué.

Fluorescent in situ hybridization (FISH) :

L'attachement, ou hybridation, d'une sonde ADN fluorescente à une région chromosomique prédéterminée permet de détecter sa présence ou son absence.

Ce test peut également être utile pour analyser les phénotypes causés par une délétion du gène.

Dosage de la FMRP :

Le dosage de la protéine intracellulaire peut se faire par immunohistochimie. La présence ou non de la protéine dans les cellules (lymphocytes sanguins, villosités choriales) est donc visible, et permet de déterminer si le patient est porteur de la maladie et s'il a un mosaïcisme. (Saul, 2012, Hagerman, 2002, Elaine B. Spector, 2005)

Screening :

De manière générale, un screening est indiqué pour tout patient avec un retard mental ou un autisme, une femme avec insuffisance ovarienne précoce, un patient avec histoire familiale de FXS, ou tout patient de plus de 50 ans avec une ataxie cérébelleuse progressive ou un tremblement d'intention.

On recommande d'effectuer un Southern blot en première intention à la recherche d'une mutation, et s'il est positif, d'affiner le diagnostic par PCR. Si la clinique évoque une pré-mutation, le premier test effectué est une PCR.

En prénatal, il est conseillé de débiter par une analyse PCR des parents. Si une pré-mutation est découverte, l'analyse du fœtus se fait par Southern blot, soit sur les villosités choriales (à 10-11 semaines d'aménorrhées) mais avec un risque de sous-estimer les méthylations encore incomplètes à cet âge, soit par amniocentèse (à 15-16 semaines d'aménorrhées), soit sur sang fœtal (à 18 semaines d'aménorrhée). La contamination par des cellules de la mère peut fausser le test.

Le diagnostic préimplantatoire, lorsque la procréation est médicalement assistée, est aussi possible, sur le corps polaire, qui est un déchet issu de la division cellulaire.(Hagerman, 2002)

i. Prise en charge (Hagerman, 2002)

La prise en charge consiste essentiellement en un soutien et un traitement ciblé des troubles médicaux associés.

Durant l'enfance, l'accent est mis sur la prévention des troubles psychologiques, logopédiques et moteurs. Les problèmes somatiques sont de plus pris en charge si nécessaire, comme pour le reflux gastro-œsophagien, les otites ou sinusites, la scoliose, la luxation de hanches, les pieds plats, le strabisme, les troubles de la réfraction, le déficit d'attention et trouble d'hyperactivité, et l'épilepsie.

A l'adolescence, en raison de l'apparition de l'agressivité et d'angoisses importantes, les SSRI (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine) sont particulièrement indiqués.

Concernant l'épilepsie, la molécule de choix est la carbamazépine, un antagoniste glutamatergique qui inhibe le canal sodique et limite l'action des synapses excitatrices, particulièrement efficace sur les crises focales, et qui possède aussi une action sur les troubles du comportement. Le deuxième choix est en général l'acide valproïque.

Ces dernières années ont été le théâtre de nombreuses recherches en neurobiologies, amenant une meilleure compréhension des mécanismes sous-jacents au retard mental d'origine génétique et aux troubles du comportement type autistique, et indirectement à un meilleur ciblage thérapeutique.

Plusieurs circuits sont visés.

- Le récepteur métabotrope glutamate du groupe 1

Plusieurs antagonistes au mGluR1/5 sont étudiés : le 6-méthyl-2-(phényléthynyl)-pyridine (MPEP), avec succès chez les modèles murins, où de plus il restaure le morphotype des épines dendritiques, connues pour être de type immature chez le patient atteint. Le fenobam, autre antagoniste mGluR, rétabli aussi le morphotype des

épines dendritiques, et améliore chez l'humain le comportement de type autistique. L'AFQ056 montre une amélioration du comportement, surtout chez les patients avec une mutation entraînant une méthylation complète. D'autres molécules comme le R04917523 et le STX107 sont en cours d'investigation.

- Les récepteurs GABA

Les neurones FXS ont moins de récepteurs GABA à leur surface, permettant une prépondérance des systèmes excitateurs neuronaux. Les agonistes GABA-A, comme le ganalozone ou la taurine, diminuent les crises audiogéniques des souris FXS (ou FMR1-KO). Les agonistes GABA-B, comme l'arbaclofen, diminuent les crises audio-géniques mais améliorent aussi les troubles du comportement des souris et des mouches. Chez l'humain, le comportement est amélioré, surtout chez les patients à traits autistiques ou troubles du comportement marqués. Cette molécule est de plus bien tolérée. L'étude est d'ailleurs en prolongation.

