

## PROGRÈS RÉCENTS DES CONNAISSANCES GÉNÉTIQUES SUR LA DÉFICIENCE INTELLECTUELLE

Patrick Collignon

Dans une étude récente portant sur 7600 individus atteints de déficience intellectuelle C. Schwartz estime qu'une étiologie génétique peut être établie pour 32 % des cas avant 20 ans et 28 % au-delà de cet âge (Schwartz, 2000). Il s'agit certainement d'une sous-estimation car cette même étude évalue le taux de causes indéterminées à respectivement 40 % et 54 % dans ces deux catégories d'âge. Ces chiffres sont conformes aux données publiées antérieurement et soulignent l'apport potentiel de la recherche génétique dans la mise au point de stratégies diagnostiques et préventives. Ce champ de recherche est considérable et selon les banques de données numérisées sur les diagnostics génétiques, il y aurait plus de 1200 syndromes comportant un retard mental. Cette estimation exclut les anomalies chromosomiques et correspond à des affections liées, la plupart du temps, à l'altération d'un seul gène (Winter & Baraister, 2000). C'est dire l'importance des méthodologies basées sur les techniques de biologie moléculaire qui connaissent une véritable explosion technologique depuis les années 80.

Au-delà de la connaissance du gène, l'étude de la protéine d'expression permet d'identifier les mécanismes métaboliques et morphogénétiques à l'origine d'un déficit mental. La connaissance de ces processus pathologiques ouvre des perspectives immenses qui recouvrent le champ de la neurobiologie. Il n'est pas

possible d'être exhaustif en quelques lignes sur les progrès réalisés dans ce domaine depuis une vingtaine d'années. Cependant, il ne faut pas limiter cette revue aux seules perspectives moléculaires. Les progrès des connaissances cliniques et cytogénétiques, ainsi que la mise en évidence de nouveaux mécanismes génétiques à l'origine de syndromes connus ont marqué également la recherche dans le domaine de la déficience intellectuelle au cours des deux dernières décennies.

### PROGRÈS DES CONNAISSANCES CLINIQUES

L'identification des syndromes génétiques est fondée sur une analyse clinique rigoureuse des dysmorphies physiques qui les caractérisent. Cependant dans certaines affections, la clef du diagnostic est basée sur des traits de comportement particuliers. Il peut s'y associer un profil de développement ainsi que des anomalies cognitives réalisant un ensemble évocateur. Ainsi le concept de phénotype comportemental est défini par des anomalies motrices, cognitives, linguistiques et sociales associées, de façon constante, à une affection génétique déterminée. La première illustration de ce concept est apparue avec la description du syndrome de LESH-NYHAN, marqué par l'existence d'actes autovulnérants incoercibles aboutissant parfois à une amputation de la lèvre inférieure par auto-morsure (Nyhan, 1972). Dans les années 80, les études publiées sur le syndrome de l'X FRAGILE ont confirmé l'intérêt d'une description précise des troubles du comportement dans l'approche clinique de ce diagnostic (Mattei, Mattei, Aumeras, Auge & Giraud, 1981).

---

Patrick Collignon, Hôpital Font Pré, Service génétique, 1208, av. Colonel Picot, 83100 TOULON. Vous trouverez un lexique à la fin de l'article (NDLR).

Le syndrome d'ANGELMAN démontre clairement que l'étude du comportement est un élément déterminant du diagnostic, alors que la dysmorphie faciale n'est pas évidente (Moncla, Livet, Malzac, Voelckel, Mattei, Mattei & Giraud, 1994). Un des traits constants est le sourire habituel qui donne à l'enfant une apparence joyeuse. Des accès de rire s'ajoutent, provoqués par la moindre stimulation. Ils peuvent se prolonger ou s'accompagner d'une agitation motrice importante avec des battements de mains, témoignant de l'hyperexcitabilité. L'hyperkinésie et l'attention réduite sont constantes. Le contact avec l'eau fascine l'enfant et semble lui procurer un plaisir intense. L'ensemble réalise un profil de comportement typique qui apporte des critères diagnostics majeurs avec le retard de développement sévère, l'ataxie et la motricité saccadée. Il existe une absence quasi complète d'expression verbale qui reste toujours limitée à moins de cinq à six mots identifiables. En contraste, la compréhension du langage courant est relativement préservée, ainsi que certaines possibilités de communication.

