

# Inserm

Institut national  
de la santé et de la recherche médicale

## Prémutation et troubles neurologiques: FXTAS ou coïncidence ?

Mathieu Anheim

Service de Neurologie de l'Hôpital de Hautepierre, Hôpital Universitaire de Strasbourg, France

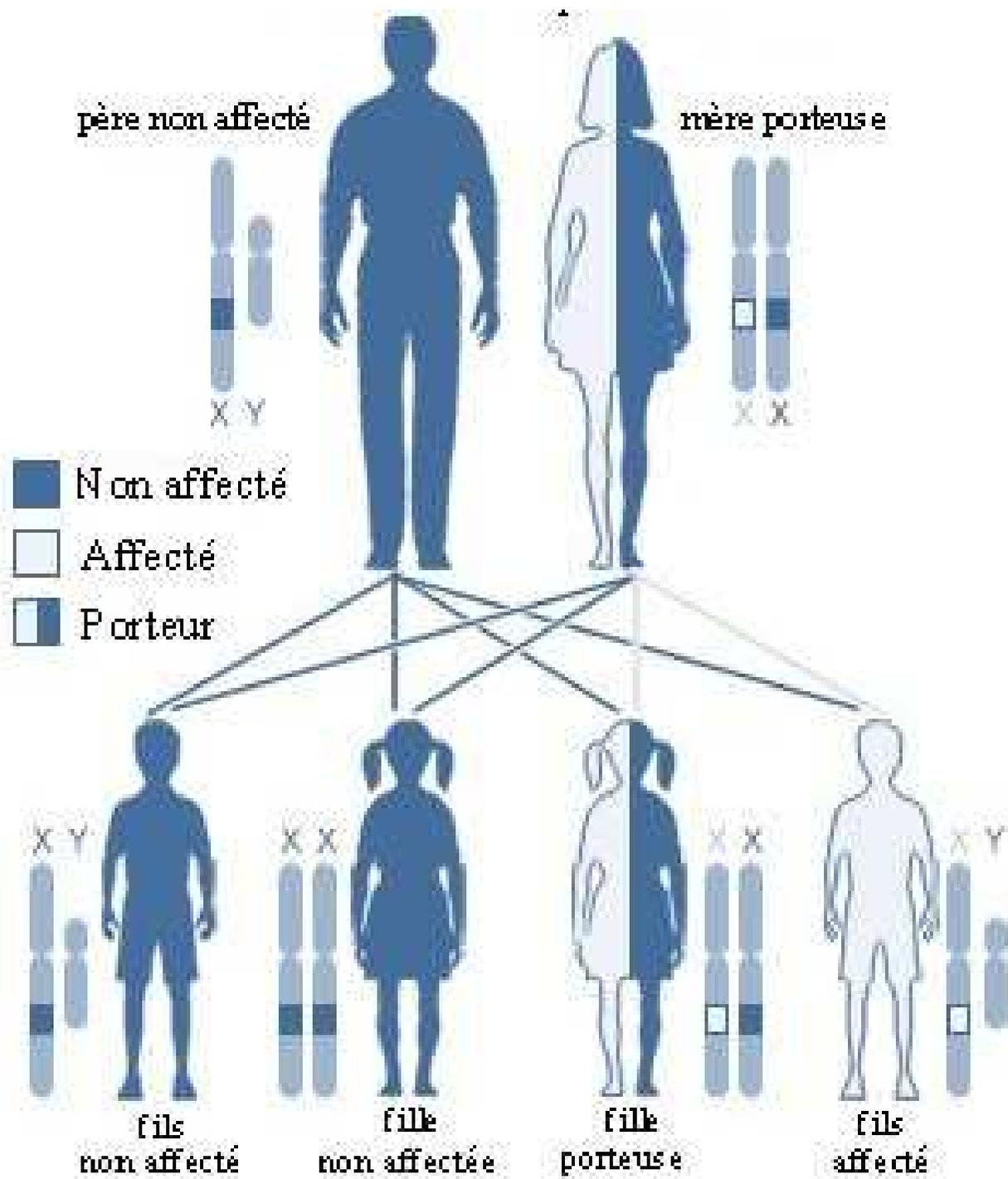
# FXTAS et X-fragile

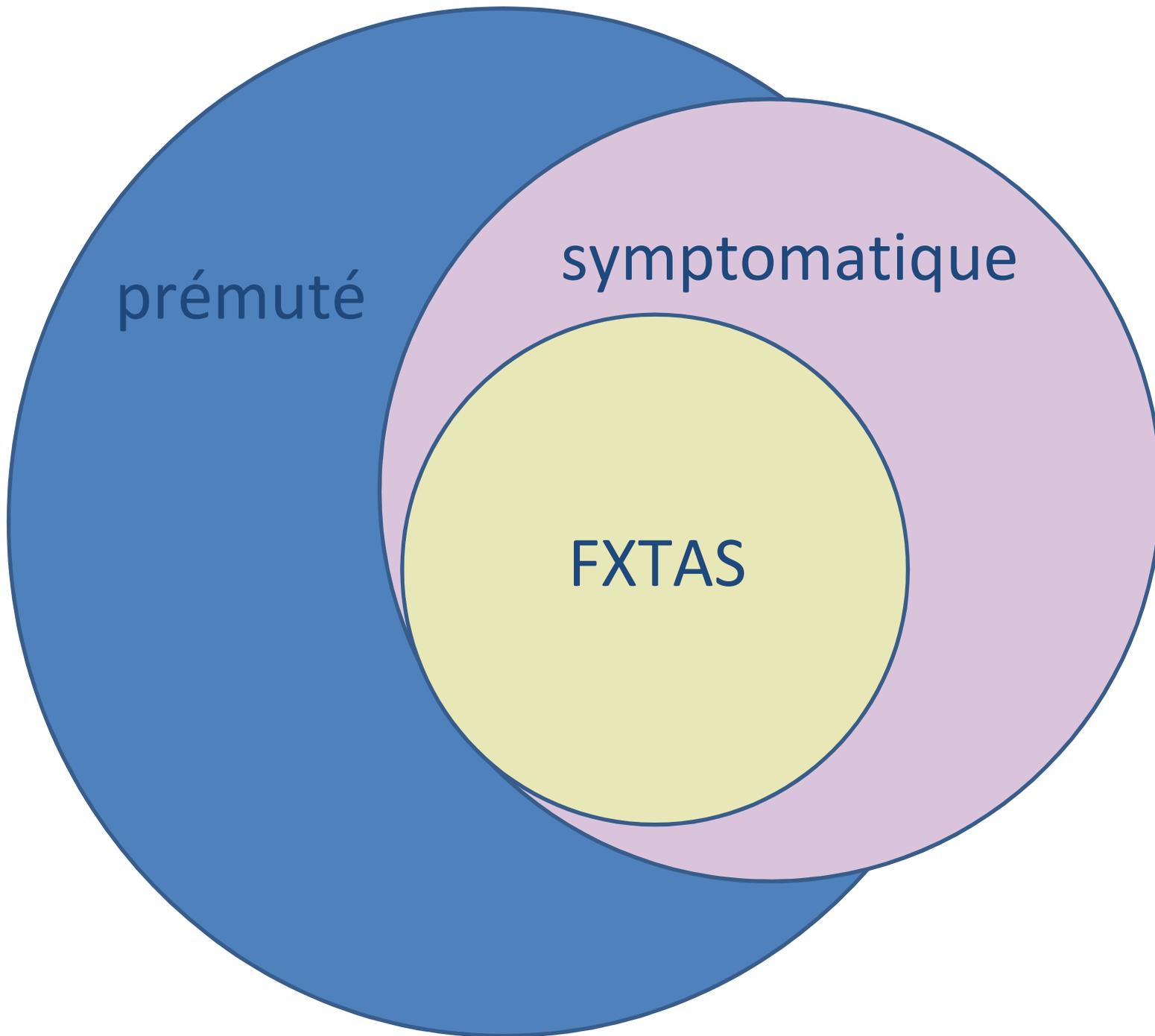
- 2 maladies différentes
- liées à une anomalie du chromosome X
  - région anormalement grande
    - un peu trop grande = prémutation (FXTAS)
    - très grande = mutation complète (X-fragile)
- présentes dans une même famille



# FXTAS et X-fragile

- ceux qui ont une prémutation = porteurs
- les porteurs peuvent avoir un FXTAS
- les porteurs peuvent transmettre la prémutation à leur enfant
  - les hommes porteurs peuvent transmettre la prémutation à leur fille
  - les femmes porteuses peuvent transmettre la mutation complète à leur fils





prémuré

symptomatique

FXTAS

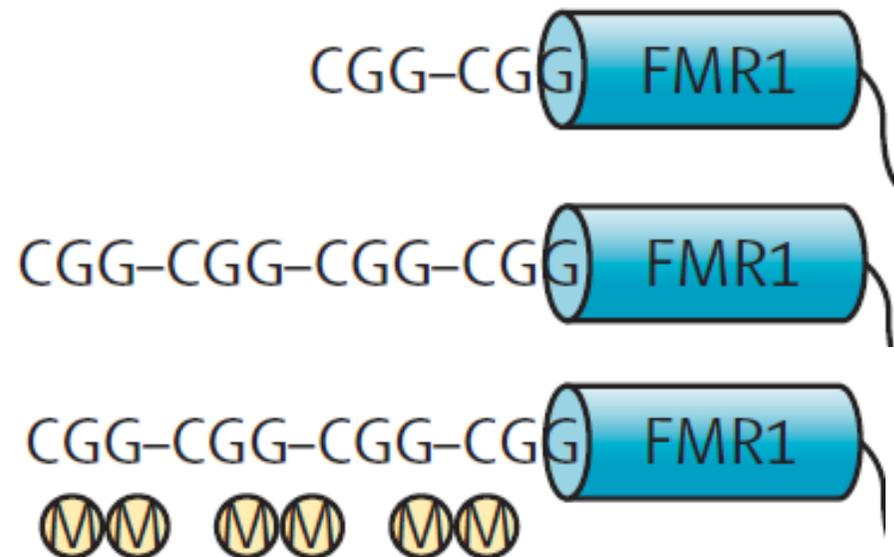
# La prémutation

- risque de transmettre une mutation complète
  - prémutation instable lors d'une transmission maternelle
  - 1 homme/800 et 1 femme/250
  - pas de néomutation par expansion de FMR1
    - donc la mère d'un X-fragile est porteuse obligatoire

