

Option Génétique

Alain Véroles

11/02/08

Ronéotypeuse : Florence FEUCHT

RETARD MENTAL ET GENETIQUE

Exemple de l'X fragile

Registres de l'intelligence

Il n'y a pas de définition médicale de l'intelligence (les capacités intellectuelles ne sont pas cartographiées sur certaines régions du cerveau).

Cependant, on peut considérer que l'intelligence nécessite plusieurs capacités :

- Cognitive

Langage

Mémoire de travail & mémoire persistante

Attention

Praxies (=capacité de coordonner les mouvements dans des gestes complexes)

Perceptions visuospatiales

Fonctions d'exécution

- Communication (*pathologie de la communication : l'autisme*)
- Comportement (*savoir interagir avec les autres*)
- Vie quotidienne
- Capacités d'interaction sociale

Définition du retard mental (Am Ass MRR 1992)

Important selon le prof

Diminution SIGNIFICATIVE des facultés intellectuelles + déficit des comportements adaptatifs

Elle survient au cours de la période de développement intellectuel

On parle de « retard mental » après 2 ans (avant, on parle de retard psychomoteur), et avant 18 ans.

Comportements adaptatifs (*liste pas par cœur*) :

- Communication
- Apprentissage scolaire
- Autonomie
- Responsabilité individuelle
- Vie sociale
- Travail
- Loisirs
- Santé
- Sécurité

Le retard mental est évalué sous forme d'un quotient correspondant aux aptitudes évaluées / l'âge chronologique

- (Normal = 100 et 1DS=15)
- Quotient de développement QD= rapport brut.

Correspond à l'âge mental : capacités d'un sujet comparées à une échelle fixée. Ex : âge mental d'une personne qui a 16ans : 6ans. => QD= 6/16.

- Quotient intellectuel QI : *pas seulement un chiffre, ms pour chaque test effectué, il y a une valeur moyenne et une distribution dans la population générale autour de la moyenne.*

Notion de distribution gaussienne

Anormale s'il y a plus de -2DS (déviation standard)

Il y a 2 à 3% de retard mental par définition dans la population humaine

(Car 2-3% < -2DS)

En réalité : excès de retard mental > -3DS par rapport à la distribution gaussienne

On se sert d'une échelle adaptée à l'âge, au milieu socioculturel, à la langue et aux handicaps associés.

Donc on a un retard mental significatif lorsqu'on a -2DS par rapport à une population témoin de même âge, soit :

- un QI ou QD < 70
- ou <75 avec 2 déficits adaptatifs.

(Erreur standard sur la mesure du QI = + ou - 5)

Niveaux de sévérité

70/75-85	(-1DS)	6% de la population	Normale faible (borderline)
50-55/55-70	(-2DS)	3 %	RM léger
0-50/55	(<-3DS)	0.5%	RM grave

Et on définit 3 sous groupes pour le retard mental grave :

30/35-50/55	(-4DS)	RM modéré (QD <11ans d'âge mental)
20/25-30/35	(-5DS)	RM sévère (QD < 5 ans)
0-20/25	(-6DS)	RM profond (QD < 2 ans)

Ces définitions st importantes selon le prof. Ce sont des définitions médicales. Pour les parents, le terme de « retard mental léger » peut paraître euphémique !

Rq : l'âge mental n'est valable que pour les adultes, que l'on compare à ce que ferait un enfant.

Distribution du QI dans la population générale

Sur une courbe de Gauss, *visible sur le site de la fac.*

Mais pas parfaitement gaussienne (bosse à gauche sur la courbe) car un certain nombre de lésions cérébrales touchent + les enfants.

Evaluation du retard mental

Par une évaluation psychométrique, qui combine :

- des tests standardisés, objectifs et reproductibles
- l'évaluation du patient
- l'entretien / questionnaire avec les parents

Mais ces tests sont très réductionnistes, puisqu'on ramène l'intelligence de quelqu'un à un chiffre. Cela permet juste de comparer deux personnes. C'est un outil de mesure utile.

⇒ Limites d'applicabilité :

- C'est réductionniste
- Cela dépend de la collaboration du patient (anxiété, compréhension...) et des déficits d'attention (ADHD, absences, médicaments...)
- Déficits intellectuels ciblés

Les tests d'évaluation du QI (diapo pas par cœur)

- Ce qu'il faut savoir : il existe de nombreux tests, en fonction de l'âge et en fonction du niveau.
- Le + célèbre dans le milieu scolaire : le test de Welcher pour le retard mental léger
(Le prof n'a pas lu la suite de la diapo et elle n'est pas sur internet...)

