

Problèmes posés par les maladies génétiques. Maladie d'instabilité : le syndrome de l'X fragile

Rédaction : C Aussilloux et A Baghdadli - Relecture 2008 : JP Raynaud

Objectifs : Connaître :

Le type et le mode de transmission de l'anomalie génique

La prévalence du syndrome de l'X fragile

Les éléments somatiques et psychologiques pour le diagnostic du syndrome

Les conditions les plus favorables pour l'information à la famille.

1. Type et mode de transmission du syndrome de l'X fragile

Ainsi nommé du fait des caractéristiques anormales, révélées par le caryotype, de personnes présentant des anomalies morphologiques associées à un retard mental.

Ces anomalies sont le résultat d'une mutation du gène FMR1, situé sur la portion terminale du bras long du chromosome X : répétition anormalement élevée de triplets Cytosine-Guanine-Guanine.

- Normalement nombre < 50.

- Dans les prémutations, ne s'accompagnant pas d'anomalies cliniques, nombre compris entre 50 et 200.

- Dans la mutation complète, nombre > 200.

Le nombre excessif de triplets empêche la production de la protéine FMR1.

La transmission de la prémutation se fait du père à sa fille, celle-ci pouvant transmettre la mutation complète à son fils ou à sa fille. Chez celle-ci, les troubles peuvent ne pas apparaître ou être atténués du fait d'une inactivation plus ou moins complète du chromosome X à gène muté par le chromosome X à gène normal.

2. Prévalence

1 /4000 dans le sexe masculin

1/7000 dans le sexe féminin

3. Manifestations cliniques

Le tableau clinique de la mutation complète du gène FMR1 associe de façon variable, avec une gravité moyenne plus grande chez le garçon que chez la fille les éléments suivants :

3.1. Retard mental (RM)

De degré variable, plus marqué chez les garçons (RM moyens et profonds), que chez les filles (RM légers). L'évolution se fait souvent vers l'aggravation de ce RM à partir de la 10^{ème} année.

On note des perturbations sur la mémoire à court terme.

3.2. Anomalies morphologiques

- Dysmorphies faciales :

Plus nettes chez le garçon et plus visibles avec l'âge.

Les + fréquentes : . Prognathisme

. Allongement du visage avec un front haut

. Épaississement des lèvres

. Incisives de grande taille

. Oreilles décollées

- Macro-orchidie :

Doit toujours être recherchée, car très évocatrice.

Mais inconstante et n'apparaissant qu'à la puberté, n'est pas une aide pour le diagnostic précoce.

3.3. Troubles du langage

Souvent à l'origine du diagnostic de l'anomalie.

Développement langagier presque toujours retardé, mais à des degrés variés pouvant aller jusqu'à l'absence de langage.

Troubles de la parole, avec erreurs dans la prononciation des phonèmes et des mots.

Qualité formelle du langage supérieure à sa richesse et à son utilisation.

Fréquence des anomalies et des fluctuations du débit verbal, avec tachyphémie (accélération anormale du débit de paroles), changement de tonalité, raucité, répétitions de mots ou de phrases (les parents utilisent parfois l'image d'un disque rayé).

La conversation peut apparaître diffluente.

Sont aussi caractéristiques : - écholalie

- persévération verbale

- réponses idiosyncratiques.

3.4. Troubles du comportement

- Hyperactivité :

Très fréquente : environ 70%, soit 2 fois plus que dans les retards mentaux d'autre origine.

Aussi bien en milieu familial qu'en milieu scolaire.

Enfants décrits comme ne se reposant pas, agissant impulsivement et facilement distractibles (même chez ceux qui ne présentent que peu ou pas de retard mental).

Symptomatologie plus importante chez l'enfant jeune.

Mais sa persistance est suffisante pour rendre compte d'une partie des difficultés dans l'adaptation sociale, en particulier dans les activités de groupe et dans l'acquisition du sentiment de compétence et de bonne image de soi.

Traitement par méthylphénidate aux doses habituelles, efficace dans une forte proportion de cas.

