



Maladies Rares du Neurodéveloppement

FILIÈRE NATIONALE DE SANTÉ

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

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Syndrome de l'X fragile

ARGUMENTAIRE

Juillet 2021

Cet argumentaire a été élaboré par le centre de référence national des Déficiences Intellectuelles de causes rares, avec la contribution d'un groupe de travail pluridisciplinaire, sous la coordination du Pr Vincent des Portes, CRDI Lyon.

Il a servi de base à l'élaboration du PNDS X fragile.

Le PNDS est téléchargeable sur le site de la filière DéfiScience

Coordonnateur du PNDS

Pr Vincent des Portes, Neuropédiatre - CHU de Lyon HCL - GH Est -- Bron. Centre de Référence des Déficiences Intellectuelles de causes rares ; Service de Neuropédiatrie. Adresse du siège : HCL - Hôpital Femme Mère Enfant - Neurologie pédiatrique, 59 Bd Pinel – 69677 BRON cedex. vincent.desportes@chu-lyon.fr

Groupe de rédaction multidisciplinaire

- . Pr Mathieu Milh, Neuropédiatre- AP-HM Hôpital de la Timone - Marseille
- . Pr Nicole Philip, Généticienne - AP-HM Hôpital de la Timone – Marseille
- . Pr Mathieu Anheim, Neurologue - Pôle tête-cou - CHU de Strasbourg
- . Dr Anne Bachelot, Endocrinologue - CHU Paris-GH La Pitié Salpêtrière – Paris
- . Dr Perrine Charles, Neurologue - AP-HP, Hôpital Pitié Salpêtrière – Paris
- . Dr Amélie Clément, Psychiatre - CHU de Lyon HCL - GH Est -- Bron
- . Dr Angèle Consoli, Psychiatre - AP-HP, Hôpital Pitié Salpêtrière – Paris
- . Dr Aurore Curie, Neuropédiatre - CHU de Lyon HCL - GH Est – Bron
- . Dr Caroline Demily, Psychiatre - Centre Hospitalier, Le Vinatier – Lyon
- . Dr Delphine Héron, pédiatre généticienne, AP-HP, Hôpital Pitié Salpêtrière – Paris
- . Dr Gaëtan Lesca, Généticien- CHU de Lyon HCL - GH Est -- Bron
- . Dr Stéphane Thobois, Neurologue - CHU de Lyon HCL - GH Est – Bron
- . Dr Dorothée Ville, Neuropédiatre - CHU de Lyon HCL - GH Est – Bron

Groupe de relecteurs

- . Dr Richard Defay, médecin généraliste, Le Puy en Velay
- . Dr Caroline Karsenty, Neuropédiatre, Centre de Compétences DI - CHU Toulouse
- . Dr Claire De Seze, Neuropédiatre, Centre de Référence DI - CHRU Strasbourg ; CAMSP Saverne
- . M. Eric Marie, Directeur de Territoires Lyon Nord, Fondation OVE
- . Mlle Lucie Hannequin, Neuropsychologues- CHU de Lyon HCL - GH Est -- Bron

- . Mme Emilie Weight, Administratrice de l'Association FRAGILE X France
- . Mr Sébastien Carnicella, Administrateur de l'Association FRAGILE X FRANCE
- . Mr Philippe Junière et Mme Michèle Junière, Présidente de l'Association MOSAÏQUES - Association des 'X fragile'

Déclarations d'intérêt

- . Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt

1. Méthode

La méthode utilisée pour l'élaboration de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est celle des « Recommandations pour la pratique clinique »¹, selon la « méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr).

Elle repose, d'une part, sur l'analyse et la synthèse critiques de la littérature médicale disponible, et, d'autre part, sur l'avis d'un groupe multidisciplinaire de professionnels concernés par le syndrome de l'X fragile.

Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

2. Méthodologie de Rédaction du PNDS

Après une analyse critique de la littérature internationale (voir « Recherche bibliographique »), une première version du PNDS a été rédigée par un Groupe de rédaction multidisciplinaire (généticistes, endocrinologues, neurologues, neuropédiatres, pédiatres, psychiatres) sous la coordination du Pr Vincent des Portes (Centre de référence Déficiences intellectuelles de causes rares, CHU de Lyon).

Le document a ensuite été soumis à relecture et modifications libres à un Groupe de lecture, comportant médecin généraliste, neurologue, pédiatre, et des représentants associatifs.

Les remarques et modifications issues des relectures ont été intégrées, permettant d'aboutir au document final. Le PNDS présenté est donc le fruit d'un travail collégial.

3. Stratégie de recherche documentaire

La première publication concernant le syndrome de l'X fragile date de 1945, par Martin et Bell. Le gène FMR1, dont l'inactivation est responsable du syndrome, est connue depuis 1991, soit bientôt 30 ans.

Sources consultées : PubMed, Cochrane, clinical trials

Période de recherche 1981-2019 (plus quelques articles princeps antérieurs à cette période).

Langues retenues : Anglais, Français

Mots clés utilisés : Synonyme(s) FXS / Syndrome FRAXA/ Syndrome FraX/ Syndrome de Martin-Bell / Fragile X syndrome / Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS) / FMR1-related primary ovarian insufficiency / FMR1-Related Disorders / Diagnosis / Clinics / Therapeutics/ Patho physiology / FMR1/ Genetic counseling / Clinical trial.

Le nombre de publications sur le syndrome est très important, du fait d'une recherche intense sur le sujet.

Nombre de références Pubmed, avec le terme « *Fragile X* » entre 1981 et 2019 : 6431.

Nombre de références Pubmed, avec le terme « *FMR1* » entre 1981 et 2020 : 3493.

¹ Cf. Les recommandations pour la pratique clinique - Base méthodologique pour leur réalisation en France. Anaes, 1999 - 2000.

A titre d'exemple, le tableau ci-dessous décrit des extraits des requêtes documentaires sur PubMed, selon les équations de recherche utilisées (MeSH terms).

Type d'étude / Sujet ▶ Mots clés utilisés ▶ Langues retenues : français / anglais ▶ Sources consultées : PUBMED	Nombre de références Période 1981 - 2019
MOTS CLES Occurrences Equation de recherche : MeSH Terms]	
X fragile [All Fields] x [All Fields] AND fragile [All Fields]	8391
fragile X syndrome [MAJR] "Fragile x syndrome"[MeSH Terms] OR "fragile x syndrome"[All Fields] OR "x fragile syndrome"[All Fields]	6434
(Fragile X syndrome) AND diagnosis ("fragile x syndrome"[MeSH Terms] OR "fragile x syndrome"[All Fields] OR "x fragile syndrome"[All Fields]) AND ("diagnosis"[Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR "diagnosis"[MeSH Terms]) AND ("2011/12/08"[PDat]: "2016/12/05"[PDat])	2842
(Fragile X syndrome) AND pathology and physiology ("fragile x syndrome"[MeSH Terms] OR "fragile x syndrome"[All Fields] OR "x fragile syndrome"[All Fields]) AND (("pathology"[Subheading] OR "pathology"[All Fields] OR "pathology"[MeSH Terms]) AND ("physiology"[Subheading] OR "physiology"[All Fields] OR "physiology"[MeSH Terms])) AND ("2011/12/08"[PDat]: "2016/12/05"[PDat])	948
(Fragile X syndrome) AND therapeutics ("fragile x syndrome"[MeSH Terms] OR "fragile x syndrome"[All Fields] OR "x fragile syndrome"[All Fields]) AND ("therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]) AND ("2011/12/08"[PDat]: "2016/12/05"[PDat])	871
fragile X syndrome AND Clinics ("fragile x syndrome"[MeSH Terms] OR "fragile x syndrome"[All Fields] OR "x fragile syndrome"[All Fields]) AND ("ambulatory care facilities"[MeSH Terms] OR ("ambulatory"[All Fields] AND "care"[All Fields]) AND "facilities"[All Fields]) OR "ambulatory care facilities"[All Fields] OR "clinic"[All Fields]) AND ("2011/12/08"[PDat]: "2016/12/05"[PDat])	1701
Type d'article : Books and Documents/ Classical Article/ Clinical Trial/ Consensus Development Conference/ Controlled Clinical Trial/ Guideline/ Meta-Analysis/ Patient Education Handout/ Practice Guideline/ Randomized Controlled Trial/ Scientific Integrity Review/ Systematic Reviews/ Customize	

La sélection des publications pertinentes pour la rédaction du PNDS a pris en compte l'intérêt clinique pour le praticien, la reproductibilité des données sur plusieurs publications de groupes distincts, la qualité méthodologique du design des essais thérapeutiques, avec de rares études randomisées vs placebo. Les articles source cités dans les *reviews* ont été consultés quand ils étaient disponibles. Les avis d'experts ont été aussi pris en compte dans la rédaction, validés par le groupe de relecture.

