



## Syndrome de l'X Fragile

### Conseil génétique et diagnostic prénatal

Delphine Héron  
Département de Génétique  
CMR « déficiences intellectuelles »  
GH Pitié Salpêtrière et Hôpital Trousseau, Paris



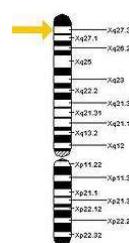
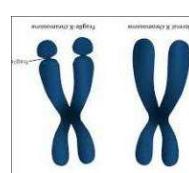
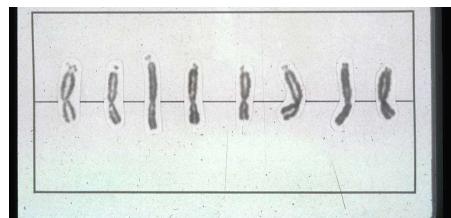
## Epidémiologie

- 1ère cause de DI héréditaire
- Prévalence (pour la DI) :
  - 1/4000 garçons
  - 1/8000 filles
- 0.5 à 1% des personnes avec DI
- Expression clinique variable

## X Fragile : un peu d'histoire



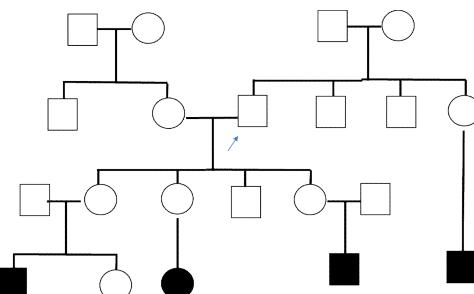
Clinique : Martin et Bell, 1943



Cytogénétique : Lubs, 1969

## Mode de transmission lié à l'X « complexe et surprenant » (1984)

### Paradoxe de Sherman

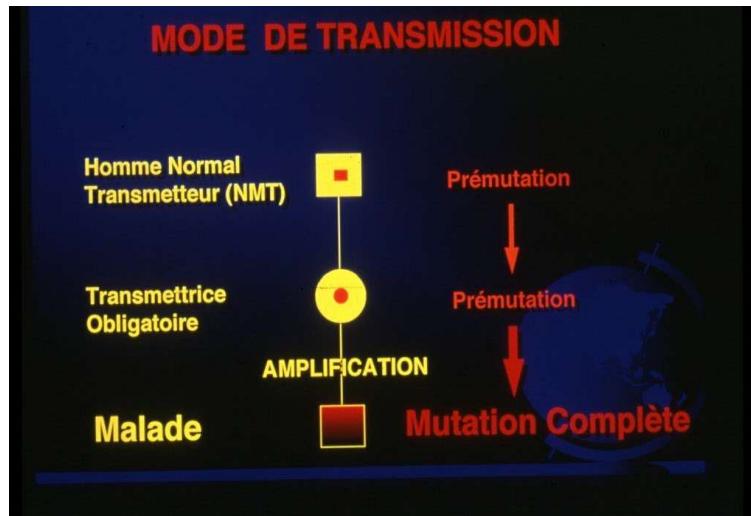


Risque différent selon la place dans la généalogie. L'atteinte étant faible chez les frères de mâles normaux transmetteurs (18%), et chez leurs filles, mais augmentant brutalement à la génération suivante ( 78 % chez les petits enfants de sexe masculin).

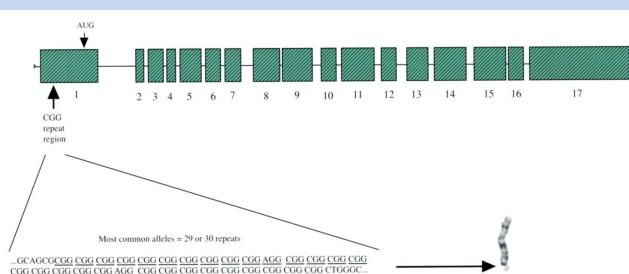
1. Les filles peuvent être atteintes
2. Phénomène d'anticipation
3. Hommes transmetteurs « sains »

## Syndrome de l'X fragile mutation dynamique, instable, par expansion

Oberlé I et al. Instability of a 550-base pair DNA segment and abnormal methylation in fragile X syndrome. *Science*, 1991; 252: 1097-102.



## X Fragile : le gène FRM1



Une séquence d'ADN variable formée de la répétition d'un triplet CGG est présente au début du message génétique

Cette séquence n'est pas incluse dans le message génétique mais est indispensable pour que la protéine FMRP soit produite

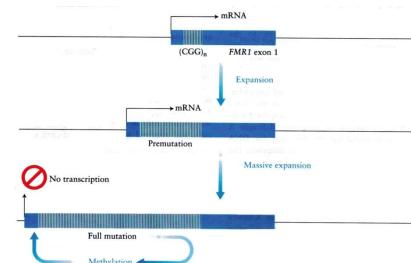
Chez les sujets normaux, on trouve de 6 à 54 triplets CGG (en moyenne : 30)

## L'expansion du triplet CGG : prémutation

Lorsque la séquence de triplets CGG dépasse 55 mais pas 200

- la protéine FMRP est normalement fabriquée
- Il n'y a pas de symptômes

Les personnes ayant entre 55 et 200 CGG sont dites prémutées

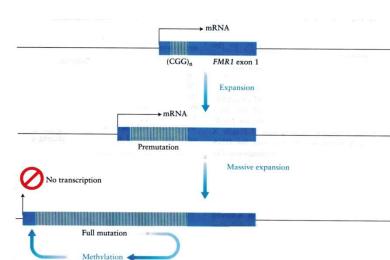


## L'expansion du triplet CGG mutation complète

La séquence de triplets CGG du gène prémuté est instable chez la femme

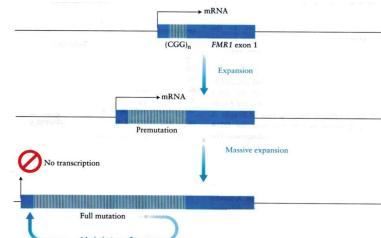
- Souvent, lorsque une mère transmet un gène prémuté, le nombre de triplets augmente
- Par contre, le nombre reste stable si le père transmet la prémutation

Lorsque le gène compte plus de 200 triplets CGG, il cesse habituellement de fonctionner

