

Clinique

Le syndrome de Smith-Magenis

Smith-Magenis Syndrome: an original genetic disease

Hélène De Leersnyder¹ et Alain Verloes²

Introduction

Décrit pour la première fois par Ann Smith en 1982 [1], le syndrome de Smith Magenis (SMS) est responsable d'un retard mental sévère associé à des troubles du comportement. Le diagnostic est évoqué cliniquement et confirmé par le caryotype haute résolution et par l'hybridation fluorescente *in situ* (FISH) avec des sondes spécifiques du SMS [2,3]. La délétion interstitielle sur le bras court du chromosome 17 (17p11.2) est comprise entre 3,5-5,0 mégabases, ce qui correspond à une perte de gènes comprise entre 25 et 40 gènes sur un seul des 2 chromosomes 17 [4].

La prévalence est estimée à 1/25000 naissances, ce qui correspond à 25 nouveaux cas par an en France. Cette anomalie survient toujours *de novo*, elle correspond à une perte de matériel génétique par cassure chromosomique avec perte d'un segment intercalaire lors des premières divisions du zygote [5]. En effet, certaines régions chromosomiques sont riches en séquences répétées qui sont des localisations préférentielles de survenue de ce type d'anomalie par un mécanisme de recombinaison inégale entre les deux chromosomes homologues.

Signes cliniques

Le syndrome de Smith Magenis est souvent méconnu, car c'est l'association d'une dysmorphie, d'un retard mental et de troubles du sommeil qui font évoquer le diagnostic [6,7], mais pris isolément, chaque signe peut être mal interprété. Le caryotype standard ne permettra pas de faire le diagnostic, il est normal, comme est normal le caryotype fait pendant la grossesse si une amniocentèse avait été demandée. Il n'y a pas de signe spécifique chez le fœtus permettant de demander un marquage des chromosomes par fluorescence (FISH). C'est lorsqu'un enfant est adressé en

¹ Service de Génétique Médicale. Hôpital Robert Debré, 75935 Paris.
E-mail: deleers@club-internet.fr

² Service de Génétique Médicale. Hôpital Robert Debré, Paris.

consultation à un généticien que celui-ci évoquera le diagnostic. Actuellement, l'avis d'un généticien est souvent demandé pour un enfant qui présente un retard, lorsque les troubles du comportement gênent son insertion scolaire et sociale. Le diagnostic peut être fait lorsque l'enfant est en maternelle, mais parfois plus tardivement, lorsqu'il est orienté vers des circuits spécialisés, ou lorsqu'il faut trouver un centre pour accueillir l'adolescent ou le jeune adulte qu'il est devenu. Il arrive que certains patients soient diagnostiqués à leur entrée dans un établissement spécialisé lorsqu'il y a déjà un cas connu, ou à la suite d'un reportage que les parents ont vu à la télévision. Car, lorsque la triade (dysmorphie, retard mental, troubles du sommeil très particuliers) est présente, si on pense au Smith-Magenis (surtout si on en a déjà vu un cas), les signes associés viennent confirmer l'hypothèse clinique et le diagnostic est rapidement confirmé par l'étude cytogénétique. Même s'il est rare, ce syndrome est intéressant car il représente un modèle de raisonnement clinique qui conduit au diagnostic de maladie génétique. L'interrogatoire, l'observation du patient, l'examen clinique, restent les fils rouges, la sémiologie permet d'éviter de nombreux examens complémentaires inutiles, coûteux tant pour le patient (examens plus ou moins pénibles, voire douloureux) que pour la société.

Les signes cliniques sont donc évocateurs [8,9]. La dysmorphie est modérée, les enfants ont une hypoplasie de l'étage moyen, le philtrum est court, la bouche a un aspect très caractéristique, en chapeau de gendarme [10] [figure 1]. Les mains et les pieds sont courts et larges, les enfants ont souvent une petite taille, le buste est trapu, les jambes sont fines. Ils ont une démarche pataude, sautillante, élargissant le polygone de sustentation. Lorsqu'ils sont contents, ils ont une réaction d'autoserrement du torse dans les bras [11]. Ils ont peu de stéréotypies. Ils ont un bon contact, ils sont souvent très affectueux, gais. Des malformations cardiaques, rénales, ophtalmiques peuvent être associées, mais ne sont pas spécifiques [9]. Les jeunes enfants ont beaucoup de problèmes ORL, certains ont une fente palatine [12]. La scoliose est très fréquente ainsi qu'une neuropathie périphérique. Il existe parfois une insuffisance thyroïdienne. Les enfants sont peu sensibles à la douleur [13].

