

M/S : médecine sciences



## Retards mentaux liés à l’X X-linked mental retardation

Pierre Billuart, Jamel Chelly et Simone Gilgenkrantz

Volume 21, numéro 11, novembre 2005

Maladies génétiques

URI : <https://id.erudit.org/iderudit/011960ar>

[Aller au sommaire du numéro](#)

Éditeur(s)

SRMS: Société de la revue médecine/sciences  
Éditions EDK

ISSN

0767-0974 (imprimé)  
1958-5381 (numérique)

[Découvrir la revue](#)

Citer cet article

Billuart, P., Chelly, J. & Gilgenkrantz, S. (2005). Retards mentaux liés à l’X. *M/S : médecine sciences*, 21(11), 947–953.

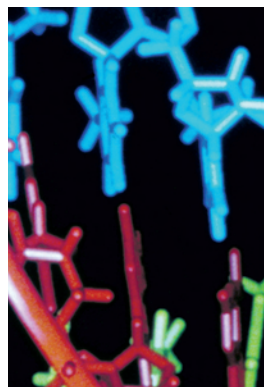
Résumé de l'article

Les retards mentaux liés au chromosome X (RMLX), qui touchent 1,8 garçons pour 1 000 naissances masculines, sont classiquement divisés en formes syndromiques et formes non spécifiques, selon la présence ou non de signes particuliers associés au retard mental. L'extrême hétérogénéité phénotypique et allélique, parfois visible au sein d'une même famille, complique toutefois cette classification. L'évaluation rétrospective approfondie des familles atteintes, une fois la mutation identifiée dans un gène, devrait aider à clarifier la situation et faciliter la prise en charge du diagnostic moléculaire de ces retards mentaux. L'analyse des protéines produites par les 60 gènes de RMLX actuellement identifiés montre une grande diversité des fonctions biologiques affectées dans le retard mental. Dans cette revue, nous présenterons les données récentes concernant trois gènes, *FMRI*, *ARX* et le gène de l'oligophrénine 1, qui non seulement illustrent la complexité des RMLX, mais soulignent aussi l'importance des voies de signalisation impliquées dans la régulation de l'expression génique, ainsi que celles relayées par les GTPases Rho dans la maturation et la plasticité neuronale.

## Retards mentaux liés à l'X

Pierre Billuart, Jamel Chelly, Simone Gilgenkrantz

> Les retards mentaux liés au chromosome X (RMLX), qui touchent 1,8 garçons pour 1 000 naissances masculines, sont classiquement divisés en formes syndromiques et formes non spécifiques, selon la présence ou non de signes particuliers associés au retard mental. L'extrême hétérogénéité phénotypique et allélique, parfois visible au sein d'une même famille, complique toutefois cette classification. L'évaluation rétrospective approfondie des familles atteintes, une fois la mutation identifiée dans un gène, devrait aider à clarifier la situation et faciliter la prise en charge du diagnostic moléculaire de ces retards mentaux. L'analyse des protéines produites par les 60 gènes de RMLX actuellement identifiés montre une grande diversité des fonctions biologiques affectées dans le retard mental. Dans cette revue, nous présenterons les données récentes concernant trois gènes, *FMRI*, *ARX* et le gène de l'oligophrénine 1, qui non seulement illustrent la complexité des RMLX, mais soulignent aussi l'importance des voies de signalisation impliquées dans la régulation de l'expression génique, ainsi que celles relayées par les GTPases Rho dans la maturation et la plasticité neuronale. <



gènes, localisés sur le chromosome X, impliqués dans des retards mentaux liés à l'X chez le garçon (RMLX).

P. Billuart, J. Chelly : Institut Cochin, GDPM, 24, rue du Faubourg-St-Jacques, 75014 Paris, France.

[billuart@cochin.inserm.fr](mailto:billuart@cochin.inserm.fr)

S. Gilgenkrantz : 9, rue Basse, 54330 Clérey-sur-Brénon, France.

[simone.gilgenkrantz@club-internet.fr](mailto:simone.gilgenkrantz@club-internet.fr)

### D'innombrables variétés

Le retard mental (RM) se définit par un quotient intellectuel < 70. Par rapport au nombre de naissances, on compte 2 % à 3 % de RM légers (QI entre 50 et 70) et 0,3 % à 0,4 % de RM sévères (QI < 50), avec une fréquence de 3 garçons pour 2 filles. Les RMLX ont quant à eux une incidence de l'ordre de 1,8/1 000 naissances masculines. Ils peuvent être classés en deux entités, qui aident à leur identification et orientent les recherches sur leurs mécanismes étiopathogéniques : ils peuvent ainsi être isolés, sans autres manifestations cliniques (RM non spécifiques, RMX), ou s'accompagner de signes permettant de les individualiser en syndromes parfois très caractéristiques (RM syndromiques, RMXS).

### Chercher la femme

La transmission du phénotype RM, le plus souvent par des femmes vectrices, suit un mode récessif et seuls les garçons, hémizygotés pour le chromosome X, sont atteints sur plusieurs générations. L'analyse des familles révèle parfois une hérédité plus complexe, semi-dominante, avec des manifestations chez les femmes (cas de la maladie de l'X fragile). Enfin, des RM sporadiques observés chez des filles peuvent aussi relever d'une mutation dominante *de novo*, létale chez le garçon, d'un gène porté par l'X (exemple du syndrome de Rett).

## Retards mentaux liés à l'X

### La préférence masculine

Depuis des décennies, les pédopsychiatres savent que les retards mentaux ont une incidence plus élevée chez les garçons que chez les filles. La découverte du syndrome de l'X fragile, d'abord identifié par l'observation d'une cassure spontanée en Xq28, puis par la mise en évidence de son mécanisme pathogénique particulier (expansion du triplet CGG), sembla pendant un temps fournir l'explication de ce déséquilibre. Mais il est rapidement apparu qu'il existe de nombreux autres

Article reçu le 1<sup>er</sup> mars 2005, accepté le 30 mai 2005.

