



Maladies Rares du Neurodéveloppement

FILIÈRE NATIONALE DE SANTÉ

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Syndrome de l'X fragile

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

Juillet 2021

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

Sommaire

Liste des abréviations	3
Synthèse à destination du médecin traitant	4
Texte du PNDS	7
1 Introduction : qu'est ce que le syndrome de l'X fragile ?	7
2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins	8
3 Diagnostic et évaluation initiale.....	9
3.1 Objectifs principaux	9
3.2 Professionnels impliqués et modalités de coordination	9
3.3 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic	10
3.3.1 Les signes cliniques d'orientation sont peu spécifiques	10
3.3.2 Le délai diagnostique reste parfois long, en particulier chez les filles	10
3.4 Confirmation du diagnostic	10
3.4.1 Le mécanisme génétique responsable	10
3.4.2 Le test génétique permettant de confirmer le diagnostic	11
3.4.3 Diagnostic différentiel	11
3.5 Evaluation des conséquences cliniques de l'X fragile	12
3.5.1 Fonctionnement cognitif et comportement	12
3.5.2 Problèmes somatiques / complications médicales	14
3.6 Annonce du diagnostic et information du patient et de sa famille	16
3.6.1 L'annonce du diagnostic doit faire l'objet d'une consultation dédiée	16
3.6.2 Une consultation de génétique est indispensable	17
3.6.3 Diagnostic prénatal et préimplantatoire	17
4 Suivi, prise en charge thérapeutique et accompagnement	18
4.1 Objectifs principaux	18
4.2 Professionnels impliqués et modalités de coordination	18
4.3 Principes du suivi et de la prise en charge médicale.	19
4.3.1 Suivi médical du nouveau-né à l'adulte	19
4.3.2 Traitement pharmacologique	20
4.3.3 Situations nécessitant une prise en charge en urgence	22
4.4 Accompagnement éducatif et psychologique.	24
4.4.1 Principes pédagogiques et éducatifs	24
4.4.2 Evaluations régulières des compétences et des besoins de soutien	25
4.4.3 Projet personnalisé d'accompagnement Éducatif et rééducatif	25
4.4.4 Soutien psychologique et social du patient et de sa famille	26
4.4.5 Recours aux associations de patients	26
5 Recherche et Thérapeutiques innovantes	27
6 Manifestations cliniques liées à la prémutation du gène <i>FMR1</i>	29
6.1 Insuffisance ovarienne précoce et altération de la réserve ovarienne	29
6.2 FXTAS	30
Annexe 1. Liste des participants	41
Annexe 2. Coordonnées du centre de référence, des centres de compétence et des associations de patients	42
Annexe 3.....	45

Arbre décisionnel en vue du diagnostic biologique / génétique	45
Annexe 4. Liste des actes et prestations (LAP).....	45
Annexe 5. Carte d'Urgence X fragile.....	47
Annexe 6. Méthodologie d'élaboration du PNDS et stratégie de Recherche documentaire.	

48

Liste des abréviations

Syndrome de l'X fragile, Syndrome FRAXA, Syndrome FraX, Syndrome de Martin-Bell

FMRP	Fragile Mental Retardation Protein
FXPIO	Insuffisance ovarienne primaire associée à l'X fragile
FXS	Fragile X syndrome
FMR1	Gène « Fragile X Mental Retardation 1 »
FXTAS	Fragile X Tremor Ataxia Syndrome
IOP	Insuffisance ovarienne prématurée
AAH	Allocation Adulte Handicapé
AEEH	Allocation d'éducation de l'enfant handicapé
AESH	Accompagnant des Elèves en Situation de Handicap, (Auxiliaire de Vie Scolaire)
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AVS	Auxiliaire de vie scolaire
CAMSP	Centre d'Action Médico-Sociale Précoce
CDAPH	Commission des Droits et de l'Autonomie des Personnes Handicapées
CLIS	Classes d'Insertion Scolaire (ancien nom des ULIS)
CMPP	Centre Médico-Psycho-Pédagogique
DI	Déficiência intellectuelle
HAS	Haute Autorité de Santé
IME	Institut médico- éducatif
LAP	Liste des actes et prestations
MDPH	Maison Départementale des Personnes Handicapées
PAI	Projet d'Accueil Individualisé
PMI	Protection Maternelle et Infantile
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PPS	projet personnalisé de scolarisation
QI	Quotient intellectuel
RTU	Recommandation temporaire d'utilisation
SESSAD	Service d'éducation spécialisée et de soins à domicile
TDI	Trouble du Développement Intellectuel
TOC	Trouble Obsessionnel Compulsif
TSA	Troubles du Spectre de l'Autisme
ULIS	Unités Localisées pour l'Inclusion Scolaire

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 génétique 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-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.

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 (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 hétéro-agressivité, 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 statur pondérale 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.
<http://www.crdilyon.com/>.

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.
Courriel : contact@xfra.org

MOSAÏQUES- Association des 'X fragile'. <http://www.xfragile.org>
Courriel : mosaiques@xfragile.org

Texte du PNDS

1 Introduction : qu'est ce que le syndrome de l'X fragile ?

Le **syndrome de l'X fragile (FXS)** représente la deuxième cause de déficience intellectuelle (DI) après la trisomie 21 et la cause la plus fréquente de DI héréditaire. Sa prévalence, soit le nombre de personnes atteintes dans une population à un moment donné, est estimé à 1/4000 garçons et 1/8000 filles (Crawford et al., 2001).

Pour les femmes, la prévalence du diagnostic de « syndrome de l'X fragile » est probablement sous-estimée. Le nombre total de personnes porteuses de l'anomalie génétique, avec ou sans manifestations, est d'environ 10 000 en France

En 1943, Martin et Bell décrivent une famille atteinte de déficience intellectuelle liée au chromosome X, associée à des traits morphologiques caractéristiques (Martin et Bell, 1943). Le nom du syndrome « X fragile » fait suite à l'observation d'un marqueur cytogénétique découvert par Lubs en 1969, le « site fragile », région située 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 (test diagnostique proposé à la fin des années 1970 par Sutherland) (Sutherland 1977).

En 1991, l'équipe de Jean-Louis Mandel (Strasbourg) découvre le mécanisme moléculaire du syndrome de l'X fragile (Oberle et al. 1991) qui explique les particularités observées dans l'arbre généalogique des familles atteintes. Il s'agit d'une mutation dynamique par amplification de triplet CGG située dans la région 5' non traduite du gène *FMR1* (Verkerk, et al., 1991) (pour plus de détails, voir le mécanisme génétique, § 3.4.1). Dans la population générale, le nombre de triplets est inférieur à 55. Dans les familles des patients, on retrouve des allèles comportant un nombre de répétitions entre 55 et 200, appelé *prémuation* parce qu'il est soumis à une instabilité importante pouvant conduire à une **mutation complète** (>200 répétitions), responsable du syndrome de l'X fragile.

Les personnes porteuses de la **prémuation** ne présentent pas le syndrome de l'X fragile et n'ont pas de Déficience Intellectuelle (DI). Cependant, 20 % des femmes ont une *insuffisance ovarienne précoce (IOP)* (Hagerman R, 2002) et les hommes (et dans une bien moindre mesure les femmes) ont un risque de développer après 60 ans un syndrome neurodégénératif appelé *Fragile X Tremor Ataxia Syndrome (FXTAS)*.

Bien que **cliniquement et génétiquement distincts de l'X fragile**, ces deux syndromes, **IOP et FXTAS**, font l'objet de recommandations spécifiques, incluses dans le cadre de ce PNDS.

2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint du Syndrome de l'X fragile (FXS). Il contribue ainsi à harmoniser sur le territoire, la prise en charge et l'accompagnement des patients et de leur famille.

Pour les principes généraux d'évaluation et de soins liées à la déficience intellectuelle, et non spécifiques de l'X fragile, il est recommandé de se reporter au PNDS générique « Déficience intellectuelle » ; de même, pour obtenir des précisions sur les professionnels concernés, acteurs du champ sanitaire ou médico-social.

Le PNDS « X fragile » permet également d'identifier les quelques spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de mise sur le marché (AMM).

Ce PNDS et la liste des actes et prestations (LAP, annexe 4) qui lui est adjointe peuvent servir de référence au médecin traitant, en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins dans le cas d'une demande de reconnaissance d'une affection longue durée (ALD).

Le présent PNDS a été élaboré 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). La liste des personnes (professionnels et responsables associatifs) ayant contribué à la rédaction ou la relecture du PNDS figure en annexe 1.

La méthodologie d'élaboration du PNDS et de recherche bibliographique, ainsi qu'une présentation descriptive de toutes les publications retenues pour la rédaction, figurent dans le document « argumentaire », joint au PNDS. Cependant, pour aider le lecteur à retrouver un article sans avoir à consulter l'argumentaire, les références bibliographiques sont citées au fil du texte et listées par ordre alphabétique en fin du présent document.

Ce PNDS répond aux questions suivantes :

- Les signes devant amener à évoquer le diagnostic
- Les méthodes de diagnostic génétique
- L'évaluation des patients et la recherche de complications somatiques et psychiques associées
- Les principes de la prise en charge médicale et de l'accompagnement psycho-éducatif

Cependant, le PNDS ne peut pas envisager tous les cas spécifiques, détailler la prise en charge médicale de chaque complication somatique ou psychiatrique, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient.

3 Diagnostic et évaluation initiale

3.1 Objectifs principaux

- Repérer les signes évocateurs d'un syndrome de l'X fragile.
- Confirmer le diagnostic génétique et prévoir une consultation de conseil génétique.
- Rechercher les pathologies somatiques associées et les traiter.
- Evaluer le profil cognitif et affectif de l'enfant.
- Informer la famille sur la nécessité d'une prise en charge multidisciplinaire et d'un suivi régulier, ainsi que de la possibilité d'un conseil génétique
- Demander une reconnaissance d'Affection Longue durée (ALD)
- Informer sur les prestations et les aides apportées par la MDPH.

3.2 Professionnels impliqués et modalités de coordination

- **Le repérage** d'un trouble du neurodéveloppement et le **diagnostic** de déficience intellectuelle et/ou d'autisme, impliquent une multitude de professionnels de santé et de la petite enfance : professionnels de crèche et assistantes maternelles, professionnels de PMI, médecins scolaires, enseignants, orthophonistes, psychomotriciens, kinésithérapeutes, médecins généralistes, pédiatres, psychiatres, neuropédiatres.
- **Le diagnostic génétique** de la maladie relève du médecin généticien, ou doit être effectué par un médecin (pédiatre, neuropédiatre, psychiatre, généraliste) formé à la prescription et restitution d'un résultat de génétique 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.
- **Un médecin coordonnateur** de l'enfant ou de l'adulte X fragile doit être clairement identifié en accord avec le patient et sa famille (cf détails sur les compétences requises, § 4.2 sur le suivi médical).
- **Les médecins impliqués** dans la majorité des cas pour l'évaluation initiale (puis le suivi le cas échéant) sont le pédiatre et/ou le généraliste de la famille, le neuropédiatre, l'ORL, l'ophtalmologiste, le psychiatre. Plus rarement, sont sollicités un gastroentérologue, médecin MPR (Médecine Physique et Réadaptation), orthopédiste, cardiologue, médecin du sommeil, neurologue.
- **Les professionnels paramédicaux** et de rééducation impliqués dans l'évaluation et la prise en charge multidisciplinaire sont nombreux : kinésithérapeute, orthophoniste, psychomotricien, ergothérapeute, orthoptiste, diététicien(ne), psychologue, assistant(e) social(e), éducateurs(trice).
- **Un référent de parcours de soins** (non médecin) doit être clairement identifié (cf détails sur les compétences requises, § 4.2 sur le suivi médical).
- **Les centres de références (CRMR) et de compétence (CCMR) « Déficiences intellectuelles de cause rare » et « Maladies rares à expression psychiatrique »** peuvent être sollicités par le patient, la famille ou tout professionnel impliqué, pour un avis expert sur le syndrome, et, selon les centres, pour une consultation initiale de synthèse et, selon les besoins du patient et les compétences disponibles dans le CRMR, une évaluation pluridisciplinaire.

La liste des centres figure en annexe 2 et sur le site <http://www.defiscience.fr>.

3.3 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic

3.3.1 Les signes cliniques d'orientation sont peu spécifiques

Les manifestations de la maladie sont peu spécifiques du syndrome de l'X fragile et sont très variables d'une personne à l'autre, en particulier chez les filles.

- Chez le garçon, le nouveau-né est eutrophique, parfois discrètement macrocéphale. Le nourrisson est parfois hypotonique, mais les acquisitions posturales sont souvent peu ou pas 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 développement psychomoteur inhabituel, révélateur d'un trouble du neurodéveloppement (TND).

Pour orienter le diagnostic *étiologique* de ce TND vers le syndrome de l'X fragile, plusieurs signes cliniques peuvent être repérés : une hyperlaxité ligamentaire avec pieds valgus et subluxation des pouces est retrouvée précocement. Mais les traits morphologiques caractéristiques n'apparaissent souvent que chez le grand enfant et peuvent être absents : front large et haut, visage allongé, longue mandibule, grandes oreilles, macroorchidie (après la puberté). La macrocéphalie, fréquente, peut être associée à une avance staturale (Hagerman 2002; Lesca et al. 2010). Un reflux gastro-oesophagien et des otites répétées sont des signes peu spécifiques, mais très fréquents chez les nourrissons et petits enfants porteurs d'X fragile. La notion d'antécédents familiaux de troubles du neurodéveloppement ou de troubles psychiatriques peut aider à poser le diagnostic en cas de clinique peu spécifique. De même, une notion de ménopause précoce chez des femmes de la famille ou de pathologie neurologique dégénérative chez des hommes après 60 ans, doivent attirer l'attention (cf § 6 sur les syndromes liés aux prémutations).

3.3.2 Le délai diagnostique reste parfois long, en particulier chez les filles

Le délai diagnostique reste variable selon les professionnels sollicités et la précocité de survenue des signes cliniques. Dans une enquête familiale aux Etats Unis, 24% des familles ont consulté dix fois un professionnel de santé avant que le diagnostic soit confirmé (Bailey et al., 2003).

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 (Biancalana et al., 2004), des diagnostics tardifs sont encore réalisés et le syndrome est encore trop méconnu chez les filles, dont les symptômes sont moins spécifiques. Or, poser le diagnostic d'X fragile chez les filles est capital pour le conseil génétique et leur permet de comprendre la part de vulnérabilité biologique responsable de leurs troubles d'apprentissage et d'adaptation sociale, ce qui a souvent un effet déculpabilisant.

3.4 Confirmation du diagnostic

3.4.1 Le mécanisme génétique responsable

Il s'agit d'une *mutation dynamique* par amplification de triplet CGG qui survient en *deux étapes* au cours des générations : dans la région 5' non traduite (mais transcrite en ARNm) du gène *FMR1*, existe une région de séquences répétées (triplets CGG) comportant dans la population générale moins de 55 répétitions (le plus souvent autour de 30). Dans les familles affectées par l'X fragile, un grand père ou une grand-mère est le plus souvent déjà porteur d'une *prémuation*, c'est-à-dire entre 55 et 200 CGG, donnant un caractère instable à cette structure. La prévalence de cette prémuation dans la population générale est de 1/260. 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 (Nolin et al., 2013).

La mutation instable va avoir tendance à s'amplifier lors de son passage 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 *prémutation* ou être amplifiée en *mutation complète* (> 200 CGG). Le risque d'amplification en mutation complète lors d'une méiose féminine dépend de la taille de la prémutation chez la mère.

La mutation complète provoque une méthylation du gène *FMR1* qui inhibe son expression ; c'est l'absence de synthèse de la protéine, FMRP, qui est responsable des symptômes de l'X fragile.