Dans d'autres situations, l'étude du phénotype comportemental oriente la prise en charge thérapeutique. C'est en particulier le cas pour le syndrome de WILLIAMS qui associe une dysmorphie faciale évocatrice, connue sous le qualificatif de «faciès d'elfe», une cardiopathie congénitale à type de sténose aortique supra-valvulaire et/ou sténose des branches de l'artère pulmonaire et une hypercalcémie à révélation néonatale. Dans un article récent, Mervis définit précisément le profil cognitif de ces enfants et leur comportement adaptatif (Mervis, Klein & Tasman, 2000). Alors que les capacités de mémoire auditive et visuelle sont bonnes, il existe une déficience nette pour la construction visuo-spatiale. De même, les performances de sociabilité sont satisfaisantes, en particulier pour initier des interactions et pour communiquer. Cependant, les compétences motrices et l'autonomie pour les gestes de la vie quotidienne restent médiocres. Les particularités du comportement de ces enfants sont détaillées dans le guide à l'usage des parents diffusé par l'Association du syndrome de WILLIAMS. En bas âge, les difficultés d'alimentation, le refus d'une nourriture consistante et les troubles du sommeil attirent l'attention. L'acquisition de la propre-

té, ainsi que la maîtrise de l'habillage et du déshabillage posent également des problèmes. Ces enfants sont remarquables par leur caractère sociable et leur comportement amical vis-à-vis de l'adulte. Cependant, il leur est plus difficile d'être en relation avec les enfants de leur âge. L'anxiété et les frustrations peuvent se traduire par des crises de colère violentes. On remarque très tôt une hypersensibilité aux bruits avec une hyperacousie tout à fait spectaculaire.

Ces descriptions cliniques, confrontées aux connaissances qui progressent dans le domaine de la biologie moléculaire, constituent un modèle d'étude sur les relations complexes qui existent entre un génotype et un phénotype. En particulier, la comparaison des capacités cognitives chez des individus atteints d'affections génétiques différentes constitue une voie de recherche prometteuse (Wang & Bellugi, 1994). Il faut néanmoins prendre en compte la déficience intellectuelle qui se construit elle-même dans un champ de troubles psychodynamiques. L'hypothèse de gènes influant directement sur les comportements humains, bien que très attrayante pour les théoriciens du courant déterministe, doit cependant être abordée avec prudence. La question est de savoir sur quoi on insiste. Veut-on étudier le déterminisme génétique des comportements ou leur réappropriation au cours du processus d'humanisation?

### PROGRÈS DES CONNAISSANCES CYTOGÉNÉTIQUES

Au cours des années 80, la cytogénétique a progressé de façon considérable par la mise au point de techniques de marquage chromosomique très fines qui permettent d'atteindre une résolution de 5 mégabases. Nous sommes encore loin de l'échelle de dimension du gène, mais les techniques de cytogénétique moléculaire permettent de repérer précisément la position du segment d'ADN répertorié sur une paire chromosomique par des méthodes de marquage fluorescent ou radioactif.