(→) m/s  
2000, n° 3,  
p. 363

### De nouveaux gènes

Jamel Chelly a publié en 2000 une revue des RMLX (→) dans laquelle il rapportait l'identification de 26 gènes de RMXS et de 7 gènes de RMX. Des données plus récentes décrivent aujourd'hui 38 gènes responsables de RMXS, sur les 138 entités décrites, et 20 gènes impliqués dans les RMX [1]. Au-delà de ces chiffres illustrant les progrès issus des données du séquençage du génome humain et des efforts conjoints de plusieurs laboratoires européens pour identifier ces gènes (<http://www.euromrx.com>), les découvertes de ces cinq dernières années ont confirmé le grand nombre de gènes impliqués dans les RMLX et la diversité des fonctions biologiques exercées par les protéines leur correspondant. Les études soulignent également la grande hétérogénéité allélique et phénotypique de ces RMLX, illustrée notamment par des mutations du gène ARX responsables à la fois de RMXS et de RMX. Par ailleurs, des gènes initialement classés comme responsable de RMX (notamment le gène de l'oligophrénine 1) ont été reclassés en gènes responsables de RMXS, après un nouvel examen clinique des patients. Face à une telle complexité, la limite entre les formes syndromiques et non spécifiques est parfois remise en question, ce qui devrait rendre de plus en plus difficile le classement de ces gènes dans l'une ou l'autre des deux catégories de retards mentaux liés à l'X.

La description de l'ensemble de ces gènes et des pathologies qui résultent de leurs mutations dépasse de beaucoup le cadre de cette synthèse : nous limiterons donc celle-ci aux gènes les plus fréquents, ou les plus représentatifs de la complexité des RMLX.

### Mutations du gène de la FMRP : syndrome de l'X fragile

Le syndrome de l'X fragile (OMIM #309550) est la cause la plus fréquente de RM héréditaire. Celui-ci est le plus souvent modéré [2, 3], et l'examen neuro-anatomique de cerveaux de patients a mis en évidence des défauts morphologiques au niveau des épines dendritiques (compartiments post-synaptiques de la plupart des neurones excitateurs) [4]. Ces observations suggèrent qu'un défaut de connexion entre les neurones puisse limiter la transmission synaptique, le RM étant alors l'expression clinique de ces limitations.

Le mécanisme pathogénique de l'X fragile a déjà été décrit dans ces colonnes (→).

Les patients atteints d'X fragile ont une expansion du gène *FMR1* qui dépasse 200 répétitions (mutation complète), conduisant à une hyperméthylation de la région promotrice et à l'extinction de l'expression de ce gène codant pour la protéine FRMP (*fragile X mental retardation protein*). Bien que les porteurs d'une prémutation ne soient pas atteints d'X fragile, ces allèles intermédiaires sont associés à d'autres phénotypes tels que la ménopause précoce ou une nouvelle forme de maladie neurodégénérative, le *FXTAS* (*fragile X tremor ataxia syndrome*) (voir Encadré) [5] ; chez ces patients, la quantité de protéines FMRP est diminuée, tandis que le taux d'ARNm correspondant est plus élevé : il semblerait donc que ces nouvelles pathologies soient liées à la surexpression des ARNm porteurs de la prémutation, leur conférant ainsi une fonction pathogénique (Figure 1).

(→) m/s  
1991, n° 4,  
p. 378  
et 1996, n° 3,  
p. 415

### DÉGÂTS COLLATÉRAUX DE L'X FRAGILE

Parmi les retards mentaux liés à l'X (RMLX), la maladie de l'X fragile occupe une place exceptionnelle. Son mécanisme d'apparition, découvert en 1991, fut effectivement une surprise : il s'agissait d'un type de mutation inconnu jusqu'alors, celui d'une prémutation devenant mutation complète en une génération, par amplification d'une série de triplets nucléotidiques. Une fois cette notion d'expansion de triplets acquise, de nombreuses autres maladies répondant à ce même mécanisme d'instabilité du génome furent découvertes.

La fréquence de l'X fragile, estimée à 1/4 000 naissances de garçons, permet d'expliquer, dans un premier temps, le *sex ratio* observé des retards mentaux, ceux-ci étant nettement plus fréquents dans le sexe masculin. Toutefois, les recherches ultérieures montrèrent qu'il existait, sur le chromosome X, de très nombreux autres gènes dont les mutations étaient aussi à l'origine de RMLX. L'étude des arbres généalogiques permit aussi d'établir le mode de transmission de l'X fragile : des sœurs de proposant, normales, donnaient naissance à des garçons atteints, leur père leur ayant transmis un X porteur d'une prémutation, c'est-à-dire d'une petite expansion de triplets CGG, allant de 55 à 200, au lieu des 5 à 54 triplets retrouvés chez les sujets normaux. Ces pères (appelés mâles normaux transmetteurs), de même que leurs filles vectrices, n'avaient aucun trouble : leur QI était identique à celui de la population générale.

La prémutation fut donc considérée comme indemne de tout retentissement clinique. Une série d'observations réalisées au cours de ces dix dernières années prouvèrent cependant qu'il n'en était rien : un ensemble de symptômes s'est fait jour chez les prémutés, qui viennent se surajouter au fardeau des familles.

### Arrêt prématuré de l'ovulation et diminution de la réserve ovarienne

La survenue d'une aménorrhée hypo-œstrogénique avant 40 ans, encore appelée ménopause précoce, survient chez 20 % des femmes prémutées [1, 2]. Parallèlement, des études réalisées auprès d'un grand nombre de femmes souffrant d'une ménopause précoce ont montré la présence, en quantité non négligeable, de femmes porteuses d'une prémutation [3]. Des travaux récents semblent montrer qu'il existe une corrélation entre l'importance des répétitions et la réserve ovocytaire [4].

