

Le syndrome de l'X fragile

Syndrome de Martin et Bell

[La maladie](#)

[Le diagnostic](#)

[Les aspects génétiques](#)

[Le traitement, la prise en charge, la prévention](#)

[Vivre avec](#)

[En savoir plus](#)

Madame, Monsieur,

Cette fiche est destinée à vous informer sur le syndrome de l'X fragile. Elle ne se substitue pas à une consultation médicale. Elle a pour but de favoriser le dialogue avec votre médecin. N'hésitez pas à lui faire préciser les points qui ne vous paraîtraient pas suffisamment clairs et à demander des informations supplémentaires sur votre cas particulier. En effet, certaines informations contenues dans cette fiche peuvent ne pas être adaptées à votre cas : seul votre médecin peut vous donner une information individualisée et adaptée.

La maladie

● Qu'est-ce que le syndrome de l'X fragile ?

Le syndrome de l'X fragile est une maladie génétique qui entraîne, le plus souvent, un déficit intellectuel, des troubles du comportement et des anomalies physiques. Ses manifestations sont très variables d'une personne à l'autre et sont moins marquées chez les femmes que chez les hommes. Il est la cause la plus fréquente de déficit intellectuel héréditaire.

Le nom de ce syndrome est en rapport avec la fragilité du chromosome X observée chez ces malades, par les techniques d'analyse des chromosomes (voir « À quoi est-il dû ? »).

● Qui peut en être atteint ? Combien de personnes sont atteintes de la maladie ?

Le syndrome de l'X fragile est plus souvent diagnostiqué chez les garçons que chez les filles. Sa prévalence (nombre de personnes atteintes dans une population à un moment donné) est estimée à environ 1 garçon sur 5 000 et 1 fille sur 9 000. Mais, chez les femmes, la prévalence de la fragilité du chromosome X est probablement sous-estimée car, chez elles, l'anomalie peut ne donner que très peu de manifestations, voire aucune, et donc ne pas être diagnostiquée. Le nombre total de personnes porteuses de l'anomalie génétique, avec ou sans manifestations, est d'environ 10 000 en France.

● Est-il présent partout en France et dans le monde ?

Le syndrome existe dans toutes les populations.

● À quoi est-il dû ?

Le syndrome de l'X fragile est dû à une anomalie d'une partie de l'ADN située dans et à proximité du gène *FMR1*, sur le chromosome X.

Le chromosome X est l'un des deux chromosomes qui déterminent le sexe d'un individu : les hommes ont un chromosome X et un chromosome Y, tandis que les femmes ont deux chromosomes X (voir « Les aspects génétiques »).

L'ADN est la substance qui constitue les gènes et les chromosomes et qui possède toutes les informations nécessaires au fonctionnement de l'organisme. C'est une longue chaîne de plusieurs milliards de molécules appelées bases. Comme des lettres permettant de construire une infinité de textes, les quatre molécules de bases de l'ADN – l'adénine (A), la thymidine (T), la guanine (G) et la cytidine (C) – sont attachées entre elles selon un ordre variable pour construire le code génétique propre à chaque individu.

Dans le syndrome de l'X fragile, on constate qu'une séquence de trois bases (triplet CGG) est répétée un nombre anormal de fois dans une partie de l'ADN du chromosome X. Normalement, à cet endroit de l'ADN, le triplet CGG n'est pas répété plus de 50 fois. Chez les personnes atteintes du syndrome, le nombre de répétitions dépasse 200 (mutation complète) et il se produit alors généralement une modification chimique de l'ADN (hyperméthylation) qui a pour conséquence de rendre « silencieux » le gène *FMR1* voisin.

Or, le gène *FMR1* contient le « code » qui donne les instructions pour fabriquer une protéine appelée FMRP (Fragile Mental Retardation Protein). Les protéines ont des fonctions très variées : elles contribuent au fonctionnement normal de chaque cellule, et plus globalement, de l'organisme. Ainsi, la protéine FMRP semble notamment jouer un rôle important dans la connexion des cellules nerveuses entre elles. Dans le syndrome de l'X fragile, la répétition de plus de 200 triplets CGG (mutation complète) et l'hyperméthylation qui s'en suit empêchent le décodage du gène *FMR1*, ce qui entraîne l'absence de production de la protéine FMRP. Pour presque tous les garçons atteints et pour une partie des filles, l'absence de FMRP a des conséquences sur le fonctionnement cérébral et, parfois, sur d'autres fonctions de l'organisme (voir « *Comment expliquer les manifestations ?* »).

Lorsque le nombre de répétitions du triplet CGG est compris entre 50 et 199, on ne parle plus de mutation complète, mais de « prémutation ». Une personne porteuse de la prémutation n'est pas atteinte du syndrome de l'X fragile, mais risque de développer un syndrome FXTAS, sigle anglais pour « Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome » ou syndrome de tremblement/ataxie associé à l'X fragile, ou, si c'est une femme, d'avoir des troubles hormonaux et de l'ovulation qui conduisent, avant 40 ans, à une absence de règles sur une longue période, voire définitivement (insuffisance ovarienne primaire associée à l'X fragile – FXIOP).

● Quelles en sont les manifestations ?

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. Souvent, la première manifestation de la maladie est un retard dans le développement de l'enfant, décelé parfois au moment de l'acquisition de la marche, mais le plus souvent au moment du développement du langage. Des troubles du comportement peuvent également être présents, comme une agitation ou un évitement du regard. À cela s'ajoutent des caractères physiques particuliers, mais qui sont parfois peu marqués, surtout chez les filles.

1. Manifestations chez les garçons

Manifestations chez le nourrisson

Le plus souvent, les bébés atteints du syndrome n'en ont aucune manifestation. Parfois cependant, des troubles psychomoteurs peuvent être remarqués par les parents ou le médecin :

- une faiblesse musculaire (hypotonie) est notamment possible : le bébé semble plus « mou », tient mal sa tête. Parfois, il commence à se tenir assis et à se mettre à marcher plus tard que la normale ;
- la plupart des bébés garçons ont un retard dans l'acquisition et le développement du langage : ils commencent à babiller et à parler plus tard que les autres et le langage est parfois

incompréhensible au début ;

- des troubles du sommeil (difficultés d'endormissement ou réveils nocturnes) peuvent apparaître dès les premiers mois.

Par ailleurs, les régurgitations (reflux gastro-œsophagien) et les otites semblent plus fréquentes.

Manifestations chez l'enfant

Difficultés intellectuelles, de langage et de mémoire

C'est au cours de l'enfance qu'un **déficit intellectuel** peut devenir manifeste, bien qu'il soit d'intensité variable. Les capacités intellectuelles sont évaluées grâce à des tests qui permettent de déterminer le quotient intellectuel (QI) : dans l'ensemble de la population, le QI se situe entre 70 et 130 (quel que soit l'âge). On parle de déficit intellectuel lorsque le QI est inférieur à 70. En général, les garçons atteints du syndrome de l'X fragile ont un retard léger à modéré : leur QI moyen est autour de 45 ou 50, parfois plus faible. Ce déficit intellectuel implique des difficultés à penser, raisonner et apprendre. Toutefois, 10 % des garçons atteints n'ont pas de déficit intellectuel (QI supérieur à 70), mais leur anxiété et leurs difficultés de concentration retentissent sur leurs apprentissages.

Les **problèmes de langage** deviennent plus évidents lorsque l'enfant grandit et il n'est pas rare que les premiers mots compréhensibles n'apparaissent que vers l'âge de quatre ans. L'élocution est particulière, avec des difficultés à coordonner le volume, le ton et le rythme de la voix : par exemple, certaines phrases sont prononcées très rapidement en diminuant le volume au fur et à mesure. En grandissant, il arrive souvent que l'enfant bégaye légèrement, qu'il répète des mots ou des syllabes prononcés par quelqu'un d'autre (écholalie) ou qu'il répète plusieurs fois la même réponse à des questions diverses.

L'enfant peut donner l'impression de ne pas suivre une conversation. Il éprouve souvent de grandes difficultés pour interpréter des « indices » tels que les expressions du visage, le ton de la voix et le langage du corps des autres. Il peut aussi avoir de la peine à écrire.