- Il n'y a pas de corrélation entre le nombre de CGG (entre 200 et 1000) et la gravité du tableau clinique.
- A contrario, certains patients porteurs d'une mosaïque (prémutation + mutation) ou d'une mutation complète avec méthylation partielle, expriment partiellement la protéine FMRP et peuvent présenter un phénotype atténué.
- Chez les filles, l'expression clinique de la mutation complète est extrêmement variable, selon le profil d'inactivation des chromosomes X. En effet, dans chaque cellule, un seul des deux chromosomes X est actif. Si l'X porteur de la mutation est majoritairement actif, les troubles peuvent être aussi sévères que chez le garçon. Inversement, si l'X majoritairement actif porte l'allèle non muté, la fille peut être totalement asymptomatique. Entre ces deux extrêmes, les troubles cognitifs chez les filles sont habituellement nettement plus atténués que chez le garçon.

Les expansions ne constituent toutefois pas l'unique mécanisme pathologique même s'il est largement prédominant. Des délétions partielles ou totales du gène *FMR1* ainsi que des mutations intragéniques ont également été rapportées (Quartier et al., 2017) et sont maintenant plus facilement mise en évidence grâce à l'utilisation des techniques de séquençage à haut débit dans le diagnostic étiologique de la déficience intellectuelle.

3.4.2 Le test génétique permettant de confirmer le diagnostic

L'étude de l'expansion du trinuécléotide CGG du gène *FMR1* en biologie moléculaire permet actuellement de confirmer le diagnostic d'X fragile dans sa forme courante. Le southern Blot (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 (Biancalana et al., 2004). Plusieurs kits PCR commerciaux ont été optimisés afin de permettre un diagnostic plus rapide et une estimation précise de la taille des prémutations. Dans de rares cas d'absence d'expansion malgré un phénotype clinique évocateur, le séquençage à haut débit (panel de gène ou séquençage d'exome) permet de mettre en évidence des variants de séquences et des délétions d'un ou plusieurs exons du gène *FMR1*.

Un arbre décisionnel en vue du diagnostic génétique et incluant les syndromes liés à la prémutation (IOP et FXTAS), est présenté en annexe 3.

3.4.3 Diagnostic différentiel

Les diagnostics différentiels du syndrome de l'X fragile sont les autres syndromes génétiques responsables de déficience intellectuelle ou de TSA.

Plus spécifiquement, certains patients X fragile présentent une forme clinique trompeuse, pouvant orienter à tort vers un autre syndrome génétique.

- Un syndrome de Sotos peut être évoqué, en cas de forte macrocéphalie, associée à une avance staturale.
- Un syndrome de Prader-Willi (PW) peut être évoqué sur des formes cliniques comportant un « phénotype PW » : trouble majeur de régulation du comportement alimentaire avec obésité, hypogénitalisme et acromicrie. Mais les patients X fragile ne présentent pas habituellement en période néonatale l'hypotonie franche, ni les troubles de succion précoces, caractéristiques du Prader Willi.

3.5 Evaluation des conséquences cliniques de l’X fragile

3.5.1 Fonctionnement cognitif et comportement

- **Chez les garçons,**

Le trouble du Développement Intellectuel (TDI) qui se révèle progressivement, est le plus souvent modéré, parfois léger ou au contraire plus sévère, en particulier s’il est associé à un TSA. Dix à 13% des garçons avec mutation complète n’ont pas de déficience intellectuelle (Hagerman, 1994). Le trouble du développement des compétences 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 (des Portes, 2019). Le degré de sévérité de déficience intellectuelle, basé historiquement sur le niveau de QI, prend plutôt en compte actuellement le niveau de **compétence adaptative** (American Psychiatric Association, 2013), ce qui permet de mieux préciser le degré d’autonomie dans la vie quotidienne et les *besoins de soutien* qui en découlent.

Le **langage oral** est variable selon les personnes X fragile : dans le cadre d’une large étude nationales aux Etats Unis incluant 981 familles (Bailey et al., 2009), 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. d’abord très écholalique, puis comporte un rythme rapide et saccadé, parfois un bégaiement. Les troubles phonologiques et syntaxiques sont souvent associés à des troubles de la pragmatique du langage. Celle-ci correspond à la capacité d’utiliser le langage pour interagir socialement, transmettre ses pensées et intentions mais aussi comprendre celles des autres en fonction du contexte. Les patients X fragiles ont souvent des persévérations de mots, phrases ou sujets, centrés sur leur propre discours, des comportements répétitifs et stéréotypés, des remarques inappropriées.

L’accès à la lecture est compliqué. Dans l’étude déjà citée (Bailey et al., 2009), seuls 19% des adultes X fragile lisaient des livres contenant des mots ou des concepts nouveaux, 25% lisaient des livres avec des images ou petites histoires, 34% reconnaissaient seulement des lettres ou quelques mots et 22% ne reconnaissaient rien. En plus du degré de DI qui peut limiter l’accès à la lecture, les personnes X-Fragile ont des difficultés pour traiter l’information qui est donnée de manière séquentielle et présentent également des difficultés au niveau des aptitudes méta phonologiques et une faible mémoire de travail. Ainsi l’apprentissage de la lecture sera difficile notamment par les méthodes habituelles. Il sera pertinent de multiplier les modalités sensorielles d’apprentissage de la lecture (visuelle, auditive, tactile) afin d’améliorer les associations graphèmes-phonèmes (Bussy et al., 2010).

Les **mathématiques** sont un domaine particulièrement perturbé chez les garçons X-Fragile, du fait de déficits des fonctions essentielles aux compétences logico-mathématiques : le traitement séquentiel, la mémoire de travail, les habiletés visuo-spatiales, l’attention et les capacités d’abstraction (Bussy et al., 2010).

Un **TDHA** (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 (Munir et al. 2000; Cornish et al. 2001 ; Bussy et al., 2010). L’hyperactivité, très marquée chez le jeune garçon, s’atténue à l’adolescence, pour parfois disparaître totalement à l’âge adulte.

La **mémoire** à court terme (notamment dans la modalité verbale) est faible mais la mémoire à long terme (épisode essentiellement) est plutôt préservée (Hagerman 2002). Ainsi une personne X fragile pourra se souvenir plus facilement d’un lieu visité il y a un an, que de la consigne donnée il y

a quelques instants. Par ailleurs, l'apprentissage procédural implicite (comme apprendre à faire du vélo, etc...) semble préservé chez les garçons X fragiles (Bussy et al., 2011).

Concernant les **interactions sociales**, au premier contact le garçon X fragile semble particulièrement embarrassé dans les interactions sociales directes avec des personnes non familières, et envahi par ses émotions, avec un regard fuyant caractéristique, parfois associé à un retrait social ou au contraire une excitation motrice avec des stéréotypies manuelles et des cris. **L'anxiété** envahissante ressurgit en cas de stimulus sensoriel intense, d'événement imprévu ou de contrariété, sous forme d'accès de colère, de mâchouillage des vêtements, de mordillement des mains, ou de séances de soliloque à haute voix. Tous ces symptômes peuvent être pris à tort pour des signes autistiques, mais dans un environnement sécurisant, la relation duelle est habituellement de grande qualité avec un réel intérêt social et affectif. Plusieurs travaux menés dans le champ de la cognition sociale ne relèvent pas de déficit évident dans la perception des émotions de bases (Wishart et al., 2007). 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. La compréhension des états mentaux d'autrui (théorie de l'esprit) est aussi souvent altérée. En plus des stéréotypies motrices (mouvements répétitifs) très fréquentes chez les garçons X fragile, des tics moteurs ou vocaux peuvent être observés (6 %), mais ne semblent pas plus fréquents que dans la population générale (Kidd et al., 2014).

Le syndrome X fragile est responsable de 5% des **syndromes autistiques** (Hagerman RJ, 2009). Huit à 30 % (voir 50% selon les études) des enfants X fragile répondent aux critères de l'autisme (Hagerman 2002; Kaufmann et al., 2017). 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 (Kaufman et al., 2017). 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 (Kid et al., 2019). La question du diagnostic de TSA dans l'X fragile doit cependant être relativisée car les approches thérapeutiques proposées dans les TSA sont très utiles chez tous les enfants et adultes X fragiles, qui devraient tous pouvoir en bénéficier, avec ou sans diagnostic de TSA.

Les garçons ayant une **mosaïque** (prémuation + mutation complète) ou un gène *FMR1* non totalement méthylé, donc partiellement actif, peuvent avoir des capacités de raisonnement préservées mais présentent les autres caractéristiques cognitives : anxiété, déficit attentionnel, trouble dysexécutif et de traitement visuospatial.

- **Chez les filles**

L'expression clinique de la mutation complète est extrêmement variable, en partie modulée par le profil d'inactivation du chromosome X au niveau cérébral (cf. § 3.4.1). Sur le plan intellectuel, un quart à un tiers des filles présentent une déficience intellectuelle mais la majorité a des capacités intellectuelles non déficitaires avec un QI moyen compris entre 74 et 90, parfois strictement normal (Cronister et al., 1991 ; Bennetto et Pennington, 2001). La plupart des filles ont des troubles spécifiques d'apprentissage, un déficit attentionnel, une faible mémoire de travail, des difficultés de planification et de raisonnement visuospatial, retentissant particulièrement en arithmétique et contrastant avec un niveau de langage écrit le plus souvent correct (Hagerman 2002).

De plus, 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, malgré une perception des émotions non déficitaire (Mazzocco et al., 1994).

3.5.2 Problèmes somatiques / complications médicales

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 (Hersh et al., 2011).

Inversement, ces pathologies non traitées peuvent provoquer des douleurs qui vont favoriser des troubles du sommeil, une auto ou hétéro-agressivité ou des stéréotypies. Ce d'autant plus que l'enfant est jeune et/ou présente une déficience intellectuelle sévère ou un autisme, entravant sa capacité à exprimer clairement une douleur. D'autres pathologies chroniques (orthopédique, épilepsie) peuvent altérer l'autonomie et la qualité de vie des personnes X fragile.

Problèmes digestifs

Dans de rares cas, le nouveau-né peut avoir des difficultés de succion, exceptionnellement une fente palatine (8% des cas). Quelques cas de Pierre Robin ont été décrits.

Le nourrisson présente fréquemment un reflux gastro œsophagien (RGO), parfois compliqué d'une œsophagite, et beaucoup plus rarement, d'une dyskinésie œsophagienne avec méga-œsophage. L'impact d'un RGO sévère sur le sommeil et la qualité de la croissance pondérale, nécessite un traitement comportant des épaississants dans le lait (Gumilk^R, Gelopectose^R, laits AR), des anti acides type polysilane ou gaviscon, et des antisécrotoires (inhibiteurs de la pompe à proton, type oméprazole) en cas de persistance des symptômes.

Une constipation chronique peut retarder l'acquisition de la propreté, avec dans 10 % des cas une encoprésie durable et pénible socialement pour la personne et son entourage. Certains patients ont au contraire un transit accéléré, lié à une hyperactivité du système sympathique et à l'anxiété (Lozano et al., 2016). Un transit accéléré peut aussi s'accompagner de pertes de selles fréquentes compliquant l'acquisition de la propreté. Ces différents troubles digestifs peuvent persister à l'âge adulte dans un tiers des cas (Utari et al., 2010).

Lors des repas, l'enfant X fragile a tendance à avaler « tout rond », sans mastiquer, avec un bol alimentaire plus difficile à digérer. Certains patients peuvent avoir un trouble de régulation du comportement alimentaire, avec absence de sensation de satiété, hyperphagie et une obésité. Ce trouble alimentaire peut s'apparenter chez certains patients à celui observé dans le syndrome de Prader-Willi.

Audition et problèmes ORL

Les otites moyennes aiguës (OMA) sont beaucoup plus fréquentes chez des enfants porteurs d'un syndrome de l'X-fragile : 85 % des enfants X fragile ont eu au moins une OMA et 23% une sinusite (Hagerman R, 2002). Plus de la moitié (45 à 63%) présente des OMA récidivantes (en comparaison de 15% chez leurs frères et sœurs) et 38% chez des enfants atteints de DI sans X fragile (Hagerman R, 2002). La dysplasie des tissus conjonctifs et l'hypotonie semblent contribuer au dysfonctionnement de la trompe d'Eustache, favorisant ainsi les otites moyennes aiguës et les otites séromuqueuses, responsables d'une *surdité de transmission* qui peut majorer les difficultés de discrimination phonologique et l'hyperactivité (Hagerman R, 2002). Pour un tiers à la moitié des enfants, la pose d'aérateurs Trans tympaniques (ATT), est nécessaire et souvent associée à une adénoïdectomie (ablation des végétations adénoïdes) (Kidd et al., 2014). Le dépistage systématique d'une hypoacousie est indispensable, mais peut être difficile. La recherche d'une réaction à la voix chuchotée en consultation sera complétée au moindre doute par une consultation ORL avec audiométrie. En cas de doute persistant, il est parfois nécessaire de recourir à des potentiels évoqués auditifs sous sédation.

Chez les enfants X fragile ayant un retard de développement important, sans langage oral, le diagnostic d'OMA peut être trompeur, se manifester par une irritabilité accrue, des cognements de tête, des troubles du sommeil, une perte d'appétit ou des vomissements. Un examen des tympans doit être facilement réalisé, même dans un contexte peu fébrile.

Vision

Les troubles de la vision sont fréquents : trouble de réfraction 13 à 17%, principalement une hypermétropie, avec ou sans astigmatisme, plus rarement une myopie. Un nystagmus, de cause multifactorielle, peut être observé dans 5 à 13% des cas. Un strabisme est relativement fréquent, 17.5% (de 8 à 36 % selon les séries) (Kidd et al., 2014 ; Lozano et al., 2016), le plus souvent divergent. Il pourrait être dû à une asymétrie de tonus des muscles oculomoteurs, mais aussi à un trouble de réfraction prédominant sur un œil et non dépisté. Malgré les difficultés à obtenir un examen ophtalmologique correct chez certains patients, du fait de l'anxiété, de l'agitation, ou de difficultés de compréhension des consignes, ces troubles doivent être dépistés précocement et régulièrement, avant l'âge de quatre ans, pour éviter la survenue d'une amblyopie fonctionnelle (Hagerman R, 2002).

Orthopédie

Des pieds plats valgus existent chez 50% des garçons, nécessitant le port de semelles avec contrefort interne. Certains enfants ont des luxations récidivantes de la rotule par hyperlaxité articulaire. Les cyphoscolioses sont rares mais doivent être particulièrement surveillées à l'adolescence. Il peut exister un discret syndrome pyramidal le plus souvent sans spasticité et sans conséquence fonctionnelle.

Cardiologie

D'exceptionnelles malformations cardiaques ont été décrites chez des enfants avec un syndrome de l'X fragile. Un risque accru de prolapsus de la valve mitrale (PVM) a été décrit dans plusieurs publications. Cependant, sa fréquence réelle et ses conséquences cliniques restent débattues (Kidd et al., 2014). Seule une série de 23 patients adultes avec échocardiographie systématique est disponible (Sreeram et al., 1989) : 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%), mais sans argument pour une majoration de cette dilatation avec l'âge. Aucun de ces patients ne présentait de symptôme clinique. D'autre part, les critères diagnostiques des PVM se sont affinés depuis les années 80. Sur une cohorte de 198 hommes avec X fragile (Kidd et al., 2014), un PVM était reporté chez 2 patients seulement (0.5%), à partir de données cliniques, sans échocardiographie systématique.

En pratique, au vu de la littérature, il n'est pas recommandé de faire une échocardiographie systématique, mais une auscultation cardiaque attentive à partir de l'adolescence est justifiée, avec échographie au moindre doute. Si un PVM est confirmé, une prévention antibiotique de maladie d'Osler lors des soins dentaires ou chirurgicaux devra être discutée.

