

Comprendre le diagnostic génétique de mon (mes) enfant(s): Avancées et perspectives de la recherche



Dossier réalisé par
Xtraordinaire

Association Nationale
de familles touchées par
un retard mental
lié au chromosome X

www.Xtraordinaire.org

Pourquoi ce dossier?

Voici quelques questions qui reviennent souvent de la part de familles touchées par un retard mental d'origine génétique, notamment celles concernées par une anomalie liée au Chromosome X :

Comment a été mis en évidence le lien entre l'anomalie qui touche mon enfant et ses difficultés au quotidien?

D'où vient le nom rébarbatif du gène en cause ?

Pourquoi tous les médecins ne proposent-ils pas un diagnostic de façon systématique?

Pourquoi les délais pour avoir un diagnostic sont-ils si longs?

A quoi me sert ce diagnostic s'il n'y a pas de perspective de thérapie ?

Pourquoi ne nous a-t-on pas proposé de diagnostic il y a 10 ans ?

En réalité, les maladies génétiques de l'intelligence représentent un domaine extrêmement complexe, dont l'évolution récente est liée aux avancées en matière de génétique.

De quelques rappels en génétique à l'actualité de la recherche, ce dossier brosse un aperçu de l'état des connaissances sur les mécanismes en cause dans les retards mentaux liés au chromosome X, en essayant de le rendre accessible au plus grand nombre.

Il ne prétend pas être exhaustif ni se substituer aux nombreuses publications scientifiques, mais il est simplement un texte réalisé par des parents qui veulent comprendre et communiquer sur les raisons de se mobiliser face au "retard mental" de leurs enfants, qui est "l'un des plus difficiles défis lancé aux cliniciens et aux généticiens", selon le Professeur Jamel Chelly, directeur de recherche à l'INSERM. Qu'il se trouve ici vivement remercié, car sans lui, ce dossier n'aurait pu voir le jour.

Bonne lecture à tous.

Le Bureau d'Xtraordinaire

1° : Retard mental et génétique

Qu'appelle-t-on retard mental ?

Quand et comment poser un diagnostic ?

Fréquence des retards mentaux

Les retards mentaux de causes « environnementales »

Les anomalies chromosomiques

Les anomalies liées aux gènes

Des anomalies de découverte récente

Les très nombreuses causes génétiques

Une "maladie" = un gène? Un gène = une "maladie"?

La spécificité du chromosome X

Des causes difficilement identifiables

2°: Les retards mentaux liés à l'X (RMLX)

L'hypothèse du rôle du chromosome X

La découverte progressive des RMLX

Fréquence et complexité des RMLX

D'où vient le nom du syndrome ou de la maladie de mon enfant?

3°: Le diagnostic génétique : Pourquoi, Comment ?

A quoi sert le diagnostic génétique?

Pourquoi est-ce si difficile d'avoir un diagnostic génétique?

Etablir des liens entre génotype et phénotype

Des recommandations pour faciliter le diagnostic dans le cas de 2 garçons atteints dans une même famille

Synthèse

4°: les perspectives thérapeutiques?

Une collaboration entre trois types de recherche

Des pistes se précisent: le rôle des gènes dans le fonctionnement neuronal du cerveau

L'espoir de compenser un gène "défectueux": 1er essai thérapeutiques sur des patients X Fragile

Et la thérapie génique?

Conclusions sur la recherche et les perspectives thérapeutiques

Annexes

Xtraordinaire: quelles contributions à la recherche?

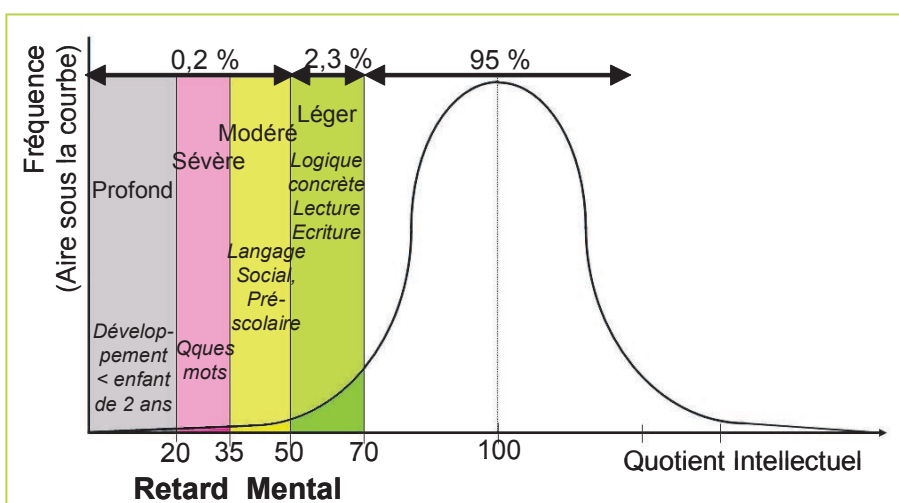
1^{ère} partie : Retard mental et génétique

Qu'appelle-t-on retard mental ?

De quoi parle-t-on ? Handicap mental, déficience intellectuelle, retard de développement, maladie génétique de l'intelligence, ... Les dénominations varient au fur et à mesure de l'avancée des connaissances et selon les approches. Nous adopterons dans ce dossier consacré à la recherche la terminologie la plus couramment employée par les chercheurs sur "nos maladies" : le "retard mental" (RM). Il est défini comme une déficience, à divers degrés, des fonctions cognitives, associée à une limitation significative des fonctions adaptatives dans des domaines tels que la communication, les apprentissages scolaires, l'autonomie, la responsabilité, la vie sociale, le travail, la santé, la sécurité, ...

Il peut être associé soit à d'autres troubles physiques ou comportementaux, soit survenir isolément.

Il existe de nombreux tests pour tenter de mesurer le retard mental. Le plus connu est la mesure du quotient intellectuel (QI). Tous ces tests ont des limites, liées à la fois à ce qu'ils réussissent à appréhender ou non, et à la fois au contexte dans lequel ils peuvent être proposés. Cependant, des catégories ont pu être distinguées, qui correspondent à des niveaux différents d'autonomie intellectuelle et sociale :



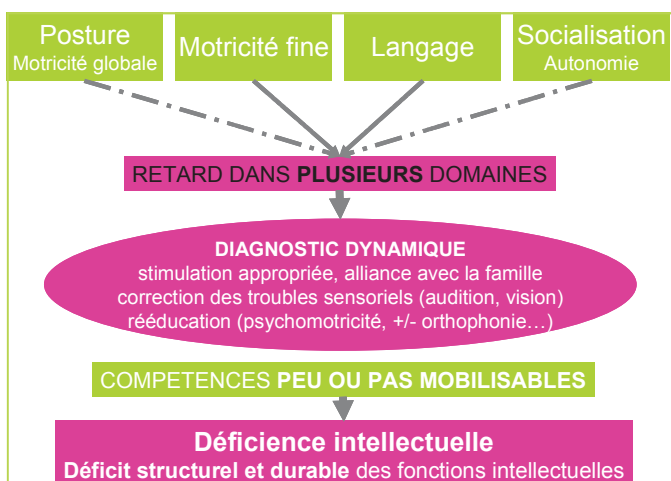
Il est à noter que l'on parle de Retard mental uniquement lorsque les troubles apparaissent avant l'âge de 18 ans. On les distingue ainsi des déficiences intellectuelles acquises lors de traumatismes ou accidents survenus à l'âge adulte, ou liées à des maladies neurodégénératives.

Quand et comment poser un diagnostic de retard mental ?

Le diagnostic de retard mental se fait lorsque l'enfant présente un retard important dans plusieurs domaines du développement psychomoteur : dans la posture et la motricité globale, au niveau de la motricité fine, du langage et/ou de la socialisation (un retard dans un seul de ces domaines ne suffit pas pour définir un retard mental - il peut s'agir de troubles dits spécifiques : trouble du langage, dyspraxies, ...).

Ce diagnostic se fait après correction éventuelle des troubles sensoriels (audition, vision, ...), après une stimulation appropriée, et en partenariat avec la famille.

