

# SYNDROME DE L'X-FRAGILE

Le syndrome de l'X-fragile est la cause la plus fréquente de retard mental héréditaire. Son incidence est estimée à environ 1/4000 chez les hommes, mais il est également responsable d'un retard mental léger à modéré chez une femme sur 7000 environ.

Un diagnostic précoce associé à une enquête familiale approfondie est capital pour une prise en charge adaptée des patients et de leur famille, en particulier pour le dépistage des femmes vectrices et la mise en œuvre d'un conseil génétique approprié, non seulement dans la famille du proposant, mais aussi dans les branches collatérales à risque.

Malheureusement, le diagnostic du syndrome X-fragile est encore trop souvent porté tardivement en raison de la méconnaissance du syndrome liée, en particulier, à la variabilité de ses formes cliniques.

## I. GENETIQUE

### A. Hérité

Il s'agit d'une affection liée à l'X dont les manifestations et l'hérité sont inhabituelles: en effet, **des hommes normaux peuvent être porteurs et transmetteurs et des femmes peuvent exprimer la maladie.**

Le gène **FMR1 (Fragile X Mental Retardation 1)**, localisé au locus FRAXA en Xq27.3 est formé de plusieurs exons dont le premier contient une répétition de triplets CGG. Ce gène est précédé en 5' par un « îlot CPG » normalement non méthylé sur le chromosome X de l'homme et méthylé uniquement sur l'X inactivé de la femme.

L'anomalie moléculaire consiste en **une expansion instable de la répétition de trinuéotides (CGG) pouvant augmenter au fil des générations.** En fonction du nombre de répétitions, on peut décrire trois types de situations :

- entre 6 et 50 : il s'agit de variations normales, l'allèle le plus répandu dans la population étant de 30 répétitions. Cet état est stable d'une génération à l'autre.
- de 51 à 199, on parle de **prémuation**; lorsque la mère la transmet, l'expansion augmente de taille alors que le père transmet la prémuation sans modification notable de la taille de l'expansion.
- de 200 à plus de 1000, l'expansion s'associe à une méthylation de l'îlot CPG (**mutation complète**) conduisant à une absence de transcription du gène FMR1 avec absence de production de la protéine FMRP.

*La protéine FMRP (Fragile X Mental Retardation Protein) lie certains ARN messagers, mais son rôle précis demeure actuellement inconnu. C'est une protéine cytoplasmique qui est abondante dans les neurones, les testicules, les lymphocytes, les fibroblastes et les cellules épithéliales.*

## B. Diagnostic biologique.

### • Diagnostic cytogénétique

Initialement, le diagnostic était uniquement fait en **cytogénétique** par la mise en évidence, après culture des lymphocytes sanguins dans un milieu pauvre en acide folique, **d'une cassure de l'extrémité distale des bras longs du chromosome X** (en Xq27.3) chez les sujets atteints. Cependant cette technique ne permettait ni de reconnaître tous les sujets porteurs d'une mutation complète, ni d'identifier les sujets porteurs d'une prémutation. C'est pourquoi l'étude du gène FMR1 par biologie moléculaire est devenue la méthode de choix du diagnostic du syndrome de l'X fragile.

Néanmoins il faut retenir que **le caryotype reste indiqué** dans le syndrome de l'X-fragile, d'une part car **il peut faire le diagnostic**, d'autre part car **il peut mettre en évidence une autre cause de retard mental**.

### • Diagnostic en biologie moléculaire :

. **Le southern blot**, bien que long et fastidieux, est la méthode la plus fiable car elle permet de déterminer **à la fois la taille du triplet CGG et la méthylation de l'ilôt CPG**. Cette méthode peut être réalisée sur toute cellule nucléée (leucocytes, cellules amniotiques, villosités chorales).

. **Une amplification par PCR** (Polymérase Chain Reaction) permet de déterminer avec précision la longueur de la séquence CGG lorsque celle-ci est inférieure à 200 CGG.

. En l'absence de la mutation classique et si le phénotype est néanmoins très évocateur du syndrome X-fragile, une recherche de mutation ponctuelle ou de délétion peut être proposée.

