

Cas rare d'X-fragile prénatal avec rétraction d'expansion de triplet CGG ?



MOUTY P.⁽¹⁾, RAYMOND L.⁽¹⁾, EL MOUATASSIM S.⁽¹⁾, LIQUIER A.⁽²⁾, DRUART L.⁽³⁾, PARIS A.⁽⁴⁾, DORIAN V.⁽²⁾, PICHON I., DHERBEY JL., EGEA G.⁽¹⁾

(1) Service de Génétique, Biomnis, Lyon

(2) Consultation de Génétique et conseil génétique, CPDPN, Hôpital Bagatelle, Bordeaux.

(3) Service génétique Biomnis, Paris

(4) Service de Gynécologie-Obstétrique et CPDPN, Hôpital Bagatelle, Bordeaux.

INTRODUCTION

Nous rapportons le cas d'une patiente, Mme LE., enceinte, adressée en consultation de conseil génétique en raison d'antécédents familiaux de syndrome de l'X fragile. En effet, deux apparentés de sexe masculin présentaient un retard mental et une apparentée des difficultés d'apprentissage.

Le syndrome de l'X fragile est dû à l'inhibition de la transcription du gène FMR1 (Xq27.3), causée par l'expansion de la répétition de triplets (CGG)_n dans sa région 5' non traduite et les méthylations qui s'en suivent.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

- Caryotype sanguin (bandes R, G)
- FISH en interphase sur 200 noyaux (kit FastFISH de CYTOCELL)
- QF-PCR : Etude des microsatellites (contamination maternelle)
- Analyse du gène FMR1 au moyen du kit AmpliX FMR1 (Assuragen) avec amorce interne CGG
- Liquide amniotique : direct et après culture cellulaire.

DISCUSSION

Le caryotype révèle un sexe masculin sans anomalie chromosomique décelée.

L'analyse moléculaire de l'X fragile est réalisée sur du liquide direct et après culture cellulaire. L'étude des microsatellites ne révèle pas de contamination maternelle (9 marqueurs microsatellites informatifs).⁽¹⁾

Le résultat de l'analyse moléculaire sur liquide direct et culture montre un profil surprenant avec un allèle normal d'intensité faible à 32 (+/-2) répétitions CGG et un allèle méthylé comprenant plus de 200 répétitions CGG.

Le résultat de la mère montre un allèle normal à 20 (+/-2) répétitions CGG et un allèle méthylé comprenant plus de 200 répétitions CGG.

L'étude en FISH avec la sonde centromérique du chromosome X et du chromosome Y ne révèle pas de cellules de type 47,XXY sur plus de 200 noyaux analysés.

A ce stade, deux hypothèses sont envisagées :

- Un profil en mosaïque de type 47,XXY/46,XY avec une mosaïque <1 % et non détectée par la FISH.
- Une mosaïque de type mutation complète / allèle normal liée à une rétraction de l'allèle mutée en allèle normal (32 CGG +/-2 répétitions).

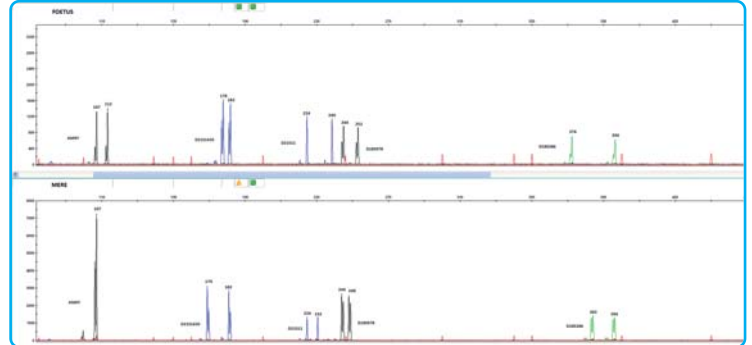
Dans ce contexte, le prélèvement du père est demandé et l'analyse réalisée montre un allèle normal à 28 (+/-2) répétitions CGG.^{(2) (3)}

Au final, au regard de ce résultat, la seconde hypothèse se confirme.

A notre connaissance, nous rapportons un cas rare d'X-fragile avec rétraction d'expansion de triplet CGG.

RÉSULTATS

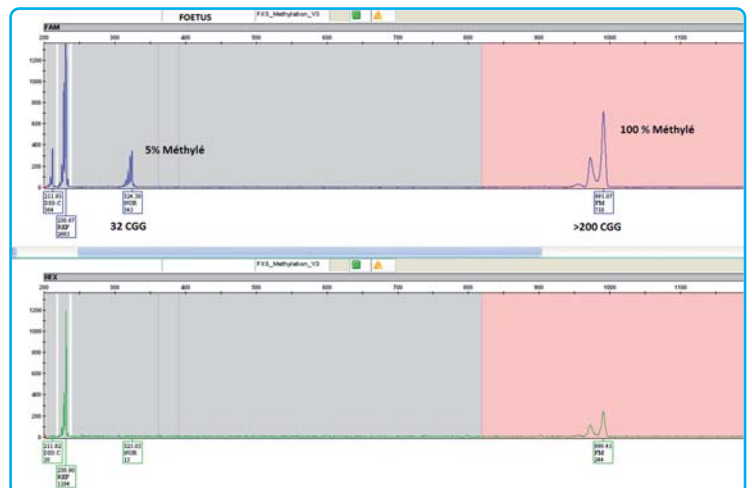
QF-PCR : Etude de la contamination maternelle (1)



Analyse du gène FMR1 (Assuragen) (2)



Etude de méthylation du gène FMR1 (Assuragen) (3)



CONCLUSION

Au final, malgré la mosaïque, le résultat correspond au syndrome de l'X fragile. Cette maladie associe un retard des acquisitions motrices et/ou du langage dans l'enfance ainsi que des troubles du comportement et/ou à des signes dysmorphiques.

Le couple est informé que le fœtus masculin porteur d'une mutation complète est atteint du syndrome de l'X fragile. Une demande d'interruption médicale de grossesse est jugée recevable par le CPDPN.

Dans le cadre d'une prochaine grossesse, un DPI pourra être envisager.