- en 5' du gène *FMR1*
  - < 50 CGG : allèle normal

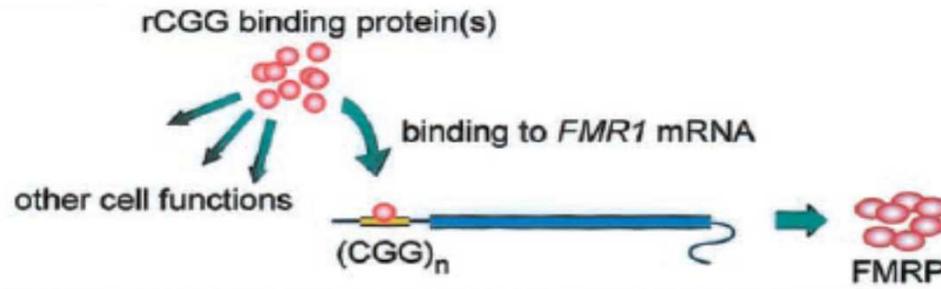
55-200 CGG : prémutation

> 200 CGG : mutation X-fra

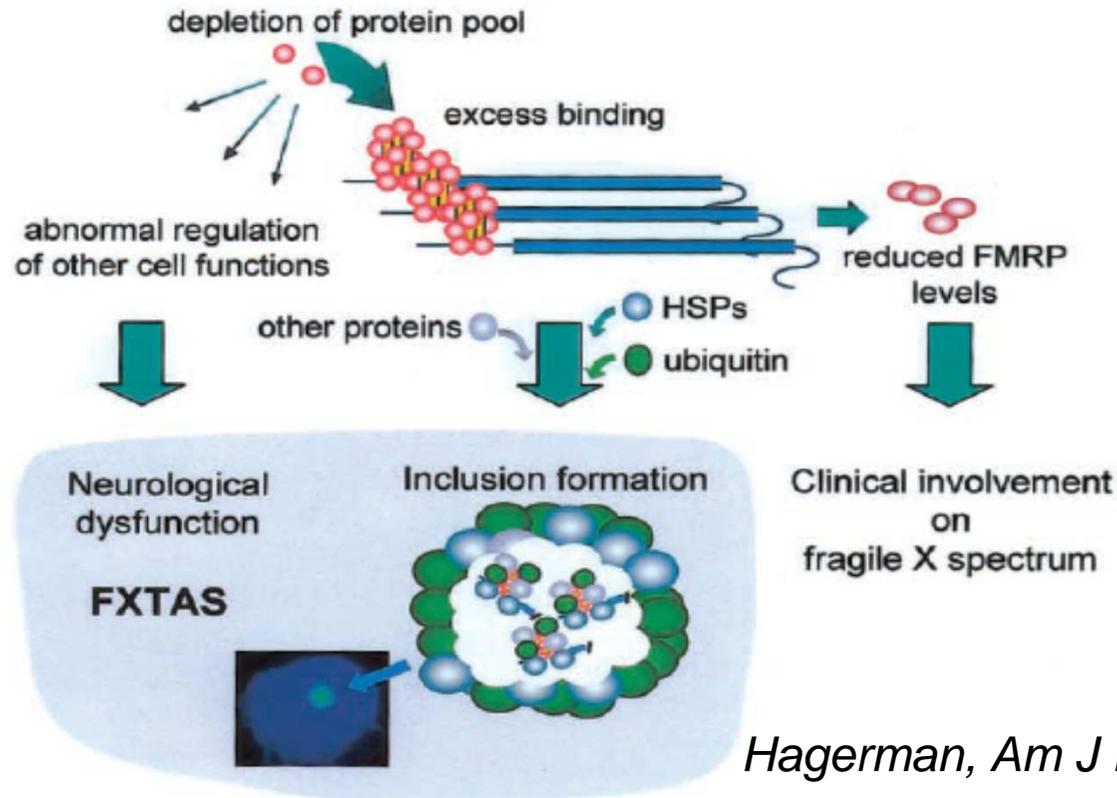


# De la prémutation au symptôme

## Normal allele



## Premutation allele



Hagerman, Am J Hum Genet, 2004

# Fragile X Tremor Ataxia Syndrome

- début vers 60 ans
- touche surtout l'homme
- tremblement intentionnel 90%
- ataxie cérébelleuse 90%
- syndrome dysexécutif 50%
- syndrome parkinsonien 30-60%
- neuropathie axonale
- hypersignaux pédoncules cérébelleux moyens 60%

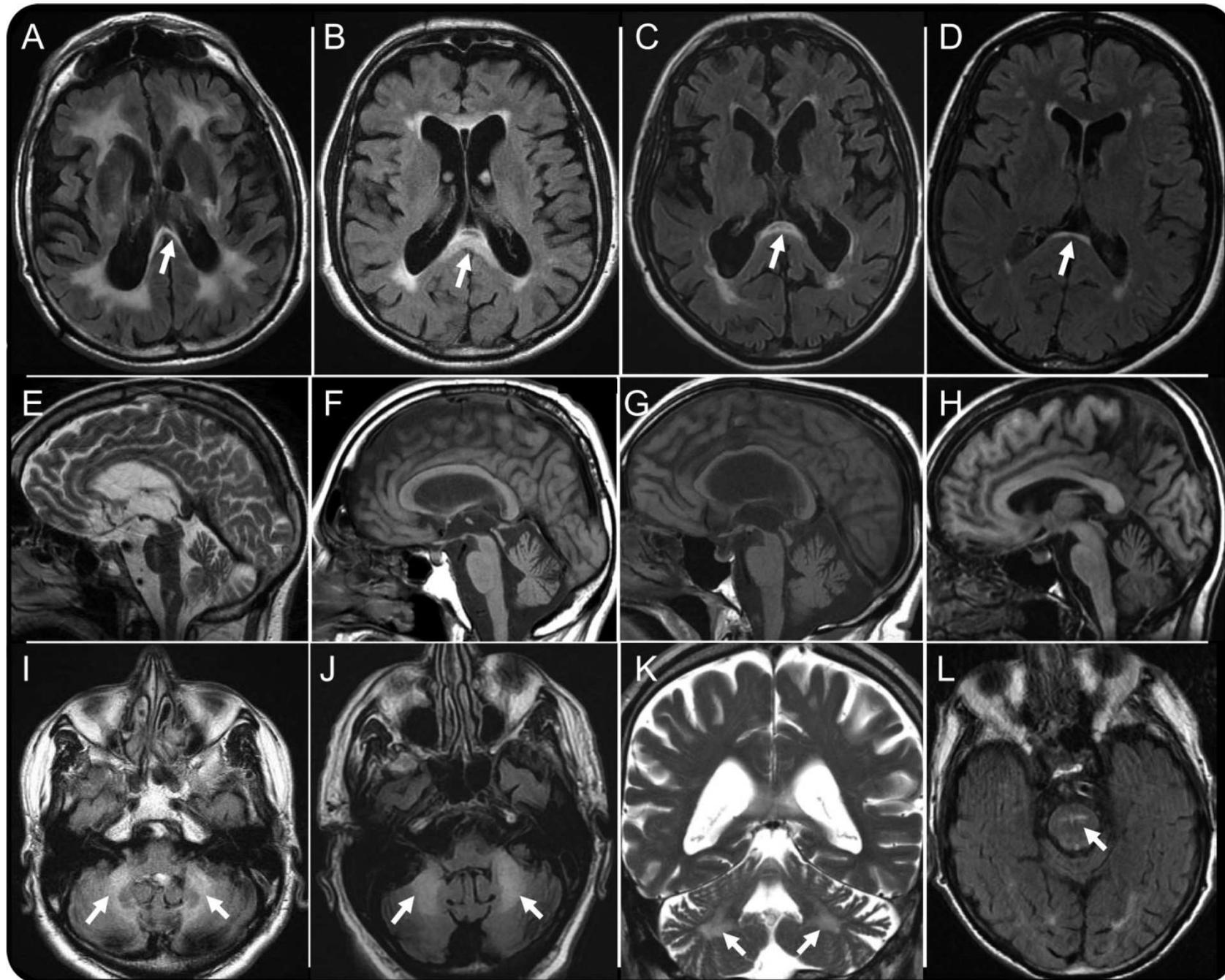
# des symptômes au FXTAS: critères diagnostiques

Genetic ( <i>FMR1</i> ) test	Required for diagnosis	<i>FMR1</i> CGG repeat expansion between 55 and 200
Clinical	Major	Gait ataxia
	Major	Intention tremor
	Minor	Parkinsonism
	Minor	Memory and/or executive function deficits
MRI	Major	Middle cerebellar peduncle lesions
	Minor	Cerebral white matter increased signal (T2/FLAIR)
	Minor	Moderate to severe generalized atrophy

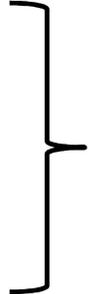
- **défini:** 1 majeur clinique + 1 majeur IRM
- **probable:** 2 majeurs cliniques  
ou 1 majeur clinique + 2 mineurs IRM
- **possible:** 1 majeur clinique + 1 mineur IRM

*Jacquemont, Am J Hum Genet, 2003*

*Hagerman, Nat Clin Pract Neurol, 2007*



# Pénétrance du FXTAS

- pénétrance du tableau tremoro-ataxique chez les porteurs:
  - 50-59 ans: 17%
  - 60-69 ans: 38%
  - 70-79 ans: 45%
  - >80 ans: 75%

