

Le syndrome de Coffin-Lowry

[La maladie](#)

[Le diagnostic](#)

[Les aspects génétiques](#)

[Le traitement, la prise en charge, la prévention](#)

[Vivre avec](#)

[En savoir plus](#)

Madame, Monsieur,

Cette fiche est destinée à vous informer sur le syndrome de Coffin-Lowry. Elle ne se substitue pas à une consultation médicale. Elle a pour but de favoriser le dialogue avec votre médecin. N'hésitez pas à lui faire préciser les points qui ne vous paraîtraient pas suffisamment clairs et à demander des informations supplémentaires sur votre cas particulier. En effet, certaines informations contenues dans cette fiche peuvent ne pas être adaptées à votre cas : il faut se rappeler que chaque patient est particulier. Seul le médecin peut donner une information individualisée et adaptée.

La maladie

● Qu'est-ce que le syndrome de Coffin-Lowry ?

Le syndrome de Coffin-Lowry est une affection génétique atteignant plus fréquemment les garçons et se manifestant par une déficience intellectuelle, une petite taille, des déformations squelettiques, des traits particuliers du visage et des mains ayant une forme caractéristique. La plupart des manifestations du syndrome ne sont pas présentes à la naissance et apparaissent progressivement au cours des premières années de la vie. Ce syndrome a été décrit en 1966 par le Dr Coffin et en 1971 par le Dr Lowry. Le gène responsable *RSK2* a été identifié en 1996, par une équipe française.

● Combien de personnes sont atteintes de la maladie ?

La prévalence à la naissance (nombre d'enfants naissant avec l'affection dans une population donnée, à un moment donné) est assez mal connue mais peut vraisemblablement être estimée à 1 sur 50 000.

● Qui peut en être atteint ? Est-elle présente partout en France et dans le monde ?

Cette affection est habituellement découverte dans l'enfance. Les manifestations deviennent de plus en plus évocatrices avec l'âge. L'affection est beaucoup plus sévère chez les garçons que chez les filles. Les personnes atteintes sont de toute origine géographique.

● A quoi est-elle due ?

Ce syndrome est d'origine génétique. Le gène responsable est *RPS6KA3* (*RSK2*). Il est localisé sur le chromosome X. Il contrôle la production d'une protéine dont la perte de fonction, liée aux anomalies (mutations) du gène, entraîne des répercussions sur les cellules de nombreux tissus, aboutissant aux manifestations du syndrome de Coffin-Lowry. Les mutations pouvant toucher le gène *RSK2* sont très nombreuses (plus de 120 mutations ont

été décrites) et variables d'une famille à l'autre (pratiquement une mutation différente par famille). Ces anomalies sont identifiées par des analyses de biologie moléculaire spécialisées, elles ne sont pas visibles sur le caryotype (analyse des chromosomes). On n'arrive pas actuellement à mettre en évidence une mutation du gène *RSK2* chez toutes les personnes ayant des manifestations évocatrices de syndrome de Coffin-Lowry, soit parce que certaines anomalies de ce gène sont difficiles à détecter, soit parce que d'autres gènes sont peut-être responsables de ce syndrome.

● Est-elle contagieuse ?

Non, les maladies génétiques ne sont pas contagieuses.

● Quelles en sont les manifestations ?

Comme il a été dit, les manifestations cliniques sont beaucoup plus sévères chez le garçon que chez la fille. Par ailleurs, ces manifestations s'installent progressivement au cours de la vie : les nouveaux-nés et les nourrissons, même ceux de sexe masculin, ont donc très peu de signes.

Manifestations cliniques chez les personnes de sexe masculin

- Le développement psychomoteur est retardé avec une hypotonie (bébé mou) et une hyperélasticité des articulations dans la première année, puis un retard des acquisitions motrices avec une marche tardive, en moyenne vers trois ans.

- Les traits du visage chez les adultes sont particuliers avec des yeux écartés (hypertélorisme), inclinés vers le bas et en dehors (inclinaison antimongoloïde des fentes palpébrales), une grande bouche avec des lèvres épaisses et retroussées, une langue ayant tendance à sortir, des dents écartées et irrégulières, un nez avec une extrémité renflée (nez bulbeux), des oreilles proéminentes et basses. A la naissance, le visage est sans particularité. Les modifications apparaissent progressivement au cours de la seconde année de vie.

