

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2016

THESE N°: 24

## SYNDROME DE L'X FRAGILE

### THESE

*Présentée et soutenue publiquement le :.....*

**PAR**

**Mme. Soukaina AFQIR**  
*Née le 14 Avril 1989 à Rabat*

**Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine**

**MOTS CLES :** Génopathie – Retard mental – La biologie moléculaire – X fragile.

### JURY

**Mr. I. RHRAB**

Professeur de Gynécologie Obstétrique

**PRESIDENT**

**Mr. O. CHOKAIRI**

Professeur d'Histologie-embryologie

**RAPPORTEUR**

**Mr. A. IBRAHIMI**

Professeur de Biologie

**Mme. S. TELLAL**

Professeur de Biochimie

**JUGES**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما

علمتنا إنك أنت العليم الحكيم

بِسْمِ اللَّهِ  
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سورة البقرة: الآية: 31





**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

**DOYENS HONORAIRES :**

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ  
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK  
1981 – 1989 : Professeur Taieb CH  
KILI  
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI  
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

**ADMINISTRATION :**

**Doyen** : Professeur Mohamed ADNAOUI  
**Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes**  
Professeur Mohammed AHALLAT  
**Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération**  
Professeur Taoufiq DAKKA  
**Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie**  
Professeur Jamal TAOUFIK  
**Secrétaire Général** : Mr. El Hassane AHALLAT

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS**

**ET  
PHARMACIENS**

**PROFESSEURS :**

**Mai et Octobre 1981**

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

**Mai et Novembre 1982**

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

**Novembre 1983**

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

**Décembre 1984**

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

**Novembre et Décembre 1985**

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie

### **Janvier, Février et Décembre 1987**

Pr. AJANA Ali  
Pr. CHAHED OUZZANI Houria  
Pr. EL YAACOUBI Moradh  
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah  
Pr. LACHKAR Hassan  
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie  
Médecine Interne  
Neurologie

### **Décembre 1988**

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib  
Pr. DAFIRI Rachida  
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique  
Radiologie  
Traumatologie Orthopédie

### **Décembre 1989**

Pr. ADNAOUI Mohamed  
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali\*  
Pr. CHAD Bouziane  
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**  
Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Neurologie

### **Janvier et Novembre 1990**

Pr. CHKOFF Rachid  
Pr. HACHIM Mohammed\*  
Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. MANSOURI Fatima  
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale  
Médecine-Interne  
Gynécologie -Obstétrique  
Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation

### **Février Avril Juillet et Décembre 1991**

Pr. AL HAMANY Zaïtounia  
Pr. AZZOUI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif  
Pr. BENSOUDA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZZAD Rachid  
Pr. CHABRAOUI Layachi  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Biochimie et Chimie  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pédiatrie  
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**  
Chimie thérapeutique

### **Décembre 1992**

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUDA Adil  
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. DAOUDI Rajae  
Pr. DEHAYNI Mohamed\*  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie

Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. GHAFIR Driss\*  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

Cardiologie  
Médecine Interne  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

### **Mars 1994**

Pr. BENJAAFAR Noureddine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. EL AOUAD Rajae  
Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
Pr. EL HASSANI My Rachid  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. HADRI Larbi\*  
Pr. HASSAM Badredine  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. JELTHI Ahmed  
Pr. MAHFOUD Mustapha  
Pr. MOUDENE Ahmed\*  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Gynécologie Obstétrique  
Immunologie  
Traumato-Orthopédie  
Radiologie  
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
Traumatologie – Orthopédie  
Traumatologie- Orthopédie  
Gynécologie –Obstétrique  
Dermatologie

### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. ABDELHAK M'barek  
Pr. BELAIDI Halima  
Pr. BRAHMI Rida Slimane  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHAMI Ilham  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. EL ABBADI Najia  
Pr. HANINE Ahmed\*  
Pr. JALIL Abdelouahed  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

Urologie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Neurologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Gynécologie – Obstétrique  
Traumatologie – Orthopédie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Neurochirurgie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. CHAARI Jilali\*  
Pr. DIMOU M'barek\*  
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine\*  
Pr. EL MESNAOUI Abbes

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale

Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. HDA Abdelhamid\*  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Oto-Rhino-Laryngologie  
Cardiologie– *Dir. HMIMV*  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

### Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya\*  
Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. MAHFOUDI M'barek\*  
Pr. MOHAMMADI Mohamed  
Pr. OUADGHIRI Mohamed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Radiologie  
Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Traumatologie-Orthopédie  
Néphrologie  
Cardiologie

### Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BEN SLIMANE Lounis  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. CHAOUIR Souad\*  
Pr. ERREIMI Naima  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. HAIMEUR Charki\*  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. OUAHABI Hamid\*  
Pr. TAOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique  
Urologie  
Neurologie  
Radiologie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Neurologie  
Psychiatrie  
Gynécologie Obstétrique

### Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA  
Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. EZZAITOUNI Fatima  
Pr. LAZRAK Khalid \*  
Pr. BENKIRANE Majid\*  
Pr. KHATOURI ALI\*  
Pr. LABRAIMI Ahmed\*

Gastro-Entérologie  
Neurologie – *Doyen Abulcassis*  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Néphrologie  
Traumatologie Orthopédie  
Hématologie  
Cardiologie  
Anatomie Pathologique

### **Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. ISMAILI Hassane\*  
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Traumatologie Orthopédie  
Anesthésie-Réanimation - ***Inspecteur du SS***  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

### **Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AIT OURHROUI Mohamed  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. HSSAIDA Rachid\*  
Pr. LAHLOU Abdou  
Pr. MAFTAH Mohamed\*  
Pr. MAHASSINI Najat  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
Pr. NASSIH Mohamed\*  
Pr. ROUIMI Abdelhadi\*

Neurologie  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie  
Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Anesthésie-Réanimation  
Traumatologie Orthopédie  
Neurochirurgie  
Anatomie Pathologique  
Pédiatrie  
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale  
Neurologie

### **Décembre 2000**

Pr. ZOHAIR ABDELAH\*

ORL

### **Décembre 2001**

Pr. ABABOU Adil  
Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. DAALI Mustapha\*

Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale

Pr. DRISSI Sidi Mourad\*  
 Pr. EL HIJRI Ahmed  
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
 Pr. EL MADHI Tarik  
 Pr. EL OUNANI Mohamed  
 Pr. ETTAIR Said  
 Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
 Pr. HRORA Abdelmalek  
 Pr. KABBAJ Saad  
 Pr. KABIRI EL Hassane\*  
 Pr. LAMRANI Moulay Omar  
 Pr. LEKEHAL Brahim  
 Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
 Pr. MEDARHRI Jalil  
 Pr. MIKDAME Mohammed\*  
 Pr. MOHSINE Raouf  
 Pr. NOUINI Yassine  
 Pr. SABBAH Farid  
 Pr. SEFIANI Yasser  
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Radiologie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie-Pédiatrique  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie Générale  
 Anesthésie-Réanimation  
 Chirurgie Thoracique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Médecine Interne  
 Chirurgie Générale  
 Hématologie Clinique  
 Chirurgie Générale  
 Urologie  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Pédiatrie

### Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
 Pr. AMEUR Ahmed \*  
 Pr. AMRI Rachida  
 Pr. AOURARH Aziz\*  
 Pr. BAMOU Youssef \*  
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
 Pr. BENZEKRI Laila  
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
 Pr. BERNOUSSI Zakiya  
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya\*  
 Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
 Pr. CHKIRATE Bouchra  
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
 Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
 Pr. EL MANSARI Omar\*  
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
 Pr. HAJJI Zakia  
 Pr. IKEN Ali  
 Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
 Pr. KRIOUILE Yamina  
 Pr. LAGHMARI Mina  
 Pr. MABROUK Hfid\*  
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid\*  
 Pr. NAITLHO Abdelhamid\*  
 Pr. OUJILAL Abdelilah  
 Pr. RACHID Khalid \*

Anatomie Pathologique  
 Urologie  
 Cardiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Biochimie-Chimie  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Dermatologie  
 Gastro-Entérologie  
 Anatomie Pathologique  
 Psychiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique  
 Ophtalmologie  
 Urologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Pédiatrie  
 Ophtalmologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Médecine Interne  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Traumatologie Orthopédie

Pr. RAISS Mohamed  
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
Pr. RHOU Hakima  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Néphrologie  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHABOUZE Samira  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. LEZREK Mohammed\*  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Gynécologie Obstétrique  
Traumatologie Orthopédie  
Urologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. AZIZ Nouredine\*  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENHALIMA Hanane  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. EL HAMZAOUI Sakina\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Pédiatrie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Ophtalmologie  
Biophysique  
Microbiologie  
Cardiologie (*mise en disponibilité*)  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire

Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. NIAMANE Radouane\*  
Pr. RAGALA Abdelhak  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

Parasitologie  
Rhumatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

### **Décembre 2005**

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

### **Avril 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. AKJOUJ Said\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BIYI Abdelhamid\*  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. ESSAMRI Wafaa  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. GHADOUANE Mohammed\*  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. HANAFI Sidi Mohamed\*  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie  
Radiologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Gastro-entérologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Urologie  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Psychiatrie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie

### **Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
Pr. AIT HOUSSA Mahdi\*  
Pr. AMHAJJI Larbi\*  
Pr. AMMAR Haddou\*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed\*

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio vasculaire  
Traumatologie orthopédie  
ORL  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation - **Directeur ERSSM**

Pr. BALOUCH Lhousaine*	Biochimie-chimie
Pr. BENZIANE Hamid*	Pharmacie clinique
Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
Pr. CHARKAOUI Naoual*	Pharmacie galénique
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*	Chirurgie générale
Pr. ELABSI Mohamed	Chirurgie générale
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid	Anesthésie réanimation
Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
Pr. GHARIB Nouredine	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. HADADI Khalid*	Radiothérapie
Pr. ICHOU Mohamed*	Oncologie médicale
Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*	Anesthésie réanimation
Pr. LOUZI Lhoussain*	Microbiologie
Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
Pr. MAHI Mohamed*	Radiologie
Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
Pr. MASRAR Azlarab	Hématologique
Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
Pr. MRABET Mustapha*	Médecine préventive santé publique et hygiène
Pr. MRANI Saad*	Virologie
Pr. OUZZIF Ez zohra*	Biochimie-chimie
Pr. RABHI Monsef*	Médecine interne
Pr. RADOUANE Bouchaib*	Radiologie
Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
Pr. SEKHSOKH Yessine*	Microbiologie
Pr. SIFAT Hassan*	Radiothérapie
Pr. TABERKANET Mustafa*	Chirurgie vasculaire périphérique
Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*	Chirurgie générale
Pr. TANANE Mansour*	Traumatologie orthopédie
Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
Pr. TOUATI Zakia	Cardiologie

### **Décembre 2007**

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN	Ophtalmologie
------------------------	---------------

### **Décembre 2008**

Pr ZOUBIR Mohamed*	Anesthésie Réanimation
Pr TAHIRI My El Hassan*	Chirurgie Générale

### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali*	Médecine interne
Pr. AGADR Omar*	Pédiatre

Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia  
 Pr. AKHADDAR Ali\*  
 Pr. ALLALI Nazik  
 Pr. AMAHZOUNE Brahim\*  
 Pr. AMINE Bouchra  
 Pr. ARKHA Yassir  
 Pr. AZENDOUR Hicham\*  
 Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
 Pr. BJIJOU Younes  
 Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
 Pr. BOUI Mohammed\*  
 Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
 Pr. CHAKOUR Mohammed \*  
 Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
 Pr. DOGHMI Kamal\*  
 Pr. EL MALKI Hadj Omar  
 Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
 Pr. ENNIBI Khalid\*  
 Pr. FATHI Khalid  
 Pr. HASSIKOU Hasna \*  
 Pr. KABBAJ Nawal  
 Pr. KABIRI Meryem  
 Pr. KARBOUBI Lamy  
 Pr. L'KASSIMI Hachemi\*  
 Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
 Pr. MARMADE Lahcen  
 Pr. MESKINI Toufik  
 Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
 Pr. MSSROURI Rahal  
 Pr. NASSAR Ittimade  
 Pr. OUKERRAJ Latifa  
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*  
 Pr. ZOUHAIR Said\*

Chirurgie Générale  
 Neurologie  
 Neuro-chirurgie  
 Radiologie  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Rhumatologie  
 Neuro-chirurgie  
 Anesthésie Réanimation  
 Anesthésie Réanimation  
 Anatomie  
 Biochimie-chimie  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Traumatologie orthopédique  
 Hématologie biologique  
 Chirurgie vasculaire périphérique  
 Hématologie clinique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Médecine interne  
 Gynécologie obstétrique  
 Rhumatologie  
 Gastro-entérologie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Microbiologie  
 Chimie Thérapeutique  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Pédiatrie  
 Hématologie biologique  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Cardiologie  
 Pneumo-phtisiologie  
 Microbiologie

**PROFESSEURS AGREGES :**

**Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
 Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
 Pr. BELAGUID Abdelaziz  
 Pr. BOUAITY Brahim\*  
 Pr. CHADLI Mariama\*  
 Pr. CHEMSI Mohamed\*  
 Pr. DAMI Abdellah\*  
 Pr. DARBI Abdellatif\*  
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
 Pr. EL HAFIDI Naima  
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*

Anesthésie réanimation  
 Médecine interne  
 Physiologie  
 ORL  
 Microbiologie  
 Médecine aéronautique  
 Biochimie chimie  
 Radiologie  
 Chirurgie pédiatrique  
 Pédiatrie  
 Radiologie

Pr. EL MAZOUZ Samir  
Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. LEZREK Mounir  
Pr. MALIH Mohamed\*  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. NAZIH Mouna\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie plastique et réparatrice  
Urologie  
Gastro entérologie  
Anatomie pathologique  
Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie générale  
Hématologie  
Anatomie pathologique

### **Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
Pr. BELAIZI Mohamed\*  
Pr. BENCHEBBA Driss\*  
Pr. DRISSI Mohamed\*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL KHATTABI Abdessadek\*  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed  
Pr. MEHSSANI Jamal\*  
Pr. RAISSOUNI Maha\*

Chirurgie Pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Psychiatrie  
Traumatologie Orthopédique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Médecine Interne  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie pathologique  
Psychiatrie  
Cardiologie

### **Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOUR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENNANA Ahmed\*  
Pr. BENSEFFAJ Nadia  
Pr. BENSGHIR Mustapha\*  
Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
Pr. CHAIB Ali\*  
Pr. DENDANE Tarek  
Pr. DINI Nouzha\*  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
Pr. ELFATEMI Nizare

Pharmacologie – Chimie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Informatique Pharmaceutique  
Immunologie  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Neuro-Chirurgie

Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologie
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryim	Radiologie
Pr. GHANIMI Zineb	Pédiatrie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie

### **Avril 2013**

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. GHOUNDALE Omar*	Urologie
Pr. ZYANI Mohammad*	Médecine Interne

**\*Enseignants Militaires**

## 2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

### PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootecnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 09/01/2015 par le  
Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015



*DEDICACES*



*A mon cher père*

*Afqir Abdelguani*

*Cher père je me rappelle toujours de tous les moments où tu m'a poussé à travailler et à réussir, je me rappelle aussi que c'était toi qui m'a poussé à choisir de faire la médecine, ce métier noble et humaniste que je suis fière de l'avoir choisi comme carrière... Cher père j'avoue que si je suis devenue quelque chose actuellement, c'est grâce à tes efforts à tes conseils et à ta surveillance. Merci et j'espère que vous trouvez dans ce travail l'expression de ma gratitude et mon respect.*



*A ma chère mère*

*Zniber Souad*

*Tu représentes pour moi le symbole de la bonté, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.*

*Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.*

*Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.*

*Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour.*

*Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.*



*A mon cher mari*

*Dr .El kabil Jaouad*

*Je remercie Dieu. Le clément de m'avoir offert une âme sœur amoureuse,  
compréhensive et indulgente.*

*Veillez trouver dans ce travail, dont vous m'avez partagé le plaisir de  
réalisation, mes purs sentiments de reconnaissance et de gratitude. grâce à  
ton aide et à ta patience avec moi que ce travail a pu voir le jour..*

*Que Dieu le tout puissant nous accorde un avenir meilleur....*

*A mon très cher petit poussin Mohamed*

*C'est à toi mon adorable ange ,ma joie , mon petit trésor*

*que maman dédie ce travail pour te dire*

*que tu resteras pour toujours le rayon du soleil*

*qui égaye ma vie . Je t 'aime mon bébé*

*et je te souhaite tous le bonheur du monde.*



*A ma chère sœur Wassima et ma chère nièce Ines*

*A travers ce travail je vous exprime tout mon amour et mon affection.*

*Sans vous ma vie n'aurait pas eu le même goût.*

*Je vous remercie pour tout ce que vous avez fait, et je vous souhaite tout le bonheur et beaucoup de réussite dans votre vie familiale.*

*A ma belle mère :*

*Zhor Krafess*

*Je vous en serai toujours reconnaissante  
et soyez assurés de mon estime et mon profond respect.*



*A mes belles sœurs Youssri et Hanane*

*Votre soutien, votre dévouement et votre amour ont été une grande source  
de motivation pour moi.*

*Votre aide m'a toujours été précieux, Je vous souhaite tout le bonheur que  
vous méritez..*

*A ma chère amie :*

*Asmae Merboufi*

*J'ai beaucoup de chance de vous avoir à mes côtés, et je vous souhaite  
beaucoup de bonheur et de réussite.*

*Veillez retrouver en ce travail l'expression de mon amour,  
ma gratitude et mon grand attachement.*



*A TOUS MES ONCLES ET MES TANTES COUSINS  
ET COUSINES*

*Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon affection la  
plus sincère.*

*A toute personne qui a contribué de près ou de loin à la réalisation de ce  
travail*

