

Le zoom Xtraordinaire



Xtraordinaire
Association des familles touchées
par une déficience intellectuelle liée au
chromosome X

Un nouveau syndrome : la mutation dup24pb du gène ARX

Le 28 mai dernier, le Docteur Aurore Curie a présenté une synthèse de cinq années de recherche auprès des enfants et adultes porteurs d'une mutation du gène ARX. Cet article se fait donc l'écho de cette conférence, des résultats d'une première étude clinique réalisée en 2006 et également de la soutenance de thèse d'avril 2011, à laquelle elle avait eu la délicatesse de m'inviter, avec les bénévoles qui ont accompagné à Lyon les familles ayant participé à ces recherches.

Avec le prestigieux jury de thèse, nous avons pu admirer le travail colossal, hors normes, que ne pouvaient même pas contenir les 400 pages de sa thèse. Tous ont souligné l'investissement personnel d'Aurore Curie et sa capacité à développer ou mobiliser des techniques très poussées dans des domaines différents (analyses d'IRM, analyse du mouvement, du langage, ...) et de complexes langages mathématiques pour exploiter toutes ces données.

Céline Vernet

Perspectives historiques et génétique

Depuis la découverte en 1991 du gène en cause dans le syndrome de l'X Fragile, les progrès de la génétique ont permis de découvrir presque une centaine d'autres gènes impliqués dans un retard mental sur le chromosome X.

Le gène ARX a été découvert en 2002, grâce à la participation de plusieurs "grandes familles" au sens génétique – c'est-à-dire des familles dans lesquels plusieurs membres, sur plusieurs générations, présentaient une déficience intellectuelle, avec un mode de transmission qui permettait d'évoquer une anomalie sur le chromosome X : des hommes atteints, une transmission par les mères et l'absence de transmission père-fils. (NB : Depuis, une fille handicapée a été diagnostiquée en France avec une mutation sur ce gène)

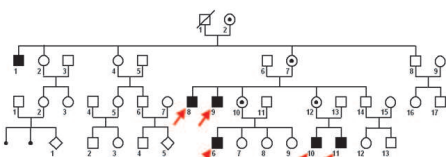
Ce gène ARX est un petit gène, sur le bras court du chromosome X, qui porte le nom de la protéine dont il code la synthèse "Aristaless Related Homeobox Gene". Il joue un rôle dès les premières étapes du développement du cerveau in utero et agit en cascade sur d'autres protéines en régulant l'expression d'autres gènes.

Plusieurs mutations ont été découvertes sur ce gène, entraînant deux grands types de maladies très différentes :

- soit une malformation cérébrale sévère, comme une lissencéphalie ("cerveau lisse"), avec un retard important de développement et une épilepsie précoce,
- soit des formes de handicaps sans malformation cérébrale. Les patients peuvent alors présenter des difficultés très variées : des épilepsies précoces et sévères (syndrome d'Ohtahara et encéphalopathie épileptique dyskinétique infantile), des épilepsies moins sévères (syndrome de West), un syndrome de Partington (avec une dystonie des membres supérieurs, telle que la personne n'arrive pas à attraper un stylo par exemple), une déficience intellectuelle sans autre signe particulier.

Les $\frac{3}{4}$ des mutations sur ce gène sont une duplication de 24 paires de bases de l'ADN dite "dup24pb". La conférence d'Aurore Curie portait sur cette mutation particulière, et dans la suite de ce document, on parlera, à propos des patients porteurs, de personnes "ARX".

1ère étude : 1ère description de la maladie



Un mode de transmission qui permet d'évoquer une anomalie sur le chromosome X: des hommes atteints (carrés pleins), une transmission par les mères (cercle avec un point) et l'absence de transmission père-fils.

L'idée initiale était de réexaminer, par le même médecin, tous les enfants et adultes porteurs de cette mutation dup24pb, pour voir quels étaient leurs points communs. L'enjeu était double :

- mieux connaître les difficultés rencontrées pour proposer des rééducations plus adaptées
- mieux décrire tous ces signes, pour permettre un diagnostic chez davantage d'enfants et adultes.