Epilepsie

Les crises fébriles (ou convulsions fébriles) du nourrisson sont plus fréquentes que dans la population générale. Le risque d'épilepsie (hors crises fébriles) est plus fréquent que dans la population générale : de 9 à 44 % selon les séries (Kidd et al., 2014). Sur les grandes séries américaines (Kidd et al., 2014), une épilepsie était observée chez 12 à 15 % des garçons et 3 à 5% des filles. Dans une série de 113 garçons et hommes de 2 à 51 ans (Berry-Kravis, 2002), 15 avaient eu des crises épileptiques (13 %) dont la plupart avec uniquement des crises partielles. Cette 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 (Musumeci et al, 1999 ; Incorpora et al., 2002). De états de mal épileptiques, la plupart du temps inauguraux, ont été rapportés (Gauthey et al., 2010) mais ils restent exceptionnels. L'électroencéphalogramme (EEG) montre chez 25 à 50 % des enfants des pointes triphasiques amples centro-temporales, parfois plus diffuses et activées dans le sommeil, comme dans l'épilepsie à pointes centro temporelle, qui est une forme fréquente d'épilepsie bénigne de l'enfant. Mais il n'y a pas d'indication d'EEG systématique dans le bilan initial de l'X fragile, sauf en cas de suspicion clinique de crises.

Devant une première crise épileptique sans cause évidente chez un patient X fragile, avec une crise focale pendant le sommeil et un EEG évocateur, le diagnostic d'épilepsie « symptomatique » du syndrome X fragile peut être retenu. La majorité des patients présente une épilepsie peu active ne

justifiant pas forcément la mise en place d'un traitement au long cours (Berry-Kravis 2002). Plus rarement, l'épilepsie est plus active et nécessite alors un traitement et un suivi spécialisé. L'épilepsie est habituellement peu active, contrôlée par une monothérapie de valproate, lamotrigine ou carbamazépine, y compris chez les patients ayant eu un état de mal épileptique (Gauthey et al. 2010). Dans 75% des cas, ces crises s'arrêtent à l'adolescence.

Sommeil

Les troubles du sommeil sont très fréquents. 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 (Kronk et al., 2010). Il s'agit soit de difficultés d'endormissement (surtout avant 5 ans), de réveils nocturnes multiples, ou d'un réveil matinal trop précoce (plus fréquemment après cinq ans). En plus des mesures éducatives, des médicaments sont prescrits (mélatonine, phytothérapie), considérés comme relativement ou très efficaces pour 60 % des parents. Concernant la mélatonine, une seule étude sur 12 patients avec X fragile et/ou autisme, a montré que 10 d'entre eux étaient plus améliorés que sous placebo (Wirojanan et al., 2009).

Des apnées obstructives du sommeil peuvent survenir, dans 7 à 34 % des cas selon les séries (Kidd et al., 2014). Il est important d'interroger les parents sur la qualité du sommeil (ronflements sonores, sueurs, impression d'apnées prolongées, réveil matinal difficile, somnolence diurne) et demander une consultation ORL, voire une polygraphie du sommeil en cas de forte suspicion. Une amygdalectomie peut être discutée, de même qu'un dispositif de PEP (Pression expiratoire positive) nocturne en fonction des résultats de la polysomnographie.

3.6 Annonce du diagnostic et information du patient et de sa famille

3.6.1 L'annonce du diagnostic doit faire l'objet d'une consultation dédiée

Le diagnostic génétique vient confirmer l'existence d'un trouble du neurodéveloppement permanent et non plus d'un simple décalage des acquisitions, comme cela a pu être compris lorsque le médecin parlait de retard psychomoteur, terme qui aurait pu laisser penser que ce retard allait être rattrapé.

Les parents sont soudain confrontés à l'incertitude concernant la variabilité de l'expression de la maladie et son impact sur les apprentissages, le comportement et le degré d'autonomie à l'âge adulte. Cette incertitude quant à l'avenir de l'enfant bouleverse la vie de la famille, celle du couple et les projets professionnels et personnels de chaque parent.

L'annonce du diagnostic est donc un moment particulièrement éprouvant pour les parents. Il est très fréquent d'avoir un sentiment de solitude extrême face à la maladie, malgré la présence d'une équipe médicale attentive. Il est aussi habituel de ressentir un sentiment de culpabilité, majoré du fait du mode de transmission de la maladie. Il est également normal d'avoir du mal à se concentrer pour comprendre les informations données par le médecin : d'une part celles-ci sont souvent denses et complexes, d'autre part « ne pas entendre » est une réaction normale de protection face à l'angoisse générée par l'annonce du diagnostic.

Au cours des consultations, aussi bien lors de l'annonce du diagnostic que les suivantes, le médecin doit rappeler au patient et ses proches qu'ils n'hésitent pas à demander des explications sur tout ce qui n'a pas été compris, sans crainte de faire répéter, et cela, autant que nécessaire.

Au décours de cette consultation dédiée, une coordination avec les autres médecins intervenant auprès du patient (médecin traitant notamment, et équipes médicosociales) est indispensable pour permettre de reprendre les explications fournies et pour permettre un soutien de proximité adapté et réactif dans les jours qui suivent l'annonce.

Enfin, les parents seront informés de l'existence d'associations de parents de personnes atteintes de l'X fragile, en leur précisant qu'ils peuvent prendre contact s'ils le souhaitent et au moment opportun (cf. § 4.4.5).

3.6.2 Une consultation de génétique est indispensable

Une consultation de génétique par un généticien ou un conseiller en génétique est nécessaire, effectuée en binôme avec le psychologue si nécessaire. Il est souhaitable que cette consultation de génétique soit dissociée du temps de l'annonce du diagnostic. Cela permet d'une part de réexpliquer ou compléter les informations apportées lors du rendu diagnostique, sur le mode de transmission très particulier de la maladie et, d'autre part, de reprendre l'histoire familiale à la lumière du diagnostic de syndrome de l'X fragile, avec réalisation d'un arbre généalogique précis. Le conseil génétique doit inclure la délivrance d'informations sur le risque pour les parents d'un patient d'avoir un autre enfant atteint, et la possibilité dans ce cas d'avoir recours au diagnostic prénatal ou préimplantatoire, Il comporte aussi une information sur le risque de manifestations cliniques chez les apparentés (FXTAS, IOP).

Le conseil génétique doit informer les parents du patient, ou le tuteur s'il s'agit d'un adulte, de l'obligation légale d'informer les membres de sa famille du risque de transmission d'une mutation responsable du syndrome de l'X fragile et de la possibilité grâce à un test génétique de préciser ce risque (Décret n° 2013-527 du 20 juin 2013 sur l'information à la parentèle, qui en précise les différentes modalités). Si la personne ne souhaite pas transmettre elle-même l'information aux membres de sa famille potentiellement concernés, elle peut demander au médecin de porter à leur connaissance l'existence d'une information susceptible de les concerner. L'établissement d'un arbre généalogique permet de repérer les personnes à risque.

3.6.3 Diagnostic prénatal et préimplantatoire

Si le couple le souhaite, un diagnostic prénatal fiable est possible. Cependant, chez la fille porteuse d'une mutation complète, il ne permet pas de prédire le degré d'atteinte cognitive et la sévérité des troubles associés, notamment psychiatriques, qui sont extrêmement variables.

Un diagnostic préimplantatoire peut être proposé après avis d'un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal et n'est réalisé que dans certains centres agréés.

4 Suivi, prise en charge thérapeutique et accompagnement

4.1 Objectifs principaux

- Evaluer la trajectoire développementale et le comportement de l'enfant, de l'adolescent, de l'adulte
- Assurer le suivi médical des pathologies somatiques associées, en particulier digestive (RGO, constipation), ORL, orthopédiques, épilepsie, troubles du sommeil; troubles psychiatriques ; évaluer 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.
- Renseigner le certificat médical pour la MDPH.
- Faciliter l'inclusion sociale, scolaire et professionnelle.
- Adapter l'éducation thérapeutique des familles et de l'entourage à l'évolution propre du patient et de l'environnement.
- 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).

4.2 Professionnels impliqués et modalités de coordination

- **Le médecin coordonnateur** de l'enfant ou de l'adulte X fragile, est identifié dès le diagnostic en accord avec le patient et sa famille. La spécialité de ce médecin référent est variable, selon le contexte du diagnostic et l'offre de soins du territoire (pédiatre, neuropédiatre, psychiatre, généticien, généraliste, neurologue).

Il est indispensable que le médecin coordonnateur ait une bonne connaissance :

- du syndrome (dans ses dimensions somatiques, cognitives, psychopathologiques et comportementales),
 - des professionnels et dispositifs compétents pour l'évaluation, la prise en charge et l'accompagnement, dans le champ sanitaire, médico-social, éducatif et social (médecins spécialistes, paramédicaux, éducateurs, enseignants, etc..).
- **Un référent de parcours de soins et de parcours de vie** (non médecin) devrait être clairement identifié dès le diagnostic. Cependant c'est encore rarement le cas. Le profil professionnel du référent de parcours varie selon les besoins de soutien principaux de la personne avec le syndrome de l'X fragile, et prend en compte les professionnels formés impliqués dans l'accompagnement de la personne. Il peut s'agir d'un éducateur spécialisé, d'une infirmière, sans exclusivité. Ce professionnel doit avoir une connaissance spécifique du syndrome de l'X fragile et du fonctionnement d'une personne avec DI (dans ses dimensions somatiques, cognitives, psychopathologiques et comportementales).
- **Les médecins impliqués** pour le suivi sont ceux consultés dès l'évaluation initiale : pédiatre, généraliste, psychiatre, neuropédiatre, ORL, ophtalmologiste. Un gynécologue (pour les adolescentes et adultes) et un chirurgien-dentiste, formés aux soins de personnes avec DI sont aussi indispensables. Plus rarement, selon les besoins, sont sollicités un gastroentérologue, médecin MPR (Médecine Physique et Réadaptation), orthopédiste, cardiologue, médecin du sommeil, neurologue.
- **La transition du suivi médical à la fin de l'adolescence** doit être anticipée. Si le praticien est pédiatre, il assurera le relais auprès d'un confrère spécialisé en médecine générale, sensibilisé au suivi médical de personnes avec DI. En cas de pathologie associée nécessitant un suivi

spécialisé, il conviendra d'organiser le transfert des soins en service adulte, en particulier auprès d'un neurologue, en cas d'épilepsie persistante, d'un psychiatre en cas de traitement psychotrope en cours, d'un orthopédiste en cas de scoliose évoluée. L'âge optimal de transition n'est pas déterminé. Le déploiement de dossiers médicaux informatisés devrait faciliter la transmission des informations utiles pour les professionnels médicaux et paramédicaux qui prennent le relais du suivi du jeune adulte.

- **Les professionnels paramédicaux de rééducation** et du secteur éducatif et social impliqués dans la prise en charge pluridisciplinaire sont nombreux : kinésithérapeute, orthophoniste, psychomotricien, ergothérapeute, orthoptiste, diététicien(ne), psychologue, assistant(e) social(e), éducateur(trice).
- **Les centres de références (CRMR) et de compétence (CCMR) « Déficiences intellectuelles de cause rare » et « Maladies rares à expression psychiatrique »** 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 (liste en annexe 2).

4.3 Principes du suivi et de la prise en charge médicale.

4.3.1 Suivi médical du nouveau-né à l'adulte

Dans l'enfance, le suivi médical au quotidien est assuré, comme pour tout enfant, par le pédiatre traitant ou le médecin généraliste de la famille. Il est important que le médecin de famille ait l'occasion de rencontrer régulièrement l'enfant dès son plus jeune âge, malgré l'existence d'un suivi spécialisé, afin que médecin et enfant se connaissent et n'appréhendent pas les consultations à venir, surtout en situation « urgente » avec pathologie intercurrente. Le médecin traitant peut prendre conseil auprès des spécialistes (neuropédiatre, pédopsychiatre, généticien) de sa région ou bien auprès d'un des centres de référence ou de compétence de la filière DéfiScience, dont les coordonnées se trouvent sur le site www.defiscience.fr.

Comme dans tout syndrome génétique responsable de handicap intellectuel, un suivi médical régulier doit être assuré pour dépister et traiter certaines complications, évitant ainsi la survenue de *sur handicaps*. Dans ce cadre, des examens systématiques sont conseillés. Ils comprennent des examens auditifs chez l'ORL et des examens des yeux chez l'ophtalmologue.

Le rythme des consultations est celui de tout enfant. En cas de problème médical spécifique, la fréquence du suivi sera adaptée.

Nouveau-né et nourrisson.

Si le diagnostic est connu avant ou à la naissance, l'examen du nouveau-né vérifiera particulièrement l'absence de luxation congénitale de hanche. Concernant l'alimentation, il faudra être particulièrement attentif à un éventuel RGO. La qualité du tonus et des acquisitions posturales, ainsi que les réactions sensorielles (attention auditive, poursuite oculaire), l'éveil, et les interactions sociales précoces (sourire réponse, babillage, qualité du regard, attention conjointe, pointage...) sont évalués régulièrement. La croissance staturopondérale est attentivement surveillée.

Enfant de 2 à 6 ans.

La qualité de l'audition et de la vision est vérifiée au moins une fois avant l'âge de 4 ans, même sans signe d'appel clinique, et renouvelée au moindre doute. L'examen des tympans, est effectué régulièrement, même en l'absence d'otite aiguë, du fait de la fréquence des otites séreuses chroniques. La statique des membres, en particulier des pieds, souvent en valgus, est examinée à chaque visite annuelle et peut justifier une correction orthopédique par semelles trois points anti valgus, voire nécessiter un avis orthopédique en cas de subluxation marquée de l'articulation astragalo-calcaneenne.

Le comportement (hyperactivité, colères, auto agressivité), est observé régulièrement, ainsi que l'acquisition de la propreté, l'apprentissage de la mastication et l'émergence du langage et de la communication non verbale, le sommeil (endormissement, réveils nocturnes, ronflements, sueurs, apnées).

Le plus souvent, l'enfant est orienté précocement vers un CMP, un CAMSP ou des professionnels en libéral (kinésithérapeute, orthophoniste, psychomotricien) pour accompagner son développement psychomoteur en partenariat avec les parents.

Enfant de 7 à 12 ans.

Poursuivre la surveillance de la croissance staturo-pondérale, en particulier en cas de perturbation de régulation du comportement alimentaire. Surveiller le rachis, du fait du risque de scoliose et l'émergence de signes pubertaires. La macro-orchidie n'apparaît habituellement qu'à la puberté.

Adolescents.

Examiner les organes génitaux. Vérifier l'absence de macro-orchidie trop marquée ou d'hydrocèle sur hernie inguinale. Ausculter attentivement, en particulier à la recherche d'un clic méso systolique mitral, pouvant justifier une échographie. La surveillance de la tension artérielle est systématique. Être attentif à une scoliose qui peut s'aggraver nettement lors de la puberté. Evaluer la qualité du comportement, rechercher des comportements inadaptés (agressivité, hyperactivité), mais aussi des troubles psychiatriques surajoutés (dépression, troubles anxieux, troubles obsessionnels compulsifs, etc...). Préparer progressivement la transition à la fin de l'adolescence.

Adultes.

Sur le plan somatique, même surveillance que chez l'adolescent. Chez l'adulte, une attention particulière sera requise sur les troubles musculosquelettiques. Les patients X fragile adultes ne présentent pas, dans l'état actuel des connaissances, de risque de développer un FXTAS décrit chez les hommes porteurs d'une prémutation. Le suivi neurologique sera plus attentif chez les adultes X fragile ayant une mosaïque prémutation-mutation.

4.3.2 Traitement pharmacologique

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 (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.