C'est ainsi que l'on a pu définir l'existence de syndromes microdélétionnels liés à la perte accidentelle d'un segment de petite taille sur l'un des chromo-

somes homologues. Le syndrome de WILLIAMS, cité précédemment, est déterminé par une microdélétion du bras long d'un chromosome n°7 au niveau de la bande 7q11.23. Ce remaniement n'est pas retrouvé dans tous les cas, ce qui suppose la possibilité de mutations géniques à l'origine des formes non délétées et pose la question des gènes impliqués dans l'expression phénotypique. Lorsqu'elle existe, cette microdélétion englobe le gène de l'ÉLASTINE, comme le démontrent les techniques de cytogénétique moléculaire avec une sonde fluorescente correspondant à ce gène. Malgré un phénotype clinique relativement stéréotypé, il existe une certaine variation dans l'expressivité puisque toutes les formes typiques ne sont pas associées à une cardiopathie. Par ailleurs, on décrit l'existence de formes atténuées à l'origine d'une transmission héréditaire sur un mode mendélien. Pour expliquer ces variations, il a fallu envisager le modèle d'un syndrome des gènes contigus, ou les différents éléments du tableau clinique sont déterminés par des gènes proches englobés dans la délétion. Ainsi le syndrome de WILLIAMS serait lié à la déficience d'une quinzaine de gènes différents. Le gène LIMK1, proche de celui de l'ÉLASTINE, aurait un rôle déterminant dans les difficultés de cognition spatiale.

Notre deuxième exemple du syndrome d'ANGELMAN répond dans 60 à 70 % des cas à une microdélétion du bras long d'un chromosome n°15 au niveau de la bande 15q11. La même délétion chromosomique peut être à l'origine d'un phénotype très différent connu sous le nom de syndrome de PRADER-WILLI. Ces deux syndromes sont en fait déterminés par des gènes différents inclus dans le segment chromosomique délété. Dans le cas d'un syndrome d'ANGELMAN, la délétion porte sur le chromosome d'origine maternelle et dans celui du syndrome de PRADER-WILLI, il s'agit du chromosome d'origine paternelle. Ce fait illustre la non-équivalence des génomes d'origine paternelle et maternelle postulée il y a 20 ans par Engel sous la dénomination d'empreinte parentale: certains gènes, localisés à des régions déterminées, seront inactivés au cours de la méiose maternelle ou paternelle selon le cas (Engel, 1980, 1997). Dans 3 à 7 % des observations, le syndrome d'ANGELMAN n'est pas déterminé par une microdélétion mais par la présence

accidentelle de deux chromosomes n°15 d'origine paternelle (Bottani, Robinson, De Lozier-Blanchet, Engel, Morris, Schmitt, Hohenstein & Slhinzel, 1994). Il s'agit d'un phénomène de disomie uniparentale qui confirme bien que ce syndrome est lié à une perte de la contribution maternelle du gène correspondant.

Plus récemment, les chercheurs et les cliniciens se sont intéressés à la mise en évidence de réarrangements cryptiques subtélomériques. Les télomères sont des zones instables d'ADN répétitif propices aux remaniements cytogénétiques. Certaines délétions de très petite taille peuvent être localisées par les techniques de cytogénétique moléculaire ou de biologie moléculaire par un criblage du génome avec des marqueurs microsatellites. Environ 10 % des cas de retards mentaux sévères, à caryotype apparemment normal, seraient explicables par l'existence d'une microdélétion subtélomérique. Cette recherche serait plus performante en cas d'association du retard mental à un retard de croissance pré et postnatal, une microcéphalie, une dysmorphie faciale et une histoire familiale contributive (Anderlid, Anneren, Kyllerman, Hagberg, Blenon & Nordenskjöld, 2000).

### PROGRÈS EN BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

C'est en premier lieu les études sur les retards mentaux liés au chromosome X qui ont permis l'identification d'un certain nombre de gènes déterminants dans la morphogénèse et le fonctionnement cérébral. Actuellement, la recherche progresse vers la connaissance des protéines d'expression de ces gènes et de leur rôle complexe dans des phénomènes d'activation enzymatique en cascade, de migration neuronale, de croissance axonale et de synaptogénèse. Les découvertes les plus récentes ont été récemment commentées lors du premier colloque sur les bases moléculaires du handicap mental organisé par l'INSERM à Chamonix au mois d'avril 2000 (Inserm Progrès, 2000).