Si l'on considère les femmes prémutées qui ovulent encore après 40 ans, on s'aperçoit que 25 % d'entre elles ont des concentrations de FSH (*follicle stimulating hormone*) > 15 UI/l, ce qui révèle un vieillissement ovarien ; ce constat doit donc être pris en compte dans les projets parentaux des femmes prémutées. C'est pourquoi il est utile de porter ce fait à la connaissance des familles et des associations : les femmes prémutées ont intérêt à procréer tôt, et le DPI, option à laquelle certaines souhaitent recourir, peut s'avérer difficile, voire impossible, en cas de réserve ovocytaire insuffisante. Il est à noter



que cette atteinte ovarienne s'observe non seulement chez les femmes ayant reçu la prémutation de leur père, mais aussi en cas de transmission maternelle.

### **Instabilité émotionnelle**

Si les femmes porteuses d'une mutation complète de *FRM1* peuvent avoir un RM important, parfois analogue à celui des garçons, le QI des femmes prémutées a longtemps été considéré comme normal. Cependant, quelques troubles du comportement, en particulier une fragilité émotionnelle, ont été signalés ; initialement considérés comme non significatifs, ou liés aux difficultés que comporte l'éducation des enfants X fragile, ces troubles ont été retrouvés dans de grandes études : les femmes portant plus de 100 répétitions étaient effectivement sujettes à une instabilité émotionnelle, avec épisodes dépressifs et comportement de retrait [5]. Aujourd'hui, ces constatations ont été confirmées sur de grandes séries et en faisant appel à diverses batteries de tests. Quant aux hommes prémutés, ils ont encore été peu étudiés, car ils ont généralement moins tendance à se plaindre de fragilité émotionnelle que les femmes et, en tant que grand-père ou oncle d'enfants X fragile, sont moins souvent vus en consultation.

### **Syndrome tremblement-ataxie (FXTAS)**

Au cours du suivi des enfants X fragile, certaines mères avaient fortuitement mentionné leurs préoccupations familiales : leur père, en vieillissant, développait une maladie de Parkinson. La fréquence de cette situation avait attiré l'attention sur les hommes prémutés : il apparut alors que la maladie les atteignant à partir de 50 ans environ, n'était pas une maladie de Parkinson.

L'examen clinique et neurologique soigneux de 5 hommes de plus de 60 ans montra en effet qu'il s'agissait d'une forme particulière de maladie neurodégénérative [6] ; ce travail préliminaire fut ensuite confirmé par des études ultérieures, qui permirent de définir une nouvelle entité clinique [7] : à l'ataxie avec tremblements intentionnels progressifs se surajoutent un déficit des fonctions cognitives, des pertes de mémoire, une anxiété et, parfois, une neuropathie périphérique, ainsi qu'une faiblesse musculaire, une incontinence urinaire et anale et une impuissance. À l'IRM, il existe une hyperintensité du signal T2 au niveau du cervelet (matière blanche et pédoncules cérébelleux). Une analyse histopathologique réalisée chez des sujets décédés montre la présence d'inclusions intranucléaires dans les neurones et les astrocytes, mais pas dans l'oligodendrogliose. Ces inclusions renferment de l'ubiquitine, mais pas de protéine tau ni de synucléine ; enfin, elles diffèrent des inclusions intranucléaires observées dans des maladies à expansion de triplets CAG (chorée, *spinocerebellar ataxia*), car elles ne renferment pas de polyglutamine [8].

Ce nouveau syndrome, appelé FXTAS (*fragile X tremor ataxia syndrome*), atteint aussi les femmes, mais de façon moins fréquente (et sans signes de démence [9]), en raison probablement de la présence des deux chromosomes X ou d'un effet protecteur des œstrogènes. Toutefois, les travaux récents effectués sur de nombreux cas montrent que cette affection touche les hommes et les femmes atteintes de mutation complète et qu'il existe une variabilité intra familiale [10] ; il est désormais nécessaire d'informer les associations et les familles afin d'assurer un meilleur dépistage et un suivi de ce trouble neurologique [11].

### **Conclusions**

Bien que l'annonce de ces pathologies nouvellement reconnues, et notamment du risque d'apparition d'un syndrome tremblement-ataxie, soit difficile à faire auprès des familles déjà éprouvées par le handicap de leur garçon, il importe de le leur révéler afin de pouvoir assurer un suivi : aux premiers symptômes, les sujets doivent pouvoir bénéficier d'une psychothérapie et de traitements médicamenteux afin de retarder l'évolution de la maladie. Dans le même temps, il convient également de relativiser le poids de cette pathologie, les manifestations neurologiques survenant le plus souvent tardivement, parfois après l'âge de 80 ans.

D'un point de vue clinique et épidémiologique, il convient également d'établir les critères diagnostiques du FTAX et de mettre en route des études permettant d'établir sa prévalence réelle dans la population : cette donnée est en effet probablement surestimée, car ce sont les prémutés ayant les expansions les plus longues qui ont tendance à se transformer en mutation complète. Toutefois, on peut dès maintenant envisager un diagnostic de FTAX devant une maladie de Parkinson atypique.

Enfin, il est important de signaler que la comparaison entre les signes cliniques d'une prémutation et ceux caractérisant la mutation complète laisse entrevoir l'existence de deux types différents de mécanismes physiopathologiques. L'analyse comparative de ces deux mécanismes devrait permettre d'élucider l'effet des expansions sur le gène *FMR1*, et sur d'autres gènes intervenant dans les fonctions de certaines cellules, en particulier sur les neurones et les astrocytes. Il est probable que les travaux en cours sur les effets des prémutations feront progresser la compréhension des troubles moléculaires dans les maladies neurodégénératives.