Le retard mental est constant, sévère (QI compris entre 45 et 70, QI: 55 en moyenne), associé à un retard de langage [14]. Les enfants ont une voix rauque, la parole est hachée, explosive, avec des répétitions et une persévérance de l'idée. Le vocabulaire reste pauvre, la narration difficile. Ceux qui parlent correctement pourront acquérir la lecture et quelques

Figure 1 : Le syndrome de Smith-Magenis associe une hypoplasie de l'étage moyen de la face, une bouche en chapeau de gendarme avec un philtrum court, des anomalies des oreilles, un léger prognatisme.



rudiments d'écriture mais il y a toujours une dyscalculie. Même pour ceux qui ont peu de langage, il y a peu de traits autistiques. Il existe des troubles du comportement majeurs, une hyperactivité avec un déficit de l'attention, une auto-agressivité. Les enfants demandent une attention exclusive de l'adulte (et de leur mère en particulier), ils s'intéressent peu aux enfants de leur âge. Ils font des colères clastiques, prolongées, difficiles à calmer, qui sont une véritable mise à l'épreuve des parents et des équipes éducatives et soignantes.

Les troubles du sommeil sont constants, très sévères [6,15] ils associent des anomalies de la vigilance diurne et nocturne. Dans la journée, il existe une somnolence diurne excessive et des accès de sommeil inappropriés. Les patients font tous la sieste, quel que soit leur âge (adultes compris). Le soir et la nuit, on note une avance de l'heure d'endormissement, des réveils nocturnes prolongés, un réveil définitif très matinal, cette symptomatologie évoquant un syndrome d'avance de phase de sommeil. Ces anomalies du sommeil sont très inhabituelles dans le cadre plus vaste des troubles du sommeil de l'enfant. L'interrogatoire doit être précis pour retrouver en particulier l'endormissement très facile, sans rituel, de bonne heure. Après 1 ou 2 réveils, l'enfant se réveille définitivement

vers 3-4 heures du matin, il est agité, très actif, bruyant, il casse les objets, dévalise la cuisine. Il ne se rendort pas. Il est impossible de le laisser seul, éveillé, pendant la nuit, il faut fermer les portes à clé, le laisser regarder des cassettes à la télévision, les parents inventent des stratégies originales ou dorment avec lui.

Les troubles du comportement diurnes et les troubles du sommeil nocturnes sont très difficiles à gérer. Les familles sont mises à mal, épuisées. C'est pourquoi, parfois, les enfants vont dans des internats pendant la semaine, car toute la vie familiale s'organisant autour d'eux, la fratrie est aussi en difficulté. Le syndrome de Smith-Magenis est un syndrome d'une particulière gravité.

Rythme circadien de la mélatonine dans le syndrome de Smith-Magenis

Nous avons étudié les troubles du sommeil de 25 enfants et adolescents, âgés de 4 à 18 ans, porteurs d'un syndrome de Smith-Magenis par des questionnaires, des consultations de sommeil, des agendas de sommeil [15,16]. Un enregistrement holter EEG par Medilog 9000 a été fait chez 8 patients. Les enregistrements actimétriques utilisaient des *actiwatches* et le logiciel d'analyse *Cambridge Neurotechnology* (l'*actiwatch* est une montre portée au poignet en permanence pendant une période de 15 à 45 jours, qui enregistre tous les mouvements, c'est une méthode très performante pour étudier les rythmes circadiens sur plusieurs jours).

Initialement, nous avons dosé la sécrétion de mélatonine chez 10 enfants par des prélèvements sanguins répétés toutes les 2 heures pendant 24 heures. Deux autres études (non publiées) ont permis de confirmer les résultats chez 15 autres enfants. Les cycles de cortisol, d'hormone de croissance et de mélatonine urinaire ont aussi été étudiés.

