

SALBREUX, R., TOMKIEWICZ, S., MANCIAUX, M. (1974) Vers une politique cohérente en faveur des enfants et des adolescents handicapés. *Preuves*, 19, 72-92.

SALBREUX, R., DENIAUD, J. M. (1981) Apport de l'épidémiologie à la nosographie de la déficience mentale. In: Manciaux M., Tomkiewicz S. (Eds.), *Colloque international sur la déficience mentale chez l'enfant et l'adolescent*, 105, 19-30. Paris, INSERM Symposia Series.

STEIN, Z., SUSSER, M. (1974) The epidemiology of mental retardation. In: Arieti, S. (Ed.). *American handbook of psychiatry*, 2, 464-491, 2nd ed., New York, Basic Books.

W.H.O. (1980) *International classification of Impairments, Disabilities and Handicaps*. Genève, W.H.O., 207 p. Fr. O.M.S. Classification internationale des déficiences, incapacités et handicaps. Trad. INSERM. Paris, multigraphié, 229 p..

WOOD, P. H. N. (1975) Classification of Impairments and Handicaps, W.H.O./I.C.D., 9/Rev. Conf./75, 15.

WOOD, P. H. N. (1980) Comment mesurer les conséquences de la maladie: la classification internationale des infirmités, incapacités et handicaps. *Chronique O.M.S.*, 34, 400-405.

.

LE SYNDROME DE L'X FRAGILE, DEUXIEME CAUSE GENETIQUE DE RETARD MENTAL

André Boué

Un retard mental, modéré et sévère (QI < 50), s'observe chez environ un pour cent des nouveaux-nés; du fait de la mortalité dans la petite enfance résultant de malformations associées ou de maladies dégénératives 0,3 à 0,4% des enfants d'âge scolaire sont atteints. La cause de ces retards peut être identifiée dans environ les trois quarts des cas, une cause génétique dans près de 50 pour cent. Au premier rang est la trisomie 21.

On sait maintenant que le syndrome de l'X fragile représente la deuxième cause de retard mental. Dans de larges études (en particulier en Australie), on a pu évaluer l'incidence de ce syndrome: 1

garçon sur 1500 et une fille sur 2500.

Comment se fait-il que ce syndrome clinique si fréquent soit resté si longtemps ignoré? C'est sur le plan clinique, l'absence d'un phénotype constant et caractéristique. Si chez les hommes adultes porteurs de ce syndrome on note un faciès assez évocateur (visage allongé, grand menton, grandes oreilles décollées) et surtout une macroorchidie, chez l'enfant il n'y a pratiquement aucun phénotype très évocateur. En outre chez les filles, le degré de retard mental est variable.

Sur le plan cytogénétique, la cassure caracté-

ristique près de l'extrémité du grand bras du chromosome X a été mise en évidence seulement vers 1977 car elle demande un artifice technique dans la culture des cellules, milieux pauvres en thymidine, adjonction d'antagoniste de l'acide folique. En outre, cette cassure n'est présente que dans un pourcentage variable de mitoses. Les subtilités de la technique cytogénétique, le caractère peu précis ou inexistant de l'expression phénotypique, en particulier chez l'enfant, ont limité les études cliniques et la connaissance de ce syndrome parmi les médecins.

Depuis 1983, les travaux de biologie moléculaire ont conduit à une localisation précise du gène qui se situe dans une région riche en syndromes pathologiques: hémophilie A et B, maladie de Hunter, adrénoleucodystrophie... Les études familiales ont alors bénéficié de nombreux marqueurs polymorphes de l'ADN situés de part et d'autre du gène et permettant de suivre la ségrégation du chromosome X transmettant le syndrome.

On a d'abord pensé à une maladie récessive liée à l'X comme la myopathie de Duchenne et l'hémophilie, mais très rapidement, on a constaté que ce modèle génétique ne convenait pas car dans ces familles d'hommes X fragile, il y avait aussi des femmes retardées mentales.

Un pas important de ces travaux a résulté de l'analyse des familles non pas dans leur ensemble mais génération par génération.

On observe ainsi dans de nombreuses familles le schéma suivant (Figure 1).

- 1^{re} génération: un grand-père normal;
- 2^e génération: les filles ont reçu le chromosome X du grand-père, aucune n'a un retard mental;
- 3^e génération: parmi les enfants des femmes transmettrices de la 2^e génération, il y a des garçons et des filles retardés mentaux. Ils ont

reçu le chromosome X du grand-père.