## **RÉFÉRENCES**

1. Schwartz CE, Dean J, Howard Peebles PN, et al. Obstetrical and gynecological complications in fragile C carriers : a multicentric study. *Am J Med Genet* 1994 ; 51 : 400-2.
2. Allingham-Hawkins D J, Babul-Hirji R, Chitayat D, et al. Fragile X premutation is a significant risk factor for premature ovarian failure: the international collaborative POF in fragile X study : preliminary data. *Am J Med Genet* 1999 ; 83 : 322-5.
3. Marozzi A, Vegetti W, Manfredini E, et al. Association between idiopathic premature ovarian failure and fragile X premutation. *Hum Reprod* 2000 ; 15 : 197-202.
4. Sullivan AK, Marcus M, Epstein MP, et al. Association of FMR1 repeat size with ovarian dysfunction. *Hum Reprod* 2005 ; 20 : 402-12.
5. Johnston C, Eliez S, Dyer-Friedman J, et al. Neurobehavioral phenotype in carriers of the fragile premutation. *Am J Med Genet* 2001 ; 103 : 314-9.
6. Hagerman RJ, Leehy M, Heinrichs W, et al. Intention tremor, parkinsonism, and generalized brain atrophy in male carriers of fragile X. *Neurology* 2001 ; 57 : 127-30.
7. Jacquemont S, Hagerman RJ, Leehy M., et al. Fragile X premutation tremor/ataxia syndrome: molecular, clinical, and neuroimaging correlates. *Am J Hum Genet* 2003 ; 72 : 869-78.
8. Hagerman PJ, Greco CM, Hagerman RJ. A cerebellar tremor-ataxia syndrome among fragile X premutation carriers. *Cytogenet Genome Res* 2003 ; 100 : 206-12.
9. Hagerman RJ, Leavitt BR, Farzin F, et al. Fragile-X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS) in females with the FMR1. *Am J Hum Genet* 2004 ; 74 : 1051-6.
10. Peters N, Kamm C, Asmus F, et al. Intrafamilial variability in fragile X-associated tremor/ataxia syndrome. *Mov Disord* 2005 online.
11. McConkie-Rosell A, Finucane B, Cronister A, et al. Genetic counseling for fragile x syndrome: updated recommendations of the national society of genetic counselors. *J Genet Coun* 2005 ; 14 : 249-70

L'analyse fonctionnelle de la protéine FMRP a montré qu'elle s'associe aux polyribosomes et peut se lier à certains ARNm dont elle régule la traduction, notamment au niveau des synapses [6, 7]. Le mécanisme de l'inhibition n'est pas encore connu, mais il a été montré que la protéine de drosophile dFMRP se lie au complexe RISC (*RNA-induced silencing complex*) impliqué dans les mécanismes d'interférence par l'ARN, conduisant soit à la dégradation de l'ARNm cible, soit à l'inhibition de sa traduction [8].

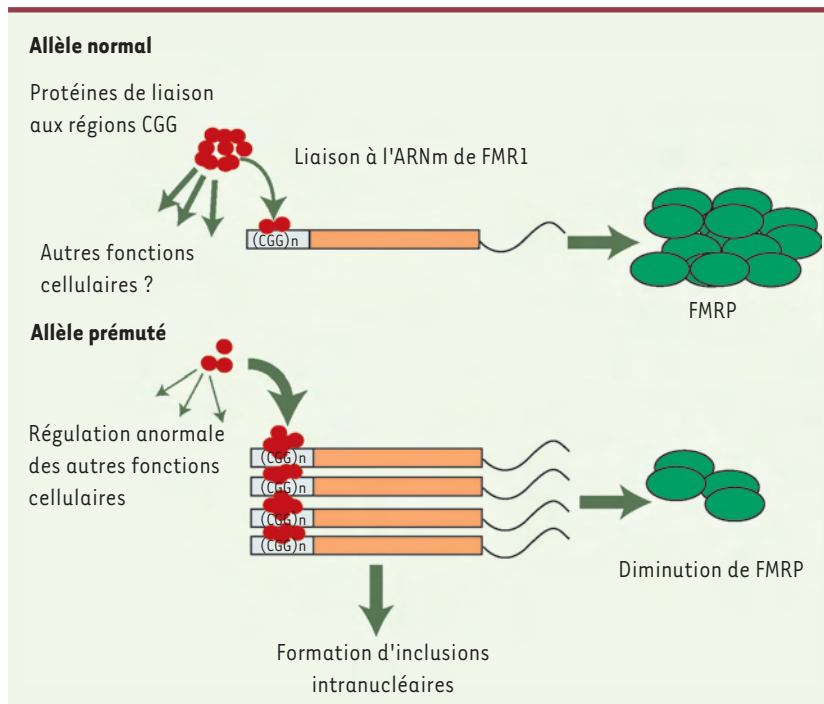
Par ailleurs, la recherche de protéines interagissant avec FMRP a permis l'identification de deux protéines cytoplasmiques, CYFIP (*cytoplasmic FMRP interacting proteins*) 1 et 2, elles-mêmes capables de lier la forme activée de la GTPase Rac1. Une voie de signalisation régulée par la GTPase Rac1, responsable du remode-

lage du cytosquelette et de la synthèse protéique *via* CYFIP et dFMRP, a d'ailleurs été mise évidence chez la drosophile [9, 10] (Figure 2). Or la synthèse locale de protéines dans les épines dendritiques, en réponse à l'activité de la synapse, est importante pour induire la stabilité de cette dernière, et la protéine FMRP pourrait contrôler localement la synthèse de protéines en modulant la traduction de certains messagers. Ainsi, l'absence de FMRP chez certains sujets conduirait à une dérégulation de la synthèse protéique : les synapses stimulées ne pourraient être stabilisées, et les épines dendritiques adopteraient alors la morphologie immature observée.