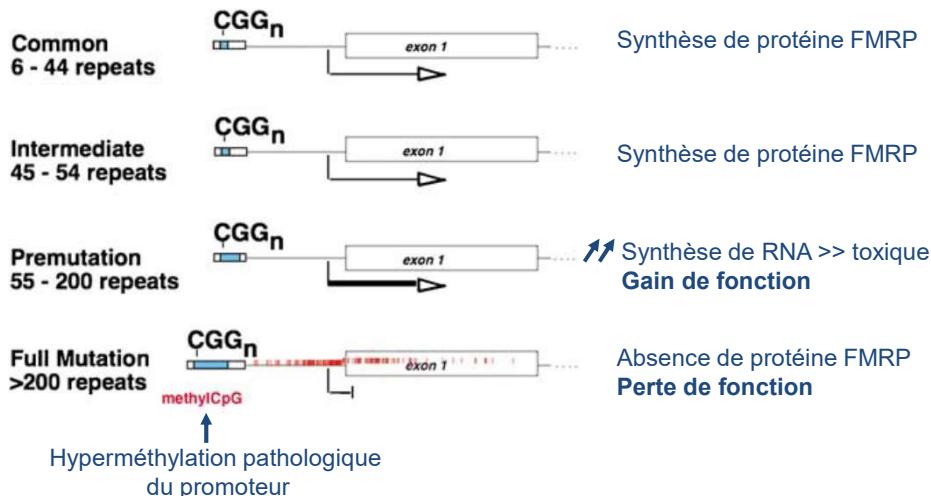


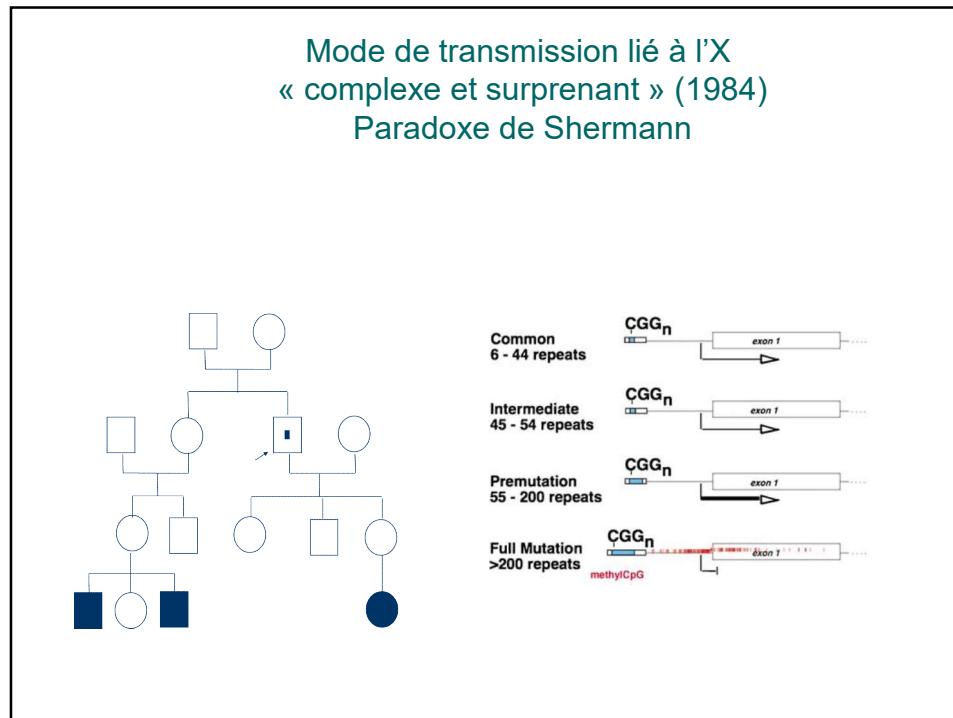
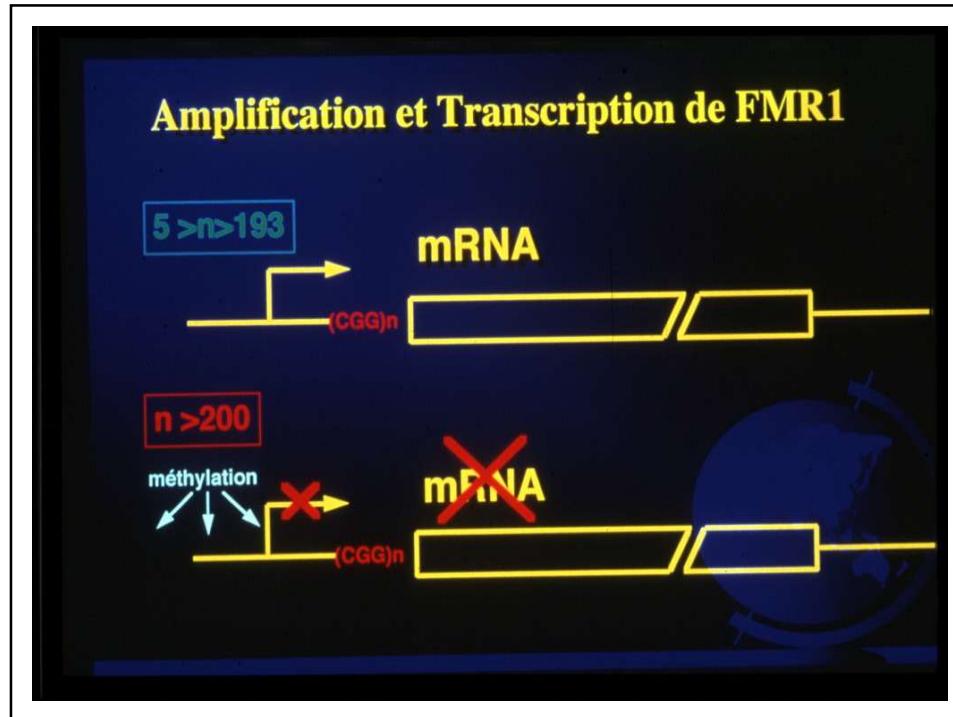
## La mutation complète : 2 conditions

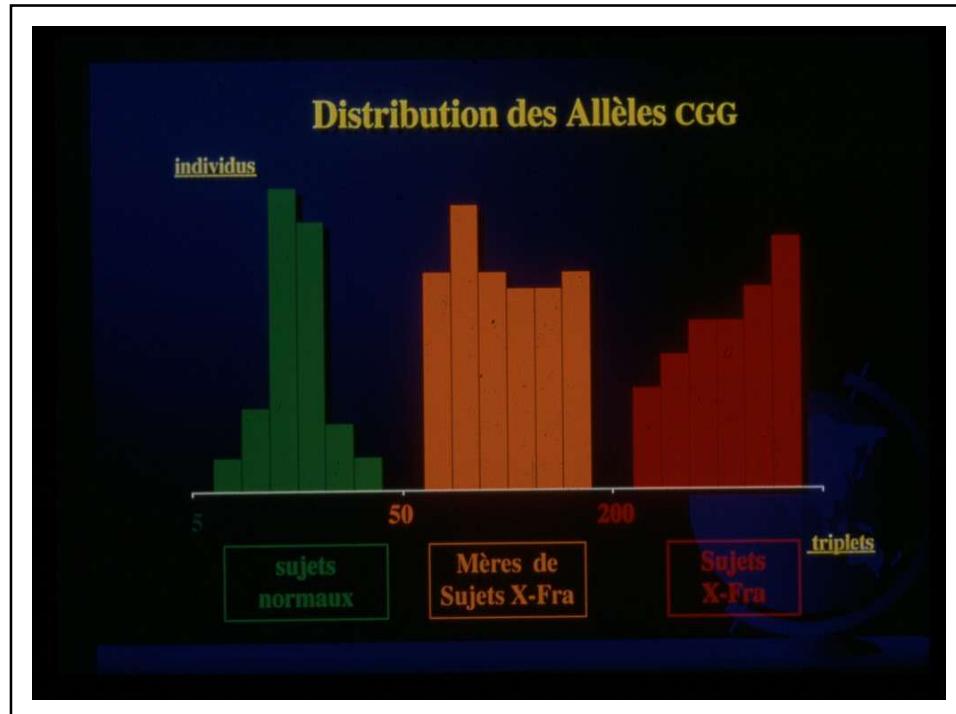
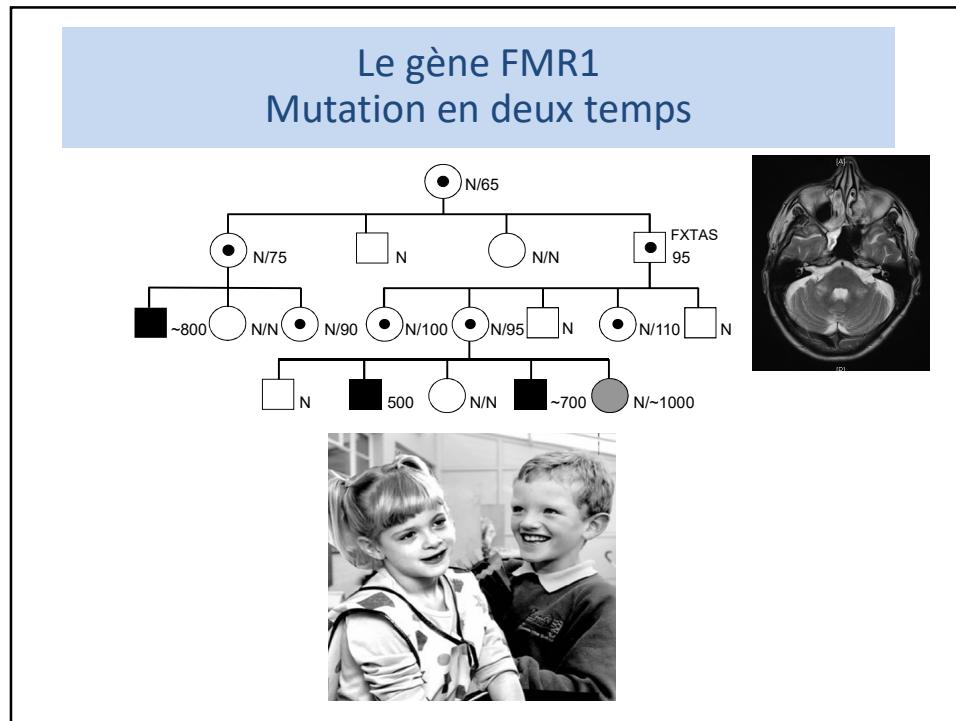
- L'expansion > 200 triplets est nécessaire mais **pas suffisante**
- L'expansion > 200 favorise la **méthylation** du gène, qui survient à la fin du 1er trimestre de la grossesse
  - ==> "zone grise" autour de 200 CGG
  - ==> parfois "mosaïque de méthylation"
- Le gène méthylé ne fonctionne plus