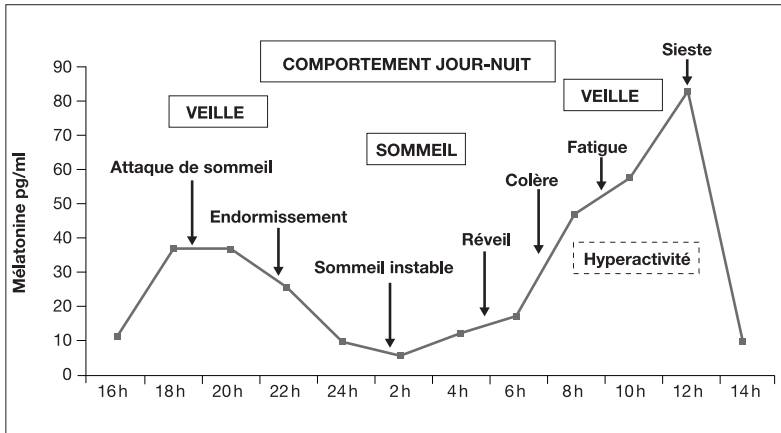
Les questionnaires, les consultations de sommeil et les agendas de sommeil ont confirmé les troubles du sommeil chez tous les patients. Les patients ne présentent pas de difficultés d'endormissement et se couchent tôt, à leur demande, vers 20 h 30 ou 21 h quel que soit leur âge. Le temps de sommeil moyen est de 7 h 30. Les réveils nocturnes sont fréquents (2 à 4 par nuit) et surtout prolongés. Le réveil est définitif vers 4-5 heures du matin. Ces données ont été confirmées par les actimétries et les enregistrements EEG. L'EEG a montré un temps de sommeil inférieur à la moyenne pour l'âge. Tous les stades de sommeil sont présents mais les stades 3 et 4 de sommeil sont réduits. Le sommeil paradoxal est

souvent interrompu et les réveils sont nombreux et prolongés. Pendant la journée, les enfants ont aussi des anomalies de la vigilance. Ils sont fatigués le matin, ils font la sieste pendant 2 heures autour de midi. En fin de journée, ils ont des attaques de sommeil: ils s'endorment brutalement, souvent au milieu du dîner, parfois la bouche pleine.

Les dosages de mélatonine ont montré une inversion complète de la sécrétion de mélatonine par rapport aux témoins (15 enfants normaux hospitalisés pour bilan d'un retard staturo-pondéral) [4] [Figure 2]. La sécrétion de mélatonine débute à $6 \text{ h} \pm 2$ (groupe contrôle: $21 \text{ h} \pm 2$), le pic de sécrétion est à $12 \text{ h} \pm 1$ (contrôle: $3 \text{ h } 30 \pm 1 \text{ h } 30$), la fin de sécrétion est à $20 \text{ h} \pm 1$ (contrôle: $6 \text{ h} \pm 1$). Le pic de sécrétion ($96 \text{ pg/ml} \pm 48$) est quantitativement comparable aux témoins ($76 \text{ pg/ml} \pm 4$) mais la sécrétion est prolongée. Ces résultats sont confirmés par l'étude du ratio jour/nuit de la mélatonine urinaire et de son métabolite, la 6 sulfatoxymélatonine [4]. Cette anomalie est reproductible jour après jour, la sécrétion de mélatonine suit un cycle de sécrétion régulier sur 24 heures. Il n'y a pas de corrélation entre la sécrétion de mélatonine et les stades de sommeil. Les rythmes circadiens de l'hormone de croissance et du cortisol sont conservés. La température corporelle n'a pas pu être étudiée sur une longue période en raison de l'agitation des enfants.

Il est passionnant de noter que les troubles du comportement et du sommeil sont corrélés à l'anomalie circadienne de la sécrétion de mélatonine [17,18] [Figure 3]: pendant la nuit, lorsque les taux de mélatonine sont bas, le sommeil se maintient difficilement: les réveils multiples et le lever très matinal sont des constantes de ce syndrome et participent au diagnostic. Les attaques de sommeil survenant en fin de journées pourraient être considérées comme les marqueurs endogènes du besoin de sommeil, les patients ont une avance de phase extrême. Selon cette hypothèse, le besoin de sommeil serait masqué par les activités sociales, considérées comme des donneurs de temps. Les parents redoutent que l'enfant se couche trop tôt puisqu'il va se réveiller en milieu de nuit. Pendant la journée, les patients sont fatigués le matin et les colères apparaissent quand la mélatonine augmente. Ils font tous la sieste à midi, quand la mélatonine atteint son pic. Il est alors tentant de faire l'hypothèse que l'hyperactivité et la difficulté de concentration des enfants sont en partie liées à cette anomalie biologique. Les patients luttent en permanence contre le sommeil, ils sont dans un état comparable au voyageur trans-méridien en décalage horaire. Il est bien sûr impossible de faire dormir les enfants dans la journée et de leur donner des activités pendant la nuit.

Figure 3 : Corrélation des troubles du comportement et du sommeil avec le rythme inversé de la sécrétion de mélatonine dans le syndrome de Smith-Magenis.