Les articles sélectionnés, analysés, et cités dans le texte du PNDS par ordre alphabétique du premier auteur, sont regroupés ici selon le thème abordé (diagnostic, phénotype clinique, complications médicales, conseil génétique, recherche thérapeutique).

Thème	Référence	Type d'article	Message clef de l'article / Commentaires
Epidémiologie / historique de découverte du syndrome	Crawford DC, Acuna JM, Sherman SL. FMR1 and the fragile X syndrome: Human genome epidemiology review. <i>Genet Med.</i> 2001; 3:359-371.	Revue littérature	L'analyse des différents registres en population permet d'estimer une prévalence de l'X fragile autour de 1/4000 garçons et 1/8000 filles
Description clinique du syndrome X fragile	Martin JP and Bell J. A pedigree of mental defect showing sex-linkage. <i>J Neurol Psychiatry.</i> 1943; 6: 154-7.	Article original	1ere description clinique du syndrome sur des critères cliniques et sur un pedigree de handicap mental lié au chromosome X.
	Hagerman R. Fragile X syndrome. Ed Randi Hagerman and Amy Cronister. Third edition. 2002. The Johns Hopkins University Press, Baltimore and London.	Text book	Ouvrage de référence détaillant toutes les données de la littérature Clinique et moléculaire des 60 dernières années.
Le mécanisme génétique responsable	Sutherland GR. Fragile sites on human chromosomes: demonstration of their dependence on the type of tissue culture medium. <i>Science.</i> 1977; 197: 265-6.	Article original	Mise au point du 1er test diagnostique de l'X fragile : marqueur cytogénétique, le « site fragile », situé en Xq27.3, où la chromatine ne se condense pas en mitose, donnant l'impression d'une cassure chromosomique. La mise en évidence du site fragile nécessite des conditions de culture particulières, notamment un milieu pauvre en folate et en thymidine.
	Oberlé I et al. Instability of a 550-base pair DNA segment and abnormal methylation in fragile X syndrome. <i>Science</i> , 1991; 252: 1097-102.	Article original	Découverte du mécanisme moléculaire d'amplification de triplets, responsable du syndrome de l'X fragile, qui explique les particularités observées dans l'arbre généalogique des familles atteintes.
	Verkerk AJ, Pieretti M, Sutcliffe JS, Fu YH, Kuhl DP, Pizzuti A, Reiner O, Richards S, Victoria MF, Zhang FP, et al. Identification of a gene (FMR-1) containing a CGG repeat coincident with a break point cluster region exhibiting length variation in fragile X syndrome. <i>Cell.</i> 1991; 65(5): 905-14.	Article original	Identification du gène FMR1 et la séquence répétée de triplets CGG en amont du gène, base du diagnostic moléculaire actuel.
	Quartier, A., Poquet, H., Gilbert-Dussardier, B., Rossi, M., Casteleyn, A. S., des Portes, V., ... & Thevenon, J. Intragenic FMR1 disease-causing variants: a significant mutational mechanism leading to Fragile-X syndrome. <i>European Journal of Human Genetics.</i> 2017; 25(4), 423.	Article original	Les expansions ne constituent pas l'unique mécanisme pathologique. Des délétions partielles ou totales du gène <i>FMR1</i> ainsi que des mutations intragéniques ont également été rapportées.

Thème	Référence	Type d'article	Message clef de l'article / Commentaires
Diagnostic génétique en pratique clinique	Lesca G, Curie A, Rousselle C. Problèmes posés par les maladies génétiques : 1re partie - A propos d'une maladie d'instabilité : le syndrome de l'X fragile. <i>Rev Prat.</i> 2010. Vol 60. 243-4.	Article didactique en français	L'étude de l'expansion du trinuéotide CGG du gène <i>FMR1</i> en biologie moléculaire permet actuellement de confirmer le diagnostic d'X fragile dans sa forme courante. Le <i>southern Blot</i> (étude de la migration en fonction de leur taille de fragments d'ADN digérés par des enzymes de restriction) a longtemps été la technique de référence.
	Bailey DB Jr, Skinner D, Sparkman KL. Discovering fragile X syndrome: family experiences and perceptions. <i>Pediatrics.</i> 2003; 111(2):407– 416.	Article original	Enquête familiale aux Etats Unis, relatant que 24% des familles ont consulté dix fois un professionnel de santé avant que le diagnostic soit confirmé. Le délai diagnostique reste variable selon les professionnels sollicités et la précocité de survenue des signes cliniques.
	Biancalana V, Beldjord C, Taillandier A, Szpiro-Tapia S, Cusin V, Gerson F, Philippe C, Mandel JL. Five years of molecular diagnosis of Fragile X syndrome (1997-2001): a collaborative study reporting 95% of the activity in France. <i>Am J Med Genet.</i> 2004; 129 (3): 218-24.	Article original	En France, si l'âge moyen au diagnostic des garçons X fragiles est passé de 9.2 ans à 5.8 ans entre 1994 et 2001, des diagnostics tardifs sont encore réalisés et le syndrome est encore trop méconnu chez les filles, dont les symptômes sont moins spécifiques.
	Nolin SL, Sah S, Glicksman A, Sherman SL, Allen E, Berry-Kravis E, Tassone F, Yrigollen C, Cronister A, Jodah M, Ersalesi N, Dobkin C, Brown WT, Shroff R, Latham GJ, Hadd AG. Fragile X AGG analysis provides new risk predictions for 45-69 repeat alleles. <i>Am J Med Genet A.</i> 2013; 161A(4):771-8. doi: 10.1002/ajmg.a.35833.	Article original	Entre 45 et 54 répétitions, il peut exister un risque d'instabilité modérée qui dépend de la présence d'interruptions AGG, de leur nombre et de leur disposition en 5' ou en 3' de la répétition.
Fonctionnement cognitif et comportement	Hagerman RJ, Hull CE, Safanda JF, Carpenter I, Staley LW, O'Connor RA, Seydel C, Mazzocco MM, Snow K, Thibodeau SN, Kuhl D, Nelson D, Caskey C, Taylor A. High functioning fragile X males: demonstration of an unmethylated fully expanded FMR-1 mutation associated with protein expression. <i>American Journal of Medical Genetic.</i> 1994, 51 : 298-308.	Article original	Si la grande majorité des patients X fragile ont une déficience intellectuelle, dix à 13% des garçons avec mutation complète n'ont pas de déficience intellectuelle. Ces garçons ont un profil de méthylation incomplet permettant une expression partielle de FMR1.
Phénotype chez les garçons	des Portes V. Troubles du développement intellectuel : déficience intellectuelle, handicap mental. <i>EMC - Pédiatrie</i> 2019; 0(0):1-13 [Article 4-103-C-40].	Article didactique en français	Présentation didactique des différentes dimensions fonctionnelles des personnes avec trouble du développement intellectuel. Notions indispensables pour comprendre les enjeux d'évaluation et prise en charge des personnes concernées

Thème	Référence	Type d'article	Message clef de l'article / Commentaires
	American Psychiatric Association (APA). 2013. Intellectual disabilities, <i>In</i> : Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Fifth Edition, DSM-5, American Psychiatric Association (Ed), Arlington, US, 2013, p. 33-48, https://www.psychiatry.org .	Manuel diagnostique	Selon le DSM5, le trouble du développement intellectuelles et du raisonnement impacte les capacités à comprendre une information nouvelle ou complexe, ce qui retentit fortement sur les apprentissages scolaires et limite ensuite à l'âge adulte les capacités d'adaptation pour faire face aux situations de la vie courante.
	Bailey DB, Raspa M, Holiday D, Bishop E, Olmsted M. Functional skills of individuals with fragile x syndrome: a lifespan cross-sectional analysis. <i>Am J Intellect Dev Disabil.</i> 2009; 114(4):289-303. doi: 10.1352/1944-7558-114.4.289-303.	Article original	Le langage oral est variable selon les personnes X fragile : dans le cadre d'une large étude nationales aux Etats Unis incluant 981 familles, 62% des garçons parlaient avec des phrases complexes, 24% avec des phrases de 2 à 3 mots ; 14% ne disaient que quelques mots isolés ou n'avaient pas de langage expressif.
	Bussy G, Krifi-Papoz S, Ville D, Lejeune S, Clement A, des Portes V. Syndrome de l'X-Fragile : Fonctionnement cognitif et propositions d'aménagements pédagogiques. <i>A.N.A.E.</i> 2010; 106; 39-45.	Article didactique en français	Synthèse du profil cognitive des personnes X-Fragile : difficultés pour traiter l'information qui est donnée de manière séquentielle, difficultés au niveau des aptitudes méta-phonologiques et faible mémoire de travail.
	Munir F, Cornish K, Wilding J. A neuropsychological profile of attention deficits in young males with fragile X syndrome. <i>Neuropsychologia.</i> 2000 ; 1261-1270.	Article original	Différents processus de l'attention ont été examinés dans un groupe de 25 garçons atteints du syndrome de l'X. Ils présentent un déficit d'attention à des niveaux plus élevés que chez les garçons trisomiques.
	Cornish K, Munir F, Cross G. Differential impact of the FMR1 full mutation on memory and attention functioning: a neuropsychological perspective. <i>Journal of Cognitive Neuroscience.</i> 2001 ; 13 : 144-150.	Article original	Un TDAH (Trouble Déficit d'Attention Hyperactivité) est quasi constant chez les garçons X fragiles, et résulte d'un trouble plus large des fonctions exécutives. Celui-ci provoque des difficultés de planification motrice, contrôle attentionnel, inhibition, ainsi qu'une forte distractibilité, impulsivité, et persévérations avec difficulté à passer d'une activité à l'autre par défaut de flexibilité mentale.
	Bussy G, Charrin E, Brun A, Curie A, des Portes V. Implicit procedural learning in fragile X and Down syndrome. <i>J Intellect Disabil Res.</i> 2011; 55(5): 521-8.	Article original	L'apprentissage procédural implicite semble préservé chez les garçons X fragiles, contrairement aux autres processus de mémorisation.
	Wishart JG, Cebula KR, Willis DS, Pitcairn TK. Understanding of facial expressions of emotion by children with intellectual disabilities of differing aetiology. <i>J Intellect Disabil Res.</i> 2007; 51(Pt 7):551-63.	Article original	Plusieurs travaux menés dans le champ de la cognition sociale ne relèvent pas de déficit évident dans la perception des émotions de bases. Cependant, en comparaison à des contrôles appariés en âge, les garçons présentent des difficultés dans l'identification de la colère, la peur, la tristesse et le dégoût, ce qui peut contribuer aux troubles de l'ajustement social.