- **Psychostimulants** (méthylphénidate, 0.5 à 0.8 mg /kg/j, à adapter à la réponse clinique) pour atténuer les troubles de l'attention et l'hyperactivité. Les patients X fragile sont souvent sensibles à des doses plus faibles que les enfants ayant un TDAH sans X fragile. Chez l'enfant de moins de six ans ayant une hyperactivité sévère avec mise en danger, la clonidine peut être prescrite, dans les conditions d'une prescription hors AMM.
- **Antidépresseurs** pour traiter l'anxiété, les comportements répétitifs et les dépressions qui sont souvent sous diagnostiquées dans ce syndrome. La sertraline et la fluoxétine ont l'AMM chez l'enfant dans la dépression et la sertraline dans les TOC ; la paroxétine peut être prescrite chez l'adulte. À noter que les benzodiazépines, habituellement indiquées pour traiter l'anxiété, sont à éviter chez les personnes atteintes du syndrome de l'X fragile.
- La **mélatonine** peut être prescrite si l'enfant présente des difficultés d'endormissement ou des réveils nocturnes. En cas de trouble d'endormissement, en plus de l'aménagement des rituels

du coucher, des gélules de mélatonine à libération immédiate (2mg) préparées en pharmacie peuvent être utiles (une à deux gélules au dîner). En cas de réveils en 2^e partie de nuit, une nouvelle forme de Mélatonine en micro comprimés à libération prolongée (Slenyto^R 1 à 10 mg) est disponible. L'AMM est réservée aux enfants avec TSA. Par extrapolation et vu la forte prévalence des TSA parmi les patients X fragile, cette forme galénique peut être prescrite dans l'X fragile. En cas de discussion avec la CPAM, mentionner l'indication « TSA » sur l'ordonnance.

- **Antipsychotiques** (ou neuroleptiques) atypiques, indiqués en cas de crises d'angoisse très fortes avec auto-agressivité ou comportement violent, en recherchant celui qui sera le mieux toléré en fonction des effets indésirables de chaque molécule, en particulier sur le plan métabolique (Cohen et al., 2012). L'aripiprazole (Abilify^R) sera prescrit en 1^{ère} intention chez l'enfant (en forme buvable à faible dose partir de 0,5 mg / j), la risperidone à faible dose, 0.2 à 1 mg / j chez l'enfant et l'adulte, l'olanzapine ou la quétiapine chez l'adulte. Ces prescriptions de neuroleptique peuvent contribuer à apaiser temporairement une situation de crise mais doivent s'inscrire dans une approche thérapeutique globale et être limitées dans le temps, sauf en cas de pathologie psychiatrique confirmée par un psychiatre et justifiant un neuroleptique au long cours.

- Traitements pharmacologiques de l'**hyperphagie**. Aucun médicament n'a actuellement d'AMM pour freiner l'hyperphagie des personnes avec X fragile, pourtant responsable pour certains patients d'obésités morbides. Suite aux essais thérapeutiques réalisés dans le syndrome de Prader-Willi (Consoli et al., 2019), le topiramate peut être prescrit hors AMM en cas d'obésité compliquée ou de trouble envahissant de régulation du comportement alimentaire.

Récemment, des travaux chez la souris ont montré que la metformine, un antidiabétique oral bien connu, restaurait plusieurs cascades moléculaires perturbées dans l'X fragile (Gantois et al., 2017). Une efficacité de la metformine supérieure au placebo a par ailleurs été démontrée pour réduire l'IMC (Indice de Masse corporelle) chez des enfants avec Trouble du spectre de l'Autisme (Anagnostou et al., 2016). Une seule étude ouverte sur 7 patients X fragile semble montrer un intérêt pour réduire l'hyperphagie et le surpoids (Dy et al., 2018). Une étude contrôlée vs placebo est nécessaire pour confirmer ces résultats.

Comme tous produits actifs, les médicaments psychotropes peuvent avoir des effets indésirables plus ou moins sévères. Le médecin choisit de prescrire tel ou tel médicament à dose minimale efficace après avoir précisément évalué avec la famille les besoins du patient et pesé consciencieusement le bénéfice attendu (possibilité d'amélioration de l'état de la personne) et les inconvénients (risque d'effets indésirables). Il est important d'avoir confiance en ce choix, mais aussi de savoir qu'il peut être réévalué avec le médecin, en fonction de l'évolution des manifestations et de la tolérance du traitement. Un traitement psychotrope (excepté le méthylphénidate) ne doit pas être interrompu brutalement et il est nécessaire de suivre les prescriptions de son médecin quant aux doses et au nombre de prises.

Comme souvent en pédiatrie, plusieurs spécialités pharmaceutiques mentionnées dans ce PNDS pour la prise en charge thérapeutique de l'enfant peuvent parfois être prescrites dans une indication ou des conditions d'utilisation non prévues dans l'AMM (ex. clonidine et TDAH) ; de même chez l'adulte en cas de prescription hors AMM (ex. topiramate et hyperphagie).

► **Précautions médicamenteuses**

- Des réactions prolongées et/ou exacerbées peuvent être observées lors de la prise de certains médicaments.
- Surveiller l'absence de réaction allergique cutanée avec certains antiépileptiques (lamotrigine, carbamazépine).
- Être très prudent avec les anxiolytiques de la classe des benzodiazépines, souvent mal tolérées, réservées à des épisodes d'anxiété aiguës mais pas comme traitement chronique de l'anxiété.
- Surveiller la bonne tolérance des neuroleptiques si besoin (surveillance du poids, dépistage des dyslipidémies et repérage des effets secondaires neurologiques extrapyramidaux (dyskinésies).

- Réévaluer régulièrement le rapport bénéfice/risque de la prescription de psychotropes afin de toujours prescrire la posologie minimale efficace.

4.3.3 Situations nécessitant une prise en charge en urgence

► Crises d'épilepsie

La prise en charge d'une première crise d'épilepsie ne diffère pas de celle recommandée de manière courante : en cas de première crise, une cause favorisante indépendante de la maladie (hypoglycémie, trouble ionique, cause toxique, traumatique, infectieuse ou autre...) doit être recherchée par l'interrogatoire, l'examen clinique et un prélèvement sanguin si besoin. Le seul examen complémentaire qui doit être systématique après une première crise est l'EEG, qui doit comporter si possible une phase de sommeil. La plupart des crises ne nécessitent pas d'intervention médicale particulière et s'arrêtent spontanément. Une surveillance simple est recommandée : mettre au repos au calme, couché sur le côté, libérer les voies aériennes, noter la durée et la description de la crise, la tolérance, le délai de récupération.

Les situations nécessitant un traitement médical d'urgence, tel que du diazépam (Valium®) intra rectal ou du midazolam (Buccolam®) buccal sont rares et concernent les crises de plus de 5 mn ou cyanosantes, ou bien des crises répétées et rapprochées (par exemple 3 crises en une heure). Cette situation est rare dans l'X fragile. La prescription conditionnelle anticipée de traitement de recours (Valium® ou Buccolam®) est donc réservée aux patients ayant fait une crise prolongée, ou selon prescription spécifique du médecin référent. Les crises nécessitant une hospitalisation sont les crises prolongées ou mal tolérées sur le plan respiratoire et/ou répétées, ne répondant pas au traitement de recours de première ligne, ou suivies d'une récupération inhabituelle.

En cas d'épilepsie, la prise en charge d'une crise en collectivité peut être encadrée par la rédaction par le médecin scolaire en collaboration avec l'équipe éducative, d'un protocole d'accueil individualisé (PAI). Ce PAI n'est pas obligatoire en cas de crise survenant uniquement pendant le sommeil et en l'absence d'indication de traitement d'urgence.

► Crise comportementale aiguë

Des situations d'urgence sont possibles en cas d'épisode comportemental aigu, comme une colère violente face à une situation de frustration ou une douleur méconnue, se manifestant plus souvent par une auto agressivité (morsures, cognements de tête, gifles) qu'une hétéro-agressivité (violence verbale, physique sur les personnes ou les objets).

Pendant la crise comportementale aiguë, il faut tenter d'installer la personne au calme jusqu'à l'apaisement en maintenant, toutefois, une surveillance pour éviter les blessures, puis, avec l'aide de l'accompagnant, instaurer une écoute et un dialogue avec des mots simples, sans chercher à raisonner la personne. Avoir recours, si besoin à des techniques d'apaisement non médicamenteuses comme par exemple l'usage d'une couverture lestée. Il est important de prendre en compte les troubles de compréhension et d'expression orale, y compris de symptômes douloureux, du fait de la déficience intellectuelle, de l'anxiété et éventuellement de l'autisme (Tranfaglia 2011). En cas de nécessité absolue, recourir à un traitement médicamenteux : chez l'adulte, hydroxyzine ou un neuroleptique sédatif et anxiolytique.

Après l'épisode, tenter d'identifier avec le patient et son aidant la cause de cette crise comportementale :

- (1) Des causes liées à **l'état de santé** avec pathologies somatiques surajoutées (en particulier douloureuses, infectieuses, épilepsie) ou pathologies psychiatriques surajoutées ou méconnues (trouble anxieux, épisode dépressif),

- (2) Des causes liées aux **troubles de la communication** et une incompréhension par l'entourage de l'expression d'une frustration. Il est indispensable, par le dialogue et une fois la crise calmée, de tenter de comprendre ce qui a suscité ce comportement. Dans la majorité des cas, c'est de la frustration de ne pas être compris que naissent ces agissements,
- (3) Des causes liées à **l'environnement** : changement, rupture dans les prises en charge, conflits, périodes délicates de transition, inadaptation de la structure d'accueil...

Dans certaines situations notamment celles de troubles psychiatriques surajoutés, une prescription médicamenteuse peut s'avérer utile mais dans la majorité des autres situations la première réponse n'est pas médicamenteuse, mais avant tout la compréhension de ce qui a déclenché ce trouble du comportement, un travail sur l'environnement (aménagement des lieux et des tâches proposées, réassurance de la part d'autrui, préparation des changements) et la mise en place d'approches éducatives et comportementales (renforcer positivement les comportements adaptés, développer les habilités sociales, mettre en place des méthodes de communication alternative,...). Lorsqu'une prescription médicamenteuse symptomatique est nécessaire, elle ne sera pas seule mais en complément des autres approches, en restant très vigilant à prescrire de faibles posologies, à respecter une monothérapie et à réévaluer régulièrement le rapport bénéfices – risques.

► En cas d'hospitalisation

L'hospitalisation en urgence d'une personne X fragile doit être évitée au maximum par un suivi médical régulier et le dépistage des pathologies courantes par le médecin traitant. Cependant, en cas de situation d'urgence, plusieurs points importants doivent être rappelés pour faciliter l'intervention et la prise de décision des médecins (médecin traitant, SOS médecin, régulateur SAMU, urgentiste, etc...) :

1. **Solliciter en priorité l'avis du médecin** traitant ou du spécialiste qui connaît le patient, ou appeler le 15, en cas de problème médical urgent.
2. Renseigner et porter sur soi la **carte d'urgence X fragile**, rédigée par la filière DéfiScience (annexe 5), sur laquelle sont précisés les coordonnées des médecins référents, les principales pathologies et les modes de **communication** habituels.
3. En cas de pathologies chroniques et/ou de vie en institution, **renseigner** ou mettre à jour un **dossier médical de liaison**, 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.
4. Permettre la présence **d'un aidant**, y compris pour un patient adulte, à l'instar des pratiques dérogatoires appliquées en pédiatrie. En effet, selon l'article L. 114-1-1 du Code de l'action sociale et des familles, la reconnaissance de la place de l'aidant ou de la personne de confiance, est une des composantes du droit à la compensation des conséquences du handicap. Le rôle de l'aidant et ses modalités d'intervention sont précisés dans la recommandation HAS 2017 sur l'accès des personnes handicapées aux établissements de santé (HAS, 2017).
5. **Evaluer la douleur** par une grille comportementale validée (Zabalia, 2016), telle que la grille GED-DI modifiée pour les TSA, qui est bien adaptée pour les personnes avec X fragile. L'utilisation de cette grille nécessite une sensibilisation des professionnels en amont et une cotation de la grille avant toute situation aiguë, pour avoir un état de base, réévalué chaque année. La grille peut être téléchargée (http://www.cra-rhone-alpes.org/IMG/pdf_grille-ged-di-modifiee-tsa.pdf), ainsi que le guide utilisateur (http://www.cra-rhone-alpes.org/IMG/pdf_guide-utilisation-grille-ged-di-modifiee-tsa.pdf).

4.4 Accompagnement éducatif et psychologique.

4.4.1 Principes pédagogiques et éducatifs

Le projet pédagogique et éducatif doit être établi de manière multidisciplinaire en partenariat avec l'enfant et ses parents : corps enseignant, orthophoniste, psychomotricien, ergothérapeute, neuropsychologue, médecins, éducateurs. Il est important de tenir compte des différentes forces et faiblesses cognitives, affectives et du comportement des enfants (Bussy et al., 2010). Ce projet doit être régulièrement discuté et réévalué avec la famille. Les objectifs pédagogiques ne doivent pas se limiter aux apprentissages académiques. 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.

L'environnement dans lequel les apprentissages se déroulent est aussi important que la méthode d'apprentissage elle-même. En effet, comme cela a déjà été évoqué les enfants X-Fragile sont généralement anxieux, envahis par leurs émotions et hypersensibles aux stimulations sensorielles. L'ordre et la régularité permettent de diminuer l'anxiété alors que le changement d'activités non anticipé entraîne un stress. Il faut donc éviter autant que possible ces changements dans l'environnement ou préparer l'enfant auparavant en lui expliquant verbalement ou en illustrant avec des images, des pictogrammes ou des frises temporelles (Bussy et al., 2010).

Compte tenu de la déficience intellectuelle et des troubles attentionnels, les apprentissages seront difficiles et lents. Il faut toujours garder à l'esprit de féliciter l'enfant pour chacune de ses réussites (renforcement positif), ce qui accroît fortement la confiance en soi et lui donne envie de continuer à apprendre. Par ailleurs, lorsqu'on explique quelque chose directement à l'enfant, il ne faut pas chercher à établir à tout prix un contact visuel. S'il détourne le regard cela signifie que ça l'angoisse mais pas qu'il n'est pas attentif ou irrespectueux. Les enfants X fragile ont souvent un besoin irrésistible de terminer une activité débutée. Si l'enfant souhaite terminer son travail, il ne sert à rien de lui retirer, mais il convient plutôt de l'accompagner pour qu'il termine plus vite. De même, si un enfant essaie d'expliquer quelque chose mais qu'il n'y arrive pas, il faut l'aider à verbaliser en posant des questions à réponses binaires (« oui/non »), ou en posant des questions à trou.

Les enfants X-fragile ont souvent d'importantes difficultés de concentration et d'inhibition, et sont souvent fortement agités. Comme pour tout enfant, la concentration varie au cours de la journée. Il est donc important de repérer ces variations et d'essayer de maximiser les apprentissages aux moments les plus propices. Par ailleurs, des séances de travail courtes de 5-10 minutes, avec des objectifs réalisables et présentés préalablement à l'enfant, sont souhaitables. Des outils de type Timer s'avèrent souvent efficaces pour l'aider à mieux se représenter visuellement la durée du travail qui lui est demandé. Il est aussi important de placer l'enfant au premier rang et loin des sources de distractions et si possible à côté d'un enfant calme. Il est parfois nécessaire de permettre à l'enfant d'aller se défouler dehors quelques instants si son hyperactivité n'est plus contrôlable. Un travail avec un casque audio pour atténuer les sons distrayants, pourra être envisagé lors des temps d'apprentissages et lors des séances de rééducation. De même, certaines situations « hyper-excitantes » peuvent se manifester par des morsures de mains ou des « battements d'aile » des bras (flapping), justifiant de changer rapidement d'activité.

L'enfant X fragile a besoin d'acquérir des informations dans un contexte précis, les informations apprises isolément (sans contexte d'encodage) n'étant pas retenues ou très difficilement. Il ne faut pas hésiter à multiplier les contextes et les méthodes d'apprentissage, pour renforcer la trace mnésique de l'information et permettre de mieux la retrouver. Par ailleurs, les enfants X fragile apprennent mieux les informations répétitives et familières que les nouveautés. Il faudra donc se donner du temps pour leur apprendre quelque chose et souvent répéter. Il est également recommandé de se servir de leurs centres d'intérêt pour renforcer la motivation dans les

apprentissages. Par exemple, si un enfant aime bien regarder la météo à la TV, on peut s'en servir pour lui faire apprendre la géographie. De même, il peut apprendre à compter en dénombrant la quantité d'assiettes qu'il faut mettre sur la table, ou le nombre de boutons de sa chemise... De plus, l'enfant assimilera mieux une information si on lui explique le but de cet apprentissage et son retentissement dans la vie quotidienne.

La mémoire visuelle est souvent supérieure à la mémoire auditive. Il est donc important de réduire autant que possible les consignes verbales trop longues et de les fractionner. Il est également recommandé d'utiliser des indices visuels (dessins, pictogramme) pour expliquer les consignes verbales ou apprendre du vocabulaire. Cependant le matériel visuel utilisé doit être simple (peu de détails, discrimination claire du fond) et adapté au niveau de représentation de l'enfant.

Les enfants X-Fragile ont parfois un trouble de la motricité fine (dyspraxie) gênant l'habillage, le graphisme ou l'utilisation d'outils. Il peut donc être souhaitable de débiter le passage à l'écrit par l'utilisation de crayons ergonomiques. L'utilisation de l'ordinateur peut également être une aide non négligeable car il permet de pallier l'exigence motrice du geste graphique trop complexe et il permet souvent de capter l'attention, si le logiciel utilisé a un caractère ludique. Cependant, cet outil doit s'accompagner d'une formation auprès d'un professionnel (notamment ergothérapeute) et nécessite une demande à la MDPH, de Matériel Pédagogique Adapté (MPA) en classe.

4.4.2 Evaluations régulières des compétences et des besoins de soutien

Une évaluation pluridisciplinaire est nécessaire à plusieurs moments charnières, en particulier lors des décisions sur le type de scolarité le mieux adapté : entrée en maternelle, en primaire, puis à l'adolescence et au passage à l'âge adulte. Cette évaluation implique les parents et de nombreux professionnels (médecin scolaire, pédiatre, psychiatre, psychologue, orthophoniste, psychomotricien, ergothérapeute). L'enseignant référent organise une ESS (Equipe de Suivi de Scolarité) pour élaborer le Projet Personnalisé de Scolarisation (PPS) soumis à la MDPH.

Au passage à l'âge adulte, une nouvelle évaluation est utile. Les outils d'évaluation pourront être des questionnaires aux parents comme l'échelle de comportement adaptatif de Vineland (VABS-2) qui évalue l'intelligence pratique de la personne, la GECEN (Nisonger) développée pour évaluer les troubles du comportement d'enfants atteints de handicap intellectuel. Les tests de QI sont souvent difficiles pour les jeunes atteints d'X fragile, mais restent utiles, surtout chez les garçons ayant une mosaïque ou les filles, dont les compétences intellectuelles sont moins altérées.

4.4.3 Projet personnalisé d'accompagnement Éducatif et rééducatif

L'instauration par les parents d'un milieu de vie sécurisant, d'une attitude éducative ferme et affectueuse, valorisant à chaque âge les progrès de l'enfant, est essentielle, et aide à diminuer les troubles du comportement et renforcer l'estime de soi.

Un accompagnement précoce, adapté à l'enfant est très important pour son développement. Il permet une évolution progressive vers plus d'autonomie, une meilleure communication et la diminution d'éventuels troubles du comportement. Il doit être poursuivi à l'âge adulte. Cette démarche éducative est très importante, même pour des filles qui ont des compétences intellectuelles préservées. En effet, leurs difficultés de régulation émotionnelle (timidité excessive, anxiété sociale, hyperactivité) peuvent affecter leur estime de soi, leur sentiment de sécurité et leur autonomie. La possibilité de laisser l'enfant s'épanouir dans des disciplines artistiques (cours de danse, musique, dessin) et sportives qui l'intéressent, peut l'aider à prendre confiance en lui.

L'accompagnement paramédical consiste en des séances d'orthophonie (pour les troubles de la communication préverbale et du langage), de psychomotricité (pour les troubles sensorimoteurs ou de régulation émotionnelle), d'ergothérapie (pour la coordination motrice, la graphomotricité et l'adaptation de l'environnement), de kinésithérapie motrice (en cas de trouble de la statique ou de retard postural important), de psychothérapie (en groupe ou familiale, plus qu'individuelle), ou d'orthoptie (en cas de

troubles neuro-visuels). Chaque volet de cette prise en charge est assuré par des professionnels spécifiques, mais qui coordonnent leurs actions, pour un abord global et adapté à chaque enfant.

La rééducation peut se faire au cabinet des professionnels, à domicile ou dans des centres spécialisés : centres d'action médico-sociale précoce (CAMSP) pour des enfants de 0 à 6 ans, service d'éducation spéciale et de soins à domicile (SESSAD) pour les enfants de 6 à 16 ans avec troubles des apprentissages ou déficience intellectuelle légère, centres médico-psycho-pédagogiques (CMPP) pour des enfants de 3 à 18 ans et centres médico-psychologiques (CMP) pour des enfants et des adultes nécessitant des soins de nature psychothérapeutique.

En cas d'X fragile avec TSA, les symptômes doivent être repérés précocément car ils sont un facteur limitant l'insertion sociale et professionnelle. Les Centres Ressources Autisme, présents sur tout le territoire français sont des interlocuteurs de choix. Des soins dans le champ de la communication, de l'éducation structurée et de la psychothérapie cognitive et comportementale peuvent être mis en place. Ces approches thérapeutiques sont aussi très bénéfiques pour les enfants X fragiles sans diagnostic formel de TSA.

4.4.4 Soutien psychologique et social du patient et de sa famille

Un soutien psychologique est souhaitable dès que le patient ou un membre de la famille en éprouve le besoin, par exemple pour parler du caractère héréditaire de la maladie, des difficultés que l'on a pour informer sa parentèle, pour élever son enfant handicapé, mais aussi parler de l'impact du handicap sur chaque parent, sur le couple parental et les autres enfants, parfois les grands parents....

En effet, le handicap d'un enfant peut être également très perturbant pour ses frères et sœurs qui ressentent souvent, en plus d'une angoisse, un mélange de jalousie et de culpabilité : un psychologue pourra aider les parents et les enfants à trouver leur place et à redéfinir leur rôle. L'assistant de service social du secteur, ou intervenant dans l'établissement ou service médico-social prenant en charge le patient peut également intervenir pour une aide et une amélioration de la qualité de vie de la personne et de son entourage.

Une consultation de génétique peut être utile à proposer pour les frères et sœurs des patients, en particulier à l'adolescence, afin de leur transmettre des informations sur la maladie de leur frère ou sœur, concernant leur risque éventuel de transmission à la descendance, et pour les jeunes filles, le risque d'insuffisance ovarienne précoce. Cette consultation ne doit pas être proposée de façon systématique mais l'équipe doit être à la disposition des familles.

4.4.5 Recours aux associations de patients

Les associations de personnes malades sont des partenaires incontournables des professionnels et centres de référence ou de compétence. Elles jouent un rôle essentiel dans l'accompagnement des familles par les informations, les aides et le soutien qu'elles apportent.

Elles sont aussi une source d'informations non négligeable et permettent aux patients et à leur entourage de se sentir moins seuls en leur offrant la possibilité d'échanger avec d'autres personnes se trouvant dans la même situation et de discuter de conseils pratiques pour faciliter la vie quotidienne.

Elles concourent à renforcer et aider l'accompagnement du patient en collaboration avec les centres de référence et de compétence, avec le soutien de la filière DéfiScience.

Les coordonnées des associations sont données systématiquement aux familles mais la décision d'entrer en relation avec une association reste le choix de la famille ou du patient (cf Annexe 2, liste des Associations).

5 Recherche et Thérapeutiques innovantes

De nombreux travaux de recherche ont conduit à caractériser les **mécanismes physiopathologiques à l'origine du syndrome de l'X fragile** (Berry-Kravis et al., 2018). La protéine FMRP est une protéine qui se lie à l'ARN et régule la synthèse de nombreuses protéines impliquées dans la fonction synaptique (Das Sharma et al., 2019). La protéine FMRP joue un rôle important dans la plasticité synaptique, qui est altérée dans le syndrome de l'X fragile.

La théorie glutamatergique (Bear et al., 2004) 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 difficultés des patients. De nombreuses études réalisées chez l'animal étayaient cette hypothèse : des études précliniques pharmacologiques sur des modèles animaux (mouche et souris knock-out (KO) pour le gène *fmr1*) utilisant des antagonistes des récepteurs glutamatergiques de type 5 ont montré une restauration du comportement déficitaire (McBride et al., 2005 ; Tucker et al., 2006 ; de Vrij et al., 2008 ; Michalon et al., 2012). De plus, la réduction génétique de l'activité liée au mGluR5 en croisant deux lignées de souris (l'une avec un KO du gène *fmr1*, l'autre des récepteurs mGluR5 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 (Dölen et al., 2007 ; Dölen et al., 2010). Malheureusement, les essais cliniques randomisés contre placebo réalisés chez 175 adultes X fragile et 139 adolescents X fragile n'ont pas mis en évidence d'efficacité du mavoglurant (antagoniste glutamatergique mGluR5) (Berry-Kravis et al., 2016).

La théorie GABAergique (Gantois et al., 2006 ; d'Hulst et al., 2009 ; Paluszkiwicz et al., 2011) a conduit à utiliser des agonistes GABA B, tels que le baclofène ou l'arbaclofen (Henderson et al., 2012), ou encore des agonistes GABA A et GABA B, tel que l'acamprosate (Schaeffer et al., 2017). De fait, ces études précliniques semblaient montrer une correction du phénotype de la souris KO *fmr1*. Malheureusement, de nouveau les essais cliniques chez l'homme n'ont pu démontrer la preuve de leur efficacité (essai contrôlé contre placebo de phase III pour l'arbaclofen chez 125 adolescents et adultes et chez 172 enfants âgés de 5 à 11 ans) (Berry-Kravis et al., 2017).

De nombreuses études précliniques réalisées sur le modèle souris (KO *fmr1*) ont montré une correction du phénotype avec **diverses autres classes médicamenteuses** : la *minocycline* qui normaliserait le niveau de matrix métalloprotéase (mmp9) trop élevé dans le modèle souris X fragile (Bilousova et al., 2009), le *lithium* qui inhibe la glycogène synthase kinase 3 B (GSK3B) (Liu et al., 2012), les inhibiteurs de la voie Ras-ERK (lovastatine, metformine) (Osterweil et al., 2013), les inhibiteurs des récepteurs cannabinoïdes 1 (rimonabant) (Busquets-Garcia et al., 2013), les inhibiteurs des canaux potassiques activés par le calcium (sous unité alpha, BkCa) (Hebert et al., 2014), la pioglitazone (dysrégulation de l'activité diacylglycérol kinase kappa (DGKk) (Tabet et al., 2016). Malheureusement, malgré des données précliniques apparemment solides, aucun des essais cliniques réalisés chez l'homme n'a pu démontrer l'efficacité de l'un de ces traitements (Berry-Kravis et al., 2008 ; Leigh et al., 2013 ; pour une revue, se reporter à Berry-Kravis et al., 2018).

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 (Berry-Kravis et al., 2018). Le premier point concerne les modèles animaux et notamment la souris KO *fmr1* (« souris X fragile »), qui comporte des limites. En effet, le phénotype de ce modèle souris est variable et le déficit cognitif observé est peu important, contrairement aux patients X fragiles pour lesquels l'atteinte cognitive (déficience intellectuelle) est au premier plan. Il est donc indispensable que les études précliniques soient réalisées par au moins deux laboratoires indépendants, si possible sur plusieurs modèles animaux différents. Il est aussi nécessaire de développer des critères de jugement transposables entre les modèles animaux et les

phénotypes mesurables chez l'homme, bien adaptés au niveau cognitif des patients et qui prennent en compte les trois principales attentes des familles de patients X fragile : l'anxiété, les troubles du comportement et les difficultés d'apprentissage (Weber et al., 2018). La détermination de fenêtres de plasticité est également importante. Enfin, il faut tenir compte de l'effet placebo, qui a été observé chez ces patients (Curie et al., 2015 ; Jensen et al., 2017). Cet effet placebo étant plus important dans les essais cliniques ouverts, l'interprétation de leurs résultats doit être très prudente. Il convient également d'être vigilant à réaliser des essais possédant une puissance statistique suffisante.

Outre ces essais pharmacologiques, ont émergé plus récemment de nouvelles stratégies thérapeutiques prometteuses, même s'il convient de rester prudent car la plupart de ces travaux sont encore très préliminaires. Ainsi, des techniques de thérapie génique sont envisagées. Des études précliniques ont été réalisées utilisant l'administration de vecteurs viraux adénoassociés recombinants contenant la séquence codante du gène *fmr1* injecté en intracérébral (Zeier et al., 2009 ; Hampson et al., 2019). D'autres études se sont intéressées à la réactivation ciblée de l'expression du gène *FMR1* à l'aide de la technique CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) -Cas9 (Liu et al., 2018, Lee et al., 2018 ; Yrigollen et al., 2018).

6 Manifestations cliniques liées à la prémutation du gène *FMR1*

Il est important de rappeler que les deux syndromes liés à la *prémutation* du gène *FMR1* sont **totalemment distincts du syndrome de l’X fragile**, qui résulte d’une *mutation complète*. 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.

6.1 Insuffisance ovarienne précoce et altération de la réserve ovarienne

La prévalence de l’insuffisance ovarienne précoce est d’environ 1% chez les femmes de moins de 40 ans dans la population générale, mais 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 (Sherman, 2000). L’IOP reste souvent méconnue ou sous-diagnostiquée chez les femmes portant une prémutation du gène *FMR1* 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. 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 (Ennis et al., 2006 ; Allen et al., 2007 ; Wittenberger et al., 2007). Le mécanisme de l’IOP est encore peu connu, il est évoqué un rôle toxique de l’accumulation des transcrits du gène au sein de l’ovaire (Man et al., 2017). Les patientes présentant une mutation complète de *FMR1* ne sont pas, elles, à plus haut risque d’IOP que la population générale.

- **Définition et symptômes de l’IOP**

L’IOP se définit par la présence chez une femme avant l’âge de 40 ans, de troubles du cycle menstruel (spanioménorrhée ou aménorrhée) présents depuis au moins 4 mois, associé à une élévation des gonadotrophines : FSH>25UI/l à deux reprises à au moins 4 semaines d’intervalle (Webber et al., 2016). Sur le plan clinique, les troubles du cycle sont associés le plus souvent à des troubles du climatère, dominés par les bouffées de chaleur et la sécheresse vaginale, en rapport avec la carence en œstrogènes. Elle est aussi responsable d’une infertilité, en rapport avec la réduction de la réserve ovarienne en follicule. En effet, les chances de grossesses spontanées sont très faibles chez les patientes avec IOP (Bidet et al., 2011). A côté de ces symptômes, elle peut avoir des conséquences cardiovasculaires et métaboliques à long terme, et mener à la survenue précoce d’une ostéoporose (Webber et al., 2016).

A côté de l’IOP, il existe d’autres types d’altérations du fonctionnement ovarien décrit chez les femmes porteuses d’une prémutation, en particulier entre 80 et 99 répétitions. Il a ainsi été mis en évidence une altération de la réserve ovarienne en follicules, avec des taux de FSH supérieurs à ceux des femmes contrôles, en particulier après 30 ans, sans que ceux-ci n’atteignent les taux définissant l’IOP (Man et al., 2017). Sur le plan hormonal, il existe une élévation des taux de FSH sur l’ensemble des cycles étudiés, associé à une diminution des marqueurs de la réserve ovarienne (AMH, Anti Mullerian Hormone). Enfin, des études montrent que les femmes portant une prémutation entrent en ménopause en moyenne 5 ans plus tôt que des femmes témoins (Murray et al., 2014).

- **Recommandations pour la recherche d’une prémutation**

Il est recommandé de rechercher une prémutation du gène *FMR1* chez toute femme présentant une IOP. La recherche systématique de prémutation chez les femmes présentant une altération de la réserve ovarienne n’est actuellement pas consensuelle et ne peut donc pas être recommandée (Webber et al., 2016).

- **Prise en charge des femmes présentant une prémutation**

Du fait de la fréquence importante de l'altération de la réserve ovarienne et de l'IOP chez les femmes porteuses de prémutation du gène *FMR1*, il est recommandé une évaluation systématique clinique, biologique et échographique de la fonction ovarienne au moment du diagnostic et le suivi au cours du temps afin de pouvoir leur prodiguer un conseil vis-à-vis de leur fertilité et de discuter de moyens de préservation de leur fertilité. Certaines femmes vont en effet s'orienter pour leur future grossesse vers le DPI, qui nécessite une bonne réserve ovarienne afin de permettre une stimulation et une fécondation in vitro. L'évaluation de la fonction ovarienne repose sur l'évaluation clinique de la cyclicité menstruelle, l'évaluation hormonale (dosage d'estradiol, FSH et AMH) et échographique (échographie ovarienne avec compte des follicules antraux) (Man et al., 2017).

Ces femmes étant à risque d'altération de leur fertilité spontanée, elles peuvent bénéficier d'une préservation de leur fertilité dont la technique sera à discuter lors d'une consultation spécialisée.

Les patientes présentant une IOP doivent bénéficier d'un suivi spécialisé. Le traitement hormonal substitutif associant œstrogène et progestérone est indiqué chez ces femmes, afin de compenser les symptômes liés à la carence œstrogénique et en prévention du risque de déminéralisation osseuse et d'éventuelles maladies cardio-vasculaires. Une ostéodensitométrie est indiquée au diagnostic d'IOP et doit être répétée au cours du suivi en fonction du résultat initial. L'évaluation du risque cardio-vasculaire doit être évaluée chaque année (pression artérielle, tabac, IMC, profil lipidique, glycémie à jeun). Ces patientes doivent aussi être informées des conséquences de celle-ci sur la fertilité spontanée et être orientées en cas de projet parental vers le don d'ovocyte.

6.2 FXTAS

Le FXTAS (Fragile X-associated Tremor ataxia Syndrome) est une pathologie neurodégénérative complexe qui affecte les personnes porteuses d'une prémutation sur le gène *FMR1* 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 (Jacquemont et al., 2003). Le FXTAS reste souvent méconnu ou sous-diagnostiqué, son spectre phénotypique est plus large qu'initialement décrit, et la prise en charge est particulièrement difficile du fait de l'absence de traitement spécifique et du caractère très complexe du conseil génétique. Le FXTAS touche principalement mais non exclusivement l'homme vers 60 ans, et est à l'origine de différents mouvements anormaux (tremblement d'action mimant un tremblement essentiel mais qui n'est jamais isolé, tremblement cérébelleux, tremblement de repos, syndrome parkinsonien, myoclonies), et une neuropathie est fréquemment rencontrée, le plus souvent de type sensitive axonale.

Le FXTAS doit être envisagé si le tableau clinique et radiologique et le contexte familial sont compatibles, y compris chez une femme, y compris lorsqu'il n'y a pas de tremblement, pas d'hypersignal des pédoncules cérébelleux moyens à l'IRM cérébrale ni d'histoire familiale de déficience intellectuelle ou de syndrome de l'X fragile.

Tous les porteurs d'une prémutation ne sont pas nécessairement symptomatiques. La pénétrance du FXTAS augmente avec l'âge et est corrélée au nombre de triplets CGG, de même que l'âge de début du tremblement ou de l'ataxie. La pénétrance serait de 17% pour les hommes âgés de 50 à 59 ans, de 38% de 60 à 69 ans, de 45% de 70 à 79 ans, et de 75% au-delà de 80 ans (Jacquemont et al., 2003). Pour les femmes, la pénétrance est nettement plus faible, d'environ 8 à 16%. Les cas de FXTAS sont principalement rapportés chez des porteurs de prémutation supérieure à 70 CGG.

- **Symptomatologie du FXTAS**

Le FXTAS débute vers l'âge de 60 ans, le plus souvent par un tremblement d'action touchant les membres supérieurs, qui peut cependant être absent dans 10 à 20% des cas. Une ataxie cérébelleuse apparaît chez quasiment tous les patients, responsable de troubles de l'équilibre et de la marche, et les premières chutes sont déplorées après environ 6 ans d'évolution en moyenne. Le tremblement est présent chez 80 à 90% des patients, et peut correspondre soit à un tremblement fin distal d'une fréquence de l'ordre de 6 Hz évocateur d'un tremblement essentiel, soit à un tremblement plus proximal voire axial, plus ample et plus lent d'une fréquence de 3 Hz de type cérébelleux, soit à un tremblement de repos pur, lent et distal de type parkinsonien. Dans 10% des cas, il n'y a pas de tremblement. Un syndrome parkinsonien d'intensité variable est décelé dans 30 à 60% des cas, avec parfois une dopa sensibilité. Une neuropathie périphérique semble être présente chez 50 à 80% des patients, parfois inaugurale, qu'il s'agisse d'une neuropathie sensitive axonale non longueur dépendante de type ganglionopathie ou d'une neuropathie à prédominance sensitive axonale longueur-dépendante. Une détérioration cognitive de type dysexécutif sous-cortico-frontal est mise en évidence chez 50% des FXTAS. L'atteinte cognitive peut par la suite affecter la mémoire de travail, et être à l'origine de troubles visuo-spatiaux alors que la mémoire épisodique, le langage et les praxies sont longtemps épargnées contrairement à la maladie d'Alzheimer. Les troubles cognitifs peuvent être inauguraux, initialement modérés et restreints (mild cognitive impairment). Les troubles psychiatriques sont fréquents, surtout l'anxiété (50% des cas), allant parfois jusqu'à une anxiété généralisée, la dépression, la phobie, le stress post-traumatique, l'apathie, l'irritabilité ou la désinhibition, l'agitation ou l'agressivité (Bacalman et al., 2006 ; Bourgeois et al., 2009). Les femmes atteintes de FXTAS peuvent avoir les mêmes symptômes mais aussi parfois des douleurs musculaires et une hypothyroïdie.

L'histoire naturelle de la maladie est encore mal connue, mais semble ponctuée par une perte de la marche vers l'âge de 75 ans, et le décès survenant vers 80 ans, alors que le patient est alité, dysarthrique et incontinent (Berry-Kravis et al., 2007).

- **L'apport de l'IRM Cérébrale dans le diagnostic**

L'IRM cérébrale constitue un outil majeur pour le diagnostic de FXTAS, dans lequel elle est quasiment toujours perturbée. L'hypersignal des pédoncules cérébelleux moyens est classique, très évocateur du FXTAS, mais non spécifique dans le contexte d'une ataxie cérébelleuse (les principaux diagnostics différentiels étant : atrophie multi-systématisée, xanthomatose cérébro-tendineuse, mutations de la polymérase gamma, duplication de la lamina B1, maladies à polyglucosan, sarcoïdose, syndromes paranéoplasiques) et inconstant puisque près de 40% des patients ne l'ont pas (Leehey, 2009). Les hypersignaux de la substance blanche périventriculaire sont fréquents mais non spécifiques, de même que l'atrophie globale du cerveau. D'autres signes sont fréquemment rencontrés comme un hypersignal du tronc cérébral, des noyaux dentelés, une atrophie du corps calleux ou du cervelet (Jacquemont et al., 2003 ; Hagerman et al., 2004). L'hypersignal du splénum du corps calleux, plus récemment décrit (Aparis et al., 2012) est devenu aussi un critère IRM majeur en faveur de diagnostic de FXTAS qui peut être utile dans certains cas complexes, notamment chez les femmes ou lorsque l'hypersignal des pédoncules cérébelleux moyens est absent.

- **Les critères de diagnostic**

Etant donnée l'existence de nombreux individus prémutés, asymptomatiques, paucisymptomatiques ou dont les symptômes ne correspondent pas à un tremblement avec ataxie, des critères cliniques et IRM ont été établis, dont la combinaison aboutit au diagnostic de FXTAS avec un degré de certitude variable. L'existence avérée d'une prémutation est un pré-requis indispensable pour retenir le diagnostic de FXTAS ; une marche ataxique et un tremblement intentionnel sont les 2 critères cliniques majeurs alors que l'hypersignal des pédoncules cérébelleux et l'hypersignal du splénum du corps calleux sont les 2 critères IRM majeurs. Les critères cliniques mineurs sont le syndrome parkinsonien, un déficit de la mémoire à court terme ou des fonctions exécutives et une

neuropathie. Les critères IRM mineurs sont les hypersignaux de la substance blanche cérébrale (en T2 ou en FLAIR) et une atrophie généralisée modérée à sévère. Ainsi, le diagnostic de FXTAS est :

- 1) certain si le patient présente 1 critère clinique majeur et soit 1 critère IRM majeur soit des inclusions intranucléaires du système nerveux central typiques du FXTAS ;
- 2) probable s'il présente 2 critères cliniques majeurs ou 1 critère IRM majeur et 1 critère clinique mineur ;
- 3) possible s'il existe 1 critère clinique majeur et 1 critère IRM mineur.

- **Recommandations pour la recherche de prémutation chez un homme présentant des signes neurologiques évocateurs**

Il est recommandé de rechercher une prémutation de *FMR1* dans les circonstances suivantes (Berry-Kravis et al., 2007) : ataxie cérébelleuse ayant débuté après 50 ans et d'origine indéterminée ; tremblement d'action ayant débuté après 50 ans et d'origine indéterminée avec parkinsonisme et détérioration cognitive ; patient de plus de 50 ans avec hypersignal des pédoncules cérébelleux moyens ou du splenium du corps calleux en IRM (T2/FLAIR) associé à des symptômes compatibles avec un FXTAS ; histoire familiale de mutation de *FMR1* chez un individu à risque d'être porteur sur la base de l'arbre généalogique et ayant des symptômes compatibles avec un FXTAS ; histoire familiale d'infertilité ou de ménopause précoce chez un patient ayant des symptômes évocateurs d'un FXTAS. Il convient cependant de garder à l'esprit qu'en raison du phénomène d'anticipation, un FXTAS peut survenir en dehors de tout contexte familial de déficience intellectuelle ou de syndrome de l'X fragile avéré. De même, il convient d'évoquer et de chercher un FXTAS si le tableau clinico-radiologique est compatible, même en cas d'absence de tremblement, d'absence d'hypersignal des pédoncules cérébelleux moyens, et même chez une femme.

- **Les diagnostics différentiels**

Il n'y a finalement que très peu de diagnostic différentiel véritable du FXTAS quand l'histoire familiale, la clinique et l'IRM sont typiques. Cependant, en raison de la description assez récente de la maladie, de sa rareté, et de formes seulement probables ou possibles, nombreux sont les patients pour lesquels un autre diagnostic a préalablement été proposé, aux premiers rangs desquels une atrophie multi-systématisée de type cérébelleuse, un tremblement essentiel, une maladie de Parkinson idiopathique, une démence de type Alzheimer ou vasculaire, une dépression, une sclérose en plaque, une neuropathie périphérique.

- **Les mécanismes moléculaires**

Les mécanismes moléculaires qui sous-tendent le FXTAS sont encore mal élucidés, mais un modèle de gain de fonction toxique présumé de l'ARNm *FRM1* est suggéré (Hagerman, 2004) de même, plus récemment, qu'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 (Sellier et al., 2017).

- **Des possibilités de traitement encore modestes et non spécifiques**

Comme pour la plupart des ataxies héréditaires (Anheim et al., 2012), 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. Ainsi, la prise en charge repose avant tout sur des mesures symptomatiques (Hagerman and Hagerman, 2016) et empiriques adaptées aux signes cliniques prédominants: propranolol, levetiracetam, primidone, topiramate, ou prégabaline pour le tremblement (le dernier pouvant également s'avérer efficace en cas d'éventuelles douleurs neuropathiques associées) ; kinésithérapie et rééducation orthophonique pour l'ataxie cérébelleuse, levodopa pour le syndrome parkinsonien voire amantadine pour l'akinésie ; inhibiteur de l'acétylcholine estérase à faibles doses et à titre d'épreuve en cas de démence sous-cortico-frontale (les données sont divergentes pour la mémantine qui a été la plus étudiée dans cette indication avec un essai clinique

randomisé versus placebo en double aveugle en défaveur d'une efficacité de ce traitement mais avec un effet bénéfique pour un sous-groupe de patient) ; anti-dépresseur (inhibiteur de la recapture de la sérotonine notamment) en cas de dépression et/ou d'anxiété généralisée, suivi psychologique ou psychiatrique voire, en cas de besoin, emploi d'un neuroleptique avec précaution (en privilégiant l'usage d'un neuroleptique atypique à faibles doses et notamment de la clozapine en cas de syndrome parkinsonien) pour les troubles psychiatriques sévères. Un cas a été récemment rapporté d'efficacité anti-tremorique marquée consécutive à la stimulation unilatérale chronique à haute fréquence du noyau ventral intermédiaire du thalamus (Vim), et un autre cas plus récent a été décrit avec une efficacité prolongée sur le tremblement après stimulation de la VoP/zona incerta du thalamus.

- **Conseil génétique**

Le conseil génétique reste un élément primordial de la prise en charge multidisciplinaire des sujets prémutés, des patients FXTAS et de leurs apparentés à risque, mais s'avère particulièrement complexe du fait de la nature multi-générationnelle des personnes concernées et de la multiplicité des phénotypes pour les différents membres de la famille.

Références bibliographiques

- 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. *Hum. Reprod.* 2007. 22, 2142–2152.
- American Psychiatric Association (APA). 2013. Intellectual disabilities, *In: 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>.
- Anagnostou E, Aman MG, Handen BL, Sanders KB, Shui A, Hollway JA, Brian J, Arnold LE, Capano L, Hellings JA, Butter E, Mankad D, Tumuluru R, Kettel J, Newsom CR, Hadjiyannakis S, Peleg N, Odrobina D, McAuliffe-Bellin S, Zakrotsky P, Marler S, Wagner A, Wong T, Macklin EA, Veenstra-VanderWeele J. Metformin for Treatment of Overweight Induced by Atypical Antipsychotic Medication in Young People With Autism Spectrum Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry.* 2016; 73(9):928-37.
- Anheim M, Tranchant C, Koenig M. The autosomal recessive cerebellar ataxias. *N Engl J Med.* 2012; 366(7):636-46.
- 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. *Neurology.* 2012; 79(18): 1898-907
- AP-HP. Fiches de liaison pour l'accueil de l'enfant et l'adulte handicapés dépendants, réalisées en collaboration avec l'Inter-associations Multihandicap Île-de-France, APETREIMC, APF/HANDAS, CESAP, FEHAP, GPF, UNAPEI ; 2015. <https://www.aphp.fr/fiches-de-liaison-pour-enfants-et-adultes-handicapes>.
- 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. *The Journal of clinical psychiatry.* 2006; 67(1):87-94.
- Bailey DB Jr, Skinner D, Sparkman KL. Discovering fragile X syndrome: family experiences and perceptions. *Pediatrics.* 2003; 111(2):407– 416.
- Bailey DB, Raspa M, Holiday D, Bishop E, Olmsted M. Functional skills of individuals with fragile x syndrome: a lifespan cross-sectional analysis. *Am J Intellect Dev Disabil.* 2009; 114(4):289-303. doi: 10.1352/1944-7558-114.4.289-303.
- Bear MF, Huber KM, Warren ST. The mGluR theory of fragile X mental retardation. *Trends Neurosci.* 2004; 27(7):370-7.
- Bennetto L, Pennington BF, Porter D, Taylor AK, Hagerman RJ. Profile of cognitive functioning in women with the fragile X mutation. *Neuropsychology.* 2001; 15(2):290-9.
- Berry-Kravis, Elizabeth. "Epilepsy in fragile X syndrome. *Developmental medicine and child neurology.* 2002; 724-728.
- 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 guidelines. *Mov Disord.* 2007; 22(14): 2018-30.