Ces observations conduisaient à de nombreuses hypothèses: existence d'une prémutation chez le grand-père, transmission sans modification chez les filles, phénomène d'inactivation du gène prémuté lors de l'oogenèse.

Une lutte serrée est engagée entre les équipes étudiant le syndrome avec au premier plan les équipes d'Adélaïde (Australie), des Etats Unis (Atlanta, Houston), de Hollande et de Strasbourg. Au cours des premiers mois de 1991 c'est une rafale de publications qui pratiquement chaque semaine apportent les données qui conduisent à l'élaboration d'un nouveau modèle génétique.

Deux notions originales sont mises en évidence par l'équipe de Strasbourg (J. L. Mandel, I. Oberlé...)

1. Chez les sujets X fragile, il y a une méthylation d'un segment d'ADN (Ilot CpG) tout proche du gène, conduisant à l'inactivation de ce gène et à la maladie.

On sait que dans le caryotype féminin 46, XX un des deux chromosomes X est inactif; cette inactivation résulte d'un processus de méthylation. Dans le cas d'X fragile, chez un garçon, c'est la partie du chromosome X où se situe la cassure qui est inactivée.

2. Il existe une séquence répétitive CGG (cystosine guanine guanine, ce triplet code pour l'arginine) dont la longueur est variable. Les travaux américains et hollandais, qui ont cloné entre temps le gène, montrent que cette séquence répétitive se situe au tout début du gène (FMR-1).
- Dans la population générale, chez les sujets normaux, le nombre CGG est d'environ 30 (6 à 54).
- Chez les sujets prémutés (le grand-père) le nombre de CGG se situe entre 52 et 200. Ce nombre est assez stable lors de sa

transmission du grand-père à ses filles.

Chez les sujets X fragile conçus par ces filles on constate un allongement très important de cette séquence répétitive (de 200 à plus de 1000). Autre observation importante, cet allongement qui se produit pendant l'oogenèse va se poursuivre pendant les premières divisions somatiques et les sujets X fragile sont mosaïque pour cet allongement avec un nombre variable de CGG selon les cellules.

Parmi les femmes prémutées, certaines vont donner naissance à des enfants ayant hérité de la prémutation sans allongement (ni méthylation). Ces enfants n'ont aucun retard mental mais peuvent, aux générations suivantes, avoir des enfants avec la mutation complète et retardés mentaux.

On ignore encore le mécanisme de passage du nombre normal de CGG au nombre observé chez les sujets prémutés et la fréquence de ce phénomène. Il devrait être rare car dans toutes les études familiales, ce phénomène n'a pas encore été observé.

Le passage de l'état prémuté à la mutation complète responsable de la maladie comporte deux événements: la méthylation et l'allongement germinale et somatique de la séquence CGG, la fréquence du passage à la mutation complète est fonction du nombre de CGG chez le sujet prémuté. Pour expliquer ce phénomène d'empreinte génomique, on propose le schéma suivant:

Dans les cellules d'une femme prémutée, le gène FMR-I peut être sur l'X actif ou sur l'X inactif. Lors de l'oogenèse il y a, dans les oogonies, réactivation de l'X inactif pour que tous les oocytes reçoivent un X actif.

Si dans la cellule à l'origine d'une oogonie, la prémutation est sur l'X actif, il n'y a aucune modification et cet X sera transmis avec la prémutation (comme lors de la transmission du

grand-père à ses filles). Cet oocyte fécondé conduira à un enfant normal mais porteur de la prémutation.

Par contre, si la prémutation est sur l'X inactif (qui est donc méthylé), dans l'oogenèse la réactivation de l'X ne s'étendra pas à cette région qui reste méthylée et dans ce cas il y aura un allongement de la séquence répétitive CGG, et l'oocyte fécondé conduira à un enfant porteur de la mutation complète et retardé mental.

Chez une fille qui a reçu le chromosome X avec un allongement de la séquence répétitive, son développement mental dépendra de la proportion de chromosomes X actifs porteurs de la mutation dans les cellules cérébrales, ce qui explique les grandes variations de retard mental chez les filles X fragile.

Que nous apportent ces nouvelles notions?