Thème	Référence	Type d'article	Message clef de l'article / Commentaires
	Hagerman, Randi J., et al. "Advances in the treatment of fragile X syndrome. <i>Pediatrics</i> . 2009; 378-390.	Revue de la littérature	Les mutations de FMR1 peuvent causer une variété de handicaps : déficits cognitifs, déficit de l'attention/hyperactivité, autisme et autres problèmes socio-émotionnels, chez les personnes présentant la mutation complète. Les traitements ciblés, les interventions médicales et comportementales, le conseil génétique, et le soutien aux familles sont examinés ici.
	Kaufmann WE, Kidd SA, Andrews HF, Budimirovic DB, Esler A, Haas-Givler B, Stackhouse T, Riley C, Peacock G, Sherman SL, Brown WT, Berry-Kravis E. Autism Spectrum Disorder in Fragile X Syndrome: Cooccurring Conditions and Current Treatment. <i>Pediatrics</i> . 2017; 139 (Suppl 3):S194-S206. doi: 10.1542/peds.2016-1159F.	Article original	Huit à 30 % (voir 50% selon les études) des enfants X fragile répondent aux critères de l'autisme. Les garçons X fragile ayant un autisme ont un plus de risque d'épilepsie (20.7% vs 7.6%), plus de troubles du sommeil persistants pendant l'enfance, plus de troubles du comportement agressifs et plus de prescriptions de neuroleptiques, que les garçons X fragile sans autisme.
	Kidd SA, Berry-Kravis E, Hwei Choo T, Chen C, Esler A, Hoffmann A, Andrews HS and Kaufmann W. Improving the Diagnosis of Autism Spectrum Disorder in Fragile X Syndrome by Adapting the Social Communication Questionnaire and the Social Responsiveness Scale-2. <i>Journal of Autism and Developmental Disorders</i> . 2019. doi: 10.1007/s10803-019-04148-0	Article original	La variabilité importante du taux de garçons X fragile avec autisme selon les études reflète la difficulté du diagnostic de TSA dans cette population, puisque de nombreux symptômes mimant un TSA sont retrouvés chez la majorité d'entre eux. Des questionnaires adaptés sont utilisés dans cette étude de prévalence.
Phénotype chez les filles	Cronister A, Hagerman RJ, Wittenberger M, Amiri K. Mental impairment in cytogenetically positive Fragile X females. <i>American Journal of Medical Genetic</i> . 1991 ; 38 : 503-504.	Article original	L'expression clinique de la mutation complète est extrêmement variable, en partie modulée par le profil d'inactivation du chromosome X au niveau cérébral.
	Bennetto L, Pennington BF, Porter D, Taylor AK, Hagerman RJ. Profile of cognitive functioning in women with the fragile X mutation. <i>Neuropsychology</i> . 2001; 15(2):290-9.	Article original	La spécificité du profil neurocognitif des femmes X fragile est évaluée. les femmes X fragile ont été comparées aux femmes présentant une prémutation et à des femmes contrôles. Les femmes X fragile avaient un QI significativement plus bas que les autres groupes, et les analyses des profils des subtests ont montré qu'elles avaient une faiblesse relative en arithmétique et dans les fonctions exécutives, la capacité spatiale et la mémoire visuelle.
	Mazzocco, Michèle MM, Bruce F. Pennington, and Randi J. Hagerman. "Social cognition skills among females with fragile X." <i>Journal of Autism and Developmental Disorders</i> . 1994; 473-485.	Article original	Des troubles psychopathologiques parfois sévères (anxiété majeure, retrait social, très grande timidité, troubles obsessionnels compulsifs, dépression) peuvent perturber fortement la scolarité et l'insertion sociale des filles X fragile, malgré une perception des émotions non déficitaire.

Thème	Référence	Type d'article	Message clef de l'article / Commentaires
Problèmes somatiques / complications médicales	Kidd SA, Lachiewicz A, Barbooth D, Blitz RK, Delahunty C, McBrien D, Visootsak J, Berry-Kravis E. Fragile X syndrome: a review of associated medical problems. <i>Pediatrics</i> . 2014; 134(5): 995-1005.	Revue de la littérature	Un éventail de problèmes médicaux est rencontré chez les personnes X fragile, comme l'otite moyenne, les crises d'épilepsie et les problèmes gastro-intestinaux. Les données de la littérature sont comparées à une grande base de données transversale constituée de données collectées par les cliniques du syndrome du X fragile.
	Hersh JH, Saul RA; Committee on Genetics. Health supervision for children with fragile X syndrome. <i>Pediatrics</i> . 2011; 127(5): 994-1006.	Revue de la littérature	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-œsophagien, 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 sur handicaps.
	Lozano R, Azarang A, Wilaisakditipakorn T, Hagerman RJ. Fragile X syndrome: A review of clinical management. <i>Intractable Rare Dis Res</i> . 2016; 5(3): 145-57.	Revue de la littérature	Le traitement des problèmes médicaux et des comportements associés reste l'intervention la plus utile pour les enfants atteints d'X fragile. Cette revue étudie la thérapeutique non pharmacologique et pharmacologique des problèmes médicaux et comportementaux et propose des recommandations actuelles en matière de suivi et de surveillance.
	Utari A, Adams E, Berry-Kravis E, Chavez A, Scaggs F, Ngotran L, Boyd A, Hessel D, Gane LW, Tassone F, Tartaglia N, Leehey MA, Hagerman RJ. Aging in fragile X syndrome. <i>J Neurodev Disord</i> . 2010; 2(2):70-76.	Article original	Les données ont été recueillies auprès de 62 personnes X fragile de plus de 40 ans (44 hommes ; 18 femmes). Les cinq problèmes médicaux les plus fréquents étaient neurologiques (mouvements anormaux), gastro-intestinaux, l'obésité, l'hypertension et les problèmes cardiaques.
	Sreeram N, Wren C, Bhate M, Robertson P, and Hunter S. Cardiac abnormalities in the fragile X syndrome. <i>Br Heart J</i> . 1989; 61(3): 289–291.	Article original	Seule série de 23 patients adultes avec échocardiographie systématique : un PVM a été trouvé chez 5 patients (22%), dont 4 avaient un click méso systolique apical à l'auscultation et deux une insuffisance mitrale ; une dilatation de la crosse aortique chez 12 (52%).
Epilepsie	Berry-Kravis, Elizabeth. "Epilepsy in fragile X syndrome. <i>Developmental medicine and child neurology</i> . 2002; 724-728.	Article original	Dans une série de 113 garçons et hommes de 2 à 51 ans, une épilepsie était observée chez 12 à 15 % des garçons et 3 à 5% des filles. La majorité des patients présente une épilepsie peu active ne justifiant pas forcément la mise en place d'un traitement au long cours.
	Musumeci S, Hagerman R, Ferri R, Bosco P, Dalla Bernardina B, Tassinari C, De Sarro G, Elia M. Epilepsy and EEG findings in males with fragile X syndrome. <i>Epilepsia</i> . 1999; 40: 1092-99.	Article original	Dans une série de 192 patients X fragile masculins, l'épilepsie débute habituellement dans l'enfance, en moyenne vers 5 ans, avec des crises focales motrices ou végétatives, liées au sommeil, parfois prolongées, mais aussi parfois généralisées. Les anomalies EEG caractéristiques sont décrites de manière précise.