Il se fait donc de façon progressive, dynamique et nécessite une fine connaissance de l'enfant et de son environnement. Il est donc important de prendre un long temps d'observation avant de poser un diagnostic.



d'après le Pr. V. des Portes, neuropédiatre, Lyon

Fréquence des Retards Mentaux:

Selon les études et critères utilisés, le retard mental concerne de 2 à 3% de la population, soit presque un élève par classe !

Mais les causes sont extrêmement variées et complexes à identifier.

Les retards mentaux de causes « environnementales »

Les causes environnementales couramment rencontrées sont souvent liées à la grossesse ou à la naissance, mais peuvent aussi être post-natales. Citons notamment, les intoxications maternelles (en général alcool ou drogue), la prématurité, les infections fœtales (ex : toxoplasmose, ...), les traumatismes péri ou post-nataux, les accidents vasculaires, asphyxies,

Les retards mentaux d'origine génétique, eux, sont liés à un « accident » au moment de la conception ou transmis par un ou les deux parents. Il n'est pas possible d'agir sur ces causes génétiques. Nous verrons par contre que beaucoup de choses peuvent et doivent être faites pour corriger ou atténuer le handicap et ses complications.

Les anomalies chromosomiques

L'organisme humain est constitué d'environ mille milliards de cellules. Au centre de chacune de ces cellules, dans le noyau, se trouve le patrimoine génétique de chacun de nous.

Dans chaque noyau, on trouve 23 paires de chromosomes. Chaque paire est composée de 2 chromosomes similaires, sauf la 23^{ème} paire (dits "chromosomes sexuels"), qui est constituée de deux chromosomes X pour une femme, mais d'un chromosome X et d'un chromosome Y pour un homme. Ce point est déterminant pour comprendre l'importance des retards mentaux liés au chromosome X (cf. chapitre "la spécificité du chromosome X" p.5).

La cytogénétique est l'étude du caryotype, décelant les anomalies au niveau des chromosomes (anomalies de nombre ou de structure).

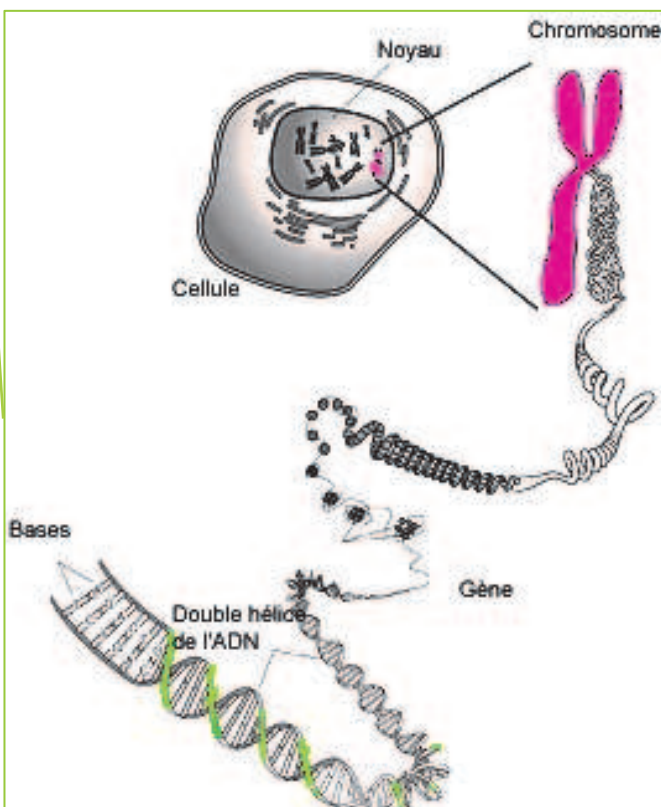
Ces dernières années, les techniques de cytogénétique ont évolué, permettant de mettre en évidence des anomalies chromosomiques de plus en plus petites, non visibles au caryotype. En particulier, des anomalies aux extrémités des chromosomes seraient responsables au total de 5 à 7 % de tous les cas de retards mentaux.



Le **caryotype** est l'examen du classement des chromosomes par paires et par taille, au moment de la division cellulaire. Il se fait par simple prise de sang et permet de mettre en évidence certaines anomalies chromosomiques, notamment la trisomie 21, les trisomies partielles (4p, 9q), les délétions partielles -perte d'une partie de chromosome- partielles (5p – Cri du chat), ...

Seuls 10% des retards mentaux peuvent être détectés à partir d'un caryotype.

Les anomalies liées aux gènes



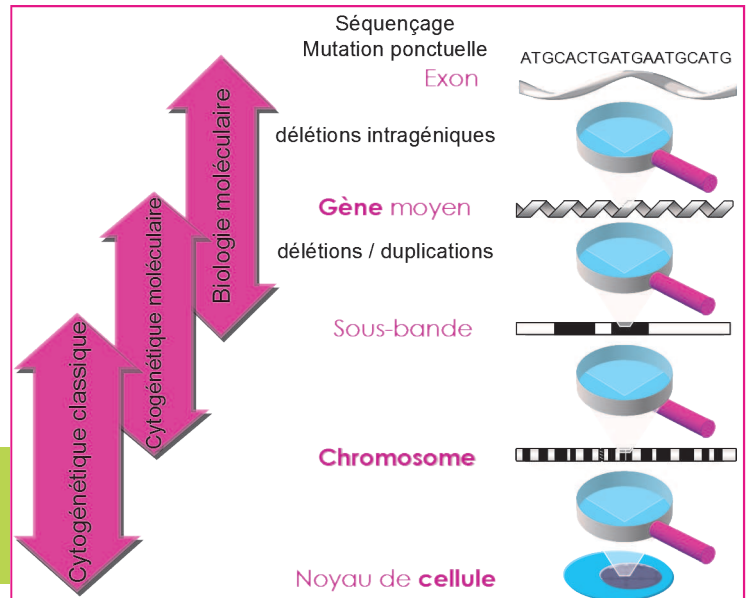
Chaque chromosome est composé d'une longue chaîne, en double hélice, d'un élément chimique appelé l'**ADN**. Les chaînes d'ADN sont constituées de la répétition de 4 lettres : A, T, C, G dans un ordre précis qui fixe le matériel génétique de l'individu. La double hélice de la molécule d'ADN est un long "texte" constituée de 6 milliards de paires de nucléotides ou bases (A-T ou C-G). L'information génétique est ainsi stockée et transmises aux générations suivantes.

Un **gène** est une partie d'ADN suffisante pour autoriser la production d'une enzyme ou d'une protéine.

La disparition ou l'ajout d'un seul fragment d'ADN peut déclencher des maladies, dont des retards mentaux.

Des anomalies de découverte récente

L'augmentation du niveau de résolution des techniques de cytogénétiques permet d'identifier des anomalies, auparavant "invisibles".



d'après Damien Sanlaville, généticien, Lyon

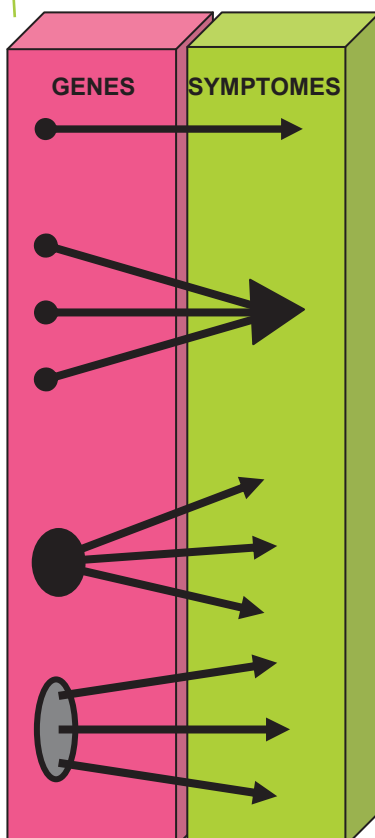
Les très nombreuses causes génétiques

Parmi les 30 000 gènes que compterait le patrimoine génétique de l'espèce humaine, est-il possible de dénombrer ceux qui entreraient en cause dans des retards mentaux ?