Rq : un enfant testé par deux tests, ou par le même test à un an d'intervalle a toutes les chances de ne pas obtenir 2 fois le même résultat. => Réductionniste

Rappel : erreur de + ou - 5 sur les valeurs de QI

Utilité de distinguer retard mental grave et retard mental léger

Retard mental léger / limite (QI > 50)

- Le diagnostic souvent retardé (détecté pendant la période scolaire)
- Forte corrélation socioéconomique et culturelle !!
- concerne + les hommes que les femmes
- 50% scolarisés dans l'enseignement normal

Retard grave (QI < 50)

- Pathologie évidente (malformation, lésion SNC, affection génétique,...),
- Diagnostic précoce
- Non corrélé aux origines socioéconomiques
- + d'hommes que de femmes
- Enseignement spécialisé dans 100%.
- 40% ont > 2 anomalies mineures associées

On distingue le retard mental modéré, sévère et profond :

RM modéré (QI 35-50)

- Scolarisable
- Apprentissage de l'écriture et de la lecture possible
- Vie adulte semi-indépendante dans un environnement protégé

RM sévère (QI 20-35)

- Educable
- Capacités d'apprentissage limitées
- Communication possible

RM profond (QI < 20)

- Dépendance totale
- Communication limitée/nulle

Etiologies en fonction de la sévérité

Ce qui est important : la dernière ligne du tableau. = on a près d'une chance sur deux de ne pas pouvoir expliquer le RM !

Groupe étiologique	RM léger	RM grave
QI	50-70	< 50
Chromosome	5-10	15
Monogénique (non malformatif)	10-15	20-25
Malformation SNC & syndromes	5	10
Pathologie acquise (asphyxie, Traumas, infections...)	10-15	30-35

Epidémiologie

Prévalence et incidence dépendent :

- Des définitions adoptées
- De l'évolution des soins et de la prévention
- De la prise en charge éducative

Globalement :

- 2-3% < 70
- 1 à 2.5% des enfants d'âge scolaire
- Incidence augmente avec l'âge jusqu'à 20 ans
- 1% des adultes avec de réels problèmes adaptatifs (Baroff 1991) *(si le pourcentage diminue, c'est parce que certains peuvent s'intégrer et être indépendants, et que certains enfants avec un RM sont décédés)*
- + d'hommes que de femmes ont un RM léger: X 1.5

Et pour le RM profond : il y a autant d'hommes que de femmes.

Pourquoi y a-t-il un excès de garçons ?

- 1) Biais « social » : institutionnalisation + commune des mâles ? *(les femmes seraient moins violentes _ça s'est pas sûr !! niark_ et pourraient rester à la maison... vision sexiste qui a persisté très longtemps)*
- 2) Excès biologique : *en fait, toute une série des maladies sont portées par le X*
 - X fragile : 1/3500 garçons

Retard mental : étio-pathogénie

Ce qu'il faut retenir : il y a de très nombreuses maladies mènent à un retard mental.

Polygénique : rôle +++ de l'aspect socioculturel pour le RM léger / borderline

Environnemental : Alcoolisme maternel *(1/200 ou 1/300 enfants en France ont un RM à cause de l'alcoolisme de la mère ! très tératogène)*

Mécanisme

- Direct : déficit d'une fonction spécifique nécessaire :

Au fonctionnement cellulaire des neurones

À la mise en place de l'architecture cérébrale

À la transmission synaptique

- Indirect : effet toxique de l'absence / de l'accumulation d'un métabolite.

C'est le mécanisme de la plupart des déficits enzymatiques

Le phénotype du retard mental

- La chronologie des acquisitions est importante à établir
- Caractéristiques quantitatives (psychométrie) = *QI pour évaluer l'importance du retard mental. Rq : difficile à obtenir en pratique*
- Syndrome neurologique associé

Tonus : hypotonie

Coordination : ataxie, dystonie...

Syndrome systématisé (pyramidal, extrapyramidal,...)