- Le facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF)

Il est connu pour son amélioration de la plasticité cérébrale, notamment les LTP hippocampaux et la mémoire. Les LTP hippocampaux sont diminués chez les patients FXS, et le BDNF, dans les études murines, les restaure.

- Les ampakines

Cette classe de molécule est un agoniste AMPA, mais augmente aussi l'expression du BDNF. S'ensuit une amélioration de la mémoire et du comportement. Les souris FXS ont moins de récepteurs AMPA, notamment car ils sont internalisés en raison de la réponse exagérée à la stimulation des mGluR1/5. Une ampakine, CX516, n'a pas montré d'amélioration des fonctions cognitives chez l'humain, mais elle est de faible action, et aucun effet secondaire n'est apparu. De plus, coupler une ampakine à un antagoniste mGluR pourrait ouvrir de nouvelles thérapies.

- Le système dopaminergique :

Les patients FXS ont un manque de récepteurs dopaminergiques et une diminution du taux de dopamine, avec en conséquence une hyperactivité, un déficit d'attention et un manque de contrôle des impulsions. L'agoniste dopaminergique SKF81297 diminue ce phénotype chez les souris FMR1-KO. L'amphétamine, en augmentant le relargage de dopamine, améliore aussi leur capacité à discriminer des objets. Les stimulants sont utilisés chez les patients FXS présentant un déficit d'attention et trouble de l'hyperactivité, avec amélioration de leur comportement. L'aripirazole a aussi récemment montré une diminution des troubles du comportement chez l'humain.

- Les protéines du cytosquelette :

Le cytosquelette des épines dendritiques dépend de plusieurs protéines, dont certaines sont régulées par la FMRP. PAK, notamment, se trouve surexprimée. Son inhibition corrige le dysmorphisme des épines et restaure le LTP du néocortex, avec en conséquence une amélioration des troubles mentaux et du comportement.

- Réseaux de signalisation intracellulaire :

Afin de permettre la traduction de mGluR, plusieurs réseaux de signalisation rentrent en jeu, notamment le RRK-MAPK et le PI3kinase-mTOR. Leur antagonisation ou inhibition paraissent prometteuses, avec la rapamycine par exemple. Le lithium a aussi une action sur ERK, ainsi que sur les LTD dépendantes de mGluR, les AMPA, et d'autres mécanismes déficients dans les cellules FXS. Cette diversité d'actions du lithium montre la complexité des réseaux neurobiologiques et leur intrication, rendant toute thérapeutique plus complexe. De nombreuses études vont encore être nécessaire pour juger de l'efficacité mais aussi de l'absence de nuisances des futurs traitements.

D'autres molécules sont étudiées : les tétracyclines, de par leur action neuroprotectrice ; les métallo-protéinases de matrice, pour leur rôle dans le cytosquelette

dendritique ; les antioxydants comme la mélatonine ou la vitamine E, pour leur effet neuro-protecteur ; ou les anticholinergiques comme le donazepil, utilisé dans la maladie d'Alzheimer, améliorant le comportement et les fonctions sociales des patients FXS. (Hagerman et al., 2012, Rueda et al., 2009)

Les canaux potassiques sont aussi intéressants, notamment le Kv4.2, exprimé dans les synapses neuronales avec une action inhibitrice par diminution de la propagation du potentiel d'action dans les dendrites, est connu pour être déficient dans l'épilepsie avec crises temporales. Des modèles murins FMR1-KO ont permis de montrer une diminution de la traduction et de l'expression cellulaire de Kv4.2 en l'absence de la FMRP, qui est un facilitateur d'expression, contre son habitude d'inhibiteur de traduction. L'antagonisation de mGluR1/5 par MPEP augmente partiellement l'expression de Kv4.2, ouvrant la porte à une thérapeutique. (Gross et al., 2011)

La communauté médicale ne s'est pas encore positionnée en faveur d'un traitement en particulier, les études étant pour l'instant de trop petit collectif.