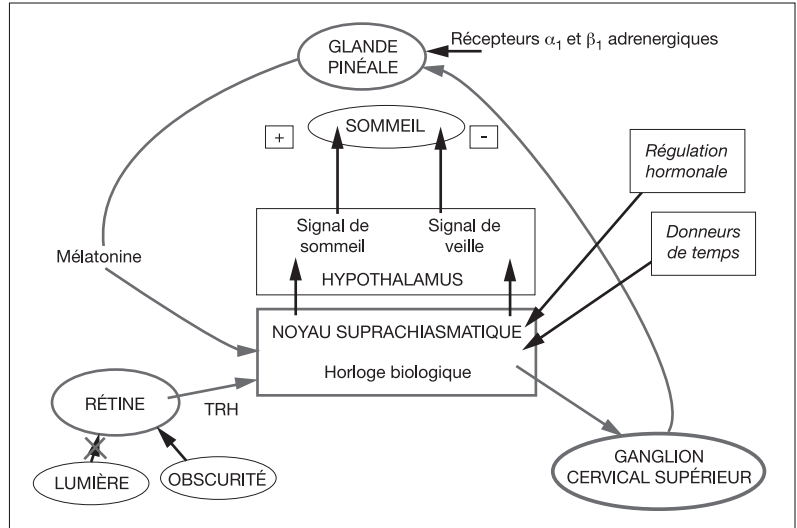


Mais de façon anecdotique, les patients qui voyagent en franchissant les fuseaux horaires, dorment bien pendant les premiers jours de leur séjour à l'étranger.

Quelles sont les hypothèses pour expliquer cette sécrétion anormale de la mélatonine ?

La mélatonine est la principale hormone sécrétée par la glande pinéale à partir du 5 hydroxytryptamine (5HT) [19,21]. Sa synthèse est déclenchée par les variations de la luminosité, inhibée par la lumière et donc stimulée par l'obscurité [Figure 4]. L'information des variations lumineuses est transmise à la glande pinéale par des circuits polysynaptiques. L'entraînement lumineux passe par la rétine puis le tractus rétino-hypothalamique pour atteindre les noyaux supra-chiasmatiques de l'hypothalamus antérieur. Les noyaux supra-chiasmatiques sont le siège du *pacemaker* circadien, principale horloge biologique chez les mammifères, qui génère tous les rythmes circadiens de l'organisme [22]. L'information passe par le ganglion cervical supérieur pour atteindre la glande pinéale, empruntant les voies du système nerveux sympathique. Plusieurs gènes de l'horloge ont été décrits récemment, qui contrôlent tous les rythmes circadiens entraînés par les stimuli environnementaux [23,24]. Ces gènes oscillent sur un rythme de 24 heures qui persiste même en l'absence de stimuli. Il existe un mécanisme de régulation interne par feed-back négatif. Si l'on considère que les gènes d'horloge sont exprimés sur un mode circadien dans

Figure 4 : Physiologie de la sécrétion de mélatonine.



le SNC, on pourrait supposer qu'une haploinsuffisance pour l'expression de l'un des gènes d'horloge explique les troubles du sommeil dans le SMS. Plusieurs gènes sont candidats tant du fait de leur fonction que de leur position. Le gène *per1*, qui est un gène régulateur très important pour la rythmicité circadienne, s'exprime sur 24 heures dans les NSC, est localisé dans une région proche de la délétion (en 17p12); il n'est pas délété dans le SMS, mais pourrait agir par un effet de proximité. Le gène *COPS3*, qui est localisé dans la région délétée et est resté constant dans l'évolution de l'espèce, contrôle le développement des plantes en fonction de la lumière [25]; sa fonction chez l'homme n'est pas connue. Toutefois, il est probable que l'expression des gènes au moment du développement fœtal joue un rôle prépondérant mais difficile à explorer en neurosciences humaines. Le développement neuronal du système nerveux central (multiplication des cellules souches, différenciation en neurones et migration pour constituer le cortex) nécessite un fort dosage génique. Étant donné qu'il n'existe pas, pour l'instant, de diagnostic prénatal du syndrome de Smith Magenis, aucune étude n'a encore été faite.

Des études récentes ont mis en évidence la mutation ponctuelle d'un seul gène *RAII*, chez des patients qui présentent des signes cliniques de Smith Magenis, mais chez lesquels la délétion n'est pas retrouvée [26]. Ce gène *RAII* est localisé dans l'intervalle délété du SMS. Les fonctions de *RAII* sont encore mal connues, et les troubles du sommeil sont mal docu-

mentés chez ces patients, mais de nouvelles voies de recherche s'ouvrent avec ces nouvelles avancées de la génétique.