## II. DIAGNOSTIC CLINIQUE

Les signes cliniques diffèrent selon le sexe et le statut muté ou prémuté de l'individu.

### A. Individus porteurs d'une mutation complète

a) De sexe masculin

#### • Chez l'homme adulte

- La triade caractéristique associe un **retard mental** plus ou moins sévère, un **visage allongé** avec de grandes oreilles décollées et une **macro-orchidie** (syndrome de Martin et Bell). Toutefois, 40 % environ des patients ne présentent pas cette triade. Dans 10 % des cas, il existe un retard modéré et une macro-orchidie sans dysmorphie et dans 25 à 30 % des cas, la macro-orchidie est absente.

- D'autres signes inconstants sont retrouvés : macrocéphalie, prognathisme, front large et quadrangulaire, lèvres épaisses, hyperlaxité articulaire, prolapsus de la valve mitrale, dilatation du tronc aortique.

- **Le retard mental peut être le seul symptôme.**

- Chez le garçon

- **Les signes** sont beaucoup **moins spécifiques** et la dysmorphie faciale peut être absente ou atypique.
  - . Avant l'âge de 5 ans, le diagnostic peut être évoqué chez un garçon sur un retard de langage, un retard psychomoteur ou des troubles du comportement.
  - . Entre 5 et 10 ans, **le retard de langage** est prédominant, quasi-constant, associé à des **troubles de l'attention**, à un **comportement hyperkinétique** (60 %), et à des **signes autistiques** (30 %). Ces enfants sont très souvent anxieux, agressifs et coléreux (30 %). Certains peuvent présenter une comitialité, une augmentation de la taille avec macrocéphalie, un reflux gastro-oesophagien. Certains garçons présentent une obésité associée, pouvant faire évoquer un syndrome de Prader-Willi.
- **Tous ces signes cliniques sont inconstants et aucun n'est pathognomonique.**
- **Le quotient intellectuel** des garçons atteints varie, avec un déclin progressif des performances avec l'âge.

- b) De sexe féminin

Chez les femmes, l'expression clinique est très variable et n'apparaît habituellement que dans le cas de mutation complète. Parmi les femmes porteuses de la mutation complète :

- 40 % sont normales
- 60 % ont un retard psychomoteur léger à modéré, parfois limité à des difficultés pour le calcul, à des problèmes de concentration et à une mauvaise coordination spatiale. Des troubles du comportement et de la relation (timidité, anxiété massive et tendance dépressive) y sont volontiers associés.

**Le diagnostic est très difficile à évoquer sur le seul phénotype.**

## **B. Individus porteurs d'une prémutation**

- a) De sexe masculin

Un syndrome neurodégénératif nommé **FXTAS (Fragile X associated Tremor Ataxia Syndrome)** a récemment été rapporté chez les hommes porteurs d'une prémutation du gène FMR1, notamment lorsque le nombre de répétitions (CGG) est compris entre 70 et 199. Ce syndrome est complètement distinct du syndrome de l'X fragile et touche essentiellement les hommes de plus de 50 ans. La pénétrance augmente avec l'âge et atteint 75% des hommes prémutés de plus de 80 ans. Les principaux signes cliniques associent une ataxie cérébelleuse et un tremblement intentionnel auxquels peuvent s'ajouter une neuropathie sensitivomotrice, une dysautonomie et un déclin cognitif.

- b) De sexe féminin

Les femmes porteuses d'une prémutation ont classiquement un développement psychomoteur normal mais peuvent présenter une **ménopause précoce**.

### III. CONSEIL GENETIQUE

Le diagnostic du syndrome X-fragile **par la biologie moléculaire** permet un conseil génétique plus facile qu'auparavant et un **diagnostic prénatal fiable**. L'analyse de **l'arbre généalogique de la famille associée aux résultats des examens de biologie moléculaire** permettent d'établir le risque de chaque membre de la famille et celui de la descendance de chacun.

Une fois le diagnostic d'X-fragile posé chez un enfant ou un adulte, l'important est de connaître la constitution moléculaire de **sa mère, conductrice obligatoire de l'X-fragile** (il n'existe pas de néomutation dans ce syndrome).

- Si la mère est porteuse d'une **prémuation** (70 % des conductrices), celle-ci peut lui avoir été transmise soit par sa mère, soit par son père ; il faut donc étudier les deux parents afin de connaître la branche de la famille à explorer.
- Si la mère est porteuse d'une **mutation complète** (30 % des conductrices), elle l'a probablement héritée de sa propre mère porteuse au moins d'une prémuation ; il faut donc en priorité explorer la famille maternelle de cette femme.
- Une femme porteuse **d'une mutation complète la transmet à 50 % de ses enfants sous forme d'une mutation complète.**
- Une femme porteuse **d'une prémuation transmet l'anomalie une fois sur deux à ses enfants (garçon ou fille) sous forme d'une prémuation ou d'une mutation complète. Le risque du passage de la prémuation à la mutation complète dépend de la taille de la prémuation.**

Le conseil génétique dans les familles à X-fragile est particulièrement délicat en raison du mode complexe de transmission de l'affection et l'information doit être apportée de manière personnalisée à **chacune** des personnes concernées de la famille quelle qu'elle soit.

### IV. DIAGNOSTIC PRENATAL

Il peut être proposé aux femmes ayant une prémuation ou une mutation complète.

- Ce diagnostic prénatal est effectué habituellement à la 12<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée à partir de **l'étude d'une biopsie de villosités choriales** :
  - . un examen chromosomique direct est effectué afin d'établir le caryotype et de connaître le sexe de l'enfant.
  - . l'examen spécifique est réalisé par l'étude en biologie moléculaire de l'ADN extrait des villosités choriales.
- Le diagnostic prénatal peut également être fait à partir de cellules fœtales prélevées par **amniocentèse** à partir de 16 à 17 semaines d'aménorrhée.
- **Une consultation de génétique préalable est indispensable avant tout diagnostic prénatal** afin d'expliquer aux parents les différents résultats possibles :
  - . S'il s'agit d'un fœtus normal ou prémuté, il n'est pas atteint du syndrome de l'X fragile. Cependant, comme un garçon prémuté pourra éventuellement développer un syndrome FXTAS, le conseil génétique est plus délicat et pose des problèmes éthiques dans ce cas.

. S'il s'agit d'un garçon porteur de la mutation complète, il est porteur du syndrome X-fragile complet et présentera un retard mental.

. S'il s'agit d'une fille porteuse de la mutation complète, le problème est plus complexe puisque 40 % sont complètement asymptomatiques et 60 % ont des troubles divers ; une décision concernant la grossesse est difficile à prendre pour les parents qu'il faut accompagner sur le plan psychologique.

## V. PRISE EN CHARGE

- Elle doit tenir compte de la personnalité des patients, de leur âge, de leur niveau mental, de leurs caractéristiques comportementales (surtout l'hyperactivité ou les troubles de contact) et de leur classe socio-économique.
- Il n'y a pas actuellement de traitement étiologique, mais les enfants atteints d'X-fragile peuvent bénéficier **d'une prise en charge spécifique socio-éducative** :
  - **Stratégies éducatives lors des premières années** : accompagnement adapté très important pour le développement de l'enfant, stimulation (découverte de l'environnement, manipulation des jouets, salut de l'entourage, reconnaissance des siens, jeu avec les autres,...), stimulation précoce vers l'autonomie, pas à pas, et en sécurisant l'enfant ; rythme régulier, ordonné, structuré dans le temps et l'espace.
  - **Stratégie éducative du plus jeune âge à l'âge adulte** : évolution progressive vers l'autonomie, vers l'amélioration de la communication et vers la diminution des troubles du comportement, mais la stimulation doit persister.
  - **Scolarité** : intégration scolaire normale de la maternelle au primaire puis habituellement enseignement spécialisé en raison des déficits intellectuels et des troubles du comportement.
- **Prise en charge médicale et paramédicale** :
  - . orthophonie, psychomotricité, ergothérapie, kinésithérapie
  - . aide d'un psychologue, d'un éducateur, d'un pédopsychiatre
  - . surveillance ophtalmologique, ORL, cardiaque.
  - . traitements symptomatiques (Ritaline, antidépresseurs, tranquillisants)
- **Dépistage précoce +++** : accompagnement adapté dès le plus jeune âge, prévention dans la famille.