Toutes ces difficultés sont en partie liées aux **problèmes de compréhension et de mémoire**. La mémoire à long terme est plutôt préservée : l'enfant peut se souvenir, parfois mieux que ses parents, d'événements anciens, de lieux ou d'itinéraires. C'est surtout la mémoire à court terme et la mémoire « de travail » qui sont affectées par le syndrome. Or, ces mémoires sont nécessaires pour apprendre à lire, à compter et à raisonner. L'enfant est souvent incapable de retenir, même pendant quelques secondes, une suite de chiffres ou de mots (mémoire auditivo-verbale faible). En revanche, souvent, sa mémoire visuelle, pour les images et les schémas, est meilleure. Cette capacité permet à l'enfant d'apprendre à reconnaître les lettres et les mots en les « photographiant », mais ne suffit pas pour apprendre à lire des mots et comprendre des phrases si la mémoire de travail est insuffisante. Il est généralement en mesure de suivre les instructions qui sont présentées sous forme d'images, ce qui peut être très utile pour repérer les différentes activités de la journée. Les principales faiblesses résident dans la réflexion sur des idées abstraites, l'organisation de l'information, la planification et la résolution de problèmes.

Troubles du comportement

Un comportement qui peut ressembler à celui des personnes autistes est fréquent : il peut se manifester par l'incapacité à regarder quelqu'un dans les yeux (mauvais contact oculaire), par la répétition d'actions ou de gestes - comme des mouvements des bras en battements d'ailes - ou par des morsures que l'enfant s'inflige à lui-même. À cela peuvent s'ajouter d'autres troubles envahissants du développement comme, par exemple, une réaction de défense inappropriée quand l'enfant entre en contact avec une autre personne. La différence notable par rapport à un enfant autiste est que l'enfant atteint du syndrome de l'X fragile éprouve une angoisse par

rapport à son environnement social plutôt qu'une indifférence, et éprouve même souvent une empathie hors du commun. Cependant, l'autisme proprement dit et les troubles envahissants du développement semblent plus fréquents chez les personnes atteintes du syndrome de l'X fragile que dans la population générale.

Une impulsivité, une hyperactivité, des sautes d'humeur, une irritabilité – particulièrement lorsque l'enfant est dérangé –, mais aussi une inattention, une anxiété, des problèmes à gérer des tâches qui ne sont pas routinières sont fréquents. Ces caractéristiques ne sont pas spécifiques du syndrome et sont proches de celles constatées chez les enfants atteints de trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité. Parfois l'enfant développe des troubles obsessionnels compulsifs (TOC), qui se caractérisent par la mise en place de rituels pour limiter l'anxiété liée à une obsession.

L'enfant peut être hypersensible à son environnement, notamment au bruit ou quand on s'adresse à lui, pour le gronder ou même pour le féliciter. Cela peut créer des réactions qui paraissent disproportionnées par rapport à certaines situations (par exemple, l'enfant se met à crier au moment de fêter son anniversaire car il est débordé par les émotions). Cette hypersensibilité, surtout si elle s'associe à une anxiété, peut avoir des répercussions sur la qualité du sommeil.

Tous ces troubles du comportement limitent souvent les capacités de l'enfant à interagir socialement avec son entourage.

Autres manifestations

L'enfant peut avoir du mal à réaliser certains gestes comme tenir un crayon ou s'habiller.

Des troubles de la vue sont plus fréquents que chez les autres enfants. Il peut s'agir d'un strabisme, c'est-à-dire que les deux yeux ne regardent pas dans la même direction, ou de mouvements involontaires saccadés des deux yeux (nystagmus), en particulier lorsque l'enfant doit suivre un objet du regard. L'enfant peut aussi avoir besoin de se mettre dans l'axe de l'objet qu'il regarde pour effectuer une tâche.

Les otites à répétition peuvent continuer pendant l'enfance et des sinusites à répétition sont également fréquentes.

L'enfant peut avoir des articulations lâches et souples (hyperlaxité ligamentaire) : il peut étendre facilement les articulations du pouce, du genou ou du coude plus loin que la normale. Cette hyperlaxité peut être la source de problèmes orthopédiques comme une déviation de la colonne vertébrale (scoliose), des pieds plats, un thorax creux (pectus excavatum).

Des crises d'épilepsie peuvent apparaître, mais rarement avant l'âge de trois à cinq ans. Elles peuvent se manifester par des secousses d'un bras ou de tout le corps (convulsions) ou un évanouissement (perte de connaissance).

Manifestations chez l'adolescent et l'adulte

Les manifestations qui apparaissent durant l'enfance persistent à l'adolescence et à l'âge adulte.

Le déficit intellectuel ne s'aggrave pas, l'acquisition de nouvelles compétences est plus lente que la normale mais reste toujours possible, même à l'âge adulte. Pour autant, ce déficit peut sembler plus sévère avec l'âge, car le décalage par rapport aux autres augmente. L'adolescence est sans doute le moment où le décalage avec les autres (qui, eux, accèdent à l'autonomie dans la vie quotidienne et sociale) est le plus marqué.

Les troubles du comportement se modifient avec l'âge. L'hyperactivité a tendance à diminuer, mais des crises de colère peuvent apparaître. Les pulsions liées à la puberté peuvent parfois paraître obsessionnelles (masturbation compulsive en des lieux inadaptés, manifestations

affectives inadaptées vis-à-vis d'autres jeunes). Une éducation précoce atténue le risque de comportement problématique.

L'hyperlaxité s'améliore généralement avec l'âge. Mais les problèmes orthopédiques qu'elle entraîne, notamment la scoliose, peuvent s'aggraver à l'adolescence. Elle peut également entraîner une malformation cardiaque appelée prolapsus de la valve mitrale. Le plus souvent, cette malformation cardiaque n'entraîne aucun signe mais est suspectée lors d'un examen médical de routine : le médecin entend un bruit particulier (souffle cardiaque) lorsqu'il ausculte le cœur (voir « *En quoi consistent les examens complémentaires ? À quoi vont-ils servir ?* »). Parfois, elle se manifeste par une fatigue et un essoufflement au cours de l'effort (dyspnée d'effort). Les personnes qui ont un prolapsus de la valve mitrale ont plus de risque de contracter une infection du cœur (endocardite), notamment lorsqu'une intervention même banale est pratiquée, une extraction dentaire par exemple. La prise d'antibiotiques avant l'intervention diminue ce risque (antibiothérapie préventive).

À partir de l'adolescence, rarement avant, le visage est parfois évocateur pour les personnes qui connaissent bien le syndrome et plusieurs traits physiques sont décrits comme associés au syndrome de l'X fragile. Les signes sont très variables et habituellement mineurs, et de nombreux enfants n'ont aucun signe reconnaissable. Il faut donc être mis en garde contre les photos de malades qui sont disponibles sur internet, car seuls ceux ayant les traits les plus caractéristiques tendent à être présentés. Ces signes sont : un front large, un visage ou une mâchoire allongée, des yeux cernés, des oreilles grandes et proéminentes.

Les anomalies de la mâchoire peuvent provoquer des problèmes dentaires.

Après la puberté (parfois juste avant), les bourses et les testicules peuvent devenir plus volumineux que la moyenne (macro-orchidie). La macro-orchidie peut entraîner des douleurs et/ou des démangeaisons. Elle est toujours présente à l'âge adulte : il n'est pas rare que les bourses soient deux fois plus volumineuses que la normale, sans influence sur le développement sexuel. Les hommes atteints ne sont pas stériles.

2. Manifestations chez les filles

Les filles ont généralement des manifestations moins prononcées que les garçons. Près de la moitié d'entre elles n'ont aucune manifestation du syndrome.

Les autres ont un QI normal ou très légèrement affecté, proche de 80. Toutefois, certaines peuvent avoir un QI plus faible. Généralement, elles n'ont pas de sévères problèmes de langage, et utilisent un vocabulaire, une grammaire et des compétences qui sont appropriés à leur âge. Les principales difficultés concernent les apprentissages : en particulier, l'apprentissage des mathématiques s'avère souvent très difficile à partir du moment où elles deviennent abstraites.

Les troubles du comportement sont également moins évidents chez les filles. Par exemple, seules quelques unes ont des manifestations caractéristiques du trouble de déficit de l'attention/hyperactivité. Néanmoins, elles sont souvent timides et anxieuses et peuvent avoir des troubles obsessionnels compulsifs (TOC) ou une tendance dépressive.

● Quelle est son évolution?