*A tous ceux à qui je pense et que j'ai omis de citer.*

*A tous mes maitres, et confrères.*



*REMERCIEMENTS*



*A notre maître et Président de thèse*

*MR. RURAB BRAHIM*

*Professeur de Gynécologie– obstétrique*

*Nous vous remercions pour le grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider cette thèse.*

*Votre compétence, votre dynamisme, ainsi que vos qualités humaines et professionnelles exemplaires ont toujours suscité notre admiration.*

*Qu'il soit permis, cher maître, de vous exprimer notre sincère reconnaissance, notre profond respect et notre plus grande estime.*



*A notre maître et rapporteur de thèse*

*Mr OMAR CHOKAIRI*

*Professeur d'histologie – embryologie*

*Vous nous avez inspiré le sujet de thèse, vous nous avez guidé tout au long de son élaboration, avec bienveillance et compréhension, flexibilité et disponibilité ont été les qualités les plus marquantes au cours de cette collaboration. Votre accueil si simple, pour l'un de vos élèves, vos qualités humaines rares, vos qualités professionnelles ont été un enseignant complémentaire pour notre vie professionnelle et privée.*

*Veuillez accepter ici, cher maître, l'expression de notre gratitude et l'expression de notre profonde reconnaissance*



*A notre maître et juge de thèse*

*Mr. Azzedine Ibrahimi*

*Professeur de biologie*

*C'est pour nous un immense plaisir de vous voir siéger parmi le jury de notre thèse. Nous avons toujours été impressionnés par vos qualités humaines et professionnelles.*

*Veillez agréer, cher maître, nos dévouements et notre éternelle reconnaissance.*



*A notre maître et juge de thèse*

*Mme Tellal Saida*

*Professeur de biochimie*

*Permettez nous de vous remercier pour avoir si gentiment  
accepté de faire partie de nos juges.*

*En dehors de vos connaissances claires et précises, dont nous avons  
bénéficié, vos remarquables qualités humaines et professionnelles méritent  
toute admiration et tout respect.*

*Veillez trouver ici le témoignage respectueux  
de notre reconnaissance et admiration.*



# *SOMMAIRE*



<b>INTRODUCTION</b> .....	1
<b>HISTORIQUE</b> .....	3
<b>EPIDEMIOLOGIE</b> .....	6
<b>ETUDE CLINIQUE DE L'X FRAGILE</b> .....	8
I/ LE SYNDROME DYSMORPHIQUE .....	9
II- LA MACRO-ORCHIDIE .....	14
III- LES TROUBLES NEUROPSYCHOLOGIQUES .....	15
1-Au niveau neuromoteur .....	15
2- Déficience mentale .....	16
a- La population masculine .....	16
b- La population féminine .....	18
3- Les troubles cognitifs .....	21
La mémoire .....	21
Les capacités intentionnelles et fonctions exécutives .....	22
Le comportement .....	22
Les troubles de la communication verbale .....	23
IV – ASSOCIATION AVEC L'AUTISME .....	24
1-fréquence de l'autisme dans le syndrome de l'x fragile .....	24
2-Les comportements d'allure autistique .....	26

V – LA VULNERABILITE DES ENFANTS PORTEURS DE L’X FRAGILE .....	28
VI- LES AUTRES ANOMALIES .....	29
1. gynandroblastome .....	29
2- Les autres troubles .....	31
VII- LES AUTRES VECTRICES (LES PORTEURS DE LA PREMUTATION).....	32
1 – syndrome tremblement – ataxie : (FXTAS) :Fragile x associated tremor ataxia syndrome .....	32
2- l’insuffisance ovarienne .....	34
<b>APPROCHE GENETIQUE.....</b>	<b>36</b>
I-CYTOGENETIQUE .....	40
1 .Introduction .....	40
2- Diagnostic cytogénétique .....	43
II- LA BIOLOGIE MOLECULAIRE .....	44
1 .le gène FMR1 .....	44
a Structure du gène FMR1 .....	45
b. Conservation interspécifique du gène .....	46
c-Expression du gène FMR1 au cours du développement .....	46
d-Expression du gène FMR1 chez l’Adulte .....	49
2- prémutation-mutation .....	50

a-Le paradoxe de Sherman .....	50
b .la répétition du triplet CGG .....	51
c.La protéine FMRP .....	55
3- Diagnostic moléculaire .....	61
a_ Southern blot .....	61
b_PCR : (Polymerase Chain Réaction).....	64
4- diagnostic immunohistochimique .....	65
a: Détection de la FMRP dans le sang .....	65
b. Détection de la FMRP dans les cheveux .....	66
5-le diagnostic prénatal .....	67
6- diagnostic de la mutation ou prémutation chez une femme enceinte alors que l'existence de la maladie est inconnue dans la famille .....	68
<b>DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.....</b>	<b>71</b>
I- SUR LE PLAN CLINIQUE .....	72
II- SUR LE PLAN MOLECULAIRE .....	73
<b>TRAITEMENT DU SYNDROME X FRAGILE.....</b>	<b>74</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>78</b>
<b>RESUME .....</b>	<b>80</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>84</b>



*INTRODUCTION*

Le syndrome de l'x fragile est une génopathie héréditaire liée à l'x, il porte également le nom de Martin Bell .

Il s'accompagne le plus souvent d'un déficit intellectuel, des troubles du comportement et d'un syndrome dysmorphique.

L'intérêt de l'étude du syndrome de l'x fragile est multiple, tout d'abord de part sa fréquence, puisqu'il s'agit de la cause la plus fréquente du retard mental héréditaire, et de l'importante activité de recherche qu'il suscite chez les généticiens.

Cette importante activité est marquée par la découverte de nouveaux mécanismes de mutation et de transmission, et surtout par la recherche d'une prise en charge thérapeutique adéquate de ce syndrome.

Ce syndrome malheureusement, est relativement méconnu particulièrement chez les parents qui parfois ignorent le risque d'avoir des enfants atteints, il en est de même dans le milieu médical.

Aux Etats –unis et en Europe, ce syndrome connaît un grand intérêt, il représente un véritable problème de santé publique.

Il n'est pas de même dans les pays du tiers monde où il est loin d'être un souci majeur.

Dans cette thèse, nous avons essayé de faire une approche clinique et génétique du syndrome de l'x fragile en nous appuyons sur des données récentes de la bibliographie.

Cette thèse à l'intérêt surtout théorique, pour appréhender des mécanismes de la survenue de ce syndrome pour le faire connaître dans le milieu médical.



*HISTORIQUE*

Il ya plus d'un siècle, dans les asiles d'aliénés, les médecins avaient remarqué que les garçons avec des retards mentaux étaient plus nombreux que les filles.

C'est au milieu des années 1940, que Martin et Bell décrivent l'association d'une dysmorphie faciale à un déficit intellectuel de transmission familiale lié a l'x.

La fragilité de l'x sur un caryotype à été identifiée en 1969, par Catherine Turleau qui a mis en évidence sur le chromosome Xq27.3 des images lacunaires ou des images de fracture, c'est à partir de ce moment-là qu'on a commencé à parler du syndrome de l'x fragile.

Il a fallu attendre le début des années 1990, grâce aux travaux de Jean Louis Mendel et une équipe américano-hollandaise pour comprendre qu'il s'agit ici d'un nouveau type de mutation qu'on appelle les mutations instables ou dynamiques.

A partir des années 1995- 2000 , la protéine FMRP a été isolée, celle-ci serait le facteur qui préside en l'émergence du retard mental de ce syndrome pour Verkerk.(4)

En 2003, une équipe américaine conduite par PAUL HAGERMAN, a décrit chez certains adultes porteurs de ce qu'on appelle une prémutation.

Le travail des scientifiques ne cesse de faire évoluer les connaissances sur ce syndrome.

De nombreuses questions restent encore sans réponse ,les recherches ont considérablement avancé ces dernières années, notamment grâce aux nouvelles techniques de la génétique moléculaire utilisant les modèles animaux, par exemple :les souris dont l'ADN a été modifié.(2)

La zone de fragilité étant précisé en Xq27.3,la biologie moléculaire a permis de connaitre avec précision le type de mutation qui concerne ce syndrome.

C'est à la suite de ces travaux que la zone de fragilité a été étiquetée : gène de la fragilité du chromosome X :gène Fmr1.

Du fait que ce syndrome a une composante héréditaire, il est devenu un véritable problème de santé publique, et une préoccupation dans certains pays.

C'est un syndrome multidisciplinaire dans lequel les acteurs de la santé, les pédiatres,généticien,biologistes,épidémiologistes,psychologues,sont impliqués à des degrés variables.



*EPIDEMIOLOGIE*

Il a été clairement démontré par diverses études épidémiologiques que le retard mental est plus fréquemment observé chez les garçons que chez les filles, chez les garçons la fréquence des retards mentaux sévères est d'environ 1/4000 à 1/9000, chez les filles la fréquence est de 1/7000 à 1/15000 .(Coffee et Al 2009 ,Peprah,2012)

En effet 25% à 50% des retards mentaux seraient liés à des gènes localisés sur le chromosome X .

Le syndrome de l'x fragile représente 20% à 40% des retards mentaux liés à l'X.

Il s'agit donc bien de la cause la plus fréquente du retard mental héréditaire.

Depuis une vingtaine d'années, de nouveaux gènes impliqués dans le retard mental lié à l'X RMLX ont été identifiés, et le rythme de découverte de nouveaux gènes ne cesse de s'accélérer (3) .

En ce qui concerne les transmetteurs non atteints mais susceptibles de transmettre la maladie, chez les garçons, la fréquence est de l'ordre de 1/800 et chez les femmes de l'ordre de 1/250 en général

En 1991- 1994 il y'avait 66% des cas familiaux, alors qu'actuellement il y en a 41% cela veut dire que le travail des pédiatres et des médecins commence à porter ses fruits.(1)

Au Maroc, aucune étude épidémiologique n'a été réalisée.

*ETUDE CLINIQUE  
DE L'X FRAGILE*



- Sur le plan clinique, le phénotype caractéristique est inconstant et dépend du sexe mais aussi du statut « prémuté » ou « muté » de l'individu.

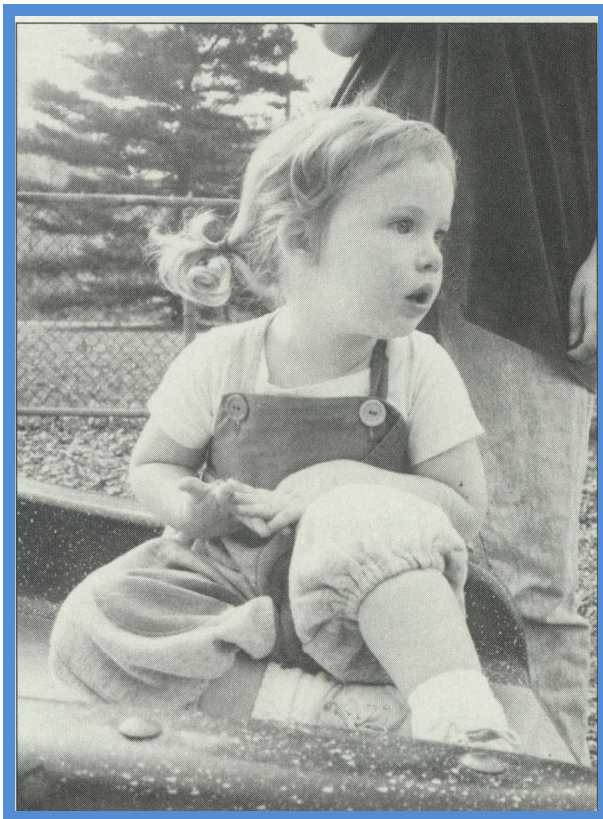
La forme typique associe :

- Une dysmorphie faciale
- Une macroorchidie dans 80% des cas.
- Et un profil psychologique particulier.

## **I/ LE SYNDROME DYSMORPHIQUE :**

La dysmorphie faciale, est plus nette chez le garçon et plus visible avec l'âge.

Avant l'Age de cinq ans : (figure (1))

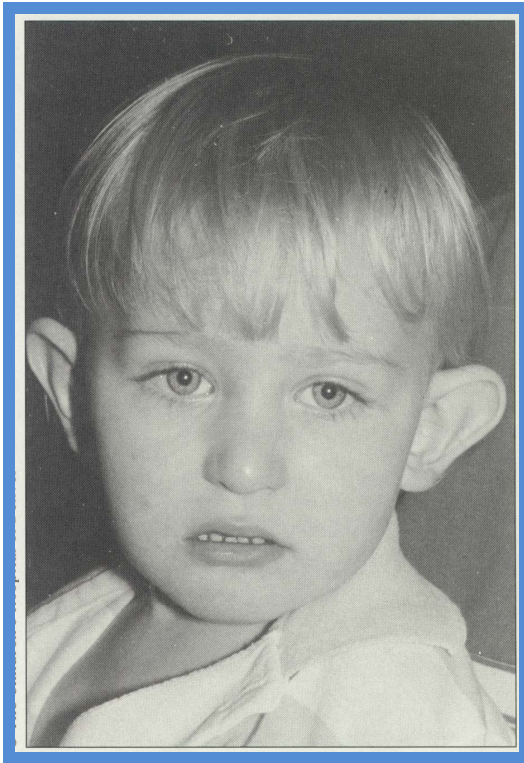


**Figure(1) : image montrant deux enfants atteint du syndrome de l'x fragile avant l'âge de 5ans(39)**

Même dans sa forme stéréotypée, le diagnostic chez les plus jeunes enfants est difficile, il faut d'abord penser à chercher une macrocéphalie, y est souvent associés à des oreilles larges, un regard peu expressif, une bouche souvent ouverte, des traits un peu grossiers, des paupières cernées, des iris clairs dits de ( velours).

Une peau douce, une hyperlaxité ligamentaire et un affaissement de la voûte plantaire (1).

Après cinq ans :



**Figure(2)** : image montrant des enfants atteints du syndrome de l'x fragile après l'âge de 5 ans(39)

Le tableau devient plus évocateur surtout chez les garçons :

- Le visage allongé et étroit avec un front haut et large.
- Un périmètre crânien important.
- Un hypertélorisme
- Un épicanthus.
- Un aplatissement de l'ensellure nasale.
- La bouche est grande avec des lèvres épaisses et éversées, la mâchoire proéminente avec un menton saillant (prognathisme).
- Les incisives médianes supérieures de grande taille.
- Des oreilles larges, décollées et mal ourlées.
- Une grande taille, des pieds plats, des doigts un peu larges, avec souvent des anomalies statiques rachidiennes.
- L'ensemble est alors suffisamment caractéristique pour faire évoquer le diagnostic, mais la dysmorphie peut être discrète dissociée voir absente.

Si l'âge moyen du diagnostic des garçons x fragile est passé de 9.2 ans à 5.8 ans entre 1994 et 2001. Des diagnostics tardifs sont encore réalisés et le syndrome est encore trop méconnu chez les filles, dont les symptômes sont moins spécifiques (5) .

## **II- LA MACRO-ORCHIDIE :**

La macro-orchidie doit toujours être recherchée car très évocatrice, mais elle est inconstante et n'est pas une aide pour le diagnostic précoce.

Avant la puberté la macro- orchidie n'est retrouvée qu'une fois sur deux, après la puberté, elle est retrouvée dans 92% des cas, elle est généralement importante supérieure à 30 ml. (le volume testiculaire normal à 19-20 ans est de 18,6 + - plus ou moins 4,0ml). La formule pour calculer le volume testiculaire est

$$V = \Pi / 6 \times \text{longueur} \times \text{carré de la largeur}$$

La macro-orchidie est sans anomalie endocrine sans influence sur le développement sexuel, les hommes atteints ne sont pas stériles (2) .

Des signes de dysplasie du tissu conjonctif peuvent s'associer (hernies).

La macrogénitosomie est trop rare et trop spécifique pour constituer un bon élément diagnostique.

### **III- LES TROUBLES NEUROPSYCHOLOGIQUES :**

#### **1-Au niveau neuromoteur :**

A partir de la 5<sup>ème</sup> année et avec une prévalence de 23% en moyenne, les patients avec syndrome de l'x fragile font des crises épileptiques surtout focales secondairement généralisées, parfois d'emblée généralisées ou restant focales , elles peuvent être fébriles , et ne se présentent que rarement sous forme d'état de mal .

L'EEG inter-critique montre chez 58% des patients atteints de syndrome de l'x fragile, des pointes Centro temporales de voltage moyen à grand, unilatérales ou bilatérales parfois multi- focales, et à prédominance nocturnes, pendant le sommeil.

Ces anomalies électriques sont présentes durant l'enfance et disparaissent avec l'âge.

D'où est important que les médecins soient conscients de la possibilité que les enfants présentant des crises partielles de cause inconnue peuvent être porteurs de l'x fragile. (25)

Les patients avec prémutation ou de sexe féminin présentent très rarement une épilepsie. (4)

Les études humaines post- mortem, et celle d'imagerie cérébrale ont permis de relever quelques particularités anatomiques chez un certain nombre de patients atteints du syndrome de l'x fragile.

Au niveau macroscopique on note :

Une dilatation ventriculaire, inversement proportionnelle au quotient intellectuel(QI) probablement en lien avec une atrophie corticale qui prédominerait à droite.

Un cerveau de taille globalement supérieure à la moyenne.

Des anomalies du circuit sous cortico –frontal notamment un noyau caudé plus grand et les amygdales plus petites.

Ces variations pouvant être impliquées dans le déficit d'attention, les troubles des fonctions exécutives et oculomotrices, les troubles de la programmation motrice et la labilité émotionnelle.

Une hypoplasie du vermis pouvant être mise en corrélation avec un QI bas.

Sur le plan microscopique on note des hétérotopies dans la substance blanche sous corticale ainsi qu'une perte de cellules de Purkinje dans le cervelet.

Les troubles du tissu conjonctif sont attribués à une anomalie de l'élastine  
(4)

## **2- Déficience mentale**

### **a- La population masculine :**

Les retards mentaux liés au chromosome X(RMLX) qui touchent 1,8 garçons pour 1000 naissances masculines, sont classiquement divisés en formes syndromiques et formes non spécifiques selon la présence ou non de signes particuliers associés au retard mental (7).

