

# **Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)**

## **Syndrome de l'X fragile**

**Centre de Référence**  
**Déficiences Intellectuelles de causes rares**

Décembre 2020

Le PNDS X fragile est disponible sur le site de la filière DéfiScience <http://www.defiscience.fr>

# Synthèse à destination du médecin traitant

- **Une maladie génétique particulière avec mutation dynamique**

Le syndrome de l’X fragile est la deuxième cause de déficience intellectuelle (DI) après la trisomie 21 et la cause la plus fréquente de DI héréditaire, du fait de son mécanisme mutationnel très particulier. L’X fragile résulte d’une *mutation dynamique* par amplification de triplet CGG dans la région régulatrice du gène *FMR1*, qui survient en *deux étapes* au cours des générations : à la différence de la population générale qui présente habituellement moins de 55 triplets CGG, dans les familles affectées par l’X fragile, un grand père ou une grand-mère est porteur d’une *prémuation*, c’est-à-dire un nombre de triplets plus élevé, entre 55 et 200, augmentant fortement l’instabilité de cette structure qui va avoir tendance à s’amplifier de génération en génération. Si elle est portée par un homme, il la transmet *sans amplification* à toutes ses filles qui transmettent à leur tour à 50% de leurs enfants une mutation qui peut rester à l’état de *prémuation* ou être amplifiée en *mutation complète* (> 200 CGG). La mutation complète provoque une méthylation du gène *FMR1* qui inhibe son expression ; c’est l’absence de synthèse de la protéine FMRP (codée par *FMR1*), qui est responsable des symptômes de l’X fragile. Chez les filles, l’expression clinique de la mutation complète est extrêmement variable, probablement en rapport avec le profil d’inactivation des chromosomes X au niveau cérébral.

Les personnes porteuses de la *prémuation* n’ont pas le syndrome de l’X fragile, donc pas de déficience Intellectuelle (DI), mais 20 % des femmes ont une *insuffisance ovarienne précoce* (IOP) et les hommes ont un risque de développer un syndrome neurodégénératif appelé *Fragile X Tremor Ataxia Syndrome* (FXTAS).

- **Repérage et diagnostic de l’X fragile**

Chez le garçon, le nourrisson est parfois hypotonique, mais les acquisitions posturales sont habituellement peu décalées. Le jeune enfant présente un retard de langage, souvent un évitement du regard et une agitation psychomotrice importante, qui amènent les parents à consulter. La première étape diagnostique est donc de repérer puis confirmer que l’enfant présente un retard de développement psychomoteur. Pour orienter le diagnostic *étiologique* de ce retard de développement, vers le syndrome de l’X fragile, plusieurs signes cliniques peuvent être repérés : précocement, une hyperlaxité ligamentaire avec pieds valgus et subluxation des pouces. Les traits morphologiques évocateurs n’apparaissent souvent que chez le grand enfant et peuvent être absents : front large et haut, parfois macrocéphalie, visage allongé, longue mandibule, grandes oreilles, macro-orchidie (après la puberté).

Les signes cliniques chez les filles sont souvent plus atténués, se révélant par des troubles d’apprentissage ou plus souvent par des troubles émotionnels (anxiété, retrait social). Certaines filles peuvent présenter une atteinte similaire à celle des garçons. La notion d’antécédents familiaux de troubles du neurodéveloppement ou de troubles psychiatriques peut aider à orienter le diagnostic.

Le diagnostic génétique nécessite une étude en biologie moléculaire de l’expansion du trinuécléotide CGG du gène *FMR1* (Southern Blot ou kits PCR commerciaux de diagnostic plus rapide et permettant une estimation précise de la taille des prémuations). Ce diagnostic génétique sur prélèvement sanguin relève du généticien, ou d’un médecin formé à la prescription et la restitution d’un résultat de

génétiq ue moléculaire et ses conséquences pour l'enfant et sa famille. Le diagnostic doit toujours être suivi d'une consultation de génétique auprès d'un généticien ou d'un conseiller en génétique.

- **Fonctionnement cognitif, apprentissage et comportement.**

Le trouble du développement intellectuel est le plus souvent de sévérité modérée à sévère et impacte les capacités à comprendre une information nouvelle ou complexe, ce qui retentit fortement sur les apprentissages scolaires et limite à l'âge adulte les capacités d'adaptation pour faire face aux situations de la vie courante. Deux-tiers des patients s'expriment avec des phrases, avec souvent des troubles de prononciation, persévérations et des difficultés d'organisation du discours. L'accès à la lecture est possible pour moins de la moitié des patients. L'hyperactivité motrice est très marquée chez le jeune garçon et s'atténue à l'adolescence. La faible mémoire de travail et les troubles d'attention pénalisent fortement les apprentissages. L'anxiété et les troubles de régulation émotionnelle altèrent les interactions sociales, avec des comportements inadaptés (stéréotypies, automatismes verbaux, excitation excessive). Certains patients présentent un authentique trouble du spectre de l'autisme.

- **Pathologies somatiques et psychiatriques associées.**

Les enfants et adultes atteints de l'X fragile peuvent être atteints plus fréquemment que dans la population générale, de pathologies courantes, comme un reflux gastro-oesophagien, des otites répétées, une constipation. La connaissance de ces problèmes médicaux, la précocité de leur diagnostic et de leur traitement améliorent l'état de santé de l'enfant et évitent des surhandicaps.