Thérapie génique (Hagerman, 2002)

Parallèlement aux progrès importants de la neurobiologie, la thérapie génique n'est pas en reste. Cependant aucune technique n'est applicable concernant le FXS. Les problèmes principaux étant la non réplique des neurones, le risque carcinogénique lié à la réactivation aléatoire de gènes autres que le FMR-1, et la spécificité cellulaire, le FMR-1 n'étant pas exprimé partout de la même manière. Concernant les pré-mutations, permettre à l'ARNm d'être traduit est aussi étudié mais non concluant pour l'instant. Finalement, le mécanisme neurobiologique étant de plus en plus connu, la thérapie

génique peut s'orienter sur les circuits déficients. Chez les modèles murins, certaines études sont concluantes, mais aucune n'a été transférée à l'homme.

L'avenir de la thérapeutique va dépendre de la bonne qualité d'études humaines, le grand nombre de cibles thérapeutique rendant la tâche difficile. Pour permettre à la communauté médicale d'avancer en synchronie, le « Fragile X Clinical and Research Consortium », un organisme américain, analyse les besoins de patients FXS et aide à la réalisation d'études multicentriques de puissance adéquate. (Hagerman, 2002, Hagerman et al., 2012)

3. Epilepsie dans le syndrome de l'X fragile (J. Roger, 2005)

Cette caractéristique clinique nous intéresse particulièrement et motive la rédaction d'un chapitre à part.

Elle est fréquente, avec une prévalence de 23% en moyenne chez les patients FXS.

Les crises sont surtout focales secondairement généralisées, parfois d'emblée généralisées, ou restant focales. Elles peuvent être fébriles, et ne se présentent que rarement sous forme d'état de mal : à notre connaissance, seul deux cas ont été décrits dans la littérature, au cours d'un sevrage médicamenteux ou associé à des malformations anatomiques cérébrales. (Incorpora et al., 2002, Di Bonaventura et al., 2006). Par contre aucun cas d'état de mal comme première manifestation épileptique n'est décrit.

L'EEG inter-ictal montre chez 58% des patients atteints du FXS, des pointes centro-temporales (rolandiques) de voltage moyen à grand, unilatérales ou bilatérales, parfois multi-focales, et à prédominance nocturnes, durant le sommeil. Ces anomalies électriques sont présentes durant l'enfance, et disparaissent avec l'âge. Le tracé EEG et la clinique sont semblables à l'épilepsie avec pointes centro-temporale (aussi appelée Epilepsie à paroxysmes rolandiques, EPR), décrite précédemment, et dont les patients ne présentent typiquement pas de retard mental. Les liens génétiques entre ces deux entités ont été recherchés, mais aucun n'a été trouvé à ce jour.

Les patients avec pré-mutation ou de sexe féminin présentent très rarement une épilepsie.

Les avancées neuro-biologiques permettent une meilleure compréhension des mécanismes sous-jacent aux maladies neurologiques ou psychiatriques, et des

similitudes apparaissent comme notamment entre l'autisme, l'épilepsie et le retard mental, tout trois retrouvés chez les patients FXS. Une étude de cohorte rétrospective et de collectif important montre un lien significatif chez le patient masculin porteur d'une mutation complète entre l'autisme et l'épilepsie. En raison de l'apparition simultanée des symptômes, une origine commune peut être évoquée (Berry-Kravis et al., 2010). Abondant dans ce sens, une étude récente explique que l'état de surexcitation dû au déséquilibre entre les systèmes synaptiques excitateurs et inhibiteurs est commune aux patients épileptiques, aux patients FXS, autistiques et à d'autres syndromes. Le postulat est que les anomalies de formation de protéines synaptiques occasionnent des modifications d'expression de différents canaux, entravant la plasticité cérébrale, et favorisant les excitateurs synaptiques. Le développement et le fonctionnement cérébral s'en trouvent altéré, et s'ensuit une symptomatologie de déficit mental, d'épilepsie, et de troubles du comportement (Brooks-Kayal, 2011).

4. L'article:

De façon rapprochée, 2 enfants connus pour un FXS se sont présentés en état de mal épileptique, comme entrée dans l'épilepsie, au Service d'Accueil et Urgences Pédiatriques de Genève.

Une enquête locale (suisse), nous a permis de recenser 3 autres cas similaires, avec les caractéristiques décrites dans la Table 1 de l'article annexé. Ces patients avaient entre 5 et 14 ans, étaient tous connus pour un FXS avec mutation complète, avaient un retard mental, mais aucune épilepsie. Leur première manifestation épileptique fut un état de mal, comme aucun cas décrit à ce jour dans la littérature, et comme rarement décrit dans l'EPR, maladie épileptique proche au niveau sémiologique de l'épilepsie des patients FXS. Nos patients ont par la suite manifesté peu de crises, qui, si nécessaires, étaient facilement contrôlées pharmacologiquement, comme souvent dans le FXS.