Le déficit intellectuel se révèle plus ou moins tôt selon sa sévérité et devient plus évident au fil du temps. Cependant, il n'y a pas de perte des facultés et compétences acquises dans l'enfance ou à l'adolescence et de nouvelles acquisitions continuent à l'âge adulte. Le déficit intellectuel a néanmoins des conséquences généralement importantes sur l'autonomie de la personne et une prise en charge adaptée est souvent nécessaire encore à l'âge adulte (voir « *Quels handicaps découlent des manifestations du syndrome* » et « *Le traitement, la*

prise en charge, la prévention »).

Les manifestations physiques deviennent de plus en plus évidentes à la puberté. Certaines, comme la macro-orchidie, n'apparaissent qu'à cette période. Les traits particuliers du visage sont plus marqués chez l'adulte. L'hyperlaxité des articulations peut favoriser des chutes, des entorses et limiter la pratique de certains sports.

Les manifestations sont moins sévères chez les filles, il en va de même pour leur évolution. Les filles ont le plus souvent une insertion normale dans la société, notamment lorsqu'elles ne présentent pas de déficit intellectuel, mais elles ont souvent des difficultés d'adaptation au quotidien et gardent une fragilité particulière pour faire face aux événements de la vie.

● **Quels handicaps découlent des manifestations du syndrome ?**

Le syndrome de l'X fragile entraîne le plus souvent une situation de handicap qui nécessite la mise en œuvre de protocoles de prise en charge particuliers du fait de l'association du déficit intellectuel et des troubles du comportement.

La plupart des garçons et quelques filles ont une faible capacité d'apprentissage, des difficultés à raisonner, à comprendre et à mémoriser les choses. Les enfants ont du mal à s'exprimer correctement et leurs troubles du comportement augmentent aussi leurs difficultés de communication. L'accès à la lecture et l'écriture est difficile pour la plupart d'entre eux, à cause du déficit intellectuel. Certaines personnes peuvent lire des mots familiers de la vie courante (prénoms, enseignes, marques, etc.).

La conséquence de ces déficiences est un handicap qui touche la communication, la socialisation et l'autonomie (voir « *Vivre avec* »), et qui peut être amélioré par une rééducation fonctionnelle et certaines aides techniques ou humaines (voir « *Quels sont les professionnels mobilisés et les aides mises en œuvre pour aider ces personnes ?* »). Lorsqu'ils bénéficient d'un encadrement adapté, la plupart des enfants sont capables de beaucoup de progrès, tant sur le plan physique, intellectuel que social.

● **Comment expliquer les manifestations ?**

La mutation en cause dans le syndrome de l'X fragile rend le gène *FMR1* « silencieux » et empêche la production de la protéine FMRP (voir « *À quoi est-il dû ?* »). Cette protéine semble importante pour le bon fonctionnement des cellules nerveuses du cerveau (neurones), mais aussi de certains tissus de soutien de l'organisme et pour le fonctionnement des testicules. Ainsi, la plupart des manifestations du syndrome s'expliquent par l'absence de la protéine FMRP.

Les troubles de l'intelligence et de l'apprentissage, l'hyperémotivité

Pour comprendre ces troubles, il faut d'abord avoir en tête quelques informations sur le fonctionnement des cellules du système nerveux, les neurones.

L'intelligence, l'apprentissage, le comportement, les émotions et les sensations sont directement liés à l'activité des neurones et aux connexions qu'ils ont entre eux (*figure 1*).

Ces connexions permettent aux neurones de communiquer entre eux. La transmission d'information entre les neurones se fait à la jonction entre deux cellules dans une zone appelée synapse. Des substances (les neurotransmetteurs comme le glutamate ou l'acide gamma aminobutyrique – GABA) interviennent dans la propagation de l'influx nerveux d'une cellule à l'autre. Ils sont stockés à l'extrémité des terminaisons nerveuses. Lorsqu'un neurone est activé par l'influx nerveux, il va libérer ses neurotransmetteurs dans la fente synaptique. Les neurotransmetteurs sont ensuite reconnus par des récepteurs présents à la surface de la dendrite

du neurone suivant (post-synaptique). L'association neurotransmetteur-récepteur déclenche une série de réactions qui permet à l'influx nerveux de se propager dans le neurone post-synaptique.

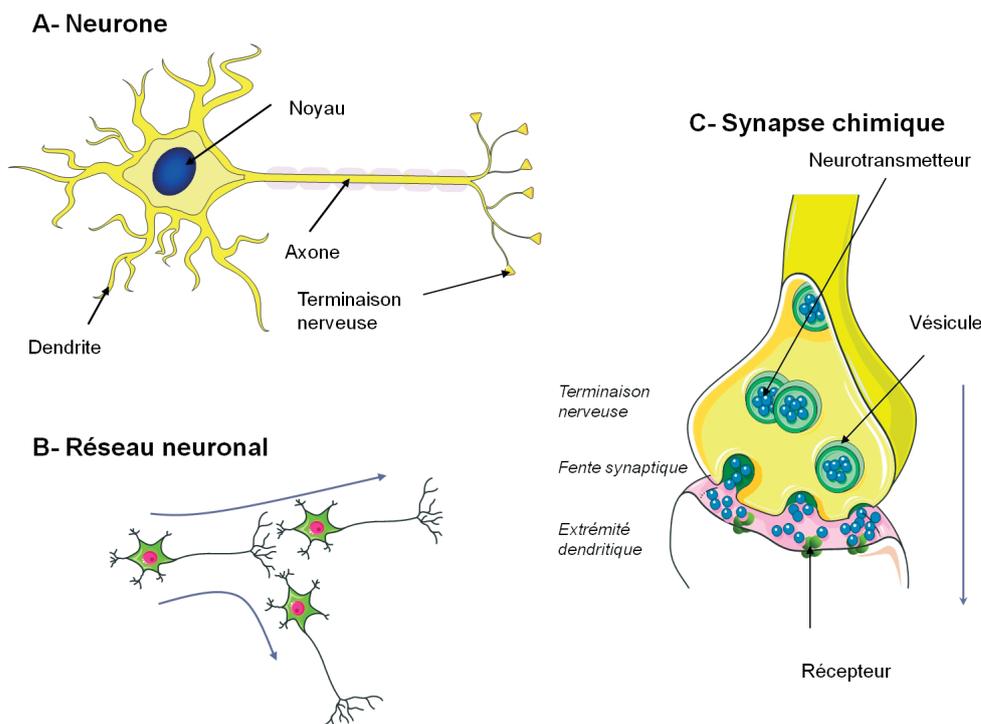


Figure 1 : Communication neuronale

A - Schéma d'un neurone

Un neurone se compose d'une partie principale, le corps cellulaire où se trouve le noyau qui contient l'ADN, et de prolongements, les dendrites d'un côté, et l'axone de l'autre. Les dendrites sont nombreuses, elles sont courtes et ramifiées, alors que l'axone est un long et unique prolongement qui se termine par des ramifications, les terminaisons nerveuses.

B - Représentation d'un réseau constitué de 3 neurones

Les terminaisons nerveuses d'un neurone sont en contact avec les dendrites d'un ou plusieurs autres neurones. Grâce à ces connexions, l'information (influx nerveux) peut être transmise d'un neurone à l'autre. Le sens de propagation de l'information, de l'axone d'un neurone vers une dendrite d'un autre, est indiqué sur le schéma par des flèches bleues.

C - Schéma d'une synapse

Une synapse correspond à la jonction entre l'extrémité d'une terminaison nerveuse d'un neurone (pré-synaptique) et la dendrite d'un autre neurone (post-synaptique). L'espace entre les deux est appelé fente synaptique. La transmission d'information d'un neurone à l'autre (flèche bleue) se fait à travers la synapse, grâce aux échanges de substances appelées neurotransmetteurs.

Image réalisée grâce à Servier Medical Art.

Les connexions entre les neurones ne sont pas figées mais évoluent tout au long de la vie : les connexions inefficaces ou inutiles sont régulièrement détruites et de nouvelles sont créées, permettant de nouveaux apprentissages. Ces phénomènes sont particulièrement importants durant l'enfance, période majeure des acquisitions.

La protéine FMRP, absente dans le syndrome de l'X fragile, semble jouer un rôle dans la transmission de l'influx nerveux et dans la capacité à faire ou défaire des connexions entre neurones, en particulier celles qui dépendent du glutamate et du GABA et sont impliquées dans les apprentissages. Il a ainsi été observé que le nombre de connexions entre neurones est plus important chez une personne atteinte du syndrome de l'X fragile que chez une personne indemne. Les mécanismes impliqués dans ces phénomènes sont encore mal compris. Surtout, des personnes ayant exactement la même mutation ne développent pas nécessairement les mêmes manifestations. L'environnement dans lequel vit une personne atteinte influence certainement, au moins en partie, l'évolution de sa maladie et ses chances de faire de nouvelles acquisitions, de nouveaux apprentissages. Cependant, il faut aussi aider l'enfant à se protéger des excès de stimulation sensorielle ou affective, qui provoquent chez lui des débordements émotionnels.