### Mutations du gène de la protéine ARX : un exemple d'hétérogénéité poussée à l'extrême

La recherche de gènes impliqués dans des RMX, localisés autour de la région Xp22.1, a permis d'impliquer un nouveau gène, ARX (*Aristaless related homeobox*, du fait de son homologie avec la protéine de drosophile *aristaless*) [11]. Des mutations de ce gène ont été découvertes chez des garçons atteints, appartenant à 9 familles « RMX » (pour 7 d'entre elles, la mutation avait été préalablement localisée en Xp22.1,2), et dans 1 cas sporadique. Certaines de ces mutations, qui sont des duplications/insertions en phase par rapport au cadre ouvert de lecture, conduisent à l'expansion de répétitions alanine au niveau de la protéine. Ces expansions de poly-alanine, qui rappellent celles de poly-glutamine dans certaines maladies neurodégénératives, pourraient conduire à la formation d'agrégats toxiques pour la cellule, responsables de la mort cellulaire ; les résultats des travaux testant cette hypothèse en surexprimant des protéines ARX mutées sont toutefois discordants, et la question reste ouverte [12, 13].

Outre l'implication du gène ARX dans les RMX, des mutations faux-sens ou des expansions de poly-alanine ont également été identifiées dans différentes formes syndromiques de RM (RMXS) : le syndrome de West (OMIM #308350), caractérisé par des convulsions s'accompagnant d'un tracé d'hypsarhythmie à l'électroencéphalogramme et d'un RM, le syndrome de Partington (OMIM #309510), dans lequel on observe un RM et des mouvements dystoniques des mains, et des formes de RM associées à des épilepsies myocloniques et à une spasticité [14] ; les patients atteints de l'un ou l'autre de ces syndromes



**Figure 1. Modèle hypothétique de l'effet toxique des ARNm prémutés de la protéine FMRP chez les patients atteints de FXTAS.** Dans le cas d'allèles normaux, des protéines de liaison des CGG se fixent sur la région 5' non codante de l'ARNm de FMR1 et participent à la régulation de son expression ; ces facteurs seraient également capables de réguler l'expression d'autres transcrits. L'accumulation des ARNm prémutés chez les sujets atteints de FXTAS conduirait, quant à elle, à une séquestration de ces facteurs protéiques capables de lier les régions CGG : ces protéines seraient alors déplétées de la réserve cellulaire et ne seraient plus disponibles pour exercer leur fonction régulatrice normale sur d'autres ARNm. L'accumulation de ces ARNm prémutés conduirait également à la formation d'inclusions intranucléaires. FMRP : *fragile X mental retardation protein* ; FXTAS : *fragile X tremor ataxia syndrome* (d'après [5]).

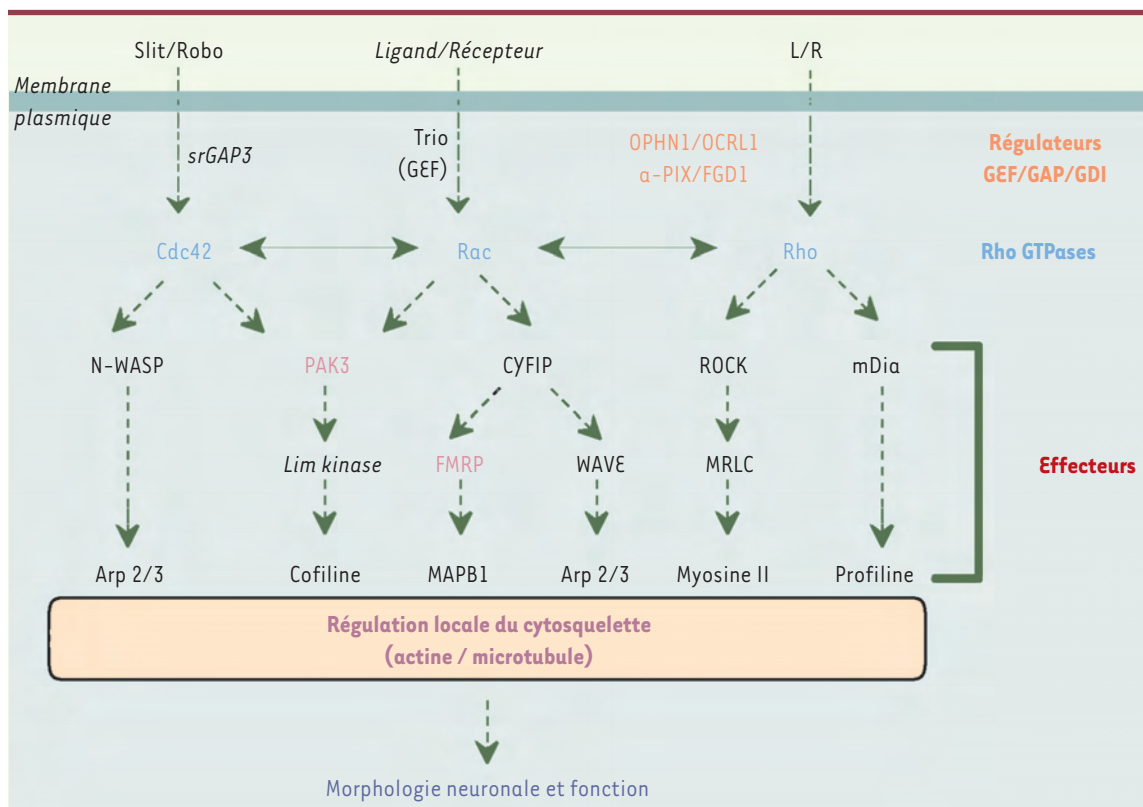


ne présentent pas de malformations cérébrales. Les mutations plus sévères du gène *ARX*, s'accompagnant notamment d'une perte totale de fonction de la protéine codée, sont quant à elles associées au syndrome XLAG (*X-linked lissencephaly with ambiguous genitalia*, OMIM#300215), caractérisé par une lissencéphalie liée à l'X et des malformations génitales [15].