## Le gène FMR1 Mutation en deux temps







## L'instabilité des triplets

- **Gène normal**
  - stable de génération en génération
- **Gène prémuté**
  - séquence instable quand elle est transmise (allongement >> raccourcissement)
  - séquence stable dans l'organisme
- **Gène muté**
  - séquence instable quand elle est transmise
  - séquence toujours instable dans l'organisme
    - Souvent : "mosaïque muté" : plusieurs séquences différentes
    - Rarement : "mosaïque muté/prémuté"

## Instabilité des triplets

- CGG < 43 : gène normal
  - Stable de génération en génération
- CGG 55-200 : prémutation instable (surtout lorsque transmission maternelle)
  - 55-70 : 20% de passage à une mutation
  - 80-200 : 80% de passage à une mutation
  - Séquence stable dans l'organisme
- CGG > 200 : mutation instable
  - Séquence instable quand elle est transmise (instabilité méiotique)
  - Séquence instable dans l'organisme (instabilité somatique)

## Syndrome de l'X Fragile chez le garçon mutation complète

- DI de gravité variable
- Syndrome de Martin Bell (60%)
  - Visage allongé
  - Macroorchidie (70%)
- Autres signes



La déficience intellectuelle peut être le seul symptôme

## Syndrome de l'X Fragile chez le garçon mutation complète

- Retard psychomoteur
- Retard de langage
- Troubles du comportement
- Comportement hyperkinétique (60%)
- Difficultés scolaires
- Troubles de l'attention
- Signes autistiques (30%)
- Anxiété, agressivité, colères (30%)
- Macrocéphalie
- Macroorchidie

Tous ces signes sont inconstants, aucun n'est spécifique  
DI peut être le seul symptôme

## Syndrome de l'X Fragile chez la fille mutation complète

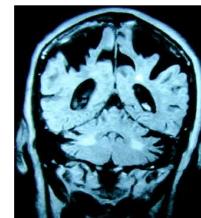
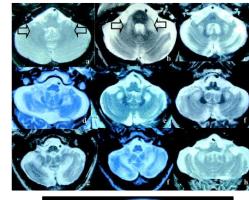
Expression clinique très variable  
40% sans symptômes  
60% DI légère à modérée  
Parfois limitée à  
Difficultés en calcul  
Problèmes de concentration  
Mauvaise coordination spatiale  
Troubles du comportement et de la relation  
(timidité, anxiété massive et tendance dépressive) associés  
  
DI inconstante

## Prémutation chez l'homme

- Pas de déficience intellectuelle
- Risque de FXTAS

## Fragile X Tremor Ataxia Syndrome (FXTAS)

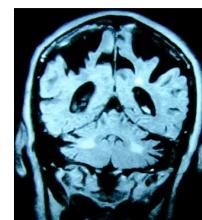
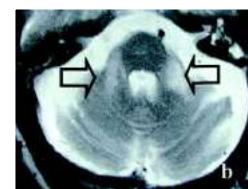
- Ataxie cérébelleuse
- Tremblement d'intention
- Atteinte cognitive (mémoire, comportement, fonctions exécutives)
- Sd parkinsonien
- Atteinte progressive
- IRMc : atrophie cérébelleuse, anomalie de la SB (hypersignaux des pédoncules cérébelleux++)



Hagerman RJ Neurology 2001; 57: 127-30  
Jacquemont S JAMA 2004; 291: 460-9

## Fragile X Tremor Ataxia Syndrome (FXTAS)

- Pénétrance augmente avec l'âge
  - 50-59 ans : 17%
  - 60-69 ans : 38%
  - 70-79 ans : 47%
  - ≥ 80 ans : 75%
- Corrélation avec le nombre de CGG : sévérité, âge de début



Hypersignaux des pédoncules cérébelleux moyens et/ou des noyaux dentelés  
Hypersignaux dans les hémisphères cérébelleux, ou les régions périventriculaires

Loesch DZ Ann Neurol 2005; 58: 326-30

## Prémutation chez la femme

- Pas de déficience intellectuelle
- Risque d'insuffisance ovarienne précoce (20%)
- Risque plus faible de FXTAS

## Insuffisance Ovariennne Précoce

- Odds Ratio pour IOP en fonction de la taille de la prémutation (nombre de répétitions CGG) (Sherman 2005)
  - 59-79 : 6.9
  - 80-99 : 25.1
  - >100 : 16.4
- Fréquence de prémutation FMR1 dans IOP (Marozzi 2000)
  - 3 % si cas isolé
  - 12 % si au moins deux cas dans la famille
- Intérêt d'un dépistage précoce??

## Prémutation Rodriguez-Revenga et al, EJHG, Apr 2009

- 151 familles d'X fragile étudiées
- Critères d'inclusion : 3 générations avec des femmes prémutées > 40 ans et hommes prémutés > 50 ans
- 280 femmes prémutées (195 < 50 ans, 85 > 50 ans)
- 44 hommes prémutés (> 50 ans)
  - 16,5 % signes de FXTAS chez femmes
  - 45,5 % signes de FXTAS chez hommes > 50 ans
  - 18,6 % POF
  - 15,9 % pathologie thyroïdienne
  - 24,4 % fibromyalgies
  - Et neuropathie, hypertension, épilepsie

## Prévalence des transmettrices d'X fragile dans population générale

- 41 prémutations chez 10,624 femmes québécoises (**1:259**)  
(Rousseau et al 1995)
- 127 prémutations et 3 mutations complètes chez 14334 femmes israéliennes (**1:113**)  
(Toledano-Alhadeff, 2001)
- Etude de 2,300 femmes des USA
  - **1:382** pour prémutation
  - **1:143** pour allèles intermédiaires
 (Cronister et al, 2005)
- Etude de 59,000 femmes en Californie  
**1.3% transmettrices**  
(**0.61%** mutation complète, **1.7%** prémutation)  
(Strom et al 2007)

## Mutation complète

### Garçon

Retard de langage  
 Troubles du comportement  
 Retard psychomoteur  
 Hyperkinésie (60%)  
 Difficultés scolaires  
 Troubles de l'attention  
 Signes autistiques (30%)  
 Anxiété, agressivité (30%)  
 Macrocéphalie  
 Macroorchidie

DI constante

### Fille

Expression clinique très variable

- 40% sans symptômes
- 60% retard mental léger à modéré, parfois limité à
  - Difficultés calcul
  - Problèmes de concentration
  - Mauvaise coordination spatiale
- Troubles du comportement et de la relation (timidité, anxiété massive et tendance dépressive) associés

DI inconstante

## Prémutation

### Pas de déficience intellectuelle

#### Homme

- FXTAS
  - > 50 ans
  - Dépend taille prémutation
  - Pénétrance augmente avec âge

#### Femme

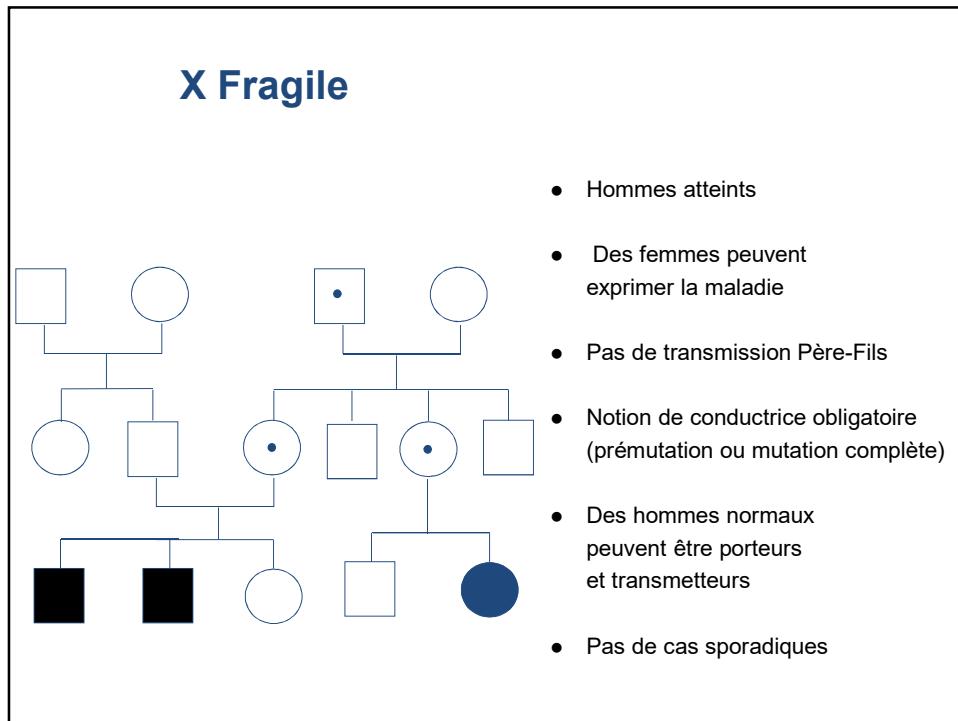
- Insuffisance ovarienne précoce (20%)
- FXTAS moins fréquent