Thème	Référence	Type d'article	Message clef de l'article / Commentaires
	Incorpora, Gemma, et al. "Epilepsy in fragile X syndrome. <i>Brain and Development</i> . 2002; 766-769.	Article original	Sur une série de 30 patients, des profils atypiques, particulièrement sévères et pharmaco-résistants, doivent faire évoquer une autre cause associée à l'X fragile.
	Gauthey M, Poloni CB, Ramelli GP, Roulet-Perez E, Korff CM. Status epilepticus in fragile X syndrome. <i>Epilepsia</i> . 2010; 51(12): 2470-3.	Article original	Des états de mal épileptiques, la plupart du temps inauguraux, ont été rarement rapportés. Mais une série de cinq cas d'épilepsie révélée par un état de mal sont décrits ici, rappelant la possibilité d'un début épileptique très intense.
Sommeil	Kronk R, Bishop EE, Raspa M, Bickel JO, Mandel DA, Bailey DB Jr. Prevalence, nature, and correlates of sleep problems among children with fragile X syndrome based on a large scale parent survey. <i>Sleep</i> . 2010; 33(5):679-87.	Article original	Selon un questionnaire parental renseigné pour plus de 1000 garçons atteints de l'X fragile, près de la moitié des enfants de moins de 5 ans et encore un quart des adultes de plus de 20 ans présentent des troubles du sommeil.
	Wirojanan J, Jacquemont S, Diaz R, et al. The efficacy of melatonin for sleep problems in children with autism, fragile X syndrome, or autism and fragile X syndrome. <i>J Clin Sleep Med</i> 2009; 5:145-50	Article original	Concernant la mélatonine, il s'agit de la seule étude publiée, sur 12 patients avec X fragile et/ou autisme. Dix d'entre eux étaient plus améliorés que sous placebo. Le rationnel de la mélatonine dans l'X fragile reste empirique au vu de la rareté des études cliniques.
Troubles psychiatriques et du comportement	Cohen, D., Bonnot, O., Bodeau, N., Consoli, A., & Laurent, C. Adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: a Bayesian meta-analysis. <i>Journal of clinical psychopharmacology</i> . 2012; 32(3), 309-316.	Méta-analyse	Méta-analyse étudiant les effets indésirables au niveau métabolique (prise pondérale) et neurologique (mouvements anormaux) chez les enfants sous neuroleptiques de 2de génération. Au vu du taux élevé d'effets aderses, il est recommandé de réserver les neuroleptiques, aux crises d'angoisse très fortes avec auto-agressivité ou comportement violent, en recherchant le(s) médicament le mieux toléré en fonction des effets indésirables de chaque molécule, en particulier sur le plan métabolique.
	Consoli A, Çabal Berthoumieu S, Raffin M, Thuilleaux D, Poitou C, Coupaye M, Pinto G, Lebbah S, Zahr N, Tauber M, Cohen D, Bonnot O. Effect of topiramate on eating behaviours in Prader-Willi syndrome: TOPRADER double-blind randomised placebo-controlled study. <i>Transl Psychiatry</i> . 2019; 9(1):274. doi: 10. 1038/s41398-019-0597-0.	Article original	Essai thérapeutiques contrôlée en double aveugle (62 patients), réalisé dans le syndrome de Prader-Willi, démontrant l'efficacité du topiramate chez certains patients. Par analogie, cette étude ouvre la voie d'une prescription hors AMM dans l'X fragile, en cas d'obésité compliquée ou de trouble envahissant de régulation du comportement alimentaire.
	Gantois I, Khoutorsky A, Popic J, Aguilar-Valles A, Freemantle E, Cao R, Sharma V, Pooters T, Nagpal A, Skalecka A, Truong VT, Wiebe S, Groves IA, Jafarnejad SM, Chapat C, McCullagh EA, Gamache K, Nader K, Lacaille JC, Gkogkas CG, Sonenberg N. Metformin ameliorates core deficits in a mouse model	Communication brève	Ces travaux précliniques chez la souris ont montré que la metformine, un antidiabétique oral bien connu, restaurait plusieurs cascades moléculaires perturbées dans l'X fragile : l'absence de FMRP entraîne une hyperactivation de la signalisation ERK et mTOR en amont de la traduction de l'ARNm. La metformine normalise sélectivement la signalisation ERK, la phosphorylation

Thème	Référence	Type d'article	Message clef de l'article / Commentaires
	of fragile X syndrome. <i>Nat Med.</i> 2017; 23(6):674-677.		eIF4E et l'expression de MMP-9.
	Anagnostou E, Aman MG, Handen BL, et al., Metformin for Treatment of Overweight Induced by Atypical Antipsychotic Medication in Young People With Autism Spectrum Disorder: A Randomized Clinical Trial. <i>JAMA Psychiatry.</i> 2016; 73(9):928-37.	Article original	Essai clinique randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, d'une durée de 16 semaines, avec 61 enfants de 6 à 9 ans, randomisés pour recevoir la metformine ou un placebo. Une efficacité de la metformine supérieure au placebo a été démontrée pour réduire l'IMC (Indice de Masse corporelle) chez des enfants avec Trouble du spectre de l'Autisme sous neuroleptiques.
	Dy A, Tassone F, Eldeeb M, Salcedo-Arellano MJ, Tartaglia N, Hagerman R. Metformin as targeted treatment in fragile X syndrome. <i>Clin Genet.</i> 2018; 93(2):216-222.	Article original	Seule étude, en ouvert sur 7 patients X fragile, qui semble montrer un intérêt de la metformine, pour réduire l'hyperphagie et le surpoids, avec les limites méthodologiques majeures des essais non randomisés. Une étude contrôlée vs placebo est nécessaire pour confirmer ces résultats.
	Tranfaglia, Michael R. "The psychiatric presentation of fragile X: evolution of the diagnosis and treatment of the psychiatric comorbidities of fragile X syndrome. <i>Developmental neuroscience.</i> 2011; 337-348.	Revue de la littérature	Analyse bibliographique du phénotype comportemental caractéristique et étonnamment reproductible dans l'X fragile : déficit d'attention / hyperactivité, impulsivité, anxiété, comportements répétitifs, stéréotypies, labilité émotionnelle, automutilations. Les symptômes comportementaux et psychiatriques de l'X fragile évoluent dans le temps, augmentant et diminuant au cours de la vie. Dans la plupart des cas, les symptômes se présentent comme un tableau clinique mixte, ne correspondant pas à des catégories diagnostiques étanches.
Conditions d'Accueil dans les établissements de santé.	AP-HP. Fiches de liaison pour l'accueil de l'enfant et l'adulte handicapés dépendants, réalisées en collaboration avec l'Inter-associations Multi handicap Île-de-France, APETREIMC, APF/HANDAS, CESAP, FEHAP, GPF, UNAPEI ; 2015. https://www.aphp.fr/fiches-de-liaison-pour-enfants-et-adultes-handicapes .	Fiche technique Dossier patient	Pour les personnes X fragile, comme pour tout patient atteint de pathologies chroniques et/ou vivant en institution, renseigner ou mettre à jour un dossier médical de liaison, est indispensable, pour permettre aux équipes d'urgence de prendre les décisions les plus adaptées. A titre d'exemple, la fiche de liaison conçue par un collectif associatif et l'AP-PH (AP-HP, dossier liaison, 2015) peut être utile, si le patient n'a pas déjà un dossier.
	Haute Autorité de Santé. Guide HAS 2017. Accueil, accompagnement et organisation des soins en établissement de santé pour les personnes en situation de handicap. www.has-sante.fr .	Recom- mandations de bonnes pratiques	Pour améliorer les conditions d'accueil des personnes handicapées en établissement de santé, cinq axes prioritaires sont détaillés. En particulier, le rôle de l'aidant et ses modalités d'intervention sont précisées, sans caractère opposable actuellement. Chaque établissement de santé est fortement encouragé à mettre en œuvre ces recommandations.
	Zabalía E. Évaluer et prévenir la douleur chez les personnes atteintes de déficience intellectuelle. In Expertise Collective <i>Déficiences intellectuelles</i> , éditions EDP Sciences, 2016. Pp 1065-78. http://www.inserm.fr/thematiques/sante-publique/expertises-collectives .	Revue de la littérature	La revue, rédigée dans le cadre de l'expertise collective de l'INSERM sur la déficience intellectuelle, précise les modalités d'évaluation de la douleur par une grille comportementale validée, telle que la grille GED-DI modifiée pour les TSA, qui est bien adaptée pour les personnes avec X fragile.