À cette évidente hétérogénéité phénotypique multi-allélique des mutations du gène *ARX* s'ajoute une hétérogénéité phénotypique mono-allélique et intra-familiale. En effet, la même duplication de 24 paires de bases, responsable d'une extension de 8 alanines, est retrouvée indifféremment dans les RMX et dans certains des syndromes décrits ci-dessus, à l'exception du syndrome XLAG et des épilepsies myocloniques. Par rapport à la situation de la majorité des gènes impliqués dans les RMLX, pour lesquels une mutation a été identifiée

au sein de quelques familles seulement (1 à 3), cette duplication de 24 paires de bases dans le gène *ARX* est relativement fréquente, puisqu'elle représente plus de 6,6 % des RMLX [11-16].

La protéine *ARX* est un facteur de transcription de la famille des protéines à homéodomains, dont les gènes cibles ne sont pas encore connus, mais qui est majoritairement exprimée au niveau du testicule et du cerveau. Le modèle murin correspondant à une perte totale de la protéine *ARX* est léthal quelques jours après la naissance : les souriceaux présentent des anomalies sévères liées à un défaut de prolifération des neuroblastes, ainsi que des anomalies de migration/différenciation des interneurons GABAergiques [15]. Cette expression physiologique d'*ARX* dans les interneurons de type GABAergiques pourrait d'ailleurs expliquer la survenue de crises d'épilepsie chez les patients dont la protéine *ARX* est mutée.



**Figure 2. Voie de signalisation cellulaire relayée par les GTPases Rho (Ras homolog).** Les petites protéines G oscillent entre deux états, l'un inactif (liant le GDP) et l'autre actif (liant le GTP). Après stimulation du récepteur par son ligand, les échanges GDP/GTP sont régulés par des protéines GEF (*guanine-nucleotide exchange factor*), GAP (*GTPases activating protein*) et GDI (*guanine-nucleotide-dissociation factor*). Sous leur forme activée, les GTPases relaient le signal vers des protéines effectrices conduisant, en autres fonctions cellulaires, au remodelage des cytosquelettes d'actine et des microtubules. Le déficit en OPHN1, OCRL1,  $\alpha$ -PIX, FGD1, PAK3 ou FMRP pourrait avoir des effets délétères sur la morphologie neuronale et la transmission synaptique. OPHN1 : oligophrénine 1 ; OCRL1 : de « *oculocerebrorenal syndrome of Lowe* » ;  $\alpha$ -PIX : *PAK-interacting exchange factor* ; FGD1 : de « *facio-genital dysplasia* » ; PAK3 : *p21-activated kinase 3* ; FMRP : *fragile X mental retardation protein*.

## Mutations du gène de l'oligophénine 1 : de RMX à RMXS

Depuis son identification et son implication dans les RMX en 1998 [17], plusieurs mutations ont été identifiées dans le gène codant pour l'oligophénine 1 (*OPHN1*), la majorité d'entre elles conduisant à une perte de la fonction de la protéine *OPHN1*. L'examen rétrospectif des patients a permis de définir des signes dysmorphiques et de caractériser par IRM une hypoplasie du cervelet, avec une agénésie des lobules VI et VII au niveau du vermis postérieur (Figure 3) [18-20]. En corollaire, une étude prospective récente, réalisée chez des patients atteints de RM avec hypoplasie cérébelleuse, montre que 12 % d'entre eux présentent une mutation dans le gène *OPHN1* [21]. En quoi cette anomalie du cervelet contribue-t-elle au RM ? Des hypoplasies du vermis postérieur ont également été retrouvées dans d'autres RM, dont le syndrome de Down et l'X fragile [22], ou encore chez des patients atteints d'autisme [23], suggérant que le cervelet pourrait être impliqué dans le fonctionnement cognitif.

Sur le plan physiopathologique, l'hypothèse initiale d'un défaut de morphologie neuronale [17] vient récemment d'être confortée par des études montrant un raccourcissement de la longueur des épines dendritiques après inactivation du gène *OPHN1* par la stratégie de l'interférence par l'ARN [24]. Ainsi, un défaut de connexion neuronale serait à l'origine du RM, comme dans les cas d'X fragile ; cette similitude est d'autant plus remarquable que les protéines *FMRP* et *OPHN1*, tout comme quatre autres protéines codées par des gènes impliqués dans les RMX, semblent appartenir aux mêmes voies de signalisation relayées par les GTPases Rho, soit comme régulateurs ( $\alpha$ -PIX, *FGD1*, *OPHN1*, *OCRL1*), soit comme effecteurs (*PAK3*, *FMRP*) (Figure 2). Les GTPases Rho, via la régulation des cytosquelettes d'actine ou des microtubules, contrôlent l'ensemble des étapes du développement neuronal, de la division jusqu'à la maturation des synapses ; elles participent également, au cours de la vie adulte, à la stabilité et au remodelage des synapses, mécanismes essentiels à la plasticité

synaptique [25] ; enfin, elles sont directement impliquées dans le fonctionnement des synapses au cours des processus d'exocytose ou d'endocytose des vésicules synaptiques. Pour certaines de ces protéines (*FMRP*, *OPHN1*), les résultats fonctionnels obtenus orientent les hypothèses physiopathologiques de ces RMX vers un défaut de morphologie neuronale ; il est en revanche difficile d'extrapoler ce mécanisme à l'ensemble des autres protéines précitées, étant donné la diversité des fonctions biologiques relayées par les GTPases.

