

*Le syndrome de l'X fragile est la cause la plus fréquente de retard mental héréditaire. Il atteint 1 garçon sur 1200 environ et une fille sur 2500.*

*L'expression clinique est variable associant chez les garçons un dysmorphisme facial, des troubles du comportement et une macroorchidie.*

*L'étude moléculaire de ce syndrome a permis de découvrir un nouveau mode de transmission génétique appelé mutation dynamique, qui explique la grande fréquence de cette maladie et sa diffusion dans la population générale. Il existe un diagnostic biologique des sujets atteints, des conducteurs et conductrices de la maladie.*

### Summary

*The fragile X syndrome is an X-linked heritable disease, and the most frequent inherited cause of mental retardation showing a new pattern of transmission called "dynamic mutation". The frequency of normal transmitting individuals and affected subjects are estimated.*

*The clinical expression and behavioral aspect, the possibilities of carrier detection and prevention are described.*

## LE SYNDROME DE L'X FRAGILE

par Joëlle BOUÉ

Joëlle BOUÉ

Médecin - Directeur de  
Recherches au CNRS  
17 rue Emile DUBOIS  
75014 PARIS

**Mots-clés :** Syndrome génétique - Handicap mental - Retard mental - Retard de langage - Autisme - Prévention.

Le syndrome de l'X fragile est la cause la plus fréquente de retard mental héréditaire et la deuxième cause de retard mental après la trisomie 21. Alors que la trisomie 21 est une anomalie du nombre de chromosomes de survenue accidentelle, les parents ayant une constitution chromosomique normale, la fragilité du chromosome X est un caractère familial transmissible.

Décrit pour la première fois par LUBS en 1969, (5) ce syndrome atteint environ 1 homme sur 1000 à 1500 et 1 femme sur 2000 à 2500. L'espérance de vie des sujets atteints étant normale, on estime cette population à 25.000 en France, chiffre vraisemblablement sous-estimé en raison d'une relative méconnaissance de cette maladie et des difficultés du diagnostic.

### Aspects cliniques

L'aspect clinique de ce syndrome chez les garçons se traduit par une triade symptomatique associant un retard mental, une dysmorphie faciale et une macroorchidie.

A la naissance, le poids de l'enfant est normal, seul le périmètre crânien est élevé, on note très rapidement une hypotonie avec des difficultés à l'allaitement car ces enfants souvent ne savent pas têter.

**Le retard mental** s'exprime de façon variable d'une famille à l'autre et au sein d'une même famille, allant de l'intelligence subnormale à la débilité profonde. Il se manifeste, dès la première enfance, par un retard des acquisitions, retard et difficulté de langage, des troubles du comportement, instabilité, irritabilité. Il s'agit de garçons robustes très agités, hyperactifs, parfois agressifs, plus rarement prostrés avec une conduite autistique. Près de 10% des garçons autistes sont en effet porteurs d'X fragile. Le retard scolaire est important, noté dès l'école maternelle et le contact est difficile avec les autres enfants.

**Le dysmorphisme facial** associe un visage allongé, un front haut, un périmètre crânien important, une mâchoire proéminente, des lèvres épaisses et éversées, de grandes

oreilles décollées. Chez les petits-enfants, cet aspect physique est inconstant, par contre il existe quelques signes évocateurs : la douceur extrême de la peau, les yeux cernés, la laxité articulaire, la faiblesse des muscles oculaires, les pieds plats. Enfin on note plus tard des automutilations et de fréquentes crises d'épilepsie.

La macroorchidie s'observe surtout après la puberté dans 60 à 80 % des cas avec les dosages hormonaux normaux. Ces caractéristiques cliniques n'ont cependant qu'une valeur d'orientation diagnostique car elles sont peu spécifiques et ne sont pas retrouvées chez tous les sujets.

L'interrogatoire des parents est extrêmement important car il permet quelquefois de retrouver chez un frère, un oncle, un grand oncle ou un cousin maternel, une symptomatologie identique avec en plus chez les adultes un faciès plus marqué, un déficit intellectuel important, et surtout le signe le plus évocateur qui est la macroorchidie.

L'expression clinique chez les filles qui ont reçu le chromosome X fragile est très variable. Environ la moitié de ces filles avec la mutation complète (voir plus loin) n'ont aucune symptomatologie clinique et aucun trouble du comportement, elles sont parfaitement normales. Parmi les filles ou femmes qui expriment la maladie, donc correspondant à l'autre moitié des femmes ayant la mutation complète, les troubles sont peu typiques et difficiles à diagnostiquer si elles n'appartiennent pas à une famille d'X fragile déjà étudiée.

En effet très peu d'entre elles ont un dysmorphisme facial évocateur, et les troubles du comportement sont variables : il s'agit de difficultés relationnelles, scolaires, de trouble de la mémoire, d'une grande timidité et d'une instabilité. Seulement 10 à 15% de ces femmes ont un retard mental important et un tableau comportemental aussi sévère que celui observé chez les garçons les plus atteints.

## Prévention

La prévention de l'X fragile passe d'abord par l'identification de l'X fragile chez un membre de la famille (enfant ou adulte), soit par un examen chromosomique, soit par l'étude en biologie moléculaire, soit par les 2 techniques conjointement, ce qui est préférable.

Ensuite, l'établissement de l'arbre généalogique permet de définir les femmes à risques d'avoir un enfant atteint, c'est-à-dire, sœurs, tantes, cousines du cas index, en sachant que toutes les mères d'un enfant atteint sont conductrices, puisqu'il n'existe pas de néo-mutation. Il est possible par l'étude en biologie moléculaire de rassurer les femmes non conductrices et de proposer aux conductrices un diagnostic prénatal. Le diagnostic prénatal se fait à 2 mois de grossesse par le prélèvement d'une biopsie de villosités chorionales (ébauche du placenta) à partir de laquelle sont faits l'examen chromosomique, l'établissement du sexe du fœtus et l'étude en biologie moléculaire.

Si la femme est vue plus tardivement en cours de grossesse, à partir de 4 mois il est possible de faire une prise de sang fœtal pour un examen chromosomique et conjointement une petite biopsie de placenta en vue de l'étude en biologie moléculaire.

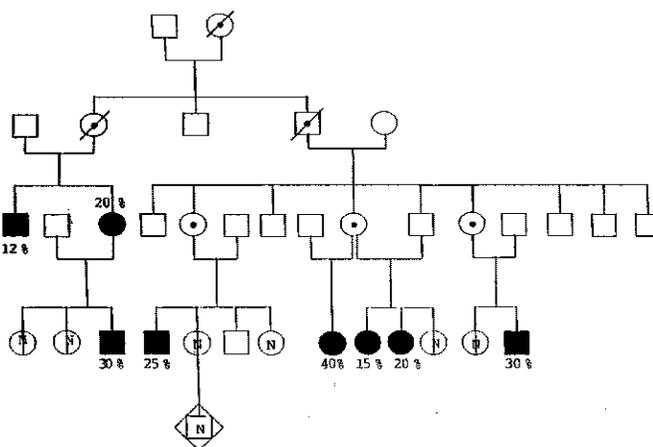
A une époque où des efforts sont faits pour détecter en cours de grossesse la Trisomie 21 dans une population de femmes à relativement faible risque (en dehors des femmes de plus de 38 ans et celles dont le fœtus présente des signes à l'échographie) car la trisomie 21 étant de survenue accidentelle, il est très difficile de "piéger" la femme ayant un risque accru, il est étonnant que la prévention de l'X fragile soit totalement mise de côté. Il s'agit d'une maladie familiale, fréquente (1 femme sur 700 est vectrice dans la population générale), et à partir de la détection d'un cas, adulte ou enfant, dans une famille, les femmes à risque peuvent être désignées, étudiées, les unes rassurées, ce qui est important et chez les conductrices, le diagnostic prénatal mis en œuvre depuis 1979 s'avère fiable et peut être proposé. Il devient raisonnable de proposer à une jeune femme en début de grossesse, une prise de sang pour détecter chez elle une éventuelle prémutation X fragile, si l'on découvre par l'interrogatoire, dans son entourage familial, un sujet suspect d'X fragile et dont la position dans l'arbre généalogique la désigne comme étant elle-même "à risque".

A partir du moment où il existe un examen spécifique permettant de détecter les conductrices, cette attitude peut être justifiée en particulier quand le sujet malade n'est pas examinable dans un délai suffisamment court.

## Génétique

L'examen chromosomique effectué à partir d'un prélèvement de sang met en évidence dans 5 à 50 % des mitoses un X fragile : le chromosome X présente une petite cassure à l'extrémité de ses bras longs. Tous les garçons atteints expriment cet X fragile et toutes les filles jeunes avec la mutation complète, mais chez celles-ci le pourcentage d'X fragile est habituellement moins élevé dans leurs cellules sanguines. Par son caractère familial, sa localisation sur le chromosome X, on pourrait penser à une maladie récessive liée à l'X comme la myopathie de Duchenne ou l'hémophilie.

Mais dès les premières analyses d'arbres généalogiques on remarque 1) que dans la même fratrie garçons et filles sont atteints et 2) que l'X fragile peut avoir été transmis par un grand-père parfaitement normal. Cet homme a transmis son X fragile à toutes ses filles elles-mêmes tout aussi normales et même particulièrement intelligentes. Mais ces filles ont parmi leurs enfants des garçons retardés mentaux et également des filles ayant un déficit intellectuel plus ou moins marqué. (Figure ci-dessous)(10).



- Homme prémuté
- Femme prémutée - pas d'X fragile dans les lymphocytes
- garçon atteint avec mutation complète - pourcentage d'X fragile dans les lymphocytes
- fille atteinte avec mutation complète - pourcentage d'X fragile dans les lymphocytes
- N femme non conductrice
- ◇ diagnostic prénatal (effectué avant la recherche possible de la mutation)

## En conclusion

Le syndrome de l'X fragile doit être mieux connu des milieux médicaux, car il s'agit de la forme la plus fréquente de retard mental héréditaire, qui obéit à un mode de transmission particulier, dont l'analyse a permis de comprendre sa grande diffusion dans la population.

Enfin, il existe un diagnostic biologique spécifique chez les sujets atteints et permettant de détecter les conducteurs et conductrices, donc donnant accès à une prévention.

## Références bibliographiques

- 1 — ARVEILER B., OBERLE I., VINCENT A., HOFKER MH, PEARSON PL, MANDEL JL. (1988) Genetic mapping of the Xq27-q28 region : new RFLP markers useful for diagnostic applications in fragile-X and hemophilia-B families. Am J Hum Genet 42 : 280-389.
- 2 — DRUGGE U., HOLMGREN G., BLOMQUIST HK, DAHL N., GUSTAVSON KH, MALMGREN H (1992). Study of individuals possibly affected with the fragile X syndrome in a large Swedish family in the 18th to 20th centuries. Am J Med Genet 32 : 353-354.
- 3 — FU Yh, KUHL DPA, PIZZUTTI A., PIERRETTI M., RICHARDS S., VERKERK AJMH, WARREN

- ST, OOSTRA BA, NELSON DL, CASKEY CT (1991). Variation of the CGG repeat at the fragile X site results in genetic instability : resolution of the Sherman paradox. *Cell* 67 : 1047-1058.
- 4 — HEITZ D., ROUSSEAU F., DEVYS D., SACCONI S., ABDERRAHIM H., LE PASLIER D., et al. (1991). Isolation of sequences that span the fragile X and identification of a fragile X-related CpG island. *Science* 251 : 1236-1239.
- 5 — LUBS HA (1969) A marker X chromosome. *Am J. Hum Genet* 21 : 231-244.
- 6 — OBERLE I., ROUSSEAU F., HEITZ D., KRETZ C., DEVYS D., HANAUER A., BOUÉ J., BERTHEAS MF, MANDEL JL. (1991) Instability of a 550-base pair DNA segment and abnormal methylation in fragile X syndrome. *Science* 252 : 1097-1102.
- 7 — OUDET C., MORNET E., SERRE JL, THOMAS F., LENTES-ZINGERLING S., KRETZ C., DELU-CHAT C., TEJADA I., BOUE J., BOUE A., MANDEL JL (1993). Linkage disequilibrium between the fragile X mutation and two closely linked CA repeats suggests that fragile X chromosomes are derived from a small number of founder chromosomes. *Am J. Hum genet.* 52 : 297-304.
- 8 — PEMBREY ME, WINTER RM, DAVIES KE. (1985) A premutation that generates a defect at crossing over explains the inheritance of fragile X mental retardation. *Am J med Genet* 21 709-717.
- 9 — ROUSSEAU F., HEITZ D., BIANCALANA V., BLUMENFELD S., KRETZ C., BOUE J., TOMMERUPN., VAN DER HAGEN C., BLANCHET-DELOZIER C., CROQUETTE MF, GILGENGRANTZ S., JALBERT P., VOELCKEL MA, OBERLE I., MANDEL JL. (1991a) Efficient and reliable direct diagnosis of the fragile-X mental retardation syndrome. *New Engl J. Med* 325 : 1673-1681.
- 10 — SHERMAN SL, JACOBS PA, MORTON NE, FROSTER-ISKENIUS U., HOWARD-PEEBLES PN, BRONDUM-NIELSEN K., PARTINGTON MW, SUTHERLAND GR, TURNER G., WATSON M. (1985). Further segregation analysis of the fragile X syndrome with special reference to transmitting males. *Hum Genet* 69 : 289-299.
- 11 — VERKERK ANNEMIEKE J.M.H. and all (1991). Identification of a gene (FMR-1) containing a CGG repeat coincident with a breakpoint cluster region exhibiting length variation in fragile X syndrome. *Cell* 65 : 905-914.