Ce tableau épileptique, bien qu'atypique pour le FXS ou l'EPR, ressemble considérablement au syndrome de Panayiotopoulos. L'état de mal y est fréquent, tout comme les manifestations végétatives, la déviation oculaire, ainsi que les pointes postérieures à l'EEG. Enrichir la communauté scientifique de ces constatation était une motivation importante à l'écriture de l'article, dans l'espoir d'ouvrir d'autres voies de recherche vers une cause commune à ces 2 entités que sont le syndrome de Panayiotopoulos et le FXS.

BRIEF COMMUNICATION

Status epilepticus in fragile X syndrome

*Magali Gauthey, †Claudia B. Poloni, ‡Gian-Paolo Ramelli, †Eliane Roulet-Perez,
and §Christian M. Korff

*Pediatric Emergencies Service, Child and Adolescent Department, University Hospital, Geneva, Switzerland;
†Pediatric Neurology and Neurorehabilitation Unit, Pediatric Medico-Surgical Department, University Hospital, Lausanne,
Switzerland; ‡Pediatric Neurology, Children's Hospital, Bellinzona, Switzerland; and §Pediatric Neurology, Pediatric Specialties
Service, Child and Adolescent Department, University Hospital, Geneva, Switzerland

SUMMARY

Epilepsy is frequent in fragile X syndrome (FXS), the most common cause of inherited mental retardation. Status epilepticus (SE), however, seems exceptional in FXS, particularly as an initial epileptic manifestation. To our

knowledge, SE was reported in only four FXS patients. We report the clinical features and electroencephalography (EEG) findings of five children with FXS, who presented with SE as their initial seizure.

KEY WORDS: Status epilepticus, Fragile X syndrome, Panayiotopoulos syndrome.

Fragile X syndrome (FXS) is the most common cause of inherited mental retardation, affecting approximately one in 4,000 male and one in 8,000 female individuals (Visootsak et al., 2005). The genetic mutation involved in FXS is a triplet repeat (CGG) expansion and hypermethylation involving the fragile X mental retardation one (*FMRI*) gene. The clinical spectrum of FXS is wide. Common findings include characteristic morphologic signs (macrocephaly, large head, long face, prominent forehead and chin, protruding ears, joint laxity, and macroorchidism), behavioral peculiarities (hyperactivity, anxiety, tactile defensiveness, gaze avoidance, socialization difficulties, perseverative speech), and epilepsy. In most cases, seizures are rare and electroencephalography (EEG) findings resemble those found in benign epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS). Status epilepticus (SE) seems exceptional in FXS, particularly as an initial epileptic manifestation. We report the clinical features and EEG and magnetic resonance imaging (MRI) findings of five FXS children (see Tables 1 and 2), who presented with SE as their initial seizure. Hypotheses for a prolonged seizure propensity in FXS are discussed in the light of a recent literature review.

10 mg rectal diazepam. The initial workup at our center, where the child was rapidly transferred because of respiratory difficulties, revealed a positive nose swab for influenza A virus (seasonal flu). The EEG, performed 2 days later, showed diffuse slowing and bioccipital (right predominant) and left frontocentral biphasic spikes activated by stage 1 and 2 sleep. The cerebral MRI, performed 1 month later, revealed a mild hyperintense signal in the left hippocampal region only visible on fluid-attenuated inversion-recovery (FLAIR) sequences, consistent with a transient seizure-related abnormality.

Six months later this boy presented a second focal status epilepticus episode manifesting as partial loss of consciousness, head and eye deviation to the right, and right arm and leg hypertonia. Pallor and vomiting were also noted. The event lasted for 2 h, and stopped after the administration of 5 mg rectal diazepam. A repeat EEG performed on the same day showed the persistence of the previously described bioccipital spikes, but predominant on the left side. Rare diffuse slow spikes and polyspikes were also present. A third similar episode was noted 1 month later. Antiepileptic treatment was started and has been efficient so far.