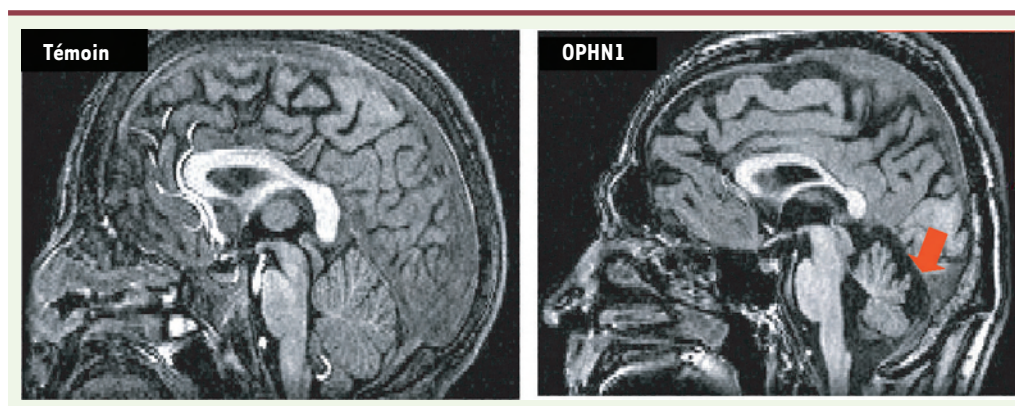
Outre l'anomalie du cervelet observée chez les patients déficients en protéine *OPHN1*, les données obtenues soulignent l'importance de la réalisation d'un nouvel examen clinique, biochimique et radiologique dans les familles RMX pour lesquelles une mutation a été trouvée dans le même gène (homogénéité moléculaire), afin d'identifier une ou plusieurs anomalies spécifiques communes permettant de définir un nouveau syndrome.

## Conclusions

Ces dernières années ont vu l'identification d'un grand nombre de gènes (environ 60) de RMLX, toutes formes confondues. Toutefois, dans de nombreux cas familiaux dont le phénotype est clairement lié à l'X (58 sur les 80 familles RMX, par exemple), aucune mutation n'a été trouvée, soit parce que la recherche de mutations n'a pas été systématiquement effectuée pour tous les gènes RMLX connus dans un intervalle génétique donné, soit parce qu'elles affectent de nouveaux gènes non encore identifiés. Ainsi, le nombre total de gènes impliqués dans les RMLX est difficile à estimer à ce jour, et pourrait varier du simple au double (jusqu'à 100) [1-16]. À l'avenir, les efforts devraient porter non seulement sur la

recherche systématique de mutations dans tous les gènes d'un intervalle donné, mais aussi sur la caractérisation des remaniements chromosomiques ou subchromosomiques, comme les translocations X ; autosomes ou les microdélétions : ces approches sont en effet toujours d'actualité, car elles permettent de restreindre les recherches à une petite région.

Bien que la classification conventionnelle des



**Figure 3. Hypoplasie cérébelleuse chez les patients mutés dans le gène *OPHN1*.** Reconstitution sagittale d'IRM 3D T1 d'un individu normal (à gauche) et d'un patient ayant une mutation dans le gène de l'oligophénine 1 (*OPHN1*) (à droite). À l'hypoplasie du cervelet s'ajoute une agénésie partielle du vermis postérieur au niveau des lobules VI et VII (flèche rouge).

RM en « syndromiques (RMXS) » et « non spécifiques (RMX) » soit très utile, pour des raisons médicales et génétiques évidentes, l'extrême hétérogénéité des RMLX conduit à évoluer vers d'autres modes de classification plus simples, reposant notamment sur la présence ou non d'anomalies du cerveau détectables par imagerie ; ces anomalies, spécifiques ou non, sont le plus souvent sévères (lissencéphalie, agénésie partielle, hypoplasie, holoprocéphalie...), et surviennent au cours du développement : le RM apparaît alors secondaire à la désorganisation du SNC. À l'inverse, les gènes impliqués dans les RM dénués d'anomalies cérébrales détectables participent directement à l'établissement ou au maintien des fonctions cognitives : l'étude des protéines correspondantes et de leurs fonctions devrait permettre une meilleure appréhension de la cognition, et nous devrions évoluer vers une nouvelle classification des RMLX fondée sur une approche plus moléculaire. Ainsi, en classant les gènes actuels en fonction de l'activité biologique de leur produit ou d'un mécanisme physiopathologique commun, on peut distinguer les protéines impliquées dans des voies de métabolismes, celles qui s'associent au cytosquelette d'actine ou des microtubules, celles qui contrôlent leur dynamique en participant à des voies de signalisation ou encore celles qui régulent l'expression génique [26]. Aucun mode de classification des RMLX ne permet donc à l'heure actuelle de les différencier de manière univoque, sans trouver d'exceptions ; chaque classification (clinique, génétique, fonctionnelle ou physiopathologique) présente des avantages et des inconvénients, en fonction de l'intérêt de chacun.

## SUMMARY

### X-linked mental retardation

X-linked mental retardation (XLMR) affects 1.8 % male births and is usually categorized as "syndromic" (MRXS) or "non-specific" (MRX) forms according to the presence or absence of specific signs in addition to the MR. Up to 60 genes have been implicated in XLMR and certain mutations can alternatively lead to MRXS or MRX. Indeed the extreme phenotypic and allelic heterogeneity of XLMR makes the classification of most genes difficult. Therefore, following identification of new genes, accurate retrospective clinical evaluation of patients and their families is necessary to aid the molecular diagnosis and the classification of this heterogeneous group of disorders. Analyses of the protein products corresponding to XLMR genes show a great diversity of cellular pathways involved in MR. Common mechanisms are beginning to emerge : a first group of proteins belongs to the Rho and Rab GTPase signaling pathways involved in neuronal differentiation and synaptic plasticity and

a second group is related to the regulation of gene expression. In this review, we illustrate the complexity of XLMR conditions and present recent data about the FMR1, ARX and Oligophrenin 1 genes.