La DOUBLE CORTINE est une protéine associée aux microtubules intervenant dans la régulation des phénomènes de migration et de différenciation neuronale. Le gène correspondant, situé sur le chromosome X, est impliqué dans la survenue de lissencé-

phalie liée au sexe ou encore d'hétérotopies laminaires sous-corticales. Un autre gène LIS1, localisé sur le chromosome 17, est impliqué dans une autre forme de lissencéphalie associée au syndrome de MILLER-DIEKER. Ce gène code pour une protéine constituant une subunité d'une enzyme intra-cellulaire appelée PAF-AH. Cette même protéine interagit avec la tubuline et affecte la stabilité dynamique des microtubules. On observe une grande homologie de ce gène entre différentes espèces, traduisant sa stabilité dans la phylogénèse. Les modèles murins confirment le rôle de cette protéine dans la migration neuronale et chez l'animal mutant on observe une lissencéphalie. Les molécules d'adhésion des cellules neurales de type L1 font partie d'une large famille de protéines appelées CAM qui jouent un rôle pivot dans la croissance et l'orientation des axones au cours du développement. Une mutation du gène L1-CAM situé sur le chromosome X est à l'origine d'une forme syndromique d'hydrocéphalie associée à une paraplégie spastique et un retard mental (CRASH syndrome). Là encore, les modèles murins permettent de montrer la migration de la protéine L1 le long de l'axone où elle interagit avec différentes protéines par ses domaines intra et extracellulaires. Selon le type de mutation de ce gène, l'expression phénotypique peut être très variable.

Les connaissances moléculaires progressent également pour des syndromes génétiques plus courants. La protéine d'expression du gène FMR1 impliqué dans le syndrome de l'X FRAGILE, est une protéine de liaison du RNA de structure hélicoïdale. Le transfert de l'information génétique du noyau vers le cytoplasme est un processus dynamique qui implique ce type de protéine. Le déterminisme génétique du syndrome de RETT est resté mystérieux jusqu'à une période récente. Le gène responsable, appelé MeCP2, code pour une protéine qui interagit avec un complexe de répression transcriptionnelle par la modification de la structure chromatiniennne. Dans la TRISOMIE 21, on s'intéresse à l'étude d'un gène codant pour une protéine appelée KIR 4.2, qui s'exprime à différents

niveaux dans le tissu cérébral. Les protéines KIR interviennent dans la régulation du potentiel de repos membranaire par transfert d'ions K<sup>+</sup>. Une surexpression de KIR 4.2 serait à l'origine de la formation d'hétérotétramères modifiant les propriétés du canal potassium.

## CONCLUSION

Au cours des deux dernières décennies, la recherche génétique a été marquée par des progrès considérables qui éclairent d'un jour nouveau les connaissances sur la déficience intellectuelle. Ces découvertes innovantes concernent le domaine de la biologie moléculaire, mais aussi celui de la génétique clinique et de la cytogénétique. On peut ainsi entrevoir la complexité des mécanismes morphogénétiques et métaboliques qui font le lien entre un génotype altéré et un phénotype particulier. Cette recherche très féconde soulève des questionnements éthiques multiples sur le consentement de l'individu qui subit des analyses génétiques, sur le bénéfice individuel des personnes soumises à la recherche biomédicale, sur les conséquences psychologiques familiales et sociales de l'annonce d'une affection génétique. Les possibilités d'établir un diagnostic prénatal ou encore un diagnostic pré-symptomatique pour des maladies dégénératives ne fait qu'accroître ces difficultés. Cette même période des vingt dernières années a été ainsi marquée par une intense réflexion éthique dans de nombreux pays. En France, ces questions ont justifié l'élaboration de lois sur la bioéthique qui font actuellement l'objet d'un débat parlementaire au terme de cinq années de mise en application. Tout se passe comme s'il y avait une véritable explosion des connaissances, rapidement suivie d'une pratique médicale et industrielle, prenant de cours les réglementations établies pour des situations inconnues auparavant. Il semble urgent de généraliser et si possible d'harmoniser cette réflexion au niveau international pour limiter les dérives possibles.