Une requête dans une base de données recensant toutes les études génétiques permet de dénombrer 290 gènes impliqués dans des syndromes, des maladies métaboliques ou neurologiques, caractérisées par des RM. Compte-tenu que les résultats de la requête dépendent également des critères et mots-clés utilisés, comme la description, les dysfonctionnements, la définition et la terminologie employée pour désigner le retard mental, il est raisonnable de penser que **ce nombre de 290 gènes trouvés est une large sous-estimation du nombre de gènes impliqués dans des retards mentaux.**

Un **syndrome** est un ensemble de signes cliniques (**symptômes**)

NB: un même symptôme (l'épilepsie par exemple) peut se retrouver dans plusieurs maladies et être induit par plusieurs gènes.



Une "maladie" = un gène ?

Pas toujours, parmi les handicaps de cause génétique, on peut distinguer :

- Des causes monogéniques, lorsque c'est le dysfonctionnement d'un seul gène, qui entre en jeu dans le développement des fonctions cognitives.
- Des causes plus complexes, dites polygéniques, lorsque c'est la présence simultanée d'anomalies sur plusieurs gènes qui entraîne un retard mental.

Un gène = une "maladie" ?

Non, pour au moins deux raisons :

- au sein d'une même famille présentant la même anomalie monogénique, il peut y avoir, au niveau clinique, une grande hétérogénéité des symptômes : dystonie, épilepsie, signes autistiques, ...
- Sur un même gène, plusieurs maladies différentes peuvent être identifiées, comme entraînant un retard mental (ex: plusieurs anomalies sur un même gène ARX, MECP2, XNP...).

La spécificité du chromosome X :

Comme indiqué antérieurement, les chromosomes sont présents par paires contenant les mêmes gènes (sauf la paire XY du sexe masculin), mais provenant de 2 patrimoines génétiques différents : celui de la mère et celui du père. Ainsi, les hommes chez qui la 23ème paire est composée d'un chromosome X et d'un chromosome Y, d'éventuelles anomalies sur un gène du chromosome X a nécessairement des conséquences délétères, tandis que les femmes peuvent compenser par le gène présent sur le 2^{ème} chromosome X.

C'est pourquoi dans les retards mentaux liés au chromosome X, les personnes handicapées sont majoritairement des garçons, alors que les filles sont dites « conductrices » si elles portent l'anomalie sur un de leurs chromosomes X, sans exprimer la maladie. On parle d'**hérédité récessive liée au chromosome X**.



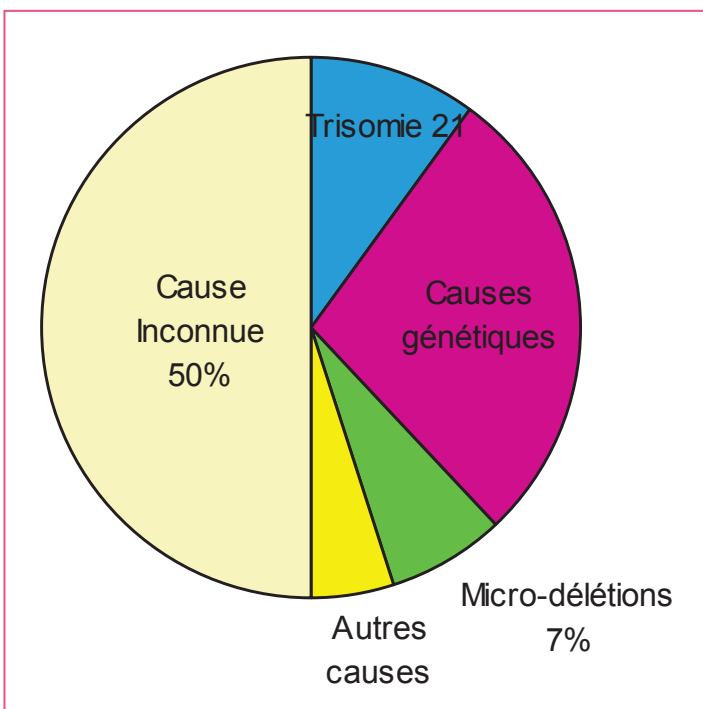
La 23ème paire de chromosome est constituée:
- de deux chromosomes X chez les femmes
- d'un X et d'un Y chez les hommes (cf schéma)

Nota bene : L'analyse révèle parfois une hérédité plus complexe, semi-dominante, avec des manifestations chez les femmes (cas de l'X Fragile par exemple).

Enfin, lorsqu'un retard mental est observé chez une fille dans une famille, il peut également relever d'une mutation dominante d'un gène porté par le chromosome X (comme c'est souvent le cas pour le syndrome de Rett).

Des causes difficilement identifiables:

C'est à partir de l'analyse de cas de familles que les médecins ont pu progresser pour identifier les causes génétiques des retards mentaux .



Aujourd'hui, grâce... ou en dépit des progrès de la génétique, on ne trouve une cause génétique que dans 50% des cas de retard mental « Modéré à sévère », et dans une moindre mesure encore pour les individus avec un retard léger ou moyen.



Pr Jamel CHELLY, directeur de recherche à l'INSERM, "Génétique et Physiopathologie des retards mentaux"

2ème Partie : Les retards mentaux liés à l'X

L'hypothèse du rôle du chromosome X :

Dès les années 1920, on a observé une forte surreprésentation du sexe masculin parmi les déficiences mentales, de l'ordre de 20 à 30% : soit, dans un groupe de personnes handicapées mentales : 3 filles pour 4 garçons !

En écartant les causes classiques de retard mental (trisomie 21, prématurité, etc.), ce déséquilibre est encore plus flagrant : **de l'ordre d'1 fille pour 4 garçons**.

Ce déséquilibre entre les sexes provient en partie (un peu moins que ce que l'on a cru à une époque), aux anomalies sur des gènes du chromosome X.



10% des retards mentaux seraient liés à des gènes localisés sur le chromosome X !

Syndromique ou non? Eclaircissements:

Pour reconnaître un handicap, le plus simple est de s'intéresser aux signes cliniques, c'est-à-dire identifiables à l'observation.

Le retard mental est dit **syndromique** lorsqu'il s'accompagne de plusieurs autres signes cliniques (observables en consultation ou avec des examens simples). On définit alors un syndrome, qui regroupe des symptômes constamment retrouvés chez les individus atteints de la même maladie.

Il est **non-syndromique** (ou non-spécifique) lorsque le Retard mental est le seul signe clinique constant dans la population concernée.

Nous verrons ultérieurement que la notion de syndrome procède de distinctions qui peuvent évoluer au fur et à mesure que les connaissances progressent.

La découverte progressive des RMLX

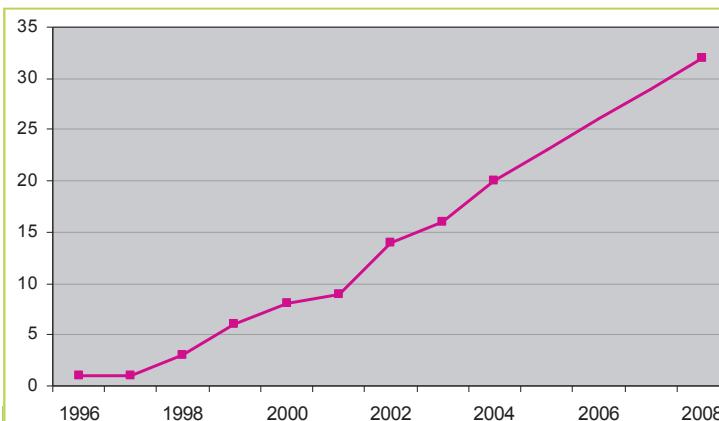
Si plusieurs garçons sont atteints dans une même famille (frères, oncles,...) sans que les filles soient touchées (ou plus faiblement), et qu'il n'y a pas de transmission père/fils, la présomption de la cause génétique est immédiate, mettant en cause le chromosome X.