Depuis des décennies, les pédopsychiatres savent que les retards mentaux ont une incidence plus élevée chez les garçons que chez les filles (7).

Le syndrome de l'x fragile est la cause la plus fréquente du retard mental héréditaire et se trouve dans 2\_3% des cas de retard mental (8).

La prévalence est estimée à 1 sur 1500 pour les hommes, et 1 sur 2500 pour les femmes (9)

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 QI quotient intellectuel.

Dans l'ensemble de la population, le QI se situe entre 70 et 130 (quelque 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 quotient intellectuel 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 est supérieur à 70) mais leur anxiété, et leurs difficultés de concentration retentissent sur leur apprentissages(2).

**b- La population féminine**



**Figure(3) : image montrant une adolescente atteinte du syndrome de l'x fragile (40)**

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.

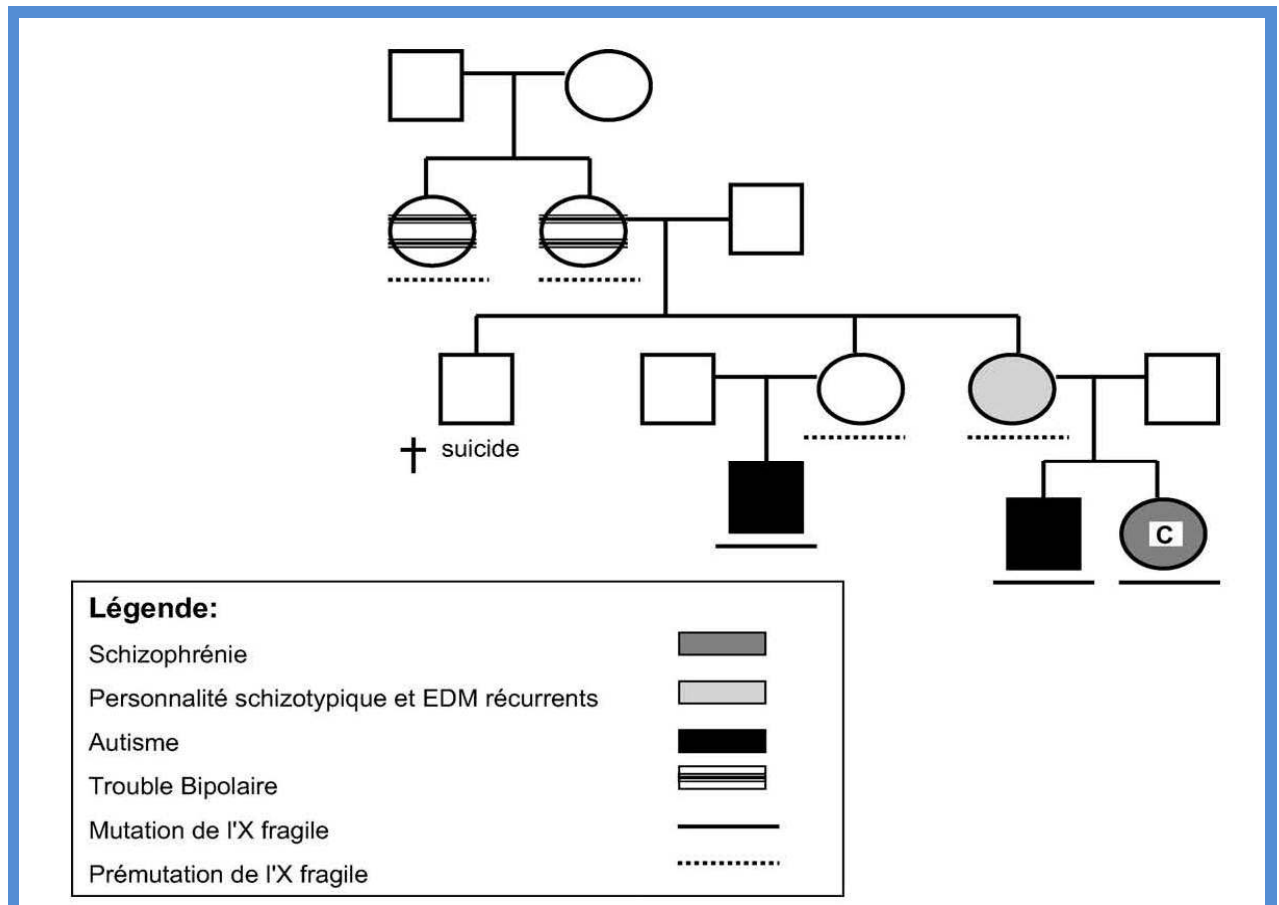
Généralement elles n'ont pas de sévères problèmes de langage, et utilisent un vocabulaire, une grammaire et des compétences qui sont appropriés à leur âge.

Par ailleurs la coexistence d'une mutation complète pour l'x fragile avec une schizophrénie à début très précoce a été reportée.

Dans ce sens une observation médicale a été faite à propos d'une fille âgée de neuf ans, antécédents : mère porteuse d'une prémutation de l'x fragile, qui avait au premier plan une symptomatologie délirante et hallucinatoire, principalement auditive, des idées de persécution centrées sur ses proches.

Ceci suggère l'existence d'une association préférentielle avec le spectre schizophrénique qui pourrait avoir d'importantes implications dans la compréhension de la génétique, de la schizophrénie, comme du phénotype psychopathologique du syndrome de l'x fragile.

Ceci permet également de soulever l'intérêt d'un dépistage précoce de l'x fragile et d'élargir ses implications cliniques et thérapeutiques au cadre encore peu exploré de la schizophrénie infantile (9).



**Figure (4):** arbre généalogique de cette fille(C) montrant ses antécédents familiaux(9)

### **3- Les troubles cognitifs :**

Les déficiences cognitives peuvent aller de léger à graves, et comporter une gamme de symptômes.

Les gens chez qui ont a diagnostiqué un Syndrome de l'X fragile sont souvent atteints d'hyperactivité avec déficit de l'attention.

Les filles sont le plus souvent moins atteintes que les garçons et présentent donc des troubles similaires mais d'intensité moindre.

#### **La mémoire :**

Les difficultés de la mémoire dépendent du type d'information à mémoriser. En effet, les informations complexes, abstraites ou celles qui demandent d'être organisées sont particulièrement difficiles à mémoriser.

Ces difficultés peuvent être dues à un déficit des fonctions exécutives ou de contrôle.

Par ailleurs, on observe que la mémoire à long terme épisodique est relativement efficace, alors que la mémoire à long terme sémantique tout comme la mémoire à court terme (particulièrement la mémoire de travail) sont déficitaires.

De plus, il est noté une distinction entre la mémoire visuelle et la mémoire verbale, au profit de la première.

Les principaux troubles se situent au niveau de l'encodage de l'information c'est-à-dire au moment de l'apprentissage d'une nouvelle information.

### **Les capacités intentionnelles et fonctions exécutives :**

Les fonctions exécutives (capacités à planifier une action, à la contrôler), les enfants X fragile sont particulièrement déficitaires, en effet on observe des troubles de l'inhibition (impulsivité) de l'attention soutenue dans le temps et divisée (aptitude à faire plusieurs choses à la fois : écrire et écouter par exemple).(10)

### **Le comportement :**

Les troubles du comportement sont très présents chez les enfants x-fragile. Ceux-ci ont bien sur des répercussions sur le fonctionnement cognitif et adaptatif ainsi que sur leurs apprentissage, ils sont d'autant plus marqués que le retard mental est sévère.

80 % à 90 % des jeunes garçons atteints sont hyperactifs impulsifs et présentent des bouffées d'agressivité en cas de stress. la plupart développent également des tics et des stéréotypies motrices, consistent par exemple à agiter et à mordre leurs mains, ou à mâchonner leurs vêtements.

Ces manifestations pourraient être une réponse au sentiment d'anxiété qui les habite.

Cette angoisse se traduit également par une faible capacité d'adaptation et par une inquiétude face au changement.

La tendance à l'hyperactivité est moins marquée chez les filles mais celles-ci souffrent fréquemment des troubles de l'attention, et du langage décrit précédemment. Elles présentent souvent des difficultés relationnelles, qui se manifestent par des angoisses, une timidité et même une tendance dépressive.  
(11)

**Les troubles de la communication verbale :**

Les troubles du langage sont quasiment constants, il existe un retard de l'acquisition du langage mais à des degrés variés pouvant aller jusqu'à l'absence du langage, parfois l'enfant ne prononce qu'un à deux mots jusqu'à l'âge de 3-4 ans.

On note des troubles de la parole avec des erreurs dans la prononciation des phonèmes et des mots.

La qualité formelle du langage est supérieure à sa richesse et à son utilisation.

Des anomalies et des fluctuations du débit verbal avec tachyphémie, changement de tonalité, raucité, répétition de mots ou de phrases sont fréquentes (12) .

Les jeunes enfants peuvent également présenter un débit verbal accéléré ou irrégulier, une baisse de l'intensité de la voix, des troubles de l'articulation, utiliser parfois des phrases inadéquates, avoir un manque du mot .En revanche il faut savoir que la compréhension du langage est généralement meilleure que l'expression.(13)

#### **IV – ASSOCIATION AVEC L'AUTISME :**

Dans 70% des cas d'autisme, il y a un retard mental d'importance variable, et chez certains d'entre eux on découvre l'anomalie génétique de l'x fragile.

Cette conjonction de facteurs a pu faire penser que l'autisme représentait une variante évolutive fréquente du syndrome de l'x fragile.

Actuellement, on considère que la prévalence d'autisme chez les enfants avec x fragile est comparable à celle chez les enfants avec des retards mentaux d'autres origines.

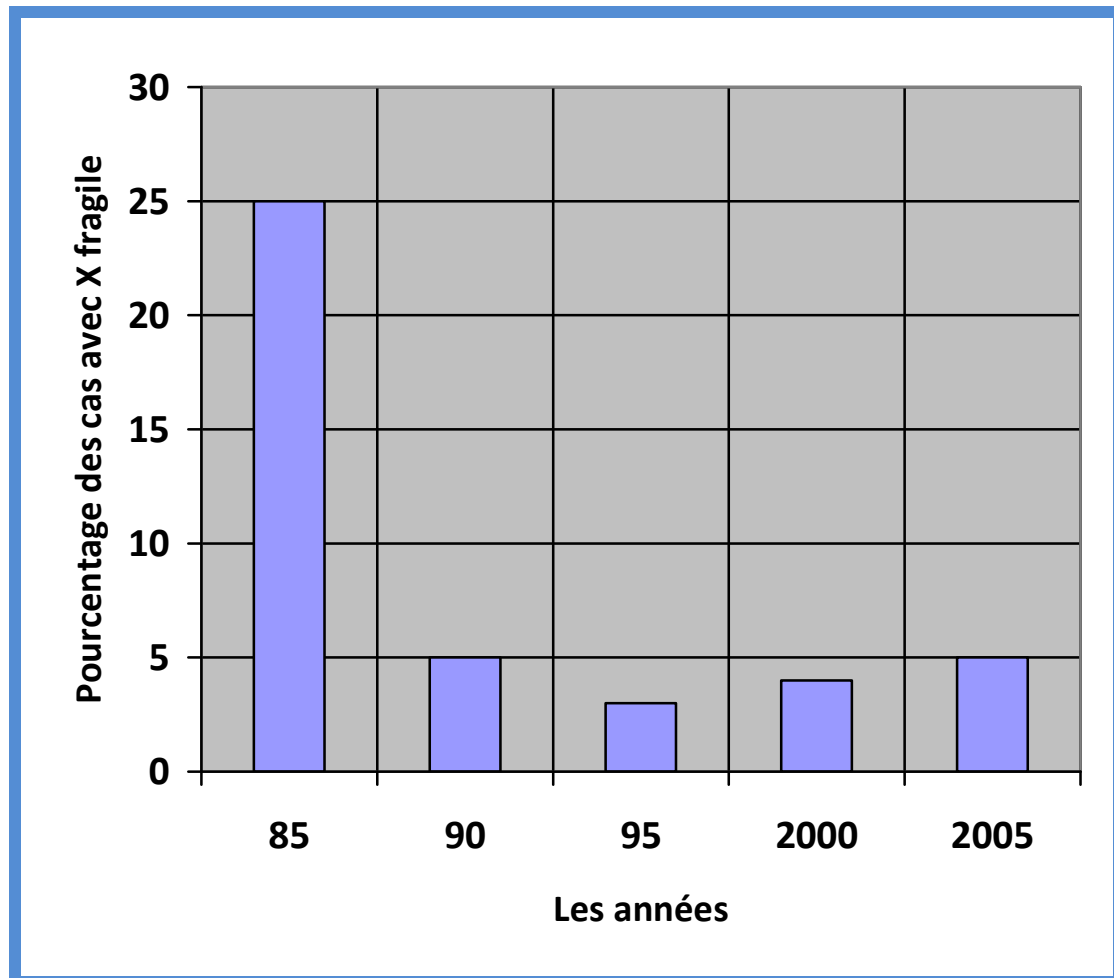
Les recommandations sur les bonnes pratiques sur le diagnostic de l'autisme indiquent qu'un caryotype avec recherche du chromosome x fragile doit faire partie de l'évaluation(12).

##### **1-Fréquence de l'autisme dans le syndrome de l'x fragile :**

Le syndrome de l'x fragile est l'un des principaux maladies monogéniques associés à l'autisme, environ 20% à 50% des personnes répondent aux critères diagnostiques complets pour l'autisme.(Moss et Howlin 2009)(38)

Dans les années 80, est apparu un sujet de controverse à propos des relations entre l'autisme et le syndrome de l'x fragile. Selon les études, le pourcentage des sujets parmi la population autiste varie entre 0% et 16%. La fréquence de l'autisme parmi les personnes x fragile est-elle aussi diversement estimée : elle varie entre 5% et 46% avec une moyenne de 20%.(14)

Si la prévalence des patients atteints du trouble du spectre autistique est hausse, La proportion de personnes atteintes d'autisme avec syndrome d'x fragile pourrait s'attendre à diminuer.



**Figure (5) fréquence des patients x fragile observés chez les sujets diagnostiqués Autistes. (15)**

Figure (5) : dans une enquête d'articles publiés et des avis portant sur la fréquence du syndrome x fragile associé à l'autisme. Chez les mâles et les femelles, il y avait une forte réduction de la proportion des sujets autistes atteints du syndrome x fragile (1985 jusqu'à 2005)

## **2-Les comportements d'allure autistique :**

Ces comportements sont semblables à ceux observés chez les enfants autistes, et sont présents dès la première année.

### ✓ Troubles du contact :

Refus ou fuite du contact oculaire, absence d'expression faciale et d'échange de mimique, absence de contact et d'échange tonique (dialogue tonico-postural). Le regard semble vide, lointain, ailleurs.

### ✓ Les réactions bizarres et restriction des intérêts :

Les réactions d'angoisse, d'agressivité, ou d'apparente colère peuvent survenir à l'occasion de changement dans l'environnement.

Ces manifestations de colère d'angoisse ou de détresse peuvent aussi survenir en réponse à une frustration, une interdiction ou une tentative insistante de l'adulte d'entrer en contact.

### ✓ Modulation sensorielle et motricité :

On note une hypo ou une hyper réactivité au stimulus sensoriels et à l'opposé, il existe une fréquente indifférence au monde sonore en particulier aux bruits sociaux. (L'enfant ne répond pas quand on l'appelle), et a un intérêt pour des bruits ou des sonorités particulières (aspirateur, chasse d'eau, froissement de papier, etc.) (17)

**Tableau(I) : les résultats montrent que la plupart des comorbidités psychiatriques sont répondues dans le syndrome de l'x fragile.(N :nombre de sujets, ADHD :déficit de l'attention avec hyperactivité)(16)**

<b>Les comorbidités psychiatriques</b>	<b>Sujets avec FXS % (N=22)</b>	<b>Les sujets non affecté % (N=6)</b>
<b>ADHD inattentive</b>	45,5	0
<b>Hyperactivité – impulsivité</b>	27,3	0
<b>Anxiété généralisé</b>	0	0
<b>Phobies spécifiques</b>	50	33,3
<b>Obsessions</b>	22,7	16,7
<b>Compulsions</b>	13,6	33,3
<b>Stress post-traumatique</b>	31,8	33,3
<b>Tics moteurs</b>	36,4	16,7
<b>Tics vocaux</b>	45,5	0
<b>Schizophrénie</b>	4,5	0
<b>Dépression</b>	0	0
<b>Phobie sociale</b>	31,8	0
<b>Enurésie</b>	40,9	0
<b>Encoprésie</b>	36,4	0
<b>Les symptômes autistiques</b>	31,8	0

## **V – LA VULNERABILITE DES ENFANTS PORTEURS DE L'X FRAGILE :**

Les enfants porteurs d'un x fragile sont apparus très souvent et précocement animés par les comportements atypiques « d'allure autistique » venant s'ajouter aux manifestations précoces de la déficience mentale.

Ces comportements témoignent de la très grande réactivité de ces enfants face à tous changements et au contact d'autrui.

Leur comportement parfois étrange exprime, en fait leur désir et leur besoin d'être compris.

Ils ont été décrits comme (des enfants psychologiquement vulnérables).

Ces enfants dits « vulnérables » ne peuvent s'engager dans une relation, être confrontés à un conflit, une situation nouvelle ou un événement imprévu sans éprouver l'impression d'une vive menace et la certitude d'une catastrophe à venir.

Tout au long de leur vie, parfois ils restent mobilisés par le besoin de se protéger et de « s'encapsuler dans leur environnement » (18)

Ces manifestations comportementales sont tardives et inconstantes, et si elles existent, leur intensité est indépendante de la déficience intellectuelle.