FXTAS probable
- la pénétrance augmente avec la taille de l'expansion CGG
- FXTAS défini chez 0/59 des femmes porteuses

Jacquemont, JAMA, 2004 ; Jacquemont, Lancet Neurol, 2007

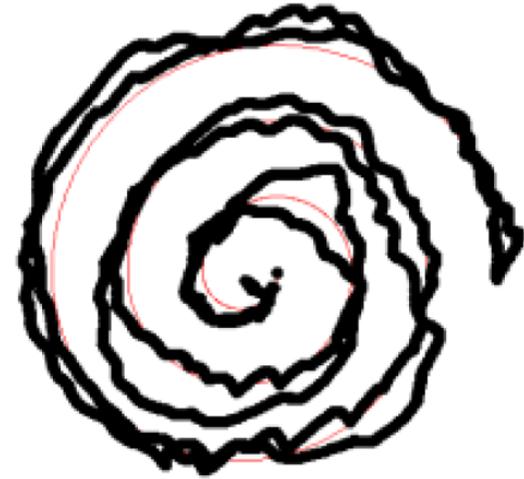
# Histoire naturelle du FXTAS

- évolution clinique:
  - variable
  - chutes vers 65 ans
  - perte de la marche vers 75 ans
  - alité, dysarthrique, incontinent, parkinsonien

*Berry-Kravis, Mov Disord, 2007*

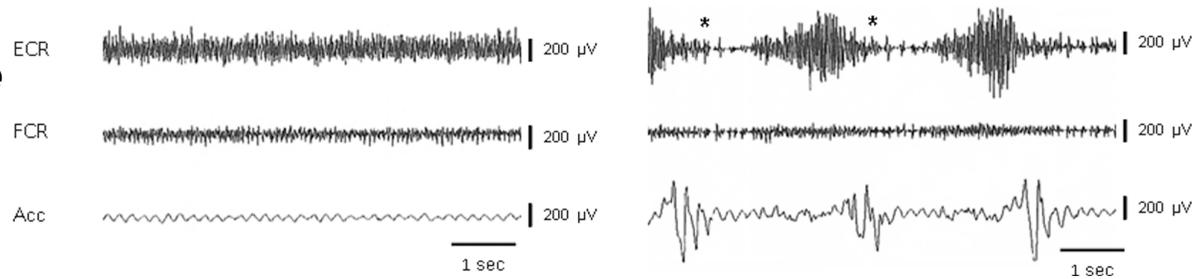
# Tremblement

- très fréquent (90%)
- mais **inconstant**
- intentionnel
  - membres supérieur > voix, chef
  - peut être invalidant
  - 40% des patients ne s'en plaignent pas
- souvent inaugural



*essential-like*  
- postural -

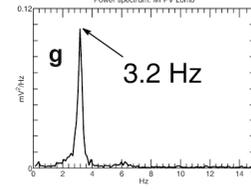
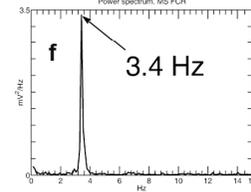
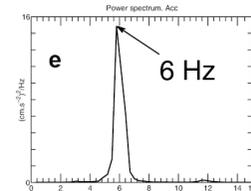
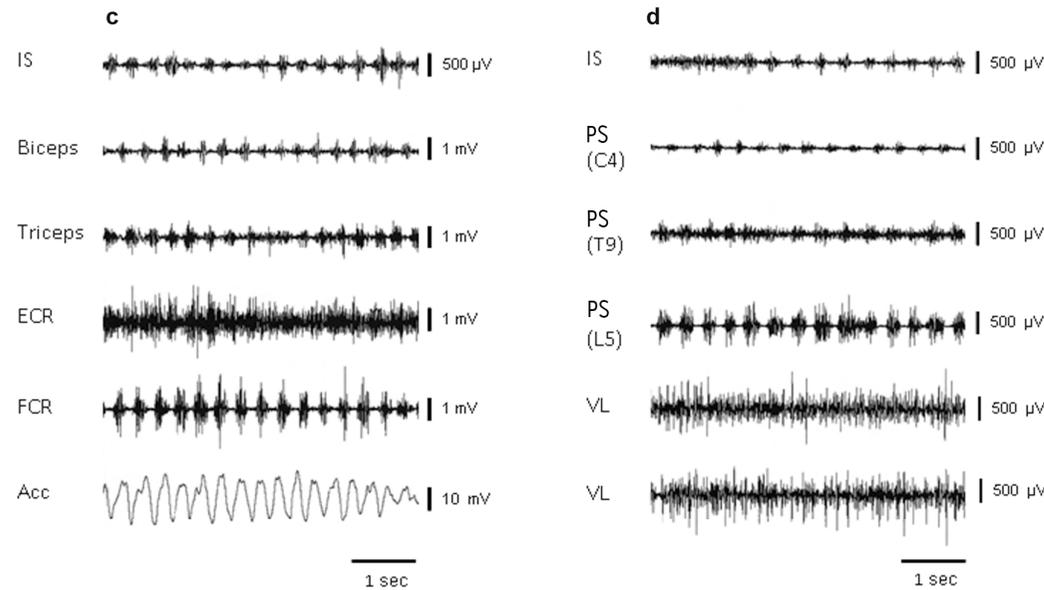
35%



- action -

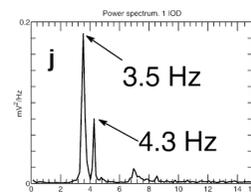
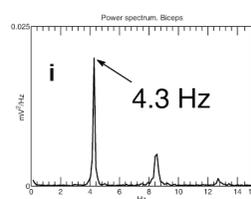
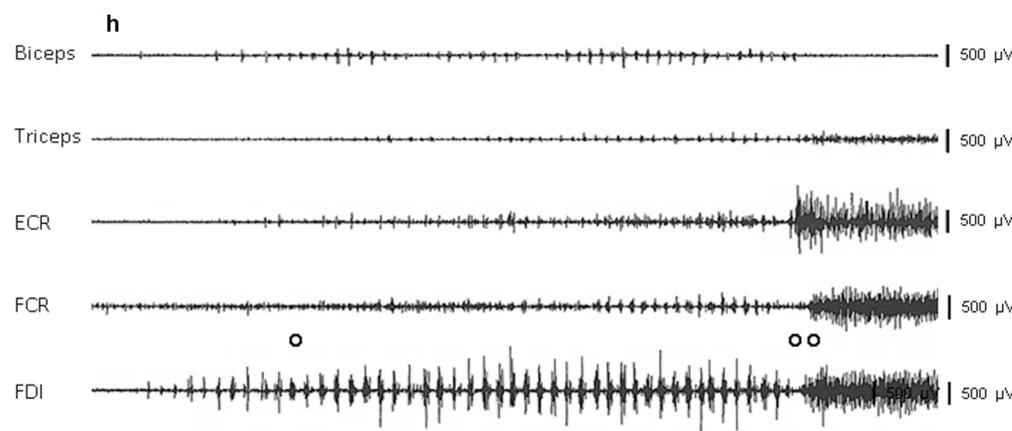
*cerebellar*  
- action -

29%



*parkinsonian*

12%



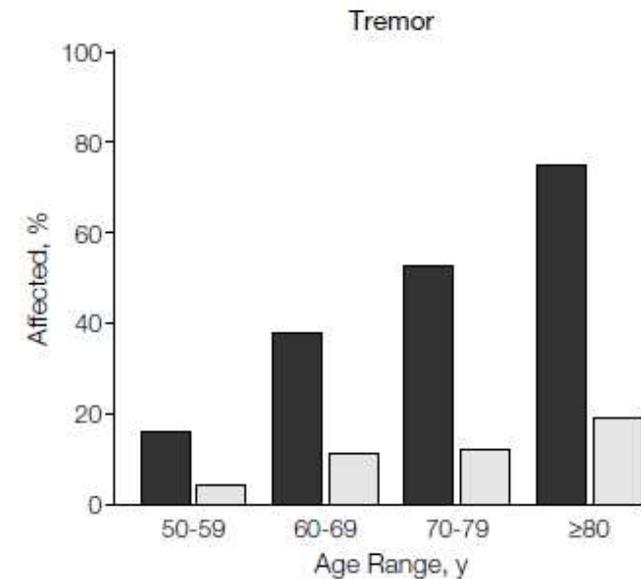
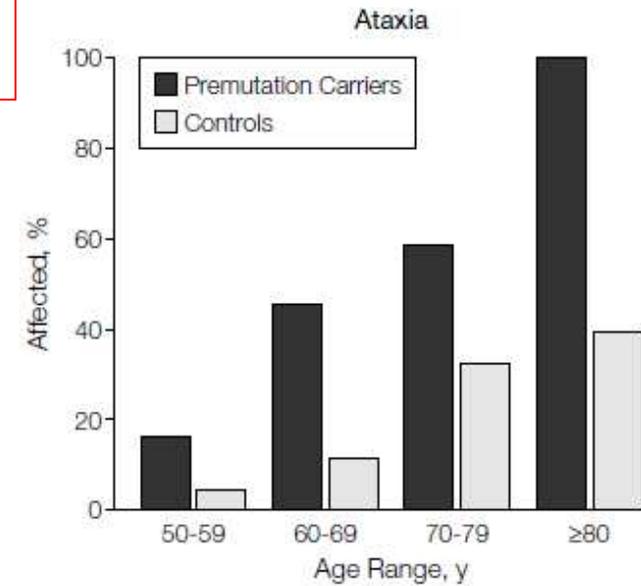
# Ataxie