Thème	Référence	Type d'article	Message clef de l'article / Commentaires
Recherche et Thérapeutiques innovantes	Résumé de ce chapitre	-	De nombreux travaux de recherche ont conduit à caractériser les mécanismes physiopathologiques à l'origine du syndrome de l'X fragile, dégageant ainsi de nombreuses cibles thérapeutiques potentielles, avec des effets précliniques prometteurs, non démontrés ensuite lors des nombreux essais thérapeutiques chez l'homme.
	Das Sharma S, Metz JB, Li H, Hobson BD, Hornstein N, Sulzer D, Tang G, Sims PA. Widespread Alterations in Translation Elongation in the Brain of Juvenile Fmr1 Knockout Mice. <i>Cell Rep.</i> 2019; 26(12):3313-3322.	Article original Préclinique.	La protéine FMRP est une protéine qui se lie à l'ARN et régule la synthèse de nombreuses protéines impliquées dans la fonction synaptique. La protéine FMRP joue un rôle important dans la plasticité synaptique, qui est altérée dans le syndrome de l'X fragile.
	D'Hulst, C. and Kooy RF. Fragile X syndrome: from molecular genetics to therapy. <i>J Med Genet.</i> 2009; 46(9): 577-84.	Revue de la littérature	L'objectif principal de cette revue est de résumer deux décennies de recherche moléculaire menant à la caractérisation des voies cellulaires et moléculaires impliquées dans l'X fragile, dont les deux nouvelles cibles prometteuses: les récepteurs Gp1 mGluRs et les récepteurs GABA(A). Ces hypothèses ouvrent la voie à de nouvelles stratégies thérapeutiques innovantes.
Théorie glutamatergique	Bear MF, Huber KM, Warren ST. The mGluR theory of fragile X mental retardation. <i>Trends Neurosci.</i> 2004; 27(7):370-7.	Revue de la littérature	La théorie glutamatergique postule que le syndrome de l'X fragile serait lié à une synthèse protéique exagérée, induite par l'activation des récepteurs glutamatergiques métabotropiques de groupe 1 (mGluR). De façon physiologique, la protéine FMRP jouerait un rôle de frein sur la synthèse protéique induite par l'activation de ces récepteurs mGluR. Dans le syndrome de l'X fragile, l'absence de protéine FMRP induirait une exagération de l'activité glutamatergique métabotrope, qui serait responsable des symptômes des patients.
	Dolen, G., Carpenter RL, et al. Mechanism-based approaches to treating fragile X. <i>Pharmacol Ther.</i> 2010; 127(1): 78-93.	Revue de la littérature	Les études précliniques ont montré que les défauts fondamentaux dans de multiples modèles animaux d'X fragile peuvent être corrigés par une régulation descendante de la signalisation du mGluR5. Les progrès réalisés dans ce domaine témoignent de la puissance de l'application des connaissances en neurobiologie fondamentale pour comprendre la pathophysiologie dans un modèle génétique de maladie humaine.
Etudes précliniques de la théorie glutamatergique	McBride, S. M., C. H. Choi, et al. Pharmacological rescue of synaptic plasticity, courtship behavior, and mushroom body defects in a Drosophila model of fragile X syndrome. 2005. <i>Neuron</i> 45(5): 753-64.	Article original Préclinique.	Démonstration sur un modèle de drosophile knock-out (KO) pour le gène <i>dfmr1</i> , de l'effet des antagonistes des récepteurs glutamatergiques de type 5 sur le phénotype. Cet article princeps a inauguré tous les travaux sur la théorie glutamatergique de l'X fragile.

Thème	Référence	Type d'article	Message clef de l'article / Commentaires
	Tucker, B., R. I. Richards, et al. Contribution of mGluR and Fmr1 functional pathways to neurite morphogenesis, craniofacial development and fragile X syndrome. <i>Hum Mol Genet.</i> 2006; 15 (23): 3446-58.	Article original Préclinique.	Etude sur un modèle Zebrafish permettant d'examiner des phénotypes difficiles à observer dans d'autres modèles et démontrant qu'un défaut de ramification axonale présent dans le modèle peut être corrigé par un traitement par une molécule antimGluR5.
	Dölen G, Osterweil E, et al. Correction of fragile X syndrome in mice. <i>Neuron.</i> 2007; 56(6): 955-962.	Article original Préclinique.	La réduction génétique de mGluR5 en croisant deux lignées de souris (l'une avec un KO du gène <i>fmr1</i> , l'autre exprimant 50% seulement des Récepteurs mGluR5), a permis d'obtenir la réversion du phénotype « X fragile » chez les souris présentant le double KO, tant sur l'aspect morphologique des épines dendritiques que sur des tests comportementaux.
	de Vrij, F. M., J. Levenga, et al. Rescue of behavioral phenotype and neuronal protrusion morphology in Fmr1 KO mice." <i>Neurobiol Dis.</i> 2008; 31 (1): 127-32.	Article original Préclinique.	L'expérimentation préclinique démontre l'effet de l'antagoniste mGluR5 MPEP sur le comportement chez les souris Fmr1 KO, en restaurant le défaut d'inhibition pré-impulsionnelle du sursaut au bruit (prepulse inhibition) chez les souris Fmr1 KO.
	Michalon A, Sidorov M, Ballard TM, Ozmen L, Spooren W, Wettstein JG, Jaeschke G, Bear MF, and Lindemann L. Chronic Pharmacological mGlu5 Inhibition Corrects Fragile X in Adult Mice. <i>Neuron.</i> 2012; 74, 49–56.	Article original Préclinique.	L'étude démontre pour la première fois une correction de nombreux paramètres comportementaux et neurobiologiques sur un modèle murin X fragile, par l'administration chronique d'antimGluR5 à des souris adultes, témoignant d'une forte plasticité cérébrale, non limitée à des animaux en développement.
Essais cliniques théorie glutamatergique	Berry-Kravis E, Des Portes V, Hagerman R, Jacquemont S, Charles P, Visootsak J, Brinkman M, Rerat K, Koumaras B, Zhu L, Barth GM, Jaecklin T, Apostol G, von Raison F. Mavoglurant in fragile X syndrome: Results of two randomized, double-blind, placebo-controlled trials. <i>Sci Transl Med.</i> 2016; 8(321):321ra5.	Article original. Clinique.	Malgré des résultats précliniques très séduisants, les essais cliniques randomisés contre placebo réalisés chez 175 adultes X fragile et 139 adolescents X fragile n'ont pas mis en évidence de supériorité d'efficacité du mavoglurant (antagoniste glutamatergique mGluR5) par rapport à un placebo, quelle que soit la dose utilisée.
Théorie GABAergique	Paluszkiwicz SM, Martin BS, Huntsman MM. Fragile X syndrome: the GABAergic system and circuit dysfunction. <i>Dev Neurosci.</i> 2011;33(5):349-64.	Revue de la littérature	Dans cette revue, sont discutés les arguments en faveur d'un dysfonctionnement du système GABAergique chez les patients X fragile et les modèles de souris Fmr1 KO au vu du rôle connus de la signalisation GABAergique dans le développement et la plasticité des synapses. L'article souligne que le système GABAergique est une cible potentielle pour le traitement de l'X fragile.
Etudes précliniques de la théorie GABAergique	Gantois I, Vandesompele J, Speleman F, Reyniers E, D'Hooge R, Severijnen LA, Willemsen R, Tassone F, Kooy RF. Expression profiling suggests underexpression of the GABA(A) receptor subunit	Article original Préclinique.	Analyse globale de l'expression différentielle des gènes, dans le modèle de souris X fragile, par puces à ADN et PCR en temps réel. Trois ADNc exprimés de manière différentielle présentent une sous-expression constante chez la souris knockout X fragile, et sont tous liés au métabolisme du GABA.

