

Génétique du Syndrome X Fragile
Diagnostic prénatal
Diagnostic préimplantatoire

Dr Patricia BLANCHET
Centre de Référence « Anomalies du
Développement » - CHRU Montpellier

Journée X Fragile
30 septembre 2011

Génétique du Syndrome X Fragile

- Le retard mental touche 3% de la population générale
- 3 garçons pour 2 filles

Syndrome X Fragile

- Première cause de retard mental héréditaire
- Deuxième cause de retard mental d'origine génétique après la trisomie 21
- 12 000 personnes atteintes en France
- 3 à 6% des enfants avec troubles des apprentissages
- Première cause de retard mental d'origine génétique chez le garçon
 - 1 garçon sur 600 est atteint de retard mental lié au chromosome X
 - 1 garçon sur 4000 est atteint du syndrome X Fragile

Génétique du Syndrome X Fragile

1 garçon sur 4000 est atteint du syndrome X Fragile

1 fille sur 7000 est atteinte du syndrome X Fragile

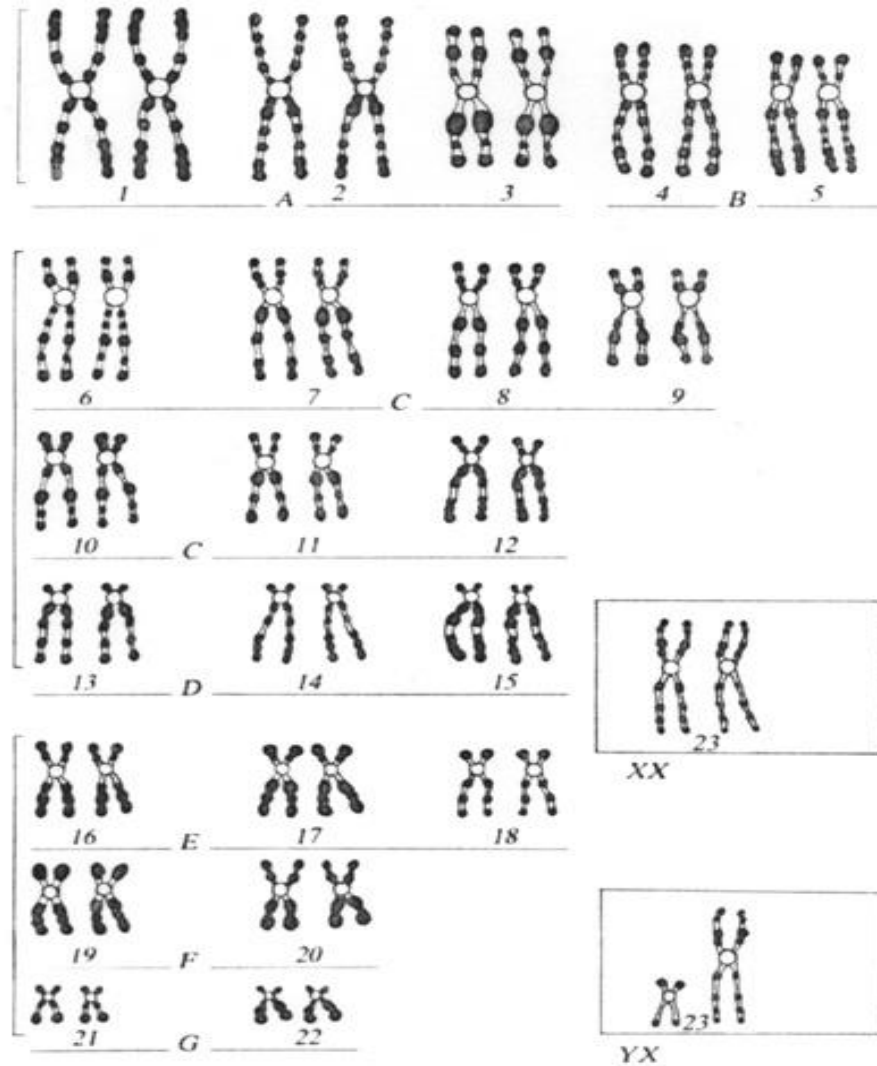
- ❖ retard de langage
- ❖ déficit intellectuel
- ❖ troubles du comportement
 - Traits autistiques
 - Comportement hyperactif