- Epilepsie
- Atteinte sensorielle

Surdité

Neuro-ophtalmologique (rétine et voies optiques)

Histoire neurologique

L'anomalie peut être "fixe" :

- Evolution pendant 1 à 2 ans, puis stabilisation
- Combinaison variable de spasticité, d'ataxie et d'athétose ± asymétrie

Ou elle peut avoir une évolution progressive, retardée ou non :

- Leucodystrophies (métachromatique, ALD, Krabbe)
- Maladies de surcharge (MPS, neurolipidoses, gangliosidoses, lipofuscinoses)

L'anomalie peut également être intermittente :

- Ataxie, somnolence, coma. Ex : maladies métaboliques

Troubles comportementaux spécifiques

Comportements anormaux :

- Comportement autistique
- Rires inappropriés
- Absence de langage
- Boulimie (*ex : Prader Willi*)
- Automutilation (*maladies de la synthèse des purines*)
- Apraxie manuelle
- ...

Les retards mentaux monogéniques liés à l'X

Constituent un sous-groupe particulièrement bien étudié à l'heure actuelle

- Fréquence élevée (1/600 enfants a un RM dû à une maladie liée à l'X– FRAXA : 1/4000)
- Facilité d'identification des familles

Nombreuses présentations cliniques

- Une trentaine de gènes à RM non spécifique
- Une soixantaine de formes syndromiques
- Garçons : tableau complet
- Femmes: asymptomatiques ou non (cela dépend du phénomène de lyonisation)

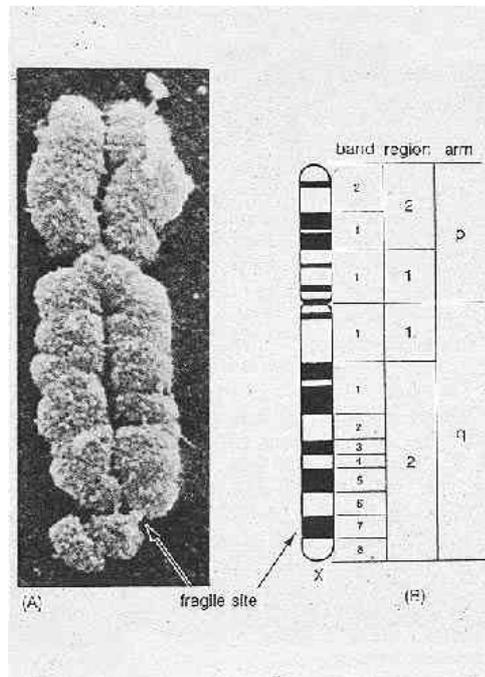
Etude de caryotypes :

On voit que le bout de l'X a disparu. C'est comme ça qu'on a

Diagnostiqué la maladie de l'X fragile : les chromosomes X ont l'air de se casser.

Mais c'est un artéfact de culture : les chromosomes X se cassent parce qu'ils sont cultivés dans un milieu pauvre en acide folique.

Plusieurs sites sont fragiles. Le site FRAXA est le seul associé à une pathologie.



X fragile : signes cliniques chez le garçon

Jeune enfant

- Retard psychomoteur et de la marche
- Epilepsie (parfois)
- Retard de langage

Enfant

- Visage allongé, oreilles longues
- Grande taille & grand périmètre crânien
- Macro-orchidie (testicules volumineux) post-pubertaire
- Obésité sévère (certains)

Adulte

- Macroorchidie
- Visage allongé
- grandes oreilles
- Longévité normale

Difficile à diagnostiquer chez l'enfant

A savoir :

Chez les garçons, on trouve :

- Un retard mental modéré à sévère (QI 40-60)
- Contact difficile « pseudo-autistique » (15%)
- Déclin du QI avec l'âge
- Autonomie limitée

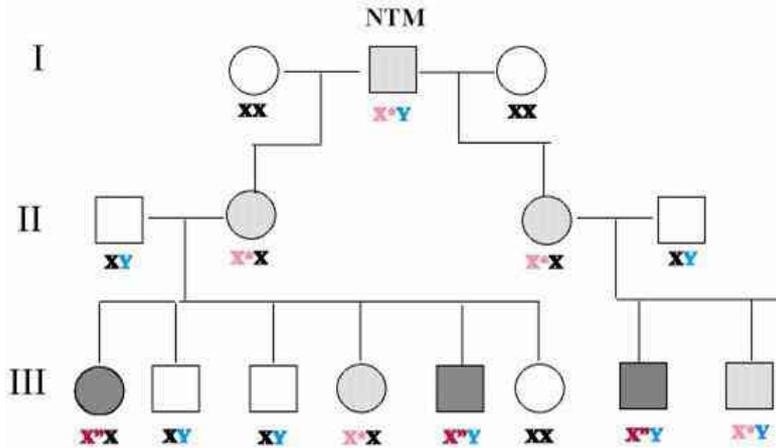
Et chez les femmes

- Femmes mutées
- RM léger dans 40% des cas
- RM modéré dans 10%

Vous pouvez aller voir les photos sur internet... ce n'est pas évident... ils ont un grand front, des oreilles proéminentes et un menton franc.

