

# Le syndrome de l'X fragile

---

**Collège National des Enseignants et Praticiens de Génétique Médicale**

Delphine Héron

Unité Fonctionnelle de Génétique Médicale AP-HP,

Département de Génétique et Cytogénétique,

Centre de Référence « Déficiences intellectuelles de causes rares »,

Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, F-75013, Paris, France ;

## Table des matières

<b>I</b>	<b>Génétique moléculaire.....</b>	<b>3</b>
<b>II</b>	<b>Clinique.....</b>	<b>4</b>
	<b>II.1 Phénotype lié à la mutation complète du gène FMR1.....</b>	<b>4</b>
	<b>II.2 Phénotypes liés à la prémutation .....</b>	<b>5</b>
<b>III</b>	<b>Traitement.....</b>	<b>5</b>
<b>IV</b>	<b>conseil génétique.....</b>	<b>5</b>
	<b>IV.1 Lorsque le cas index est un patient porteur d'une déficience intellectuelle.....</b>	<b>6</b>
	<b>IV.2 Lorsque le cas-index est un patient avec un phénotype lié à une pré-mutation (FXTAS ou FXPOI).....</b>	<b>7</b>
<b>V</b>	<b>Diagnostic prénatal et pré-implantatoire.....</b>	<b>7</b>

## INTRODUCTION

Le syndrome de l'X fragile, lié à une mutation complète du gène *FMRI*, est la première cause de déficience intellectuelle (DI) héréditaire. La prévalence globale est de 1/5000, sans prédominance ethnique évidente. La transmission, liée à l'X, présente des particularités : filles possiblement atteintes, et hommes « transmetteurs » sans déficience intellectuelle.

Ce syndrome est responsable de DI chez 1 sujet masculin sur 4000, mais peut également atteindre les femmes avec une sévérité moindre et une fréquence d'environ 1 sur 7000.

## I GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE

---

La découverte de l'anomalie génétique en 1991 a permis la compréhension de ce mode de transmission inhabituel pour une pathologie liée à l'X en mettant en évidence un nouveau type de mutation jusqu'alors jamais décrit : il s'agit d'une mutation instable se caractérisant par des séquences répétitives de triplets CGG dans la partie non codante du gène. Le gène de l'X fragile, appelé *FMRI* (Fragile Mental Retardation), se situe sur le chromosome X au locus FRAXA, en Xq27.3. Il est composé de 17 exons (38 kb). L'expansion de triplets se situe au niveau du premier exon. Chez le sujet sain, la séquence répétitive existe sous forme de polymorphisme et comporte une moyenne de 29 CGG (de 6 à 49).

La mutation s'exprime en 2 temps : une pré-mutation caractérisée par un allongement comprenant 59 à 200 copies du triplet CGG, et une mutation complète caractérisée par une expansion supérieure à 200 copies, pouvant aller jusqu'à 1000 répétitions et entraînant un phénotype X fragile de DI. Cet état de mutation complète entraîne une méthylation de l'îlot CpG (région promotrice du gène) à l'origine d'une abolition en 3' de la transcription et donc d'une absence de la protéine. Cette méthylation anormale est à la base de la technique diagnostique. Entre 50 et 59, il s'agit d'une zone « intermédiaire pour laquelle une instabilité est possible lors de la transmission mais une transition en mutation complète n'a jamais été rapportée.

Le gène *FMRI* code pour une protéine RNA-binding (FMRP). L'ARN messager correspondant à un transcrit de 4,4 kb, présent dans la plupart des tissus avec une expression maximale dans le cerveau et le testicule. La protéine FMRP (70 kDa) est sans homologie structurale par rapport aux protéines cytoplasmiques connues. Son expression est également importante dans le cerveau et les testicules. Elle est présente chez l'homme normal et en cas de pré-mutation, et absente en cas de mutation complète.

Le mécanisme moléculaire d'amplification de triplets rend compte de la grande majorité des patients porteurs du syndrome de l'X fragile. D'autres anomalies (mutations), beaucoup

plus rares ont également été décrites avec des mutations complètes ou des délétions, confirmant que le gène *FMR1* est bien responsable du syndrome de l'X fragile.

Le phénotype clinique des patients porteurs d'une anomalie du gène *FMR1* est fonction du type d'anomalie (mutation complète ou pré-mutation), et du sexe.

## II CLINIQUE

---

### II.1 PHÉNOTYPE LIÉ À LA MUTATION COMPLÈTE DU GÈNE *FMR1*

Le tableau clinique lié à la mutation complète du gène *FMR1* est variable, et fonction du sexe de l'individu porteur.

- **Chez le garçon**

La déficience intellectuelle est constante, de gravité variable.