Les troubles physiques

La protéine FMRP serait impliquée dans les propriétés de maintien des tissus conjonctifs, des tissus relativement fermes responsables du soutien du corps et qui protègent les organes qu'ils entourent. L'absence de protéine FMRP provoquerait des modifications de ces tissus, expliquant en partie l'hyperlaxité des articulations parfois observée chez les personnes atteintes du syndrome de l'X fragile ainsi que les atteintes des valves mitrales (voir « *Manifestations chez l'adolescent et l'adulte* »).

Pourquoi observe-t-on une différence entre les filles et les garçons ?

Un homme a un seul chromosome X. Si ce chromosome est touché par l'anomalie caractéristique du syndrome de l'X fragile, le gène *FMR1* sera toujours « silencieux » et il n'y aura aucune production de la protéine FMRP.

Pour une fille atteinte du syndrome de l'X fragile, la situation est différente car elle a deux chromosomes X. Elle a donc un chromosome X porteur de l'anomalie, mais un autre indemne. Toutefois, dans chacune des cellules de son corps, un seul des deux chromosomes X est utilisé, l'autre est inactivé. L'inactivation de l'un ou l'autre des deux chromosomes X se fait au tout début du développement de l'embryon, au stade où il n'est constitué que de quelques dizaines de cellules. Dans chaque cellule, l'inactivation se fait au hasard, de manière définitive. Ensuite, chaque cellule transmet son profil d'inactivation à sa « descendance ». Ainsi, une fille est en quelque sorte une mosaïque pour l'expression de la protéine FMRP : dans certaines cellules, la production de FMRP est normale, dans d'autres, elle est affectée. S'il y a un nombre suffisant de cellules qui ont une production normale de FMRP, les manifestations de la maladie sont modérées, voire absentes.

Le diagnostic

● Comment fait-on le diagnostic du syndrome de l'X fragile ?

Les manifestations de la maladie ne permettent pas à elles seules de diagnostiquer le syndrome de l'X fragile, aucune n'étant spécifique de ce syndrome. C'est d'ailleurs pour cette raison que le syndrome est resté si longtemps difficile à diagnostiquer. Ce n'est qu'en 1992 qu'un test génétique permettant de diagnostiquer le syndrome a été mis au point : il consiste à analyser la séquence répétée près du gène *FMR1* ; il est réalisé sur un simple échantillon de sang, prélevé par une prise de sang habituelle.

Comme le syndrome de l'X fragile est l'une des causes principales de déficit intellectuel héréditaire, ce test est généralement proposé à un enfant qui présente un déficit intellectuel, des troubles marqués du langage, de l'apprentissage et/ou du comportement.

● En quoi consistent les examens complémentaires ? À quoi vont-ils servir ?

Le test génétique ne permet pas d'évaluer la gravité de la maladie. Des évaluations complémentaires sont donc nécessaires pour adapter au mieux la rééducation et le projet pédagogique en fonction des compétences et des difficultés de l'enfant (voir « *Quels sont les professionnels mobilisés et les aides mises en œuvre pour aider ces personnes ?* »).

Une évaluation générale du développement de l'enfant par un neuropédiatre est recommandée. Un bilan précis du langage et de ses troubles sera fait par un orthophoniste. L'évaluation des compétences intellectuelles est réalisée par un psychologue, qui s'aide notamment pour son

évaluation de tests appelés tests psychométriques. Il s'agit, par exemple, d'un des tests de Weschler (WPPI avant 6 ans, WISC de 6 à 16 ans, WAIS au-delà). Ils permettent d'évaluer les performances intellectuelles et les capacités cognitives (raisonnement, mémorisation, prise de décisions, acquisition et utilisation des connaissances). Le psychologue évalue aussi la personnalité (émotions, relations avec les autres...). Certains outils, comme le PEP-3 (Profil Psycho Éducatif) peuvent aider à l'évaluation des enfants les plus jeunes ou les plus sévèrement atteints.

Sur le plan médical, peu d'examen complémentaires sont nécessaires une fois le diagnostic posé :

- une IRM (imagerie par résonance magnétique) ou un scanner du cerveau ne sont pas utiles ;
- un électroencéphalogramme (EEG) ne sera demandé qu'en cas de suspicion de crise d'épilepsie ;
- un bilan par un ophtalmologiste et un orthoptiste est demandé s'il existe des troubles de la vue, comme un nystagmus ou un strabisme, et doit être systématique vers 5 ou 6 ans ;
- un bilan de l'audition par un ORL, avec parfois des tests auditifs adaptés à l'âge de l'enfant ;
- une échographie du cœur (échocardiographie) est nécessaire si un souffle cardiaque a été détecté à l'auscultation, pour diagnostiquer un éventuel prolapsus de la valve mitrale (voir « *Manifestations chez l'adolescent et l'adulte* »). Cet examen permet de visualiser la structure du cœur et les éventuelles anomalies à l'aide d'ultrasons. Il est indolore et ne présente aucun danger.

● **Peut-on confondre cette maladie avec d'autres ? Lesquelles ? Comment faire la différence ?**

Un déficit intellectuel, des troubles plus ou moins marqués du langage, de l'apprentissage et/ou du comportement existent dans un grand nombre d'autres maladies. Devant de tels troubles, le médecin pensera qu'il peut s'agir du syndrome de l'X fragile et demandera à faire un test génétique à la recherche de ce diagnostic.

Bien que d'une origine génétique proche, le syndrome FXTAS se présente très différemment du syndrome de l'X fragile : les personnes atteintes ont des manifestations qui débutent tardivement (souvent après l'âge de 60 ans) et n'ont pas de déficit intellectuel.

Les aspects génétiques

● **Quels sont les risques de transmission aux enfants ?**

Cas de la mutation complète

Les chromosomes X et Y, aussi appelés « chromosomes sexuels », déterminent le sexe d'un individu : une femme (XX) possède deux chromosomes X, l'un hérité de son père, l'autre de sa mère ; un homme (XY) a un chromosome X, hérité de sa mère, et un chromosome Y, hérité de son père.

Le syndrome de l'X fragile est une maladie dite liée au chromosome X : les garçons et les filles peuvent être touchés, les hommes transmettent leur gène X altéré à toutes leurs filles mais à aucun de leur garçon et une femme porteuse de l'anomalie génétique a un risque sur deux de la transmettre à son enfant, garçon ou fille (*figure 2*).

Il peut arriver qu'un homme atteint du syndrome X fragile ait un ou des enfants. S'il a une fille, bien qu'il lui transmette obligatoirement son gène X altéré, celle-ci n'est pas pour autant atteinte du syndrome de l'X fragile. En effet, de manière surprenante, la mutation complète ne se maintient pas au cours du processus de formation des spermatozoïdes. Les

chromosomes X contenus dans les spermatozoïdes des hommes malades n'ont donc jamais la mutation complète, mais seulement la prémutation. Leurs filles sont donc porteuses d'une prémutation. S'ils ont un fils, ils leur transmettent un chromosome Y, leurs fils sont donc indemnes.

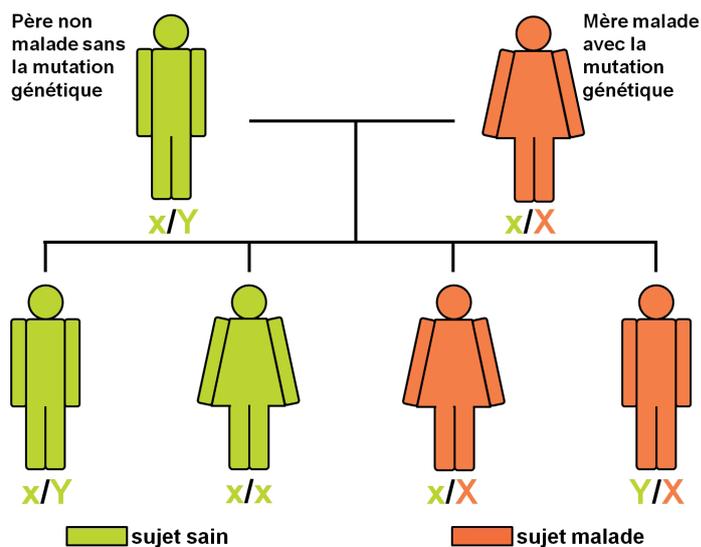


Figure 2 : Illustration de la transmission liée à l'X : cas d'une mère malade et d'un père sain

Chacun des enfants d'une femme malade, garçon ou fille, a un risque de 1/2 de recevoir le chromosome X muté de sa mère. Les garçons ont une probabilité sur deux d'être atteints et les filles ont une probabilité sur deux d'être « mosaïque ».