La rythmicité circadienne n'inclut pas seulement les gènes de l'horloge. La sécrétion de mélatonine est aussi dépendante de la détection des signaux lumineux à travers la rétine et leur transmission au NSC puis à la glande pinéale [27]. L'anomalie circadienne de la mélatonine dans le SMS pourrait aussi être la conséquence d'une anomalie de la perception et de la transmission du signal, que ce soit au niveau du tractus rétino-hypothalamique ou dans les circuits sympathiques, ou au niveau des récepteurs β -adrénergiques. Nous ne savons pas pourquoi la glande pinéale continue à sécréter la mélatonine malgré une stimulation lumineuse, tout en maintenant une rythmicité puisqu'il n'y a pas de libre cours de la sécrétion.

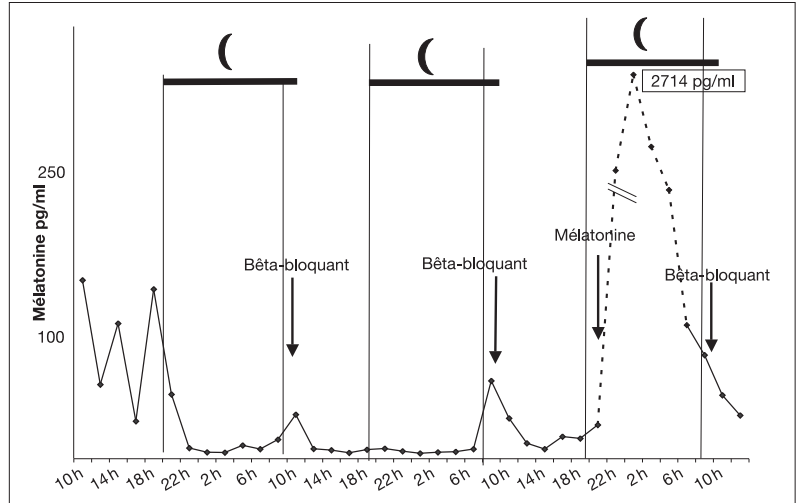
Traitement de l'anomalie circadienne dans le syndrome de Smith-Magenis

Les troubles du sommeil et du comportement sont très difficiles à gérer. De nombreux traitements (neuroleptiques, sédatifs, hypnotiques, normothymiques, antidépresseurs, psychostimulants) ont été essayés avec plus ou moins d'efficacité. Tous entraînent une accoutumance et peuvent avoir des effets secondaires.

Si l'on considère que l'inversion de la mélatonine dans le SMS est une anomalie biologique, il est judicieux de proposer un traitement adapté. La mélatonine a souvent été utilisée chez l'enfant avec un retard mental et/ou des troubles du comportement et dans différentes maladies neurologiques [28,29]. Dans le SMS, la quantité d'hormone sécrétée est normale, mais sa cinétique est erratique et la mélatonine exogène proposée en fin de journée est inefficace puisque les récepteurs de la mélatonine sont déjà saturés par l'hormone endogène sécrétée dans la journée. Un protocole thérapeutique original combine l'inhibition de la sécrétion diurne de l'hormone et l'administration de mélatonine en fin de journée [30] [Figure 5].

Le traitement est commencé après un bilan complet pour éliminer les contre-indications aux médicaments utilisés. Le traitement est commencé 6 mois après l'annonce du diagnostic pour permettre la mise en place de mesures environnementales adaptées et organiser un projet éducationnel individualisé. Il ne faut pas non plus donner de vains espoirs aux parents quant à l'évolution des enfants: le traitement proposé ne guérit pas le syndrome, pas plus qu'il ne corrige le retard mental ou les malformations associées.

Figure 5: Dosage de la mélatonine plasmatique avant traitement (J1), sous traitement par bêta-bloquant (donné le matin à J2 et J3), et sous mélatonine exogène (donnée le soir à J3).



