

Syndrome X Fragile et Ménopause Précoce

Sophie Dahoun

Division de Génétique Médicale



L 'X Fragile:

- **la cause la plus fréquente de retard mental potentiellement héréditaire**
- **1/4'000 - 1/6'000 hommes**
- **± 1/10'000 femmes avec RM dû à l'X fragile...**

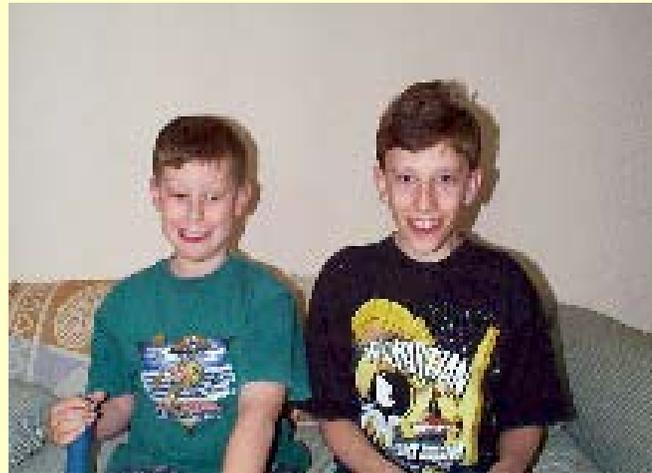
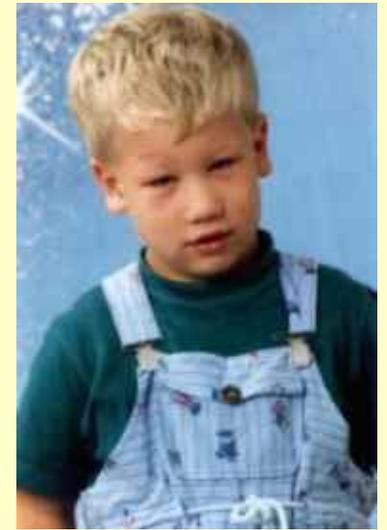


Historique

- **1943 Martin + Bell: famille avec 11 hommes retardés mentaux + quelques femmes moins atteintes -> hérédité liée à l'X étudié en 1981 par Richards**
- **1969 Lubs puis 1977 Sutherland cassure au bout du chromosome X (bras long)**
- **1991 clonage du gène *FMR1***

Phénotype chez le garçon (1)

- **physique**
 - **macrocéphalie relative avec front proéminent**
 - **oreilles grandes et décollées, palais ogival, strabisme**
 - **hyperlaxité ("pieds plats"); hypotonie**
 - **visage devenant allongé avec l'âge, avec prognathisme**
 - **macroorchidie à partir de 8-9 ans**