Comme dans les cas de retards mentaux syndromiques, ces familles ont donc fait l'objet de protocoles de recherche, pour identifier une région commune ou critique sur le chromosome X, pour identifier ensuite les régions susceptibles de porter le ou les gènes en cause (ce qui fut le cas pour ATRX, Coffin-Lowry, Opitz BBB).

L'identification de ces gènes repose sur des études de liaisons ou d'autres techniques génétiques, réalisées dans de grandes familles.

Depuis 20 ans, ce ne sont pas moins de 60 gènes impliqués dans des retards mentaux qui ont été découverts, parmi le millier (931 gènes recensés à ce jour) que compte le chromosome X.

La mise en commun et le partage d'informations sur de nombreuses familles furent rendus possibles notamment grâce à la création d'un consortium européen (www.eurormx.com), qui facilite la collaboration entre cliniciens (médecins recevant les familles en consultation) et les généticiens, et l'échange d'informations entre équipes du monde entier.



Nombre de gènes identifiés dans des retards mentaux non-syndromiques.

Tous les ans, un ou plusieurs gènes impliqués dans des retards mentaux sont mis en évidence ! Actuellement, dans le monde, une vingtaine d'équipes de 5 à 15 personnes travaillent sur « nos » maladies : même si les applications ne sont pas systématiquement immédiates, nous ne sommes pas « orphelins ».

Fréquence et complexité des RMLX

Aujourd'hui, on estime que chez les garçons, les RMLX représentent 5 à 10% des cas de retards mentaux. Formulé autrement : **Un garçon porteur d'un handicap mental sur 10 ou 15 serait porteur d'une mutation sur le chromosome X**, ce qui signifie, en d'autres termes, que l'ensemble de ces maladies, regroupées sous l'appellation "RMLX", sont aussi fréquentes que la trisomie 21 (fréquence de 1 pour 1000 naissances environ) !

Chaque anomalie génique identifiée comme la cause d'un retard mental ne représente qu'un tout petit nombre de familles parmi celles impliquées dans les protocoles de recherche. On s'oriente donc vers une grande hétérogénéité génétique des "maladies".

De façon surprenante, certains de ces gènes étaient déjà associés à d'autres syndromes, comme MECP2 (associé habituellement au syndrome de Rett), RSK2 (Coffin-Lowry), ATRX par exemple. Ainsi, une personne présentant un retard mental non-syndromique peut être porteuse d'une anomalie sur un gène... connu précédemment comme responsable d'un syndrome. Par exemple, une même mutation dans le gène FGD1, connu pour être responsable du syndrome d'Aarskog, a été retrouvée chez trois frères atteints d'un retard mental dit "non-syndromique". Ces trois frères avaient certes une petite taille et de petits pieds, mais ne présentaient pas les anomalies cranofaciales, squelettiques et génitales caractéristiques du syndrome d'Aarskog.

D'où vient le nom du syndrome ou de la "maladie" de mon enfant?

Dans le cas où un syndrome a été défini, il peut porter le nom du médecin qui l'a mis évidence (syndrome de Coffin-Lowry par exemple), ou il peut lui être associé un nom correspondant au mécanisme en jeu (ex: syndrome de l'X Fragile).

Les noms de gènes, eux, peuvent être fixés à partir d'une abréviation de la protéine qu'ils codent : ARX pour Aristaless Related Homeobox, *PQBP1* pour polyglutamine tract binding protein 1, IL1RAPL1 (Interleukine 1 receptor accessory protein like 1).

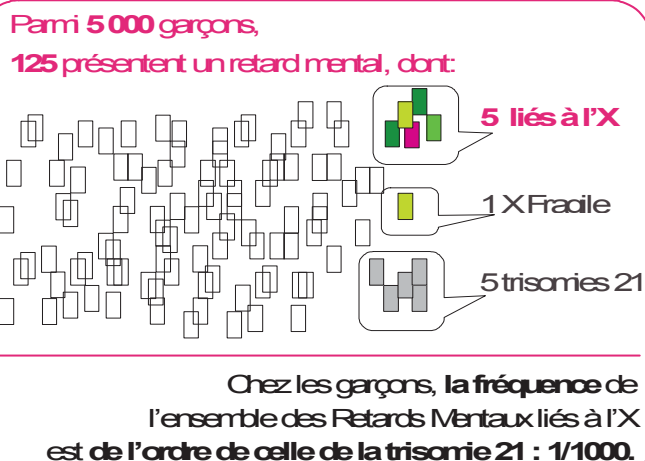
Lorsqu'il s'agit d'une délétion chromosomique, on précise sa localisation : Xp11.22, Xq13.3, ... Le X renvoie au chromosome, le p ou q au bras court ou long du chromosome.

La complexité des "noms" des gènes et syndromes d'une part, et la multiplicité des symptômes d'autre part, rendent difficile une "identification" des familles touchées par des anomalies différentes. Xtraordinaire regroupe ces maladies car elles ont des problématiques similaires : rareté, symptômes communs, localisation sur le chromosome X, risques de transmission récessive liée à l'X, ...

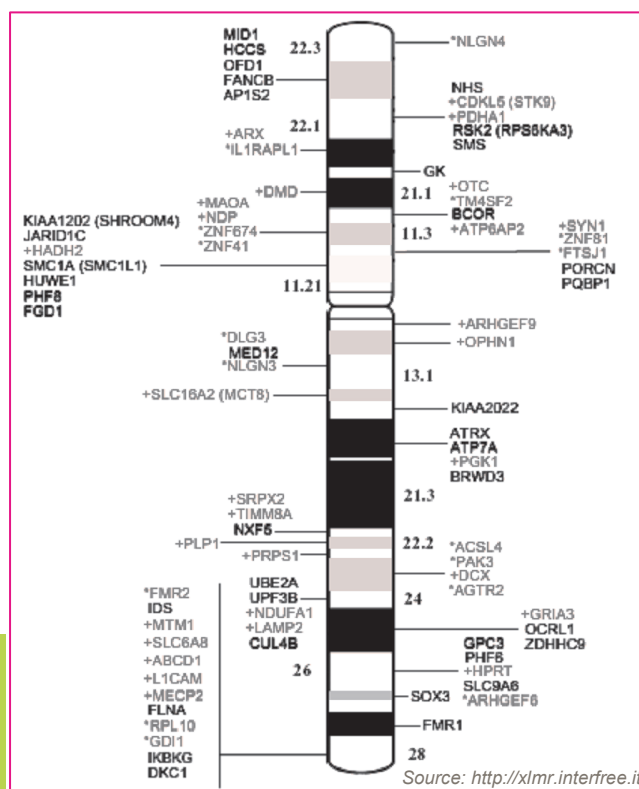
Un point sur le syndrome de l'X Fragile:

Le plus fréquent des Retards mentaux liés à l'X est l'**X Fragile** : il représente 15 à 20% des cas de RMLX, et se manifeste par des particularités morphologiques, des troubles du comportement et des signes constants de retard mental. Ce syndrome fut décrit pour la première fois en 1943, mais ce n'est qu'en 1991 que Jean-Louis Mandel a découvert le phénomène de mutation dynamique (répétition de triplets CGG) sur le gène FMR1, expliquant le syndrome du X Fragile.

NB : Xtraordinaire ne représente pas les familles X Fragile, déjà représentées par 2 associations, Le Goéland et Mosaïques.



d'après le Pr. V. des Portes, neuropédiatre, Lyon



Représentation des gènes identifiés sur le chromosome X en cause dans un retard mental.

3^{ème} partie : Le diagnostic génétique - Pourquoi, comment?

A quoi sert le diagnostic génétique ?

Quel est l'intérêt de faire des démarches, d'organiser des rendez-vous médicaux et des tests laborieux pour connaître la cause du handicap d'un enfant, avec le risque de ne pas aboutir ou de ne pas savoir le guérir ?

Certes, connaître la cause du handicap n'enlève pas le handicap ! D'avoir un diagnostic permet tout d'abord aux parents de savoir ce qui s'est passé, pourquoi et comment cela leur est arrivé. "Nommer le mal, c'est le soulager" explique le Pr Munnich.