Les signes cliniques sont initialement peu spécifiques, et il s'agit le plus souvent d'un retard de développement, en particulier du langage, avec des troubles du comportement. Les acquisitions motrices sont en général peu retardées. Les troubles du langage occupent une place particulière car ils sont quasiment constants : l'expression verbale est retardée et inférieure au niveau de compréhension. Les troubles de l'attention et le comportement hyperkinétique sont fréquemment un motif de consultation. Ces troubles ont tendance à s'améliorer dans le temps contrairement au déficit intellectuel (il semble exister un déclin progressif des performances avec l'âge). Il peut parfois exister également des troubles du spectre autistique.

D'autres signes associés peuvent être présents, mais aucun n'est pathognomonique, et leur absence ne doit pas faire récuser le diagnostic. Parmi les signes initialement décrits, on note la dysmorphie faciale caractérisée par un visage allongé et de grandes oreilles décollées, et la macro-orchidie post-pubertaire (« Martin Bell syndrome »), inconstants. Il peut également exister une avance staturale avec normo ou macrocéphalie, une grande fontanelle, des extrémités larges et une hyperlaxité articulaire. La comitialité est fréquente, ou au moins des anomalies de l'électroencéphalogramme.

- **Chez la fille**

L'expression clinique chez les filles présentant une mutation complète est très variable : 40% environ n'ont pas de signe clinique, et 60% ont une DI globalement plus modérée que chez les garçons. Les symptômes peuvent être modérés et se limiter à des troubles du comportement et de la relation (timidité, anxiété massive, tendance dépressive...).

**Il faut toutefois se rappeler que les signes cliniques ne sont ni spécifiques, ni constants et, notamment chez le jeune enfant, le retard mental est parfois le seul signe d'appel.**

## II.2 PHÉNOTYPES LIÉS À LA PRÉMUTATION

Dans tous les cas, et en l'état actuel des connaissances, il n'y a pas de risque de déficience intellectuelle

- **Chez l'homme**

Il existe un risque de développer un syndrome neurodégénératif (*FXTAS : fragile X tremor ataxia syndrome*) associant une ataxie cérébelleuse, un tremblement d'intention, une atteinte cognitive (mémoire, comportement, fonctions exécutives) et un syndrome parkinsonien. Ce risque augmente avec la taille de la prémutation et l'âge de l'individu

- **Chez la femme**

Il existe un risque d'environ 20 % d'insuffisance ovarienne prématurée (*FXPOI : fragile X premature ovarian failure*). Le risque de *FXTAS* est mal connu, plus faible que chez l'homme.

## III TRAITEMENT

---

Pour le syndrome de l'X Fragile lié à la mutation complète, il n'existe à l'heure actuelle aucune thérapeutique curative spécifique, mais une prise en charge symptomatique pluridisciplinaire (orthophonie, psychothérapie, kinésithérapie...) et socio-éducative en fonction du tableau clinique doit être débutée le plus rapidement possible. Des essais thérapeutiques sont actuellement en cours.

Pour les phénotypes liés à la prémutation (*FXTAS* et *FXPOI*), la prise en charge est également symptomatique.

Le diagnostic étiologique moléculaire permet un conseil génétique pour les apparentés

## IV CONSEIL GÉNÉTIQUE

---

L'originalité et la difficulté du conseil génétique des mutations du gène *FMR1* tient à plusieurs particularités :

- Le caractère toujours héréditaire, avec passage d'une prémutation à une mutation complète uniquement lors de la méiose maternelle.
- La fréquence élevée d'un phénotype de sévérité très variable chez les filles porteuses de la mutation complète (difficultés cognitives ou psychiques, parfois déficience intellectuelle)
- L'existence de plusieurs pathologies distinctes du syndrome de l'X fragile, associées aux prémutations : Insuffisance ovarienne précoce (*FXPOI*) chez les femmes, et syndrome neurodégénératif (*FXTAS*) à partir de la cinquantaine, majoritairement

chez les hommes porteurs de la prémutation, influencé par la taille de la prémutation.

L'attitude du généticien par rapport à la demande de test génétique d'un consultant asymptomatique ne peut être stéréotypée et sera adaptée en fonction de plusieurs critères, dont le sexe du consultant, son âge et le fait qu'il ait déjà (ou souhaite avoir) des enfants. En effet, l'enjeu principal du test génétique chez un patient asymptomatique est d'évaluer le risque d'avoir un enfant atteint d'une déficience intellectuelle (c'est à dire porteur d'une mutation complète).

