

Le Syndrome de l'X fragile

Biologie moléculaire et aperçu génétique du syndrome de l'X fragile

Professeur Yves GILLEROT, Généticien

1. ANALYSE MEDICALE DU SYNDROME X FRAGILE

1.1 PRELIMINAIRES

Pour rappel, le syndrome X fragile représente la cause la plus fréquente de retard mental modéré après la trisomie 21. Son taux de prévalence a néanmoins été revu à la baisse : 1 garçon sur 4.000 et 1 fille sur 8.000 par rapport à 1 garçon sur 1.200 et 1 fille sur 2.400 comme cela avait été initialement estimé.

En ce qui concerne les porteuses saines (« *prémutées* »), il est compris entre 1/250 et 1/400 dans la population générale, d'où la suggestion que certains ont faite d'organiser un screening de masse ne fût-ce que dans la période préconceptionnelle. Ce qui semble théoriquement aller de soi n'est pas du tout évident dans la pratique : en effet et en plus du coût d'une telle opération, il convient aussi de tenir compte de ses aspects éthiques ; entre autres, il convient d'avoir à l'esprit l'impact parfois inattendu (et très délétère) que la mise en évidence d'une telle prémutation peut avoir sur une personne et sa famille.

Dans le syndrome X fragile, il n'y a pas de protéine FMRP décelable. Chez le sujet normal, celle-ci est mise en évidence dans les neurones, dans les cellules germinales du testicule, dans le derme en voie de cicatrisation et dans le muscle cardiaque mais seulement en état d'hyperplasie. La fonction précise de cette protéine n'est pas encore connue ; elle pourrait avoir un rôle déterminant dans la translation du message génétique.

2. QUELS SONT LES PRINCIPAUX SYMPTOMES OBSERVES DANS L'X FRAGILE ?

Ils varient au cours de la vie. L'examen de l'embryon et du fœtus porteur de la mutation complète ne diffèrent en rien d'embryons et de fœtus du même âge gestationnel.

A la naissance et contrairement à ce que nous voyons dans d'autres syndromes génétiques bien connus, comme la trisomie 21 par exemple, le nouveau-né X fragile est normal quant au phénotype. Le diagnostic est rarement posé avant l'âge d'un an. Des oreilles assez grandes et proéminentes peuvent néanmoins déjà être présentes dès les premiers mois de la vie. L'aspect robuste et la tendance à la macrocrânie de ces enfants donnent parfois le change pour un syndrome de « *Sotos* » (appelé également: *gigantisme cérébral*).

Dès la deuxième année, les signes cliniques deviennent plus caractéristiques et l'on retiendra surtout l'hyperlaxité ligamentaire et l'affaissement plantaire. Dès cet âge, un

strabisme peut être relevé. Ensuite, les symptômes cardinaux sont de plus en plus manifestes et se répartissent de la sorte :

└ faciès allongé :	70 %
└ oreilles grandes et proéminentes :	70 %
└ palais profond et étroit :	52 %
└ hyperlaxité ligamentaire :	67 %
└ pli palmaire unique :	25 %
└ cals au niveau des mains :	29 %
└ affaissement plantaire :	70 %
└ souffle cardiaque :	18 %
└ macroorchidie :	70 %

A côté de ces symptômes visibles et variables d'un sujet à l'autre, quels sont maintenant les problèmes médicaux auxquels sont confrontés de tels patients ?

Une fois encore, il convient de souligner qu'il s'agit là de généralités qui ne sont **pas** relevées **systématiquement** chez **tous** les enfants X-fragile :

└ troubles de l'alimentation avec vomissements et parfois diarrhées chroniques :	31 %
└ « failure to thrive » :	15 %
└ strabisme :	36 %
└ myopie :	22 %
└ hernie inguinale :	15 %
└ luxation récidivante :	3 %
└ problèmes orthopédiques :	21 %
└ otites moyennes à répétition :	85 %
└ convulsions :	22 %
└ prolapsus de la valve mitrale :	35 %

En plus de ces problèmes médicaux, le patient X fragile est bien entendu confronté à d'importants troubles du comportement et à un certain degré de retard mental, celui-ci se situant généralement dans la catégorie modérée. Parmi les problèmes comportementaux, signalons principalement : battement des mains, hyperactivité motrice, persévération, irritation, timidité, anxiété, fuite du regard avec tendance autistique, moments d'agressivité, moments de panique...

Alors que les problèmes comportementaux ont tendance à diminuer avec l'âge, le développement intellectuel semble quant à lui stagner et même régresser (?) dès l'adolescence.

Une question qui est souvent posée par les parents est celle de savoir s'il existe des différences significatives d'un sujet à l'autre quant aux problèmes physiques, comportementaux et intellectuels qui sont relevés dans l'X fragile.