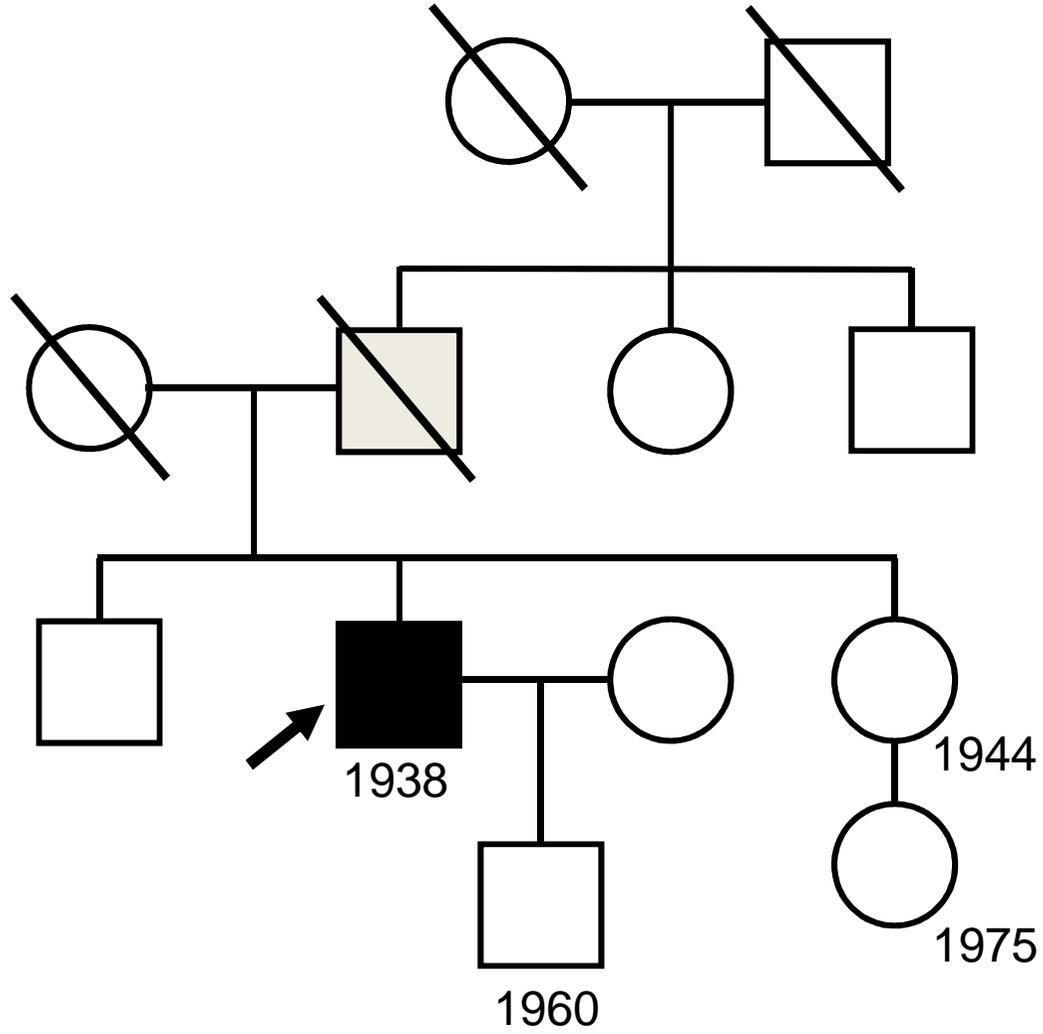
- chez 90% des FXTAS finalement

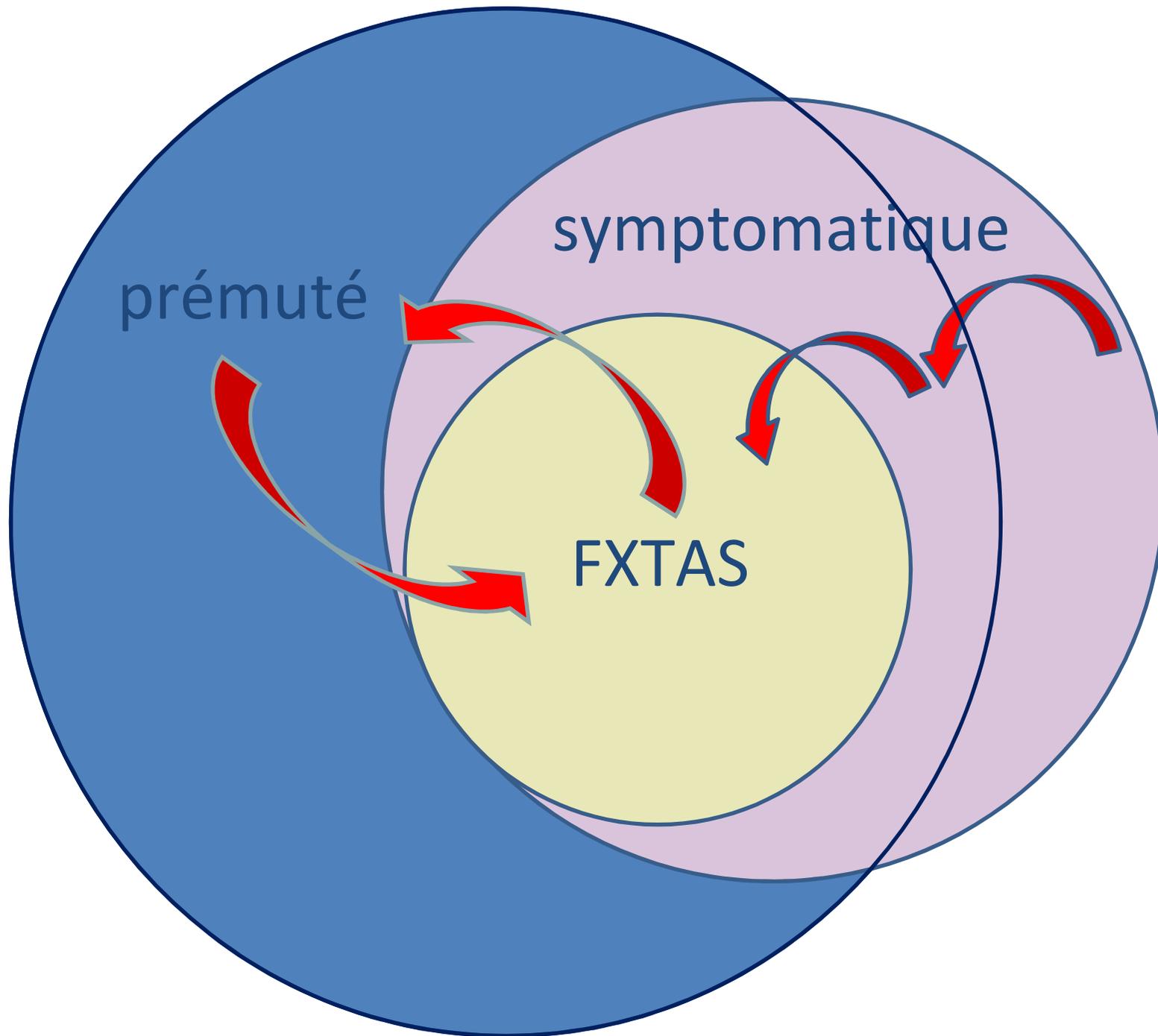
*Jacquemont, JAMA, 2004*

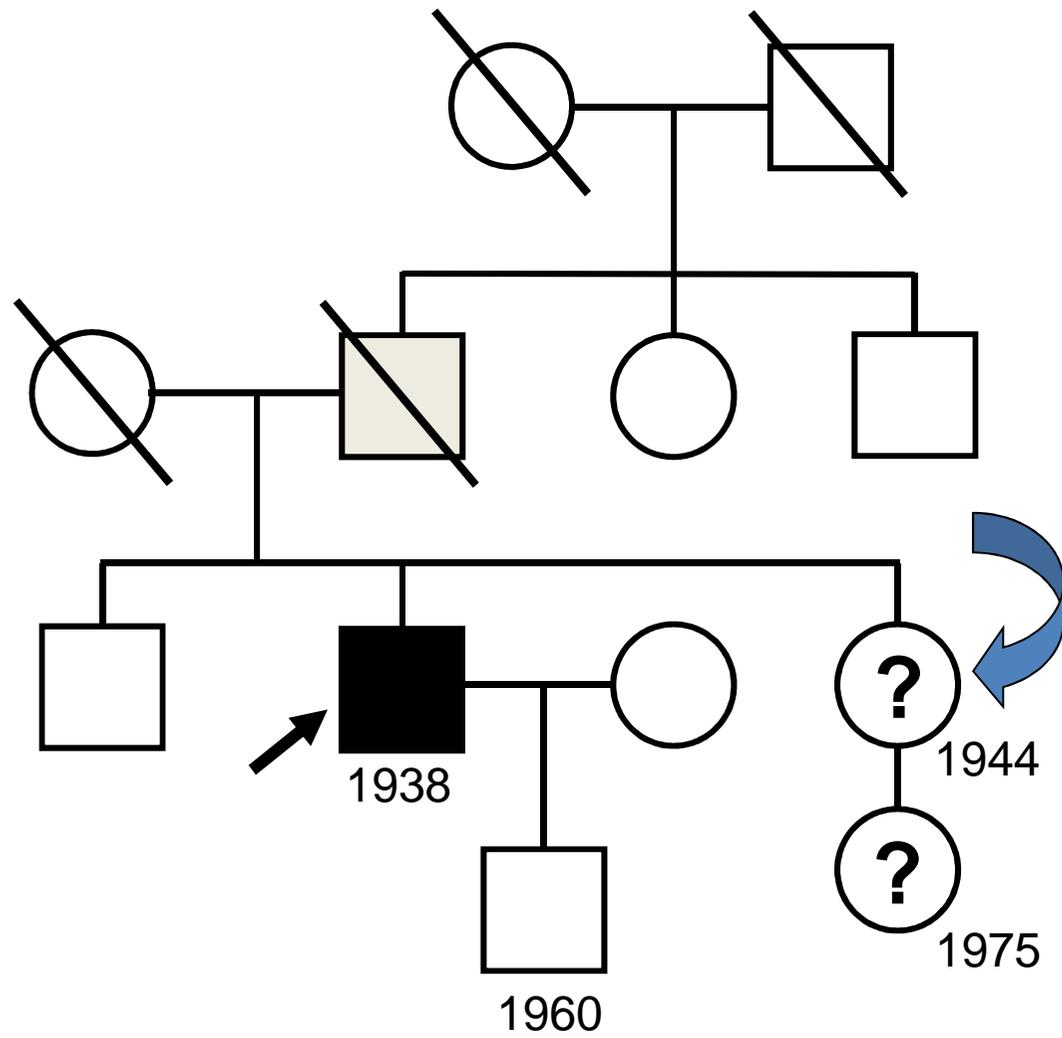
- 4% des ataxies > 50 ans = FXTAS

*Brussino, Neurology, 2005*









# Il n'y a pas toujours de retard mental dans la famille !

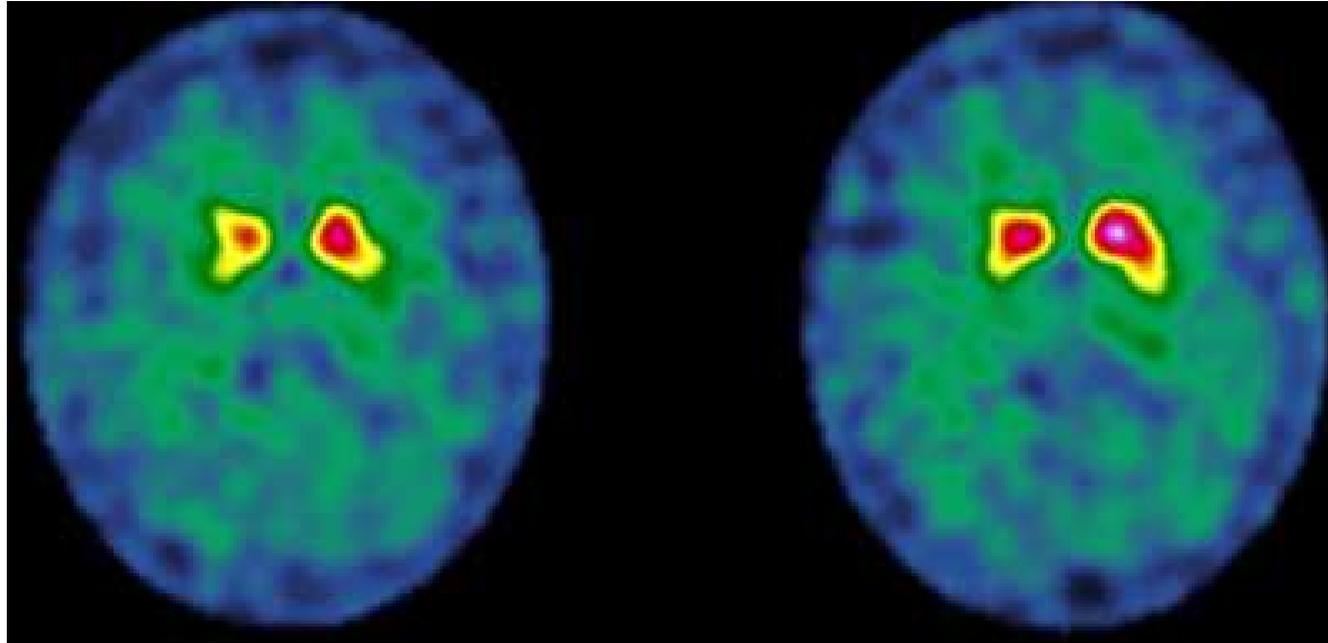
Sex ratio (M/F)	4.5 (18/4)
Age at onset, y, mean $\pm$ SD (range)	58.4 $\pm$ 7.6 (35-69)
Current age, y, mean $\pm$ SD (range)	66.6 $\pm$ 5.9 (52-76)