PATIENT 1

This patient presented with an initial focal clonic seizure at 5 years. The seizure lasted for 1 h, and stopped with

PATIENT 2

This boy presented after breakfast with vomiting and speech difficulties, followed by loss of consciousness. He was admitted to our hospital, with erratic eye movements and nystagmus, hypotonia, and intermittent abnormal tonic posturing of the feet and hands; the seizure lasted for 2 h. The cranial computed tomography (CT) scan showed a normal brain parenchyma. The emergent EEG showed diffuse slowing, but no epileptiform discharges. The EEG

Accepted August 23, 2010; Early View publication November 3, 2010.
Address correspondence to Christian Korff, Département enfant et adolescent, Rue Willy-Donzé 6, 1211 Genève 14, Switzerland. E-mail: christian.korff@hcuge.ch

Table 1. Patient characteristics

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5
Clinical phenotype	Mental retardation		Mental retardation	Mental retardation	Mental retardation
Comorbidities	Urinary collecting system dilation, supernumerary toes	Divergent strabismus	None	Interventricular communication operated at 16 months	Convergent strabismus (left amblyopia)
Age at 1st SE	5 years	9 years	5 years	8 years	14 years
SE duration	1 h	2 h	30 min at least	35 min at least	40 min
Previous seizures	No	No	No	No	1 Febrile convulsion at 11 months
SE clinical manifestations	Right arm tonic posture, nystagmus, head and eye deviation to the right, vomiting, respiratory difficulties after 0.5 mg/kg rectal diazepam	Vomiting, speech difficulties, nystagmus and eye deviation, right arm tonic posture	Clonic movements of the four limbs, alternate with generalized hypertonia	Dysarthria with sialorrhea, tonic and clonic movements of the right arm, head deviation to the left	Confused, then generalized convulsions
Associated symptoms	Fever (38.8°C)	Fever (38.4°C)	None	None	None
Associated diagnosis	Influenza A	None	None	None	None
Recurrent SE (number, etiology)	Yes (3, unknown), similar motor symptoms, but left-sided. Associated autonomic symptoms (pallor, vomiting, sweating), no fever, during 2 h	No	Yes (1, unknown), 3 months after initial episode, right arm myoclonias, shifting to the left side	No	Yes (4, unknown)
Additional seizures	Yes (1 tonic-clonic)	No	No	Two episodes of complex partial seizures	Two episodes of complex partial seizures
Treatment	VPA	No	CBZ	CBZ	LEV and TPM

FXS, fragile X syndrome; SE, status epilepticus; VPA, valproate; CBZ, carbamazepine; LEV, levetiracetam; TPM, topiramate.

Table 2. EEG and MRI findings

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5
Distant EEG	Diffuse slowing, bilateral occipital and left FC spikes	Some slowing theta anteriorly during wakefulness, slow during sleep. Left posterior parietal slow waves	Diffuse slowing, mostly left posterior. Multifocal spikes, anterior bilateral and right posterior	Slow theta–delta right posterior dysrhythmia. Right frontal and frontocentral biphasic spikes, increasing during sleep, sometimes bilateral	Left posterior slow waves
Brain imaging	1 month after SE: mild hyperintense signal on FLAIR sequences in the left hippocampal region	CT scan day 0: sinusitis	MRI: diffuse white matter abnormalities	MRI: arachnoid cyst anterior to the cisterna magna	MRI: normal

FXS, fragile X syndrome; EEG, electroencephalography; SE, status epilepticus, FC, frontocentral; CT, computed tomography; MRI, magnetic resonance imaging.

performed 3 days after the event showed anterior bursts of slow activity in the theta range during wakefulness and diffuse slowing during sleep. The patient did not receive any medication, and has remained seizure-free at 6 months follow-up.

PATIENT 3

This 5-year-old boy was known for FXS since the age of 21 months. His initial seizure was prolonged. He was found

on awakening with fixed gaze, loss of contact, and sialorrhea; clonic movements of the four limbs alternated with generalized hypertonia. The seizure lasted for at least 30 min, and stopped rapidly after a single dose of 10 mg rectal diazepam. The EEG performed 12 days later showed diffuse slowing, mostly in the left posterior region, and multifocal spikes, predominant in the anterior bilateral and right posterior regions.

Three months later he presented a second SE episode. He was found in his bed on awakening with loss of contact

and right-sided clonic jerks; the seizure continued, despite the administration of 5 mg rectal diazepam, with myoclonias shifting to the left side. The seizure ceased with a second dose of 5 mg rectal diazepam. Ninety minutes later, however, he presented a generalized tonic seizure. Under carbamazepine, no recurrence of seizures has been noted at 18 months of follow-up.