## RÉFÉRENCES

1. Ropers HH, Hamel BC. X-linked mental retardation. *Nat Rev Genet* 2005 ; 6 : 46-57.
2. Hagerman RJ, Silverman AC. *Fragile X syndrome : diagnosis, treatment, and research*. Baltimore : Johns Hopkins University Press, 1991 ; XIV : 378 p.
3. Fisch GS, Simensen R, Tarleton J, et al. Longitudinal study of cognitive abilities and adaptive behavior levels in fragile X males : a prospective multicenter analysis. *Am J Med Genet* 1996 ; 64 : 356-61.
4. Irwin SA, Galvez R, Greenough WT. Dendritic spine structural anomalies in fragile-X mental retardation syndrome. *Cereb Cortex* 2000 ; 10 : 1038-44.
5. Hagerman PJ, Hagerman RJ. The fragile-X premutation : a maturing perspective. *Am J Hum Genet* 2004 ; 74 : 805-16.
6. Bardoni B, Mandel JL. Advances in understanding of fragile X pathogenesis and FMRP function, and in identification of X linked mental retardation genes. *Curr Opin Genet Dev* 2002 ; 12 : 284-93.
7. Zalfa F, Giorgi M, Primerano B, et al. The fragile X syndrome protein FMRP associates with BCL1 RNA and regulates the translation of specific mRNAs at synapses. *Cell* 2003 ; 112 : 317-27.
8. Ishizuka A, Siomi MC, Siomi H. A *Drosophila* fragile X protein interacts with components of RNAi and ribosomal proteins. *Genes Dev* 2002 ; 16 : 2497-508.
9. Schenck A, Bardoni B, Langmann C, et al. CYFIP/Sra-1 controls neuronal connectivity in *Drosophila* and links the Rac1 GTPase pathway to the fragile X protein. *Neuron* 2003 ; 38 : 887-98.
10. Billuart P, Chelly J. From fragile X mental retardation protein to Rac1 GTPase : new insights from Fly CYFIP. *Neuron* 2003 ; 38 : 843-5.
11. Bienvenu T, Poirier K, Friocourt G, et al. ARX, a novel Prd-class-homeobox gene highly expressed in the telencephalon, is mutated in X-linked mental retardation. *Hum Mol Genet* 2002 ; 11 : 981-91.
12. Poirier K, Van Esch H, Friocourt G, et al. Neuroanatomical distribution of ARX in brain and its localisation in GABAergic neurons. *Brain Res Mol Brain Res* 2004 ; 122 : 35-46.
13. Nasrallah IM, Minarcik JC, Golden JA. A polyalanine tract expansion in Arx forms intranuclear inclusions and results in increased cell death. *J Cell Biol* 2004 ; 167 : 411-6.
14. Stromme P, Mangelsdorf ME, Scheffer IE, Geck J. Infantile spasms, dystonia, and other X-linked phenotypes caused by mutations in Aristaless related homeobox gene, ARX. *Brain Dev* 2002 ; 24 : 266-8.
15. Kitamura K, Yanazawa M, Sugiyama N, et al. Mutation of ARX causes abnormal development of forebrain and testes in mice and X-linked lissencephaly with abnormal genitalia in humans. *Nat Genet* 2002 ; 32 : 359-69.
16. Mandel JL, Chelly J. Monogenic X-linked mental retardation : is it as frequent as currently estimated ? The paradox of the ARX (Aristaless X) mutations. *Eur J Hum Genet* 2004 ; 12 : 689-93.
17. Billuart P, Bienvenu T, Ronce N, et al. Oligophrenin-1 encodes a rhoGAP protein involved in X-linked mental retardation. *Nature* 1998 ; 392 : 923-6.
18. Bergmann C, Zerres K, Senderek J, et al. Oligophrenin 1 (OPHN1) gene mutation causes syndromic X-linked mental retardation with epilepsy, rostral ventricular enlargement and cerebellar hypoplasia. *Brain* 2003 ; 126 : 1537-44.
19. Philip N, Chabrol B, Lossi AM, et al. Mutations in the oligophrenin-1 gene (OPHN1) cause X linked congenital cerebellar hypoplasia. *J Med Genet* 2003 ; 40 : 441-6.
20. Des Portes V, Bodaert N, Sacco S, et al. Specific clinical and brain MRI features in mentally retarded patients with mutations in the Oligophrenin-1 gene. *Am J Med Genet* 2004 ; 124A : 364-71.
21. Zanni G, Saillour Y, Nagara M, et al. OPHN1 mutations are a frequent cause of X-linked mental retardation with cerebellar hypoplasia. *Neurology* 2005 (sous presse).
22. Mostofsky SH, Mazzocco MM, Aakalu G, et al. Decreased cerebellar posterior vermis size in fragile X syndrome : correlation with neurocognitive performance. *Neurology* 1998 ; 50 : 121-30.
23. Kaufmann WE, Cooper KL, Mostofsky SH, et al. Specificity of cerebellar vermian abnormalities in autism : a quantitative magnetic resonance imaging study. *J Child Neurol* 2003 ; 18 : 463-70.
24. Govek EE, Newey SE, Akerman CJ, et al. The X-linked mental retardation protein oligophrenin-1 is required for dendritic spine morphogenesis. *Nat Neurosci* 2004 ; 7 : 364-72.
25. Luo L. Rho GTPases in neuronal morphogenesis. *Nat Rev Neurosci* 2000 ; 1 : 173-80.
26. Rienier A, Pescucci C, Longo I, et al. Non-syndromic X-linked mental retardation : from a molecular to a clinical point of view. *J Cell Physiol* 2005 ; 240 : 8-20.

TIRÉS À PART

J. Chelly