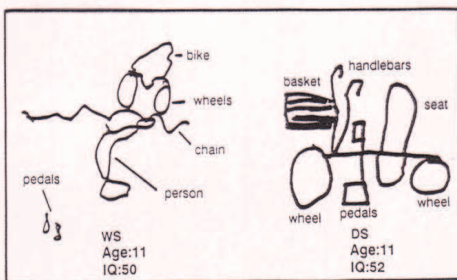
Il permet aussi d'affiner, dans certains cas, le pronostic (avec une très grande prudence, compte-tenu de la très grande variabilité d'expression des symptômes) : mon enfant risque-t-il de régresser ou continuera-t-il à faire des progrès? Arrivera-t-il à marcher, à parler, à apprendre un métier?



Dr Delphine HERON, coordonatrice du Centre de référence sur les déficiences intellectuelles de causes rares à Paris est intervenue, lors d'une conférence organisée par Xtraordinaire en octobre 2008, sur l'utilité du diagnostic génétique.

Selon la cause détectée, on peut, dans de rares cas, proposer un traitement, comme dans le cas d'un déficit en créatine par exemple.

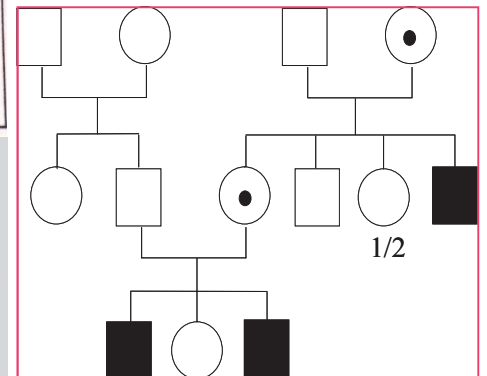
Le diagnostic étiologique (c'est-à-dire l'identification de la cause du handicap) peut permettre d'adapter la prise en charge. Une étude a comparé, par exemple, la façon de dessiner un vélo, de patients présentant une trisomie 21 et d'autres un syndrome de Williams. De façon très nette (cf. schéma en haut de page), à QI équivalent, ils n'avaient pas les mêmes besoins en rééducation, les enfants Williams-Beuren ayant des troubles au niveau de la représentation visuo-spatiale (cf. schéma).



Dessins de vélo d'enfants présentant le syndrome de Williams Beuren (à gauche) et une trisomie 21 (à droite). A QI équivalent, les besoins en rééducation ne seront pas les mêmes selon la pathologie. Ici, les patients présentant un syndrome de Williams-Beuren présentent des troubles visuo-spatiaux importants.

En outre, la connaissance des complications possibles permet d'éviter des sur-handicaps. "Aujourd'hui, si on ne sait pas guérir la déficience intellectuelle, on sait souvent au moins atténuer les sur-handicaps et il faut surtout les dépister pour ne pas perdre des occasions de voir progresser les enfants" insiste le Dr Héron. Ces complications peuvent être des troubles du sommeil, de l'alimentation, de l'agressivité, des troubles sensoriels (œil, oreilles), des difficultés motrices ou peuvent être liées à une pathologie viscérale (cardiaque, digestive, hormonale), ou à de l'épilepsie.

Enfin, le diagnostic étiologique permet de **préciser le conseil génétique** (cf. schéma ci-contre) : Quel peut être le risque d'avoir un autre enfant avec un handicap ? Y a-t-il un risque de transmission ou s'agit-il d'une "néomutation" (apparition de l'anomalie au moment de la conception, sans risque de récurrence). Dans le cas d'une transmission récessive liée au chromosome X, les sœurs de la maman peuvent également être conductrices ; c'est alors une longue histoire familiale aux implications importantes qui démarre en consultation de génétique.



La réalisation d'un arbre généalogique en consultation de génétique peut permettre d'évoquer la transmission d'une anomalie sur le chromosome X et de préciser le risque d'avoir un autre enfant handicapé.

Pourquoi est-ce si difficile d'avoir un diagnostic génétique ?

Si la personne atteinte de retard mental ne présente pas de signes observables cliniquement, et en l'absence d'autres personnes présentant le même cas dans la famille, la recherche de la cause devient problématique et peut s'avérer longue et éprouvante pour le patient et sa famille.

En effet, si dans le cas d'une famille avec 2 garçons présentant un retard mental sur 2 générations (ex: fils et oncle), la probabilité qu'ils soient touchés par une anomalie sur un gène du chromosome X serait au moins de 70%, dans les cas où un seul garçon est atteint dans la famille, sans autre symptôme (cas des retards mentaux non-syndromiques sporadiques), la probabilité de trouver une mutation sur un gène du chromosome X est seulement

de 1/500. Cette probabilité est trop faible pour entreprendre, dans un délais raisonnable de trop nombreux tests génétiques, compte-tenu des techniques actuelles.

Car, en matière de diagnostic génétique, "on ne trouve que ce que l'on cherche", et il faut donc que le médecin ait déjà une idée d'un ou plusieurs gènes susceptibles d'être en cause avant de "passer commande" pour une analyse ciblée du génome, dans tel ou tel laboratoire, équipé et spécialisé dans telle ou telle gène. Pour illustrer la complexité des tests génétiques, indiquons que ce ne sont pas les mêmes techniques à utiliser, ni les mêmes laboratoires à solliciter, selon par exemple qu'il s'agisse de chercher une mutation ou une duplication sur un même gène !

En outre, lorsqu'un RMLX est identifié au niveau d'un gène, les tests génétiques mettent plusieurs années avant de passer "du laboratoire de recherche" au laboratoire d'analyse, et ainsi d'être connus et demandés par les médecins en charge des familles.

C'est pourquoi on cherche à recenser les signes d'appels susceptibles d'orienter le diagnostic vers la recherche de tel ou tel gène, pour faciliter cette démarche diagnostique.



Des signes observables en consultation permettent d'évoquer une cause génétique et d'orienter la recherche d'une anomalie sur un gène précisément.

Génotype

Information génétique d'un individu, portée par ses gènes

Phénotype

Ensemble des caractéristiques observables d'un individu : apparence physique, physiologie ...

Etablir des liens entre génotype et phénotype

Pour un individu donné, les particularités observées sur un ou plusieurs gènes définissent ce que l'on appelle un génotype. L'ensemble des caractéristiques observables à partir de plusieurs individus porteurs du même génotype définit un "phénotype".

Ces définitions sont cruciales, car elles permettent ensuite de faciliter l'accès au diagnostic génétique pour d'autres familles, en orientant les médecins vers la recherche de ce gène en fonction de signes observés en consultation.

Progressivement, un handicap classé auparavant comme non-syndromique, devient ainsi reconnaissable par un clinicien formé à ce handicap.

Quelques exemples:

L'étude du Dr. Aurore Curie, présentée dans la lettre Xtraordinaire N° 2, a permis ainsi de mettre en exergue quelques signes caractéristiques communs à la trentaine de patients présentant une même mutation sur le gène ARX.

Des mutations sur le gène oligophréne, OPHN1, initialement identifié comme non-syndromique ont été récemment associées à une hypoplasie cérébelleuse (développement insuffisant du cervelet).

Autre exemple, une équipe internationale a mis en évidence en 2003 l'existence de mutation du gène PQBP1 chez 5 familles. Les caractéristiques cliniques des hommes atteints incluent un retard mental, une microcéphalie, une petite taille et une paraplégie spastique. Une étude est en cours pour affiner ce phénotype.

« De nombreux gènes attendent encore un phénotype reconnaissable. »

« De nombreux autres gènes restent impliqués dans des déficiences mentales apparemment isolées : Rab-GDI, PAK3, AG-TR2, TM4SF2, IL1RAPL, FRAXE (FMR2), ARHGEF6/ α PIX, et (...) FACL4. La question reste ouverte de savoir si ces RM sont réellement isolés ou dits « non spécifiques », dans l'attente que des études cliniques bien conduites permettent de découvrir des signes cliniques subtiles mais caractéristiques. Pour l'instant, une recherche systématique et à grande échelle de mutations dans ces différents gènes pose des problèmes de coût de santé publique, sachant que chaque gène n'est actuellement impliqué que dans quelques familles dans le monde. » (mt pédiatrie, vol 11, Aout 2008).