PATIENT 4

This boy had been diagnosed with FXS on the basis of developmental delay and severe speech difficulties. At 8 years, he was hospitalized for a first episode of SE. One morning his teacher noted acute expressive speech difficulties with sialorrhea. Tonic posturing and clonic movements of the right arm and left deviation of the head were noted subsequently. More than 35 min later, the episode ceased after the administration of rectal diazepam. The EEG performed 24 h later showed right posterior low voltage theta–delta activity and right frontal and frontocentral biphasic spikes, increasing during sleep. This child had a few more focal seizures later on, eventually controlled with carbamazepine.

PATIENT 5

This 18-year-old patient presented at 11 months with a prolonged febrile convulsion, which lasted for 20 min. The diagnosis of FXS was made at 7 years, based on developmental and motor delay. The first SE episode was observed at 14 years: The patient was confused and poorly reactive. He rapidly lost consciousness, and was described as pale and cyanotic. He was admitted 40 min later in the hospital, where benzodiazepines stopped the seizure. The EEG performed 2 weeks later showed left occipital slowing. Valproic acid was started, but a second SE episode was noted 5 months later. The seizure was reported as partial with secondary generalization. Topiramate did not prevent a few breakthrough seizures, but levetiracetam allowed good seizure control.

DISCUSSION

Our patients presented with SE as their first seizure, and some of them had recurrent episodes of prolonged seizures on follow-up. This is remarkable because, overall, SE appears to be rare in FXS. Moreover, prolonged seizures have been described only in FXS children previously known for epilepsy (Incorpora et al., 2002; Di Bonaventura et al., 2006). Despite this initial severity, our patients did not evolve to refractory epilepsy, and presented only rare additional seizures. Given that, although the risk of recurrent prolonged seizures may exist, long-term antiepileptic drugs might not be necessary in such cases.

Epilepsy is a frequent manifestation in FXS patients, particularly in boys; its prevalence ranges from 1350% (Sabaratnam et al., 2001). Various mechanisms have been proposed to explain the seizure susceptibility of FXS patients. Louhivuori et al. (2009) showed that those patients with a *Val66Met* mutation on the gene coding for the brain-derived neurotrophic factor were more prone to develop epilepsy. This mutated gene had been previously shown to be associated with cerebral malformations, neuropsychiatric disorders, and epilepsy in the general population (Louhivuori et al., 2009). El Idrissi et al. studied γ -aminobutyric acid (GABA)_A receptor expression in FXS mice, and found decreased hippocampal, diencephalic, and brainstem expression, and increased glutamic acid decarboxylase expression, as compared to normal subjects. This imbalance in the inhibition–excitation system provoked an increased susceptibility to seizures (El Idrissi et al., 2005). Various seizure types may be noted, which include simple or complex partial seizures, and primary or secondary generalized tonic–clonic seizures. These events may start as early as 6 months, but are usually not observed before 2 years (Incorpora et al., 2002). The interictal EEG frequently reveals midtemporal biphasic or triphasic spikes activated by sleep, a pattern reminiscent of the functional spikes found in BECTS. Less often, focal rhythmic slowing or generalized polyspike-waves are observed. The natural course of epilepsy in FXS patients is often favorable: Seizures remain rare and the EEG abnormalities disappear after a few years in the majority (Berry-Kravis, 2002). Interestingly, two of our patients and one of the previously reported children had clinical seizures and EEG findings more suggestive of Panayiotopoulos syndrome (PS) than of BECTS. Seizures in PS are typically prolonged, and often manifest as vegetative symptoms, such as emesis, pallor, temperature dysregulation, and cardiac and respiratory frequency modifications. Eye deviation and/or behavioral changes are also common. In rare patients, severe ictal bradycardia or respiratory arrest has been described. The etiology of PS is unknown, but some authors suspect it to be genetic: A family history of febrile seizures is frequently reported in PS patients, and mutations on a gene coding for a sodium-channel (*SCN1A*) have been described in a few of them (Livingston et al., 2009). *SCN1A* gene mutations are common in Dravet syndrome and in additional epilepsy phenotypes in which SE is particularly frequent (Harkin et al., 2007), suggesting a potential implication of its product in seizure duration. Whether this gene plays a role in FXS patients, who present with prolonged seizures, remains to be demonstrated. Finally, as observed previously in PS (Panayiotopoulos, personal communication), one of our patients exhibited severe respiratory complications after receiving rectal diazepam. Although a direct link between the treatment and the respiratory difficulties is difficult to demonstrate formally, our observation suggests that a reduction in the dosage of emergency benzodiazepines may be

necessary in FXS patients who present with predominantly vegetative ictal symptoms.

DISCLOSURE

We confirm that we have read the Journal's position on issues involved in ethical publication and affirm that this report is consistent with those guidelines. None of the authors has any conflict of interest to disclose.

REFERENCES

- Berry-Kravis E. (2002) Epilepsy in fragile X syndrome. *Dev Med Child Neurol* 44:724–728.
- Di Bonaventura C, Mari F, Pierallini A, Mecarelli O, Randi F, Manfredi M, Principe M, Giallonardo AT. (2006) Status epilepticus in a patient with fragile X syndrome: electro-clinical features and peri-ictal neuroimaging. *Epileptic Disord* 8:195–199.
- El Idrissi A, Ding XH, Scalia J, Trenkner E, Brown WT, Dobkin C. (2005) Decreased GABA(A) receptor expression in the seizure-prone fragile X mouse. *Neurosci Lett* 377:141–146.
- Harkin LA, McMahon JM, Iona X, Dibbens L, Pelekanos JT, Zuberi SM, Sadleir LG, Andermann E, Gill D, Farrell K, Connolly M, Stanley T, Harbord M, Andermann F, Wang J, Batish SD, Jones JG, Seltzer WK, Gardner A, Sutherland G, Berkovic SF, Mulley JC, Scheffer IE. (2007) The spectrum of SCN1A-related infantile epileptic encephalopathies. *Brain* 130:843–852.
- Incorpora G, Sorge G, Sorge A, Pavone L. (2002) Epilepsy in fragile X syndrome. *Brain Dev* 24:766–769.
- Livingston JH, Cross JH, McLellan A, Birch R, Zuberi SM. (2009) A novel inherited mutation in the voltage sensor region of SCN1A is associated with Panayiotopoulos syndrome in siblings and generalized epilepsy with febrile seizures plus. *J Child Neurol* 24:503–508.
- Louhivuori V, Arvio M, Soronen P, Oksanen V, Paunio T, Castren ML. (2009) The Val66Met polymorphism in the BDNF gene is associated with epilepsy in fragile X syndrome. *Epilepsy Res* 85:114–117.
- Sabaratham M, Vroegop PG, Gangadharan SK. (2001) Epilepsy and EEG findings in 18 males with fragile X syndrome. *Seizure* 10:60–63.
- Visoosak J, Warren ST, Anido A, Graham JM Jr. (2005) Fragile X syndrome: an update and review for the primary pediatrician. *Clin Pediatr (Phila)* 44:371–381.