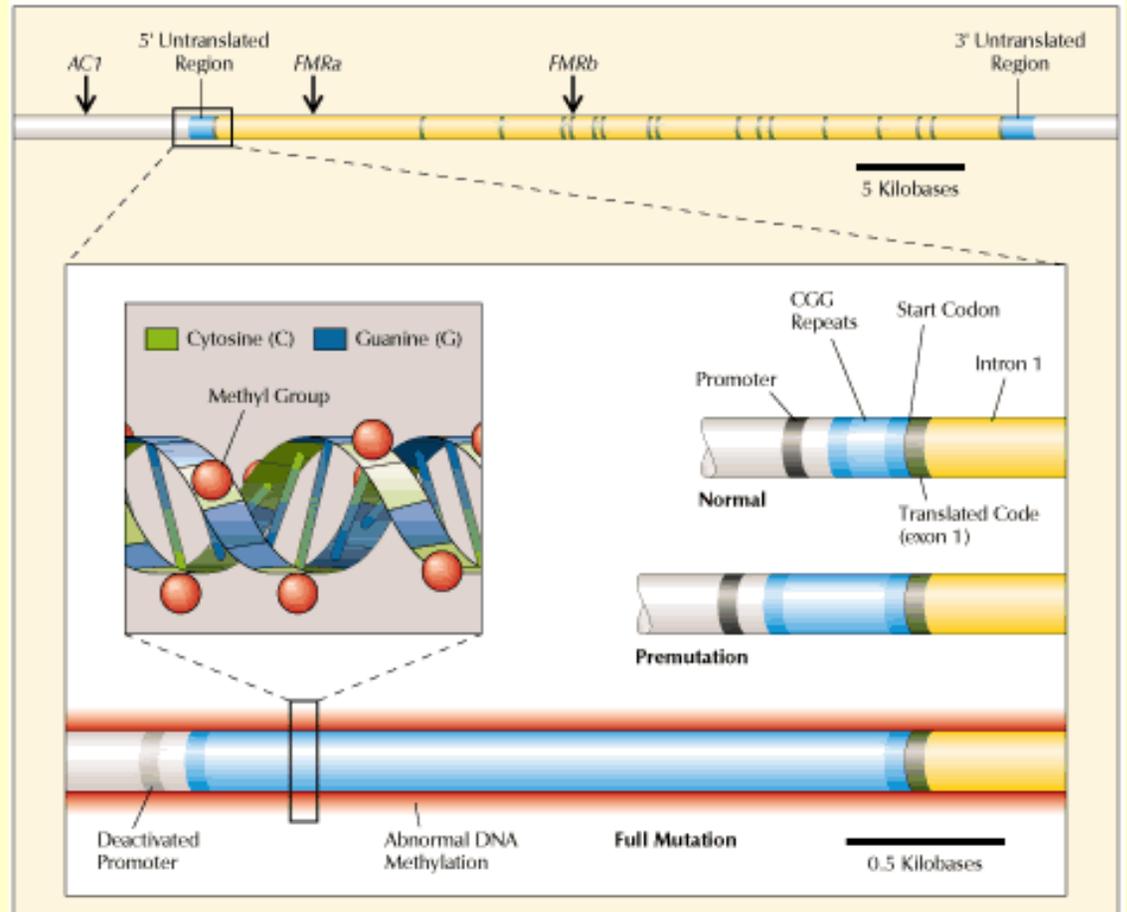


Phénotype chez le garçon (2)

- **comportemental**
 - hyperactivité
 - attitudes autistiques
 - stéréotypies
- **cognitif**
 - retard mental
 - **retard du langage** >> retard moteur