Génétique du Syndrome X Fragile

23 paires de chromosomes

XX chez la fille

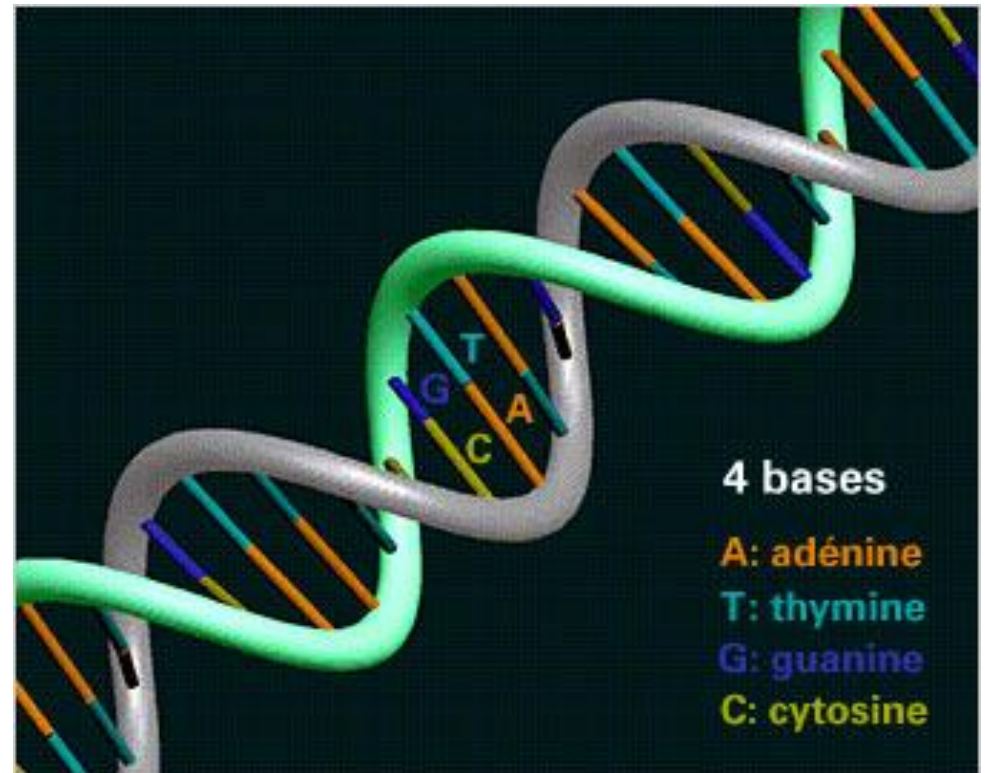
XY chez le garçon



Génétique du Syndrome X Fragile

Le code génétique
est fait de l'enchaînement
de 4 bases : A T G C

Un gène = une protéine



Une mutation = une modification du code génétique qui
peut être responsable d'une maladie

Génétique du Syndrome X Fragile

- **Le gène FMR1** (*Fragile X Mental Retardation 1*)
 - sur le chromosome X = « transmission liée à l'X »
 - fabrique la protéine FMRP
 - Dans le gène FMR1 : il existe une séquence répétée normale du triplet **CGG** (Cytosine-Guanine-Guanine)
 - La mutation du syndrome X Fragile :
 - = allongement de cette séquence par **expansion du nombre de triplets CGG**
 - = la taille de cette séquence augmente au fil des générations
 - mode de transmission génétique complexe et singulier :
- « mutation instable » = « mutation dynamique » = « mutation par expansion de triplets »**

Le syndrome X Fragile = 1^{er} exemple en pathologie humaine de mutation par expansion de triplets

Le gène FMR1

Cette séquence présente quelque chose de particulier :