5. Bibliographie

- BERG, A. T. & SCHEFFER, I. E. 2011. New concepts in classification of the epilepsies: entering the 21st century. *Epilepsia*, 52, 1058-62.
- BERMAN, R. F., MURRAY, K. D., ARQUE, G., HUNSAKER, M. R. & WENZEL, H. J. 2012. Abnormal dendrite and spine morphology in primary visual cortex in the CGG knock-in mouse model of the fragile X premutation. *Epilepsia*, 53 Suppl 1, 150-60.
- BERRY-KRAVIS, E., RASPA, M., LOGGIN-HESTER, L., BISHOP, E., HOLIDAY, D. & BAILEY, D. B. 2010. Seizures in fragile X syndrome: characteristics and comorbid diagnoses. *Am J Intellect Dev Disabil*, 115, 461-72.
- BROOKS-KAYAL, A. 2011. Molecular mechanisms of cognitive and behavioral comorbidities of epilepsy in children. *Epilepsia*, 52 Suppl 1, 13-20.
- CASSANDRA L. KNIFFIN, A. H. 2006. *Fragile X tremor/ataxia syndrome; FXTAS* [Online]. OMIM. Available: <http://www.omim.org/entry/300623> 2012].
- CHEN, J. W. & WASTERLAIN, C. G. 2006. Status epilepticus: pathophysiology and management in adults. *Lancet Neurol*, 5, 246-56.
- D'HULST, C. & KOOY, R. F. 2009. Fragile X syndrome: from molecular genetics to therapy. *J Med Genet*, 46, 577-84.
- DI BONAVENTURA, C., MARI, F., PIERALLINI, A., MECARELLI, O., RANDI, F., MANFREDI, M., PRENCIPE, M. & GIALONARDO, A. T. 2006. Status epilepticus in a patient with fragile X syndrome: electro-clinical features and peri-ictal neuroimaging. *Epileptic Disord*, 8, 195-9.
- DOMAN, G. & PELLIGRA, R. 2004. A unifying concept of seizure onset and termination. *Med Hypotheses*, 62, 740-5.
- EADIE, M. J. & BLADIN, P. F. 2001. *A Disease Once Sacred. A History of the Medical Understanding of Epilepsy*, Eastleigh, John Libbey & Company Ltd.
- ELAINE B. SPECTOR, K. K. 2005. *Technical Standards and Guidelines for Fragile X Testing: A Revision to the Disease-Specific Supplements to the Standards and Guidelines for Clinical Genetics Laboratories of the American College of Medical Genetics* [Online]. American College of medical genetic. Available: http://www.acmg.net/pages/acmg_activities/stds-2002/fx.htm [Accessed 2012.
- GROSS, C., YAO, X., PONG, D. L., JEROMIN, A. & BASSELL, G. J. 2011. Fragile X mental retardation protein regulates protein expression and mRNA translation of the potassium channel Kv4.2. *J Neurosci*, 31, 5693-8.
- HAGERMAN, R., LAUTERBORN, J., AU, J. & BERRY-KRAVIS, E. 2012. Fragile X syndrome and targeted treatment trials. *Results Probl Cell Differ*, 54, 297-335.
- HAGERMAN, R. J. 2002. *Fragile X syndrome: diagnosis, treatment, and research*, Baltimore, The Johns Hopkins University Press.
- HOLTKAMP, M. 2009. Pathophysiology of Status Epilepticus. *Epileptologie*, 26, 59-64.
- INCORPORA, G., SORGE, G., SORGE, A. & PAVONE, L. 2002. Epilepsy in fragile X syndrome. *Brain Dev*, 24, 766-9.
- J. ROGER, M. B., C. H. DRAVET, PIERRE GENTON, C. A. TASSINARI, P. WOLF 2005. *Les Syndromes Epileptiques de l'Enfant et de l'Adolescent* Montrouge, John Libbey Eurotext.
- KNIFFIN, C. L. 2012. *Fragile X mental retardation syndrome* [Online]. OMIM. Available: <http://omim.org/entry/300624> 2012].
- LOGROSCINO, G. 2009. Epidemiology of Status Epilepticus. *Epileptologie*, 26, 54-58
- LUBS 1969. chromosome X, fragile.

- MORRIS, M. 2005. *RE: Communication personelle: FRAXA Mat 02.05.*
- NIEDERMEYER, E. & SILVA, F. L. D. 2005. *Electroencephalography: Basic principles, clinical applications, and related fields*, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins.
- PANAYIOTOPOULOS, C. P. 2010. *A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment*, London, Springer Healthcare.
- PANAYIOTOPOULOS, C. P. 2011. The new ILAE report on terminology and concepts for organization of epileptic seizures: a clinician's critical view and contribution. *Epilepsia*, 52, 2155-60.
- PRILIPKO, D. L. 2005. Atlas: Epilepsy Care in the World. *Global Campaign Against Epilepsy*. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data ed. Geneva: WHO, IBE, ILAE.
- RASPALL-CHAURE, M., CHIN, R. F., NEVILLE, B. G. & SCOTT, R. C. 2006. Outcome of paediatric convulsive status epilepticus: a systematic review. *Lancet Neurol*, 5, 769-79.
- ROSSETTI, A. O. 2009. Treatment of Status Epilepticus. *Epileptologie*, 26, 84-89.
- RUEDA, J. R., BALLESTEROS, J. & TEJADA, M. I. 2009. Systematic review of pharmacological treatments in fragile X syndrome. *BMC Neurol*, 9, 53.
- SANTORO, M. R., BRAY, S. M. & WARREN, S. T. 2012. Molecular mechanisms of fragile X syndrome: a twenty-year perspective. *Annu Rev Pathol*, 7, 219-45.
- SAUL, R. A. 2012. *FMR1-Related disorders* [Online]. GeneReviews NCBI. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1384> 2012].
- SHORVON, S. & FERLISI, M. 2011. The treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. *Brain*, 134, 2802-18.
- SHORVON, S. & FERLISI, M. 2012. The outcome of therapies in refractory and super-refractory convulsive status epilepticus and recommendations for therapy. *Brain*, 135, 2314-28.