## Risque de passer d'une prémutation à une mutation

- CGG < 43 : gène normal “toujours” stable
- CGG 44-55 : zone “grise” parfois instable
- CGG 55-200 : prémutation instable (méiotique)
  - 55-70 : 20% de passage à une mutation
  - 80-200 : 80% de passage à la mutation
- CGG > 200 : mutation instable (méiotique et mitotique)

## Syndrome de l'X Fragile Particularités du conseil génétique

1. Affection toujours héréditaire avec mutation en 2 temps
2. Plusieurs maladies différentes fonction du génotype (mutation complète ou prémutation) et du sexe
3. Passage d'une prémutation à une mutation complète uniquement lors de la méiose maternelle



### Enjeux du conseil génétique du syndrome de l'X Fragile pour le consultant

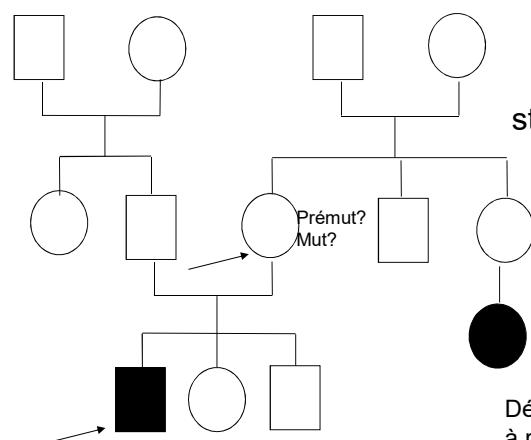
Vont être variables et fonction

- Connaissance des pathologies associées
- Perception du risque de transmission
- de ses relations avec le cas-index et/ou ses parents
- de la manière dont l'information a été donnée au moment de l'annonce
- de la circulation de l'information dans la famille

## Conseil génétique fonction de la pathologie du « cas-index »

- Déficience intellectuelle = syndrome de l'X  
Fragile=mutation complète
- IOP = Prémutation
- FXTAS = Prémutation

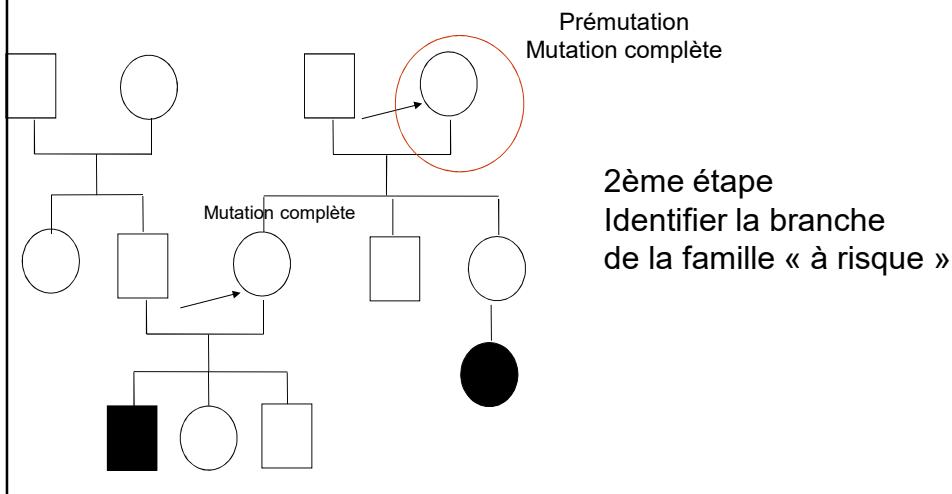
### Cas index : déficience intellectuelle (syndrome X Fragile, mutation complète)



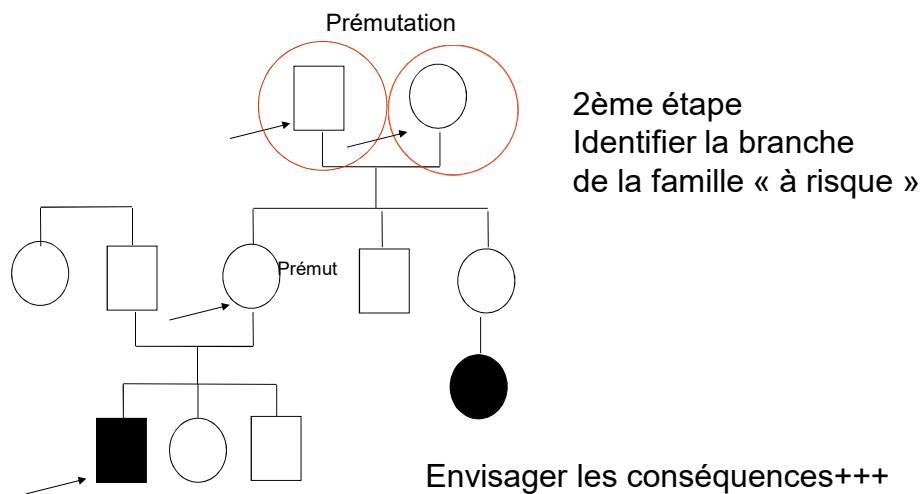
1ère étape :  
statut génétique de la maman

Déterminer la branche grand-maternelle  
à risque  
Mettre en place une surveillance/prise  
en charge le cas échéant

Cas index : déficience intellectuelle  
(syndrome X Fragile, mutation complète)



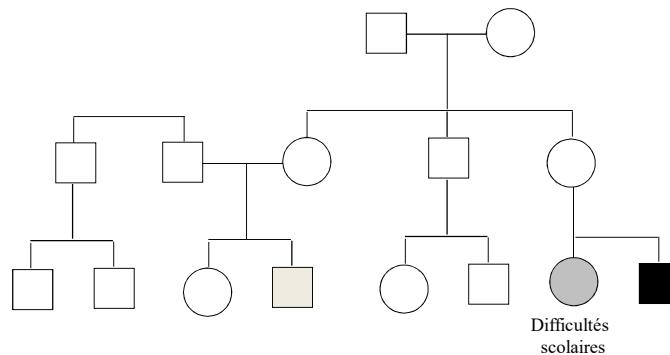
Cas index : déficience intellectuelle  
(syndrome X Fragile, mutation complète)



## Cas index : déficience intellectuelle (syndrome X Fragile, mutation complète)

- Pose le problème des modalités du test génétique chez les grands-parents
  - Conflit d'intérêt: Droit de ne pas savoir/droit de savoir des apparentés
- Enjeux évalués en consultation individuelle, si possible avec psychologue formée à ces questions
- Diagnostic pré-symptomatique FXTAS chez le grand père
- Savoir ne pas prélever tout de suite : temps de réflexion
- Anticiper le fait que le test puisse être fait à la génération suivante (diagnostic indirect)

## X fragile, une maladie familiale



## Tests pré-symptomatiques

### Pour quoi faire?

- Pour certaines maladies, bénéfice en terme de prévention ou de surveillance
- Souvent, pas de bénéfice médical
- **Questionnement complexe pour les personnes « à risque » qui demandent un test pré-symptomatique d'une maladie dégénérative, pour laquelle il n'existe encore aucun traitement ou prévention possible.**
- **Notion de bénéfice individuel** : social, professionnel, psychologique.

## Diagnostic pré-symptomatique

### Cadre législatif

- Équipe pluridisciplinaire (clinique et génétique)
- Protocole de prise en charge
- Déclarée au Ministère de la Santé
- Prescription cadre consultation individuelle
- Consentement libre et éclairé par écrit
- Agrément du praticien du laboratoire
- Résultat rendu par le prescripteur

### Importance de respecter certains principes

- Droit de ne pas savoir
- Autonomie
- Consentement éclairé
- Bénéfice personnel
- Confidentialité
- Egalité d'accès

### Deux principes essentiels

- Prise en charge du candidat par une équipe pluridisciplinaire.
- Temporalité.