1. Une meilleure connaissance de la deuxième cause de retard mental modéré ou sévère et une possibilité de diagnostic des enfants atteints par des techniques de biologie moléculaire.

On peut penser que cette définition biologique précise de l'affection conduira à une meilleure description clinique de ce syndrome sur le plan du phénotype physique et neuropsychiatrique.

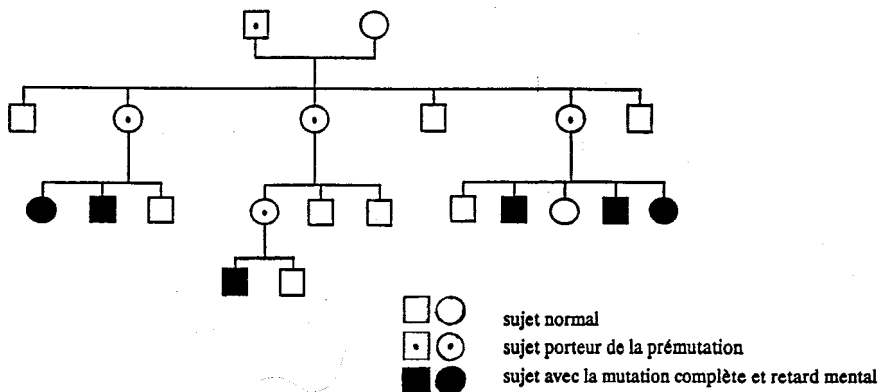
2. Une meilleure connaissance du mode de transmission de la maladie avec dans ces familles la possibilité de connaître les sujets porteurs de la prémutation et donc potentiellement à risque pour leur descendance et avec la possibilité d'un diagnostic prénatal précoce par analyse de l'ADN à partir d'un prélèvement de villosités chorionales à 10 semaines de grossesse. On doit donc maintenant informer les familles du mode de transmission de cette maladie et des possibilités de diagnostics, non seulement pour les parents mais aussi pour tous les collatéraux.
3. Enfin un nouveau mécanisme génétique est

mis en évidence combinant: 1) un phénomène d'empreinte génomique, c'est-à-dire le fait qu'un phénotype normal ou pathologique contrôlé par un même gène peut avoir une expression différente selon l'origine parentale de ce gène; 2) une séquence répétitive de l'ADN qui est instable et dont l'allongement est germlinal et somatique et conduit à la pathologie.

Depuis la découverte de cette instabilité de l'ADN dans le syndrome de l'X fragile, un mécanisme semblable a été mis en évidence dans une autre affection, la myotonie dystrophique de Steinert où il y a aussi un retard mental. Il y a donc un important domaine de recherche.

Figure 1

Arbre généalogique d'une famille X fragile



BIBLIOGRAPHIE

OBERLE, I., MANDEL, J. L. (1991) Retard mental avec X fragile: une empreinte génomique très localisée, étroitement liée à l'expression clinique. *Médecine/Sciences*, 7, 378-79.

OBERLE, I., ROUSSEAU, F., HERTZ, C., KRETZ, C., DEVYS, D., HANAUER, A., BOUE, J., BERTHEAS, M. F., MANDEL, J. L. (1991) Instability of 550 by DNA segment and abnormal methylation in fragile X syndrome. *Science*, 252, 1097-1102.

ROUSSEAU, F., HEITZ, D., BIANCALANA, V., BLUMENFELD, S., KRETZ, C., BOUE, J., TOMMERUP, N., VANDER HAGEN, C., BLANCHET DE LOZIER, C., CROQUETTE, M. F., GILGENKRANTZ, S., JALBERT, P., VOELCKEL, M. A., OBERLE, I., MANDEL, J. L. (1991) Efficient and reliable direct diagnosis of the fragile-X mental retardation syndrome. *New Engl J Med.*, 325, 1673-1681.

Bernard Gibello

En 1945, André Rey dépouillait les résultats de l'épreuve de la figure qui porte son nom, à laquelle des sujets débiles mentaux avaient été soumis. Il faisait alors plusieurs remarques:

- ces sujets mettaient beaucoup plus de temps à passer l'épreuve que le font les sujets normaux;
- les figures qu'ils construisaient étaient d'un type archaïque, inhabituel chez les sujets normaux de leur âge;
- les figures étaient également fortement chargées de "particularités primitives", normalement disparues dès l'âge de 8 ans.