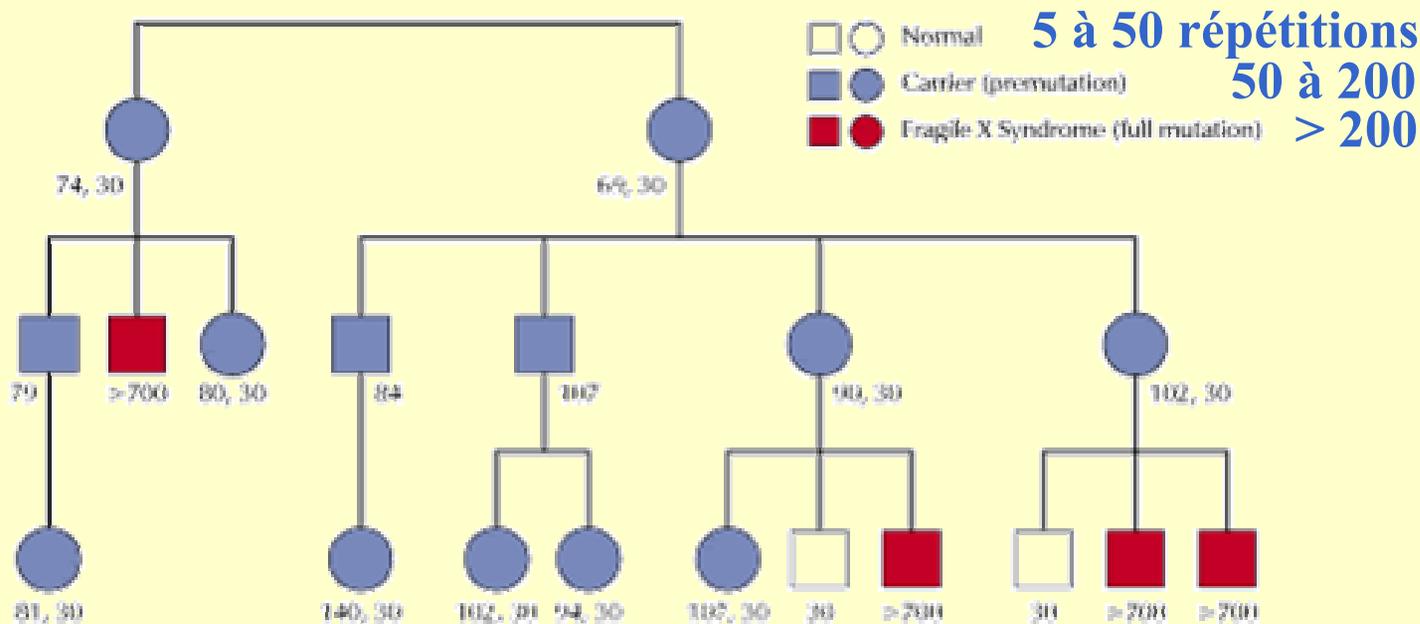
Phénotype chez la fille

- **physique**
 - très peu spécifique
- **comportemental**
 - timidité + anxiété en société
 - hyperactivité et trouble de concentration possibles
- **cognitif**
 - retard psychomoteur en général moins marqué que chez le garçon



Xq27.3

Répétitions CGG

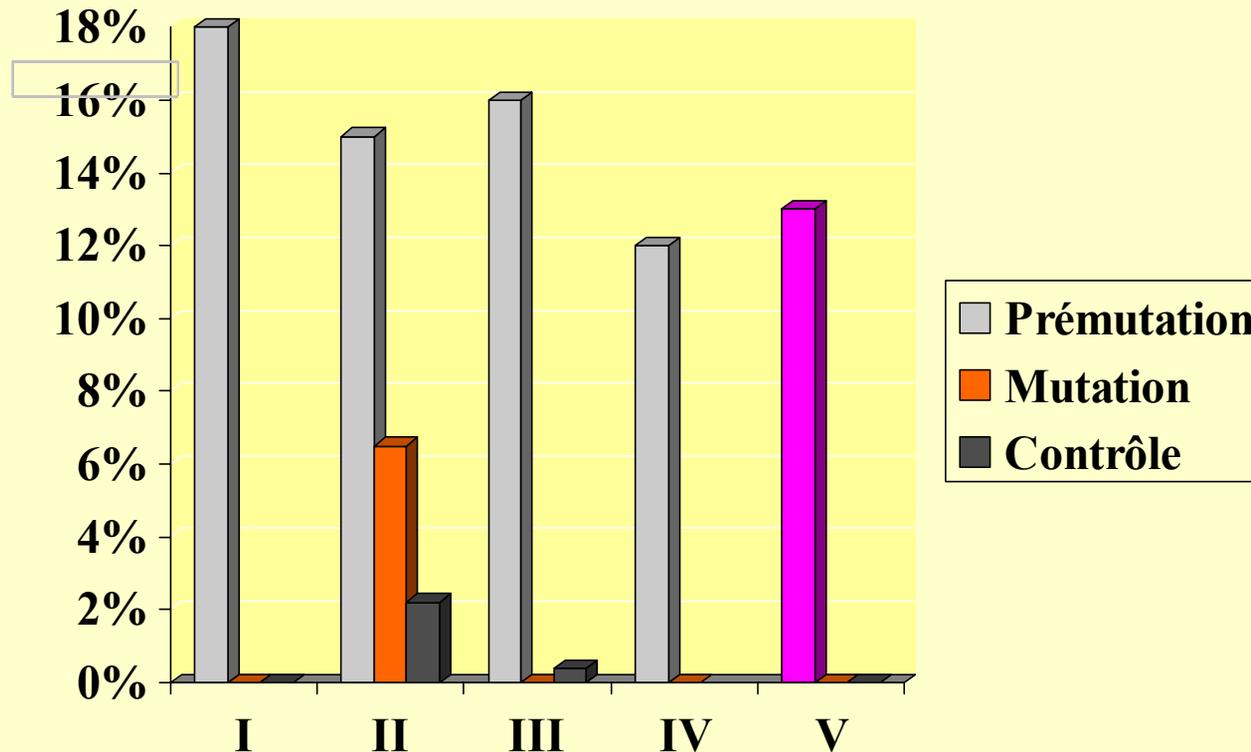


• Homme transmetteur => filles 100% porteuses
 fils 0%

• Femme conductrice => filles 32%
 fils 76%

• Femmes avec mutation => filles 50%
 fils 100% atteints

Ménopause précoce dans familles X fragile connu:



I: 170 pm et 63 m Uzielli *et al* AmJ Med Genet 84: 300-303, 1999

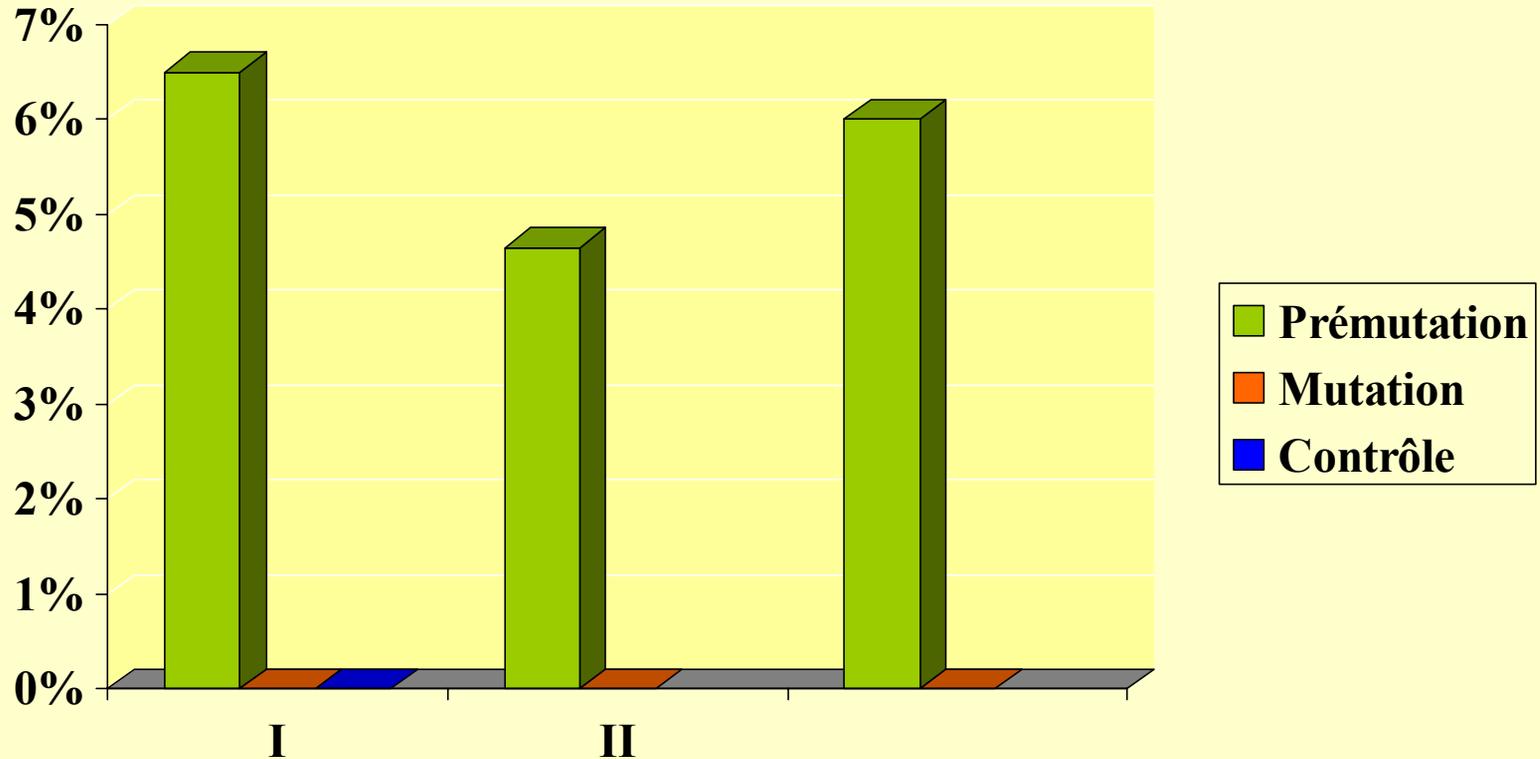
II: 116 pm et 31 m Murray *et al* Eur j Hum Genet 8: 247-252, 2000