Elles s'atténuent progressivement avec l'âge, mais entre-temps, elles ont été la source de nombreux conflits avec l'entourage, venant s'ajouter au retard intellectuel et aux troubles du langage, accroître leur sentiment d'impuissance et rendre plus difficile encore leur intégration sociale.

## **VI- LES AUTRES ANOMALIES :**

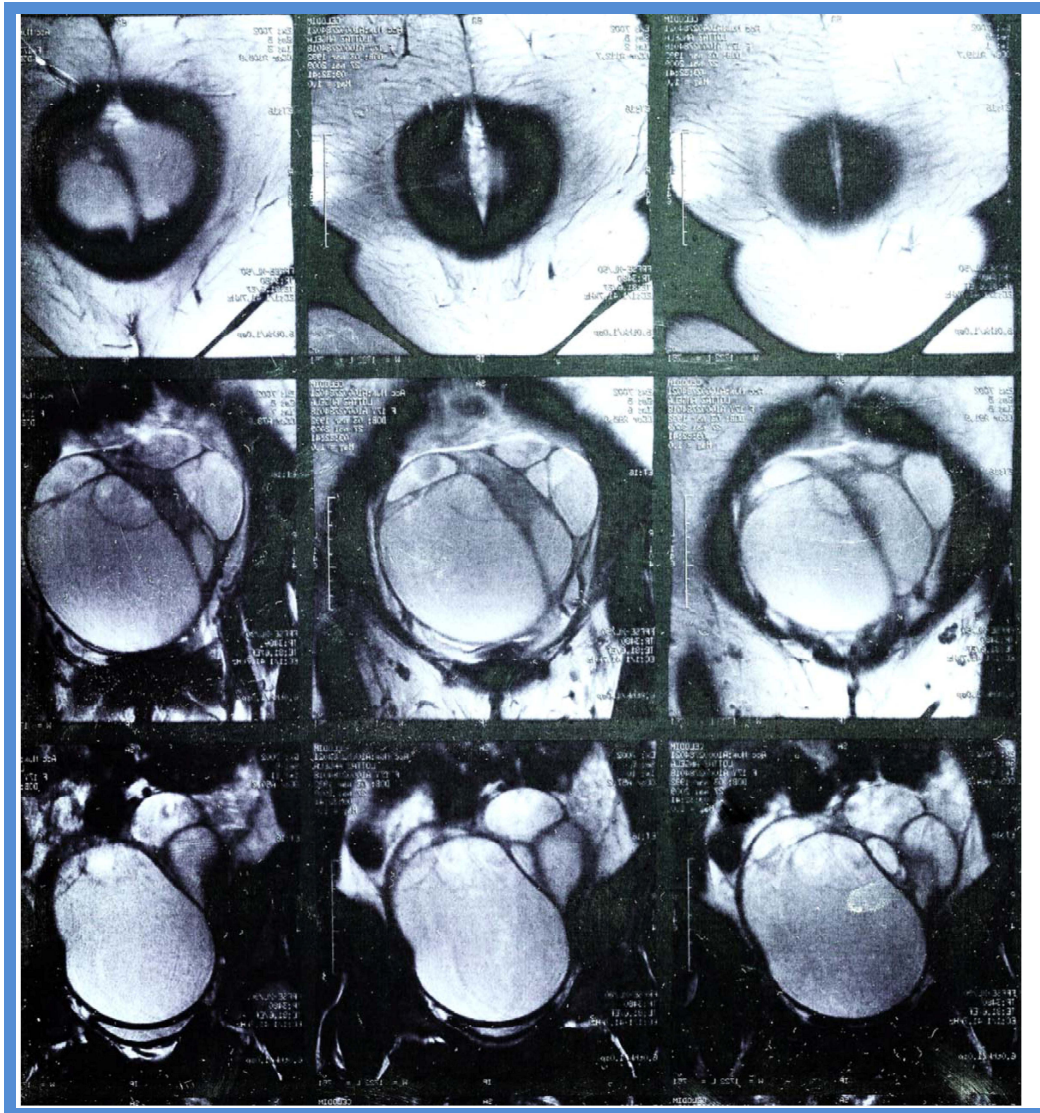
### **1. Gynandroblastome :**

Le gynandroblastome est une tumeur ovarienne rare, non germinale dérivant des cordons sexuels et du stroma, maligne, et dont le potentiel évolutif reste faible.

Ses manifestations cliniques sont endocriniennes (troubles de la pilosité, trouble du cycle), gynécologiques, ou liées à un syndrome de masse pelvienne (algies chroniques) soit totalement asymptomatique.

Après une IRM pelvienne de préférence, la chirurgie première optimale reste le traitement de référence du gynandroblastome, en association avec une surveillance rigoureuse postopératoire.

Le cas d'une patiente de 17 ans a été rapportée, consultant en urgence pour des métrorragies persistantes importantes, elle a comme ATCD un syndrome de l'x fragile dont est porteuse sa mère ainsi que son frère, notre cas est le premier associant un syndrome de l'x fragile à un gynandroblastome ne permettant pas de conclure à un lien de causalité d'autant qu'il existe une grande diversité de chromosomes et loci impliqués dans ce syndrome héréditaire. (19)



**Figure(6) : IRM pelvienne préopératoire, coupes axiales avec injection de gadolinium : volumineuse formation kystique développée au dépend de l'ovaire gauche(19)**

## **2-Les autres troubles :**

Des troubles de la vision sont plus fréquents que chez les autres enfants, il peut s'agir d'un strabisme ou d'un nystagmus.

Les otites à répétition et des sinusites à répétition sont également fréquentes.

Une hyperpigmentation péri orbitale ainsi que scrotale en période pubertaire à été décrite par FRYNS en 1993.

DAVIDS et AL (1990), rapportèrent chez 150 garçons x fragile = 75 avec pieds plats, 85 avec une hyper laxité ligamentaire et 10 avec une scoliose.

HAGERMAN et SYNHORST (1984), ont confirmé le prolapsus de la valve mitrale et on démontré une dilatation de l'aorte ascendante.

## **VII- LES AUTRES VECTRICES (LES PORTEURS DE LA PREMUTATION):**

### **1–Syndrome tremblement – ataxie : (FXTAS) :Fragile x associated tremor ataxia syndrome :**

Le syndrome FXTAS(fragile-X-associated tremor ataxia syndrome) concerne environ 40% des hommes prémutés âgés de plus de 50 ans, elle augmente avec l'âge et est estimée à 75%. Chez les hommes prémutés de plus de 80 ans, elle varie aussi avec le sexe, puisque moins de 10% des femmes prémutées âgées de plus de 50 ans ont le syndrome FXTAS.(21)

Le phénotype clinique du syndrome FXTAS est différent de celui du syndrome de l'x fragile, il débute classiquement à la cinquantaine, avec l'apparition d'un tremblement d'intention ou postural des membres supérieurs, le plus souvent symétrique.

Il concerne rarement le repos avec parfois un parkinsonisme, rarement au premier plan.

L'ataxie cérébelleuse survient progressivement, la gène fonctionnelle est souvent plus importante que les anomalies trouvées à l'examen clinique.

Des neuropathies périphériques non spécifiques ont été décrites dans quelques observations isolées, il s'agit de neuropathies le plus souvent axonales motrices et/ ou sensibles atteignant essentiellement les grosses fibres. Une dysautonomie avec hypotension orthostatique et troubles sphinctériens a été décrite (22)

**Tableau (II) : Tableau détaillant les critères diagnostiques du FXTAS(23)**

<b>- Critères diagnostiques du FXTAS (Jacquemont et al., 2003) Proposed diagnostic criteria and categories for FXTAS (Jacquemont et al., 2003)</b>	
<b>Critères</b>	
Moléculaire	Répétition CGG compris entre 55 et 200
<b>Cliniques</b>	
Majeurs	Tremblement intentionnel Ataxie cérébelleuse
Mineurs	Syndrome parkinsonien Troubles mnésiques modérés à sévères Trouble dyséxecutif
<b>Radiologiques</b>	
Majeurs	Lésions IRM des pédoncules cérébelleux moyens
Mineurs	Atrophie cérébrale généralisée modérée à sévère Lésions IRM d'atteinte de la substance blanche cérébrale
<b>Catégories diagnostiques</b>	
FXTAS définis	Un critère clinique majeur, et un critère radiologique majeur, ou la présence d'inclusion FXTAS
FXTAS probable	Deux critères cliniques majeurs, ou un critère clinique mineur et un critère radiologique majeur
FXTAS possible	Un critère clinique majeur et un critère radiologique mineur

Si on considère la prévalence élevée de la prémutation dans la population générale, le risque de développer cette maladie neurodégénérative chez ces sujets porteurs de la prémutation constitue un réel problème de santé publique qui est sous diagnostiqué.

-Le FXTAS doit être recherché devant une ataxie cérébelleuse tardive idiopathique, chez l'homme après 50 ans afin de réaliser un conseil génétique pour le FXTAS et le syndrome de l'x fragile.(23)

## **2- l'insuffisance ovarienne :**

L'insuffisance ovarienne précoce, résulte en un fonctionnement anormal ou réduit des ovaires qui peut mener à une infertilité, ou à une fertilité réduite, à des cycles menstruels irréguliers, ou faisant défaut à une ménopause précoce ou à des taux d'hormones anormaux (FSH).

La ménopause précoce est définie par l'arrêt des règles avant l'âge de 40 ans, c'est la manifestation la plus sévère de l'insuffisance ovarienne précoce liée à l'x fragile.

Près d'une femme sur cinq portant d'une prémutation présente une ménopause précoce, avec arrêt des menstruations avant l'âge de 40 ans.

Entre 5% et 7% des cas de ménopause précoce idiopathique résulte d'une prémutation du gène FMR1, diagnostic qui peut être utile dans le cadre d'un planning familial. (20)

Même si certains symptômes de l'insuffisance ovarienne précoce liée à l'x fragile ressemblent à ceux de la ménopause (tels les bouffées de chaleur et la sécheresse vaginale.), il ne s'agit pas d'une ménopause pour deux raisons majeures :

1- les femmes atteintes d'insuffisance ovarienne précoce liée à la prématurité de l'x fragile peuvent occasionnellement être enceintes, car leurs ovaires peuvent encore libérer des ovules contenus dans les follicules ovariens restants, une femme ménopausée ne peut être enceinte car ses ovaires ne contiennent plus de follicules.

2 - les femmes atteintes d'insuffisance ovarienne précoce liée à l'x fragile peuvent connaître un retour de cycles menstruels, pas les femmes ménopausées.

Du fait des niveaux d'hormones réduits dus à l'insuffisance ovarienne précoce, le risque de survenue d'ostéoporose peut être plus important chez les femmes atteintes que chez les autres, si le manque d'hormone n'est pas compensé par un traitement hormonal substitutif.

Les femmes prématurées ne peuvent pas présumer une réduction ou une absence de fertilité, elles doivent donc prendre des mesures de contraception si elles veulent éviter une grossesse.(24)

*APPROCHE GENETIQUE*



Depuis 1969, on sait que la maladie est transmise par le chromosome x. A cette époque on savait déjà identifier la fragilité du chromosome x, à l'aide du caryotype qui était souvent pris en défaut (faux-négatifs).

Comme les garçons étaient manifestement plus atteints que les filles, les chercheurs ont pensé qu'il s'agissait d'une maladie dominante liée à l'x.

Cependant, il existait de nombreuses incohérences par rapport au schéma traditionnel de transmission établi selon les lois de Mendel, amenant à évoquer l'existence d'une pénétrance (rapport du nombre des sujets exprimant le phénotype clinique/ nombre des sujets porteurs de la mutation) incomplète avec expressivité variable. Or, deux facteurs influencent la pénétrance de la maladie.

1- Le premier facteur désigne la mutation qui est l'expansion d'une série de triplets nucléotidiques (cytosine- guanine -guanine), la taille et la stabilité de ce triplet déterminent la pénétrance.

2- Le second facteur, uniquement pour les individus de sexe féminin, est l'inactivation aléatoire de l'x. (1)

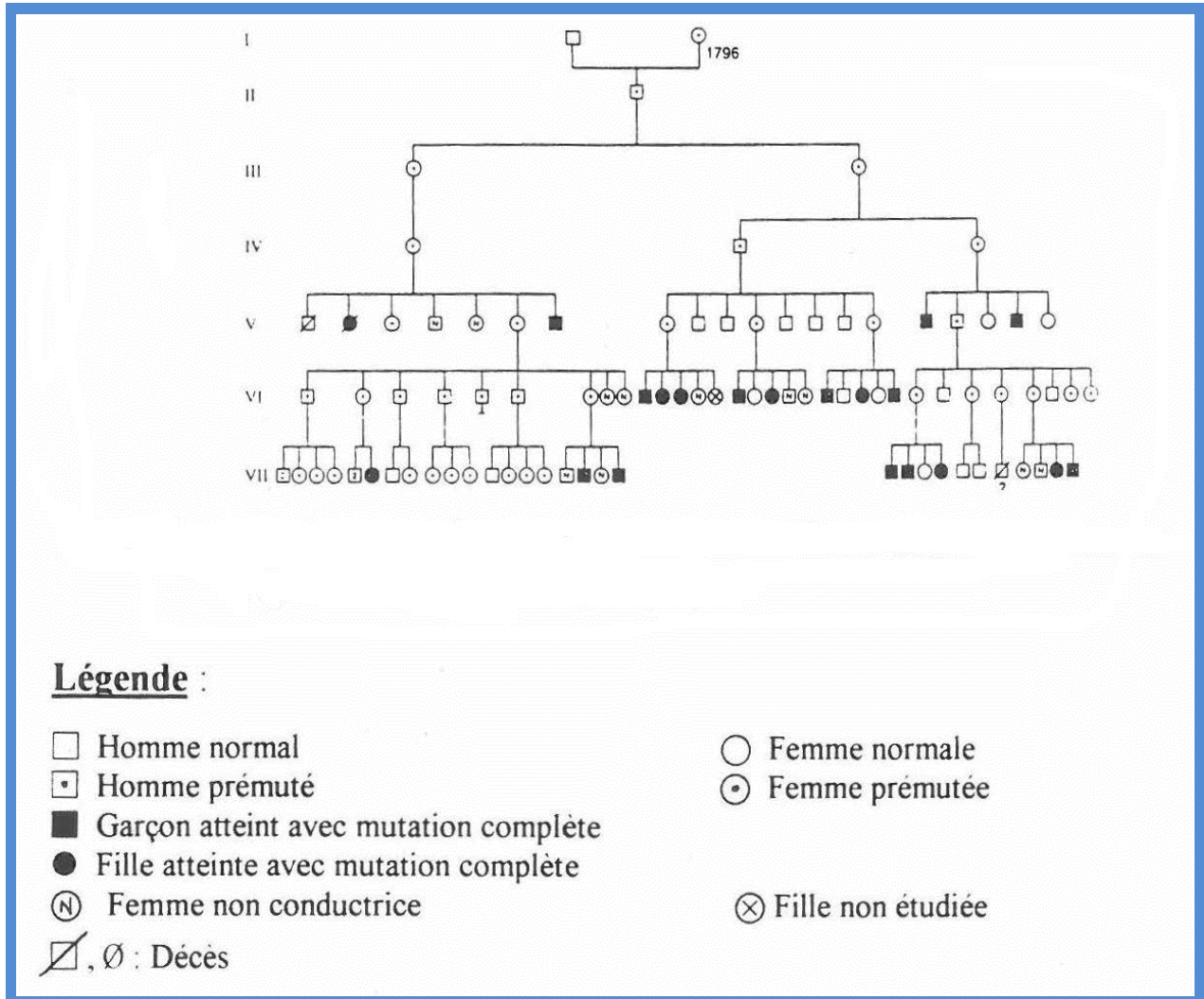
### **Transmission des personnes porteuses d'une mutation complète :**

-Les hommes porteurs de la mutation complète n'ont jamais de filles atteintes. Celles-ci ne seront pas transmettrices, en revanche, les femmes porteuses de la mutation complète, à chaque fois qu'elles transmettent l'x pathologique à leur enfant (une fois sur deux), celui-ci sera porteur d'une mutation complète, avec un retard mental dans 100% des cas si c'est un garçon et un risque de 70% de retard mental si c'est une fille.

**Transmission des personnes prémutées :**

-Un homme prémuté peut transmettre sa prémutation à toutes ses filles, mais ne transmettra jamais de mutation complète. Les filles avec une prémutation ne seront pas malades.

-En revanche, si le sujet transmetteur d'une prémutation est de sexe féminin, la transmission de l'allèle morbide aura lieu une fois sur deux, le plus souvent avec une instabilité du nombre des triplets CGG.(1)



**Figure (8):** l'arbre généalogique sur 7 génération d'une famille présentant le syndrome de l'x fragile.(26)

Légende :Transmission par un grand père parfaitement normal, cet homme a transmis son x fragile à toutes ses filles, elles-mêmes également normales ,et même particulièrement intelligentes.

Mais ces filles ont parmi leur enfant des garçons retardés mentaux et des filles ayant un déficit intellectuel plus ou moins marqué. (26)

## **I-CYTOGENETIQUE :**

### **1 .Introduction :**

C'est en 1969 que Lubs repère un chromosome chez quatre homme retardés mentaux appartenant à trois générations d'une même famille. Ce marqueur apparaît sous forme d'une petite cassure à l'extrémité distale du chromosome X .