- La déficience intellectuelle est souvent importante mais avec de grandes variations d'une personne à l'autre, le quotient intellectuel pouvant varier de 15 à 60. Le langage est toujours perturbé mais à des degrés variables. Malgré des capacités verbales limitées, les aptitudes à la communication sont assez bonnes. Il ne semble pas exister de dégradation intellectuelle avec l'âge. Le comportement est plutôt souriant, amical et paisible durant toute la vie, sans que ce soit toujours le cas.

- La taille est souvent diminuée. La croissance durant la vie intra-utérine est normale et les mensurations à la naissance sont habituellement dans la norme. La petite taille se constitue durant les premiers mois de vie et persiste à l'âge adulte.

- Des anomalies squelettiques avec des mains larges et des doigts effilés à leur extrémité, une limitation de l'extension des coudes, des déformations vertébrales d'apparition progressive pouvant aboutir à une déviation de la colonne (cypho-scoliose) grave entre 10 et 20 ans, et des déformations thoraciques avec un thorax proéminent en carène (*pectus carinatum*) ou au contraire déprimé (*pectus excavatum*). Les pieds plats, très fréquents, sont à surveiller. Ces anomalies squelettiques s'aggravent progressivement et peuvent nécessiter des interventions chirurgicales à l'âge adulte. En outre, l'ostéoporose est fréquente.

- Moins fréquemment, on peut constater un mauvais fonctionnement du cœur lié à des anomalies des valves cardiaques (clapets qui empêchent le sang de revenir en arrière) ou à une atteinte du muscle cardiaque (cardiomyopathie). Des crises convulsives peuvent

survenir chez un tiers des malades, nécessitant parfois un traitement antiépileptique. Une surdité d'intensité variable est retrouvée chez un tiers des patients. Elle peut apparaître chez le nourrisson mais aussi chez le grand enfant, toucher une seule ou les deux oreilles. Le retard de langage, habituel dans ce syndrome, justifie un examen systématique de l'audition, avant de l'attribuer à la d ficiency intellectuelle. Certaines formes de surdité sont très améliorées par l'appareillage (prothèses auditives).

On peut aussi observer chez certains patients (15 à 25 %) des chutes brutales par diminution du tonus musculaire. Ces crises ne sont pas d'origine épileptique. Elles sont généralement déclenchées par un bruit ou un accès d'excitation et leur sévérité peut augmenter avec l'âge.

- Enfin, il existe des cas où il y a très peu de signes en dehors du déficit intellectuel.

Manifestations cliniques chez les personnes de sexe féminin

Les manifestations cliniques du syndrome de Coffin-Lowry sont beaucoup plus variables chez la femme que chez l'homme et surtout constamment moins graves. Lorsque ces manifestations sont présentes, il s'agit le plus souvent de modifications mineures des traits du visage et d'anomalies caractéristiques des doigts. Les anomalies squelettiques sont habituellement absentes en dehors de la petite taille. Les capacités intellectuelles sont normales ou modérément diminuées. Certaines femmes atteintes ont eu dans l'enfance des difficultés d'apprentissage scolaire. Les troubles psychiatriques seraient un peu plus fréquents chez les femmes porteuses de l'anomalie génétique que dans la population générale.

● **Quelle est son évolution ?**

L'évolution du syndrome se fait vers l'aggravation progressive des anomalies squelettiques, en particulier de la cypho-scoliose. Certains garçons peuvent, à la longue, avoir des difficultés à se déplacer et présenter des complications respiratoires.

Le diagnostic

● **Comment fait-on le diagnostic de syndrome de Coffin-Lowry ? En quoi consistent les tests diagnostiques ? A quoi vont-ils servir ?**

Le diagnostic de la maladie repose avant tout sur les manifestations cliniques. Chez les personnes adultes de sexe masculin, ces manifestations sont assez caractéristiques pour permettre à un médecin généticien connaissant le syndrome de faire le diagnostic. Cependant, dans certains cas, la maladie prend une forme moins caractéristique et le diagnostic peut être plus difficile. Il en est de même chez l'enfant où tous les signes ne sont pas encore présents. Pour les cas où il y a peu de signes en dehors du déficit intellectuel, le diagnostic est difficile.

Les radiographies osseuses peuvent apporter des éléments en mettant en évidence des anomalies au niveau des vertèbres, des sinus et des doigts.

Enfin, dans les situations où le diagnostic est hésitant, la mise en évidence de l'anomalie génétique, lorsqu'elle est possible, est particulièrement intéressante et permet de confirmer ce diagnostic.

● Peut-on confondre cette maladie avec d'autres ? Lesquelles ?