## BIBLIOGRAPHIE

- ANDERLID, B.M., ANNEREN, G., KYLLERMAN, M., HAGBERG, B., BLENNON, E., NORDEN-SKJÖLD, M. (2000) *Subtelomeric rearrangements detected by FISH in patients with idiopathic mental retardation*. In: 1st workshop on molecular basis of mental handicap. INSERM PROGRES, Chamonix, France, 26-29 avril 2000.
- BOTTANI, A., ROBINSON, W.P., DE LOZIER-BLANCHET, C.D., ENGEL, E., MORRIS, M.A., SCHMITT, B., HOHENSTEIN, L. & SLHINZEL, A. (1994) ANGELMAN Syndrome due to paternal uniparental disomy of chromosome 15. *Am J Med Genet*, 51 (1), 35-40.
- ENGEL, E. (1980) A new genetic concept: the uniparental disomy and its potential effect, the isodisomy. *J Genet Hum*, 28 (1), 11-22.
- ENGEL, E. (1997) Uniparental disomy (UPD). Genomic imprinting and a case for new genetic clinical implications: the « LIKON » concept. *Ann Genet*, 1197, 40 (1), 24-34.
- INSERM PROGRES (2000) *First workshop on molecular basis de mental handicap*. Chamonix, France, 26-29 avril 2000.
- MATTEI, J.F., MATTEI, M.G., AUMERAS, C., AUGÉ, M. & GIRAUD, F. (1981) X-Linked mental retardation with the FRAGILE X. A study of 15 families. *Hum Genet*, 59, 281, 9.
- MERVIS, C.B., KLEIN & TASMAN, B.P. (2000) WILLIAMS Syndrome: cognition, personality, and adaptive behavior. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*, 6 (2), 148, 58.
- MONCLA, A., LIVET, M.O., MALZAC, P., VOELCKEL, M.A., MATTEI, M.G., MATTEI, J.F. & GIRAUD, F. (1994) Le syndrome d'ANGELMAN. *Arch Pediatr*, 1, 1118, 26.
- NYHAN, W.L. (1972) Behavioural phenotypes in organic genetic disease. *Pediat Res*, 6, 1, 9.
- SCHWARTZ, C. (2000) *Mental retardation: a contemporary look at causation*. In: First workshop on molecular basis de mental handicap. INSERM PROGRES-Chamonix, France: 26-29 avril 2000.
- WANG, P.P. & BELLUGI, U. (1994) Evidence from two genetic syndromes for a dissociation between verbal and visual special short term memory. *J of Clin and exp neuropsycholgy*. 16, 2, 317-22.
- WINTER, R.M. & BARAISTER, M. (2000) *The LONDON DYSMORPHOLOGY DATABASE*. Oxford University Press, Oxford.

## LEXIQUE

**BIOLOGIE MOLÉCULAIRE:** techniques d'analyse des gènes basée sur l'étude de la molécule d'ADN.

**CYTOGÉNÉTIQUE:** techniques d'analyse des chromosomes visibles en microscopie optique au moment de la division cellulaire.

**CYTOGÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE:** marquage de certains gènes ou segments de la molécule d'ADN sur des préparations chromosomiques.

**MÉGABASE:** unité de mesure de la molécule d'ADN définie par la succession d'un million de paires de base.

**MICRODÉLÉTION:** perte d'un petit segment chromosomique difficile à mettre en évidence par les techniques de CYTOGÉNÉTIQUE classiques.

**MICROTUBULES:** éléments du cytoplasme d'une cellule constitués d'une protéine appelée tubuline jouant un rôle de cytosquelette.

**PHÉNOTYPE:** manifestation apparente d'un gène ou d'un ensemble de gènes.

**SYNDROME:** ensemble de signes cliniques ou anatomo-pathologiques en rapport avec une cause génétique commune.