Trois femmes hétérozygotes pour cette anomalie, exemptes de troubles psychiques, ont été considérés comme des vectrices saines. Toutefois, ce n'est qu'à partir de 1977 que l'importance de cette observation a été reconnue, grâce à la mise au point par Sutherland(1977) d'un test cytogénétique mettant en évidence de manière fiable le site fragile(dénommé FRAXA q27 RFA ;R :rare et FA :Acide folique )à l'extrémité distale du bras long du chromosome X en Xq 27 . 3 .Ce dernier n'est détecté que dans des conditions particulières d'analyse du caryotype(culture en milieu pauvre, en acide folique et en thymidine,ou culture en présence du méthotrexate ou de fluorodésoxyridine)

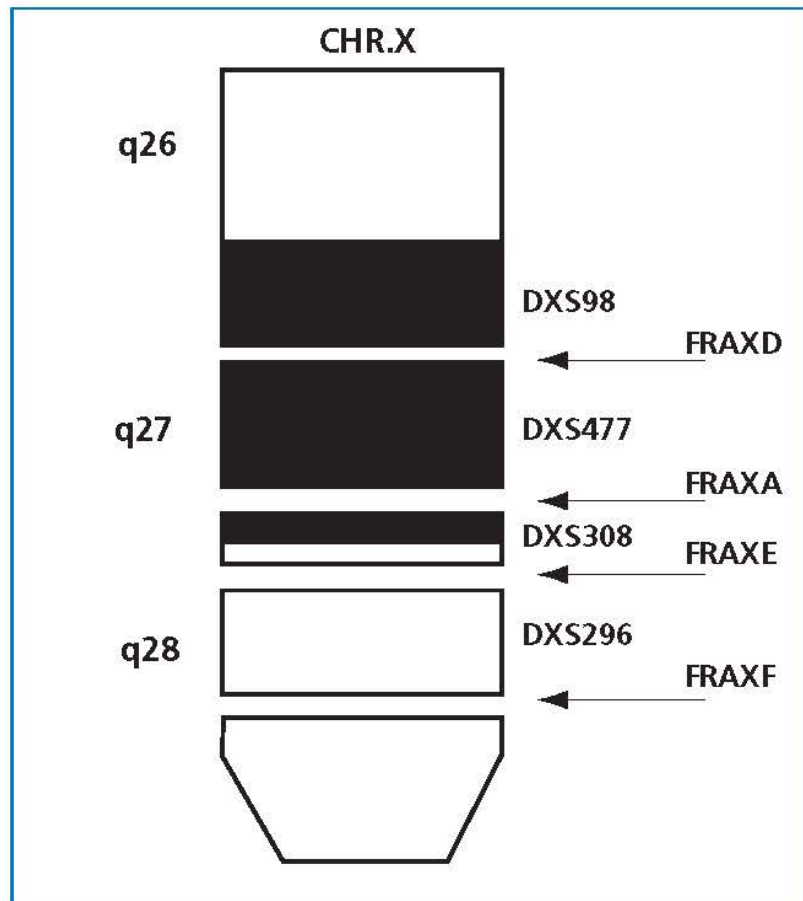
.Chez les garçons atteints, ces cassures sont constantes, mais leur fréquence varie de 5% à 50% des mitoses examinées. Chez les filles atteintes cliniquement, il est habituel de trouver une moindre fréquence de cassures. Chez certaines, il est même impossible de les mettre en évidence. Ainsi, la détection de ce site fragile, par l'analyse de 50 à 100 cellules chez les hommes et de 75 à 150 cellules chez les femmes, permettait le diagnostic cytogénétique du syndrome avec une assez bonne fiabilité chez les patients présentant un retard mental,(bien que certains faux négatifs aient été identifiés)mais ne permettait d'identifier que

moins de 50% des femmes conductrices obligatoires et, de plus, était très difficilement utilisable avec sécurité en diagnostic prénatal.

Les premières possibilités de diagnostic prénatal, bien qu'imparfaites, ont été proposées en 1984 aux couples présentant un risque de un sur deux. À cette époque, l'analyse cytogénétique conduisait à respecter toutes les grossesses de fœtus de sexe féminin (faute de pouvoir discerner les déficiences mentales potentielles) et à proposer une interruption médicale de grossesse pour tous les résultats positifs obtenus chez les fœtus de sexe masculin, quel que soit le pourcentage de mitoses FRAXA identifiées.

De plus l'existence d'autres sites fragiles X dans la région distale du bras long du chromosome X (FRAXD, FRAXE, FRAXF), cytogénétiquement difficiles à distinguer de FRAXA en absence des outils de biologie moléculaire (FISH), pouvait compliquer l'interprétation de l'examen cytogénétique et rendre le conseil génétique particulièrement ardu.

L'intérêt de l'analyse du caryotype réside aujourd'hui dans la détection d'autres remaniements chromosomiques dont la prévalence est estimée à environ 3% des retards mentaux.



**Figure (9): Localisation des quatre sites fragiles situés à l'extrémité distale du chromosome X Le site fragile FRAXD en Xq 27 et les deux sites fragiles FRAXE et FRAXF localisés en Xq 28 sont cytogénétiquement difficiles à distinguer du site FRAXA(41)**

## **2- Diagnostic cytogénétique :**

- Les études cytogénétiques furent les premières à permettre un diagnostic biologique de certitude du syndrome de l'x fragile et sont à l'origine du nom donné à cette maladie.

De plus, elles ont aidé à la localisation ultérieure du gène FMR1 en indiquant la région chromosomique (X<sub>q</sub>27.3) où il était situé et qui porte le nom de locus FRAXA.

En effet, un aspect de cassure de cette région est présent dans un nombre variable de mitoses (5 à 40%) chez les garçons atteints lorsque les lymphocytes sont cultivés dans un milieu spécial, pauvre en acide folique. Toutefois depuis la découverte du gène, cette technique n'est plus utilisée pour le diagnostic car d'une part, elle est délicate, inconstante et nécessite l'analyse d'un grand nombre de mitoses et d'autre part, il existe un chevauchement entre le nombre de cassures observées chez certains patients et chez les témoins.

De plus, les cassures sont très inconstantes chez les conductrices, ce qui ne permet pas toujours un conseil génétique et un diagnostic prénatal fiables. Il faut par contre, souligner le caryotype standard reste tout à fait indiqué chez ces patients car les anomalies chromosomiques constituent une autre cause fréquente de retard mental. (33)

## **II- LA BIOLOGIE MOLECULAIRE :**

Dans une première étape de la recherche, de 1983 à 1991, les études de la biologie moléculaire ont précisé ces premières notions. Le marquage par des sondes moléculaires a permis de suivre la ségrégation du chromosome X et a confirmé le mode de transmission, et surtout le fait que le chromosome X fragile présent chez les enfants atteints, peut être celui du grand-père maternel normal.

L'hypothèse d'une prémutation sans conséquence pathologique, qui se transforme en mutation complète, lorsqu'elle est transmise par une femme est alors suspectée

Ce sont les découvertes de biologie moléculaire de 1991-1992 qui ont apporté la réponse et ont surtout permis de décrire un nouveau mode de transmission génétique complètement différent des modèles mendéliens classiques : les mutations dynamiques.

Ces découvertes fondamentales ont été faites dans le laboratoire de J. I. Mandel à Strasbourg, mais aussi en Australie, en Hollande et aux Etats unis

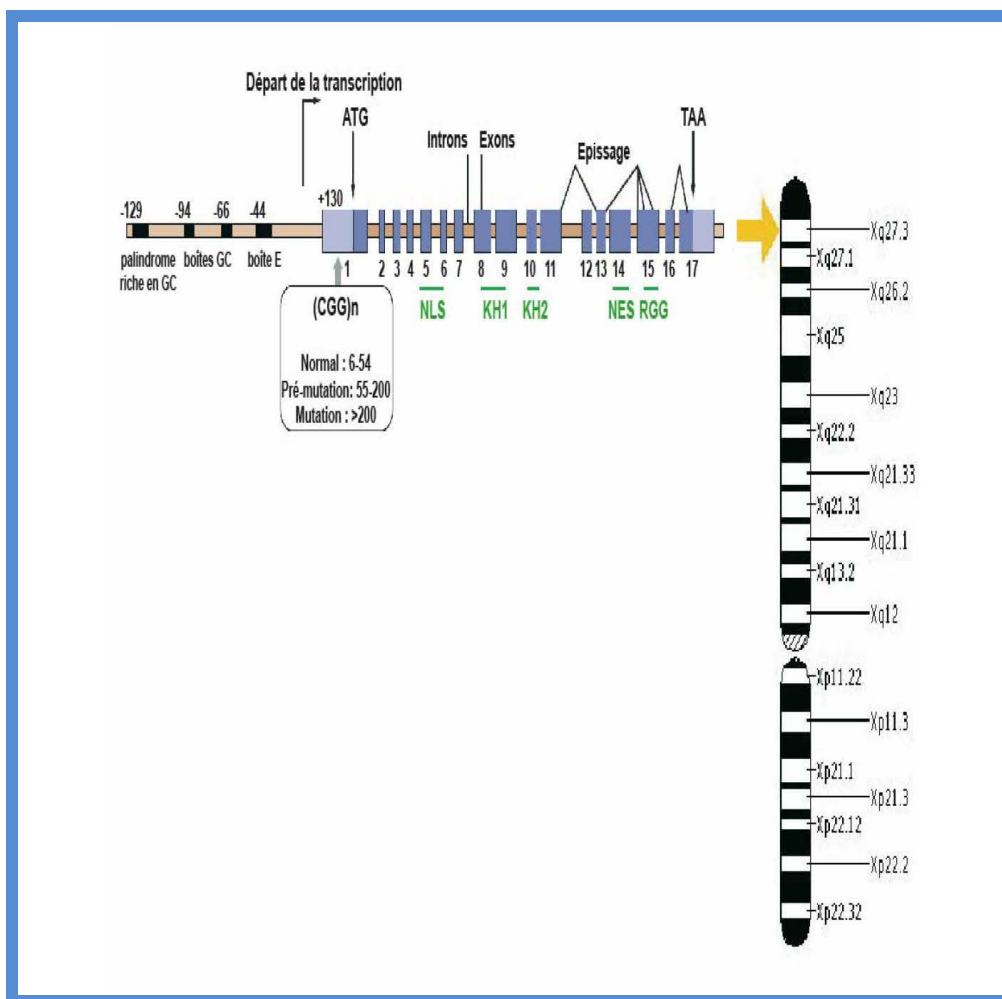
### **1 .Le gène FMR1 :**

Dès l'identification du site fragile, des travaux de cartographie furent entrepris afin de préciser sa localisation et d'identifier le ou les gènes, muté(s) situé(s) dans cette région.

Le gène responsable de ce syndrome, gène FMR1 (fragile x mental retardation 1), est situé au locus FRAXA en position Xq27, 3.

**a Structure du gène FMR1 :**

Le gène FMR1 comporte 17 exons et s'étend sur 38 Kb au niveau de la région X<sub>q</sub>27.3 (EICHLER, RICHARDS et AL.1993).le transcrit complet du gène FMR1 mesure 3,9 Kb : 0,2 Kb correspond à la partie 5'UTR (Utranslated region ) non traduite, 1,9Kb à la séquence codante et 1,8Kb à la partie 3'UTR.



**Figure (10) :** présentation schématique du gène FMR1(31)

**b. Conservation interspécifique du gène :**

- Des orthologues du gène FMR1 ont été identifiés chez la souris (ASHLEY, SUTCLIFFE et AL.1993), le poulet (PRICE, ZHANG et AL.1993), le xénope (SIOMI, et AL 1995), le poisson zèbre (van't padje, engels et al.2005) et la drosophile(wan,dockendorff et al 2000). Aucun orthologue n'a, à ce jour été clairement mis en évidence chez le nématode (*Caenorhabditis elegans*) (Shtaz, Perry et Al 1999). Au contraire, un orthologue de FMR1 a été découvert chez *Hydractinia echinata*, qui fait partie de l'embranchement des cnidaires, l'un des embranchements les plus primitifs des métazoaires ( Guduric Fuchs, Moh Relen et Al 2004).

Le degré de conservation du gène est extrêmement élevé, notamment chez les vertébrés : les séquences d'acides amines codées par les gènes de souris, de poulet et de xénope sont identiques respectivement à 97%, 86,7% et 86% à la séquence humaine.

Ces scores sont analogues, voire supérieurs, à ceux de gènes codant des protéines de fonction biochimique essentielle comme la glucose 6-phosphate déshydrogénase (G6PD) ou l'alpha globine par exemple(31)

**c-Expression du gène FMR1 au cours du développement :**

Le profil d'expression de FMR1 au cours du développement embryonnaire a été étudié par hybridation in situ et immunohistochimie sur différents tissus humains et murins.

Les résultats issus des hybridations in situ sont parfois en contradiction avec ceux obtenus à l'aide des anticorps, en raison, notamment de l'utilisation

de sondes reconnaissant également les ARNm des gènes homologues de FMR1, FXR1 et FXR2 (fragile X related gene 1\_2)

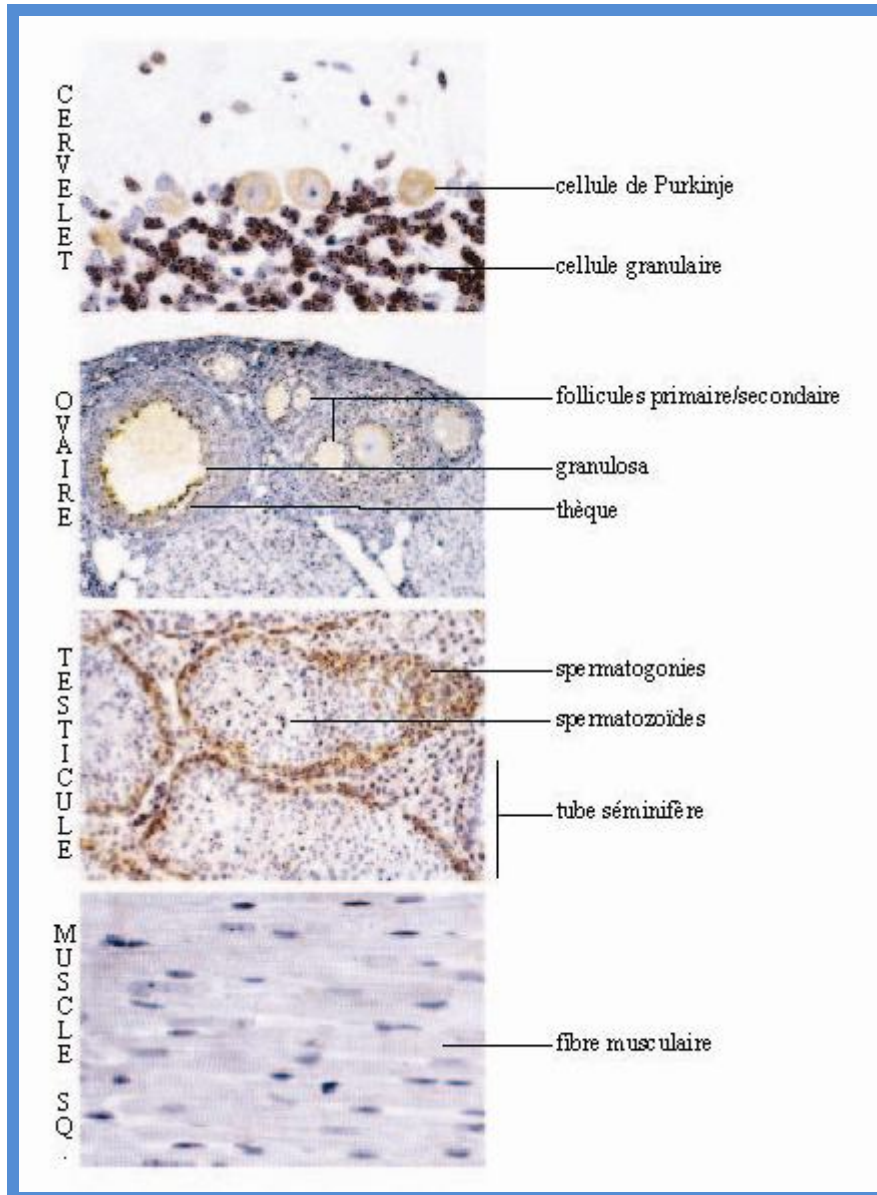
Les résultats obtenus permettent néanmoins de définir la dynamique d'expression de FMR1 au cours du développement.

Chez la souris, FMR1 n'est pas exprimé pendant les tous premiers stades du développement embryonnaire, puisque les analyses immunohistochimiques indiquent l'absence de protéine jusqu'au deuxième jour de l'embryogenèse.

A partir du 2<sup>ème</sup> jour et jusqu'au 14<sup>ème</sup> jour environ, le niveau d'expression du gène augmente progressivement dans tous les tissus murins testés.

Quoique ubiquitaire, l'expression du gène est particulièrement élevée dans les tissus d'origine ectodermique (cerveau, ganglions de la base, épithélium olfactif) et dans les gonades.

A partir du 14<sup>ème</sup> jour chez la souris, le profil d'expression de FMR1 devient plus spécifique : le niveau d'expression du gène est toujours élevé dans les gonades dans les tissus d'origine ectodermique, et dans le cerveau, il diminue en revanche dans d'autres tissus comme les muscles squelettiques et cardiaques. Cette tendance se poursuit pendant toute la fin de l'embryogenèse et pendant la période néonatale, pour aboutir au profil d'expression observé chez l'adulte. Les études réalisées chez l'homme pendant la fin du développement anténatal indique que le niveau d'expression de FMR1 est également élevé dans les testicules (analyse réalisée sur des fœtus de 20 semaines par Willemsen et Al 1997) et dans le cerveau, notamment dans l'hippocampe et dans le noyau magnocellulaire, deux régions cérébrales impliquées dans la mémorisation (analyse réalisée sur des fœtus de 18 et 25 semaines par MENINIET et AL en 1993). (31)



**Figure(11):** analyse immunohistochimique de l'expression du gène FMR1 dans différents tissus de souris adulte(31)

### **d-Expression du gène FMR1 chez l'Adulte :**

Les résultats d'hybridations in situ et d'immunohistochimies, obtenus chez la souris à l'âge adulte, permettent de définir trois niveaux d'expression de FMR1.

Très faible dans le cœur, les vaisseaux sanguins, le derme et les muscles squelettiques.