.....
CTGCAGAAATGGGCGTTCTGGCCCTCGCGAGGCAGTGCGACCTGTCACCGCCCTTCAGCC
TTCCCGCCCTCCACCAAGCCC GCGCACGCCCGGCCCGCGCGTCTGTCTTTCGACCCGGCA
CCCCGGCCGGTTCCCAGCAGCGCGCATGCGCGCGCTCCCAGGCCACTTGAAGAGAGAGGG
CGGGGCCGAGGGGCTGAGCCCGCGGGGGGACGGAACAGCGTTGATCACGTGACGTGGTTT
CAGTGTTTACACCCGCAGCGGGCCGGGGGTTCTGGCCTCAGTCAGGCGGTCAGCTCCGTTT
CGGTTTCACTTCCGGTGGAGGGCCGCCTCTGAGCGGGCGGCGGGCCGACGGCGAGCGCGG
GCGGCGGCGGTGACGGAGGCGCCGCTGCCAGGGGGCGTGCGGCAGC**GCGGGCGGCGGGC**
GGCGGCGGCGGGCGGGCGGGCGGGCGGGCGGGCGGGCGGGCGGGCGGGCGGGCGGGCGGGCTGGGCCTCGAGCGCCCGCAGCCCA
CCTCTCGGGGGCGGGCTCCCGGCGCTAGCAGGGCTGAAGAGAAGATGGAGGAGCTGGTGG
TGGAAAGTGCGGGGGCTCCAATGGCGCTTTCTACAAGGTACTTGGCTCTAGGGCAGGCCCA
.....

une suite inhabituelle de **CGG**

Génétique du Syndrome X Fragile

- **Chez les sujets atteints du syndrome X Fragile :**

La séquence répétée comporte **plus de 200 triplets CGG**

- **« mutation complète »**

- = le gène FMR1 ne s'exprime pas

- = le gène ne fabrique pas la protéine FMRP

- Un garçon porteur de la mutation complète

- Syndrome X Fragile = déficit intellectuel

- Une fille porteuse de la mutation complète

- Moitié des cas : syndrome X Fragile (déficit intellectuel en général moins important que chez le garçon)

- Moitié des cas : pas le syndrome («asymptomatique»)

Il n'est pas possible de prédire les conséquences de la mutation complète chez une fille

Génétique du Syndrome X Fragile

Les mutations du gène FMR1 :

3 situations en fonction du nombre de répétitions CGG :

1) Entre 6 et 50 triplets CGG : « gène normal »

➤ jamais d'expansion

2) Entre 55 et 200 triplets CGG : « prémutation »

➤ ne donne pas le syndrome X Fragile

➤ si transmis par une femme : expansion et risque de passage à la mutation complète