C'est ainsi que le Dr Aurore Curie a sillonné la France entière en 2006 pour **rencontrer les 35 patients diagnostiqués en France**, soit à leur domicile, soit dans l'hôpital le plus proche de chez eux. De cette première étude, un premier tableau clinique avait été brossé :

- aucun signe n'apparaît pendant la grossesse, l'accouchement ou les premiers mois de la vie. Les tailles, poids, et périmètres crâniens restent normaux.

- apparaît ensuite un retard modéré au niveau moteur : avec une station assise acquise vers 10-11 mois en moyenne, la marche aux alentours de 20 mois, la propreté vers 3 ou 4 ans, le vélo en général entre 4 et 10 ans.

- 4 personnes sur 5 ont une façon très particulière d'attraper les objets, avec une "pince à 3 doigts" et une difficulté à utiliser le 4^{ème} et le 5^{ème} doigt. Cette singularité est remarquée très tôt par les parents et se retrouve encore chez les adultes.

- Sur le plan du langage, les 1ers mots sont acquis en moyenne vers 21 mois, les

premières phrases vers 5 ans et 3 mois. Une dyspraxie bucco-linguale (difficulté à faire des mouvements de la bouche) entraîne des difficultés d'articulation. Ces personnes ont du mal, par exemple, à faire un "bisou qui claque".

- Plus de la moitié des enfants présentaient un bavage important, qui persiste dans un cas sur cinq à l'âge adulte. Cette incontinence salivaire peut être invalidante au quotidien. A noter que deux enfants ont bénéficié d'une intervention de transposition des canaux salivaires qui a permis de limiter ce bavage, sans autre effet secondaire.

- Un tiers des patients ont présenté une épilepsie.

- 80% d'entre eux ont une mauvaise posture du dos (hyperlordose lombaire et cyphose dorsale), 2/3 ont les pieds plats.

- Ces personnes sont dans l'ensemble sociables, joyeuses, avec souvent le sens de l'humour, et présentent une grande sensibilité à la musique.

- 2 adultes sur 3 ont une activité professionnelle, en ESAT ou milieu ordinaire.

Poursuite de l'étude par des investigations plus poussées

L'étude s'est ensuite poursuivie pour préciser quelles étaient les difficultés spécifiques des personnes présentant la mutation dup24pb du gène ARX, ainsi que leurs points forts, afin d'envisager des pistes de rééducation plus adaptées. Aurore Curie a également cherché à mettre en évidence un profil neuroanatomique propre à cette mutation (en IRM - Imagerie par Résonance Magnétique). Enfin, elle a étudié la façon dont les personnes raisonnaient, en comparant avec d'autres causes de déficience intellectuelle.

Principaux moyens mis en œuvre pour réaliser cette étude :

Plateforme à l'ISC (Institut des Sciences Cognitives).

Cette étude a été l'occasion de créer une plateforme avec de nombreux outils d'observation de l'intelligence, baptisée "**Cognitoscope**". Elle permet entre autre :

- d'analyser les stratégies du regard, grâce à un "eye-tracker" qui enregistre les mouvements oculaires lors de l'observation d'un exercice de logique à l'écran ou en situation d'interaction sociale (à partir de modèles de scénarios bien adaptés aux capacités des patients et développés par Aurore Curie).
- de préparer des enfants ou adultes handicapés à passer une IRM, grâce à une IRM factice :

En effet, l'IRM cérébrale de chaque patient, observée individuellement, ne présente pas d'anomalie particulière. Pour

aller plus loin, le Dr Curie a utilisé une technique récente de traitement d'image, qui permet de comparer les IRM de plusieurs groupes de personnes pour mettre en évidence les spécificités de la structure cérébrale des personnes ARX. Elle a également réalisé une étude en IRM fonctionnelle, c'est-à-dire en enregistrant l'activité cérébrale pendant que la personne réalise une tâche dans l'IRM. Pour être certaine que les adolescents et adultes acceptent de rentrer dans cette impressionnante machine et d'y faire des exercices, elle a fait fabriquer une "fausse IRM", pour que les enfants et adultes puissent s'habituer à la position allongée, au lit qui avance à l'intérieur d'un "tunnel", au bruit et au casque sur les oreilles ...