Le paradoxe de Sherman : le risque augmente avec la génération

- 1) Les femmes de la 1^{ère} génération ont peu de risque d'avoir un garçon atteint. Le risque est augmenté pour les femmes de la 2^{ème} génération. Et à la 3^{ème}, il y a un risque d'environ 1/2
- 2) On peut relier 2 branches d'une même famille en passant par un homme apparemment normal pour expliquer ce qu'il se passe



Le gène FRAXA ou FMR1

Sa séquence a une particularité : la répétition inhabituelle de CGG.

Il existe un polymorphisme naturel, stable à la mitose / méiose jusqu'à un seuil de répétitions n.

Cette séquence se trouve dans le premier exon, dans la séquence 3'UTR, avant le codon AUG. Elle n'est donc pas traduite en protéine.

La biologie moléculaire de cette maladie se fait en 3 étapes.

FMR1 : prémutation

Normalement, les parents transmettent le même nombre de CGG à leurs enfants. De façon exceptionnelle, pendant la duplication de l'ADN, le nombre de CGG peut augmenter. Tant qu'il y a moins de 50 CGG, le gène reste stable.

Quand on dépasse environ 50 CGG, le gène est instable. On parle de « pré-mutation » = la probabilité qu'elle soit transmise avec une erreur augmente.

Et lorsqu'on dépasse environ 200 répétitions de CGG, il y a un changement de conformation de l'ADN : il va se méthyle, donc s'inactiver. Le gène n'est plus transcrit. La protéine ne sera pas synthétisée.

Hérédité particulière

La mutation s'allonge à chaque méiose

La probabilité de passer d'une pré-mutation (PM) à une mutation augmente avec n :

- PM 50-60 : 5%
- PM 60-70 : 15%

- PM 70-80 : 50%
- PM 80-100 : 80%
- 100-130 : > 95%
- > 130: 100%

Cela explique le paradoxe de Sherman : une femme qui a une petite pré-mutation aura une fille qui avec une + grande pré-mutation, etc. Il faut donc plusieurs générations pour passer de la pré-mutation à la mutation complète.

Chez un homme muté, on ne trouve QUE des spermatozoïdes pré-mutés.

Cela s'explique probablement parce qu'avoir une mutation complète est incompatible avec la fonction du spermatozoïde.

Epidémiologie du X fragile

- C'est la 2^{ème} cause de retard mental génétique chez le garçon (après la trisomie 21).
- Environ 1/3000 à 1/6000 garçons
- 0.5 à 1% des sujets présentant un retard mental
- 20-30% des retards mentaux liés à l'X
- 5% du retard mental chez le garçon
- Pré-mutation : 1/250 à 1/500

X fragile : symptomatologie des pré-mutés

Les femmes ont une insuffisance ovarienne précoce, dans 20% des cas. *Donc elles vont faire une ménopause précoce.*

Chez les hommes :

- FXTAS: Tremor à ataxie à démence
- Concerne 20% des hommes de + de 60 ans
- Age de début : 63 ± 8

Mécanisme ?

Excès de transcription mRNA / taux protéique <N à toxicité du mRNA

Présence d'inclusions nucléaires d'origine ?

Explications du prof :

L'X fragile s'explique car la protéine est absente. Ce n'est pas le cas chez les pré-mutés. En fait, chez les pré-mutés, l'ARNm est trop long. Il y a trop de répétition CGG. C'est toxique pour la cellule : l'ARNm est instable, et se détruit dans le noyau, ce qui provoque la mort d'un certain nombre de cellules. Et il faut beaucoup + d'ARNm pour produire la protéine.

Il y a donc 2 maladies distinctes, avec la pré-mutation et avec la mutation complète.