Inversement, ces pathologies non traitées peuvent provoquer des douleurs qui vont favoriser des troubles du sommeil, une auto ou hétéro-agressivité ou des stéréotypies. D'autres pathologies chroniques (orthopédique, épilepsie) peuvent altérer l'autonomie et la qualité de vie des personnes X fragile.

Le traitement pharmacologique des maladies courantes (infections, HTA, inductions anesthésiques) ne nécessite pas de précautions spécifiques à l'X fragile. L'épilepsie est le plus souvent maîtrisée à des doses usuelles en monothérapie, plus rarement en bithérapie. Certains troubles du comportement (hétéro ou auto agressivité, hyperactivité avec mise en danger) ou des troubles psychiatriques surajoutés (TDAH, trouble anxieux, dépression, TOC,...) peuvent nécessiter un recours à des médicaments psychotropes, en complément d'un suivi psychiatrique régulier en partenariat avec la famille et l'équipe éducative.

Certaines situations aiguës justifient une prise en charge en urgence : les crises d'épilepsie, dont la prise en charge ne diffère pas de celle recommandée pour d'autres patients épileptiques, et les comportements défis avec auto ou hétéroagressivité, qui doivent faire rechercher une pathologie somatique (douleur, fracture, infection) ou psychiatriques (trouble anxieux, dépression), prendre en compte les troubles de la communication et chercher un facteur favorisant lié à l'environnement.

- **Projet éducatif et d'accompagnement personnalisé.**

Le projet pédagogique et éducatif des patients X fragile doit être établi de manière multidisciplinaire: corps enseignant, orthophoniste, psychomotricien, ergothérapeute, neuropsychologue, médecins, éducateurs et parents. Il est important de tenir compte des différentes forces et faiblesses cognitives, affectives et du comportement des enfants. Ce projet doit être discuté et réévalué avec la famille. Le type de scolarité et le dispositif le plus adapté (école ordinaire avec AESH, ULIS, IME, ITEP, etc...)

dépend de l'âge de l'enfant, de son niveau cognitif, des troubles associés et des ressources éducatives familiales.

## ● **Rôle du médecin traitant**

Le médecin traitant a un rôle essentiel dans le suivi médical et l'accompagnement de la situation de handicap.

- ✓ Evaluer la trajectoire développementale et le comportement de l'enfant, de l'adolescent, de l'adulte.
- ✓ Evoquer le diagnostic et orienter vers une consultation spécialisée de génétique ou de neuropédiatrie pour le confirmer.
- ✓ Repérer et assurer, en lien avec les médecins spécialistes, le suivi médical des pathologies somatiques associées, en particulier digestive (RGO, constipation), ORL, orthopédiques, épilepsie, troubles du sommeil; troubles psychiatriques
- ✓ Evaluer l'efficacité et la tolérance des médicaments, en particulier psychotropes et antiépileptiques.
- ✓ Vérifier la bonne croissance staturopondérale et prévenir la survenue d'une obésité par trouble de régulation du comportement alimentaire.
- ✓ Orienter et/ou coordonner l'accompagnement psychologique, le projet scolaire et les rééducations pluridisciplinaires.
- ✓ Informer sur les prestations et les aides apportées par la MDPH.
- ✓ Faciliter l'intégration sociale, scolaire et professionnelle et l'éducation thérapeutique du patient et de sa famille.
- ✓ Etre vigilant à la qualité de vie du patient et de sa famille (la personne X fragile, sa fratrie, ses parents et grands parents).
- ✓ Faire connaître au patient et sa famille les ressources disponibles sur le territoire et les associations de parents (Association Fragile X France ; Mosaïques).

## ● **Information / contacts utiles**

### ▸ **CRDI - Centre de Référence Déficience Intellectuelle de cause rare**

Site coordonnateur : Dr Delphine Héron, Service de génétique, Hôpital de la Salpêtrière, Paris.  
Site constitutif référent pour le syndrome de l'X fragile et autres déficiences intellectuelles liées au chromosome X. Pr Vincent des Portes. HCL - Hôpital Femme Mère Enfant, Bron – Lyon.  
<https://www.chu-lyon.fr/fr/centre-de-referance-des-deficiences-intellectuelles-de-causes-rares>

Sur le territoire national, les centres de références (CRMR) et de compétence (CCMR) « Déficiences intellectuelles de cause rare » peuvent être sollicités par le patient, la famille ou tout professionnel impliqué, à tout moment du parcours de vie, pour un avis sur une situation complexe ou l'obtention d'informations spécifiques sur le syndrome. La carte des centres labellisés est disponible sur le site <http://www.defiscience.fr>.

### ▸ **Associations de patients**

**Association FRAGILE X France** [anciennement ANXfra 'le Goëland' ]. [www.xfra.org](http://www.xfra.org).  
Courriel : [contact@xfra.org](mailto:contact@xfra.org)

**MOSAÏQUES- Association des 'X fragile'**. <http://www.xfragile.org>  
Courriel : [mosaiques@xfragile.org](mailto:mosaiques@xfragile.org)