### Accompagnement la prise en charge multidisciplinaire

#### Demande de la personne à risque

◆ Phase d'information (généticien)



◆ Temps de réflexion  
(psychologue, assistante sociale,  
généticien, psychiatre)

◆ Décision,  
prélèvement sanguin et analyse

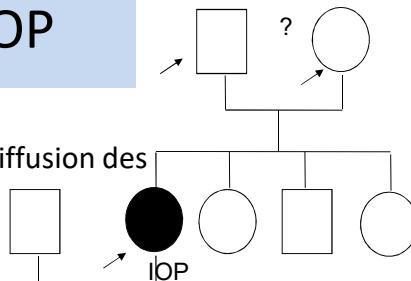
◆ Rendu du résultat

◆ Phase de suivi pluridisciplinaire

Le temps pour réfléchir et décider ↓

Abandon  
temporaire  
ou définitif possible  
à tout moment

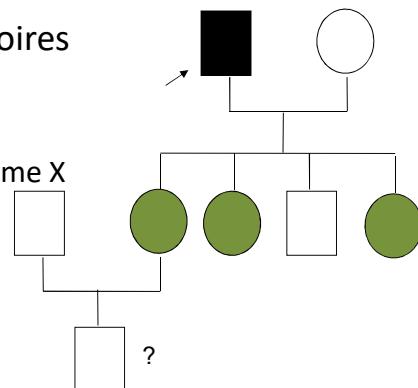
## Cas-index : IOP



- Situation de plus en plus fréquente (diffusion des connaissances)
- Diagnostic fait par les gynécologues (information? Anticipation?)
- Un des parents: prémutation
- Information difficile à transmettre
- Méconnaissance du syndrome X Fragile
- Risque de ne pas avoir d'enfants
- Mais parfois PMA possible
- DPN?

## Cas-index : FXTAS

- Diagnostic tardif
- Enfants déjà nés
- Filles conductrices obligatoires
  - Risque pour leurs enfants à naître ou déjà nés
  - Méconnaissance du syndrome X Fra
- Fils non porteurs



## X Fragile chez l'homme *Pour qui?*

- Diagnostic X fragile connu dans la famille
  - Déficience intellectuelle (Mutation complète)
  - FXTAS (Prémutation)
  - Identifier les hommes à risque de transmettre une prémutation
- Diagnostic X fragile non connu dans la famille
  - Déficience intellectuelle
  - FXTAS

## X Fragile chez l'homme *Comment?*

- A visée diagnostique devant un RM
  - En informant de la nature de l'examen (génétique)
  - En anticipant les conséquences familiales (annonce)
- A visée diagnostique devant un FXTAS
  - En informant de la nature de l'examen
  - En anticipant les conséquences familiales

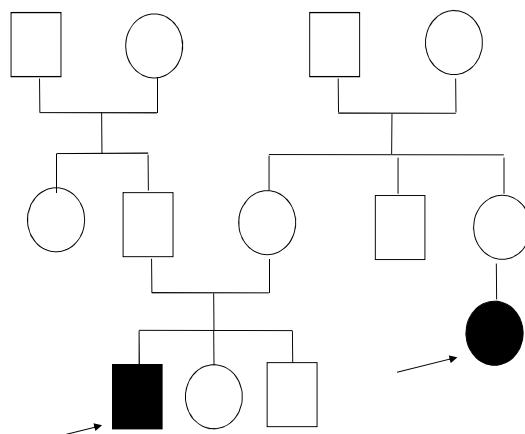
## X Fragile chez l'homme *Comment?*

- Pour un conseil génétique
  - Sans précipitation
  - Informer du risque de FXTAS
  - Toutes les filles des hommes prémutés sont conductrices
  - Démarche de diagnostic présymptomatique ++
- Pour un diagnostic présymptomatique de FXTAS
  - Démarche de présymptomatique classique (consultation génétique, consultation psychologue, délai de réflexion)

## X Fragile chez la femme *Pour qui?*

- Diagnostic connu dans la famille
  - Identifier les femmes atteintes de la maladie (mutation complète)
  - Identifier les femmes à risque de transmettre un syndrome d'X Fragile (porteuses de mutation complète ou prémutation)
- Diagnostic non fait dans la famille
  - Retard mental et/ou signes psychiatriques (mutation complète)
  - Insuffisance ovarienne précoce (prémutation)
  - FXTAS (prémutation)

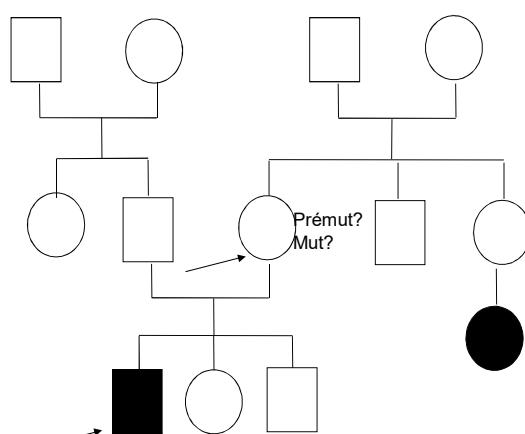
## X Fragile chez la fille Pour qui?



Diagnostic X fragile connu

1. Identifier les femmes atteintes de la maladie (mutation complète)

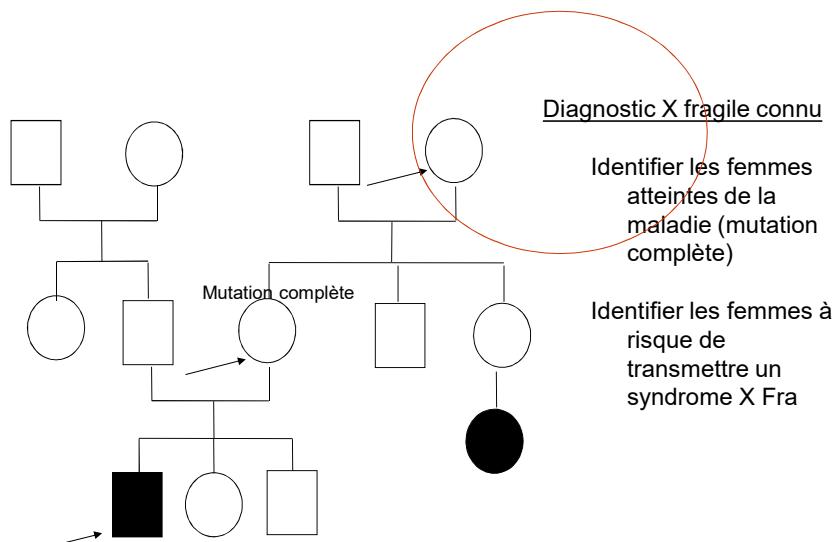
## X Fragile chez la fille Pour qui?