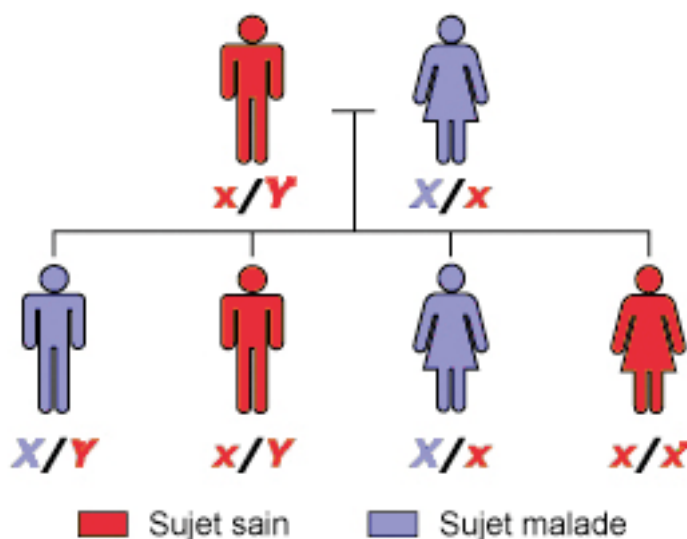
Dans les cas peu typiques, le syndrome de Coffin-Lowry peut ressembler à d'autres affections également responsables de déficience intellectuelle comme le syndrome ATR-X ou alpha-thalassémie avec retard mental, le syndrome de l'X fragile, le syndrome de Sotos ou encore le syndrome de Williams. Des anomalies chromosomiques variées peuvent avoir des conséquences qui ressemblent beaucoup au syndrome de Coffin-Lowry. L'expertise médicale génétique en particulier est fondamentale pour faire les examens diagnostiques appropriés et au moindre doute réaliser des analyses plus poussées.

Les aspects génétiques

● Quels sont les risques de transmission aux enfants ?

Le syndrome de Coffin-Lowry est une maladie semi-dominante liée au chromosome X, ce qui signifie que les personnes de sexe masculin sont plus sévèrement atteintes. La femme porteuse d'un gène altéré situé sur un de ses deux chromosomes X a des manifestations plus modérées de la maladie ; le gène non altéré situé sur le second chromosome X vient compenser le défaut du gène situé sur l'autre chromosome. En revanche, un enfant de sexe masculin qui a ce même défaut sur le seul chromosome X qu'il possède (et qu'il a hérité de sa mère) développera la maladie de façon plus importante.

Une femme porteuse du gène muté pourra donner naissance une fois sur deux à un enfant (garçon ou fille) atteint, les garçons ayant une forme plus sévère que les filles. Les garçons atteints n'acquièrent pas, le plus souvent, la maturation nécessaire pour avoir une descendance. S'ils en avaient une, ils transmettraient l'anomalie à tous leurs enfants.



Transmission liée à l'X

A chaque grossesse, le risque :

- qu'un garçon soit malade est de 50 %

- qu'une fille soit malade est de 50 %. Les filles sont moins sévèrement atteintes que les garçons.

(Orphaschool. Transmission des maladies génétiques. <http://www.orpha.net/orphaschool/formations/transmission/Transmission.html>)

Dans 60 % des cas environ, la mutation est nouvellement apparue chez l'enfant atteint

(néomutation), et n'est pas retrouvée chez sa mère.

Dans les cas où aucune mutation n'est retrouvée chez la mère, le risque que celle-ci donne naissance à un autre enfant atteint est très faible mais pas nul, car un mosaïcisme germinale est possible dans certaines familles. Dans ces situations, la mère n'est pas porteuse de l'anomalie génétique dans toutes ses cellules mais uniquement dans certaines de ses cellules reproductrices (ovocytes). Les ovaires possèdent alors une double population cellulaire, certaines cellules étant porteuses de l'anomalie génétique alors que d'autres ne le sont pas : c'est ce qu'on appelle une mosaïque ou mosaïcisme. La maladie peut alors réapparaître chez un deuxième enfant de la fratrie alors que l'absence d'antécédent familial et de mutation retrouvée chez la mère dans les examens sanguins était en faveur d'une anomalie accidentelle.

Dans tous les cas, il est conseillé de consulter un médecin généticien pour une évaluation précise du risque.

● Peut-on faire un diagnostic prénatal ?