Le rythme circadien de la mélatonine étant contrôlé par le système nerveux sympathique, les patients SMS reçoivent des bêtas-bloquants, qui sont des antagonistes du système β_1 adrénergique, la mélatonine est ajoutée le soir dans un deuxième temps. C'est pourquoi l'asthme est une contre-indication au traitement. Nous utilisons de l'Acebutolol (Sectral®) à la dose de 10mg/kg en prise unique matinale. La sécrétion de mélatonine est inhibée et passe en moyenne de 68pg/ml à 8 pg/ml et reste à ce taux pendant une vingtaine d'heures. Malgré la courte demi-vie du médicament, il n'y a pas de restauration de la sécrétion nocturne de mélatonine dont la sécrétion reprend vers 6 heures du matin avant une nouvelle prise de bêta-bloquant. Le suivi clinique montre une amélioration nette du comportement des enfants dans la journée: les siestes disparaissent ainsi que les attaques de sommeil, les colères sont moins fréquentes et plus faciles à calmer. Le comportement des enfants est plus calme, plus agréable et leur capacité de concentration passe de quelques minutes à plusieurs dizaines de minutes pour des activités simples (bricolage, jardinage, ordinateur, télévision). Les enfants scolarisés sont moins hyperactifs et profitent mieux des activités scolaires, même s'il n'y a pas de franche amélioration des acquis cognitifs. Les enfants ne peuvent pas réintégrer les circuits scolaires classiques et la prise en charge restera difficile, dans des établissements spécialisés, en maintenant des rééducations associées (orthophonie, psychomotricité, psychothérapie).

Résumé

Le syndrome de Smith Magenis (SMS) est une maladie génétique orpheline due à une microdéletion sur le chromosome 17. Il se traduit par un retard mental, une dysmorphie, des troubles du comportement et des troubles du sommeil très sévères. Ces anomalies comportementales ont été rattachées à une anomalie de la sécrétion circadienne de mélatonine, avec une sécrétion diurne et non pas nocturne de cette hormone. Le syndrome de Smith Magenis apporte la démonstration de l'impact d'une anomalie biologique sur des troubles du sommeil dans une maladie génétique. Cette

La combinaison des bêta-bloquants le matin et de la mélatonine le soir restaure un rythme de sommeil. Les études réalisées utilisent une mélatonine à libération prolongée, le Circadin, qui est délivrée sous ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) à la dose de 6 mg, en prise unique le soir, quels que soient l'âge et le poids de l'enfant. Après une prise unique de mélatonine les taux de mélatonine plasmatique (mélatonine exogène) passent de 12,7 pg/ml (SD 10.6) à 2189 pg/ml (SD 1800) deux heures après l'administration du médicament. Les taux restent élevés de 2 à 4 heures du matin puis diminuent progressivement.

Le sommeil de tous les enfants s'améliore rapidement. Les résultats ont été confirmés par l'agenda de sommeil et l'actimétrie. En fonction de l'heure de la prise de mélatonine, ils s'endorment plus tard, la durée de sommeil est prolongée, sa qualité est améliorée, il n'y a plus de réveils nocturnes, et le lever matinal est retardé de 60 minutes. La durée totale de sommeil est ainsi prolongée de 30 minutes. La vie familiale est transformée. Le traitement venant corriger une anomalie biologique, il n'y a pas d'effet secondaire, la tolérance est excellente, il n'y a pas d'accoutumance. Dès que les patients arrêtent le traitement, les troubles du sommeil reprennent, le comportement est moins bon et les parents demandent très rapidement de reprendre les médicaments, c'est aussi l'enfant lui-même qui demande son traitement.

Actuellement, presque tous les enfants SMS sont traités en France [31]. Le traitement est également utilisé en Grande-Bretagne, Allemagne, USA, Israël, Espagne Canada, Pays-Bas, Belgique... avec des résultats comparables.

En conclusion

Le SMS est une maladie génétique orpheline, due à une délétion interstitielle du chromosome 17 (17p11.2). Ce syndrome est aussi une maladie du rythme circadien avec un décalage de phase extrême; l'horloge biologique, qui est une des grandes fonctions de l'organisme, est extraordinairement stable dans l'espèce humaine, son dérèglement est exceptionnel en pathologie. Le SMS est un modèle biologique de troubles du sommeil et du comportement dans une maladie génétique. Cette anomalie ouvre le champ d'études transversales dans des domaines de recherche différents: lequel parmi les 20 ou 30 gènes présents dans la délétion du SMS est responsable de l'inversion du cycle de la mélatonine et modifie le fonctionnement de l'horloge biologique? Quels sont les mécanismes cellulaires

anomalie du rythme circadien est unique dans l'espèce humaine et ce syndrome est donc un modèle des liens étroits qui peuvent exister entre la génétique, la biologie et les troubles du comportement. La compréhension de ce désordre biologique a permis une approche thérapeutique originale, par des médicaments d'utilisation simple, ce qui a transformé le sommeil des patients et amélioré leur comportement diurne.

Mots-clés

Retard mental.

Mélatonine.