Thème	Référence	Type d'article	Message clef de l'article / Commentaires
	delta in the fragile X knockout mouse model. <i>Neurobiol Dis.</i> 2006;21(2):346-57.		
	Henderson C, Wijetunge L, Kinoshita MN, et al., Reversal of disease-related pathologies in the fragile X mouse model by selective activation of GABAB receptors with arbaclofen. <i>Sci Transl Med.</i> 2012; 4(152)	Article original Préclinique.	L'administration en dose unique d'Arbaclofen in vivo (agoniste des récepteurs GABA(B), modifie le comportement, diminue la traduction d'ARNm dans le cortex des souris Fmr1-knockout. L'administration chronique de STX209 corrige l'augmentation de la densité des épines dendritiques, anomalie considérée comme centrale dans la pathophysiologie du X fragile.
	Schaefer, T. L. et al. Acamprosate in a mouse model of fragile X syndrome: modulation of spontaneous cortical activity, ERK1/2 activation, locomotor behavior, and anxiety. <i>J. Neurodev. Disord.</i> 2017 ; 9, 6 (2017).	Article original Préclinique.	Cette étude préclinique montre que l'acamprosate réduit le comportement de type anxiété et l'hyperactivité chez les souris Fmr1 KO et certaines dysrégulations électrophysiologiques et moléculaires qui peuvent jouer un rôle dans la pathophysiologie de l'X fragile.
Essais cliniques de la théorie GABAergique	Berry-Kravis E, Hagerman R, Visootsak J, Budimirovic D, Kaufmann WE, Cherubini M, Zarevics P, Walton-Bowen K, Wang P, Bear MF, Carpenter RL. Arbaclofen in fragile X syndrome: results of phase 3 trials. <i>J Neurodev Disord.</i> 2017 ; 9: 3.	Article original. Clinique.	Les essais cliniques chez l'homme n'ont pu démontrer la preuve de l'efficacité de l'arbaclofen. Il s'agit ici d'un essai contrôlé contre placebo de phase III (arbaclofen vs placebo) chez un grand nombre de patients : 125 adolescents et adultes et chez 172 enfants âgés de 5 à 11 ans).
Autres cibles thérapeutiques	Bilousova, T. V. et al. Minocycline promotes dendritic spine maturation and improves behavioural performance in the fragile X mouse model. <i>J. Med. Genet.</i> 2009 ; 46, 94–102.	Article original Préclinique.	Sur un modèle murin KO fmr1, la <i>minocycline</i> normaliserait le niveau de matrix métalloprotéase (mmp9), trop élevé dans le modèle souris X fragile et accroît la maturation des épines dendritiques et certains tests comportementaux.
	Liu, Z. H. Huang T, Beebe Smith C. Lithium reverses increased rates of cerebral protein synthesis in a mouse model of fragile x syndrome. <i>Neurobiol. Dis.</i> 2012 ; 45, 1145–1152 (2012).	Article original Préclinique.	Dans le modèle de souris KO Fmr1, les taux in vivo de synthèse des protéines cérébrales (rCPS) sont élevés. Le <i>lithium</i> , prescrit pour traiter les troubles bipolaires, a été utilisé pour améliorer la dysrégulation de l'humeur chez les personnes X fragile. Le traitement chronique au lithium alimentaire améliore les troubles comportementaux et inverse l'augmentation du rCPS chez les souris Fmr1 KO.
	Osterweil, E. K. et al. Lovastatin corrects excess protein synthesis and prevents epileptogenesis in a mouse model. 2013, <i>Neuron</i> 77, 234–250.	Article original Préclinique.	La lovastatine, inhibiteur de la voie Ras-ERK, prescrit dans l'hypercholestérolémie, peut corriger l'excès de synthèse des protéines de l'hippocampe dans le modèle de souris KO fmr1, et peut prévenir l'épileptogénèse. Ces données suggèrent que la lovastatine est potentiellement modificatrice de la maladie et pourrait être considérée comme potentiel traitement antiépileptique dans l'X fragile.
	Busquets-Garcia A, Gomis-González M, Guegan T, Agustín-Pavón C, Pastor A, Mato S, Pérez-	Article original Préclinique.	Le système endocannabinoïde (ECS) est un modulateur clé de la plasticité synaptique, de la performance cognitive, de l'anxiété, de la nociception et

Thème	Référence	Type d'article	Message clef de l'article / Commentaires
	Samartín A, Matute C, de la Torre R, Dierssen M, Maldonado R, Ozaita A. Targeting the endocannabinoid system in the treatment of fragile X syndrome. <i>Nat. Med.</i> 2013. 19 , 603–607.		de la susceptibilité aux crises épileptiques, qui sont tous affectés dans l'X fragile. Dans cette étude, le blocage du CB1R chez les souris KO Fmr1 par des approches pharmacologiques et génétiques normalisait la déficience cognitive et la susceptibilité aux crises audiogènes.
	Hebert, B. Pietropaolo S, Mème S, Laudier B et al., Rescue of fragile X syndrome phenotypes in Fmr1 KO mice by a BKCa channel opener molecule. <i>Orphanet J. Rare Dis.</i> 2014 ; 9 , 124.	Article original Préclinique.	Les inhibiteurs des canaux potassiques activés par le calcium (BKCa) sont une autre cible thérapeutique potentielle. In vivo, une injection unique d'un inhibiteur (BMS-204352), a rétabli l'homéostasie du glutamate hippocampique et le phénotype comportemental : perturbations de la reconnaissance et de l'interaction sociales, de l'anxiété et de la mémoire spatiale.
	Tabet R ^a , Moutin E, Becker JA, // Moine H. Fragile X Mental Retardation Protein (FMRP) controls diacylglycerol kinase activity in neurons. <i>Proc Natl Acad Sci USA.</i> 2016; 113(26):E3619-28	Article original Préclinique.	la pioglitazone est un candidat médicament original, basé sur la démonstration d'une dysrégulation de l'activité DGKk, dont l'ARNm est la cible principale de FMRP dans des neurones corticaux. La réduction de Dgk dans les neurones est suffisante pour provoquer des anomalies des épines dendritiques, des altérations de la plasticité synaptique et des troubles du comportement similaires à ceux observés dans le modèle KO fmr1. Inversement, la surexpression de Dgk dans les neurones est capable de sauver les défauts de l'épine dendritique des neurones KO fmr1.
Essais cliniques des autres molécules	Berry-Kravis E, Sumis A, Hervey C, Nelson M, Porges SW, Weng N, Weiler IJ, Greenough WT. Open-label treatment trial of lithium to target the underlying defect in fragile X syndrome. <i>J Dev Behav Pediatr.</i> 2008; 29(4):293-302.	Article original. Clinique.	Une étude de l'effet du lithium, en ouvert sans groupe contrôle, avec 15 patients de 6 à 23 ans, n'a pas montré d'effet sur le critère principal de jugement : la sous-échelle d'irritabilité de l'ABC-C. Une amélioration significative de critères secondaires a été observée, mais les biais méthodologiques d'une étude ouverte ne permettent pas de conclure.
	Leigh M, MD, Nguyen D V, Winarni T.I, et al., A randomized double-blind, placebo-controlled trial of minocycline in children and adolescents with fragile x syndrome. <i>J. Dev. Behav. Pediatr.</i> 2013 ; 34, 147–155.	Article original. Clinique.	Essai randomisé (minocycline vs placebo), croisée, en double aveugle, chez 66 enfants X fragiles (3 -16 ans), pour deux périodes de 3 mois. Un effet semble avoir été observé sur l'impression Clinique globale. Mais des problèmes méthodologiques majeurs justifient une grande prudence dans l'interprétation des résultats, notamment la levée de l'insu à cause des effets secondaires liés au médicament.
Leçons tirées des échecs des essais thérapeutiques pour de futurs études	Berry-Kravis EM, Lindemann L, Jønch AE, Apostol G, Bear MF, Carpenter RL, Crawley JN, Curie A, Des Portes V, Hossain F, Gasparini F, Gomez-Mancilla B, Hessel D, Loth E, Scharf SH, Wang PP, Von Raison F, Hagerman R, Spooren W, Jacquemont S. Drug development for neurodevelopmental disorders: lessons learned from fragile X syndrome. <i>Nat Rev Drug Discov.</i> 2018; 17(4): 280-299.	Revue de la littérature. Analyse critique	De façon tout à fait intéressante, une revue de la littérature a tenté de tirer les leçons de ces premiers essais précliniques et cliniques réalisés. Le premier point concerne les limites de fiabilité des modèles murins KO fmr1 dont le phénotype est variable et le déficit cognitif peu important. Il est donc indispensable que les études précliniques soient réalisées par au moins deux laboratoires indépendants, si possible sur plusieurs modèles animaux différents. La revue discute aussi des biais méthodologiques des essais randomisés chez l'homme et de la fiabilité des critères de jugement.