➤ si transmis par un homme : pas d'expansion

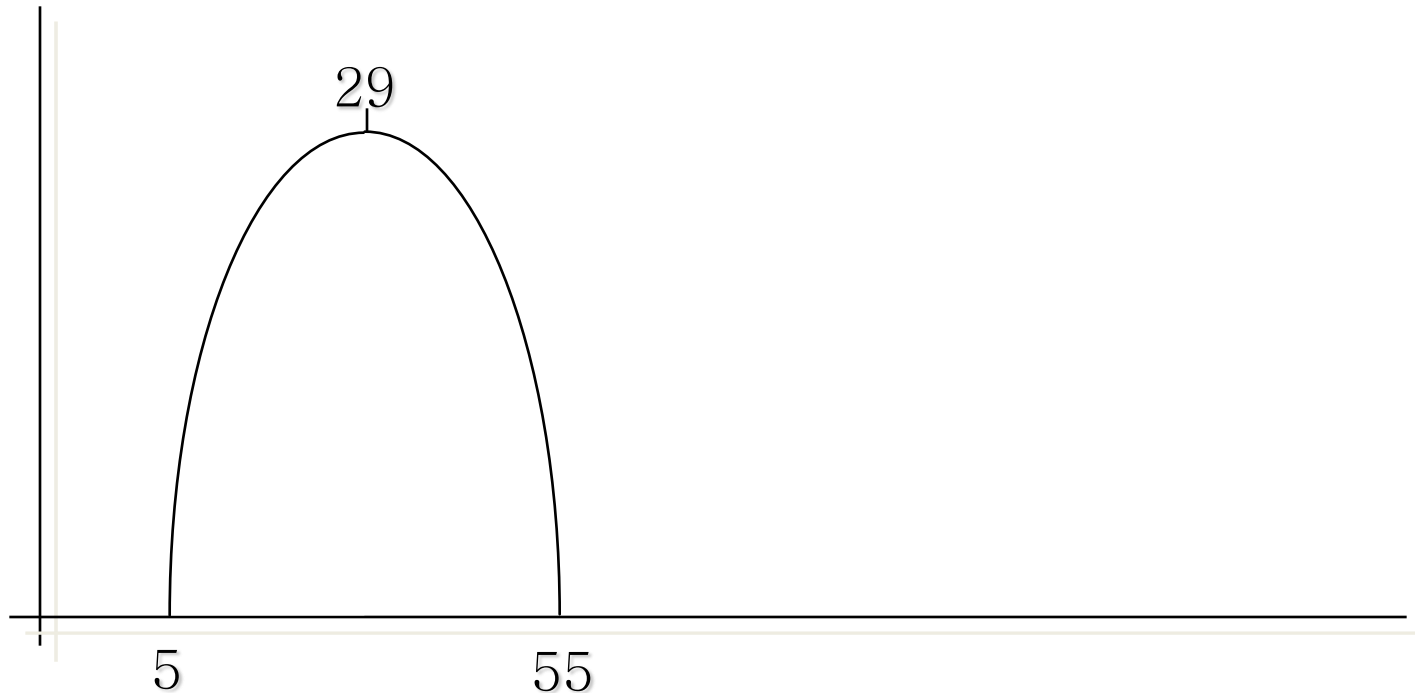
= un homme ne présente pas de risque d'avoir des enfants atteints

Environ 1/260 femme serait porteuse d'une prémutation

3) Plus de 200 triplets CGG : « mutation complète »

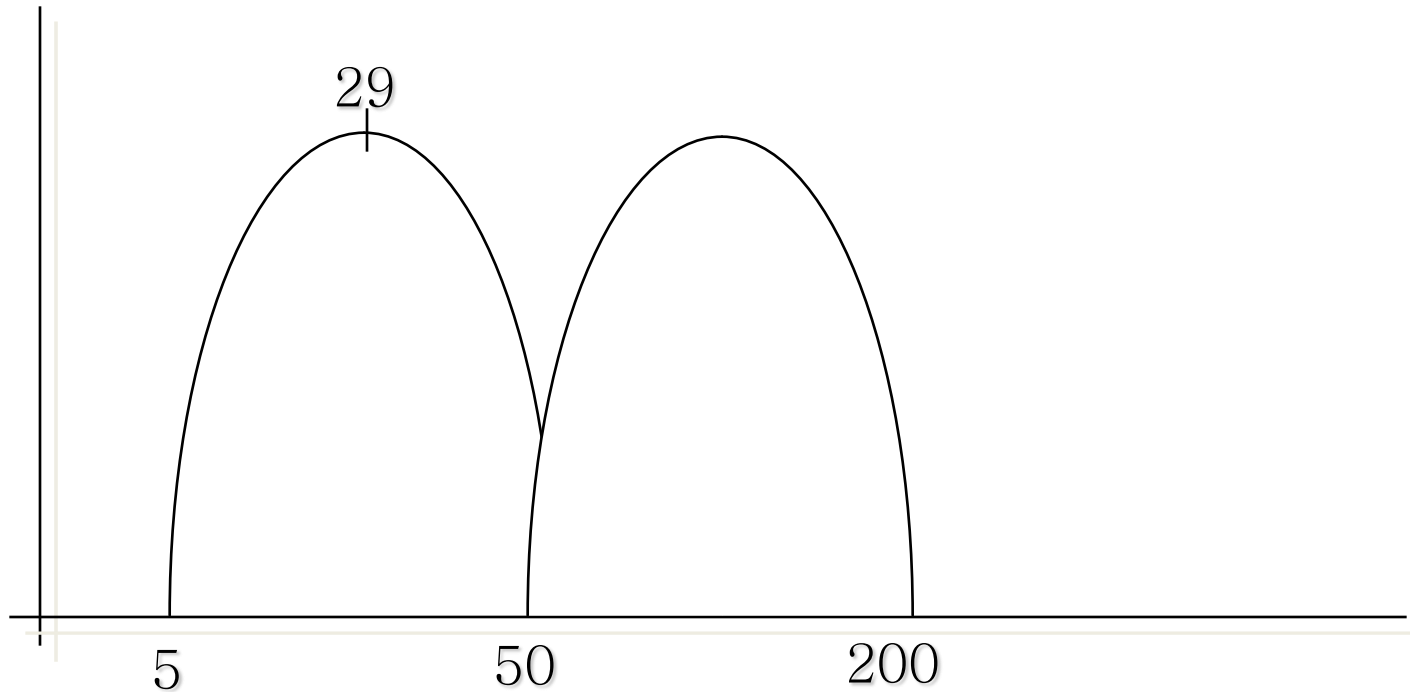
Le gène FMR1

Dans la population générale, le nombre de triplets varie de 5 à 55, avec une moyenne vers 29.



Le gène FMR1

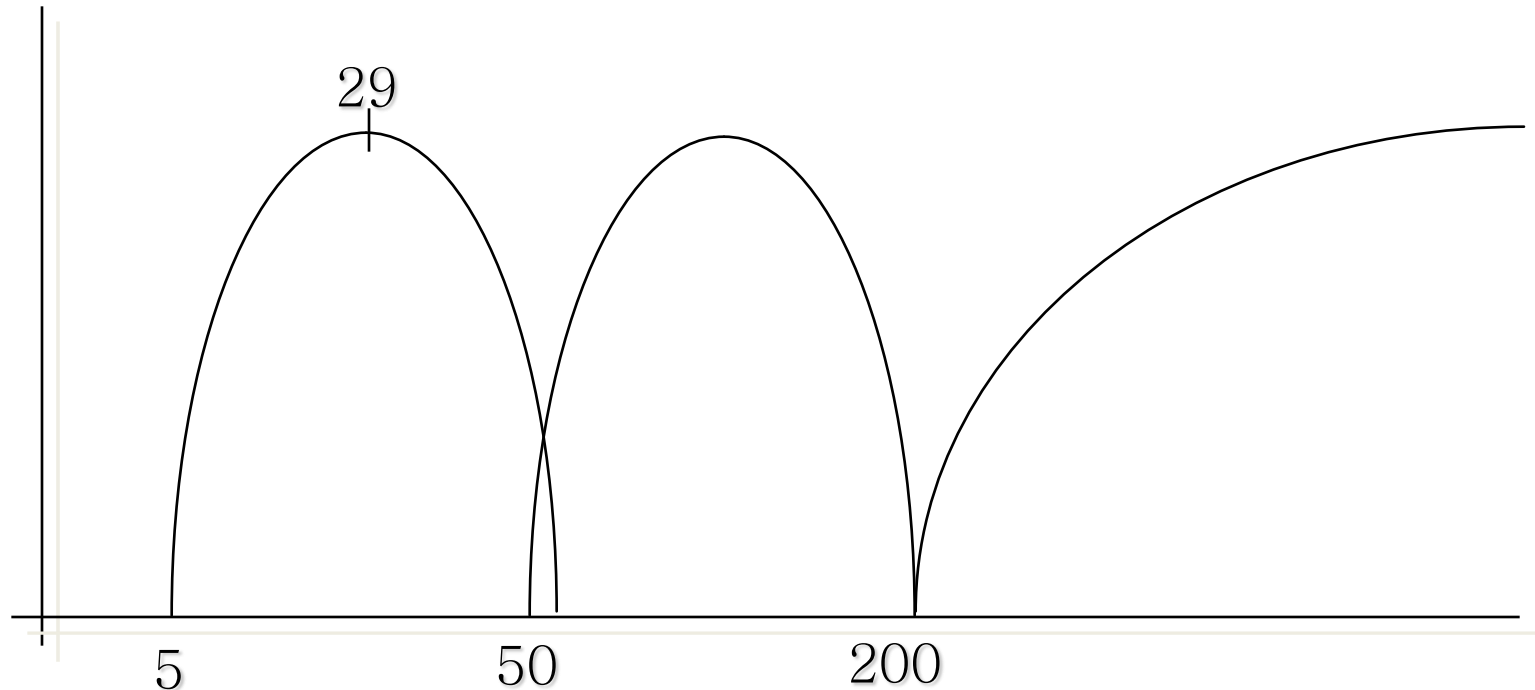
Il y a prémutation lorsque le nombre de triplets CGG varie de 50 à 200



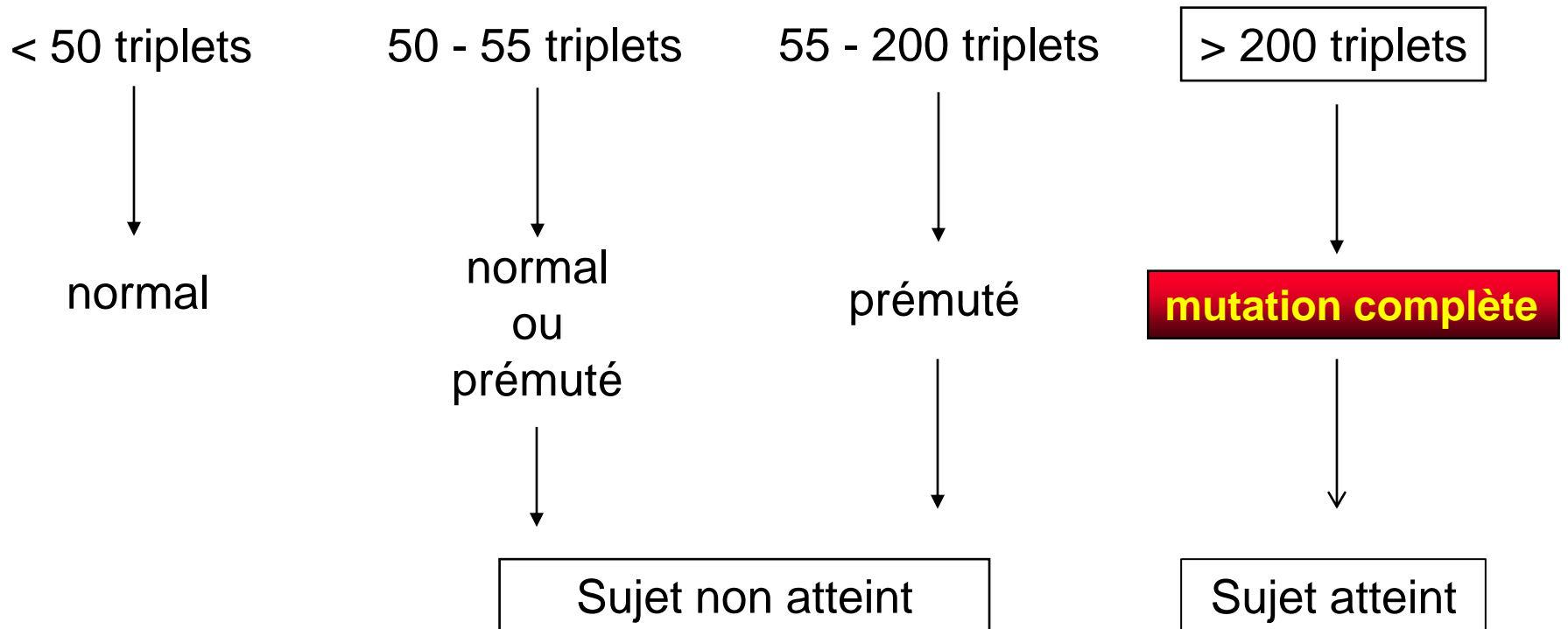
Le gène FMR1

Il y a mutation complète lorsque le nombre de triplets CGG dépasse 200.

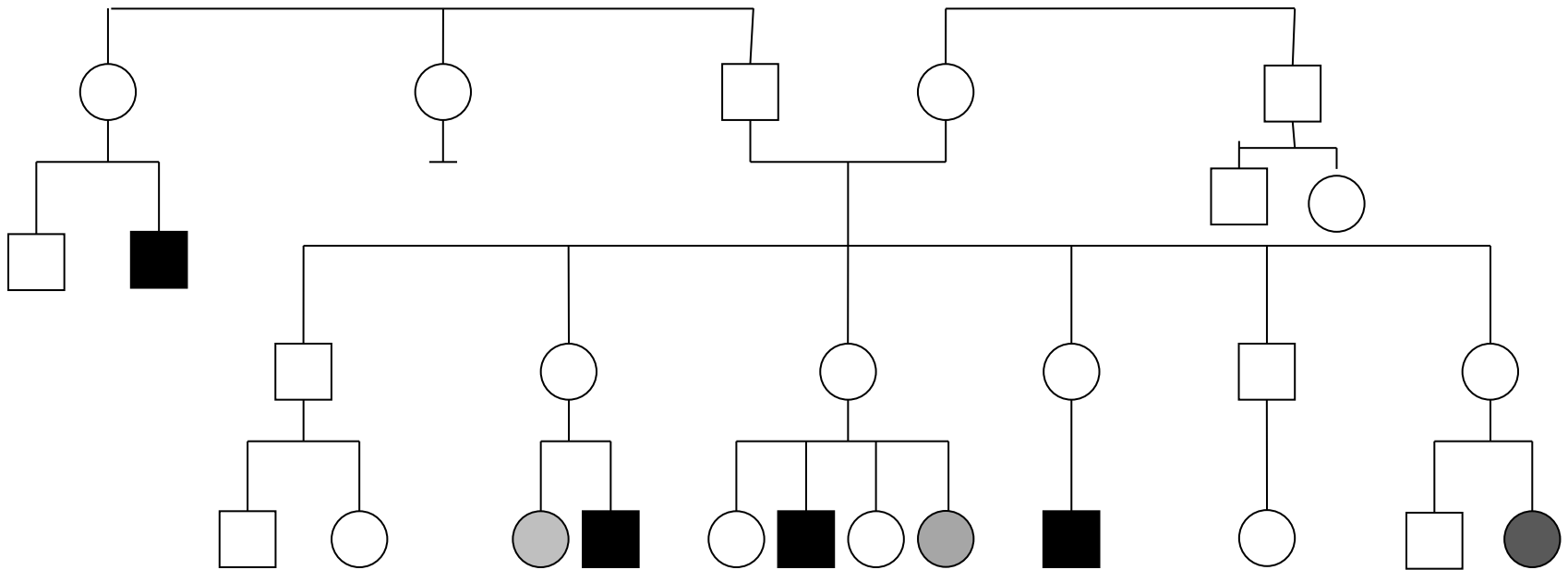
On ne connaît pas la limite supérieure, mais on retrouve parfois des augmentations de plusieurs milliers de triplets.



Selon la taille de la répétition de triplets CGG :



Arbre généalogique Famille X Fragile



❖ **Le syndrome X Fragile est toujours héréditaire**

- il y a d'autres membres de la famille qui sont à risque pour leur descendance
- la transmission de l'information du risque génétique est essentielle dans les familles