<b>No family history of fragile X (or mental retardation), %</b>	<b>43</b>
<b>Signs at onset, %</b>	
Action/intention tremor	55
Cerebellar ataxia	41
Cognitive impairment (executive dysfunction)	27
Parkinsonism	13

# Syndrome parkinsonien dans le FXTAS

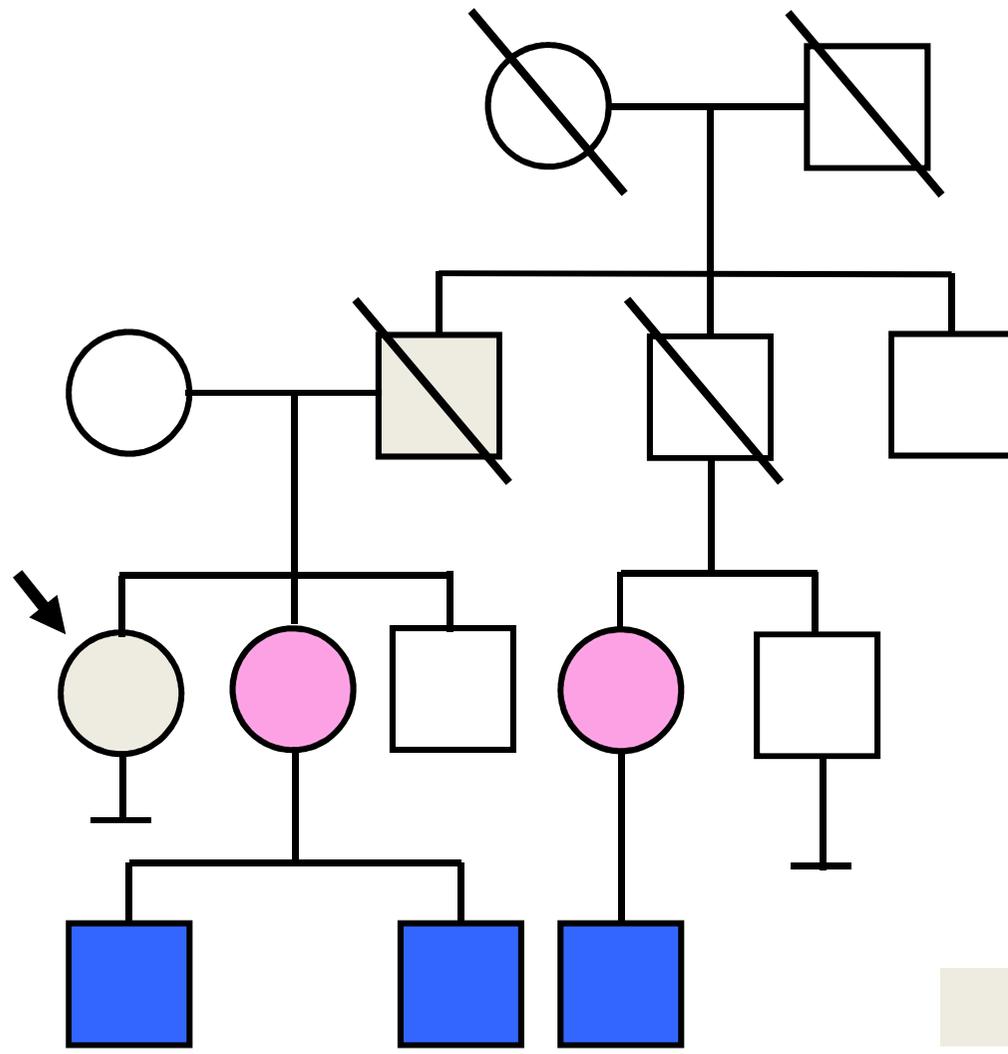
- 30 à 60%
- amimie
- tremblement de repos 10%
- rarement inaugural
- le plus souvent non dopasensible
  - quelques cas avec dopasensibilité
- le syndrome parkinsonien n'est pas isolé
  - contrairement à la maladie de Parkinson

