

Syndromes FOXP1 et FOXP1 plus

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Synthèse à destination du médecin traitant

Rédacteur

Pr Nadia Bahi-Buisson, neuropédiatre, Paris, CRMRI DI Paris Necker

Date de publication : juin 2018

Texte complet du PNDS consultable sur le site DéfiScience

Synthèse à destination du médecin traitant

1. Caractéristiques de la maladie

Le syndrome *FOXG1* est une encéphalopathie développementale rare de transmission autosomique dominante, le plus souvent par mutation accidentelle *de novo* conduisant à une perte de fonction ou une haploinsuffisance (déficit d'expression) du gène *FOXG1*. Les individus atteints sont hétérozygotes pour des mutations ponctuelles, des larges délétions emportant tout ou partie du gène, ou des délétions emportant des éléments *cis* régulateurs à distance du gène *FOXG1*. La protéine *FOXG1* est un facteur de transcription ayant un rôle principalement répresseur de l'expression de ses gènes cibles. Initialement décrit comme un syndrome de Rett congénital, le syndrome *FOXG1* est désormais considéré comme une entité clinique indépendante.

Les signes les plus typiques du syndrome *FOXG1* sont :

- un trouble précoce et sévère du neurodéveloppement ou encéphalopathie sévère avec une hypotonie marquée en particulier axiale
- une microcéphalie post-natale précoce (à partir de l'âge de 3 mois)
- des mouvements anormaux de type dyskinétique, avec une hyperkinésie marquée généralisée et bucco-linguale
- des stéréotypies manuelles
- un strabisme et/ou des troubles du contact visuel
- des troubles du comportement avec des accès de pleurs/cris
- des troubles du sommeil
- des troubles alimentaires le plus souvent en rapport avec un reflux gastro-oesophagien et des troubles de l'oralité
- des troubles orthopédiques notamment une scoliose
- une épilepsie
- des anomalies à l'imagerie cérébrale comme une dysgénésie ou une agénésie partielle ou totale du corps calleux, une simplification gyrale et un retard de myélinisation.

A ce jour, il n'existe pas de traitement curatif. Le traitement est symptomatique et vise à limiter les complications de la maladie par des soins et des approches médicamenteuses, rééducatives et chirurgicales appropriées avec un accompagnement de l'enfant et de sa famille. La plupart des patients porteurs du syndrome *FOXG1* atteint l'âge adulte et nécessite un suivi toute leur vie.

La forme « syndrome *FOXG1 plus* », liée à de larges délétions de la région 14q12q13, est une forme neurologique plus sévère et comporte une dysmorphie faciale caractéristique. Dans cette situation, il s'agit d'un syndrome des gènes contigus avec d'autres gènes impliqués dans la symptomatologie clinique variable chez ces patients.

Plus récemment, des duplications de *FOXG1* ou de la région 14q12 ont été décrites comme étant à l'origine d'une possible surexpression du facteur de transcription. Ces duplications causent une encéphalopathie développementale distincte du syndrome *FOXG1* caractérisée par une normocéphalie et une encéphalopathie épileptique pharmacorésistante.

2. Diagnostic

Le diagnostic du syndrome *FOXG1* est confirmé par des examens génétiques mettant en évidence une variation de séquence ou d'une délétion à l'état hétérozygote dans le gène *FOXG1* pour les formes classiques. Ces anomalies peuvent être détectées par une analyse du gène, ciblée (séquençage Sanger pour les mutations ponctuelles et par qPCR/MLPA pour les délétions emportant la totalité du gène) ou par des études de séquençage à haut débit (soit de type panel de gènes ou séquençage de l'exome). Toutefois, *FOXG1* est souvent un gène mal couvert dans les analyses

pangénomiques compte tenu de sa grande richesse en dinucléotides GC. Ainsi, une analyse attentive des données de séquençage haut débit doit être réalisée par le biologiste moléculaire devant une présentation clinique évocatrice de ce syndrome. Les grandes délétions emportant la totalité du gène peuvent également être détectées par SHD,

Dans les cas de délétion de *FOXG1*, ou d'éléments *cis* régulateurs à distance de *FOXG1*, le diagnostic peut être réalisé par une analyse chromosomique sur puces à ADN (ACPA). De manière exceptionnelle, l'analyse du caryotype a mis en évidence une anomalie chromosomique (anneau ou translocation) impliquant le chromosome 14.

Pour le syndrome « *FOXG1 plus* », la délétion de la région 14q12 englobant le gène *FOXG1* peut être également mise en évidence par ACPA ou par SHD.

De la même manière, les duplications de *FOXG1* ou de la région 14q12 contenant le gène *FOXG1* sont diagnostiquées par l'ACPA ou par SHD.