#### **IV.1 LORSQUE LE CAS INDEX EST UN PATIENT PORTEUR D'UNE DÉFICIENCE INTELLECTUELLE**

Cette déficience est toujours liée à une mutation complète du gène *FMRI*. La première étape du conseil génétique est de déterminer le statut génétique de sa mère, transmettrice obligatoire, sous forme d'une pré-mutation ou d'une mutation complète, puis d'identifier la branche de la famille « à risque » (ce qui pose la question des modalités du test génétique chez les grands-parents).

En effet :

- 1) La mise en évidence d'une mutation complète chez la mère du patient signifie que la transmission a été grand-maternelle et restreint la nécessité de transmission de l'information sur le risque à cette branche de la famille.
- 2) En cas de prémutation chez la mère, par contre, la maladie peut indifféremment avoir été transmise par l'un ou l'autre parent. La branche grand-paternelle est donc également potentiellement concernée.

Dans tous les cas, la détermination du statut génétique chez les grands parents peut déclencher ou majorer un sentiment de culpabilité. De plus, ce test a une valeur prédictive en ce qui concerne le risque de FXTAS, principalement chez le grand-père, mais pas uniquement. Il peut donc exister un conflit d'intérêt entre le droit de ne pas savoir d'un grand-père et le droit de savoir de ses apparentés (identification de la « branche à risque »). Les enjeux du test doivent donc être évalués en consultation individuelle pour prendre en compte l'histoire singulière de chaque famille, si possible avec l'aide d'un psychologue formé à ces questions. Il faut savoir ne pas prélever lors de la première consultation, afin de laisser le temps à la réflexion. Le droit de ne pas savoir doit pouvoir être préservé mais il faut anticiper la possibilité que le test génétique effectué à la génération suivante risque de confirmer le statut du grand-parent transmetteur.

## **IV.2 LORSQUE LE CAS-INDEX EST UN PATIENT AVEC UN PHÉNOTYPE LIÉ À UNE PRÉ-MUTATION (FXTAS OU FXPOI)**

Dans ce cas de figure et sauf exception, l'un des parents est forcément porteur d'une prémutation.

1) Insuffisance ovarienne précoce : ces patientes présentent un risque de ne pas avoir d'enfants (don d'ovocytes) mais également un risque de grossesse spontanée chez une femme déclarée infertile avec la problématique d'une grossesse non désirée ou d'un diagnostic prénatal.

2) FXTAS: ce syndrome se déclare souvent tardivement, alors que les enfants sont déjà nés et parfois en âge d'avoir eux même des enfants ou en ayant déjà. Les filles d'un homme présentant un FXTAS sont conductrices obligatoires (prémuation), sauf situation exceptionnelle. La fratrie et descendance de celle-ci sont à risque. Par contre, les fils n'ont pas de risque d'être porteurs (test génétique inutile).

L'étude de l'arbre généalogique de la famille associée aux résultats des examens de biologie moléculaire permet donc de déterminer le risque de chaque sujet de la famille et de sa descendance.

Chez une femme prémutée, le risque théorique du passage de la prémutation à la mutation complète dépend de la taille de la prémutation . Ce risque se situe entre 17 et 100 % quand elle transmet le chromosome porteur de l'X fragile. Si celle-ci a déjà un enfant atteint, le risque pour les grossesses suivantes est voisin de 100 % de transformation de prémutation en mutation complète (donc de 50 % d'avoir un enfant atteint).

## **V DIAGNOSTIC PRÉNATAL ET PRÉ-IMPLANTATOIRE**

---

Un couple dont la femme est conductrice pour le syndrome de l'X fragile (porteuse d'une prémutation ou d'une mutation complète) peut souhaiter un diagnostic prénatal. Celui-ci sera le plus souvent effectué par ponction de villosités chorales à 12 SA. Le diagnostic moléculaire prénatal est délicat et fait appel à plusieurs techniques complémentaires afin de déterminer le sexe du fœtus et son statut génétique vis-à-vis de l'expansion de triplets du gène *FMR1*. Dans certains cas (filles), il peut être nécessaire d'avoir recours à un deuxième prélèvement (amniocentèse) afin de pouvoir conclure de façon fiable.

Compte tenu de la grande variabilité d'expression clinique chez les femmes porteuses de la mutation complète, l'attitude vis-à-vis d'un fœtus féminin porteur sera appréciée en fonction du contexte familial et des souhaits des parents. S'ils ne souhaitent pas demander d'interruption médicale de grossesse pour un fœtus de sexe féminin quel que soit son statut

génétique, il est possible d'effectuer une étude du sexe fœtal sur sang maternel et de n'effectuer la ponction de villosités chorales qu'en cas de fœtus masculin.

Une consultation de génétique préalable est indispensable avant tout diagnostic prénatal, afin d'expliquer la situation aux parents et qu'ils puissent envisager leur attitude selon les résultats.