Trouble du sommeil.

et moléculaires qui rendent compte du fonctionnement de l'horloge biologique et de la glande pinéale? Une maladie génétique, à l'origine d'un retard mental, peut-elle influencer le sommeil et le comportement? L'utilisation de médicaments provenant de la pharmacopée traditionnelle devrait permettre d'ouvrir la réflexion et la recherche pour de nouveaux essais médicamenteux dans les maladies neurologiques et psychiatriques, afin d'améliorer le quotidien difficile des patients et de leur famille.

Remerciements

Nous remercions les parents, les enfants et l'association ASM 17 pour leur participation à ces études. Les recherches ont été menées en collaboration avec les équipes du Pr Munnich à l'Hôpital Necker, et le suivi est assuré dans le service du Pr Verloes à l'Hôpital Robert Debré. Les recherches ont été soutenues par l'Institut de Recherches Internationales Servier, Paris, France et par Neurim Pharmaceutical, Israel.

Références

- [1] SMITH A.C., McGAVRAN, L., ROBINSON J., WALDSTEIN G., MACFARLANE J., *et al.*: «Interstitial deletion of (17) (p11.2p11.2) in nine patients», *Am J Med Genet*, 1986; 24: 393-414.
- [2] JUYAL R.C., FINUCANE B., SHAFFER L.G., LUPSKI J.R., GREENBERG F., *et al.*: «Apparent mosaicism for del (17) (p11.2) ruled out by fluorescence in situ hybridization in a Smith-Magenis syndrome patient», *Am J Med Genet*, 1995; 59: 406-407.
- [3] GREENBERG F., GUZZETTA V., MONTES DE OCA-LUNA R., MAGENIS R.E., SMITH A. C., *et al.*: «Molecular analysis of the Smith-Magenis syndrome: a possible contiguous-gene syndrome associated with del (17) (p11.2)», *Am J Hum Genet*, 1991; 49: 1207-1218.
- [4] VLANGOS C.N., YIM D.K., ELSEA S.H.: «Refinement of the Smith-Magenis syndrome critical region to approximately 950kb and assessment of 17p11.2 deletions. Are all deletions created equally?» *Mol Genet Metab*, 2003; 79: 134-141.
- [5] SHAW C.J., BI W., LUPSKI J.R.: «Genetic proof of unequal meiotic crossovers in reciprocal deletion and duplication of 17p11.2.», *Am J Hum Genet*, 2002; 71: 1072-1081.
- [6] SMITH A.C., DYKENS E., GREENBERG F.: «Behavioral phenotype of Smith-Magenis syndrome (del 17p11.2)», *Am J Med Genet*, 1998; 81: 179-185.
- [7] SMITH A.C., DYKENS E., GREENBERG F.: «Sleep disturbance in Smith-Magenis syndrome (del 17 p11.2)», *Am J Med Genet*, 1998; 81: 186-191.
- [8] MONCLA A., LIVET M.O., AUGER M., MATTEI J.F., MATTEI M.G., *et al.*: «Smith-Magenis syndrome: a new contiguous gene syndrome. Report of three new cases», *J Med Genet*, 1991; 28: 627-632.
- [9] GREENBERG F., LEWIS R.A., POTOCKI L., GLAZE D., PARKE J., *et al.*: «Multi-disciplinary clinical study of Smith-Magenis syndrome (deletion 17p11.2)», *Am J Med Genet*, 1996; 62: 247-254.
- [10] ALLANSON J.E., GREENBERG F., SMITH A.C.: «The face of Smith-Magenis syndrome: a subjective and objective study», *J Med Genet*, 1999; 36: 394-397.

Summary

Smith Magenis syndrome (SMS) is a genetic disease ascribed to an interstitial deletion of chromosome 17p11.2. The diagnosis is based on clinical features associating mental retardation with distinctive behavioral characteristics, typical craniofacial appearance and congenital anomalies. Severe sleep disturbances and maladaptive daytime behavior were linked to abnormal circadian rhythm of melatonin with a diurnal secretion of this hormone. SMS is the demonstration of biological basis for sleep disorder in a