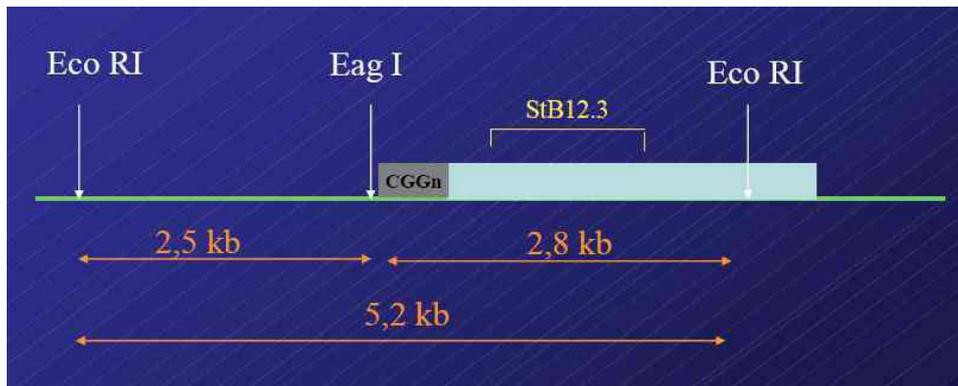
Diagnostic moléculaire

Avec PCR et Southern Blot

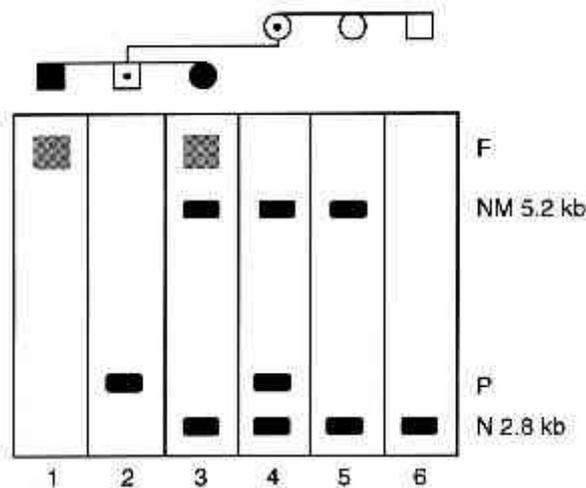
Southern Blot :

- Le 1^{er} exon de FMR1 est encadré par 2 sites sensibles à EcoRI. Dans une pré-mutation, le fragment sera plus long que la normale.
- Eco RI coupe donc de part et d'autre de la mutation.

- L'enzyme Eag I coupe l'ADN s'il n'est pas méthylé



- Normalement, sur un chromosome X actif d'un homme normal, on a un fragment de 5,2kb entre les 2 sites Eco RI, coupé en 2 fragments de 2,5 et 2,8kb.
- Electrophorèse => + le morceau est court, + il migre vite.
- Pour trouver le fragment qu'on veut dans les fragments d'ADN obtenus, on utilise une sonde : la sonde StB12.3 (radioactive), complémentaire du gène FMR1. Elle permet d'identifier le fragment Eco RI contenant le gène.



Chez un homme normal : il y a coupure par Eco RI et Eag I puisque son chromosome n'est pas méthylé. Après hybridation avec la sonde, on obtient seulement le fragment de 2,8kb.

Chez une femme normale : un X actif => comme chez l'homme, on obtient un fragment de 2,8 kb. + un X inactif, méthylé, donc le fragment n'est pas coupé par Eag I : il fait 5,2kb.

Chez un homme malade : le nb de CGG est > à la normale. Et l'ADN est méthylé. Donc on obtient un seul morceau qui va être + gd que 5,2 kb

Chez un homme pré-muté, + de CGG que la normale. Mais il n'y a pas de méthylation, il y a coupure par Eag I. Donc on obtient un petit fragment, mais plus long que 2,8kb.

Chez une femme pré-mutée, il y a une mosaïque : le X pré-muté est actif dans certaines cellules et inactif dans d'autres. Donc il y a une superposition de 2 profils : ce que donne la coupure d'un chromosome X normal à petits fragments et la non coupure de l'X anormal par Eag I, avec ce que donne la coupure de l'X anormal avec des petits fragments > 2,8kb, et la non coupure de l'X normal.

Le prof ns laisse le cas de la femme mutée à méditer...

Caractérisation de la mutation par PCR

Amplification de l'ADN du malade entre 2 amorces oligonucléotidiques

La taille du fragment varie en fonction de la taille de l'insertion, du nombre de CGG.

Cette technique permet de caractériser la taille des pré-mutations.