Des recommandations pour faciliter le diagnostic dans le cas de 2 garçons atteints dans une même famille :

« Des investigations cliniques, neuropsychologiques et radiologiques supplémentaires doivent être poursuivies dans les familles pour affiner le diagnostic clinique. Toute exploration d'un retard mental familial inexpliqué affectant deux garçons devrait comporter dorénavant un caryotype standard, X Fragile, duplication 24pb du gène ARX, mutation A(140)V du gène MECP2, créatine urinaire et/ou spectroscopie IRM. » (mt pédiatrie, vol 11, Aout 2008). Ces recommandations des médecins du centre de référence de Lyon devraient éviter une longue "errance diagnostique" à de nombreuses familles.

Synthèse sur le diagnostic génétique :

Le recoupement de multiples informations, tant du point de vue de la clinique que de la génétique, et le regroupement de patients permettent de catégoriser peu à peu des retards mentaux dits non-syndromiques, en retard syndromiques, c'est-à-dire avec des signes caractéristiques, qui facilitent ensuite le diagnostic d'autres patients. En outre, dans les prochaines années, des progrès dans les techniques de recherche de mutations à grande échelle, permettant le criblage simultané de plusieurs dizaines de gènes, devraient accélérer le diagnostic génétique.

Aux familles sans diagnostic, un rendez-vous tous les 1 à 2 ans environ auprès d'un généticien et d'un neuropédiatre d'un centre de compétence spécialisé dans les déficiences intellectuelles de causes rares suffit pour bénéficier des dernières avancées en matière de diagnostic (aujourd'hui, dans un cas sur deux, on ne trouve pas de cause à la déficience intellectuelle, même après avoir fait tous les examens nécessaires).

Même sans diagnostic, la prise en charge doit prendre en compte les déficits fonctionnels observés (au niveau de la motricité fine, du langage, de la mémoire, ...) et s'appuyer sur les compétences préservées des enfants comme des adultes.

4^{ème} Partie : les perspectives thérapeutiques ?

Une collaboration entre trois types de recherche :

On distingue trois types de recherche, qui interagissent entre elles et se complètent pour valider la connaissance des mécanismes en cause :



C'est la synergie entre ces 3 voies qui permet les avancées thérapeutiques.

⇒ **La recherche fondamentale**, qui cherche à comprendre les conséquences biologiques et biochimiques de l'anomalie. Elle consiste, entre autres, dans les programmes d'identification de gènes par séquençage des chromosomes, l'analyse des anomalies du fonctionnement intra-cellulaire et des relations entre les cellules et des mécanismes induits par ces anomalies.

⇒ **La recherche expérimentale** permet, à partir de modèles animaux (souris, rats, mouches, ...), de "modéliser" et mieux comprendre le rôle des gènes et protéines en jeu. On peut ainsi tester, par exemple, la mémoire, le sens de l'orientation, le comportement social d'une souris dont on aurait "éteint" un gène ; ces recherches peuvent déboucher ensuite sur des programmes thérapeutiques (cf. le 1^{er} essai thérapeutique chez des patients X Fragile).

⇒ **La recherche clinique**, qui procède par observations en s'appuyant sur des outils de plus en plus puissants (IRM, EEG,...), et démultiplie auprès des patients les connaissances issues des autres recherches. Elle inclut les études sur la fréquence des maladies dans la population (épidémiologie), la recherche thérapeutique, les tests de molécules déjà existantes, l'adaptation de la prise en charge rééducative, à partir d'une fine connaissance de la pathologie. Par exemple, un Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) est en cours pour développer une méthode de recherche systématique de diagnostic lorsque 2 personnes présentent un Retard Mental dans une même famille.

Des pistes se précisent :

Le rôle des gènes dans le fonctionnement neuronal du cerveau

Les synapses sont les éléments qui gèrent la relation entre les cellules. Si elles ne fonctionnent pas correctement, l'information qui doit circuler dans le corps est brouillée voir stoppée.

Les études menées orientent aujourd'hui la recherche vers une meilleure compréhension du lien entre les protéines, codées par les gènes responsables de retards mentaux, et les synapses du cerveau.

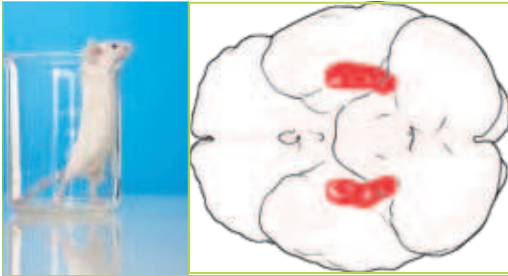
Les données génétiques, combinées avec des études fonctionnelles, suggèrent que la dérégulation de subtiles mécanismes orchestrant l'activité et la plasticité synaptiques sont en jeu dans une variété de retards mentaux.

Cette hypothèse est confortée par la localisation, dans des régions synaptiques, de protéines codées par des gènes en cause dans des RM, comme FMRP, OPHN1, NLGN4, DLG3, RabGDI1, ...

Par exemple, un modèle de souris déficient en GDI1 a permis de montrer qu'un manque en GDI1 a un effet sur la distribution de protéines impliquées dans la libération de molécules dans la synapse et que la déficience en GDI1 est associée à un défaut dans la mémoire court-terme.



La **synapse** (du grec. **syn** = ensemble; **haptein** = toucher, saisir, c'est-à-dire connexion) désigne une zone de contact fonctionnelle qui s'établit entre deux neurones, ou entre un neurone et une autre cellule (cellules musculaires, récepteurs sensoriels...).



Des souris déficientes en RabGDI1 ont permis de mettre en évidence le rôle de cette protéine dans la neurotransmission et l'activité synaptique de l'hippocampe, zone du cerveau jouant un rôle important dans la mémoire.

Des chercheurs (Kandel et Al.) suggèrent que la mémoire court-terme résulte de modifications synaptiques biochimiques immédiates, tandis que la mémoire long-terme dépend de la transcription et de la translation de nouvelles protéines, qui exigent une force et un certain nombre de synapses actives. La capacité plus limitée du cerveau à traiter l'information serait ainsi à l'origine du retard mental.

Dans cette hypothèse, c'est tentant d'espérer que dans certaines formes de retard mental, les protéines déficitaires pourraient être tout ou partie compensées.

« **Quand c'est un fonctionnement neuronal qui est responsable du retard mental et que celui-ci ne s'accompagne d'aucune anomalie du développement évidente, il est permis d'espérer trouver un jour un traitement** », confiait le Dr Jamel Chelly, interviewé par Déclic.

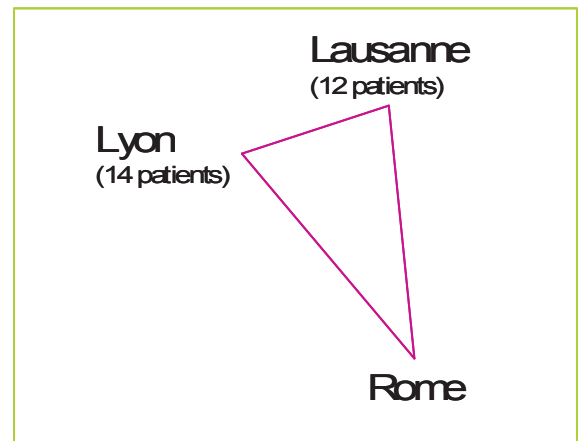
L'espoir de compenser un gène "défectueux" ? 1^{er} essai thérapeutique sur des patients porteurs du syndrome du X Fragile.

Des chercheurs américains et indiens viennent de démontrer que beaucoup de symptômes de l'X Fragile sont dus à un problème de communication entre les neurones, et ce, au niveau des récepteurs au glutamate.