*Hagerman, Neurology, 2001*

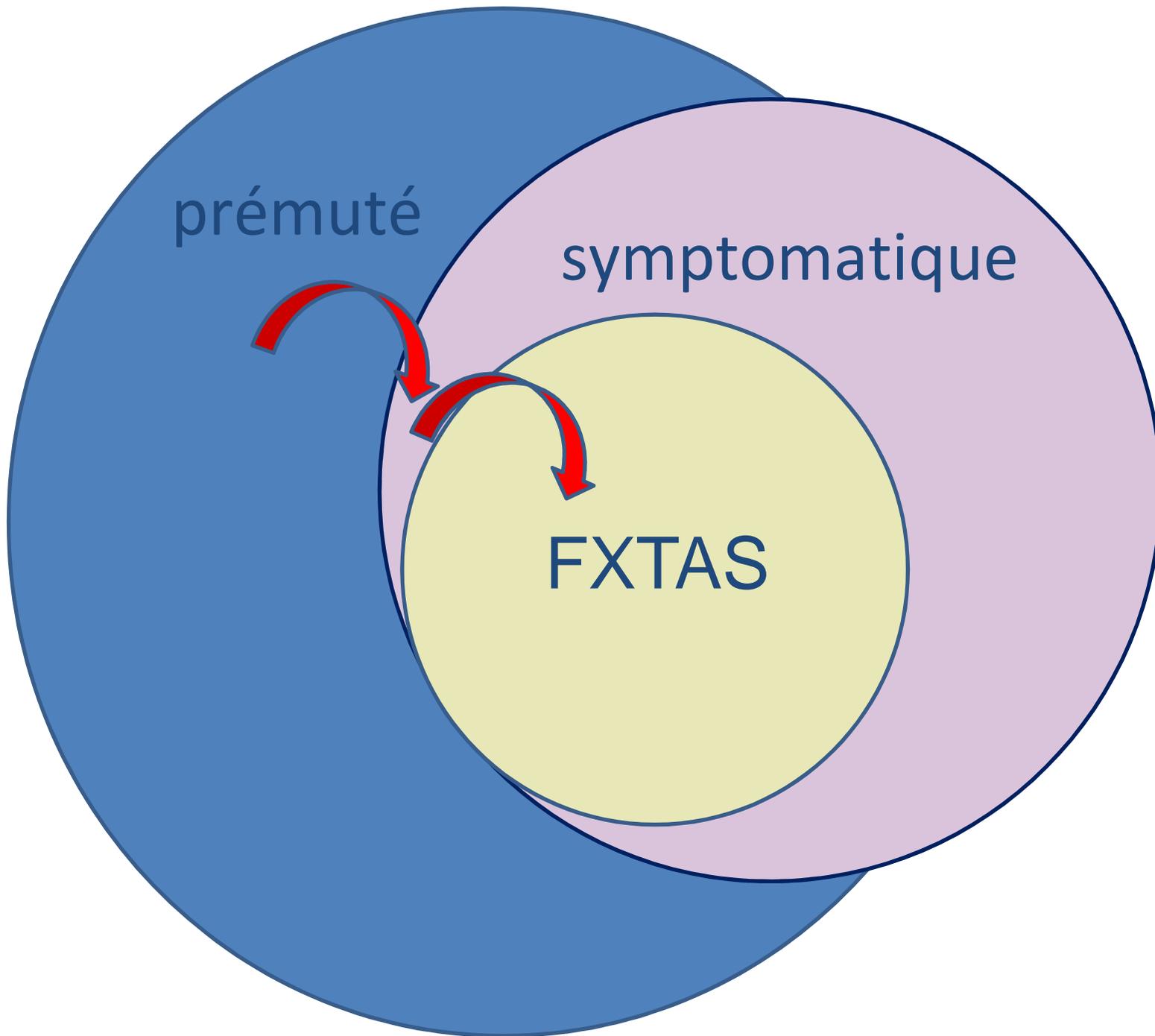
*Baba, Curr Opin Neurol, 2005*



- DaTScan anormal
  - score UPDRS3 corrélé au DaTScan
  - score UPDRS3 corrélé au nombre de triplets CGG



-  Parkinsonisme
-  X-fragile
-  porteuse

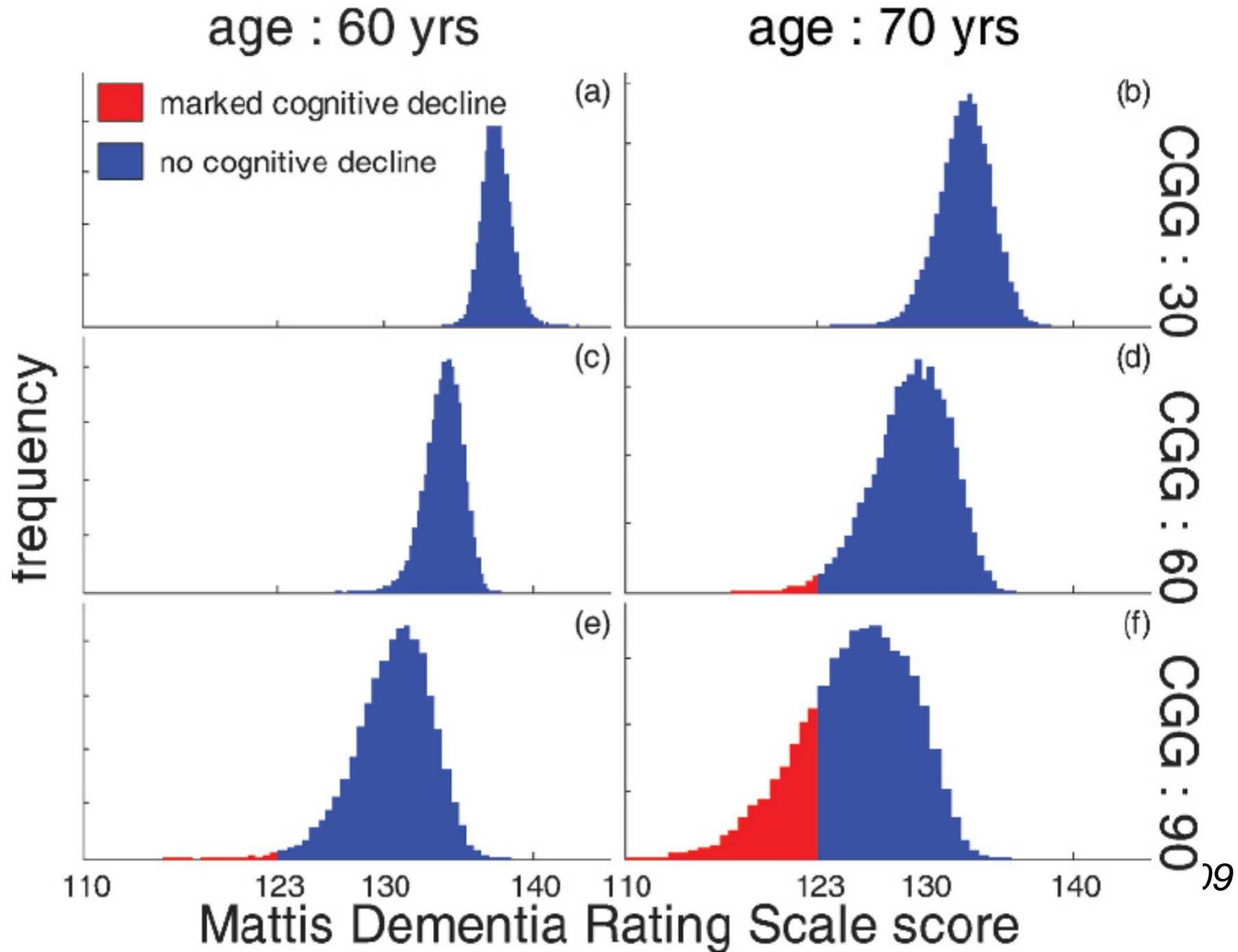


prémuré

symptomatique

FXTAS

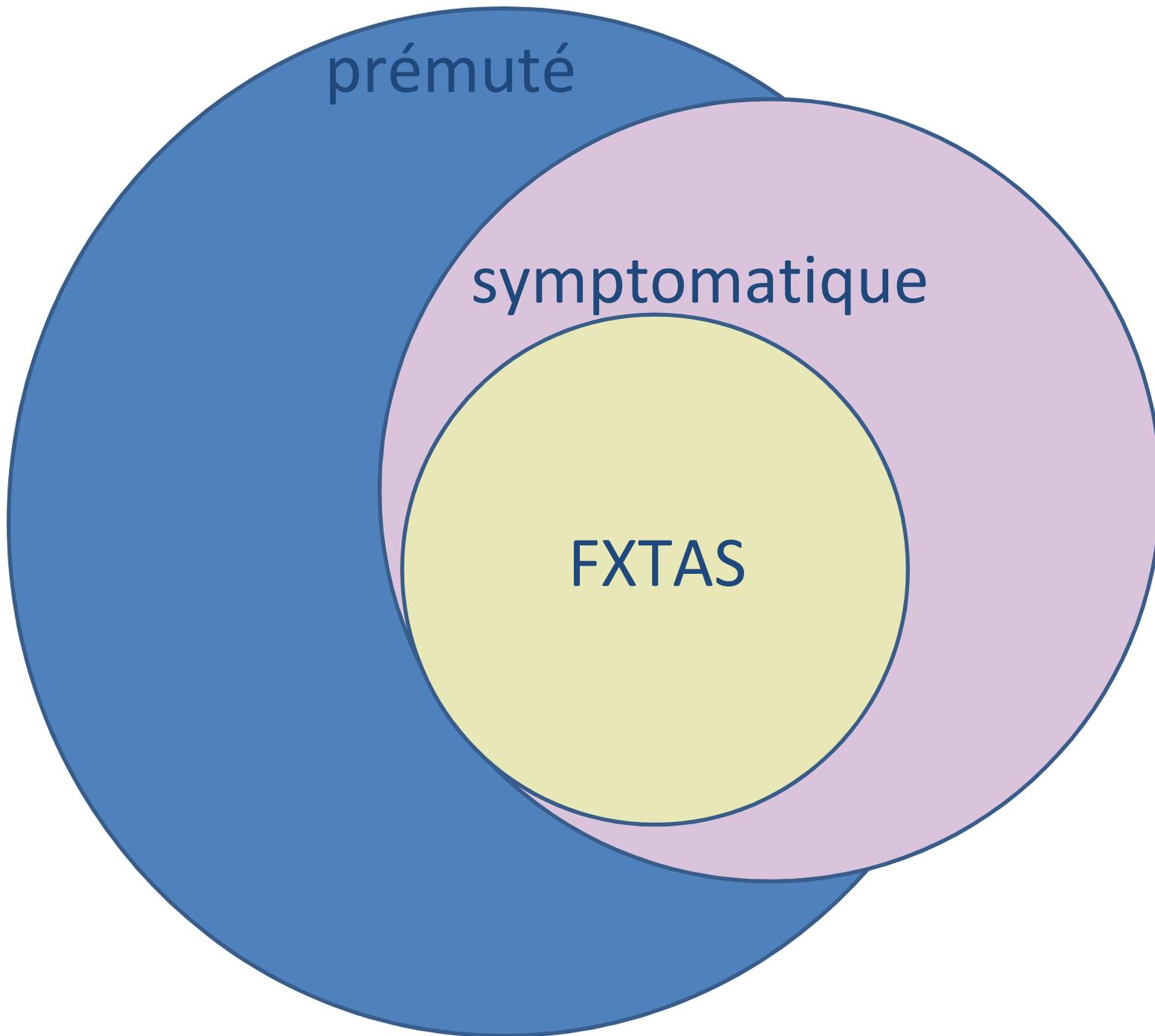
# Troubles cognitifs chez les prémutés



# Troubles cognitifs chez les prématurés

- atteinte dysexécutive peut précéder les signes moteurs
- il s'agit d'un trouble de la planification des différentes étapes nécessaires pour accomplir une tâche complexe
- atteinte plus diffuse
  - lenteur de traitement des informations
  - troubles visuo-spatiaux
- la mémoire, le langage, la réalisation des gestes sont préservés (contrairement à la maladie d'Alzheimer)