Inconvénient : c'est difficile à appliquer aux grandes mutations

Et pour une femme mutée, l'amplification peut ne pas marcher sur le chromosome X anormal si le fragment est trop grand, et marcher sur l'X normal ! Problème car on ne va pas faire la différence entre une femme saine et une femme pour laquelle la PCR n'a pas marché techniquement.

Le gène FMR1 et son produit FMRP

C'est une protéine ubiquitaire (SNC, viscères, testicule)

Localisation cytoplasmique

Sa fonction :

- Protéine « navette » entre cytoplasme et noyau
- Trafic de certains ARNm et régulation de leur transcription, notamment au niveau des synapses
- Rôle dans la maturation synaptique (excès d'épines dendritiques) : *pendant le développement du cerveau, les neurones font énormément d'arborescences, et il faut retirer les synapses qui ne servent à rien. Chez les garçons avec X fragile, il y a trop de synapses, on constate un excès de communications entre neurones.*

Les autres maladies par instabilité de triplets

19 affections dont:

- XLR (CGG)

X fragile

- Autosomique récessif (GAA)

Ataxie de Friedreich

- Dominant autosomique (CGG/CAG/CTG)

Huntington

Plusieurs ataxies spinocérébelleuses

Dystrophie myotonique de Steinert

points communs à ces maladies ; il s'agit de mutations dynamiques, instables avec une expansion du nombre de triplets de génération en génération. Et on ne comprend pas pourquoi l'expansion se fait chez les hommes, ou plutôt chez les femmes selon la maladie. Ex : dans l'X fragile, l'expansion se fait toujours chez les femmes, jamais chez les hommes.

On constate la possibilité d'expansion / rétraction à la méiose (et parfois à la mitose) si n > seuil

Les expansions peuvent être :

- Dans la séquence codante

Petite taille

Protéine anormale ou instable (ex: chorée de Huntington)

- Dans une partie non codante

Expansion souvent très importante

Ex : Steinert

- Mutations dynamiques

Ne varie de génération en génération

L'expansion se fait préférentiellement chez la femme (X fragile, Steinert) ou l'homme (Huntington)

Pourquoi la mutation entraîne la maladie ? L'explication est différente selon les maladies

Les maladies à triplets : schéma des gènes

Ce qu'il faut savoir : les triplets se trouvent parfois avant, dans ou après le gène.

L'anticipation

L'expansion de triplet peut entraîner un déficit fonctionnel dont la sévérité est // à La taille de l'expansion.

- X fragile : il y a un effet seuil : pas d'anticipation

Les X fragiles de la 1^{ère} génération ne sont pas plus atteints que de la dernière génération. L'histoire clinique est toujours la même, et est indépendante du nombre de triplets : de toute façon, il n'y a pas la protéine.

Cependant, le risque des pré-mutés est fonction de n : les femmes de la 1^{ère} génération ont peu de risque d'avoir un garçon atteint, contrairement aux femmes de la dernière génération.

- Huntington, Steinert,... : Plus le nombre de triplets est important, plus la maladie est précoce, plus la maladie est sévère.

Mécanisme pathogénique

- Inactivation du gène
- Expansion toxique d'un domaine poly-Glu
- Interaction toxique avec des protéines de liaison aux messagers.
- Blocage de la transcription

Retenir que les mécanismes sont différents. C'est un groupe de maladies inhomogène (même si ce st toutes des maladies neurologiques).

Formation de boucles d'ADN monobrin pendant la réplication

Quand il y a de nombreuses répétitions CAG, la conformation locale de l'ADN lui Permet de faire des boucles. Donc l'ADN polymérase « dérape ».

Recherche de l'X fragile

Justifié devant

- Un garçon avec retard mental non syndromique (avec PC normal ou macrocéphalie)
- Fille ? *il n'y a aucun signe spécifique, donc on teste chez toutes les filles qui ont un retard mental, on le fait en même temps que le caryotype.*

Rendement est très faible s'il n'y a pas d'histoire familiale ou un profil comportemental évocateur

- Inutile dans contexte polymalformatif (il n'y a pas de polymalformations avec l'X fragile)

Conclusion

Le retard mental est l'une des maladies les plus communes dans l'espèce humaine (1/30), et la plus causalement hétérogène (au moins 1500 maladies qui mènent à un retard mental)

L'exploration est difficile et coûteuse et dans 1/2 des cas au moins, aucune étiologie n'est identifiable actuellement