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. *J Dev Behav Pediatr.* 2008; 29(4):293-302.

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. *Sci Transl Med.* 2016; 8(321):321ra5.

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. *J Neurodev Disord.* 2017 ; 9: 3.

Berry-Kravis EM, Lindemann L, Jønych AE, Apostol G, Bear MF, Carpenter RL, Crawley JN, Curie A, Des Portes V, Hossain F, Gasparini F, Gomez-Mancilla B, Hessl 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. *Nat Rev Drug Discov.* 2018; 17(4): 280-299.

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. *Am J Med Genet.* 2004; 129 (3): 218-24.

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. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96: 3864-72.

Bilousova, T. V. *et al.* Minocycline promotes dendritic spine maturation and improves behavioural performance in the fragile X mouse model. *J. Med. Genet.* 2009 ; **46**, 94–102.

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. *The Journal of clinical psychiatry.* 2009; 70(6): 852-62.

Busquets-Garcia A, Gomis-González M, Guegan T, Agustín-Pavón C, Pastor A, Mato S, Pérez-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. *Nat. Med.* 2013. **19**, 603–607.

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. *A.N.A.E.* 2010; 106; 39-45.

Bussy G, Charrin E, Brun A, Curie A, des Portes V. Implicit procedural learning in fragile X and Down syndrome. *J Intellect Disabil Res.* 2011; 55(5): 521-8.

Cohen, D., Bonnot, O., Bodeau, N., Consoli, A., & Laurent, C. Adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: a Bayesian meta-analysis. *Journal of clinical psychopharmacology.* 2012; 32(3), 309-316.

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. *Transl Psychiatry.* 2019; 9(1):274. doi: 10. 1038/s41398-019-0597-0.

Cornish K, Munir F, Cross G. Differential impact of the FMR1 full mutation on memory and attention functioning: a neuropsychological perspective. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 2001 ; 13 : 144-150.

Crawford DC, Acuna JM, Sherman SL. FMR1 and the fragile X syndrome: human genome epidemiology review. *Genet Med*. 2001; 3:359-371.

Cronister A, Hagerman RJ, Wittenberger M, Amiri K. Mental impairment in cytogenetically positive Fragile X females. *American Journal of Medical Genetic*. 1991 ; 38 : 503-504.

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. *PLoS One*. 2015 ; 30: 1-16.

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. *Cell Rep*. 2019; 26(12):3313-3322.

des Portes V. Troubles du développement intellectuel : déficience intellectuelle, handicap mental. *EMC - Pédiatrie* 2019; 0(0):1-13 [Article 4-103-C-40].

de Vrij, F. M., J. Levenaga, et al. Rescue of behavioral phenotype and neuronal protrusion morphology in Fmr1 KO mice." *Neurobiol Dis*. 2008; **31**(1): 127-32.

D'Hulst, C. and Kooy RF. Fragile X syndrome: from molecular genetics to therapy. *J Med Genet*. 2009; **46**(9): 577-84.

Dölen G, Osterweil E, et al. Correction of fragile X syndrome in mice. *Neuron*. 2007; 56(6): 955-962.

Dolen, G., Carpenter RL, et al. Mechanism-based approaches to treating fragile X. *Pharmacol Ther*. 2010; **127**(1): 78-93.

Dy A, Tassone F, Eldeeb M, Salcedo-Arellano MJ, Tartaglia N, Hagerman R. Metformin as targeted treatment in fragile X syndrome. *Clin Genet*. 2018; 93(2):216-222.

Ennis, S., Ward, D., and Murray, A. Nonlinear association between CGG repeat number and age of menopause in FMR1 premutation carriers. *Eur. J. Hum. Genet*. 2006. 14, 253–255.

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 delta in the fragile X knockout mouse model. *Neurobiol Dis*. 2006;21(2):346-57.

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 of fragile X syndrome. *Nat Med*. 2017; 23(6):674-677.

Gauthey M, Poloni CB, Ramelli GP, Roulet-Perez E, Korff CM. Status epilepticus in fragile X syndrome. *Epilepsia*. 2010; 51(12): 2470-3.

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. *American Journal of Medical Genetic*. 1994, 51 : 298-308.

Hagerman R. Fragile X syndrome. Ed Randi Hagerman and Amy Cronister. Third edition. 2002. The Johns Hopkins University Press, Baltimore and London.

Hagerman PJ, Hagerman RJ. The fragile-X premutation: a maturing perspective. *American journal of human genetics*. 2004; 74(5):805-16.

Hagerman, Randi J., et al. "Advances in the treatment of fragile X syndrome. *Pediatrics*. 2009: 378-390.

Hagerman RJ, Hagerman P. Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome - features, mechanisms and management. *Nat Rev Neurol*. 2016; 12: 403 - 12.

Hampson DR, Hooper AWM, Niibori Y. The Application of Adeno-Associated Viral Vector Gene Therapy to the Treatment of Fragile X Syndrome. *Brain Sci*. 2019; 9(2).

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.

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. *Orphanet J. Rare Dis*. 2014 ; 9, 124.

Henderson C, Wijetunge L, Kinoshita MN, Shumway M, Hammond RS, Postma FR, Brynczka C, Rush R, Thomas A, Paylor R, Warren ST, Vanderklisch PW, Kind PC, Carpenter RL, Bear MF, Healy AM. Reversal of disease-related pathologies in the fragile X mouse model by selective activation of GABAB receptors with arbaclofen. *Sci Transl Med*. 2012; 4(152)

Hersh JH, Saul RA; Committee on Genetics. Health supervision for children with fragile X syndrome. *Pediatrics*. 2011; 127(5): 994-1006.

Incorpora, Gemma, et al. "Epilepsy in fragile X syndrome. *Brain and Development*. 2002; 766-769. 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. *American journal of human genetics*. 2003; 72(4):869-78.

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. *Neurology*. 2017; 88(20):1912-1918.

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. *Pediatrics*. 2017; 139(Suppl 3):S194-S206. doi: 10.1542/peds.2016-1159F.

Kidd SA, Lachiewicz A, Barbouth D, Blitz RK, Delahunty C, McBrien D, Visootsak J, Berry-Kravis E. Fragile X syndrome: a review of associated medical problems. *Pediatrics*. 2014; 134(5): 995-1005.

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. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2019. doi: 10.1007/s10803-019-04148-0

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. *Sleep*. 2010; 33(5):679-87.

Lee B, Lee K, Panda S, Gonzales-Rojas R, Chong A, Bugay V, Park HM, Brenner R, Murthy N, Lee HY. Nanoparticle delivery of CRISPR into the brain rescues a mouse model of fragile X syndrome from exaggerated repetitive behaviours. *Nat Biomed Eng.* 2018; 2(7):497-507.

Leehey MA. Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome: clinical phenotype, diagnosis, and treatment. *J Investig Med.* 2009; 57(8):830-6.

Leigh M, MD, Nguyen D V, Winarni T.I, Schneider A, Chechi T, Polussa J, Doucet P, Tassone F, Rivera S.A, Hessel D, Hagerman R. A randomized double-blind, placebo-controlled trial of minocycline in children and adolescents with fragile x syndrome. *J. Dev. Behav. Pediatr.* 2013 ; 34, 147–155.

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. *Rev Prat.* 2010. Vol 60. 243-4.

Liu, Z. H. Huang T, Beebe Smith C. Lithium reverses increased rates of cerebral protein synthesis in a mouse model of fragile x syndrome. *Neurobiol. Dis.* 2012 ; **45**, 1145–1152 (2012).

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. *Cell.* 2018; 172(5):979-992.

Lozano R, Azarang A, Wilaisakditipakorn T, Hagerman RJ. Fragile X syndrome: A review of clinical management. *Intractable Rare Dis Res.* 2016; 5(3): 145-57.

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. *Neuron* **45**(5): 753-64.

Man L, Lekovich J, Rosenwaks Z, Gerhardt J. Fragile X-Associated Diminished Ovarian Reserve and Primary Ovarian Insufficiency from Molecular Mechanisms to Clinical Manifestations. *Front Mol Neurosci.* 2017;10:290.

Martin JP and Bell J. A pedigree of mental defect showing sex-linkage. *J Neurol Psychiatry.* 1943; 6: 154-7.

Mazzocco, Michèle MM, Bruce F. Pennington, and Randi J. Hagerman. "Social cognition skills among females with fragile X." *Journal of Autism and Developmental Disorders.* 1994; 473-485.

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. *Neuron.* 2012; 74, 49–56.

Munir F, Cornish K, Wilding J. A neuropsychological profile of attention deficits in young males with fragile X syndrome. *Neuropsychologia.* 2000 ; 1261-1270.

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. *Genet Med.* 2014;16(1):19-24.

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. *Epilepsia.* 1999; 40: 1092-99.

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. *Am J Med Genet A*. 2013; 161A(4):771-8. doi: 10.1002/ajmg.a.35833.

Oberlé I et al. Instability of a 550-base pair DNA segment and abnormal methylation in fragile X syndrome. *Science*, 1991; 252: 1097-102.

Osterweil, E. K. et al. Lovastatin corrects excess protein synthesis and prevents epileptogenesis in a mouse model. 2013, *Neuron* **77**, 234–250.

Paluszkiwicz SM, Martin BS, Huntsman MM. Fragile X syndrome: the GABAergic system and circuit dysfunction. *Dev Neurosci*. 2011;33(5):349-64.

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. *European Journal of Human Genetics*. 2017; 25(4), 423.

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. *J. Neurodev. Disord*. 2017 ; **9**, 6 (2017).

Sellier C, Buijsen RAM, He F, Natla S, et al., and Charlet-Berguerand N. Translation of Expanded CGG Repeats into FMRpolyG Is Pathogenic and May Contribute to Fragile X Tremor Ataxia Syndrome. *Neuron*. 2017; 93(2):331-347.

Sherman, S. L. Premature ovarian failure in the fragile X syndrome. *Am. J. Med. Genet*. 2000. 97, 189–194.

Sreeram N, Wren C, Bhate M, Robertson P, and Hunter S. Cardiac abnormalities in the fragile X syndrome. *Br Heart J*. 1989; 61(3): 289–291.

Sutherland GR. Fragile sites on human chromosomes: demonstration of their dependence on the type of tissue culture medium. *Science*. 1977; 197: 265-6.

Tabet R, Moutin E, Becker JA, et al., Moine H. Fragile X Mental Retardation Protein (FMRP) controls diacylglycerol kinase activity in neurons. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016; 113(26):E3619-28.

Tranfaglia, Michael R. "The psychiatric presentation of fragile X: evolution of the diagnosis and treatment of the psychiatric comorbidities of fragile X syndrome. *Developmental neuroscience*. 2011; 337-348.

Tucker, B., R. I. Richards, et al. Contribution of mGluR and Fmr1 functional pathways to neurite morphogenesis, craniofacial development and fragile X syndrome. *Hum Mol Genet*. 2006; **15**(23): 3446-58.

Utari A, Adams E, Berry-Kravis E, Chavez A, Scaggs F, Ngotran L, Boyd A, Hessler D, Gane LW, Tassone F, Tartaglia N, Leehey MA, Hagerman RJ. Aging in fragile X syndrome. *J Neurodev Disord*. 2010; 2(2):70-76.

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 breakpoint cluster region exhibiting length variation in fragile X syndrome. *Cell*. 1991; 65(5): 905-14.

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. *Human Reproduction (Oxford, England)*. 2016; 31 (5):926-37.

Weber JD, Smith E, Berry-Kravis E, Cadavid D, Hessler D, Erickson C. Voice of People with Fragile X Syndrome and Their Families: Reports from a Survey on Treatment Priorities. *Brain Sci*. 2019; 9(2).

Wirojatanan 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. *J Clin Sleep Med* 2009; 5:145-50

Wishart JG, Cebula KR, Willis DS, Pitcairn TK. Understanding of facial expressions of emotion by children with intellectual disabilities of differing aetiology. *J Intellect Disabil Res*. 2007; 51(Pt 7):551-63.

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. *Fertil. Steril*. 2007. 87, 456–465.

Yrigollen CM, Davidson BL. CRISPR to the Rescue: Advances in Gene Editing for the FMR1 Gene. *Brain Sci*. 2019; 9(1).

Zabalía E. Évaluer et prévenir la douleur chez les personnes atteintes de déficience intellectuelle. In *Expertise Collective Déficiences intellectuelles*, éditions EDP Sciences, 2016. Pp 1065-78. <http://www.inserm.fr/thematiques/sante-publique/expertises-collectives>.

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. *Gene Ther*. 2009; 16(9):1122-9.

Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Pr Vincent Des Portes, Centre de Référence des Déficiences Intellectuelles de causes rares – HCL - Hôpital Femme Mère Enfant (Lyon) et en coordination avec Mme Anne Hugon Chargée de Projets PNDS pour la filière DéfiScience.

Ont participé à l'élaboration du PNDS

Rédacteur coordonnateur

- . Pr Vincent des Portes, Neuropédiatre - CHU de Lyon HCL - GH Est -- Bron

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
- . Pr Anne Bachelot, Endocrinologue - CHU Paris-GH La Pitié Salpêtrière – Paris
- . Dr Perrine Charles, Neurologue - AP-HP, Hôpital Pitié Salpêtrière – Paris
- . Dr. Amélie Clement, Psychiatre - CHU de Lyon HCL - GH Est -- Bron
- . Pr Angèle Consoli, Psychiatre - AP-HP, Hôpital Pitié Salpêtrière – Paris
- . Dr Aurore Curie, Neuropédiatre - CHU de Lyon HCL - GH Est – Bron
- . Pr Caroline Demily, Psychiatre - Centre Hospitalier, Le Vinatier – Lyon
- . Dr Delphine Héron, pédiatre généticienne, AP-HP, Hôpital Pitié Salpêtrière – Paris
- . Pr Gaëtan Lesca, Généticien- CHU de Lyon HCL - GH Est -- Bron
- . Pr Stéphane Thobois, Neurologue - CHU de Lyon HCL - GH Est – Bron
- . Dr Dorothee Ville, Neuropédiatre - CHU de Lyon HCL - GH Est – Bron

Groupe de relecteurs

- . Dr Richard Defay, médecin généraliste, Le Puy en Velay
- . Dr Delphine Héron, Pédiatre, Généticienne, AP-HP, Hôpital Pitié Salpêtrière – Paris
- . 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

Associations de patients

- . 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.