Une molécule a fait ses preuves en laboratoire sur des souris porteuses de la mutation FMR1 et le médicament a déjà été testé sur plus de 200 personnes saines, prouvant qu'il n'est pas nocif. Une trentaine d'adultes X Fragile se soumettent en ce moment et jusqu'en décembre 2008 à des tests sur plusieurs jours, définis dans le cadre d'un protocole d'essai thérapeutique.

C'est une première dans le domaine de la recherche de traitement des troubles des apprentissages : cette molécule, qui s'oppose à l'activité du glutamate, pourrait permettre :

- ⇒ d'atténuer l'hyperactivité des patients X Fragile,
- ⇒ d'augmenter leurs capacités d'apprentissage
- ⇒ d'améliorer leur interaction sociale en inhibant le phénomène d'évitement du regard.



Cet essai thérapeutique est le fruit de la collaboration entre 3 équipes en Europe, après la découverte de chercheurs américains et indiens. La mondialisation devrait porter ses fruits dans le domaine de la recherche.



A Lyon, c'est toute une équipe de professionnels et de bénévoles, coordonnée par le Dr Aurore Curie, qui se mobilise pour accompagner les 14 patients inclus dans l'essai thérapeutique et leurs familles.

L'essai est mené en France par Vincent des Portes, coordinateur du Centre de référence sur les déficiences intellectuelles liées au chromosome X et le docteur Aurore Curie. « C'est la première fois qu'un médicament cible le cœur du problème de la déficience intellectuelle, annonce le Pr des Portes. Toute la question est de savoir s'il va seulement atténuer les symptômes tels que la timidité extrême ou l'hyperactivité dont souffrent les patients, ou bien s'il pourra aussi améliorer leurs capacités d'apprentissage. Je l'espère, mais il faut rester prudent : la théorie des récepteurs au glutamate est très convaincante, toutefois elle n'explique peut-être pas tous les troubles de l'X Fragile », peut-on lire sur le site de Déclic.



« C'est la première fois qu'un médicament cible le cœur du problème de la déficience intellectuelle » annonce le Pr des Portes.

Dans le cas où cette étude apporterait des perspectives d'améliorations, il serait alors possible d'étudier si ce médicament agit également dans d'autres types de handicaps que le X Fragile, notamment dans des cas d'hyperactivité et de troubles des apprentissages souvent présents chez des patients porteurs d'autres mutations sur le chromosome X.

Et la thérapie génique ?

Dès que l'on mentionne une maladie d'origine génétique, les espoirs se tournent vers ce que l'on appelle la thérapie génique.

Qu'est-ce que la thérapie génique ? C'est une méthode consistant à introduire du matériel génétique (gène) dans les cellules d'un organisme pour y corriger une anomalie (mutation, altération...) à l'origine d'une pathologie. Il s'agit souvent d'apporter un gène normal et fonctionnel dans une cellule où le gène présent est altéré.

Cependant, les perspectives thérapeutiques restent éloignées, si l'on en croit le professeur Arnold Munnich, spécialiste notamment de l'X-fragile, qui déclarait en recevant le prix 2008 de l'European Society of Human Genetics : « La thérapie génique ne semble pas pour demain, les difficultés techniques se sont accumulées, les accidents aussi. Malgré les promesses de guérison, le tapage médiatique et les slogans simplificateurs, les essais de thérapie génique se comptent sur les doigts des deux mains (...). Ainsi,

les progrès accomplis dans le traitement des maladies génétiques dans les 20 dernières années ne doivent-ils rien ou presque aux thérapies géniques et doivent-ils tout à l'élucidation de la fonction des gènes, des voies de signalisation impliquées, au traitement individuel des symptômes, et enfin et surtout, à l'espoir né de la recherche et au réinvestissement de l'enfant donné pour perdu. »

Conclusions sur la recherche et les perspectives thérapeutiques

Dans le cas des maladies que nous représentons, les espoirs et les programmes de recherche doivent porter sur :

- ⇒ Une meilleure compréhension des fonctions déficitaires (troubles du langage, de la mémoire, de la coordination, ...), pour savoir comment les corriger et adapter la prise en charge rééducative
- ⇒ Une prise en charge thérapeutique des symptômes et troubles associés (hyperactivité, épilepsie, ...)
- ⇒ La recherche de traitements qui agiraient sur les effets néfastes du gène défectueux.

Remerciements:

Les membres du bureau d'Xtraordinaire tiennent à remercier le Professeur Jamel Chelly et tous les chercheurs en "Génétique et physiopathologie des retards mentaux" de l'INSERM et du CNRS, le Professeur Vincent des Portes, le Docteur Delphine Héron et les équipes des centres de références sur les déficiences intellectuelles de causes rares, le Docteur Aurore Curie. Nombreux sont les schémas, les expressions, voire certaines phrases qui proviennent de leurs nombreuses publications et conférences. Qu'ils trouvent ici également tous nos encouragements pour continuer à mieux comprendre les difficultés que rencontrent les enfants et adultes malades dans leur intelligence; leur travail nous permet de mieux aider ceux qui nous sont chers.

Annexe 1: Exemple de gènes et syndromes associés

gène	nom	locus	Nom des syndromes associés
Retards mentaux syndromiques			
FMR1		Xq27.3	Syndrome de l'X fragile (site FRAXA)
ARX		Xp22.1	Syndrome de Partington syndrome XLAG (X-linked lissencephaly with abnormal genitalia) ou syndrome de Berry-Kravis Syndrome de Proud Spasmes infantiles liés à l'X—syndrome de West
MECP2		Xq28	Syndrome de Rett PPM-X (psychosis, pyramidal signs, macroorchidism) Retard mental avec spasticité (Meloni)
CDKL5	STK9	Xp22	Syndrome de Rett variant Crises partielles précoces +/- Spasmes infantiles ISSX
PQBP1		Xp11.23	Renpenning syndrome Sutherland syndrome Golabi-Ito-Hall syndrome
XNP		Xq13.3	Syndrome ATR-X (alpha thalassémie RM lié à l'X) Syndrome de Juberg-Marsidi Syndrome de Chudley-Lowry Syndrome de Smith-Fineman-Myers Syndrome de Carpenter-Waziri Syndrome de Holmes-Gang Syndrome de Martinez
JARID1C/ SMCX		Xp11.22	microcéphalie
DCX		Xq23	Syndrome SCLH (subcortical laminar heterotopia) XLIS
OPH1		Xq12	Retard mental lié à l'X avec hypoplasie cérébelleuse
PHF8		Xp11.22	Syndrome de Siderius-Hamel
PHF6			Sd de Börjesson, Forssman, Lehmann
Gènes causant un RM non syndromique (pour le moment)			
FMR2			X fragile site FRAXE (RM non spécifique léger)
GDI1			
AGTR2			
ZNF41, ZNF 81, ZNF 674			Gènes des zinc finger protéines
ILIRAPL1			Interleukine 1 receptor accesory proteine like 1 ;
TM4SF2/TSPAN7			tetraspanine 7
DLG3			
FTSJ1			
FACL4			
PAK3			
MECP2			
SCLC6A8		Xq28	Déficit en transporteur de la créatine
Tous les autres...			
Source: Pr Vincent des Portes 2006			

Annexe 2 : Un dispositif d'expertise et une coordination des compétences dans le domaine de la déficience intellectuelle liée au chromosome X

Les centres de référence

Comment passer du "statut" de maladie orpheline, c'est-à-dire dont personne ne s'occupe, à celui de Maladie Rare, qui concerne peu de personnes, mais pour lesquelles l'expertise et le soin se développent? Les centres de référence Maladies Rares sont, en France, la réponse majeure apportée aux demandes des associations. Une centaine de centres ont été créés, dans le cadre du Plan National Maladies Rares. Ils font l'objet régulièrement d'évaluations qui conditionnent la reconduction de leurs financements. Pour les Retards mentaux liés au chromosome X, nous nous référons à deux centres:

à PARIS , "Déficiences Intellectuelles de causes rares", coordonné par le Dr. Delphine Héron	CHU Hopital Pitié-Salpêtrière 01 42 16 13 87 anne.faudet@psl.aphp.fr	Leurs missions: <ul style="list-style-type: none">• Faciliter le diagnostic• Définir et diffuser des protocoles de prise en charge• Coordonner des travaux de recherche• Participer à des actions de formation et d'information sur ces maladies.
à LYON , consacré plus spécifiquement aux déficiences intellectuelles liées au chromosome X , coordonné par le Pr. Vincent des Portes.	GHE - HFME - Neuropédiatrie 04 27 85 53 80 catherine.vuillet@chu-lyon.fr	

Les centres de compétences : un réseau national de professionnels

Un réseau de professionnels compétents sur "nos" maladies permet un maillage de "proximité" sur le territoire national. Pour répondre au cahier des charges, trois disciplines doivent être représentées au sein de chaque centre de compétence : la neuropédiatrie, la neuropsychologie ou pédopsychiatrie, et la génétique. Le neuropédiatre apporte un regard médical, le neuropsychologue ou pédopsychiatre analyse le fonctionnement psychologique et intellectuel, tandis que le

généticien peut apporter ses connaissances sur les mécanismes induits par une éventuelle cause génétique.