- [11] FINUCANE B.M., KONAR D., HAAS-GIVLER B., KURTZ M.B., SCOTT C.I.Jr.: «The spasmodic upper-body squeeze: a characteristic behavior in Smith-Magenis syndrome», *Dev Med Child Neurol*, 1994; 36: 78-83.
- [12] DI CICCO M., PADOAN R., FELISATI G., DILANI D., MORETTI E., *et al.*: «Otorhinolaryngologic manifestation of Smith-Magenis syndrome», *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2001; 59: 147-150.
- [13] BODDAERT N., DE LEERSNYDER H., BOURGEOIS M., MUNNICH A., BRUNELLE F., ZILBOVICIUS M.: «Anatomical and functional brain imaging evidence of lenticulo-insular anomalies in Smith Magenis syndrome», *Neuroimage*, 2004; 21: 1021-1025.
- [14] GROPMAN A.L., DUNCAN W.C., SMITH A.C.: «Neurologic and developmental features of the Smith-Magenis syndrome (del 17p11.2)», *Pediatr Neurol*, 2006; 34, 337-350.
- [15] DE LEERSNYDER H., DE BLOIS M.C., CLAUSTRAT B., ROMANA S., ALBRECHT U., *et al.*: «Inversion of the circadian rhythm of melatonin in the Smith-Magenis syndrome», *J Pediatr*, 2001; 139, 111-116.
- [16] POTOCKI L., GLAZE D., TAN D.X., PARK S., KASHORK, *et al.*: «Circadian rhythm abnormalities of melatonin in Smith-Magenis syndrome», *J Med Genet*, 2000; 37, 428-433.
- [17] DE LEERSNYDER H., DE BLOIS M.C., BRESSON J.L., SIDI D., CLAUSTRAT B., *et al.* (2003). «Inversion of the circadian melatonin rhythm in Smith-Magenis syndrome», *Rev Neurol (Paris)*, 2003; 159: 6S21-26.
- [18] DE LEERSNYDER H., CLAUSTRAT B., MUNNICH A., VERLOES A.: «Circadian rhythm disorder in a rare disease: Smith-Magenis syndrome», *Mol Cell Endocrinol*, 2006; 252: 88-91.
- [19] MOORE R.Y.: «Circadian rhythms: basic neurobiology and clinical applications», *Annu Rev Med*, 1997; 48: 253-266.
- [20] MOORE R.Y.: «Suprachiasmatic nucleus in sleep-wake regulation», *Sleep Med*, 2007; 8 Suppl. 3: 27-33.
- [21] ARENDT J.: «Melatonin: characteristics, concerns, and prospects», *J Biol Rhythms*, 2005; 20: 291-303.
- [22] VAN ESSEVELDT K.E., LEHMAN M.N., BOER G.J.: «The suprachiasmatic nucleus and the circadian time-keeping system revisited», *Brain Res Brain Res Rev*, 2000; 33: 34-77.
- [23] GREEN C.B., MENAKER M.: «Circadian rhythms. Clocks on the brain», *Science*, 2003; 301: 319-320.
- [24] PIGGIN H.D., LOUDON A.: «Circadian biology: clocks within clocks», *Curr Biol*, 2005; 15: R455-457.
- [25] POTOCKI L., CHEN K.S., LUPSKI J.R.: «Subunit 3 of the COP9 signal transduction complex is conserved from plants to humans and maps within the smith-magenis syndrome critical region in 17p11.2», *Genomics*, 1999; 57, 180-182.
- [26] SLAGER R.E., NEWTON T.L., VLANGOS C.N., FINUCANE B., ELSEA S. H.: «Mutations in RAI1 associated with Smith-Magenis syndrome», *Nat Genet* 2003; 33: 466-468.
- [27] ARENDT J.: «Melatonin and human rhythms», *Chronobiol Int*, 2006; 23: 21-37.
- [28] JAN J.E., FREEMAN R.D., FAST D.K.: «Melatonin treatment of sleep-wake cycle disorders in children and adolescents», *Dev Med Child Neurol*, 1999; 41, 491-500.
- [29] JAN J.E., FREEMAN R.D.: «Melatonin therapy for circadian rhythm sleep disorders in children with multiple disabilities: what have we learned in the last decade?», *Dev Med Child Neurol*, 2004; 46, 776-782.
- [30] DE LEERSNYDER H., BRESSON J.L., DE BLOIS M.C., SOUBERBIELLE J.C., MOGENET A., *et al.*: «Beta 1-adrenergic antagonists and melatonin reset the clock and restore sleep in a circadian disorder, Smith-Magenis syndrome», *J Med Genet*, 2003; 40, 74-78.
- [31] DE LEERSNYDER H.: «Inverted rhythm of melatonin secretion in Smith-Magenis syndrome: from symptoms to treatment», *Trends Endocrinol Metab*, 2006; 17: 291-298.

genetic disease. Elucidating pathophysiological mechanisms of behavioral phenotypes in genetic disease is particularly relevant to therapeutic approach with conventional drugs. An original therapeutic approach including blockade of endogenous melatonin signaling pathways combined with on-time exogenous melatonin administration is proposed to SMS patients.

Key words

Mental retardation syndrome.
Melatonin.
Sleep disturbance.