Annexe 2. Coordonnées du centre de référence, des centres de compétence et des associations de patients

DéfiScience - Filière nationale de santé maladies rares du neurodéveloppement

Animateur : Pr Vincent Des Portes

DéfiScience Téléphone : 04 27 85 54 58 Courriel : ghe.defiscience@chu-lyon.fr

Source internet : <http://www.defiscience.fr/filiere/>

Centre de Référence Déficiences Intellectuelles de causes rares

Centre de Référence des Déficiences Intellectuelles de causes rares, coordonnateur ;

Dr Delphine Héron, Génétique Clinique - Médecin coordonnateur du Centre de référence de Déficiences intellectuelles de causes rares

Adresse : AP-HP, Hôpital Pitié Salpêtrière - Département de génétique et cytogénétique - 47-83, boulevard de l'Hôpital 75651 Paris cedex 13 – Contact : anne.faudet@psl.aphp.fr

Centre de référence promoteur du PNDS

Pr Vincent Des Portes, Neuropédiatre et coordonnateur du Centre de Référence constitutif des Déficiences Intellectuelles de causes rares

Adresse : Service de Neuropédiatrie HCL - Hôpital Femme Mère Enfant - Neurologie pédiatrique
59 Bd Pinel – 69677 BRON cedex

Source internet - <http://www.chu-lyon.fr/fr/service-de-neurologie-pediatrique>

CRDI - Centre de Référence Déficience Intellectuelle de cause rare : X fragile et autres déficiences intellectuelles liées au chromosome X <http://www.crdilyon.com/>

Centres de référence constitutifs des Déficiences Intellectuelles de causes rares

Centre de Référence Constitutif	Hospices Civils de Lyon	Pr Vincent Des Portes
Centre de Référence Constitutif	APHM Marseille	Pr Mathieu Milh
Centre de Référence Constitutif	APHP Trousseau, Paris	Pr Thierry Billette de Villemeur
Centre de Référence Constitutif	APHP Necker, Paris	Pr Nadia Bahi Buisson
Centre de Référence Constitutif	CHU Dijon	Pr Christel Thauvin
Centre de Référence Constitutif	APHP Necker, Paris	Dr Marlène Rio
Centre de Référence Constitutif	APHP Robert Debré, Paris	Dr David Germanaud
Centre de Référence Constitutif	CHRU Brest	Dr Sylviane Peudennier
Centre de Référence Constitutif	CHU Rennes	Dr Laurent Pasquier
Centre de Référence Constitutif	CHU Strasbourg	Dr Salima El Chehadeh

Centres de compétence des Déficiences Intellectuelles de causes rares

Centre Compétence	CHU Tours	Pr Annick Toutain
Centre Compétence	APHP Kremlin Bicêtre, Paris	Dr Anya Rothenbuhler Pen
Centre Compétence	CHU Lille	Dr Audrey Riquet
Centre Compétence	CHU Amiens	Pr Patrick Berquin
Centre Compétence	CHU Besançon	Pr Lionel Van Maldergem
Centre Compétence	CHU Nancy	Dr Bruno Leheup
Centre Compétence	CHU Nantes	Dr Bertrand Isidor
Centre Compétence	CHU Nice	Dr Fabienne Giuliano
Centre Compétence	CHU Pointe à Pitre	Dr Marilyn Lackmy Port Lis
Centre Compétence	CHU Reims	Pr Nathalie Bednarek
Centre Compétence	CHU Toulouse	Dr Caroline Karsenty
Centre Compétence	CHU Bordeaux	Pr Cyril Goizet
Centre Compétence	CHU Montpellier	Dr Pierre Meyer

Centre de Référence des maladies rares à expression psychiatrique

Centre de référence Coordonnateur des maladies rares à expression psychiatrique

Pr David Cohen Médecin coordonnateur du Centre de référence de Déficiences intellectuelles de causes rares - Adresse : AP-HP, Hôpital Pitié Salpêtrière - Département de génétique et cytogénétique - 47-83, boulevard de l'Hôpital 75651 Paris cedex 13

Centres de référence constitutifs des maladies rares à expression psychiatrique

Centre de Référence Constitutif	CH Le Vinatier, Bron	Dr Caroline Demily
Centre de Référence Constitutif	CH Sainte Anne, Paris	Pr Marie-Odile Krebs

Centres de compétences des maladies rares à expression psychiatrique

Centre Compétence	CHRU Lille	Pr Renaud JARDRI
Centre Compétence	CHU Nantes	Pr Olivier Bonnot
Centre Compétence	CHU Nice	Pr Florence Askenazy
Centre Compétence	CHU Toulouse	Pr Jean-Philippe Raynaud
Centre Compétence	APHM Marseille	Pr Christophe Lançon
Centre Compétence	APHP Necker Paris	Pr Arnold Munnich
Centre Compétence	CHU Rennes	Pr Sylvie Tordjman
Centre Compétence	CHU Poitiers	Pr Jaafari Nematollah
Centre Compétence	CH Le Vinatier, Bron	Pr Nicolas Franck
Centre Compétence	CHS CHI Clermont de l'Oise	Dr Marie-Cécile Bralet
Centre Compétence	CH La Chartreuse, Dijon	Dr Martin Juliette
Centre Compétence	CHU Clermont Ferrand	Pr Pierre-Michel Llorca
Centre Compétence	CHU Rennes	Pr Sylvie Tordjman
Centre Compétence	CHU Montpellier	Pr Amaria Baghdali
Centre Compétence	CHU Rouen	Pr Priscille Gerardin
Centre Compétence	Fondation Ophtalmologique Rothschild, Paris	Dr Paola Atzori
Centre Compétence	CHU Strasbourg	Pr Carmen M. Schröder

Associations de patients nationales

Association FRAGILE X France et maladies associées

Présidence : Mme Christine KIEFFER
140 rue de la Poudrette 69100 VILLEURBANNE FRANCE
Source internet : <http://www.xfra.org>
Courriel : contact@xfra.org

MOSAÏQUES- Association des 'X fragile'

Présidente de l'Association : Mme Michèle JUNIÈRE,
28 Avenue Gambetta 92270 BOIS-COLOMBES FRANCE
Source internet : <http://www.xfragile.org>
Courriel : mosaiques@xfragile.org

Associations européennes

Fragile X networks

<http://www.fragilex.eu/accueil/>

X fragile - Europe asbl

Source internet : <http://www.x-fragile.eu/>

Informations complémentaires

Alliance Maladies Rares,

Fédération d'associations de maladies rares

Source Internet : <http://www.alliance-maladies-rares.org>

Nathalie Triclin-Conseil, Présidente

ORPHANET - Source Internet : - <http://www.orpha.net>

- Article tout public :

<https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/XFragile-FRfrPub120.pdf>

- Focus handicap :

https://www.orpha.net/data/patho/Han/fr/Handicap_Xfragile--FrfrPub120v01.pdf

Maladies Rares Info service – Plateforme d'appel et d'informations des maladies rares

Source Internet : <http://www.maladiesraresinfo.org/>

Téléphone : 01 56 53 81 36

Annexe 3.

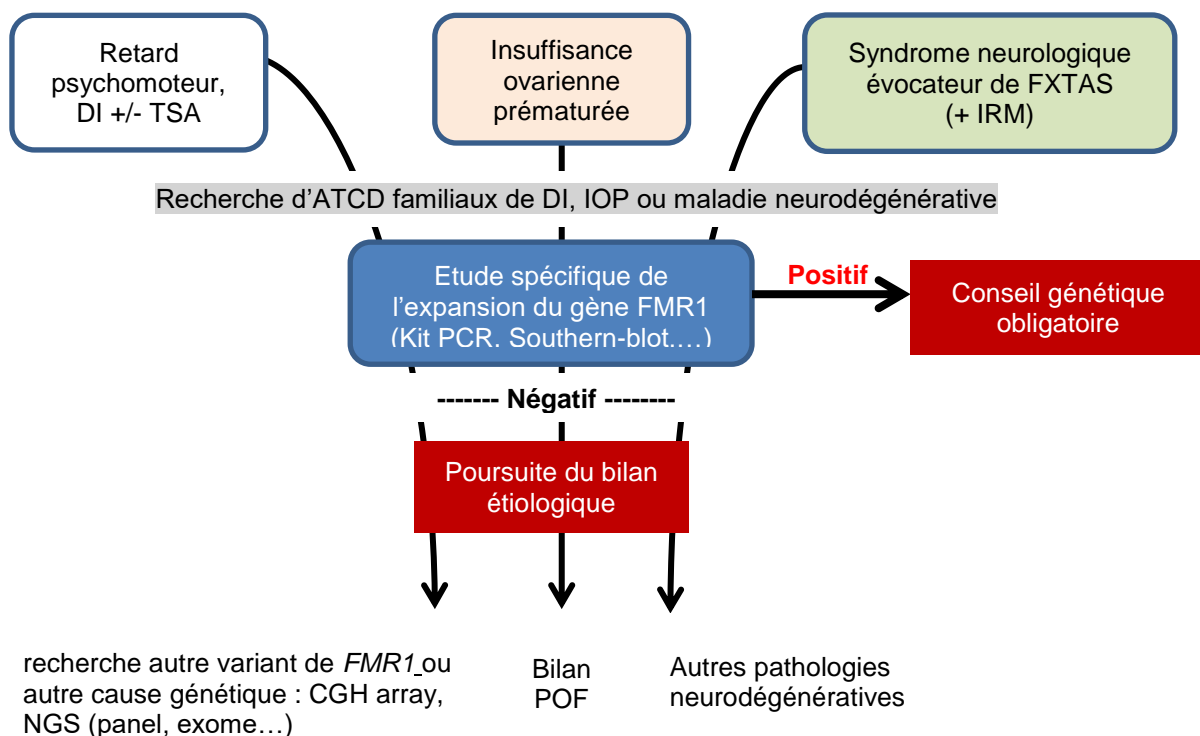
Arbre décisionnel en vue du diagnostic biologique / génétique

Le test génétique permettant la recherche d'expansion du gène *FMR1* est indiqué chez tout patient, quel que soit son sexe, qui présente un retard psychomoteur avéré, une déficience intellectuelle ou un trouble du spectre de l'autisme. Les antécédents familiaux de troubles du neurodéveloppement, d'insuffisance ovarienne prématurée et de maladie neurodégénérative survenant après 50 ans sont des arguments supplémentaires de même que des éléments morphologiques évocateurs. Une analyse chromosomique sur puces à ADN (CGH-array, SNP-array), est également indiquée chez ces patients en première intention et peut mettre en évidence une délétion ou duplication d'un ou plusieurs exons du gène *FMR1*.

Le déploiement des stratégies de séquençage à haut débit en diagnostic (panel de gènes, exome) permet maintenant de diagnostiquer de nombreuses formes de déficience intellectuelle mendéliennes rares. Dans les situations où le patient présente des éléments cliniques, par exemple dysmorphiques ou malformatifs, qui ne s'inscrivent pas dans le cadre du syndrome de l'X fragile, la réalisation de l'ACPA puis du séquençage à haut débit (panel, exome) en première intention est maintenant discutée. Mais il faut garder à l'esprit que ces techniques ne permettent pas, à l'heure actuelle, d'identifier les répétitions de nucléotides.

Arbre décisionnel pour le diagnostic génétique des pathologies liées à *FMR1*.

Pr Gaétan Lesca, 2020.



Annexe 4. Liste des actes et prestations (LAP).

Cette liste non exhaustive des actes et prestations peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection longue durée (ALD).

Actes médicaux

Consultations médecin traitant (pédiatre, généraliste)

Consultations spécialisées : neuropédiatre, neurologue, pédopsychiatre, psychiatre, médecin de rééducation fonctionnelle (MPR), ophtalmologue, ORL, gastroentérologue, chirurgien orthopédiste, cardiologue.

Electroencéphalogrammes.

Polygraphie de sommeil.

Actes paramédicaux






Actes à la nomenclature

- ⇒ Bilan de langage oral (et /ou écrit) et séances de rééducation orthophonique
- ⇒ Séances de kinésithérapie motrice
- ⇒ Séances d'orthoptie

Actes pris en charge dans des conditions spécifiques

- ⇒ Psychomotricité, ergothérapie, bilan psychologique/neuropsychologique.
- ⇒ *Modalités d'accès à ces prestations*
 - Acte conventionné CPAM
 - ✓ Equipe pluridisciplinaire services sanitaires (sans dossier MDPH) : CAMSP, CMP, CMPP
 - ✓ Plateformes de Coordination et d'Orientation (PCO) de la stratégie nationale TSA/TND
 - ✓ Conventionnement de professionnels libéraux.
 - Sur Notification MDPH : professionnels salariés des ESMS : SESSAD, ITEP, IME, IEM, etc...
 - Acte de professionnels libéraux non remboursés, compensés par une AEEH : Allocation d'Education d'Enfant Handicapé

Annexe 5. Carte d'Urgence X fragile.

Personnes à prévenir en priorité Mme/M. : Tél. : Mme/M. : Tél. : Médecin traitant : Tél. : Spécialiste traitant : Tél. : Centre de Référence : Ville : Tél. : Association de patients :		 malades rares CARTE D'URGENCE EMERGENCY CARD	  ORPHA : 908
  Maladies Rares du Neurodéveloppement FILIÈRE NATIONALE DE SANTÉ		Syndrome X-Fragile Maladie rare du neurodéveloppement Nom : Prénom : Date de naissance : / / Mise à jour :	

<p>LE SYNDROME DE L'X FRAGILE EST UNE MALADIE GÉNÉTIQUE QUI ENTRAÎNE UN HANDICAP INTELLECTUEL, UNE FORTE ANXIÉTÉ ET UN RISQUE DE COMPORTEMENT INADAPTÉ, PARTICULIÈREMENT EN CAS DE STRESS OU DE DOULEURS.</p> <p>Troubles associés :</p> <table border="0"> <tr> <td><input type="checkbox"/> Otites répétées</td> <td><input type="checkbox"/> Reflux Gastro Oesophagien</td> <td><input type="checkbox"/> Constipation importante</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Epilepsie</td> <td><input type="checkbox"/> Enurésie (fuites d'urine)</td> <td><input type="checkbox"/> Encoprésie (pertes selles)</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Cardiopathie</td> <td><input type="checkbox"/> HTA</td> <td><input type="checkbox"/> Apnées du sommeil</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Baisse audition</td> <td><input type="checkbox"/> Basse vision</td> <td><input type="checkbox"/> Station debout difficile</td> </tr> </table> <p>Traitement en cours (posologie) et autres informations médicales utiles :</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>! ATTENTION : Difficultés à exprimer et à décrire la douleur</p>	<input type="checkbox"/> Otites répétées	<input type="checkbox"/> Reflux Gastro Oesophagien	<input type="checkbox"/> Constipation importante	<input type="checkbox"/> Epilepsie	<input type="checkbox"/> Enurésie (fuites d'urine)	<input type="checkbox"/> Encoprésie (pertes selles)	<input type="checkbox"/> Cardiopathie	<input type="checkbox"/> HTA	<input type="checkbox"/> Apnées du sommeil	<input type="checkbox"/> Baisse audition	<input type="checkbox"/> Basse vision	<input type="checkbox"/> Station debout difficile	<p>JE COMMUNIQUE, J'INTERAGIS</p> <p>Ma compréhension est souvent meilleure que mon expression</p> <p>Je m'exprime oralement : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Difficilement <input type="checkbox"/> Non</p> <p>Je comprends des consignes simples : ... <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Difficilement <input type="checkbox"/> Non</p> <p>Je lis : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Difficilement <input type="checkbox"/> Non</p> <p>J'écris : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Difficilement <input type="checkbox"/> Non</p> <p>J'utilise des outils de communication : <input type="checkbox"/> Pictos/Photos <input type="checkbox"/> Français signé <input type="checkbox"/> Pointage</p> <p>Merci de donner des explications avec des phrases courtes et des mots simples. Merci d'écouter la personne qui me connaît bien. Ce qui m'angoisse/ce qui me rassure :</p> <p>.....</p> <p>.....</p>
<input type="checkbox"/> Otites répétées	<input type="checkbox"/> Reflux Gastro Oesophagien	<input type="checkbox"/> Constipation importante											
<input type="checkbox"/> Epilepsie	<input type="checkbox"/> Enurésie (fuites d'urine)	<input type="checkbox"/> Encoprésie (pertes selles)											
<input type="checkbox"/> Cardiopathie	<input type="checkbox"/> HTA	<input type="checkbox"/> Apnées du sommeil											
<input type="checkbox"/> Baisse audition	<input type="checkbox"/> Basse vision	<input type="checkbox"/> Station debout difficile											

Annexe 6. Méthodologie d'élaboration du PNDS et stratégie de Recherche documentaire.

1. Règles d'élaboration du PNDS

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, en l'absence de données publiées, sur un consensus d'experts issus d'un groupe multidisciplinaire de professionnels concernés par le syndrome de l'X fragile.

2. Méthodologie de Rédaction du PNDS

Après une analyse critique de la littérature internationale (voir « Recherche documentaire »), 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 1943, 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 2019 : 3493.

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

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.

Une présentation détaillée des références, classées par thème, figure dans le document « argumentaire » joint au texte du PNDS.