Thème	Référence	Type d'article	Message clef de l'article / Commentaires
	Weber JD, Smith E, Berry-Kravis E, Cadavid D, Hessl D, Erickson C. Voice of People with Fragile X Syndrome and Their Families: Reports from a Survey on Treatment Priorities. <i>Brain Sci.</i> 2019; 9(2).	Article original	Cette enquête auprès des familles de patients X fragile a permis d'identifier les trois principales attentes : l'anxiété, les troubles du comportement et les difficultés d'apprentissage. Ces symptômes cibles sont à prendre en compte pour développer des critères de jugement adaptés aux attentes des familles.
Effet placebo	Curie A, Yang K, Kirsch I, Gollub RL, des Portes V, Kaptchuk T, Jensen K. Placebo responses in genetically determined intellectual disability: a meta-analysis. <i>PLoS One.</i> 2015 ; 30: 1-16.	Méta-analyse	Cette méta analyse de 22 essais en double aveugle contrôlés avec placebo, a démontré l'existence d'un effet placebo dans les populations avec déficience intellectuelle, résultat à prendre en considération dans le design des essais thérapeutiques.
	Jensen KB, Kirsch I, Pontén M, Rosén A, Yang K, Gollub RL, des Portes V, Kaptchuk TJ, Curie A. Certainty of genuine treatment increases drug responses among intellectually disabled patients. <i>Neurology.</i> 2017; 88(20):1912-1918.	Méta-analyse	Cette méta-analyse a inclus 17 essais ouverts et 22 essais contrôlés par placebo. Les données suggèrent que les essais cliniques chez les patients souffrant de déficits cognitifs sévères sont influencés par la certitude de recevoir un médicament authentique, et que les essais ouverts ne devraient donc plus être utilisés pour évaluer l'effet des traitements pharmacologiques dans la DI.
Perspectives thérapeutiques innovantes	Zeier Z, Kumar A, Bodhinathan K, Feller JA, Foster TC, Bloom DC. Fragile X mental retardation protein replacement restores hippocampal synaptic function in a mouse model of fragile X syndrome. <i>Gene Ther.</i> 2009; 16(9):1122-9.	Article original	Pour déterminer si le remplacement de FMRP peut restaurer le phénotype sauvage dans un modèle de souris KO <i>fmr1</i> -knockout, un vecteur viral (AAV) exprimant FMRP a été injecté in vivo par voie transcrânienne dans les hippocampes. Les analyses de la fonction synaptique de l'hippocampe chez les souris <i>fmr1</i> -KO ayant reçu des injections de vecteur ont montré que la LTD (dépression à long terme) était rétablie aux niveaux de la souris sauvage.
	Hampson DR, Hooper AWM, Niibori Y. The Application of Adeno-Associated Viral Vector Gene Therapy to the Treatment of Fragile X Syndrome. <i>Brain Sci.</i> 2019; 9(2).	Revue de la littérature	Plusieurs études ont examiné l'efficacité des vecteurs viraux adéno-associés (AAV) dans le modèle murin du syndrome du X fragile pour exprimer FMRP. Ces études ont montré des effets variables, allant de la correction complète, à l'absence d'effet. Les aspects méthodologiques sont discutés.
	Liu XS, Wu H, Krzisch M, Wu X, Graef J, Muffat J, Hnisz D, Li CH, Yuan B, Xu C, Li Y, Vershkov D, Cacace A, Young RA, Jaenisch R. Rescue of Fragile X Syndrome Neurons by DNA Methylation Editing of the FMR1 Gene. <i>Cell.</i> 2018; 172(5):979-992.	Article original	Cette études montre une réactivation ciblée de l'expression du gène <i>FMR1</i> à l'aide de la technique CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats)-Cas9. La déméthylation ciblée de l'expansion CGG par dCas9-Tet1/ARN (sg RNA) a fait passer le promoteur <i>FMR1</i> de l'état d'hétérochromatine à un état de chromatine active, rétablissant une expression persistante de FMR1 dans les neurones dérivés des iPSCs X fragile, qui ont retrouvé un phénotype de type sauvage. L'expression de FMR1 dans les neurones mutants a été maintenue in vivo après la greffe dans le cerveau de la souris.
	Lee B, Lee K, Panda S, Gonzales-Rojas R, Chong A, Bugay V, Park HM, Brenner R, Murthy N, Lee HY.	Article original	Les technologies permettant de modifier en toute sécurité des gènes dans le cerveau d'animaux adultes pourraient révolutionner le traitement des maladies

Thème	Référence	Type d'article	Message clef de l'article / Commentaires
	Nanoparticle delivery of CRISPR into the brain rescues a mouse model of fragile X syndrome from exaggerated repetitive behaviours. <i>Nat Biomed Eng.</i> 2018; 2(7):497-507.		neurologiques. Ce travail démontre que l'injection intracrânienne de CRISPR-Gold (véhicule de livraison non viral pour CRISPR-Cas9), peut modifier des gènes dans le cerveau de souris adultes dans plusieurs types de cellules (neurones, astrocytes microglie), avec des niveaux de toxicité indétectables. CRISPR-Gold conçu pour cibler le gène mGluR5 peut réduire efficacement les niveaux locaux de mGluR5 dans le striatum après une injection intracrânienne. Cet effet peut également corriger les les comportements répétitifs exagérés des souris KO <i>fmr1</i> .
	Yrigollen CM, Davidson BL. CRISPR to the Rescue: Advances in Gene Editing for the FMR1 Gene. <i>Brain Sci.</i> 2019; 9(1).	Revue de la littérature	Les thérapies basées sur CRISPR dans le syndrome de l'X fragile ont été essayées par plusieurs équipes. Les résultats de ces études et l'avancement des technologies basées sur CRISPR sont discutées, pour l'X fragile et le FXTAS. Les diverses modifications et évolutions de la boîte à outils CRISPR sont discutées, ainsi que d'autres considérations pour faire passer ces stratégies du laboratoire au chevet du patient.
Manifestations cliniques liées à la prémutation du gène FMR1			Il est important de rappeler que les deux syndromes liés à la <i>prémuation</i> du gène FMR1 sont totalemment distincts du syndrome de l'X fragile , qui résulte d'une <i>mutation complète</i> . Cependant, il est opportun de traiter ces deux syndromes dans le cadre du PNDS X fragile car ces présentations cliniques concernent directement les apparentés des personnes X fragile et peuvent être des modes de découverte du syndrome dans une famille.
IOP : Insuffisance Ovarienne précoce	Résumé de ce chapitre	-	L'IOP reste souvent méconnue ou sous-diagnostiquée chez les femmes portant une prémutation du gène <i>FMR1</i> et la prise en charge est très importante du fait de ses conséquences à court terme sur la fertilité des patientes, et à long terme sur la sphère cardiovasculaire et osseuse des femmes
	Sherman, S. L. Premature ovarian failure in the fragile X syndrome. <i>Am. J. Med. Genet.</i> 2000. 97, 189–194.	Article original	La prévalence de l'insuffisance ovarienne précoce est d'environ 1% chez les femmes de moins de 40 ans dans la population Générale. Dans cette première étude, il a été objectivé un risque accru de survenue d'une IOP chez les femmes porteuses d'une prémutation, estimé à environ 20% de ces femmes.
	Murray A, Schoemaker MJ, Bennett CE, Ennis S, Macpherson JN, Jones M, Morris DH, Orr N, Ashworth A, Jacobs PA, Swerdlow AJ. Population-based estimates of the prevalence of FMR1 expansion mutations in women with early menopause and primary ovarian insufficiency. <i>Genet Med.</i> 2014;16(1):19-24.	Article original	Pour apprécier la prévalence de la prémutation FMR1 dans une population de femmes ayant eu une ménopause précoce, le nombre de répétitions CGG a été étudié chez plus de 2 000 femmes ménopausées avant 46 ans. La prévalence de la prémutation était de 2 % en cas d'insuffisance ovarienne primaire, de 0,7 % en cas de ménopause précoce et de 0,4 % chez les témoins.