De la même manière, aucune expression de FMR1 n'a été détectée chez l'homme dans le derme et dans le cœur.

Modéré dans l'intestin, l'utérus, la thyroïde le foie, les reins ou les poumons.

Fort dans le thymus, dans l'épithélium de la rétine et dans celui de l'œsophage, mais surtout dans le cerveau, les testicules et les ovaires. Dans le cerveau, l'expression est particulièrement élevée dans les neurones pyramidaux de l'hippocampe et dans les cellules de Purkinje du cervelet.

Dans les testicules, FMR1 est majoritairement exprimé dans les spermatogonies de type A.

Un patron d'expression analogue a été observé dans le cerveau et dans les testicules chez l'homme.

FMR1 est donc exprimé de manière relativement ubiquitaire. Le fait que l'expression de ce gène ne se limite pas au système nerveux central laisse supposer que sa fonction s'exerce dans d'autres tissus. Cette observation est à mettre en relation avec l'existence, dans le syndrome de l'x fragile, des symptômes autres que le retard mental. Il est également intéressant de noter que

le cerveau et les testicules dont la morphologie et/ou le fonctionnement sont altérés dans le syndrome de l'x fragile, sont les sites d'expression préférentielle de FMR1.(31)

## **2- Prémuation-mutation :**

### **a-Le paradoxe de Sherman :**

En 1985 SHERMAN fit l'hypothèse que le mécanisme de la mutagenèse à l'origine du syndrome de l'x fragile soit particulier (Sherman, Jacobs et Al 1985).

En analysant la transmission du syndrome dans plusieurs familles. Sherman estima tout d'abord que sa pénétrance chez les hommes était de l'ordre de 80% et que 20% des individus porteurs du site fragile étaient donc asymptomatiques.

Elle remarqua en outre que les filles de ces porteurs sains avaient un risque de transmettre le syndrome à leur descendance plus élevée que celui de leur grand-mère, ou encore que si les frères des porteurs sains n'étaient que rarement atteints, leur petits fils l'étaient fréquemment et leurs arrière petit fils encore d'avantage.

Pour expliquer ce résultat connu sous le nom de « paradoxe de Sherman » elle postula qu'il puisse exister une prémuation sans effet phénotypique mais susceptible d'évoluer vers une mutation lorsque transmise par la mère.

Les bases moléculaires du « paradoxe de Sherman » furent précisées en 1991.

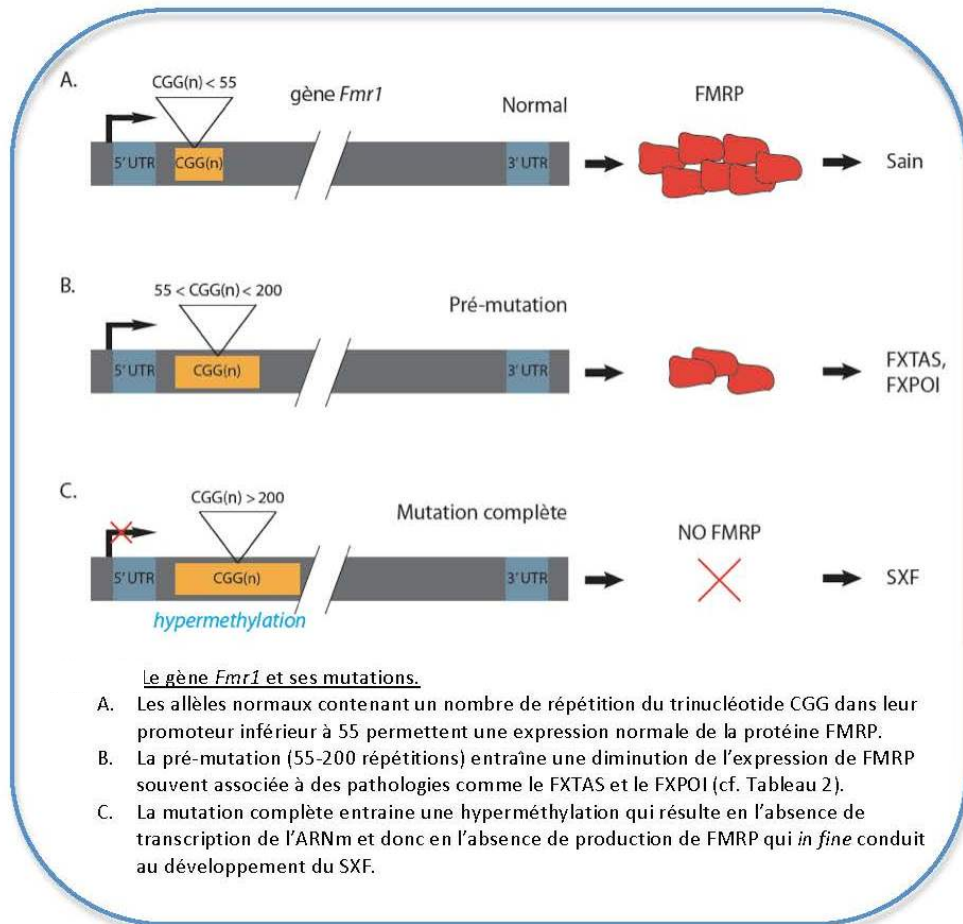
L'identification par southern blot de fragments chromosomiques de tailles variables, et systématiquement plus longs chez les patients au niveau du site fragile permet de démontrer l'existence d'une séquence instable au niveau du site fragile. Ce résultat fut renforcé par la caractérisation dans cette zone d'une série de triplets CGG de taille variable, instable par clonage et PCR (Fu, kuhl et al 1991).

Le( paradoxe de Sherman )fut finalement expliqué par Fu et Al (fu, kuhl et al 1991), qui montrèrent qu'au delà d'une certaine taille, la série de CGG devient instable et peut s'étendre lors des divisions cellulaires. Or le phénomène s'auto amplifie, puisque le risque d'expansion augmente avec la taille de la série, pour atteindre finalement le seuil correspondant à une mutation.(31)

**b .La répétition du triplet CGG :**

-Deux degrés d'atteintes sont retrouvés, le premier nommé« prémutation » qui touche les sujets apparemment sains et transmetteurs de la maladie,est une amplification non méthylée et modérée de l'insertion CGG (<600pb, entre 52 à 200 triplets CGG)

Le second nommé« mutation complète » est retrouvé chez les sujets atteints par le syndrome de l'x fragile et est caractérisé par une augmentation de la taille de l'insertion CGG (>230 triplets, >600pb) méthylé sur l'x actif et l'x inactif(9).



**Figure(12):** représentation schématique du gène FMR1 et du triplet CGG dont l'expansion est responsable du syndrome de l'x fragile(9)

**Tableau(III) : Risque de transition de prémutation à mutation complète en fonction de la taille de la prémutation maternelle(41)**

<b>Taille de la prémutation(en nombre de CGG)</b>	<b>Risque de transition(estimation en%)</b>
<b>50-60</b>	2-5
<b>60-70</b>	5-25
<b>70-80</b>	20-55
<b>80-90</b>	55-90
<b>90-100</b>	90-100
<b>&gt;100</b>	100

Si bien qu'aussi loin qu'il soit possible de remonter dans une généalogie de familles avec x fragile, cette prémutation existe, se transmet de génération en génération sans dommage si cet allongement instable demeure peu long, mais avec des passages toujours possibles à la mutation complète lorsque la prémutation est toujours portée par une femme, il n'existe donc pas apparemment de néomutation.

Une autre découverte importante et inattendue a complété ce nouveau modèle génétique. Alors que chez un sujet normal, le nombre de répétitions est identique dans toutes les cellules de l'organisme, chez un sujet avec la mutation complète il existe une multitude d'allongements différents. Le nombre de répétitions est variable d'une cellule à l'autre.

Cela implique que l'allongement du triplet se soit produit après la fécondation lors des premières divisions cellulaires de l'embryon.

Quelques observations montrent que des hommes atteints du syndrome x fragile et qui procréent, ont des filles saines porteuses seulement d'une prémutation.

Il a été montré que dans les spermatozoïdes des hommes atteints on ne retrouve que la prémutation, alors que dans leurs cellules somatiques on met en évidence la mutation complète.

En outre chez 40% des garçons atteints, il est observé dans leurs lymphocytes une prémutation associée à la mutation complète, ils sont dits « mosaïques ».

Le cas d'un garçon de 4ans a été rapporté, qui se présente cliniquement avec un retard psychomoteur légère sans dysmorphie clinique, l'analyse moléculaire du gène FMR1 a montré un mosaïque en terme de taille et de méthylation, avec un allèle normal et un allèle muté pleinement, ce qui est très rare dans ce syndrome ,les médecins devraient donc envisager un diagnostic du syndrome de l'x fragile même si le phénotype du patient est doux(43).

Ces constatations ont conduit à l'hypothèse selon laquelle, l'œuf fécondé porteur de la prémutation maternelle effectue quelques divisions cellulaires sans modification de l'allongement du triplet, et très tôt ces cellules prémutées donnent la lignée germinale, ensuite au cours des premières divisions des cellules somatiques, un allongement modéré peut encore permettre que des cellules avec la prémutation s'installent dans certains tissus, puis survient une amplification de l'allongement importante et variable selon les cellules, correspondant à la mutation complète, suivi ultérieurement d'une méthylation inhibant la production de la protéine FMR1.

Ces événements s'échelonnent pendant les premières semaines du développement embryonnaire.

Cette hypothèse permet d'expliquer les constatations biologiques montrant la mosaïque des sujets x fragile, à l'origine également des différences dans les expressions phénotypiques. (26)

### **c.La protéine FMRP :**

Chez les sujets porteurs de la mutation complète, le gène FMR1 est inactivé et l'inactivation du gène FMR1 entraîne l'absence de la protéine FMRP dont le

rôle présumé est de coordonner le devenir et la traduction d'un grand nombre d'ARN<sub>m</sub>.

La FMRP fait partie d'une famille de protéines liant l'ARN appelée fragile x related. (FXR) comprenant les paralogues : fragile x related 1 (FXR1 P) et fragile x related 2 (FXR2P).

Les gènes FXR<sub>1</sub> et FXR2 sont autosomiques : aucune maladie n'est associée à ces locus.

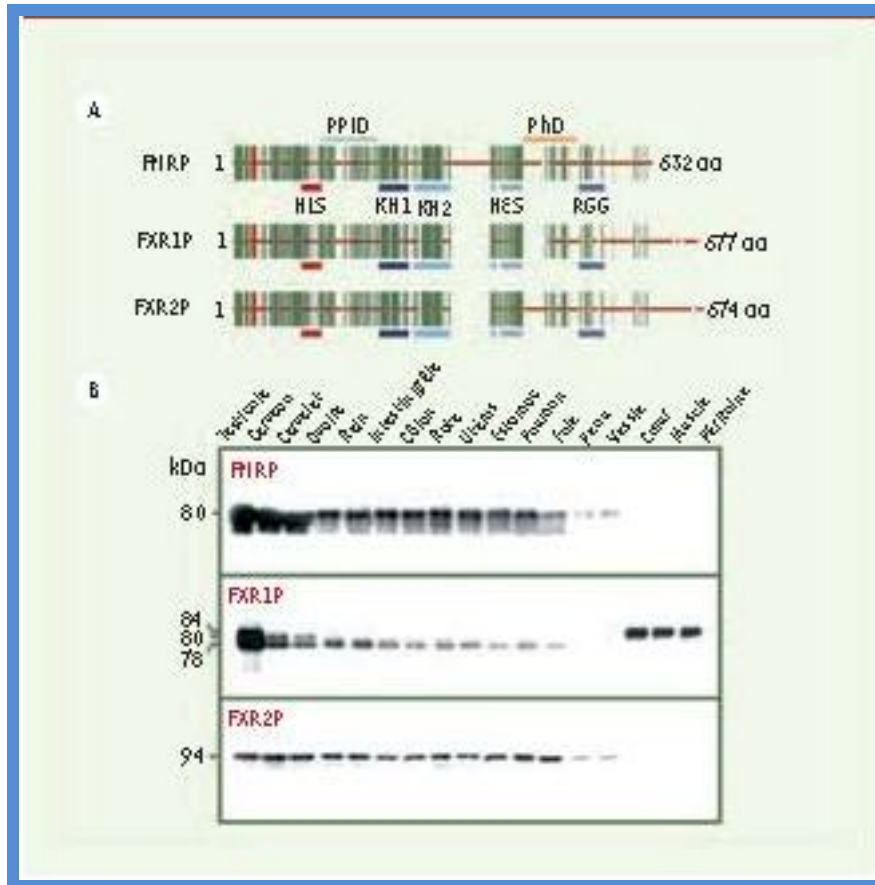
Comme FMRP est en cause dans le syndrome de l'x fragile, la majorité des études est consacrée à cette protéine.

Cependant les trois protéines se ressemblent structurellement (figure ?) et posséderaient des fonctions analogues susceptibles de se substituer l'une à l'autre et ainsi de compenser éventuellement un déficit fonctionnel.

Les FXRP peuvent former des homo et des hétéro dimères via leur domaine d'interaction protéine-protéine (PPID), par ailleurs elles contiennent deux motifs KH et un domaine riche en arginine et en glycine appelé boîte RGG, caractéristiques des protéines liant l'ARN.

De plus, les FXRP transitent entre le noyau et le cytoplasme grâce à leurs signaux de localisation nucléaire (NLS) et d'export nucléaire (NES).

Enfin, un domaine de phosphorylation en carboxy terminal régulerait l'association de FMRP avec l'appareil de traduction.



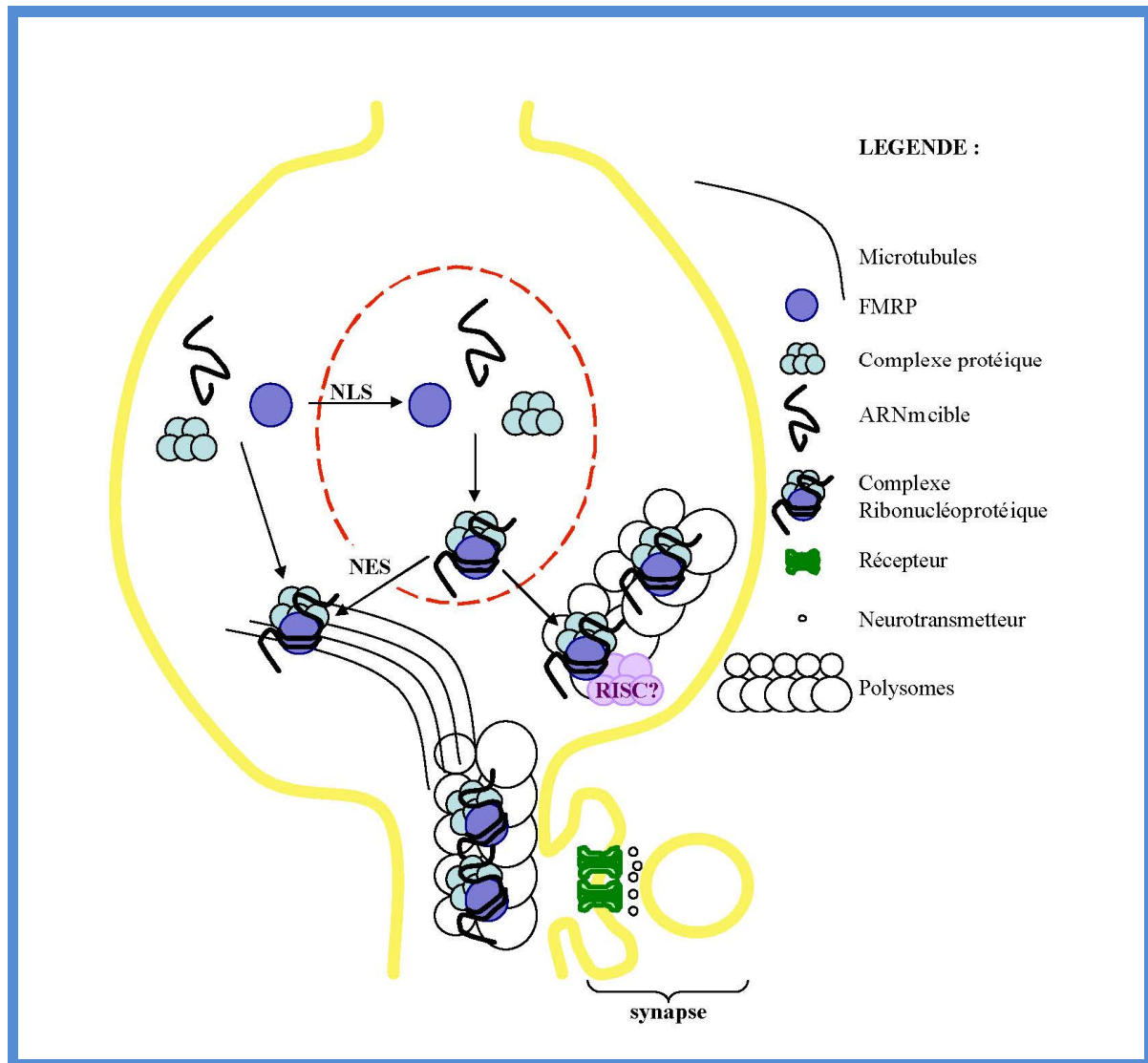
**Figure(12) : Structure des membres de la famille FXRP et leurs distributions dans divers tissus et organe de la souris adulte(32)**

Chez l'adulte, la FMRP est détectée dans presque tous les tissus, quoique à des degrés différents, avec une expression préférentielle dans le cerveau et les testicules.

La FMRP agirait comme un chaperon de l'ARNm, un répresseur de la traduction et transporteur.

Par ses propriétés de liaison à l'ARN, la protéine FMRP pourrait être impliquée dans le métabolisme de l'ARN. De plus, la présence d'un signal d'export cytoplasmique et d'un signal de localisation nucléaire suggère qu'elle pourrait être impliquée dans le transport d'ARN du noyau vers le cytoplasme.