III: 395 pm et 128 m Allingham *et al* AmJ Med Genet 83: 322-325, 1999

IV: 98 pm et 6m Mallolas *et al* menopause 8:106-110, 2001

V: 61 pm et 44 m Cronister *et al* AmJ Med Genet 38: 269-274, 1991

Recherche X fragile chez femmes précocement ménopausées

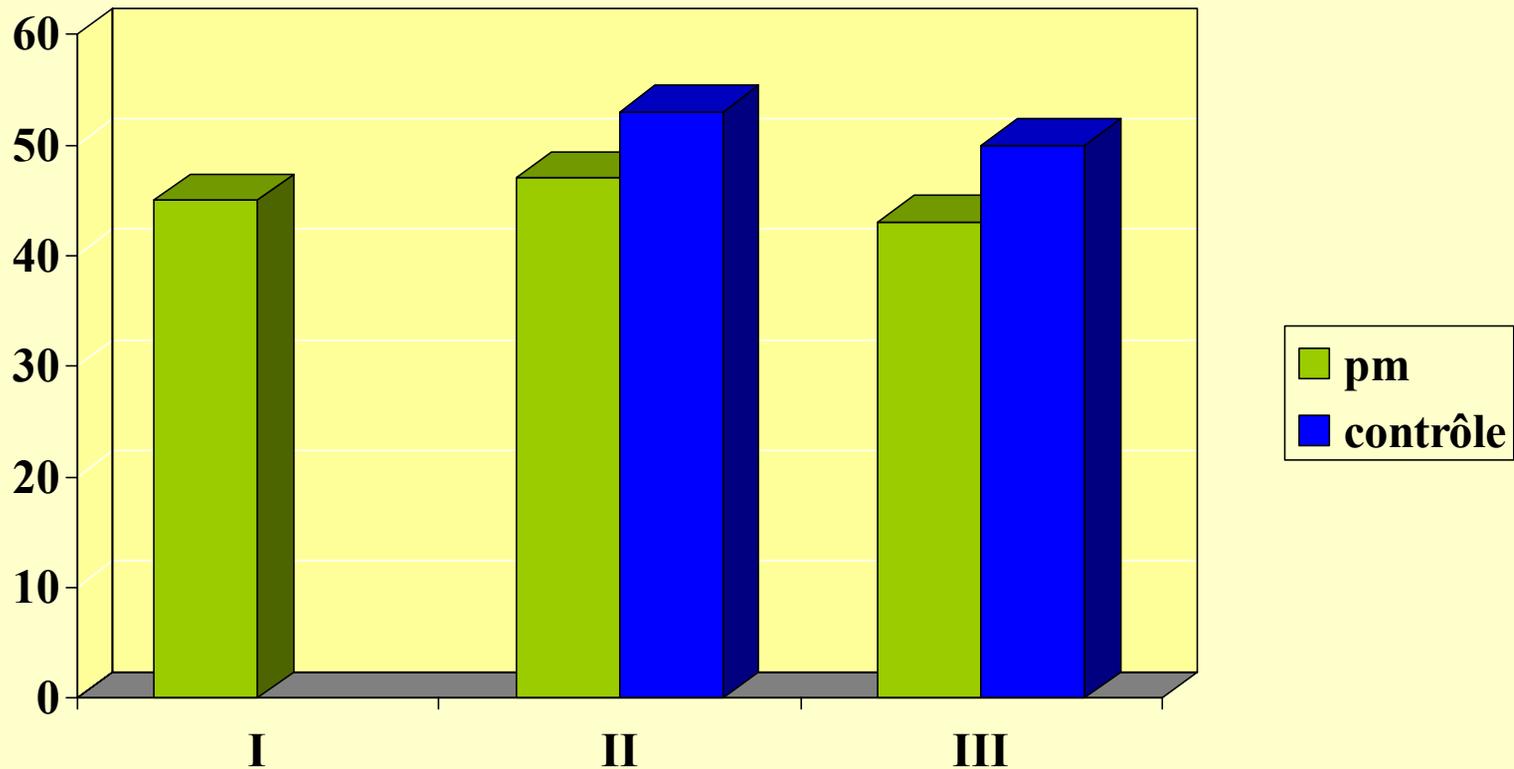


I: 108 pof et 332 c Uzielli *et al* AmJ Med Genet 84: 300-303, 1999