Oui, le diagnostic prénatal est possible dans certains cas. Il est réalisable par analyse génétique (biologie moléculaire) s'il y a déjà eu un cas dans la famille et que l'anomalie du gène a pu être mise en évidence chez la personne atteinte. On recherchera l'anomalie génétique sur les villosités chorales (constituants du trophoblaste, tissu embryonnaire à l'origine du placenta, qui proviennent uniquement du fœtus) après biopsie de trophoblaste à 12 semaines d'aménorrhée (absence des règles) ou sur les cellules amniotiques prélevées par amniocentèse (ponction du liquide dans lequel se développe le fœtus) à 16 semaines d'aménorrhée. Ces examens comportent un risque faible de fausse couche, différent selon le choix de la ponction, dont il convient de discuter en consultation de génétique au préalable. Par ailleurs, au cours de ce diagnostic prénatal, le couple devra être accompagné sur le plan psychologique, particulièrement si une interruption de grossesse est envisagée.

● Quels sont les risques pour les autres membres de la famille ?

Pour les parents d'une personne atteinte

- Si la personne malade est le premier cas de la famille (70 à 80 % des cas), la mère pourra être examinée par les médecins à la recherche de manifestations cliniques mineures comme des traits du visage un peu particuliers et/ou des doigts caractéristiques. En revanche, le père d'un enfant de sexe masculin atteint ne peut pas être lui-même atteint ni être porteur de la mutation car il a transmis à son fils son chromosome Y et non son chromosome X.
- Dans une famille où plusieurs personnes sont atteintes (20 à 30 % des cas), la mère d'un garçon touché est obligatoirement porteuse de la mutation, parfois en mosaïque.
- Enfin, si l'anomalie génétique a été mise en évidence chez la personne atteinte il est justifié de la rechercher chez sa mère pour préciser le risque de récurrence et le risque pour d'autres membres de la famille (sœur et tantes maternelles de la mère).

Pour les frères et sœurs d'une personne atteinte

Le risque pour les frères et sœurs d'être atteints du syndrome dépend du statut de la mère :

Si la mère est porteuse de la mutation, leur risque est de 50 % (1 sur 2). Les garçons atteints auront une forme importante alors que l'atteinte des filles sera variable.

Si la mère n'est pas porteuse de la mutation, tout risque pour les frères et sœurs ne peut être éliminé à cause de la possibilité de mosaïque germinale, mais ce risque est faible (1 %).

Le traitement, la prise en charge, la prévention

● Existe-t-il un traitement pour Le syndrome de Coffin-Lowry ?

Non, il n'existe pas actuellement de traitement spécifique du syndrome de Coffin-Lowry. Cependant, divers traitements symptomatiques peuvent être mis en place pour améliorer les manifestations de la maladie et traiter les éventuelles complications cliniques associées au syndrome, comme la surdité, les crises épileptiques, les problèmes orthopédiques...

● Quelles sont les autres modalités de traitement de cette maladie ?

La prise en charge médico-éducative pluridisciplinaire précoce est indispensable afin de permettre à la personne atteinte d'utiliser au mieux ses possibilités. Elle repose sur les différentes rééducations : kinésithérapie, psychomotricité débutée souvent dans la deuxième année pour stimuler les acquisitions posturales et le schéma corporel. L'orthophonie est utile pour favoriser le langage oral, mais peut aussi être bénéfique plus tôt pour travailler la motricité de la bouche et de la langue. Des mesures éducatives adaptées aux capacités de l'enfant seront proposées et réévaluées régulièrement avec les parents.

La surdité doit être dépistée régulièrement, même à l'âge adulte, et traitée le plus tôt possible.

Une surveillance cardiaque est conseillée.

Les déformations de la colonne vertébrale nécessitent un traitement orthopédique (corset), voire un traitement chirurgical. Les pieds plats sont parfois à traiter par semelles orthopédiques.

Des soins dentaires réguliers sont indispensables, avec un stomatologue ou un dentiste habitué aux enfants porteurs de handicap.

Certains médicaments comme la lamotrigine ou les benzodiazépines (clobazam, clonazepam) diminuent les chutes brutales qui sont cependant souvent difficiles à maîtriser. Le recours à un fauteuil roulant est parfois nécessaire afin de diminuer le risque de blessure lors de ces chutes.

● Un soutien psychologique est-il souhaitable ?

Oui, bien sûr, à la fois pour les personnes atteintes et leur entourage. En effet, la vie avec un enfant ayant des difficultés intellectuelles pose souvent de nombreuses difficultés aussi bien aux parents qu'aux frères et sœurs.

De même, un accompagnement psychologique des parents est nécessaire au moment du diagnostic prénatal.

● Comment se faire suivre ?