Enfin, sa présence dans les granules de transport des ARNm suggère un rôle possible dans la régulation de la traduction de certains ARNm(32)



**Figure (13) : modèle du rôle cellulaire de FMRP :schéma dans un neurone, FMRP fait partie de complexes ribonucléotidiques dans le cytoplasme et/ou le noyau. au sein de ces complexes,FMRP pourrait réguler l'export d'ARNm cibles.FMRP pourrait également réguler la traduction de ces ARNm en s'associant aux polyribosomes dans le cytoplasme,notamment au niveau synaptique (31) NLS :Signal de localisation nucléaire,NES :Signal d'export nucléaire,RISC :RNA induced silencing complex**

La présence de FMRP dans les neurones serait donc nécessaire pour maintenir les ARNm réprimés dans les granules dendritiques et contrôler leur traduction locale dans la synapse.

En revanche, dans les neurones, cette absence pourrait avoir comme conséquence une répression incomplète de certains ARNm qui seraient alors traduits inadéquatement en lieu et en temps, conduisant à une altération du développement et de la connexité synaptique.

Des altérations dans la topologie synaptique du cerveau contribueraient ainsi à expliquer le retard mental observé chez les patients x fragile, sans toutefois éclaircir la grande diversité des phénotypes observés. (32)

### 3- Diagnostic moléculaire :

#### a-Southern blot :

**Tableau (IV) :tableau expliquant les résultats de la technique Southern blot chez les patients muté(e)s et prémuté(e)s(34)**

<b>Garçon normal</b>	<b>X normal</b>	<b>2,8 Kb</b>
<b>Fille normale</b>	X normal actif	2,8 Kb
	X normal inactivé	5,2Kb
<b>Garçon prémuté</b>	X prémuté	> 2,8 Kb
<b>Fille prémuté</b>	X normal actif	2,8 Kb
	X prémuté actif	>2,8 Kb
	X normal inactivé	5,2 Kb
	X prémuté inactivé	>5,2 Kb
<b>Garçon muté</b>	X muté	Smear $\geq$ 5,2 Kb
<b>Fille mutée</b>	X normal actif	2,8 Kb
	X normal inactivé	5,2 Kb
	X muté	Smear $\geq$ 5,2 Kb

. Le diagnostic le plus fiable du statut génétique d'un individu repose aujourd'hui sur les méthodes de biologie moléculaire. La méthode considérée comme la plus fiable reste à ce jour l'analyse par la technique de Southern blot. Cette technique permet en général :

- de mettre en évidence le fragment d'ADN renfermant la succession de triplets CGG ;
- d'estimer le degré de méthylation de l'îlot CpG en amont du gène FMR1 chez les sujets atteints.

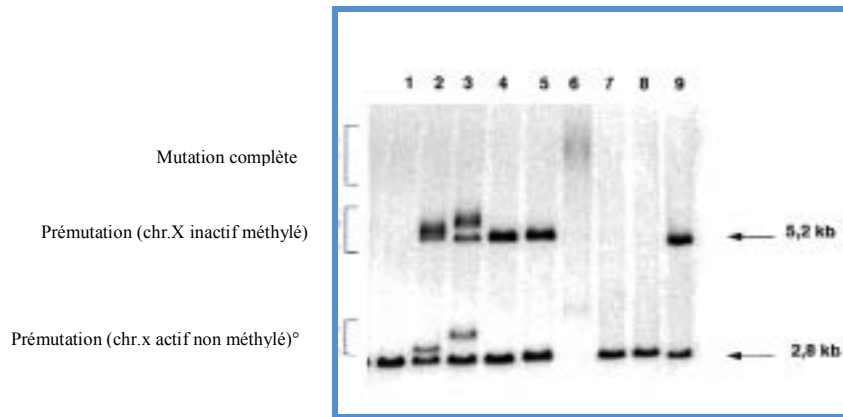
L'enzyme de restriction EcoRI délimite un fragment génomique de 5,2 kb, et l'enzyme de restriction EagI explore l'état de méthylation de l'îlot CpG localisé dans ce fragment en amont du gène FMR1. Une méthylation de cet îlot CpG inhibe la coupure par l'enzyme EagI du fragment de 5,2 kb en deux fragments, dont l'un a une taille de 2,8 kb.

Dans ces conditions, les résultats observés sont chez les hommes :

- un fragment unique de 2,8 kb ("X actif" non méthylé) chez un homme normal ;
- un fragment unique de 3-4 kb (prémutation sur le "X actif" non méthylé) chez "homme normal transmetteur" sans expression clinique ;
- des fragments instables oscillant entre 6 et 10 kb s'accompagnant de méthylation, chez un homme atteint d'un retard mental.

Chez les femmes, la situation est un peu plus complexe, puisqu'elle fait intervenir le second chromosome X. C'est pourquoi on observe :

- deux fragments, un fragment de 5,2 kb (“X normal inactif” méthylé) et un fragment de 2,8 kb (“X actif” non méthylé) chez une femme normale ;
- quatre fragments, un de 5,2 kb (“X normal inactif”), un de 5,5-6 kb (“X inactif” amplifié), un de 2,8 kb (“X actif” non méthylé non amplifié) et un de 3-3,5 kb (“X actif” non méthylé amplifié) chez une femme conductrice obligatoire
- des fragments dont la taille varie de 6 à 10 kb (“X inactif et actif” amplifiés), un fragment de 2,8 kb (“X actif” non méthylé et non amplifié) et un fragment de 5,2 kb (“X inactif” méthylé et non amplifié) chez une femme portant une mutation complète. Un déséquilibre de méthylation est fréquemment observé.



**Figure (14):**Diagnostic moléculaire du syndrome X fragile par southern blot, par double digestion de l'ADN génomique par ECORI et EAGI et hybridation avec la sonde St B

**12.3. Une mutation complète se traduit par une trainée ('smear') constituée de fragments génomiques de poids moléculaire élevé supérieur a 6kb(41)**

### **b-PCR : (Polymerase Chain Réaction)**

La méthode de Southern blot est une technologie lourde, longue et délicate, ne permettant pas de déterminer avec précision le nombre de triplets CGG. Ainsi, de nombreux laboratoires ont essayé depuis quelques années de développer des méthodes plus simples et plus rapides de diagnostic moléculaire. La méthode d'amplification in vitro (PCR) apparaissait initialement difficilement réalisable en raison du nombre élevé de triplets et de la nature de ces triplets (en effet, les répétitions CGG sont difficilement amplifiables). Toutefois, l'utilisation de certains artifices technologiques a permis d'amplifier les allèles normaux et les petites prémuations mais n'a pas pu résoudre complètement le problème posé, notamment par les mutations complètes. Cette méthode présente l'avantage de pouvoir estimer avec précision la taille de la prémuation(41)

Cependant, cette technique présente des faux positifs : en l'absence de produit d'amplification chez un homme il faudra évoquer une large prémutation, une mutation complète ou échec de la PCR.

En cas de mise en évidence d'un unique allèle chez une femme, il faudra également évoquer une large prémutation ou une mutation complète, mais aussi une homozygotie pour le nombre de triplets (environ 37% des femmes). Par conséquent un résultat positif doit toujours être confirmé par southern blot. De plus cette technique ne permet pas de mettre en évidence les mosaïques. (34)

#### **4- diagnostic immunohistochimique :**

##### **a- Détection de la FMRP dans le sang :**

En 1995, willemsen et Al, de l'université d'Erasmus à Rotterdam décrivent une technique immunohistochimique simple permettant d'étudier l'expression de la FMRP à partir de lymphocytes du sang circulant ; la technique qui utilise un anticorps monoclonal de souris permet un résultat en quelques heures. Quatre-vingt seize des 50 lymphocytes étudiés à partir de 70 hommes et 30 femmes normaux exprimaient la FMRP. Alors que moins de 10% des cellules provenant des sujets atteints ,exprimaient cette protéine (12% de cellules chez un homme avec mosaïque et 60% chez une femme avec mutation complète).

Les résultats de cette étude, confirmés sur un plus grand nombre de sujets, montrent que cette technique discrimine parfaitement les hommes normaux et atteints.

En pratique, sont considérés comme atteints, les hommes chez lesquels moins de 42% des cellules expriment la protéine, avec une sensibilité et une spécificité de 100%. Chez la femme on exige un seuil de 83%. Avec une sensibilité et une spécificité de 41%.

Plusieurs études prospectives, portant sur des hommes présentant un retard mental de cause inconnue, ont ultérieurement permis de valider cette technique sur le plan diagnostique.(35)

#### **b- Détection de la FMRP dans les cheveux :**

En 1999, l'absence d'expression de la protéine FMRP au niveau des racines des cheveux avait été décrite comme un test diagnostique rapide et fiable du syndrome dans la population générale. Ce test est très efficace et utile chez les hommes. En revanche, chez les femmes un des deux chromosomes étant inactivé il ne « produira » pas de protéine FMRP. Il a également été suggéré que les racines des cheveux naissant du tissu ectodermique durant le développement embryonnaire, comme le tissu cérébral, leur étude pouvait être intéressante pour prédire le fonctionnement mental des femmes porteuses du syndrome de l'x fragile.

Ces données viennent d'être précisées dans une étude récente. Les auteurs avaient observé chez deux sœurs jumelles monozygotes porteuses du syndrome de l'x fragile une discordance phénotypique. L'une des sœurs , intellectuellement normale, avait une expression normale de la protéine FMRP au niveau de ses racines de cheveux.

Alors que chez l'autre sœur intellectuellement atteinte, un pourcentage réduit de racines de cheveux exprimait la protéine FMRP.

Les mêmes auteurs ont donc mené une étude sur une population plus importante. Trente – quatre femmes porteuses d'une mutation complète et 12 femmes apparentés portant soit deux allèles normaux soit un allèle normal et un allèle prémuté , on été étudiés. L'âge de ces femmes variait de 16 à 67 ans. Le développement cognitif a été évalué à l'aide de tests standardisés.

Les résultats montrent clairement que les femmes porteuses du syndrome de l'x fragile ayant une intelligence normale, ont un pourcentage normal de racines de cheveux exprimant la protéine FMRP (75 à 100%). En revanche les femmes ayant un syndrome de l'x fragile et un retard mental ont une expression réduite de la protéine FMRP au niveau de leur racine de cheveux.

Ces observations confirment que bien que l'intelligence humaine soit influencée par de nombreux facteurs génétiques et environnementaux, une seule mutation au suivi du gène FMR1 peut être à l'origine d'une diminution significative des fonctions cognitives chez les femmes affectées.

Il apparaît ainsi que l'expression de la protéine FMRP au niveau de la racine des cheveux chez les femme atteintes d'un syndrome de l'x fragile est un test important et valable permettant de prévoir le développement cognitif. (36)

### **5-le diagnostic prénatal :**

Lorsque l'anomalie est déjà connue dans la famille, le diagnostic se fait habituellement à partir de 2 mois de grossesse sur une biopsie de villosités choriales.

Il est réalisé un caryotype indiquant le sexe et un diagnostic spécifique par l'étude de l'ADN à l'aide de la sonde STB12 et par l'évaluation du nombre de trinuécléotides CGG par PCR.

Les mêmes examens sont possibles à partir de l'analyse de cellules cultivées du liquide amniotique après amniocentèse, mais les résultats sont plus tardifs.(26)

Compte tenu de la grande variabilité d'expression clinique chez les femmes porteuses de la mutation complète, l'attitude vis-à-vis d'un fœtus féminin porteur sera appréciée en fonction du contexte familial et des souhaits des parents s'ils ne souhaitent pas demander d'interruption médicale pour un fœtus de sexe féminin quel que soit son statut génétique, il est possible d'effectuer une étude du sexe fœtal sur sang maternel et de n'effectuer la ponction de villosités chorales qu'en cas de fœtus masculin, une consultation de génétique préalable est indispensable avant tout diagnostic prénatal, afin d'expliquer la situation aux parents et qu'ils puissent envisager leur attitude selon les résultats.

**6- Diagnostic de la mutation ou prémutation chez une femme enceinte alors que l'existence de la maladie est inconnue dans la famille :**

Lors de la consultation de génétique au moment d'une amniocentèse pour recherche d'anomalies chromosomiques chez une femme de 39 ans. On apprend que cette femme a deux enfants sains et un fils de 12 ans retardé mental chez lequel aucun diagnostic étiologique n'a été porté.

L'étude de l'arbre généalogique permet de découvrir un oncle de 67 ans retardé mental également.

-Une recherche immédiate de l'x fragile par cytogénétique chez sont fils met en évidence 30% de cassures de l'x..Le diagnostic prénatal dans les cellules du liquide amniotique détecte un garçon avec 15 % de l'x fragile, que confirme l'étude en biologie moléculaire montrant la mutation complète.

L'étude extensive de cette famille a permis de remonter jusqu'au 1976, de suivre l'x fragile sur deux siècle et d'observer qu'a partir d'un seul homme porteur d'une prémutation x fragile,20 sujets atteints de la maladie on été décelées et de mesurer, en outre, l'ampleur de la diffusion de la prémutation.

Actuellement, lors de la consultation qui précède un diagnostic prénatal, quel que soit l'objet de la demande, nous recherchons systématiquement par l'interrogatoire des parents, l'éventualité d'un sujet retardé mental dans la famille.

Sans attendre un diagnostic direct d'x fragile chez le sujet suspect (souvent long à organiser) nous faisons une détermination de la taille du triplet CGG, par PCR, a partir d'une prise de sang, chez la femme enceinte.

L'éventualité de détecter une femme prémutée n'est pas rare et permet d'une part d'orienter dans l'immédiat le diagnostic prénatal et ensuite d'organiser une étude plus étendue de la famille et d'espérer une plus large prévention efficace. (26)

Le conseil génétique :

En cas de suspicion de syndrome de l'x fragile, une consultation spécialisée est souhaitable. Elle doit comporter non seulement un examen morphologique et comportemental du patient ,mais également essayer de documenter son anamnèse familiale sur trois génération.

L'analyse du gène FMR1 est indiquée dans les situations suivantes :

- Diagnostic chez des personnes présentant un retard mental.
- suspicion du syndrome chez les apparentés au patient (dès 16 ans).
- Diagnostic prénatal chez les mères portant plus de 54 répétitions CGG.

-Lorsque une prémutation familiale est transmise par la mère, les fils « normaux » peuvent être des porteurs/ transmetteurs de cette prémutation, qui par la suite peut connaître une expansion en mutation complète chez leur filles.

- Diagnostic de ménopause précoce.(20)

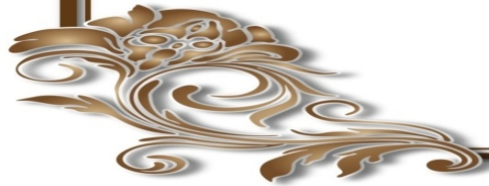
-L'originalité de la difficulté du conseil génétique des mutations du gène FMR1 tient à plusieurs particularités :

-Le caractère toujours héréditaire, avec passage d'une prémutation à une mutation complète uniquement lors de la méiose maternelle.

-La fréquence élevée d'un phénotype de sévérité très variable chez les filles porteuses de la mutation complète (difficultés cognitives ou psychiques, parfois déficience intellectuelle).

-L'existence de plusieurs pathologie distinctes du syndrome de l'x fragile, associées aux prémutation : insuffisance ovarienne précoce chez les femmes, et syndrome neurodégénératif à partir de la cinquantaine, majoritairement chez les hommes porteurs de la prémutation, influencé par la taille de la prémutation.  
(27)

*DIAGNOSTIC  
DIFFERENTIEL*



## **I- SUR LE PLAN CLINIQUE :**

Il se pose avec les autres formes d'arriération mentale liée à l'x. Celles qui relèvent d'un déficit enzymatique sont nombreuses, elles sont diagnostiquées par le dosage de l'enzyme spécifique, comme c'est le cas par exemple dans la maladie de lesh-nyhan qui se caractérise par un net retard psychomoteur qui apparaît à l'âge de trois à six mois avec un retard d'acquisition de maintien de la tête et de la position assise, une hypotonie et des mouvements athéloïdes, et un déficit intellectuel léger ou modéré.

Le nombre des autres formes de retard mental lié a l'x ne fera qu'augmenter, au fur et à mesure que des critères pour les diagnostiquer, comme par exemple la présence du site fragile du chromosome x, seront reconnus.

Certains de ces syndromes, qui associent au retard mental soit la microcéphalie, la maigreur, une petite taille et un déficit intellectuel (syndrome de Renpenning) , soit une atteinte neuromusculaire caractérisée par une hypotonie, une hypoplasie musculaire et un déficit intellectuel ( syndrome d'Allan).

Soit un faciès hypotonique, une dysmorphie faciale, une surdité neurosensorielle et un déficit intellectuel sévère (syndrome du Juberg-Marsidi) peuvent être reconnus cliniquement.

Le clinicien est beaucoup moins à l'aise lorsque le retard mental ne s'accompagne ni d'anomalies cliniques ni d'un marqueur cytogénétique.

Force lui est alors de parler de retard mental essentiel en attendant qu'à l'intérieur de ce sous -groupe des retards mentaux liés à l'x, des entités soient individualisées.

## **II- SUR LE PLAN MOLECULAIRE :**

De boule et Al (1993) a décrit un patient ayant la même symptomatologie clinique que le syndrome de l'x fragile mais l'étude cytogénétique n'a pas mis en évidence l'x fragile. Par contre l'analyse des mutations a montré une transversion de T à A au niveau du codon 367 de ATT à AAT. Cette mutation n'a pas été trouvée chez la mère, frère ou cousins qui étaient normaux aussi bien sur le plan physique qu'intellectuel.

-LUGENBEEL .et Al.(1995) ont identifié 2 différentes mutations intragéniques au niveau du gène FMR1, chez un jeune patient et un adulte ayant tout deux un faciès évocateur de l'x fragile mais l'analyse de l'ADN s'est révélée normale. Cependant, l'analyse de l'exon 5 a révélé l'absence d'une adénosine en position 373 au niveau du FMR1 mRNA.