3. Prises en charge

Dans l'enfance, la prise en charge est celle du **polyhandicap** et de ses complications. Les comorbidités neurologiques sont nombreuses. Les **mouvements anormaux** et les **stéréotypies manuelles** font partie de la maladie. Ils sont caractérisés par une hyperkinésie et sont polymorphes, avec une intrication de mouvements dyskinétiques choréiques, dystoniques et de myoclonies, associés à une hypotonie axiale majeure. La prise en charge de ces mouvements anormaux requiert une expertise dans le domaine, et associe des installations et des médicaments tels que la tétrabénazine.

L'épilepsie est un des signes majeurs des syndromes *FOXG1*, à l'origine d'une altération de la qualité de vie. Le diagnostic et la prise en charge de ces épilepsies nécessitent l'expertise par des équipes averties de cette pathologie. L'épilepsie est rapportée entre 68 et 78% des cas de syndromes *FOXG1* et débute en moyenne à 25 mois.

La prise en charge des **troubles alimentaires** à l'origine d'une dénutrition, des troubles de l'oralité, du reflux gastro-oesophagien et de la constipation peuvent nécessiter un avis spécialisé en gastro-entérologie pédiatrique.

La prise en charge du **strabisme** repose sur une prise en charge en orthoptie précoce, des lunettes et un suivi par des ophtalmologistes avertis de cette pathologie.

La prise en charge de **complications orthopédiques** peut reposer sur des appareillages précoces (orthèses et appareillages) et nécessite un suivi par des équipes de médecine physique et réadaptation (MPR) et d'orthopédie ayant une expérience dans la prise en charge des mouvements anormaux.

Les **troubles du comportement** sont fréquents (plus de 80% des patients) et se traduisent par des accès de cris, de pleurs et plus rarement de rires immotivés. Ces troubles peuvent justifier des prises en charge spécifiques.

Les **troubles du sommeil** sont fréquents (plus de 80% des patients), associés ou non à des troubles du comportement, et invalidants. Leur prévalence semble diminuer avec l'âge. Ces troubles peuvent justifier des prises en charge spécifiques.

Un dépistage régulier des **troubles dentaires** auprès de professionnels formés à l'examen des personnes polyhandicapées est nécessaire.

La **prise en charge éducative et rééducative** des enfants doit se faire dans un cadre multidisciplinaire dont les objectifs sont expliqués à la famille. La composition de l'équipe prenant en charge le patient peut varier selon son âge. Elle est au mieux établie après une évaluation globale. Son objectif est d'accompagner le patient et sa famille en proposant une prise en charge individuelle des troubles moteurs et orthopédiques, ainsi que des troubles de la communication et du comportement qui sont constants.

4. Surveillance

Évaluation médicale annuelle par une équipe pluridisciplinaire : examen neuro-moteur, dépistage des complications orthopédiques (scoliose, cyphose, luxation de hanche, équin), surveillance de la croissance (poids, taille, puberté), dépistage et anticipation des complications respiratoires (pneumopathies de déglutition, encombrements respiratoires), évaluation des troubles digestifs (reflux gastro-oesophagien, troubles de l'oralité et/ou de déglutition avec dépistage de fausses-routes, constipation, et si nécessaire suivi de la gastrostomie) et examen bucco-dentaire. À partir de l'âge de 6 ans, une évaluation de la fragilité osseuse (ostéodensitométrie et bilan du métabolisme osseux et nutritionnel) est recommandée tous les 2 ans. Un bilan ophtalmologique est également recommandé.

La transition vers l'âge adulte doit être anticipée pour les jeunes à partir de l'âge de 13 ans.

Chez l'adulte, la prise en charge multidisciplinaire du syndrome *FOXC1* doit se poursuivre. Les mouvements anormaux, les troubles de l'humeur et du sommeil restent fréquents à l'âge adulte et peuvent justifier d'une prise en charge par une équipe habituée à la prise en charge de ces troubles dans le contexte du polyhandicap. Les suivis gastro-entérologique et pneumologique doivent être poursuivis en raison de l'importance des troubles de l'oralité et de la déglutition et des troubles respiratoires (pneumopathies de déglutition).

La recherche d'une structure adaptée et la mise en place d'une mesure de protection juridique doivent aussi être anticipées avec les professionnels et la famille.

5. Rôles du médecin généraliste

- Orienter l'enfant vers un service de neurologie pédiatrique ou de génétique pour confirmer le diagnostic.
- Veiller à ce que le suivi du patient soit réalisé par une équipe multidisciplinaire connaissant les spécificités du syndrome *FOXC1* selon les recommandations du PNDS.
- Assurer la surveillance des complications de la maladie en coordination avec les équipes référentes.
- Assurer le suivi habituellement recommandé chez tous les patients (enfants ou adultes) : vérification et mise à jour des vaccinations (en particulier pour la grippe et les infections à pneumocoque).

6. Informations complémentaires « contacts utiles »

- **Centres de Référence et de Compétences des Déficiences intellectuelles de causes rares, filière DéfiScience.** Carte des centres labellisés sur le site <http://www.defiscience.fr>
- **Association nationale de patients** : Association FOXC1 France
Site : <http://foxg1france.fr/>