©Orphanet

Cas particulier de la prémutation

La prémutation (répétition de 50 à 199 fois du triplet CGG, voir « À quoi est-il dû ? ») peut ne donner aucune manifestation et être transmise « silencieusement », de générations en générations, avant qu'un enfant ne soit atteint du syndrome de l'X fragile. Mais les personnes porteuses de la prémutation ont aussi un risque augmenté de développer, à l'âge adulte, un syndrome FXTAS, ou, si c'est une femme, d'avoir une insuffisance ovarienne primaire.

À chaque génération, la prémutation a tendance à s'amplifier un peu plus (le nombre de répétitions augmente). Les femmes porteuses d'une prémutation ont donc un risque accru d'avoir des enfants porteurs de la mutation complète et atteints du syndrome de l'X fragile. Une consultation de génétique permettra d'évaluer précisément ce risque. Un homme porteur de la prémutation ne la transmet jamais à ses fils (qui reçoivent son chromosome Y), mais la transmet à toutes ses filles.

● Peut-on faire un diagnostic prénatal ?

Un diagnostic prénatal (DPN) est possible et peut être proposé aux femmes porteuses d'une mutation complète ou d'une prémutation. Il consiste à rechercher l'anomalie génétique en étudiant l'ADN du fœtus grâce à un prélèvement fait au niveau du futur placenta (choriocentèse) ou du liquide amniotique (amniocentèse) en début de grossesse.

Ces examens entraînent un risque faible de fausse couche, différent selon le choix de la technique de prélèvement, qu'il convient de discuter auparavant en consultation. Le résultat est connu en une ou deux semaines. Ils sont réalisés sous échographie et aucun prélèvement n'est réalisé directement sur le fœtus. Si le fœtus est porteur de l'anomalie génétique, les parents qui le souhaitent peuvent demander une interruption de grossesse (interruption médicale de grossesse ou IMG).

La choriocentèse permet le prélèvement de cellules du futur placenta (prélèvement de villosités chorales ou biopsie du trophoblaste). Cet examen a l'avantage de se pratiquer tôt au cours de la grossesse : il consiste à prélever une très petite quantité de tissu placentaire (le trophoblaste) à l'extérieur de l'enveloppe où le fœtus se développe. Le prélèvement se fait par voie vaginale

(un « tube » fin et souple est introduit dans le vagin, comme lors d'un frottis) ou à travers la paroi abdominale de la mère, selon la position du placenta. Le test est généralement réalisé entre la 10^e et la 12^e semaine d'aménorrhée (absence de règles).

L'amniocentèse permet d'obtenir des cellules flottant dans le liquide qui entoure le fœtus (liquide amniotique) afin de rechercher l'anomalie génétique à l'origine de la maladie. Le prélèvement se fait à travers la paroi abdominale de la mère. Cet examen est proposé vers la 16^e semaine d'aménorrhée.

Rencontrer un conseiller en génétique avant la grossesse permet d'avoir le temps nécessaire pour recueillir l'ensemble des informations sur les examens qui peuvent être réalisés pendant la grossesse et leurs conséquences, et pour réaliser les examens utiles. Au cours d'entretiens successifs, le médecin informe le couple et répond à ses interrogations, ce qui doit permettre aux parents de bien comprendre les différentes situations possibles selon les résultats de ces examens. Un psychologue peut aussi aider le couple à faire le point sur son projet de grossesse et le soutenir face aux décisions importantes qu'il doit prendre.

● **Quels sont les risques pour les autres membres de la famille ? Peut-on dépister cette maladie chez les personnes à risque avant qu'elle ne se déclare ?**

Lorsqu'un syndrome de l'X fragile est diagnostiqué chez un enfant, la reconstitution précise de son arbre généalogique par le médecin (en cherchant à savoir si d'autres membres de la famille ont des manifestations) est très importante. En effet, les frères et sœurs de l'enfant malade risquent d'être porteurs de l'anomalie génétique responsable du syndrome de l'X fragile ou porteur d'être porteurs de la prémutation, selon les probabilités de transmission indiquées ci-dessus. Selon le lien de parenté entre une personne et le malade, le risque est en effet tout à fait différent.

Les principales questions se posent pour les frères et sœurs de l'enfant atteint.

- Si un frère ou une sœur du malade a des signes de retard du développement ou du langage ou des troubles du comportement, la prise de sang à la recherche de l'anomalie génétique pourra être proposée. Si le diagnostic de syndrome de l'X fragile est fait, cela permettra d'organiser au mieux la prise en charge globale de l'enfant.
- Beaucoup plus de questions se posent concernant la recherche de la maladie chez un frère ou une sœur aîné(e) n'ayant aucune manifestation (diagnostic présymptomatique). En effet, comme les manifestations du syndrome de l'X fragile apparaissent dans la petite enfance, s'il n'a aucun symptôme passé un certain âge, il n'est très probablement pas porteur du syndrome. En revanche, il y a un risque accru qu'il soit porteur de la prémutation (voir « *Quels sont les risques de transmission aux enfants ?* »). La décision de faire rechercher ou non une anomalie génétique dépend alors de nombreux paramètres. Ce choix n'est pas du tout anodin ; il faut savoir, qu'en règle générale, il n'est pas souhaitable (et même interdit par la loi) de rechercher une anomalie génétique chez une personne mineure qui ne présente aucun trouble, ce d'autant qu'il n'existe pas de traitement permettant de guérir la maladie ou d'en prévenir les manifestations. Ainsi, dans le cadre du syndrome de l'X fragile, le diagnostic présymptomatique ne sera proposé qu'après une étude approfondie de chaque cas particulier et la décision sera toujours précédée d'une consultation de génétique et d'un ou plusieurs entretien(s) psychologique(s).
- La question du dépistage se pose aussi pour les frères et sœurs qui seraient plus jeunes que l'enfant atteint et pourraient donc être atteints du syndrome de l'X fragile sans avoir encore de manifestations. Un suivi médical régulier par un pédiatre ou le médecin de

famille peut être proposé pour évaluer la qualité du développement psychomoteur. Le test génétique doit être discuté au cas par cas avec le généticien.

Pour résumer, seule une consultation avec un généticien permet d'évaluer plus précisément le risque dans une famille concernée et de donner aux parents (et à l'enfant dès qu'il est en âge de comprendre) les éléments d'un choix éclairé pour demander ou non qu'une recherche de l'anomalie génétique soit réalisée chez leurs enfants mineurs.

Il est aussi du devoir des parents d'informer les personnes de leur famille proche en âge d'avoir des enfants et qui seraient à risque de porter la prémutation ou la mutation complète, de par leur place dans l'arbre généalogique de la famille. Pour ces personnes aussi, une consultation de génétique spécialisée est le meilleur moyen de recueillir une information appropriée à leur situation.

Le traitement, la prise en charge, la prévention

● Existe-t-il un traitement de cette maladie ?

A ce jour, il n'existe pas de traitement du syndrome de l'X fragile. Néanmoins un accompagnement adapté aux troubles intellectuels, du langage et du comportement, mis en place dès le diagnostic et réalisé par une équipe de différents professionnels de santé (équipe pluridisciplinaire) donne à un enfant, même atteint d'un déficit intellectuel important, toutes les chances d'utiliser au mieux ses compétences. Dans certains cas, des médicaments sont proposés pour atténuer certaines manifestations de la maladie, comme les troubles du comportement ou l'épilepsie.

● Quelles sont les modalités de la prise en charge des personnes atteintes de ce syndrome ? Qui sont les professionnels mobilisés pour les aider ?

La majorité des enfants atteints du syndrome de l'X fragile tirent bénéfice d'une prise en charge socio-éducative spécifique. Elle doit tenir compte de la personnalité, de l'âge, du niveau intellectuel et des caractéristiques comportementales (hyperactivité, anxiété ou troubles de contact) de l'enfant. La prise en charge paramédicale consiste en des séances d'orthophonie (pour les troubles de la communication orale), de psychomotricité, d'ergothérapie ou de kinésithérapie (pour les troubles psychomoteurs ou du comportement), d'orthoptie pour certains troubles visuels comme le strabisme.

Chaque volet de cette prise en charge est assuré par des professionnels spécifiques, mais qui coordonnent leurs actions, pour un abord global et spécifiquement adapté à chaque enfant. La prise en charge 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 ayant un déficit intellectuel ou moteur, centres médico-psycho-pédagogiques (CMPP) pour des enfants de 3 à 18 ans ayant des troubles du développement et centres médico-psychologiques (CMP) pour des enfants et des adultes nécessitant des soins de nature psychothérapeutique.

Une démarche éducative globale

Un accompagnement adapté à l'enfant est très important pour son développement. Il s'agit de stimuler l'enfant pour le sécuriser et le rendre autonome. Cet accompagnement permet une évolution progressive vers l'autonomie, vers l'amélioration de la communication et vers la diminution des troubles du comportement. Il doit persister au moins jusqu'à l'âge adulte.

Cette démarche éducative est très importante, même pour des enfants qui ont un QI proche de la normale. En effet, leurs troubles du comportement (timidité excessive pour les filles, hyperactivité) peuvent affecter leur sentiment de sécurité et leur autonomie. Il est ainsi conseillé d'aider l'enfant à se lier d'amitié avec d'autres enfants. La possibilité de le laisser s'épanouir dans des disciplines artistiques (cours de danse, musique, dessin) qui l'intéressent peut l'aider à prendre confiance en lui.

L'orthophoniste

Il réalise un bilan avant même l'apparition du langage. La mise en place précoce de méthodes d'aide à la communication améliore les capacités d'interactions sociales et les acquisitions des enfants. Plus tard, l'expression et la compréhension sont suivies et évaluées et l'orthophonie aide à l'apprentissage du langage. La prise en charge orthophonique doit se prolonger tout au long de la vie (en thérapie d'entretien à l'âge adulte) car, en l'absence de stimulation et d'entretien, le niveau de langage peut régresser.

Le psychomotricien et le kinésithérapeute

Chez le nourrisson et le petit enfant, l'intervention d'un psychomotricien ou d'un kinésithérapeute aide l'enfant dans ses acquisitions motrices et son éveil. La rééducation psychomotrice vise à améliorer le développement moteur de l'enfant, l'aider à prendre conscience de son schéma corporel, se familiariser avec diverses expériences sensorielles, communiquer et exprimer ses émotions. Elle l'aide aussi à diminuer ses troubles du comportement et aide les parents dans l'éducation de leur enfant. Le kinésithérapeute peut soulager certaines douleurs et permettre à l'enfant de se mouvoir plus facilement, par exemple s'il a des problèmes de posture liés à une scoliose.

L'ergothérapeute

Il intervient souvent plus tard, lorsque l'enfant apprend à être autonome pour manger, s'habiller, se laver. La prise en charge par un ergothérapeute comprend toutes sortes d'exercices avec des crayons, des pinces, des ustensiles de cuisine, un ordinateur, etc. La pratique de tous ces gestes exerce sa maîtrise des mouvements précis et l'aide à devenir plus autonome.

L'orthoptiste

Il assure la rééducation des éventuels troubles de la vision. Il travaille en collaboration avec l'ophtalmologiste. Si l'enfant a un strabisme, celui-ci doit être corrigé le plus tôt possible pour que la vision parallèle des deux yeux (vision binoculaire), nécessaire à une bonne perception de la profondeur et de la distance, se développe. Le traitement consiste souvent à faire travailler l'œil atteint (dévié) en masquant l'œil indemne, par exemple avec des caches. Si une déviation persiste malgré la rééducation, une intervention chirurgicale est parfois nécessaire pour la faire disparaître ou la réduire.

● **Existe-t-il des médicaments qui peuvent réduire les manifestations ?**

Certaines manifestations du syndrome peuvent être atténuées par des médicaments.

Troubles du comportement

Les médecins ont recours à divers médicaments psychotropes (conçus pour agir sur le psychisme). Il peut s'agir de :

- psychostimulants (comme le méthylphénidate) pour atténuer les troubles de l'attention, parfois en partie responsable de l'hyperactivité ;
- antidépresseurs pour traiter l'anxiété et les comportements répétitifs (sertraline). À noter que les benzodiazépines, habituellement indiquées pour traiter l'anxiété, sont à éviter chez les

personnes atteintes du syndrome de l'X fragile ;

- tranquillisants (hydroxyzine) ou mélatonine qui peuvent être prescrits temporairement si la personne souffre d'insomnies ;
- neuroleptiques (risperidone) en cas de crises d'angoisse très fortes avec auto-agressivité ou comportement violent.

Ces médicaments ne sont pas toujours complètement efficaces pour corriger les troubles du comportement sévères : le médecin doit parfois ajuster les doses afin de répondre au mieux aux besoins de chaque enfant. Comme tous produits actifs, ils peuvent avoir des effets indésirables plus ou moins graves. Le médecin choisit de prescrire tel ou tel médicament après avoir précisément évalué avec la famille les besoins du malade et pesé consciencieusement le pour (possibilité d'amélioration de l'état de la personne) et le contre (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 quant aux doses et au nombre de prises.

Épilepsie

Le traitement d'une éventuelle épilepsie fait appel aux médicaments antiépileptiques comme, par exemple, le valproate ou la carbamazépine.

Reflux gastro-œsophagien

Pour les nourrissons ayant un reflux important, une alimentation par un lait épaissi est parfois conseillée. Dans certains cas, les médecins peuvent prescrire des médicaments qui agissent comme des pansements sur la muqueuse œsophagienne, pour diminuer les douleurs dues aux reflux acides, ou des médicaments destinés à bloquer ou à neutraliser la sécrétion acide de l'estomac.

Otites et sinusites

Elles doivent être traitées comme chez toute autre personne, si besoin avec des antibiotiques : si les otites sont très fréquentes ou entraînent une baisse d'audition, un traitement chirurgical peut être indiqué : enlever les végétations (adénoïdectomie) ou mettre des « yoyos » (aérateurs transtympaniques).

● Un soutien psychologique est-il souhaitable ?

Oui, un soutien psychologique peut aider l'entourage, parents, frères et sœurs, grands-parents... En fonction de la sévérité de la maladie, les doutes et les moments d'angoisse ne seront pas les mêmes pour tous.

L'annonce du diagnostic est un moment particulièrement douloureux pour des parents. Il est très fréquent d'avoir un sentiment de total isolement face à la maladie, malgré la présence d'une équipe médicale attentive. Il est aussi habituel de ressentir un sentiment de culpabilité, lié au 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 compliquées, 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, il ne faut pas hésiter à demander des explications, sans crainte de faire répéter, et cela, autant que nécessaire.

Un soutien psychologique est souhaitable dès que l'on en sent le besoin, par exemple pour parler du caractère héréditaire de la maladie, des difficultés que l'on a pour informer sa parentèle, pour soutenir son enfant malade, mais aussi son conjoint et ses autres enfants. En effet, la maladie d'un enfant peut être également très perturbante pour ses frères et sœurs.

Certains peuvent ressentir, en plus d'une angoisse, un mélange de jalousie et de culpabilité. Un psychologue pourra, si besoin, aider parents et enfants à trouver leur place et à redéfinir leur rôle.

L'aide d'un psychologue peut aussi être nécessaire pour favoriser la communication et aider à accepter les moments de découragement et de fatigue liés à l'inquiétude et au manque de repos. Cette aide peut aussi être utile pour trouver le mode de prise en charge le mieux adapté à l'enfant (ou à l'adulte) et lui assurer la meilleure qualité de vie possible.

● **Que peut-on faire soi-même pour soigner son enfant ?**

En dehors de quelques précautions concernant l'alimentation des nourrissons ayant un reflux gastro-œsophagien, aucun régime alimentaire particulier n'est indiqué.

L'attitude familiale, avec l'instauration d'un milieu de vie sécurisant, une attitude éducative ferme et affectueuse, une valorisation à chaque âge des progrès de l'enfant, aident à diminuer les troubles du comportement et à renforcer l'estime que l'enfant malade a de lui-même.

● **Comment se faire suivre ? Comment faire suivre son enfant ?**

Dans l'enfance, le suivi médical au quotidien est assuré, comme pour tout enfant, par le pédiatre traitant ou le médecin de famille. Celui-ci peut prendre conseil auprès des spécialistes (neuropédiatre, pédopsychiatre, généticien) de sa région ou bien auprès d'un des centres de référence ou de compétence du **réseau DéfiScience**, dont les coordonnées se trouvent sur le site Orphanet (www.orphanet.fr). Des examens systématiques sont conseillés. Ils comprennent des examens auditifs chez le médecin ORL et des examens des yeux chez l'ophtalmologiste. Certains problèmes médicaux (épilepsie, strabisme, troubles du comportement, pieds plats, scoliose, souffle cardiaque) nécessitent un suivi spécialisé. La fréquence et le type d'examen sont fixés par l'équipe médicale en fonction de l'évolution de chaque enfant.

Une évaluation pluridisciplinaire est nécessaire à plusieurs moments charnières de la vie du malade, en particulier lors des décisions du choix du 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 (pédiatre, psychiatre, psychologue, orthophoniste, psychomotricien) de différentes structures selon le mode d'accompagnement de l'enfant (CAMSP, CMPP, CMP, libéraux), sans oublier l'enseignant référent qui veille à l'élaboration d'un projet scolaire adapté (PPS, voir « *Quelles sont les conséquences sur la scolarité ?* »), le médecin scolaire et l'équipe de la Maison départementale des personnes handicapées (MDPH). Une nouvelle évaluation est utile quand le malade, devenu adulte, est pris en charge par une nouvelle équipe médicale.

● **Quelles sont les informations à connaître et à faire connaître en cas d'urgence ?**

En cas d'urgence, il est très important d'informer l'équipe soignante du diagnostic de syndrome de l'X fragile. Tout traitement médicamenteux en cours doit être clairement mentionné ainsi que les doses administrées notamment si une intervention chirurgicale, urgente ou non, doit être réalisée. Cela permet aussi d'éviter toute prescription incompatible ou tout surdosage. De plus, il faut informer les soignants que l'enfant (ou l'adulte) peut avoir des réactions inadaptées du fait de son anxiété et de ses difficultés à comprendre. Le médecin et l'infirmière pourront prendre plus de temps pour expliquer au malade, avec l'aide des parents, ce qui va se passer.

● Peut-on prévenir cette maladie ?

Non, on ne peut pas prévenir cette maladie héréditaire.

Vivre avec

Le syndrome de l'X fragile est souvent à l'origine d'un handicap lourd, notamment sur le plan intellectuel, avec un manque d'autonomie dans la vie quotidienne. A ce titre, la maladie peut retentir profondément sur la vie du malade et sur celle de sa famille.

● Quelles sont les conséquences de la maladie d'un enfant sur la vie familiale et sociale ?

Les conséquences de la maladie sur la vie quotidienne sont généralement lourdes lorsque l'enfant est atteint d'une forme sévère. L'organisation de la vie quotidienne, les repères habituels, les priorités au sein de la famille s'en trouvent bouleversés. Les difficultés sont encore plus importantes lorsque plusieurs enfants sont atteints de la maladie.

Au quotidien, la prise de médicaments, les consultations médicales répétées remettent parfois en question des projets de sorties ou d'activités, ce qui peut être difficile à accepter pour les autres membres de la famille. Là aussi, le phénomène est accentué si plusieurs enfants sont atteints.

Le suivi médical rapproché, les difficultés à scolariser l'enfant ou à le faire garder et l'accompagnement aux multiples séances de rééducation, soit en ambulatoire, soit dans des centres spécialisés (CAMSP, CMPP, CMP, voir « *Quels sont les professionnels impliqués et les aides mises en œuvre pour aider ces personnes ?* »), ont aussi des répercussions sur la vie professionnelle des parents (absentéisme, congé de présence parentale, travail à temps partiel, cessation d'activité...). La maladie a donc un impact direct sur le niveau de vie des foyers.

De plus, il existe souvent des troubles du sommeil et du comportement qui sont épuisants et difficiles à gérer pour les parents. Les enfants sont parfois extrêmement actifs, ont du mal à contrôler leur énergie et peuvent se mettre en danger, ce qui nécessite la présence permanente d'un adulte. Au contraire, certains peuvent être « grognons », très fatigués et peu actifs, soit à cause de la maladie, soit à cause des médicaments.

La maladie peut avoir des conséquences pratiques sur l'autonomie de l'enfant. Ainsi, il arrive souvent que l'acquisition de la propreté soit difficile ou tardive, notamment pour les selles.

● Quelles sont les conséquences de la maladie sur la scolarité ?

La prise en charge de l'enfant en crèche ou en école maternelle dépend de son développement. Certains peuvent aller quelques heures par jour à l'école, ou une ou deux matinées par semaine. Cela permet d'assurer leur épanouissement social, tout en ménageant du temps pour les séances de kinésithérapie, d'orthophonie ou de psychomotricité.

Pour les enfants dont l'accompagnement ne nécessite pas un recours à des prestations exigeant une décision de la Commission des droits et de l'autonomie des personnes handicapées (CDAPH, voir plus loin), mais qui ont néanmoins besoin de soins, les parents peuvent demander au chef d'établissement de mettre en place un Projet d'accueil individualisé (PAI) en concertation avec le médecin scolaire, l'équipe enseignante et le médecin de l'enfant. Il permet d'organiser l'accueil de l'enfant dans des bonnes conditions. Compte-tenu des besoins de l'enfant, certains

aménagement sont réalisés.

Pour les enfants reconnus « handicapés » par la CDAPH qui relève de la Maison départementale des personnes handicapées (MDPH, voir « *Les prestations sociales en France* »), les parents peuvent faire une demande de Projet personnalisé de scolarisation (PPS). Les mesures supplémentaires nécessaires à la scolarisation de l'enfant sont alors définies par la MDPH : par exemple, demander un accompagnement par un auxiliaire de vie scolaire (AVS) ou accorder un service d'éducation spécialisée et de soins à domicile (SESSAD) qui permet l'intervention de personnels médico-éducatifs à l'école et à la maison.

Le choix du type de scolarité le plus adapté à l'enfant doit prendre en compte ses faiblesses et ses compétences cognitives et affectives, pour stimuler ses apprentissages sans qu'il ne perde confiance en lui et ne se démotive. Il ne faut pas hésiter à réévaluer son orientation si l'on sent qu'il est en difficulté.

Si l'enfant a des difficultés d'apprentissage sans déficit intellectuel ou avec un déficit intellectuel modéré, une scolarisation en classe ordinaire doit être envisagée. Dans l'enseignement primaire ou secondaire, l'enfant peut bénéficier de l'accompagnement d'un AVS, pour tout ou partie du temps de scolarité, selon les besoins de l'enfant et l'organisation locale.

Pour les enfants plus en difficulté, des dispositifs particuliers peuvent être mis en place dans des établissements de l'Education Nationale comme des classes d'inclusion scolaire (CLIS) à l'école primaire ou des unités localisées pour l'inclusion scolaire (ULIS) au collège et au lycée. Les CLIS/ULIS permettent d'accueillir des petits groupes d'enfants ayant des besoins spécifiques et à favoriser la mise en œuvre de leur projet personnel de scolarisation (PPS).

Pour les enfants ayant un déficit intellectuel important, la scolarisation en établissement ordinaire devient vite impossible, du fait des difficultés trop importantes au niveau du langage, du développement et du comportement. Une demande de scolarisation dans un établissement spécialisé peut alors être déposée auprès de la MDPH : par exemple un IME – Institut médico-éducatif – qui reçoit des enfants avec un déficit intellectuel, ou un ITEP – Institut thérapeutique éducatif et pédagogique – qui reçoivent des enfants ayant des troubles du comportement).

L'accompagnement doit être poursuivi jusqu'à l'insertion professionnelle et tout au long de la vie.

Il n'existe pas de restriction au niveau des activités sportives, qui sont souvent très valorisantes et facteurs de socialisation. En cas de problèmes orthopédiques (pieds, colonne vertébrale) ou d'épilepsie, un certificat médical du spécialiste concerné sera demandé.

● **Quelles sont les conséquences de la maladie sur la vie à l'âge adulte et la vie professionnelle ?**

À l'âge adulte, la majorité des filles peuvent avoir une vie professionnelle normale ; cependant beaucoup doivent pour cela être accompagnées et soutenues dans leur projet professionnel (favoriser leur confiance en elles, limiter leur anxiété face à certaines situations comme des entretiens d'embauche...).

Pour beaucoup d'hommes atteints, le déficit intellectuel étant important et l'autonomie limitée, il n'est pas possible de s'intégrer dans le monde du travail ordinaire. Certains exercent une activité professionnelle salariée dans un Établissement spécialisé d'aide par le travail (ESAT). D'autres, du fait de leur handicap sévère, ne peuvent pas avoir d'activité professionnelle. Ils sont alors accueillis dans des foyers de vie ou des Centres d'activité de jour (CAJ) et y participent à des activités physiques, artistiques et culturelles.

Seule une minorité d'hommes peuvent mener une activité professionnelle dans un environnement ordinaire. Leur intégration est plus facile dans des structures de petite taille, où ils peuvent

prendre leurs repères (espace et routines de travail, personnes avec lesquelles ils vont travailler...). Un aménagement de leur temps de travail peut être utile. Leur vie sociale peut être très riche malgré le handicap : ils lient des amitiés, certains peuvent vivre en couple, voire avoir des enfants. Cela est facilité par un accompagnement social de qualité.

● ● ● En savoir plus

● Où en est la recherche ?

Depuis la fin des années 1960, la recherche scientifique tente de mieux comprendre le syndrome de l'X fragile. Le travail des scientifiques ne cesse de faire évoluer les connaissances sur cette maladie, mais de nombreuses questions restent encore sans réponse. Les recherches ont considérablement avancé ces dernières années avec notamment l'utilisation de souris dont l'ADN a été modifié (souris transgéniques) : des souris auxquelles on a enlevé le gène *FMR1* ont été étudiées. Ces études tendent à montrer que l'absence de la protéine FMRP, qui perturberait la communication entre les neurones, pourrait être compensée en partie en diminuant la quantité d'une autre protéine, le récepteur au glutamate, capable de fixer le glutamate libéré dans la fente synaptique (voir « *Comment expliquer les symptômes ?* ») pour transmettre l'influx nerveux. Des chercheurs ont montré que bloquer partiellement le récepteur au glutamate chez ces souris permettait de diminuer leurs symptômes neurologiques. Des molécules inhibitrices de ce récepteur (antagonistes du récepteur au glutamate, anti-mGluR5) sont déjà connues et sont actuellement à l'étude sur des souris, mais aussi chez des patients dans le cadre d'essais cliniques.

Un traitement par substitution reste pour l'instant inenvisageable : le principe serait d'administrer aux malades une protéine FMRP synthétisée artificiellement. Malheureusement, s'il est possible de produire la protéine FMRP en laboratoire, on ne connaît pas de méthode pour la faire parvenir à sa « cible », en l'occurrence les neurones.

Enfin, une partie de la recherche sur cette maladie vise à comprendre pourquoi les malades n'arrivent pas à apprendre; par exemple, les réseaux de neurones impliqués dans l'apprentissage peuvent être étudiés par IRM (Imagerie par résonance magnétique). C'est un examen indolore qui utilise le principe de l'aimant (le champ magnétique) et qui révèle de nombreux détails sur le fonctionnement des organes.

● Comment entrer en relation avec d'autres malades atteints de la même maladie ?

En contactant les associations de malades consacrées à cette maladie. Vous trouverez leurs coordonnées en appelant **Maladies Rares Info Services au 01 56 53 81 36** (Appel non surtaxé) ou sur le site **Orphanet** (www.orpha.net).

● Les prestations sociales en France

Il est important de trouver les bons interlocuteurs pour se faire aider dans les démarches administratives. Des conseils précieux peuvent être fournis d'une part par les assistantes sociales à l'hôpital et, d'autre part, par les associations de malades qui connaissent la législation et les droits.

En France, les personnes atteintes d'une forme sévère du syndrome de l'X fragile bénéficient d'une prise en charge à 100 % (exonération du ticket modérateur) par la Sécurité sociale du

financement des soins, des frais médicaux et des appareillages, liés à la maladie, au titre des Affections de Longue Durée (ALD).

En pratique, c'est le médecin traitant ou le médecin du centre de référence qui remplit et signe le formulaire de demande de prise en charge à 100 %, appelé protocole de soins. Un volet est adressé au médecin conseil de l'Assurance Maladie qui donne son accord pour la prise en charge à 100 % d'une partie ou de la totalité des soins. Le médecin remet ensuite (lors d'une consultation ultérieure), le volet du protocole de soin, en apportant toutes les informations utiles. Le protocole de soins est établi pour une durée déterminée fixée par le médecin conseil de l'Assurance Maladie. C'est le médecin traitant qui demande un renouvellement au terme de cette durée.

Les personnes en situation de handicap dans leur vie quotidienne peuvent s'informer sur leurs droits et les prestations existantes auprès de la Maison départementale des personnes handicapées (MDPH) de leur département. Celle-ci centralise toutes les démarches liées au handicap (demande de prestations – aide humaine, aide technique, aménagement du logement et du véhicule... – demande relative au travail, à l'emploi et à la formation professionnelle, aides financières...). Elle instruit les dossiers de demande d'aide, les transmet à la Commission des droits et de l'autonomie des personnes handicapées (CDAPH) et assure le suivi de la mise en œuvre des décisions prises. Par exemple, les parents d'enfants scolarisés atteints du syndrome, peuvent solliciter un Projet personnalisé de scolarisation (PPS) (voir « *Quelles sont les conséquences de la maladie sur la vie familiale, professionnelle, sociale, scolaire, sportive ?* »). Une allocation d'éducation de l'enfant handicapé (AEEH) peut également être allouée.

En fonction du pourcentage de handicap reconnu, une Allocation Adulte Handicapé (AAH) et une Prestation de compensation du handicap (PCH) peuvent être allouées aux adultes atteints. Il est possible de faire une demande de Reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé (RQTH). Cette reconnaissance, si elle est obtenue, permet à la personne d'être orientée vers une entreprise adaptée ou un service d'aide par le travail, et d'être bénéficiaire de l'obligation d'emploi. Elle reçoit également le soutien de l'Association de gestion du fonds pour l'insertion professionnelle des personnes Handicapées (AGEFIPH).

Une carte d'invalidité permet aux personnes handicapées majeures ou mineures dont le taux d'incapacité dépasse 80 %, de bénéficier de certains avantages fiscaux ou de transports. La carte de priorité pour personne handicapée (anciennement appelée carte « station debout pénible ») et le macaron permettant de se garer sur les places réservées aux personnes handicapées (carte valable dans tous les pays de l'Union Européenne) peuvent être obtenus en fonction de l'état de santé de la personne.

L'orientation vers les établissements spécialisés est sous le contrôle de la Commission des droits et de l'autonomie des personnes handicapées (CDAPH), organisée au sein de la MDPH.

Plusieurs demandes d'allocations peuvent être faites, mais, la plupart du temps, elles ne sont pas compatibles entre elles. Il est donc important de faire une demande adaptée à sa situation.

Enfin, la MDPH assure l'accompagnement de la personne sur la durée.

Pour plus de précisions, vous pouvez consulter le cahier Orphanet « [Vivre avec une maladie rare en France : aides et prestations](#) », qui compile toutes les informations sur la législation en cours, les aides, les modalités de scolarisation et d'insertion professionnelle disponibles pour les personnes atteintes de maladies rares.

POUR OBTENIR D'AUTRES INFORMATIONS SUR CETTE MALADIE

CONTACTEZ

Maladies Rares Info Services au 01 56 53 81 36
(Appel non surtaxé)

OU CONSULTEZ ORPHANET www.orphanet.fr

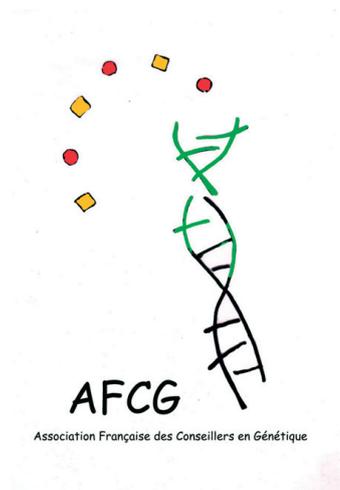
CE DOCUMENT A ÉTÉ RÉALISÉ PAR :

orphanet

AVEC LA COLLABORATION DE :

Professeur Vincent Desportes
Centre de référence des déficiences
intellectuelles de causes rares
Service de neurologie pédiatrique
Hôpital Femme Mère Enfant
Lyon

*Association Française des Conseillers
en Génétique*



*Mosaïques – Association des
« X fragiles »*



*Association Nationale du syndrome
X fragile – « Le Goëland »*