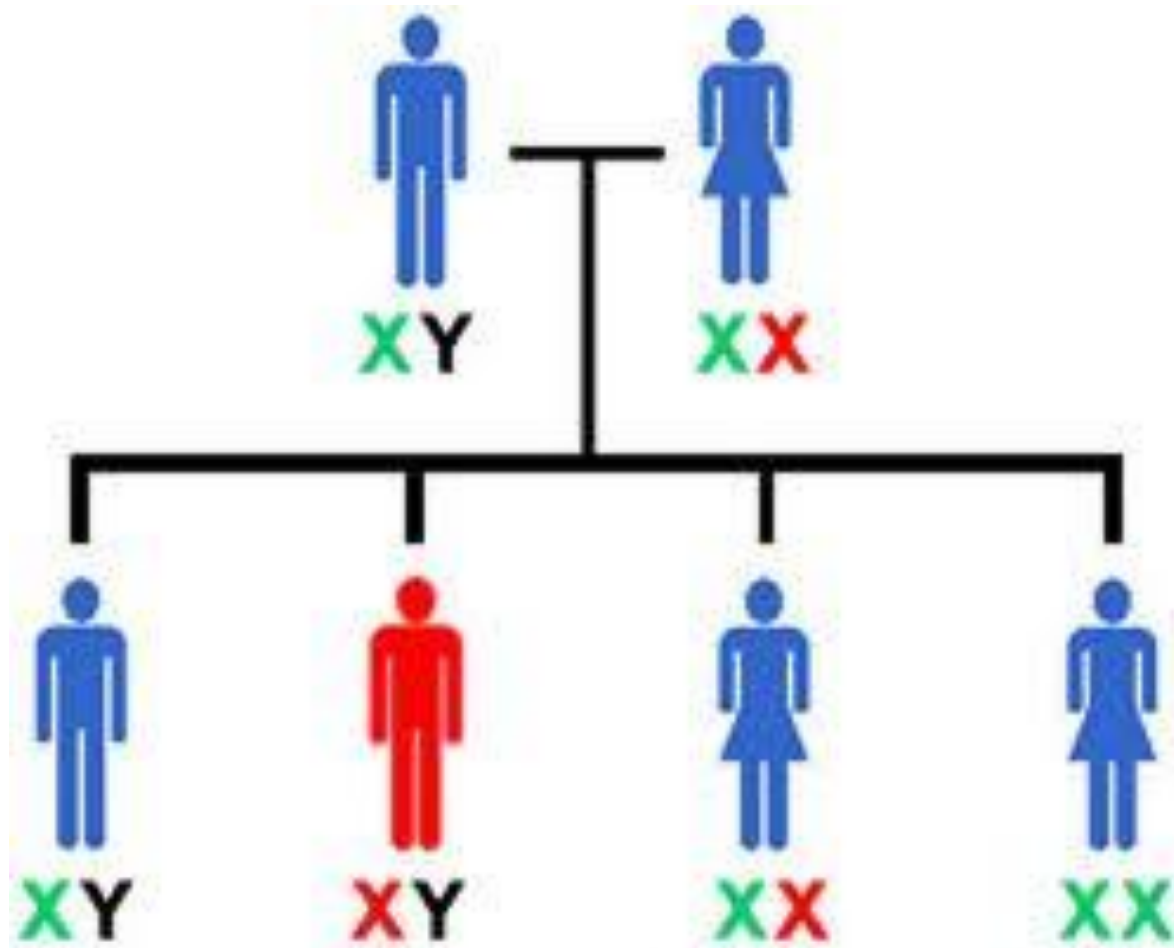
❖ **Le diagnostic génétique du syndrome X Fragile**

- se fait par des techniques de biologie moléculaire
- ne se fait pas par l'étude du caryotype (: étude des chromosomes)

Le diagnostic prénatal (DPN)

- ❖ Peut être proposé aux couples à risque : lorsque la femme est porteuse d'une prémutation ou d'une mutation complète X Fragile
- ❖ Principe du diagnostic prénatal :
 - déterminer le sexe du fœtus par l'étude du caryotype (XX ? ou XY ?)
 - Analyse génétique moléculaire du gène FMR1 :
 - taille de la répétition CGG :
 - normale ?
 - prémutation ?
 - mutation complète ?
- ❖ Examen de choix : biopsie de trophoblaste ou biopsie de villosités choriales
 - précocité (12 SA) et délai de résultats plus court par rapport à l'amniocentèse

Génétique du Syndrome X Fragile



Le diagnostic pré-implantatoire (DPI)

= diagnostic génétique chez des embryons obtenus par fécondation *in vitro*

- ❖ Analyse génétique réalisée sur 1 seule cellule
 - Pas de détermination du sexe
 - Pas d'analyse de la mutation elle-même

Mais

- Détermination du chromosome X maternel associé à la maladie (porteur de la mutation ou de la prémutation)
- Seuls les embryons, filles ou garçons, qui n'ont pas hérité de ce chromosome X seront choisis pour le transfert dans l'utérus maternel



Avantage du DPI par rapport au DPN : évite l'IMG

Mais malheureusement les chances d'obtention d'une grossesse par le DPI sont faibles ...