De ces observations, André Rey concluait à l'existence d'anomalies des processus mnésiques chez les débiles mentaux.

Ces travaux, aujourd'hui vieux de près de 50 ans trouvent dans les recherches modernes sur la mémoire un écho et des développements importants.

Il est malheureusement hors de question de présenter en quelques lignes un état de la recherche concernant la mémoire dans ses relations avec le fonctionnement mental en général, et le fonctionnement cognitivo-intellectuel en particulier. En effet, il faudrait envisager successivement: (1) - la mémoire des représentations mentales non langagières; (2) - la mémoire des représentations mentales langagières; (3) - la mémoire collective des traditions orales, des contes, légendes et des mythes; (4) - la mémoire collective des représentations langagières écrites; (5) - la question de l'Inconscient freudien dans ses relations avec la mémoire; (6) - la mémoire à court terme; (7) - la mémoire à long terme; (8) - les interactions

normales et pathologiques des différents niveaux ou types de mémoires. En quelques pages, il ne peut être donné qu'un tout petit échantillon de l'intérêt des recherches en ce domaine pour mieux comprendre les différents types de déficience mentale, et les ouvertures sur des prises en charge nouvelles qu'elles suggèrent.

C'est pourquoi j'évoquerai seulement trois recherches: celle de Mounoud, celle de Baddeley, et certaines recherches sur la mémoire à long terme.

MOUNOUD ET L'ACQUISITION DES INVARIANTS

Les travaux de Mounoud ont complètement bouleversé notre compréhension des difficultés de passage d'un stade piagétien au stade suivant.

Piaget faisant l'hypothèse d'un développement génétique des capacités de traitement de l'information, rendant compte de l'accès progressif aux différents stades de l'organisation logico-cognitive (à savoir la succession des stades sensori-moteur, préopérateur, opérateur concret et opérateur formel). Ces différents stades se caractérisent par l'acquisition de différents invariants (permanences, conservation des quantités physiques, conservation des relations, etc.).

Mounoud a montré que l'acquisition des divers invariants comme par exemple l'invariant de la permanence de l'objet, ou de la conservation du poids était faite beaucoup plus tôt que ce qu'il était classique de dire, à la condition essentielle de placer le sujet dans une situation *simple*, ne faisant pas intervenir par exemple à la fois plusieurs modalités sensorielles ou motrices. Dans de telles

conditions d'observation, des manifestations de la permanence de l'objet étaient notées dès l'âge de 4 mois, des manifestations de la conservation du poids dès 1 an.

Mounoud en conclut que ce n'est pas le développement des structures cognitives qui rend compte de l'accès aux différents stades, mais de la capacité de ces structures à traiter des informations de multiple nature. Cette conception est à l'origine du mouvement néo-piagétien de la psychologie génétique.

LES TRAVAUX DE BADDELEY

Un courant de recherches sur la mémoire, jusque là parallèle, a permis de proposer une hypothèse explicative plus précise. En effet, Baddeley a mis en évidence l'importance de plusieurs caractéristiques de la *mémoire à court terme*¹.

La mémoire à court terme est caractérisée par une durée de mémorisation d'une vingtaine de secondes, et par une capacité de mémoriser 7 items +/- 2.

Il est important de noter que ces caractéristiques: 20 secondes, 7 items +/- 2 sont des caractéristiques *qui ne varient pas avec l'âge*, ou à peine. Pour ce sujet, il n'y a pas de différence entre un bébé de trois mois et un adulte.

L'accroissement apparent de la capacité de la mémoire à court terme du bébé à l'adulte se fait grâce à des *groupements* de plusieurs éléments dans une structure d'ensemble qui devient ainsi une unité de mémorisation plus complexe. Par exemple une suite de lettres telle que C H A T se groupe dans le mot "CHAT", la suite des nombres entiers se groupe dans l'ensemble "N", etc.

1. "Working memory", habituellement mal traduit en français par l'expression "mémoire de travail", alors qu'on devrait traduire par "mémoire active".

Chez les sujets déficients intellectuels, des recherches exploratoires menées dans mon laboratoire montrent que l'un des points critique se situe précisément dans la défaillance des possibilités de groupement, ou la lenteur de l'établissement de ces groupements, dont la mise en oeuvre dépasse le temps de mémorisation possible dans la mémoire à court terme.