Thème	Référence	Type d'article	Message clef de l'article / Commentaires
	Ennis, S., Ward, D., and Murray, A. Nonlinear association between CGG repeat number and age of menopause in FMR1 premutation carriers. <i>Eur. J. Hum. Genet.</i> 2006. 14, 253–255.	Article original	Toutes les porteuses d'une prémutation ne sont pas nécessairement atteintes d'une IOP. La pénétrance d'IOP augmente avec l'âge et est associée au nombre de triplets CGG. Cette relation n'est pas linéaire. En effet, le risque d'IOP apparaît le plus important pour un nombre de triplets CGG compris entre 59 et 99, puis décroît pour les femmes porteuses de plus de 100 répétitions.
	Allen, E. G., Sullivan, A. K., Marcus, M., Small, C., Dominguez, C., Epstein, M. P., et al. Examination of reproductive aging milestones among women who carry the FMR1 premutation. <i>Hum. Reprod.</i> 2007. 22, 2142–2152.	Article original	L'étude montre les résultats d'un questionnaire sur les antécédents reproductifs de 948 femmes prémutées avec un large éventail de tailles de répétition. Le groupe de taille de répétition moyenne (80-100 répétitions), et non le groupe le plus élevé, présentait un risque accru de : caractéristiques de cycle altérées, subfertilité et gémellité dizygote.
	Wittenberger, M. D., Hagerman, R. J., Sherman, S. L., McConkie-Rosell, A., Welt, C. K., Rebar, R. W., et al. The FMR1 premutation and reproduction. <i>Fertil. Steril.</i> 2007. 87, 456–465.	Revue de la littérature	Conclusions d'une conférence de consensus pluriprofessionnelle. Des preuves convaincantes relient désormais la prémutation FMR1 à une fonction ovarienne altérée et à une perte de fertilité. Les femmes souffrant d'insuffisance ovarienne prématurée courent un risque accru d'être porteuses d'une prémutation FMR1 et doivent être informées de la disponibilité du test du X fragile.
	Man L, Lekovich J, Rosenwaks Z, Gerhardt J. Fragile X-Associated Diminished Ovarian Reserve and Primary Ovarian Insufficiency from Molecular Mechanisms to Clinical Manifestations. <i>Front Mol Neurosci.</i> 2017;10:290.	Revue de la littérature	Dans cette revue, sont détaillées les manifestations cliniques chez les femmes prémutées : la réserve ovarienne diminuée (FXDOR) et l'insuffisance ovarienne précoce (FXPOI). Des mesures préventives et des interventions disponibles sont détaillées, concernant les différents aspects de leur vie reproductive : le traitement de la fertilité, la grossesse, les tests prénataux, la contraception et les options de préservation de la fertilité.
Symptômes de l'IOP	Webber L, Davies M, Anderson R, Bartlett J, Braat D, Cartwright B, et al. European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI . ESHRE Guideline: Management of Women with Premature Ovarian Insufficiency. <i>Human Reproduction (Oxford, England)</i> . 2016; 31 (5):926-37.	Conférence de consensus. Recommandations cliniques	L'article détaille 99 recommandations du groupe d'experts sur l'IOP, répondant à 31 questions clés sur le diagnostic et le traitement des femmes atteintes d'IOP (Insuffisance Ovarienne Précoce). Le groupe multidisciplinaire incluait une représentante des patients. Le document a été aux membres de la Société européenne de reproduction humaine et d'embryologie (ESHRE) pour validation.
	Bidet M, Bachelot A, Bissauge E, Golmard JL, Gricourt S, Dulon J, Coussieu C, Badachi Y, Touraine P. Resumption of ovarian function and pregnancies in 358 patients with premature ovarian failure. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2011; 96: 3864-72.	Article original	L'objectif de cette étude était de déterminer la prévalence et les facteurs prédictifs de la reprise spontanée de la fonction ovarienne et des grossesses spontanées, chez 358 patientes atteintes d'insuffisance ovarienne prématurée (IOP). 24 % présentaient des caractéristiques de reprise de la fonction ovarienne. 4.4% des patients ont eu au moins une grossesse spontanée. Un score prédictif de reprise de la fonction

Thème	Référence	Type d'article	Message clef de l'article / Commentaires
			ovarienne est proposé.
FXTAS	Résumé de ce chapitre	-	Le FXTAS (Fragile X-associated Tremor ataxia Syndrome) est une pathologie neurodégénérative complexe qui affecte les personnes porteuses d'une prémutation sur le gène <i>FMR1</i> correspondant à la présence de 60 à 200 triplets CGG. Elle a été décrite après le syndrome de l'X fragile, dont elle est tout à fait différente sur le plan clinique. Le FXTAS est caractérisé par une ataxie cérébelleuse progressive et un tremblement d'action avec, à l'IRM cérébrale, un hypersignal des pédoncules cérébelleux bilatéraux classique mais inconstant
Symptomatologie et critères diagnostiques du FXTAS	Jacquemont S, Hagerman RJ, Leehey M, Grigsby J, Zhang L, Brunberg JA, et al. Fragile X premutation tremor/ataxia syndrome: molecular, clinical, and neuroimaging correlates. <i>American journal of human genetics</i> . 2003; 72(4):869-78.	Article original	Série de 26 patients, tous âgés de plus de 50 ans, porteurs de la prémutation du X fragile et atteints d'un trouble neurologique progressif multi systémique. Les caractéristiques clinique, radiologiques, moléculaires, du syndrome FXTAS sont précisées et permettent une délimitation plus complète de ce syndrome et de le distinguer des autres troubles neurodégénératifs.
	Hagerman PJ, Hagerman RJ. The fragile-X premutation: a maturing perspective. <i>American journal of human genetics</i> . 2004; 74(5):805-16	Revue de la littérature	Les porteurs de prémutation peuvent présenter un ou plusieurs troubles cliniques : des déficits cognitifs et/ou comportementaux légers dans le spectre de l'X fragile, une insuffisance ovarienne prématurée et un trouble neurodégénératif, le syndrome FXTAS. La connaissance de ces présentations cliniques est importante pour un diagnostic et une intervention thérapeutique appropriés.
	Bacalman S, Farzin F, Bourgeois JA, Cogswell J, Goodlin-Jones BL, Gane LW, et al. Psychiatric phenotype of the fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS) in males: newly described fronto-subcortical dementia. <i>The Journal of clinical psychiatry</i> . 2006; 67(1):87-94.	Article original	Description des symptômes neuropsychiatriques présents dans une cohorte de 14 hommes atteints de FXTAS, comparés à 14 témoins. Les manifestations neuropsychiatriques du FXTAS, d'après ce rapport préliminaire, semblent se regrouper sous la forme d'une démence fronto-sous-corticale.
	Bourgeois JA, Coffey SM, Rivera SM, Hessl D, Gane LW, Tassone F, et al. A review of fragile X premutation disorders: expanding the psychiatric perspective. <i>The Journal of clinical psychiatry</i> . 2009; 70(6): 852-62.	Revue de la littérature	Revue de la littérature sur les manifestations génétiques, moléculaires, neuro-imagerie et cliniques (systémiques, neurologiques et psychiatriques) chez les personnes prémutées. Les manifestations psychiatriques rapportées comprennent un taux significatif de troubles cognitifs, de l'humeur, d'anxiété et d'autres troubles psychiatriques. Le traitement psychopharmacologique et psychothérapeutique des maladies psychiatriques est aussi décrit.
	Berry-Kravis E, Abrams L, Coffey SM, Hall DA, Greco C, Gane LW, et al. Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome: clinical features, genetics, and testing	Revue de la littérature	Dans cette revue, les informations disponibles sur les caractéristiques cliniques, radiologiques et pathologiques, sont décrites, ainsi que la prévalence et la prise en charge du FXTAS. Des recommandations

Thème	Référence	Type d'article	Message clef de l'article / Commentaires
	guidelines. <i>Mov Disord.</i> 2007; 22(14): 2018-30.		cliniques pour le praticien sont proposées, afin de l'aider à identifier les patients chez qui réaliser une étude génétique.
	Leehey MA. Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome: clinical phenotype, diagnosis, and treatment. <i>J Investig Med.</i> 2009; 57(8):830-6.	Revue de la littérature	La prise en charge du FXTAS est complexe et comprend l'évaluation des problèmes neurologiques et médicaux du patient, le traitement des symptômes et l'orientation vers les services appropriés, notamment le conseil génétique. Le traitement est empirique, basé sur des expériences anecdotiques et sur la connaissance de ce qui fonctionne pour les symptômes d'autres troubles qui existent également dans le FXTAS.
	Apartis E, Blancher A, Meissner WG, Guyant-Maréchal L, Maltête D, De Broucker T et al. FXTAS: new insights and the need for revised diagnosis criteria. <i>Neurology.</i> 2012; 79(18): 1898-907	Article original	Étude clinique, morphologique (IRM cérébrale, SPECT au (123)I-ioflupane) et neurophysiologique chez 22 patients atteints de FXTAS. Une révision des critères diagnostiques est proposée, prenant en compte l'hypersignal du splenium du corps calleux et la neuropathie périphérique.
Physiopathologie du FXTAS	Sellier C, Buijsen RAM, He F, Natla S, et al. Translation of Expanded CGG Repeats into FMRpolyG Is Pathogenic and May Contribute to Fragile X Tremor Ataxia Syndrome. <i>Neuron.</i> 2017 Jan 18;93(2):331-347. doi: 10.1016/j.neuron. 2016. PMID: 28065649	Article original	Des arguments expérimentaux convaincants démontrent une toxicité d'une isoforme anormale de la protéine, FMRpolyG, produite par la traduction de l'expansion de triplets CGG à partir d'un codon alternatif d'initiation de la traduction, responsable de FXTAS.
Thérapeutique du FXTAS	Anheim M, Tranchant C, Koenig M. The autosomal recessive cerebellar ataxias. <i>N Engl J Med.</i> 2012; 366(7):636-46.	Revue de la littérature	Cette revue des ataxies héréditaires est une mise au point utile, par analogie, pour le FXTAS : comme pour la plupart des ataxies héréditaires, il n'existe pas de traitement curatif du FXTAS, et aucun essai thérapeutique n'a clairement montré l'efficacité d'un traitement médicamenteux dans le FXTAS.
	Hagerman RJ, Hagerman P. Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome - features, mechanisms and management. <i>Nat Rev Neurol.</i> 2016; 12: 403 - 12.	Revue de la littérature	Cette revue de la littérature par l'équipe californienne qui a décrit le FXTAS aborde ici la complexité de la prise en charge clinique du FXTAS et examine comment le traitement ciblé de ces caractéristiques cliniques résultera des avancées dans la compréhension des mécanismes moléculaires qui sous-tendent cette maladie neurodégénérative.