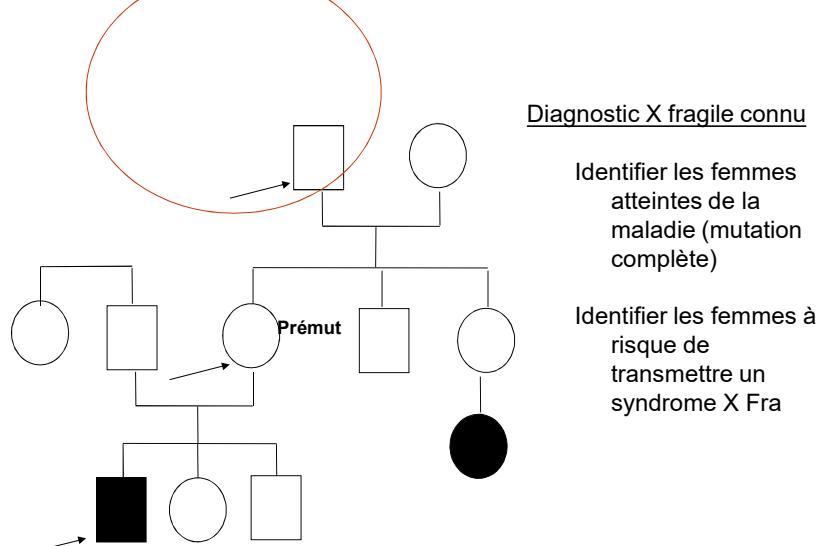
Diagnostic X fragile connu

- Identifier les femmes à risque de transmettre un syndrome X Fra

## X Fragile chez la fille Pour qui?

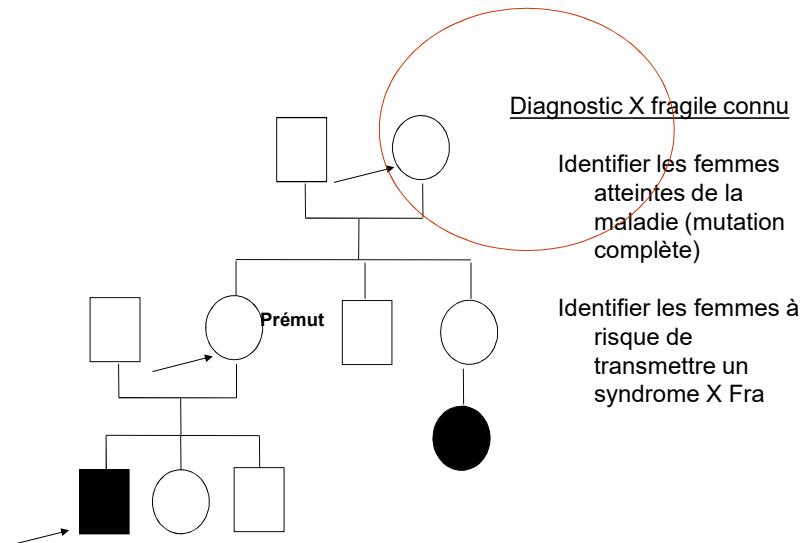


## X Fragile chez la fille Pour qui?

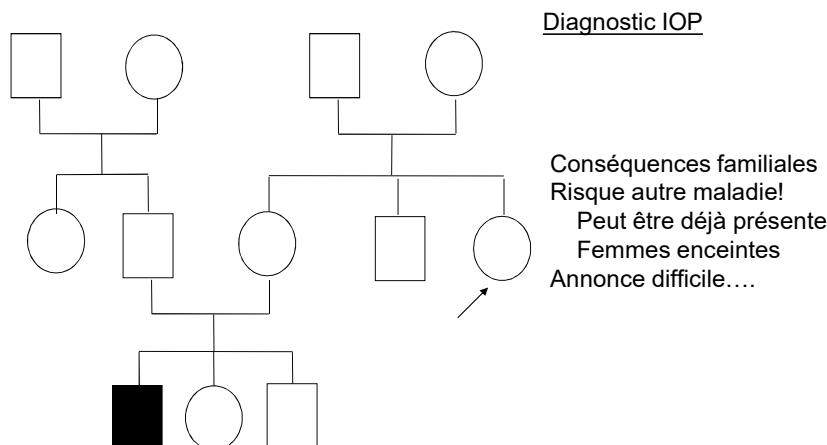


## X Fragile chez la fille

*Pour qui?*



## X Fragile chez la fille



## X Fragile chez la femme *Comment?*

- A visée diagnostique devant un RM
  - En informant de la nature de l'examen (génétique)
  - En anticipant les conséquences familiales (annonce)
- A visée diagnostique devant une IOP
  - En informant de la nature de l'examen (génétique)
  - En anticipant les conséquences familiales

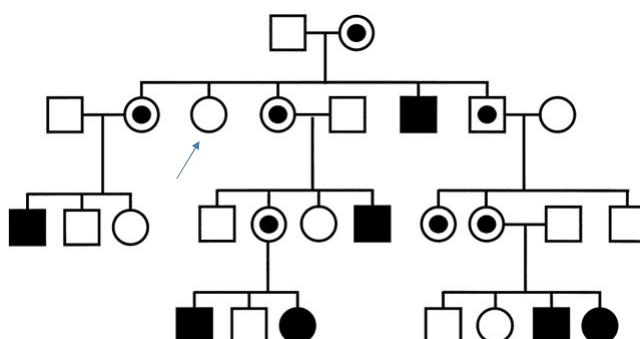
## X Fragile chez la femme *Comment?*

- Pour un conseil génétique
  - Sans précipitation
  - Avant toute grossesse
  - Certaines femmes sont conductrices obligatoires
  - Informer du risque IOP (prémutation)
  - Discuter une démarche de diagnostique présymptomatique
- Pour un diagnostic présymptomatique de FXTAS ?
  - Démarche de présymptomatique
  - Consultation génétique, consultation psychologue, délai de réflexion

### Tests génétiques apparentés génération 1

- Pas intérêt si pas d'enfant et/ou pas de projet
- Demande statut génétique FXTAS  
→ Test présymptomatique

Protocole déclaré associant pluridisciplinarité et temporalité



## Tests génétiques apparentés Adultes jeunes

### Risques

- Prémutation
  - IOP
  - FXTAS
- Mutation complète (qui peut à postériori expliquer des difficultés scolaires, psychiques..... chez la fille)

## Tests génétiques apparentés Adultes jeunes

- Demandes souvent en urgence
- Parfois fortement induite par les parents
- Attendent souvent d'être rassurés
- Evaluer risque subjectif, anxiété et ressources psychiques pour faire face à ce nouveau statut
- Anticiper les résultats possibles

## Mineurs asymptomatiques

- Cadre législatif

« Lorsque la personne concernée est un mineur, le **consentement** doit être donné, ..., **par les titulaires de l'autorité parentale**

Les examens ne peuvent être prescrits chez un mineur **que si ce dernier ou sa famille peuvent personnellement bénéficier de mesures préventives ou curatives immédiates** »

- Distinguer

- les garçons et les filles (variabilité d'expression ++ chez les filles)
- L'âge

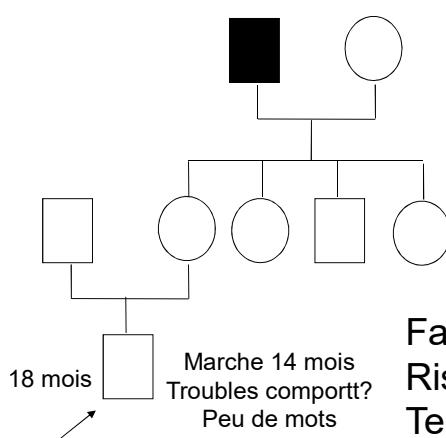
## Mineurs asymptomatiques Garçons

- Risque prémutation = diagnostic pré-symptomatique FXTAS, sans aucun bénéfice médical
- **Ecouter la demande parentale**
- Peser les implications de la connaissance du statut génétique (psy)
- Tenir compte de l'âge de l'enfant
- Grands adolescents : amorcer démarche test pré-symptomatique?

## Mineurs asymptomatiques Garçons

- Très jeune enfant pour lequel normalité développement impossible à évaluer : suivi pédiatrique?
- Si doute, faire pour mise en route prise en charge précoce

## Exemple : FXTAS

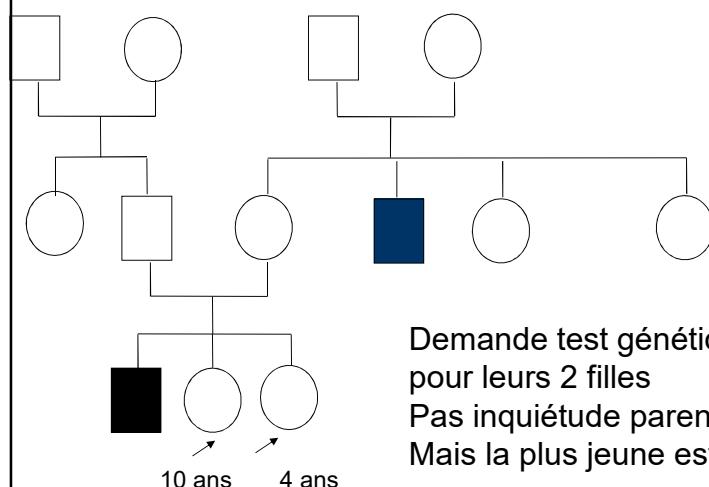


Faire ou non le test génétique?  
Risque de prémutation  
Temporiser?