II: 43 pof Mallolas *et al* Menopause 8:106-110, 2001,

III: 106 pof Marozzi *et al* Hum reprod 15: 197-202, 2000

Age moyen

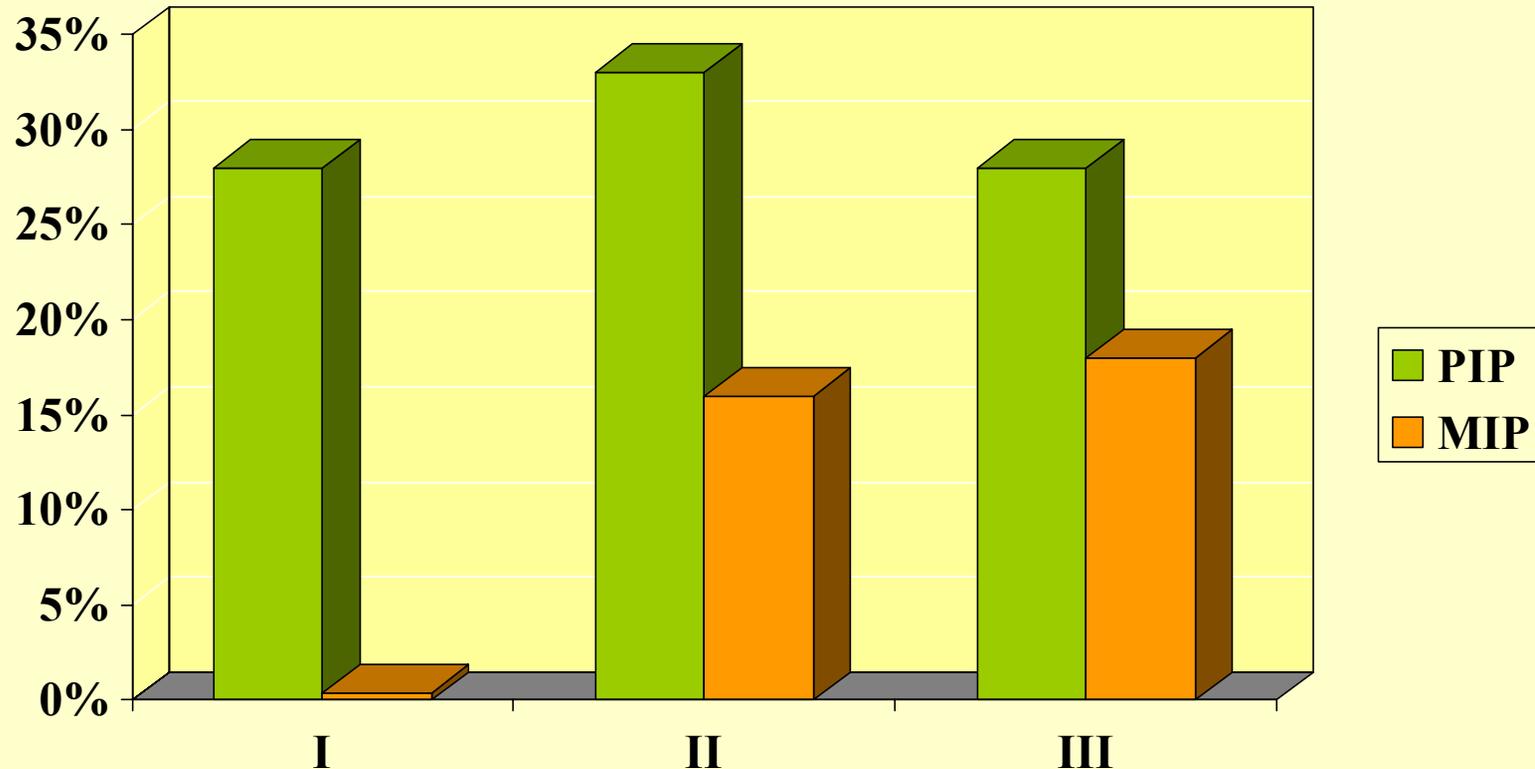


I Hundstcheid *et al* Am J Hum Genet, 67: 256-257, 2000

II Murray *et al* Am J Hum Genet, 67: 253-254, 2000

III Partington *et al* Am Jmed Genet, 64: 370-372, 1996

Empreinte parentale?