Le diagnostic est fait le plus souvent par un médecin généticien ou un neuro-pédiatre. Le suivi pourra être assuré par un neuro-pédiatre puis un neurologue. Un médecin oto-rhino-

laryngologiste, un cardiologue et un orthopédiste peuvent être amenés à intervenir en fonction des manifestations cliniques.

La consultation d'un médecin généticien est indispensable pour établir les risques de transmission à d'autres enfants et discuter des possibilités éventuelles de diagnostic prénatal avant toute grossesse.

Vivre avec

● **Quelles sont les conséquences de la maladie sur la vie familiale, professionnelle, sociale, scolaire, sportive ?**

Le syndrome de Coffin-Lowry est, chez les garçons qui en sont atteints, à l'origine d'un handicap assez lourd sur le plan intellectuel et à un moindre degré sur le plan moteur. A ce titre, la maladie retentit profondément sur la vie du malade et sur celle de sa famille. Une intégration scolaire en milieu normal est souvent impossible sauf à l'école maternelle. Cette intégration, si elle est bien conduite, peut favoriser le développement cognitif et social des enfants. A partir de l'âge de 6 ans, la prise en charge dans un établissement type institut médico-éducatif devient souvent nécessaire car l'accueil à l'école primaire n'est pas possible pour ces jeunes garçons qui, en général, ne peuvent pas acquérir ni la lecture ni l'écriture. A l'âge adulte, l'autonomie est très limitée et les personnes devront être accueillies dans des structures spécialisées. Quant aux filles atteintes, l'affection étant de sévérité très variable, la prise en charge est à adapter au cas par cas. Les moins atteintes pourront avoir une vie tout à fait normale alors que d'autres auront besoin de structures spécialisées.

● ● ● En savoir plus

● **Où en est la recherche ?**

Les recherches sur le plan génétique se poursuivent, notamment pour mettre en évidence de nouvelles mutations et aussi pour rechercher d'autres gènes pouvant être responsables du syndrome. Des recherches sont aussi faites pour voir s'il existe des liens entre le type d'anomalie génétique et les différentes manifestations cliniques.

● **Comment entrer en relation avec d'autres malades atteints de la même maladie ?**

En contactant les associations consacrées aux déficits intellectuels. Vous trouverez leurs coordonnées en appelant **Maladies Rares Info Services** au 0 810 63 19 20 (Numéro azur, prix d'un appel local) ou sur **Orphanet** (www.orphanet.fr).

● **Les prestations sociales en France**

En France, les personnes, enfants ou adultes, ayant un syndrome de Coffin-Lowry peuvent bénéficier, si nécessaire, d'une prise en charge à 100 % par la Sécurité Sociale en ce qui concerne le remboursement des frais médicaux. Les familles peuvent, en cas de besoin, obtenir une allocation d'éducation spéciale pour les enfants atteints en faisant une demande auprès de la Maison départementale des personnes handicapées (MDPH). Les adultes ont

la possibilité d'obtenir une allocation d'adulte handicapé en faisant un dossier auprès de la MDPH. Suivant leur état, une prestation de compensation du handicap peut aussi être allouée aux malades. Enfin, une carte d'invalidité permet aux personnes handicapées majeures ou mineures dont le taux d'incapacité dépasse 80 %, de bénéficier de certains avantages fiscaux ou de transports. La carte station debout pénible et le macaron permettant de se garer sur les places réservées aux personnes handicapées peuvent être obtenues en fonction de l'état de la personne atteinte. L'orientation vers les établissements spécialisés est sous le contrôle de la Commission des droits et de l'autonomie des personnes handicapées (CDAPH), organisée au sein de la MDPH.

POUR OBTENIR D'AUTRES INFORMATIONS SUR CETTE MALADIE

CONTACTEZ

**Maladies Rares Info Services au 0 810 63 19 20
numéro azur, prix d'une communication locale**

OU CONSULTEZ ORPHANET www.orphanet.fr

CE DOCUMENT A ÉTÉ RÉALISÉ PAR :

orphanet

**Maladies Rares
Info Services**

0 810 63 19 20

N° Azur, prix appel local

AVEC LA COLLABORATION DE :

Professeur Vincent Des Portes
Centre de référence des déficiences
mentales liées au chromosome X et
du syndrome de l'X fragile
Service de neurologie pédiatrique
Hôpital Debrousse, Lyon

Docteur André Hanauer
Institut de génétique et de biologie
moléculaire et cellulaire,
Illkirch

Docteur Renaud Touraine
Service de génétique
CHU, Saint-Etienne

Association Xtraordinaire



Association Française des
Conseillers en Génétique