Dans l'affirmative, y a-t-il moyen de les prédire chez un enfant afin de les améliorer éventuellement ? Merenstein et Al (1) ont tenté de répondre à cette question en étudiant une importante population de sujets atteints par rapport à de telles caractéristiques et en les divisant en deux sous-groupes pré- et post-pubertaires eux-mêmes subdivisés en 3 autres sous-groupes :

1. Patients porteurs de la mutation complète avec méthylation complète
2. Patients porteurs de la mutation complète avec méthylation partielle
3. Patients porteurs de cette mutation mais à l'état de mosaïque.

De cette remarquable étude, il ne ressort guère de différences vraiment convaincantes et statistiquement significatives entre ces trois groupes, sauf pour ce qui concerne les patients porteurs de la mutation complète avec méthylation incomplète et après la puberté seulement.

En effet, les prestations intellectuelles ces personnes X-fragile sont nettement supérieures à celles des deux autres catégories, leur QI moyen étant de 88.2 par rapport à 41.2 pour la catégorie mutation et méthylation complète et à 60.1 pour le groupe mosaïque.

Malheureusement, ce groupe avec méthylation incomplète est très minoritaire par rapport aux deux autres.

3. SUIVI MEDICAL DU PATIENT X FRAGILE

D'un point de vue pratique, les conseils suivants peuvent être donnés. Ils résultent de notre propre expérience mais aussi de « *Guide lines* » proposés par l'*American Academy of Pediatrics* (2).

3.1 | De 0 à 1 an :

Peu de conseils pratiques d'autant plus que le diagnostic est très rarement posé au cours de cette période. De tels enfants, il faut le savoir, sont parfois plus irritables, plus hypotoniques que d'autres ; en outre, ils peuvent dès ce moment être confrontés à des troubles du sommeil et plus rarement à des phénomènes convulsifs.

Personnellement, nous insistons sur la précocité du diagnostic dans le cadre du conseil génétique. S'agissant d'une affection héréditaire, un tel diagnostic est souvent une source de cataclysme familial très déstabilisant comparable même à certains égards à une véritable boîte de Pandore.

Il convient néanmoins de l'affronter avec détermination et tact car au sein de telles familles, de nombreuses personnes peuvent à leur insu être porteuses de la prémutation et même de la mutation complète avec les conséquences que l'on sait.

3.2 | De 1 à 5 ans :

Les symptômes caractéristiques deviennent plus nets et il faut être attentif aux aspects suivants :

- Le système oculaire
- Le strabisme est fréquent, de même que la myopie ; la ptose palpébrale et le nystagmus peuvent également être observés.
- L'hyperlaxité ligamentaire est à la base d'un affaissement plantaire bilatéral (« *pièds plats* »), d'une scoliose, de hernies inguinales... Il convient d'y être attentif.
- Des phénomènes convulsifs ou apparentés (*par ex. : épisodes de « regard fixe »*) peuvent apparaître dès cette période. L'avis du neuropédiatre est à ce sujet indispensable.
- Le cœur étant également un « organe cible », l'avis du cardiologue pédiatre et plus tard du cardiologue est indispensable, une des caractéristiques les plus fréquentes étant le prolapsus de la valve mitrale.
- Bien entendu, le développement psychomoteur et celui du langage doivent être surveillés et suivis adéquatement.
- Enfin, il est important de suivre et d'entourer à tout moment les familles et concernés.

3.3 | De 5 à 13 ans :

Au cours de cette période, les problèmes comportementaux sont importants et très envahissants. L'accompagnement des familles est de la plus grande importance tandis que les conseils médicaux donnés pour le groupe de 1 à 5 ans restent valables au cours de cette période.

Un certain degré de macroorchidie (exagération du volume testiculaire) peut faire son apparition dès cette période. Il convient à cet égard de réassurer les familles et de leur expliquer le pourquoi de ce symptôme.

3.4 | De l'adolescence à l'âge adulte :

Les remarques précédemment émises restent valables (*suivi orthopédique, cardiaque, neurologique,...*). L'hyperactivité a tendance à diminuer mais les problèmes d'attention et de « timidité » persistent. Des crises de colère assez violentes peuvent faire leur apparition et l'intervention du pédopsychiatre ou du psychiatre peuvent s'avérer indispensables.

Enfin, il convient d'être très attentif à l'apparition d'une forme ou l'autre d'épilepsie, surtout lorsque les performances intellectuelles semblent diminuer pour un motif apparemment indéterminé.

4. REFERENCES

4.1 MERENSTEIN S, SOBESKY WE, TAYLOR AK, RIIDDLE JE, TRAN HX and HAGERMAN RJ:

Molecular - Clinical correlations in males with an expanded FMR1 mutation.
Am J Med Genet 64 :388-394, 1996.

4.2 AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS :

Health supervision for children with Fragile X syndrome. *Pediatrics* 98, 2 :297-300, 1996.

*Professeur Yves GILLEROT, Généticien
Centre Génétique de LOVERVAL*