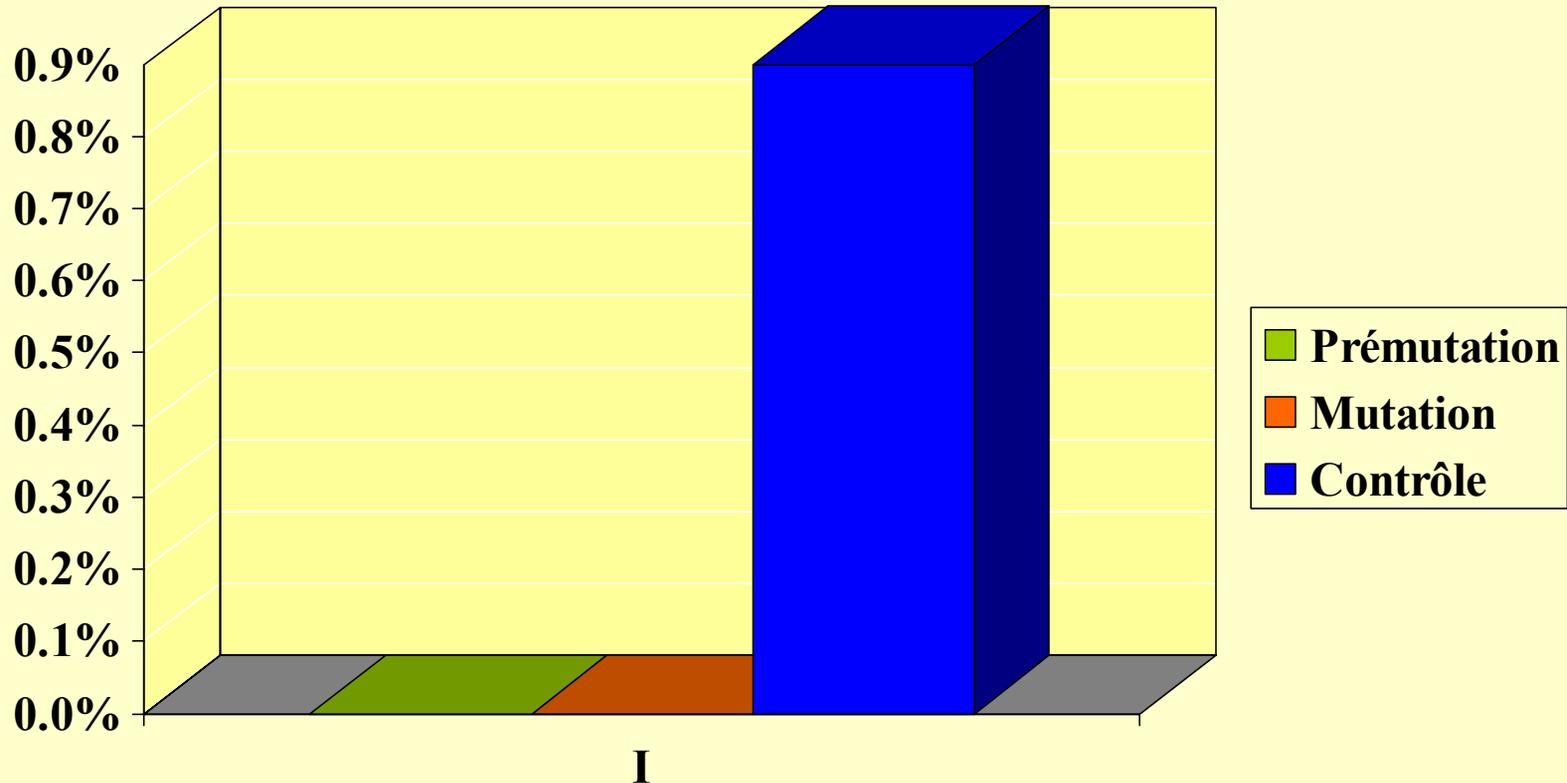


I $P=.007$ Hundstcheid *et al* Am J Hum Genet, 66: 413-418, 2000

II $P=.669$ Murray *et al* Am J Hum Genet, 67: 253-254, 2000

III $P=.0.532$ Vianna-Morgante *et al* Am J Hum Genet, 67: 254-255, 2000

Recherche X fragile chez femmes précocement ménopausées

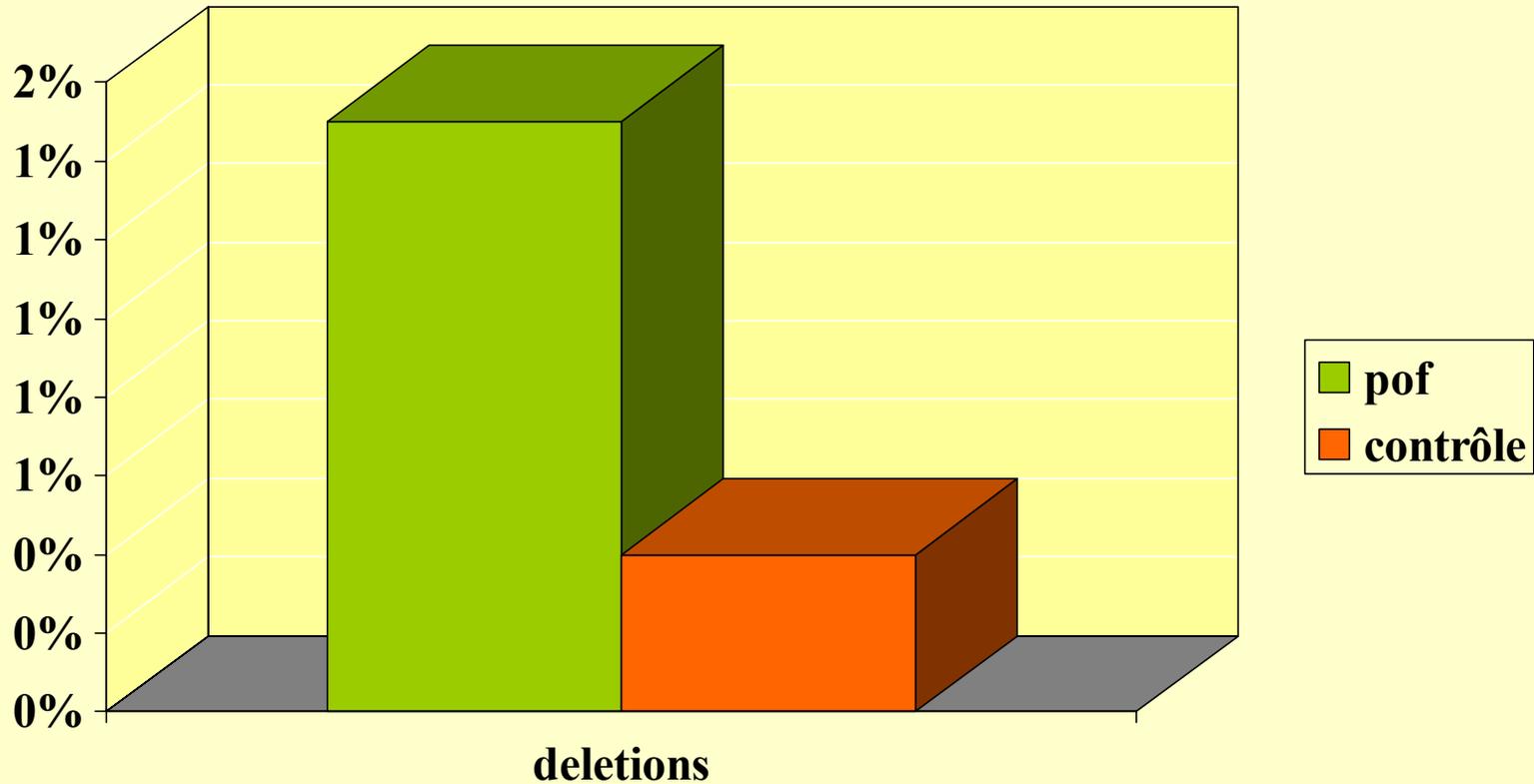


216 pof et 107 controles Kenneson *et al* Am J Hum Genet 61:1362, 1997

Biais de recrutement?

- **Fréquence des prémutations dans la pop. Générale:**
 - **1/259** Rousseau *et al*, 1995
 - **1/342- 1/875** Sherman *et al*, 1995
 - **1/253** Kenneson *et al*, 1997
- **Fréquence des POF**
 - **1/100**
- **Arbre généalogique: hérédité liée à l'X=> coségrégation?**

FRAXE FMR2



Murray *et al* J Med Genet 36:767-770, 1999