## Mineurs asymptomatiques Filles

- Difficultés d'apprentissage, scolaires, troubles psy.....
  - consultation neuro-pédiatrique avant test?
  - Accompagnement psychologique : envisager les conséquences (y compris découverte pré-mutation)
- Filles des hommes prémutés = conductrices obligatoires (prémutation de taille variable)
  - Moment du test génétique?
  - Moment de l'information+++ avec soutien si besoin généticien et psy

## Mineurs asymptomatiques Filles

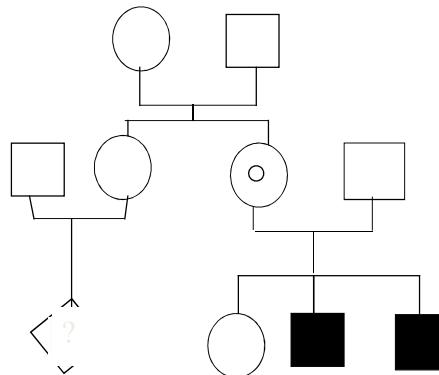


## « Conseil génétique » Attention à ne pas tout mélanger !

Exemple : X-fragile diagnostiqué chez les garçons III3 et III4  
Implique:

- Statut de conductrice de la mère (+ ménopause précoce si femme prémutée)
- Risque =  $\frac{1}{2}$  pour gd-père (FXTAS)
- Risque pour les apparentés

Plusieurs consultations  
Annonce par étapes



## Attitudes du généticien

- Non stéréotypé
- Adapté à la demande du consultant
  - Age
  - Sexe
  - Enfants ou désir d'enfants

Enjeu principal : évaluer le risque d'avoir un enfant avec DI (mutation complète)

## Diagnostic pré-natal et pré-implantatoire

- Femme conductrice (mutation complète ou prémutation)
  - Si prémutation, risque de passage à mutation complète fonction taille de la prémutation
- Attitude vis-à-vis d'un fœtus de sexe féminin?
- DPI possible

## Diagnostic pré-natal et pré-implantatoire

- Femme conductrice (mutation complète ou prémutation)
  - Si prémutation, risque de passage à mutation complète fonction taille de la prémutation
- Attitude vis-à-vis d'un fœtus de sexe féminin?
- DPI possible

## Aspects législatifs du DPN

loi du 29 juillet 1994, dite de « Bioéthique », revue

- **Code de la Santé Publique - Art. L2131-1 :**

Le diagnostic prénatal s'entend des pratiques médicales ayant pour but de détecter *in utero* chez l'embryon ou le foetus une **affection d'une particulière gravité**. Il doit être précédé d'une **consultation médicale adaptée à l'affection recherchée**.

- **Code de la Santé Publique - Art. L2131-4 :**

Seul le **médecin prescripteur** des analyses de cytogénétique et de biologie en vue d'établir un diagnostic prénatal est habilité à en communiquer les résultats à la **femme enceinte**.

## Aspects législatifs du DPN

- « Les analyses destinées à établir un diagnostic prénatal doivent être **précédées d'une consultation médicale adaptée à l'affection** recherchée, permettant :

- 1° D'évaluer le **risque** pour l'enfant à naître d'être atteint d'une maladie d'une particulière gravité...
- 2° D'informer la femme enceinte sur les caractéristiques de cette maladie, les moyens de la détecter, les possibilités thérapeutiques et sur les résultats susceptibles d'être obtenus au cours de l'analyse ainsi que sur leurs éventuelles conséquences
- 3° D'informer la femme enceinte sur les **risques inhérents aux prélèvements**, sur leurs contraintes et leurs éventuelles conséquences.

- Lorsque la femme enceinte consent à la réalisation des analyses, son **consentement** est recueilli ... »

## Aspects législatifs du DPN

- Code de la Santé Publique - Art. L2213-1 :

- L'interruption volontaire d'une grossesse peut, à toute époque, être pratiquée si deux médecins membres d'une équipe pluridisciplinaire attestent, après que cette équipe a rendu son avis consultatif, [...], qu'il existe une forte probabilité que l'enfant à naître soit atteint d'une affection d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic.

## Aspects législatifs du DPN

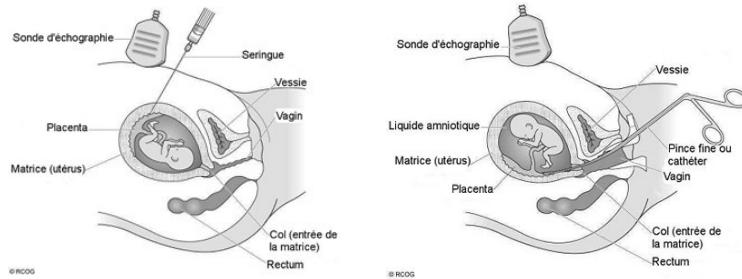
- Code de la Santé Publique - Art. L2213-1 (suite) :

- Lorsque l'interruption de grossesse est envisagée au motif qu'il existe une forte probabilité que l'enfant à naître soit atteint d'une affection d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic, l'équipe pluridisciplinaire chargée d'examiner la demande de la femme est celle d'un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal.
- Lorsque l'équipe du centre précité se réunit, un médecin choisi par la femme peut, à la demande de celle-ci, être associé à la concertation.
- [...] préalablement à la réunion de l'équipe pluri-disciplinaire compétente, la femme concernée ou le couple peut, à sa demande, être entendu par tout ou partie des membres de ladite équipe.

## Diagnostic prénatal (DPN)

### - Mode de prélèvement -

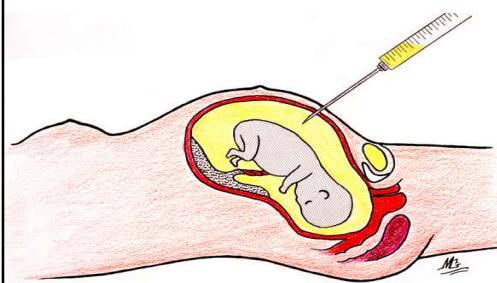
- Prélèvement de villosités choriales = trophoblaste**
  - Précoce : 11-13 SA
  - Examen direct rapide, sans contamination maternelle (24h) et cultures
  - Résolution inférieure
  - Risque de FC plus élevé (#1%)



## Diagnostic prénatal (DPN)

### - Mode de prélèvement -

- Prélèvement de liquide amniотique**
  - Plus tardif: à partir de 15-16 SA
  - Cultures indispensables
  - Possibilité de FISH interphasique sur noyaux, rapide, à confirmer
  - Risque de FC plus faible (#0.5%)



## Diagnostic prénatal (DPN)

### Stratégie

- Sexe fœtal sur sang maternel à discuter
- Biopsie de trophoblaste ou amniocentèse (risque de perte fœtale 0,5 à 1%)

## Diagnostic préimplantatoire (DPI)

- Il consiste à rechercher une anomalie génétique sur des embryons obtenus par FIV
- Les embryons non porteurs de l'anomalie sont transférés dans l'utérus
- Il se présente comme une alternative au DPN et s'adresse aux couples à risque génétique *quelle que soit leur fertilité*

## Diagnostic préimplantatoire (DPI) - Technique -

Fécondation in vitro : Obtention 6-8 embryons



J3 Stade 8 cellules : Prélèvement 1 à 2 cellules



Analyse ciblée sur cellule unique (FISH, PCR)



Réimplantation des embryons (2) sains

## Diagnostic préimplantatoire (DPI) - Aspects législatifs -

Le diagnostic biologique effectué à partir de cellules prélevées sur l'embryon in vitro n'est **autorisé qu'à titre exceptionnel** dans les conditions suivantes :

- Un médecin exerçant son activité dans un centre de diagnostic prénatal pluridisciplinaire tel que défini par l'article L. 2131-1 doit attester que le couple, du fait de sa situation familiale, a une **forte probabilité** de donner naissance à un enfant atteint d'une maladie génétique d'une **particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic**.
- Le diagnostic ne peut être effectué que lorsqu'a été préalablement et précisément identifiée, chez l'un des parents ou **l'un de ses ascendants immédiats dans le cas d'une maladie gravement invalidante, à révélation tardive et mettant prématurément en jeu le pronostic vital**, l'anomalie ou les anomalies responsables d'une telle maladie.
- Les deux membres du couple expriment par écrit leur **consentement** à la réalisation du diagnostic.