*TRAITEMENT DU  
SYNDROME X  
FRAGILE*



La prise en charge consiste essentiellement en un soutien et un traitement ciblé des troubles médicaux associés.

Durant l'enfance l'accent est mis sur la prévention des troubles psychologiques logopédiques et moteurs. Les problèmes somatiques sont de plus pris en charge si nécessaire, comme pour le reflux gastro-œsophagien, les otites ou sinusites la scoliose, la luxation de hanches, les pieds plats, le strabisme, les troubles de la réfraction, le déficit d'attention et trouble d'hyperactivité, et l'épilepsie.

A l'adolescence, en raison de l'apparition de l'agressivité et d'angoisses importantes, les SSRI (Inhibiteurs sélectifs de la Recapture de la sérotonine) sont particulièrement indiqués.

Concernant l'épilepsie, la molécule de choix est la carmazépine, un antagoniste glutaminergique qui inhibe le canal sodique et limite l'action des synapses excitatrices, particulièrement efficace sur les crises focales, et qui possède aussi une action sur les troubles du comportement le deuxième choix est en général l'acide valproïque.

Les dernières années ont été le théâtre de nombreuses recherches en neurobiologie, amenant une meilleure compréhension des mécanismes sous-jacents au retard mental d'origine génétique et aux troubles du comportement type autistique et indirectement à un meilleur ciblage thérapeutique.

- Les Récepteurs GABA :

- Les neurones FXS ont moins de récepteurs GABA à leur surface, permettant une prépondérance des systèmes excitateurs neuronaux, les agonistes GABA<sub>A</sub>, comme le ganalozone ou la taurine, diminuent les crises

audiogéniques des souris FXS, les agonistes GBA-B comme l'Arbaclofen diminuent les crises audio-géniques mais améliorent aussi les troubles du comportement des souris et des mouches. Chez l'humain, le comportement est amélioré, surtout chez les patients à traits autistiques ou troubles du comportement marqués. Cette molécule est de plus bien tolérée ,l'étude est d'ailleurs en prolongation.

- Le système dopaminergique :

Les patients ayant le syndrome de l'X fragile ont un manque de récepteurs dopaminergiques et une diminution du taux de dopamine avec en conséquence, une hyperactivité, un déficit d'attention et un manque de contrôle des impulsions.

L'agoniste dopaminergique SKF 81297 diminue le phénotype chez les souris. L'amphétamine en augmentant le relargage de dopamine, améliore aussi leur capacité à discriminer des objets. Les stimulants sont utilisés chez les patients FXS présentant un déficit d'attention et trouble de l'hyperactivité, avec amélioration de leur comportement..

L'aripirazole a aussi récemment montré une diminution des troubles du comportement chez l'humain. (4)

-Depuis 2010, les travaux de recherche de l'équipe neurogénétique de l'INEM (immunologie et neurogénétique expérimentales et moléculaires) se sont focalisés sur une nouvelle cible thérapeutique, le canal BKca dont la sous-unité alpha avait été préalablement impliquée dans le cas d'un patient déficient mental et autiste. Un brevet a été publié en 2013 proposant les molécules ouvreuses de ces canaux comme nouvelle stratégie médicamenteuse dans le

syndrome de l'x fragile .L'utilisation d'une molécule sélective ouvreuse du canal potassique BKca, le BMS-204302, s'est révélée très prometteuse.

En effet, l'administration de cette molécule à des souris FMR1-Ko améliore significativement la qualité des interaction sociales, la mémoire à court terme et réduit le niveau d'anxiété des souris FMR1 Ko.

Si ces données ouvrent des perspectives importantes dans le cadre de futurs essais cliniques, des investigations en traitement sub-chroniques chez la souris FMR1-Ko sont cependant nécessaires notamment pour évaluer le degré d'action du BMS sur différents paramètres de la cognition. (37)

- La thérapie génique (Hagerman, 2002)

Parallèlement au progrès important de la neurobiologie, la thérapie génique n'est pas en reste. Cependant aucune technique n'est applicable concernant le syndrome de l'x fragile. Les problèmes principaux étaient la non répliation des neurones, le risque carcinologique lié à la réactivation aléatoire de gènes autres que le FMR1, et la spécificité cellulaire, le FMR1 n'étant pas exprimé partout de la même manière. Concernant les pré-mutations, permettre à l'ARNm d'être traduit est aussi étudié mais non concluant pour l'instant.

Finalement le mécanisme neurobiologique étant de plus en plus connu, la thérapie génique peut s'orienter sur les circuits déficients. Chez les modèles murins, certaines études sont concluantes mais aucune n'a été transférée à l'homme(4).



*CONCLUSION*

Depuis l'observation originale de Martin et Bell en 1940, des progrès considérables ont été réalisés notamment dans le domaine du diagnostic du syndrome de l'X-fragile.

Les méthodes de biologie moléculaire ont ainsi permis : de faciliter le diagnostic du syndrome X-fragile, souvent délicat ; de dépister les sujets prémutés, c'est-à-dire les femmes conductrices et les hommes transmetteurs sains ; d'évaluer le risque de transition prémutation/mutation complète pour les descendants d'une femme conductrice ; de réaliser avec fiabilité un diagnostic prénatal.

La recherche systématique de cette anomalie chez les sujets présentant un retard mental inexplicé est aujourd'hui justifiée, par la fréquence élevée de ce syndrome, par le risque significatif posé pour les autres membres de la famille et par le bénéfice apporté en terme de santé publique.

Même s'il n'existe actuellement aucun moyen de 'guérir' un enfant porteur du syndrome X fragile ,pourtant le rôle du médecin est essentiel pour permettre à l'enfant et à ses parents de limiter les conséquences de cette 'maladie de l'adaptation'.



*RESUME*

## **RESUME**

**Titre**: Syndrome de l'x fragile

**Auteurs** : SOUKAINA AFQIR

**Mots clés**: génopathie-retard mental-la biologie moléculaire

Notre travail a porté sur le syndrome de l'x fragile, une génopathie héréditaire liée à l'x,il présente la cause la plus fréquente du retard mental héréditaire.

Ce syndrome se manifeste sur le plan clinique,par une triade associant une dysmorphie faciale, une macroorchidie,et un profil psychologique particulier, et sur le plan génétique par l'existence d'un site fragile en Xq27 .3 .

Les acquis récents dans le domaine de la biologie moléculaire, ont bouleversé l'approche diagnostique de cette maladie,permettant ainsi de dépister précocement le syndrome chez les hommes transmetteurs et les femmes conductrices, et de réaliser avec fiabilité un diagnostic prénatal.

Ce travail à l'intérêt surtout théorique pour faire connaitre ce syndrome dans le milieu médical.

## **ABSTRACT**

**Title: Fragile x syndrome**

**Author: SOUKAINA AFQIR**

**Keywords: génopathie-mental retardation-molecular biology**

Our work, focused on the fragile X syndrome, a hereditary génopathie related to X, it presents the most common causes of inherited mental retardation.

This syndrome is manifested clinically, by a triad of facial dysmorphia and a macroorchidie, a particular psychological profile, and genetically by the existence of a fragile site Xq 27 .3

The recent gains in the field of molecular biology have revolutionized the diagnostic approach of this disease, allowing an early detection of this syndrome and to achieve with reliability a prenatal diagnosis.

This work has mainly theoretical interest to know this syndrome in medical circles.

## ملخص

العنوان: متلازمة X الهشة

من طرف: سكينه افقير

الكلمات الأساسية: مرض وراثي-تأخر عقلي-البيولوجيا الجزئية

ركز عملنا على متلازمة X الهشة، مرض وراثي متعلق بال (X)، ويمثل السبب الأكثر شيوعا للتأخر العقلي الوراثي.

سريريا يتجلى هذا الداء في ثلاث عوارض: يجمع ما بين تشوه في الوجه وفي الخصيتين مع وجود اضطراب نفسي خاص.

أما على المستوى الوراثي، يتميز بوجود مقر هش في Xq27.3.

أحدثت الأبحاث الحديثة في ميدان البيولوجيا الجزئية ثورة في عالم تشخيص هذا المرض خاصة التشخيص المبكر عند الرجال والنساء الناقلين للمرض. وكذلك في التشخيص قبل الولادة.

انطلاقا من هذا العمل وجب التعريف بهذا الداء. والتحسيس بأهمية التشخيص المبكر خصوصا في الأوساط الطبية.



*BIBLIOGRAPHIE*

- [1] Didier Rosch.  
Diagnostic et annonce du diagnostic dans le syndrome X fragile.  
Journal de pédiatrie et de puériculture, Paris, jeudi 12 mai 2005 .
- [2] Professeur Vincent Desportes  
Centre de référence des déficiences intellectuelles de causes rares  
Encyclopédie Orphanet grand public, syndrome de l'x fragile juin 2012
- [3] J .Chelly, JM Pinard  
Causes génétiques des retards mentaux  
Revue neurologique vol :163 n :4 avril 2007
- [4] Gauthey, Magali  
L'épilepsie dans le syndrome de l'x fragile  
Thèse de doctorat :univ Genève 2012 no Méd 10694
- [5] Ponsot  
Syndrome de l'X fragile  
Neurologie pédiatrique page :511, 3<sup>ème</sup> édition 2010
- [6] Rita Singh, Grant R. Sutherland, James Manson  
Partial seizures with focal epileptogenic electroencephalographic patterns in three related female patients with fragile x syndrome.  
Journal of child neurology n :2 vol 14 février 1999 .
- [7] Simone Gilgenkrantz, Pierre Billuart, Jamel Chelly  
Retards mentaux liés à l'X  
Médecine /sciences 2005,21 :947-53

- [8] Helen Puusepp, Tiina Kahre, Hiljar Sibul  
Prevalence of the fragile X syndrome, among Estonian mentally retarded and the entire children's population  
Journal of Child neurology volume 23 N :12 décembre 2008
- [9] V .Vantalou, V .Briard-Luginbuhl, M .C .Mouren  
Syndrome de l'x fragile et schizophrénie à début très précoce, à propos d'un cas féminin.  
Archives de pédiatrie 12 (2005) .176-179
- [10] Association x fragile Belgique /ensemble pour aller plus loin. [www.x-fragile.be](http://www.x-fragile.be)
- [11] Fragile x syndrome :diagnosis treatment and research. baltimore, john hopkins university press(2002)(Hagerman and Hagerman 2002)
- [12] Charles Aussilloux et Amaria Bagudadi  
Problèmes posés par les maladies génétiques de la conception à la naissance :A propos d'une maladie d'instabilité, le syndrome de l'x fragile. 1ere partie module 2 ,2008
- [13] [www.Maif.fr](http://www.Maif.fr) :intégrasol 2011 .le syndrome de l'x fragile
- [14] [www.xfra.org](http://www.xfra.org) ,association nationale du syndrome de l'x fragile. Maladie génétique rare et héréditaire.

- [15] A .Bailey,P .Bolton,M.Murphy,L .Butter  
Prevalence of the fragile x Anomaly amongst autistic twins and singletons  
Journal of child psychology and psychiatry,volume 34,page 673-88(2006)
- [16] Lidia V .Gabis,MD,Yael kesner Baruch  
Psychiatric and autistic comorbidity in fragile x syndrome across ages  
Journal of child Neurology 2011 page :940-948
- [17] Autisme infantile :troubles envahissant du développement et schizohrénie à début précoce.  
Enfance et psychopathologie 2012 Elsevier Masson SAS
- [18] D .Sibertin Blanc.I .D'Angelo,N .LE cavalier  
L'autisme et les enfants porteurs d'un x fragile  
Annales pédiatriques Paris 1993 ,40 n :9 565/572
- [19] J.Lejeune,F .Gallon,I .Quirin,Y .Grignon  
Gynandroblastome et syndrome de l'x fragile a propos d'un cas.  
Gynécologie obstétrique et fertilité 39(2011) e68-e72 .
- [20] P .Hutter,Institut central des hopitaux valaisans Sion  
Syndrome de l'x fragile :du retard mental à la ménopause précoce  
Caduceus Express janvier 2009 vol 11n :1

- [21] jaquemonts,HagermanRj,Hall Da,Brunberg ja et Al :  
Penetrance of the fragile x associated tremor /Ataxia syndrome in a  
premutation carrier population 2004.291-460-9 .
- [22] Berry\_Kravis,Hagerman Rj  
.Neuropathic features in fragile x prémutation carriers.  
Am j Med gene 2007,143 :19-26
- [23] A.Chaussenot,M.Borg,C .Bayrether,C .Lebrun  
Ataxie cérébelleuse tardive due à la prémutation de l'x fragile.  
Revue neurologique 164, 2008(957-963) .
- [24] Mosaiques association des « x fragile » 2012-2015  
Mosaiques x fragile.pages perso-orange.fr
- [25] Rita Sigh,Grant R .Sutherland  
Partial seizures with focal epileptogenic electroencephalographic  
patterns in three related femal patients with fragile x-syndrome.  
J-child Neurol 1999 sigh :108-12
- [26] J .Boue ,B.simon-bouy.  
La génétique du syndrome de l'x fragile et sa prévention.  
J gynécologie-obstétrique volume 26 N 3 1997,273-279
- [27] Delphine Héron,  
Le syndrome de l'x fragile  
Collège national des enseignants et praticiens de génétique médicale  
Unité fonctionnelle de génétique médicale AP-HP 2010-2011

- [28] André Boué.  
La pratique des diagnostics dans le syndrome de l'x fragile  
La médecine du fœtus 1995 page 115 -116
- [29] Christiane Lonchamp, Dr Florence Fellmann  
Le syndrome de l'x fragile ou syndrome de Martin Bell  
Revue A .T.C ,la culture cellulaire 2eme partie n : 3 septembre 1995
- [30] Mc Pellisier ,Ma voeleckel, Jf Mattei  
Le syndrome du chromosome X fragile :connaissances actuelles  
pédiatrie 1993,48,743-750 .
- [31] Marie Castets.  
Les bases moléculaires du syndrome de l'x fragile :de l'identification  
d'interacteurs de FMRP à l'établissement d'une connexion avec la voie  
de signalisation Rac1.  
Thèse présentée pour obtenir le grade de docteur de l'université Louis  
Pasteur 2006 .
- [32] Laetia Davidovic, Sandra Tremblay, Mans Gravel, Paul de  
Konuck, Edward miky khandjian.  
Le syndrome de l'x fragile :une protéine absente et 1001 ARNm  
déboussolés.  
Médecine /sciences 2006,22 ,41-6

- [33] Dr Gaetan Lesca, Dr Christophe Rousselle  
Problèmes posés par les maladies génétiques :à propos d'une maladie d'instabilité :le syndrome de l'x fragile  
La revue du praticien vol 56 octobre 2006
- [34] Bardoni B ,Mandel J L Fisch GS  
FMR1 gene and fragile x syndrome  
AM J Med Genet 2000 ;97 :153-163
- [35] F.j Ramos,R .Willemsen  
Diagnostic du syndrome de l'x fragile par détection de la protéine FMRP dans le sang et les cheveux.  
Archives de pédiatrie 10 (2003) 401 402
- [36] P .Labrunne  
Analyse de la racine du cheveu pour prédire le phénotype mental chez les femmes porteuses du syndrome de l'x fragile.  
Nouvelles brèves /Archives de pédiatrie 10 (2003) :1089-1097
- [37] Sylvian Briault  
Résumé de la thèse :perspectives thérapeutiques du traitement du syndrome de l'x fragile, études comportementales et pharmacologiques des molécules ouvreuses de canaux potassiques chez une souris modèle de la pathologie.  
Ecole doctorale (santé-sciences biologiques chimie du vivant) 2014 .

- [38] Lijing Ouyang,Scott D .Grosse,Cathrine Riley,Julie Bolen,Ellen Bishop  
A comparaison of family financial and employment impacts of fragile x syndrom,Autism spectrum disorders,and intellectual disability.  
Research in developmental disabilities 35 (2014) 1518-1527
- [39] Michele M .Mazzocco and Rebecca Oconnor,  
Fragile X syndrome :A guide for teachers of young children  
J .STOR VOL :49 N :1 nov 1993 page :73-77
- [40] Jeannie Visootsak,Stephent Warren,John M .Graham  
Fragile x syndrom :An update and review for the primary pediatrician  
page 374-375
- [41] T .Bieuveu,C.Beldjord  
Le syndrome de l'x fragile  
La lettre du neurologue  
n :1 VOL :4 ,février 2000 page :29-30
- [42] Francesca Andrea Bonarrigo,Silvia Russo,Francesca Menni  
Think about it :Fmr1 gene mosaicism  
Journal of child neurology 2014 vol :29
- [43] Samira Mellaoui 2012  
Rôle de la protéine FMRP dans la fonction et le dynamisme des granules à ARN .  
Département de biologie cellulaire et moléculaire, faculté de médecine  
\_université Laval-Québec

## *Serment d'Hippocrate*

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.
- Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.
- Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.
- Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.
- Les médecins seront mes frères.
- Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.
- Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.
- Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.
- Je m'y engage librement et sur mon honneur.

# قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضواً في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- ◀ وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جعل صحة مريض هدي في الأول .
- ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسماً بشري في .

والله على ما أقول شهيد .

جامعة محمد الخامس – الرباط  
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 24

سنة : 2016

## متلازمة X الهشة

### أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

من طرف

**السيدة: سكبنة أفقيير**

المزودة في 14 أبريل 1989 بالرباط

### لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: مرض وراثي – التأخر العقلي – البيولوجيا الجزيئية – X الهشة.

#### تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: ابراهيم غراب

أستاذ في طب النساء والتوليد

مشرف

السيد: عمر شقييري

أستاذ في علم الأنسجة والأجنة

السيد: عز الدين إبراهيمي

أستاذ في علم الأحياء

أعضاء

السيدة: سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية