



Syndrome de l'X fragile : du retard mental à la ménopause précoce

P. Hutter, Institut Central des Hôpitaux Valaisans, Sion

Le syndrome de l'X fragile (ou syndrome de Martin-Bell) représente la cause la plus fréquente de retard mental sévère, après celui qui est lié à la trisomie 21. Le syndrome occupe toutefois la première place des formes héréditaires de retard mental, affectant environ un garçon sur 5'000 et une fille sur 9'000 [1]. Les symptômes n'apparaissent que lorsqu'une mutation de nature dynamique du gène *FMR1* (Fragile X Mental Retardation 1), situé sur le chromosome X en position q27.3, atteint une forme dite « complète ». Bien qu'aucun traitement ne soit actuellement disponible pour les patients présentant ce syndrome, l'analyse génétique est justifiée pour les raisons exposées ci-dessous, notamment dans le but de faire la distinction entre les états de prémutation et de mutation complète du gène en cause.



Manifestations cliniques des mutations complètes chez l'homme [2]

Le diagnostic est rarement posé avant l'âge d'un an, mais dès la petite enfance certaines caractéristiques morphologiques, telles qu'un visage allongé, des oreilles, une mâchoire et un front proéminents retiennent généralement l'attention (Figure).

Les principaux symptômes comportementaux associés au syndrome sont les suivants :

- **hypotonie et retard modéré** des fonctions motrices, avec capacités verbales souvent supérieures aux capacités manuelles ;
- **difficultés de langage** allant de problèmes bénins de communication à une incapacité de dialogue ;
- **hyperactivité**, difficultés de concentration et de socialisation (agressivité) ;
- **comportement autistique** ;
- **quotient intellectuel diminué**.

Des complications médicales à long terme peuvent être observées, telles que des otites récurrentes et des épilepsies.

Manifestations cliniques des mutations complètes chez la femme

Les femmes sont moins affectées que les hommes, étant partiellement « protégées » par la présence d'une deuxième copie normale du gène *FMR1* dans leurs cellules, portée par le deuxième chromosome X. Toutefois, jusqu'à 60 % des femmes présentent des symptômes rappelant ceux que l'on observe chez les hommes, mais manifestés à un moindre degré. De plus, près d'une femme sur cinq portant une prémutation (voir ci-après) présente une ménopause précoce, avec arrêt des menstruations avant l'âge de 40 ans. Entre 5 et 7 % des cas de ménopause précoce idiopathique résultent d'une prémutation du gène *FMR1*, diagnostic qui peut être utile dans le cadre d'un planning familial.

Bases génétiques du syndrome

Le produit du gène *FMR1* est exprimé dans de nombreux types cellulaires, mais particulièrement dans les neurones. Dans une partie du gène *FMR1* non traduite en protéine, une suite de répétitions de trois bases (triplet CGG) peut devenir le siège de mutations dites « dynamiques » [3]. En effet, tandis que le nombre de répétitions de ce triplet CGG est inférieur à 50 chez les individus « normaux » de la population générale, ce nombre peut augmenter lors de la méiose

Individus normaux	6-49 triplets (le plus fréquemment 29-30)
Individus avec allèles intermédiaires	50-58 triplets
Femmes portant une <u>prémutation</u> et hommes transmetteurs normaux*	59-200 triplets
Patients et femmes portant une <u>mutation complète</u>	>200 triplets

*exceptionnellement, des porteurs de prémutations présentent des problèmes cognitifs atténués.

Tableau 1: Allèles normaux, intermédiaires, prémutations et mutations complètes du gène *FMR1*

maternelle et dépasse 200 chez les patients présentant le syndrome de l'X fragile. On distingue quatre catégories d'individus en fonction du nombre de triplets qu'ils portent dans chacune de leurs cellules (Tableau 1).

Les allèles portant moins de 40 triplets sont particulièrement stables, tandis que ceux qui portent 41-58 triplets présentent un risque faible d'expansion, lorsque l'on considère plusieurs générations. Par définition, seuls les allèles portant une prémutation (59-200 triplets) peuvent devenir le siège d'une expansion en mutation complète, en une seule génération. Comme le résume le Tableau 2, le risque d'expansion d'une prémutation s'accroît avec le nombre de répétitions du triplet. En présence d'une mutation complète (>200 répétitions), la région voisine de l'expansion contenant le promoteur du gène est alors dans un état méthylé (consécutif à une modification somatique de résidus cytosines), ce qui a pour effet d'inhiber la transcription du gène. Bien que ce dernier parvienne à produire une quantité résiduelle d'ARN messager, aucune protéine *FMR1* n'est alors synthétisée.

Nombre de triplets CGG	Risque d'expansion (%) à >200 triplets CGG en une génération
55-59	3.7
60-69	5.3
70-79	31.1
80-89	57.8
90-99	80.1
100-139	>94
>140	100

Tableau 2: Risque d'expansion de prémutations en mutations complètes, en fonction du nombre de triplets CGG [4]

Conseil génétique

En cas de suspicion de syndrome de l'X fragile, une consultation spécialisée est souhaitable. Elle doit comporter non seulement un examen morphologique et comportemental du patient, mais également essayer de documenter son anamnèse familiale sur trois générations.

L'analyse du gène *FMR1* est indiquée dans les situations suivantes :

- diagnostic chez des personnes présentant un retard mental
- suspicion du syndrome chez les apparentés au patient (dès 16 ans)
- diagnostic prénatal chez les mères portant plus de 54 répétitions CGG
- lorsque une prémutation familiale est transmise par la mère, les fils « normaux » peuvent être des porteurs/transmetteurs de cette prémutation, qui par la suite peut connaître une expansion en mutation complète chez leurs filles
- diagnostic de ménopause précoce.

Matériel et Tarif

Exclusion/identification d'une prémutation *FMR1* par PCR (analyse de 6-80 répétitions de triplets) : 350 PT.

Identification/confirmation d'une mutation complète *FMR1* par analyse de Southern génomique : 390 PT (analyse sous-traitée aux HUG).

Références

- [1] Crawford DC, et al. *FMR1* and the fragile X syndrome: Human genome epidemiology review. *Genet Med* 2001; 3: 359-371.
- [2] Firth HV et Hurst JA. *Oxford Desk Reference Clinical Genetics*. Oxford University Press 2005.
- [3] Verkerk AJ, et al. Identification of a gene (*FMR-1*) containing a CGG repeat coincident with a breakpoint cluster region exhibiting length variation in fragile X syndrome. *Cell* 1991; 65: 905-914.
- [4] Heitz D et al. Inheritance of the fragile X syndrome: size of the fragile X premutation is a major determinant of the transition to full mutation. *J Med Genet* 1992; 29: 794-801.

Personnes de contact

Dr Pierre Hutter
Dr René Tabin

pierre.hutter@ichv.ch
rene.tabin@rsv-gnw.ch