- d'analyser de façon très fine les mouvements des bras et de la main en 3D, grâce à un optotrack permettant d'enregistrer avec une remarquable précision temporelle (250 mesures par secondes) et spatiale (0.1 mm) la position de marqueurs infrarouges fixés sur les doigts, le poignet...
- Et enfin des psychologues, comme Amandine Brun, y sont formés pour réaliser de nombreux tests neuropsychologiques.

Cette plateforme a servi également lors de l'Essai Thérapeutique chez les patients X Fragile et pourrait encore servir pour d'autres études pharmacologiques. L'équipe du docteur Aurore Curie y a fait passer de nombreux tests, à la fois à des patients ARX, mais aussi à des personnes avec une trisomie 21, avec un syndrome de l'X Fragile et des "témoins

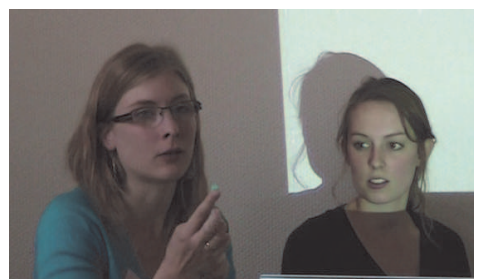
sains". Il a donc été possible de comparer les patients à des témoins appariés en âge chronologique et en âge mental. Par ailleurs, des trajectoires développementales ont été établies pour tous les paradigmes développés.



Jeremy et Kevin devant l'IRM factice.

Etude du langage :

Grâce à la collaboration étroite d'Aurore Curie et d'Isabelle Bobillier-Chaumont, professeur en école d'orthophonie, deux étudiantes en orthophonie, Sophie Bertrand et Fanny Rochefort se sont déplacées au domicile des patients ARX pour réaliser de nombreux tests afin de préciser les difficultés rencontrées au niveau du langage.



Principales conclusions de l'étude

Cette mutation dup24pb du gène ARX induit un certain nombre de signes visibles en consultation que l'on retrouve chez tous les patients :

une déficience intellectuelle et un trouble de la programmation gestuelle et langagière, qui permettent de définir un "syndrome ARX".

1. Observations du "Cognitoscope" :

La tenue du stylo est tout à fait particulière chez 96% des personnes ARX. En effet, celui-ci est saisi entre les faces latérales des doigts (sans utilisation de la pulpe du pouce et de l'index).

Les personnes ARX sont plus gênées pour les mouvements distaux demandant une certaine indépendance des doigts que pour les mouvements effectués avec l'ensemble du membre supérieur.

L'étude du mouvement lors d'un geste de préhension montre **une préférence pour la pince pouce-majeur (et non pour la pince pouce-index), et une gêne particulière pour l'utilisation des 4^{ème} et 5^{ème} doigts.** Pour attraper un objet incliné, les personnes ARX cassent le poignet et compensent avec le coude le fait qu'ils aient du mal à faire une rotation axiale de l'avant-bras. On note une **forte prépondérance de gauchers** : cela pourrait être lié au fait que la protéine ARX régule un gène impliqué dans la différenciation entre les deux hémisphères du cerveau.

Lors de tests qui font appel au raisonnement visuel, les temps de réponse sont similaires entre les ARX, les X Fragile et les personnes trisomiques 21. L'analyse des taux d'erreurs, met en évidence que **les ARX tombent facilement dans les "pièges" des tests de logique, mais ont paradoxalement de meilleurs résultats pour résoudre des problèmes plus complexes. Les compétences de raisonnement sont donc bien présentes chez les personnes ARX, mais il existe une réelle difficulté spécifique à inhiber les ressemblances perceptives. Ceci pourrait certainement constituer une approche rééducative.**

Au niveau de la mémoire : si on fait répéter une série de chiffres, les patients ARX ont de meilleurs résultats que les patients trisomiques 21 pour les répéter à

l'endroit (mémoire auditive-verbale à court terme), tandis qu'à l'envers, les résultats sont similaires (mémoire de travail).

Les mouvements de la bouche et de la langue sont difficiles, associés souvent à une incontinence salivaire (bavage).

Equilibre : Si on les compare avec les personnes Trisomiques 21, **les personnes ARX ont davantage d'équilibre.** Cela s'explique par le fait que la protéine ARX ne s'exprime pas dans le cervelet, qui joue un rôle dans l'équilibre. **Leurs difficultés se situent davantage au niveau de la coordination des mouvements.**

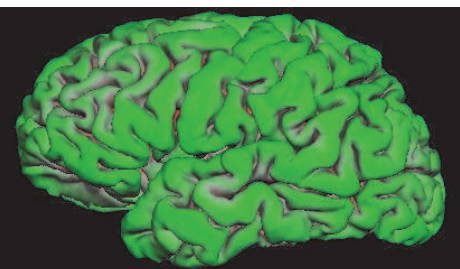
Comportement : Une certaine vulnérabilité psychologique peut être observée chez certains enfants et adultes. Le comportement sexuel peut être notamment à surveiller au moment de l'adolescence. Les données sont à nuancer du fait de l'échantillon restreint.

Fait intéressant : Si l'on observe l'évolution des descriptions des personnes trisomiques 21 il y a 50 ans et celles d'aujourd'hui, on se rend compte que la description des personnes atteintes a changé, grâce à une meilleure prise en charge des enfants, plus précoce, et à un autre regard porté sur la société. Il faut donc relativiser les observations faites lors de cette étude, notamment sur le comportement, la socialisation, mais également sur les aspects moteurs, car un diagnostic et des prises en charge précoces devraient permettre de réduire les difficultés observées.

Sur le plan de l'imagerie cérébrale enfin, le Docteur Aurore Curie a mis en évidence **une diminution du volume des noyaux gris centraux**, particulièrement des noyaux caudés, **régions du cerveau impliquées dans la programmation gestuelle et langagière, ainsi qu'une diminution d'épaisseur corticale au niveau des régions cérébrales contrôlant la motricité.** Il est intéressant de voir qu'il y a une corrélation forte entre la sévérité des troubles moteurs et le volume des structures cérébrales. Ainsi, plus la gêne motrice est importante plus le volume des noyaux caudés est diminué.

Enfin, cette étude a permis de mettre en évidence qu'il n'y a pas de risque de

dégénérescence cérébrale. En effet, la diminution du volume cortical de substance grise ne semble ni plus rapide ni plus importante que chez les témoins.



De nouvelles techniques permettent de comparer les structures du cerveau d'un groupe de personnes.

Le Dr Aurore Curie a mis en évidence un lien entre la sévérité des troubles moteurs et le volume des structures cérébrales correspondantes.

2. Etude du langage

Outre les observations courantes chez les personnes déficientes intellectuelles :

- un développement vocal prélinguistique normal (babillage)
- un retard dans l'établissement des premières interactions sociales
- une compréhension plus facile du mot que des phrases
- des difficultés d'articulation, avec des troubles du débit,

les orthophonistes ont noté des spécificités chez les patients ARX :

- une atteinte structurelle du langage, qui ne se construit pas de façon habituelle, différente d'un simple retard de langage, puisque les erreurs ne se retrouvent pas chez des enfants sains plus jeunes.
- une programmation des mouvements de la bouche et la réalisation de ces mouvements difficiles, avec des erreurs d'articulation variables selon le son à produire.
- une relativement bonne capacité à maintenir l'échange, une aisance dans l'interaction, voire un sens de l'humour chez beaucoup.
- des capacités d'apprentissage certaines, à condition de leur proposer des outils adaptés. Elles ont noté par exemple que les quelques lecteurs ARX lisent mieux que les X Fragiles en moyenne.

Le protocole élaboré a permis d'évaluer chaque niveau de traitement mis en évidence dans le modèle neuropsycholinguistique de Chevrier-Muller :

J'entends un signal acoustique => je reconnais que c'est du langage => je reconnais ma langue => je comprends la phrase => j'élabore une réponse => je choisis les sons => je programme les mouvements de la bouche => je parle.

Les difficultés des personnes ARX se trouvent à deux niveaux :

- reconnaître les sons de notre langue, avec des confusions de sons (main / nain), qui ne sont pas liées à des difficultés d'audition
- programmer les gestes à faire pour les produire

Ce qui a des répercussions sur toute la

chaîne d'expression du langage décrite par M. Chevrier-Muller.

Pistes pour les rééducations

Cette étude montre toute la cohérence entre les données observées cliniquement d'une part, et d'autre part ce que l'on perçoit à travers l'imagerie cérébrale, de même que ce qui est issu des connaissances génétiques, à savoir le rôle de la protéine ARX.