## Diagnostic préimplantatoire (DPI) - Aspects législatifs -

- Le diagnostic **ne peut avoir d'autre objet que de rechercher** cette affection ainsi que les moyens de la prévenir et de la traiter. Il ne peut être réalisé, à certaines conditions, que dans un établissement spécifiquement autorisé à cet effet par l'Agence de la biomédecine instituée à l'article L. 1418-1.
- En cas de diagnostic sur un embryon de l'anomalie ou des anomalies responsables d'une des maladies mentionnées au deuxième alinéa, les deux membres du couple, s'ils confirment leur intention de ne pas poursuivre leur projet parental en ce qui concerne cet embryon, peuvent consentir à ce que celui-ci fasse l'objet d'une **recherche** dans les conditions prévues à l'article L. 2151-5.
- Par dérogation au deuxième alinéa de l'article L. 1111-2 et à l'article L. 1111-7, seul le médecin **prescripteur** des analyses de cytogénétique et de biologie en vue d'établir un diagnostic prénatal est habilité à en communiquer les résultats à la **femme enceinte**.

## Diagnostic préimplantatoire (DPI) - Activité -

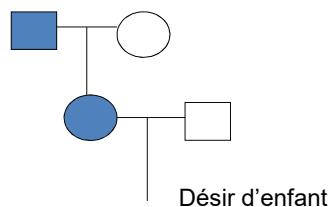
- 4 centres autorisés en France:
  - Béclère – Necker
  - Strasbourg
  - Montpellier
  - Nantes
- Dans le monde: Consortium européen : ESHRE  
**PGD**

Sermon and al Consortium data collection VIII: cycles from January to December 2005 with pregnancy follow-up to October 2006.Hum Reprod. 2008

## Diagnostic préimplantatoire (DPI)

### - Inconvénients -

- Délais de prise en charge
- FIV (lourdeur technique)
- Accessibilité (fertilité, diagnostic moléculaire disponible, informativité)
- Taux de réussite



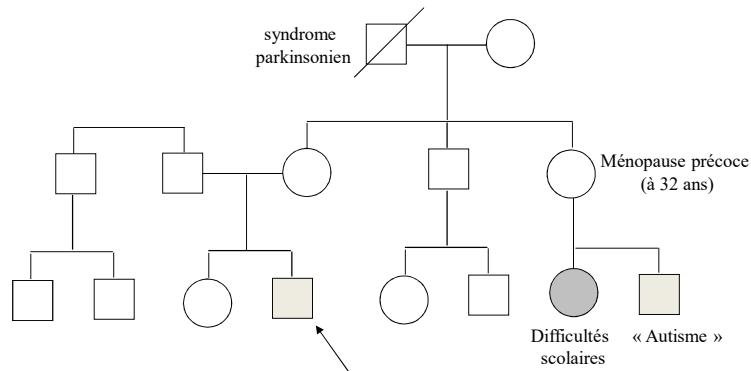
## Diagnostic préimplantatoire (DPI)

### - Indications ??? -

- Légalement : les mêmes que DPN
- En pratique : demande pour des maladies moins sévères ou à pénétrance et expressivité variable.

→ Que faire?

## Conclusion X fragile, une maladie familiale



## Conseil génétique

- Analyse arbre généalogique de la famille
  - Risque pour chaque membre
  - Risque pour sa descendance
- Particulièrement délicat
  - Mode complexe de transmission
  - Variabilité d'expression du RM chez les filles
  - Apparition du FXTAS
- Diagnostic prénatal fiable

## Conseil génétique

- Dépistage d'une prémutation n'est pas un examen anodin
- Conséquences individuelles et familiales
  - Risque de transmettre : bénéfice
  - Risque d'IOP : bénéfice?
  - Risque de FXTAS : pas de bénéfice
- Mêmes modalités qu'un test présymptomatique?  
(psychologue, généticien)

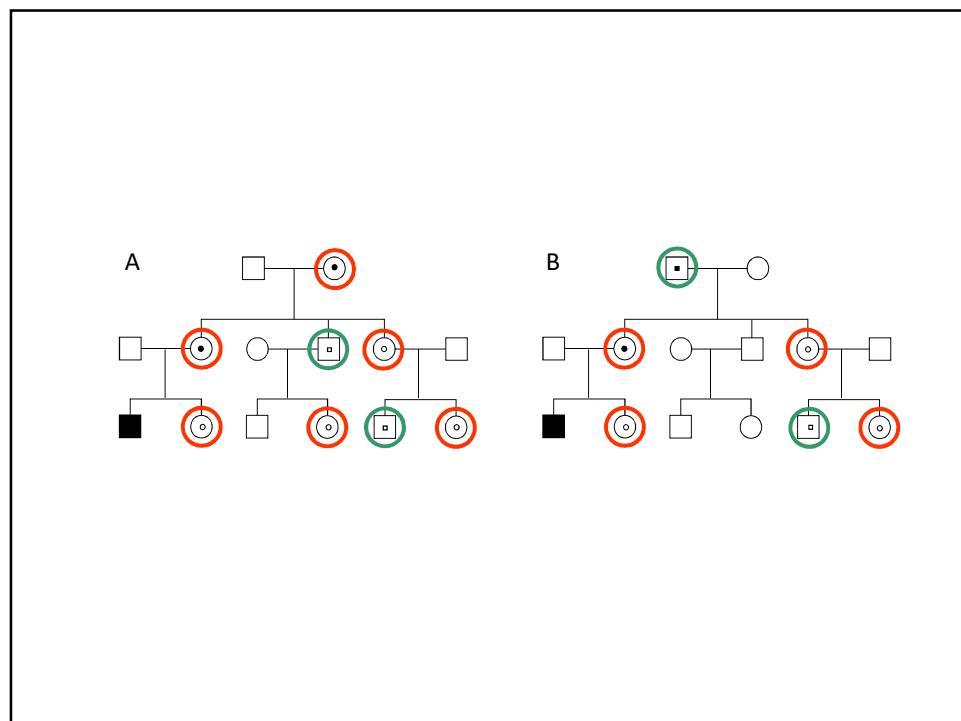
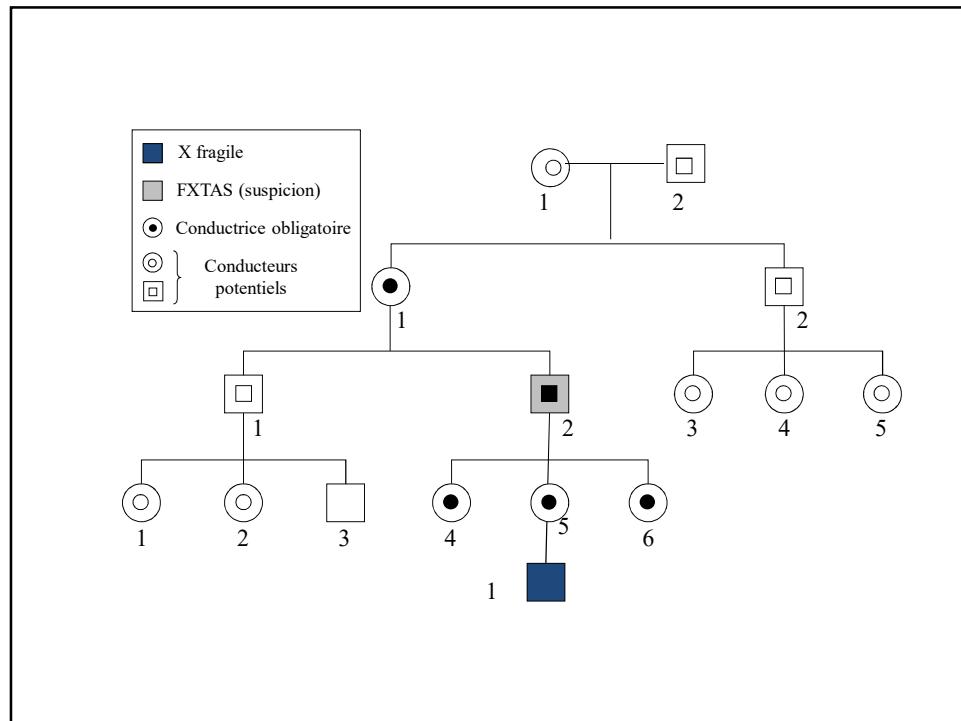
## Attitudes du généticien

- Non stéréotypé
- Adapté à la demande du consultant
  - Age
  - Sexe
  - Enfants ou désir d'enfants

Enjeu principal : évaluer le risque d'avoir un enfant avec DI (mutation complète)

## Conclusion

- Plusieurs maladies différentes
- Information personnalisée à chacune des personnes de la famille
  - Son risque de transmettre le syndrome X Fragile (mutation complète)
  - Son risque de développer
    - IOP (prémutation)
    - FXTAS (prémutation)
- Prise en charge génétique adaptée



## Syndrome de l'X Fragile