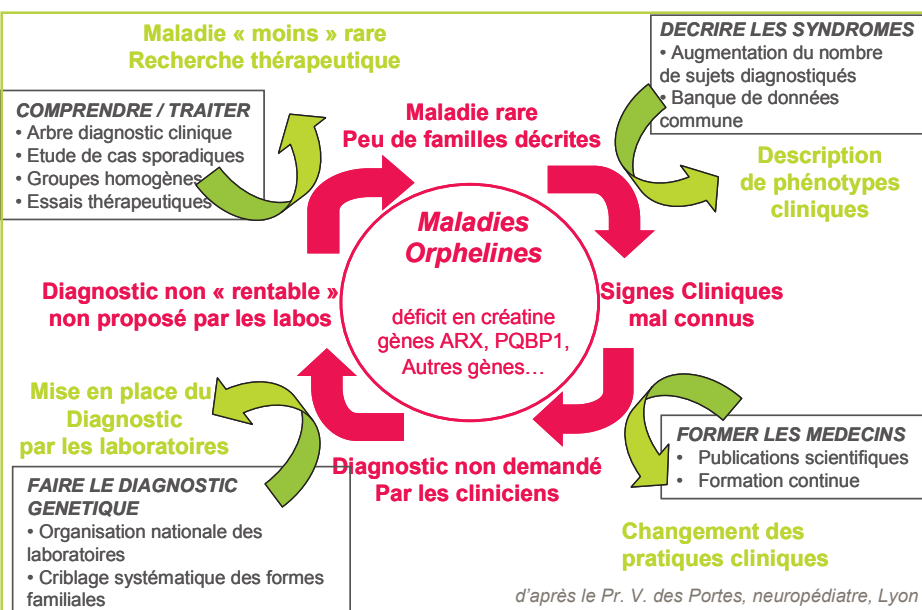
Ces centres de compétences travaillent en lien avec les deux centres de référence, de Lyon et Paris, pour faciliter le diagnostic et évaluer la prise en charge nécessaire, pour les enfants, ainsi que pour les adultes.



Quand prendre contact avec ces spécialistes?

- Si vous avez un diagnostic : pour faire le point, une ou deux fois par an, sur l'évolution de l'enfant ou de l'adulte et sur sa prise en charge.
- Si vous n'avez pas de diagnostic : une visite tous les deux ou trois ans auprès d'un généticien et d'un neuropédiatre spécialisés suffit pour bénéficier des dernières avancées en matière de diagnostic.
- Enfin, vous pouvez également être amenés à entrer en contact avec ces médecins pour étudier votre participation à des programmes de recherche.

L'enjeu : "sortir du circuit fermé des maladies orphelines"



Grâce à vos dons, nous pouvons contribuer à la recherche

Xtraordinaire cherche à favoriser la recherche en diffusant de l'information (site et forum internet, presse, dépliants, etc). L'association fait connaître les différents types de handicaps mentaux liés au chromosome X, auprès des familles et des professionnels; et plus il y a de familles diagnostiquées, mieux les chercheurs peuvent décrire les symptômes et comprendre les mécanismes en jeu au niveau du cerveau, et mieux le partage d'expérience sur les traitements, les complications, les rééducations adaptées pourra profiter aux personnes handicapées.

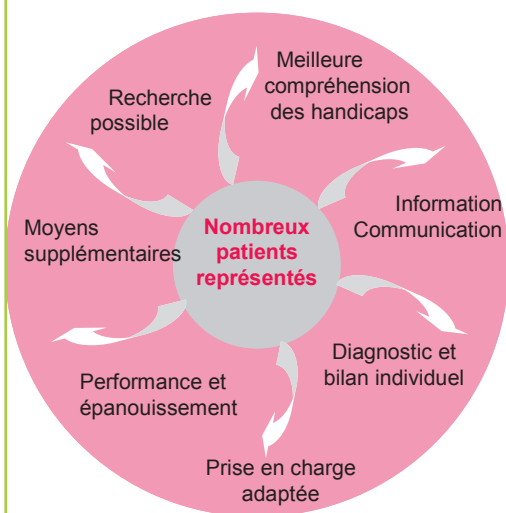
Autre type de contribution très concrète à la recherche : Une écoute et un accueil sont proposés par des bénévoles d'Xtraordinaire, des petits extras pour agrémenter le séjour de patients participant à un programme de recherche (IRM fonctionnelle de patients présentant une mutation sur le gène ARX). L'association a également proposé un partenariat avec une maison d'accueil pour personnes hospitalisées, le P.A.R.I à Lyon. Cette contribution a été très bien accueillie par les familles, comme par les professionnels qui organisent ce programme de recherche.

D'autres petits coups de pouce financiers ont pu être aussi proposés (comme l'impression d'une thèse). Pour l'année 2008, c'est environ **un tiers du budget d'Xtraordinaire, qui est consacré au soutien de la recherche**. Le soutien financier à d'autres programmes de recherche est à l'étude.

Bien sûr, en fonction des ressources, financières et humaines, de l'association dans les années à venir, nous pourrions imaginer d'autres formes de contributions.

Merci d'avance pour votre générosité !

Les enjeux de la mobilisation de l'association Xtraordinaire



XTRAORDINAIRE

POUR :

- ◇ **REPRÉSENTER**
- ◇ **INFORMER**
- ◇ **AIDER À SOULAGER**
- ◇ **SOUTENIR LA RECHERCHE**



Envie de nous rejoindre ?

Je souhaite adhérer à l'association Xtraordinaire en qualité de :

- Parent ou tuteur d'une personne handicapée, préciser éventuellement ses Nom, prénom, date de naissance : _____ né(e) le __ / __ / ____ son Handicap : _____
- Ami / Sympathisant / Famille d'une personne handicapée
- Professionnel du handicap ou association

Mes coordonnées (* champs obligatoires):

NOM / Prénom * : _____
Adresse * : _____
CP Ville* : _____
N° tél : _____
email : _____ @ _____

- Je règle la cotisation de base de 15€ ou de soutien de 30€
- Je fais un don de _____ €

à l'ordre de Xtraordinaire par chèque joint. Envoi à Xtraordinaire, chez M. Bulliot, 15 rue Masaryk, 69 009 LYON (vos dons et cotisations ouvrent droit à une déduction d'impôt de 66% du montant des dons versés)

Fait à _____ le __ / __ / __ Signature: _____

ENVOI DE COUPON DE
PRÉLÈVEMENT AUTOMATIQUE
SUR SIMPLE DEMANDE

Une question?
Une remarque ?
Une suggestion ?

contact@xtraordinaire.org

01.41.10.59.57

www.Xtraordinaire.org

Dossier réalisé en janvier 2009 par l'association Xtraordinaire:

Association Nationale des familles touchées par un handicap mental lié au chromosome X.

Association loi 1901 reconnue d'utilité publique - 01.41.10.59.57 - contact@xtraordinaire.org - www.Xtraordinaire.org