On s'aperçoit donc à quel point une étude approfondie peut aboutir à une compréhension des singularités du handicap (son « phénotype »), de sa description jusqu'à ses causes, en passant par les anomalies des zones du cerveau impliquées.

Beaucoup reste à faire naturellement, dont la possibilité de faire bénéficier les personnes ARX de prises en charge qui tiennent compte de ces acquis.

Voici les pistes des rééducation ouvertes par cette étude :

1. Au niveau des capacités cognitives et motrices :

• Travail en psychomotricité et ergothérapie : **insister davantage sur la coordination que sur l'équilibre.** Des travaux spécifiques en psychomotricité doivent pouvoir être définis pour ce syndrome.

• Capacité de raisonnement : S'appuyer sur la socialisation et les capacités préservées en définissant des stratégies de remédiation cognitive : **insister pour prendre le temps de l'observation et de la réflexion avant de donner une réponse, ...**

2. Au niveau du langage :

On peut utiliser des outils pour **explorer et développer la sensibilité de la bouche et du visage**, faire des petits massages, étirements, pincements. Ces exercices présentés par une orthophoniste suffisamment formée doivent ensuite être repris quotidiennement par les parents.

Ils peuvent contribuer à limiter le bavage. Des jeux de grimaces devant un miroir sont également un bon entraînement, pour muscler la langue, les joues, les lèvres (Griassimix, Grimaçons, Théo Grimace, ...).

Pour permettre à l'enfant ou l'adulte de communiquer malgré ses difficultés de langage, on peut aussi proposer d'autres modes de communication alternatifs, **avec des signes ou des pictogrammes**, comme le Makaton ou le PECS, des cahiers de communications...



Cahiers de communication, exercices de stimulation de la bouche et du visage, méthodes gestuelles, clavier... tous les moyens sont bons pour soutenir l'articulation ou contourner les difficultés de langage des enfants et adultes.

Pour pallier la difficulté à différencier les sons, on peut passer par des supports visuels : soit le langage écrit, soit par des méthodes gestuelles comme : la langue des Signes Française, le Langage Parlé Complété (LPC), Borel-Maisonny...

L'articulation peut être soutenue par des outils visuels et en mouvement : **Dynamique Naturelle de la Parole (DNP), Méthode Verbo-Tonale (MVT), ...**

Contrairement à une idée longtemps défendue, **on peut proposer d'apprendre à lire avant que l'enfant ne parle**, pour justement soutenir l'émergence du langage.

Enfin, **l'utilisation du clavier** peut permettre de dépasser les difficultés rencontrées en graphisme et écriture.

La conférence en DVD

pour les familles concernées adhérentes à l'association sur simple de mande: contact@xtraordinaire.org ou au 09 70 40 61 40

En conclusion, les personnes ARX sont dans une situation délicate : elles ont des capacités certaines, dont l'expression est limitée par des difficultés de restitution au niveau praxique et langagier. Il est donc particulièrement important de travailler à corriger ces difficultés pour leur permettre de se développer au mieux de leurs possibilités. 3 axes découlent des études déjà menées :

1. Faciliter le diagnostic, et permettre ainsi des prises en charges précoces : Grâce à ce travail de description fine de la maladie, il est désormais possible, devant un garçon présentant un retard de développement inexpliqué, même s'il n'existe pas d'autres personnes de sexe masculin présentant un handicap mental dans la famille, de proposer un diagnostic de mutation ARX, qui pourra être confirmé ou non par une analyse du gène.

2. Permettre à l'enfant de communiquer diminue sa frustration et les troubles du comportement qui en découlent. Il est donc indispensable de prendre tous les outils actuels, même ceux qui ont été créés à l'origine pour d'autres types de handicap (les sourds, les autistes, ...).

3. la voie vers des pistes de rééducations orthophoniques, psychomotrices et cognitives spécifiques à ce syndrome est ouverte.

C'est une chance, pour les quelques 35 personnes diagnostiquées en France depuis la découverte très récente, en 2002, du gène ARX, d'avoir fait l'objet d'une étude aussi conséquente.

Merci Aurore.