- Mouvements stéréotypés

En particulier : . Battements des mains (flapping)

. Comportements d'auto agressivité tels que la morsure des mains

Provoqués par la frustration ou l'excitation.

Retrouvés chez la moitié des sujets, enfants adolescents ou jeunes adultes.

- Troubles des interactions sociales

. Pauvreté du contact oculaire : dans 90% des cas,

. Timidité

. Difficultés légères ou moyennes dans les interactions avec les personnes non familières

. Sensibilité à l'opinion des autres

. Dépendance

. Passivité

- Troubles émotionnels

. Anxiété : le plus fréquent, sous forme d'angoisse de séparation dans l'enfance et jusque dans l'adolescence ou de phobie sociale.

. Dépressivité.

. Faible estime de soi.

. Risques réels d'épisodes psychiatriques dépressifs et anxieux, mais pouvant être masqués par l'importance des troubles du comportement qui leur sont secondaires chez les enfants adolescents ou adultes dont les déficiences au plan intellectuel et du langage limitent les moyens d'expression.

- Association X fragile et syndrome autistique

Ressemblances entre symptomatologies de l'X fragile et de l'autisme (associant troubles relationnels et de la communication + activités répétitives et stéréotypées).

Dans 70% des cas d'autisme, il y a un retard mental d'importance variable et chez certains d'entre eux on découvre l'anomalie génétique de l'X fragile.

Cette conjonction de facteurs a pu faire penser que l'autisme représentait une variante évolutive fréquente du syndrome de l'X fragile.

En fait dans la majorité des cas un diagnostic différentiel est possible par une évaluation précise.

Actuellement on considère que la prévalence de l'autisme chez les enfants avec X fragile est comparable à celle chez les enfants avec des retards mentaux d'autres origines.

Influence des facteurs environnementaux et génétiques sur les problèmes comportementaux.

Etudes récentes sur les différences d'évolution en fonction de la prise en charge : nécessité de conserver une attitude active sur les facteurs qui sont accessibles à nos moyens actuels (éducatifs et thérapeutiques individuels ; pharmacologiques pour certains).

Importance du soutien institutionnel et social pour le groupe familial qui a à faire face sur la durée.

► Les recommandations sur les bonnes pratiques sur le diagnostic de l'autisme indiquent qu'un caryotype avec recherche du chromosome X fragile (en biologie moléculaire) doit faire partie de l'évaluation.

4. Conditions d'information à la famille

Dans les cas les plus fréquents, l'information peut être faite après une période parfois longue, qui a démarré à partir des premières inquiétudes familiales sur le retard mental, les troubles du langage ou les troubles du comportement.

Les anomalies morphologiques ne sont qu'une découverte d'examen spécialisé ou peuvent passer inaperçues, en particulier chez l'enfant jeune.

En l'absence d'antécédents familiaux ou d'anomalies morphologiques marquées, la recherche de l'X fragile est réalisée dans le cadre d'un bilan classique d'investigations plus larges, face aux anomalies développementales présentées par l'enfant.

Information sur le diagnostic aussi précoce que possible à partir du moment où celui-ci est certain (ne pas l'évoquer à titre de simple hypothèse). Ne se fait pas en urgence et les conditions doivent permettre de donner des renseignements concrets sur les aides à la prise en charge et des explications sur les aspects génétiques et les implications familiales.

Une seule rencontre est insuffisante pour une information.

Accompagnement nécessaire par une équipe de professionnels, avec l'aide des associations de familles.

Diagnostic parfois fait tardivement, chez un enfant déjà connu pour son handicap mental.

Le diagnostic peut être un élément de compréhension et d'appréhension pour la famille.

Enfin le diagnostic de prémutation peut être fait à l'occasion d'enquêtes génétiques, chez les membres d'une famille dans laquelle un enfant est atteint : risque de bouleverser les personnes qui en sont porteuses.

Dans tous les cas, la question du traumatisme face à la réalité et au risque du handicap se double de celle de la culpabilité, du fait de la transmission familiale de l'anomalie.

Importance majeure de permettre aux personnes de l'aborder, dans l'immédiat ou dans des entretiens ultérieurs → un soutien psychologique est souvent utile.