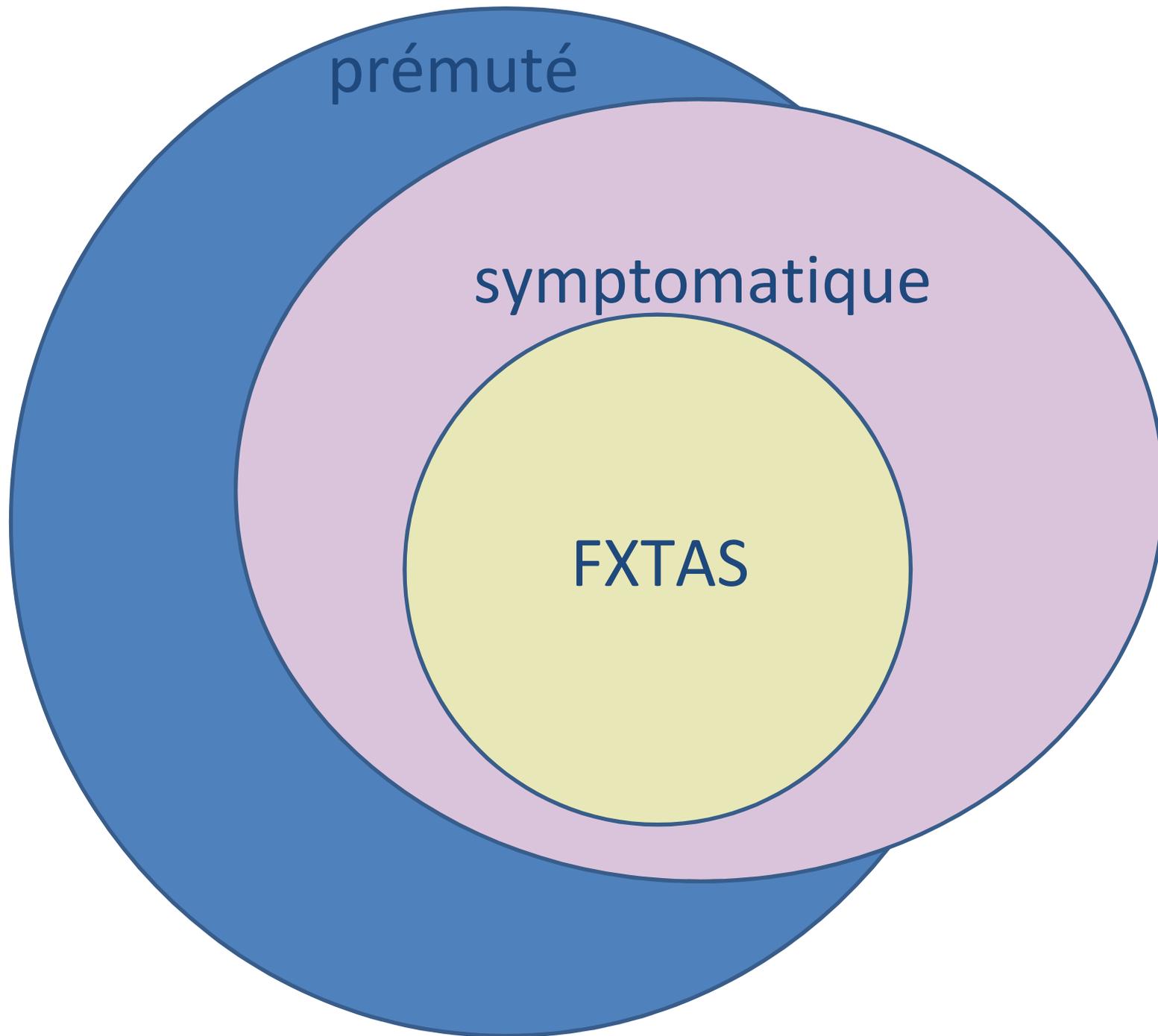
Grigsby, Neuropsychology, 2008



prémuré

symptomatique

FXTAS



## FXTAS: une maladie neuropsychiatrique

- Neuropsychiatric Inventory chez 14 FXTAS et contrôles:
  - patients FXTAS présentent plus de
    - dépression, apathie
    - irritabilité, agressivité
    - désinhibition, agitation

*Bacalman, J Clin Psychiatry, 2006*

- 65% des FXTAS ont des troubles de l'humeur
  - anxiété (50%), trouble anxieux généralisé
  - trouble panique, phobie, stress post-traumatique

*Bourgeois, J Clin Psychiatry, 2010*

# Femmes prémutées

- 8-16% développent un FXTAS
- 20% une POF
- élévation de la FSH
- 15-20% dysthyroïdie
- hypertension artérielle
- épilepsie
- polyneuropathie
- fibromyalgie 20%

Berry-Kravis, Mov Disord, 2007

Coffey, Am J Med Genet, 2008

Sevitan, Am J Med Genet, 2009

Rodriguez-Revenga, Eur J Hum Genet, 2009

Rodriguez-Revenga, Neurology, 2010

# Plaintes chez les personnes prémutées

- troubles de la mémoire ou de l'attention
  - début de FXTAS (dysexécutif), Alzheimer, « MCI » ou anxiété ?
- douleurs musculaires diffuses
  - début de FXTAS (neuropathie, fibromyalgie), dépression ?

## Autonomic problems

- Constipation/irritable bowel syndrome<sup>58,59</sup>
- Erectile dysfunction<sup>60</sup>
- Problems swallowing<sup>40</sup>
- Gastrointestinal reflux<sup>40</sup>
- Orthostatic hypotension<sup>40</sup>
- Hypertension<sup>\*49,61</sup>
- Urinary urgency and incontinence<sup>40,62</sup>
- Cardiac arrhythmia<sup>62</sup>
- Dizzy spells or vertigo<sup>62</sup>

## Sensory

- Olfactory dysfunction<sup>\*58</sup>
- Hearing loss<sup>\*5</sup>
- Neuropathy<sup>\*4,5,48,50,63</sup>

## Sleep problems

- Insomnia<sup>\*64</sup>
- Sleep apnoea<sup>\*65</sup>
- Daytime sleeping<sup>65</sup>

## Motor symptoms

- Tremor<sup>\*†</sup>; ataxia<sup>\*†2-5</sup>
- Muscle weakness<sup>40</sup>
- Parkinsonism<sup>\*†4,52,54,55</sup>

## Psychiatric

- Depression<sup>\*</sup>; anxiety<sup>\*11,66</sup>
- Irritability<sup>67</sup>

## Chronic pain

- Fibromyalgia<sup>\*2,68-70</sup>
- Neuropathic pain<sup>\*49</sup>

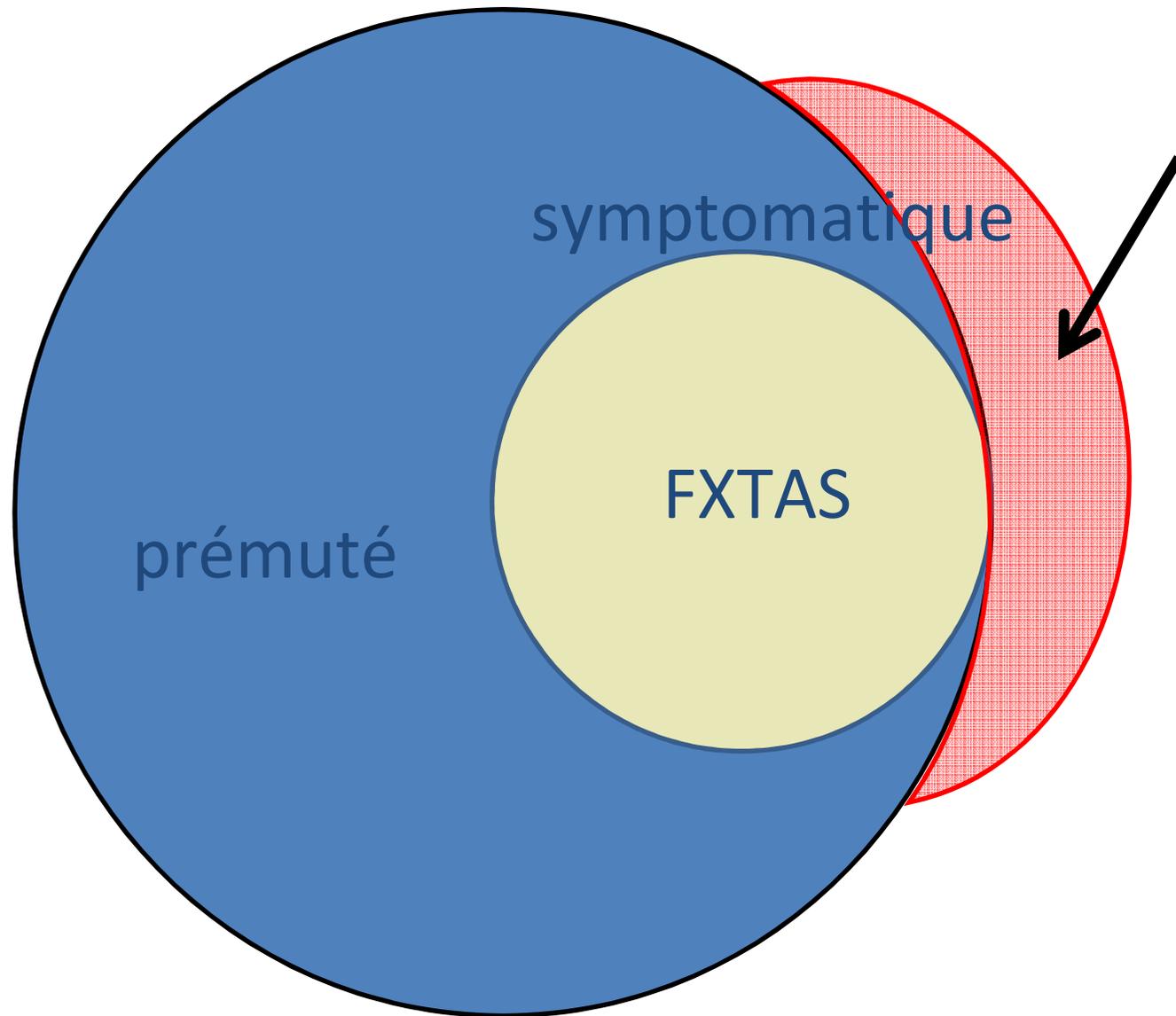
## Immune-mediated disorder

- Hypothyroidism<sup>\*49,68,69,71</sup>
- Fibromyalgia<sup>\*49,68-70</sup>

# Conseil génétique

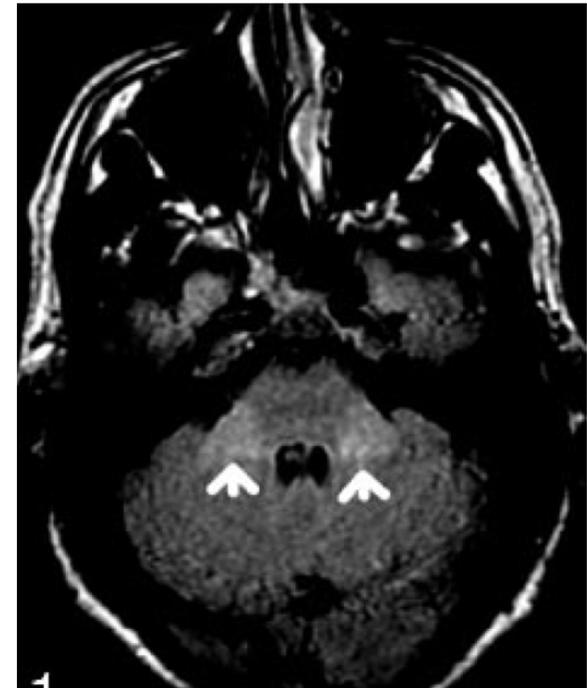
- primordial
- complexe
  - multigénérationnel
    - grand-père: FXTAS
    - mère: POF...
    - fils: X-Fra
  - multiples phénotypes
    - X-fra, POF, anxiété, fibromyalgies, dysthyroïdie, FXTAS (ataxie, tremblement)
  - implications pour les familles
    - ex: diagnostic prémutation chez mère:
      - à risque POF
      - à risque d'avoir un garçon X-Fra
      - à risque FXTAS
      - à risque d'avoir une fille porteuse de la prémutation (elle-même à risque...)
      - son père: porteur obligatoire de la prémutation: à risque FXTAS (diagnostic présymptomatique non souhaité)

# Diagnostic différentiel



## Diagnostic différentiel: FXTAS et atrophie multi-systématisée (MSA)

- recherche de prémutation dans MSA
  - 0% chez 81 MSA autopsiques
  - 1% chez 426 MSA définies
  - 4% chez 76 MSA probables
  - drapeaux rouges:
    - évolution lente
    - tremblement au premier plan



Kamm, Brain, 2005

# Diagnostic différentiel

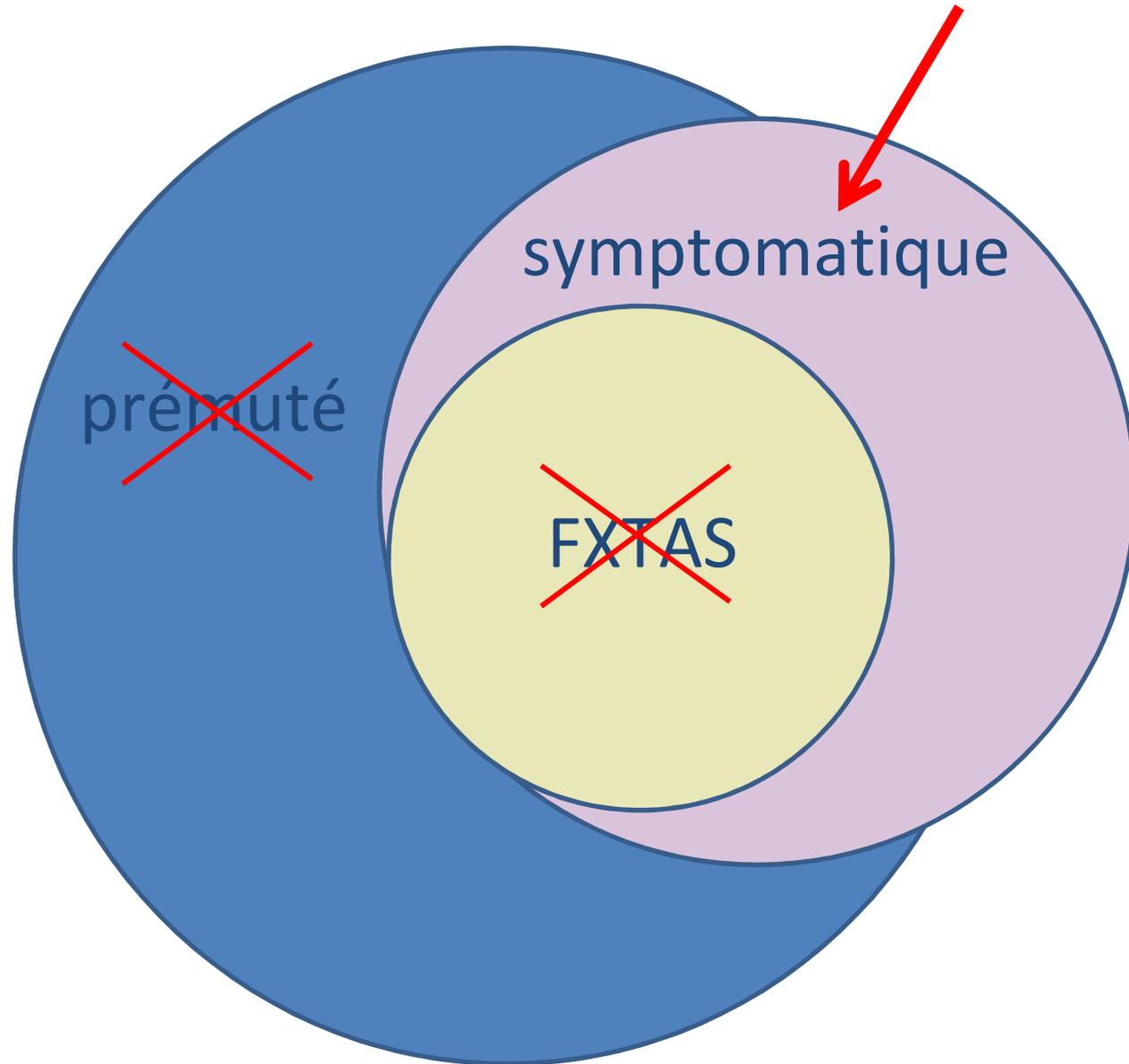
- MSA
- tremblement essentiel
- Parkinson
- démence (Alzheimer, vasculaire)
- adrénomyélongueopathie
- dépression
- SEP
- neuropathie périphérique

*Hall, Neurology, 2005*

*Table 1 Prior diagnoses given to patients with FXTAS*

Diagnoses (% of total diagnoses given)	No. of patients*
<b>Parkinsonism (24%)</b>	
Idiopathic Parkinson disease	11
Atypical Parkinson disease	6
Multiple system atrophy	3
Parkinsonism plus	2
Extrapyramidal dysfunction	1
<b>Tremor (20%)</b>	
Essential tremor	15
Cerebellar tremor	1
Alcoholic tremor	1
Dystonic tremor	1
Tremor, unspecified	1
<b>Ataxia (17%)</b>	
Ataxia from strokes	3
Ataxia from cervical spine disease	2
Ataxia from pituitary tumor	2
Ataxia from lumbosacral radiculopathy	1
Ataxia from a car accident	1
Cerebellar ataxia	2
Olivopontocerebellar atrophy	2
Spinocerebellar degeneration	2
Cerebellar syndrome	1
Cerebellar degeneration	1
<b>Dementia (13%)</b>	
Dementia	6
Alzheimer disease	3
Vascular dementia	2
Binswanger disease	1
Multi-infarct dementia	1
<b>Cerebrovascular disease (10%)</b>	
Stroke	4
Multiple strokes	3
Transient ischemic attacks	2
Cognitive disorder secondary to cerebrovascular disease	1
<b>Miscellaneous (16%)</b>	
Depression	4
Peripheral neuropathy	3
Benign positional vertigo	2
Multiple sclerosis	1
Possible multiple sclerosis	1
ALS variant	1
Possible NARP	1
Psychogenic	1
Myasthenia gravis	1
Normopressure hydrocephalus	1
<b>Total number of diagnoses</b>	<b>98</b>

# Traitement



# Traitement du FXTAS: symptomatique

- tremblement:
  - $\beta$ -bloquants, Mysoline, Epitomax, Zonégran, Lyrica, stimulation chronique thalamique
- syndrome parkinsonien / apathie:
  - levodopa
- anxiété:
  - benzodiazépines
- dépression:
  - inhibiteurs de la recapture de la sérotonine
- douleurs:
  - Lyrica, Neurontin, Rivotril
- agressivité, troubles psychiatriques majeurs:
  - Léponex ?
- détérioration cognitive:
  - Aricept, Exelon ? Mémantine
- doses et objectifs raisonnables, voire abstention médicamenteuse si inefficace
- kinésithérapie, orthophonie, ergothérapie, soutien psychologique

# Conclusion

- prémutation: multiples facettes cliniques
- circonstances diagnostiques multiples
- prise en charge multi-disciplinaire