Chez d'autres sujets, on trouve des différences quant aux capacités de groupement suivant le matériel. Ces différences semblent rendre compte des troubles de type Dysharmonies cognitives pathologiques ou de type Retard d'organisation du raisonnement.

Ailleurs encore, les difficultés cognitives semblent être dues à la non disponibilité de la mémoire à court terme, qui se trouve saturée par divers contenus: activité fantasmatique non refoulée, souffrance narcissique, souffrance somatique, etc..

MEMOIRE A LONG TERME

Un autre domaine de recherche concerne les particularités de la mémoire déclarative et de la mémoire procédurale dans la déficience mentale. On sait que la *mémoire déclarative* est faite de souvenirs d'événements évocables et verbalisables, le "souvenir quoi", qu'on peut opposer à la *mémoire procédurale*, faite de mémoire de savoir-faire, tours de main, procédures et algorithmes à appliquer pour résoudre les problèmes. Ces connaissances procédurales sont difficiles à évoquer consciemment et à verbaliser. C'est ce que traduit la réflexion commune: "Plus facile à faire qu'à expliquer".

Les premiers résultats de travaux en cours montrent que dans la débilité mentale, les connaissances procédurales sont précaires et d'accès particulièrement difficile, alors que les connaissances et la mémoire déclarative sont de meilleure qualité.

CONCLUSION

Il serait prématuré de tirer des conclusions générales. Cependant, notons qu'on observe des différences très sensibles entre les différents aspects de la mémoire chez les déficients mentaux et chez les sujets présentant des troubles des contenants de pensée.

Ces quelques exemples montrent combien les connaissances et les théories nouvelles concernant

la mémoire renouvellent notre compréhension du déficit mental, qu'il s'agisse des débilités mentales, des démences, des inhibitions névrotiques ou des troubles des contenants de pensée cognitifs.

Nous sommes conduits à modifier et compléter notre approche clinique, ce qui apporte un éclairage nouveau quant aux modalités utiles de prise en charge psychothérapeutiques, éducatives et pédagogiques.

BIBLIOGRAPHIE

BADDELEY, A. (1992) Working memory. *Sciences*, 255, 556-559.

BEAUCHESNE, H., GIBELLO, B. (1991) *Traité de psychopathologie infantile*. PUF éd., Coll. Le Psychologue.

GIBELLO, B. (1984) Réédité en 1986, 1987, 1989 (édition revue et corrigée). *L'enfant à l'intelligence troublée*. Paris: Centurion éd., Collection Paiedos.

GIBELLO, B. (1991) Psychopathologie des contenants de pensée cognitifs. *L'évolution Psychiatrique*, 56 (1), 79-87.

GIBELLO, B. (1991) La notion de déficit cognitif: définition et approche clinique. Actes des "Journées Médico-Sociales de la ligue française contre l'épilepsie, 1990. (Paris) - *Epilepsie*, 2/3 (9), 3-12.

GIBELLO, B. (1991) Un modèle général d'approche clinique psychopathologique. *Revue francophone de la déficience intellectuelle*, 2 (2), 169-178.

GIBELLO, B. (1992) *Considérations psychopathologiques relatives à l'échec scolaire*. Chapitre VII d'un ouvrage de "Textes de base: L'échec à l'école" (textes réunis par la clinique universitaire de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent à Lausanne), Lausanne: Delachaux & Niestlé.

GIBELLO, B. (1992) Thought container disorders, disorders of intelligence, learning disorders. Chap. 21 de l'ouvrage coordonné par Colette Chiland & J. Gerald Young: "*New approaches to mental health from birth to adolescence*", Year Book of the International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions. New Haven & Londres: Yale University Press.

MOUNOUD, P. (1968) Construction et utilisation d'instruments chez l'enfant de 4 à 8 ans. *Revue Suisse de Psych.*, 27, 200-208.

MOUNOUD, P. (1973) Les conservations physiques chez le bébé. *Bull. Psych.*, 312 (13-14), 722-728.

MOUNOUD, P. (1974) La construction de l'objet par le bébé. *Bull. d'audiophonologie*, 4 (6 *supl.*), 419-438.

MOUNOUD, P. & BOWER, T. G. R. (1974) Conservations of weight in infants. *Cognition*, 3, 29-40.

OSTERRIETH, P. (1945) Figure de Rey. *Arch. Psychol.*, 30, 119-120.

• • • • •