

Nouvelles perspectives sur la neurobiologie de la dyslexie développementale

Franck Ramus

Laboratoire de Sciences Cognitives et Psycholinguistique (EHES/CNRS/ENS)

La dyslexie développementale est un trouble neurologique héréditaire qui se manifeste par une difficulté persistante à acquérir la lecture chez des enfants qui sont par ailleurs normalement intelligents et éduqués. La recherche scientifique sur la dyslexie tente de caractériser celle-ci aux différents niveaux de description: cognitif, neurobiologique et génétique, et de découvrir les liens de causalité entre ceux-ci¹.

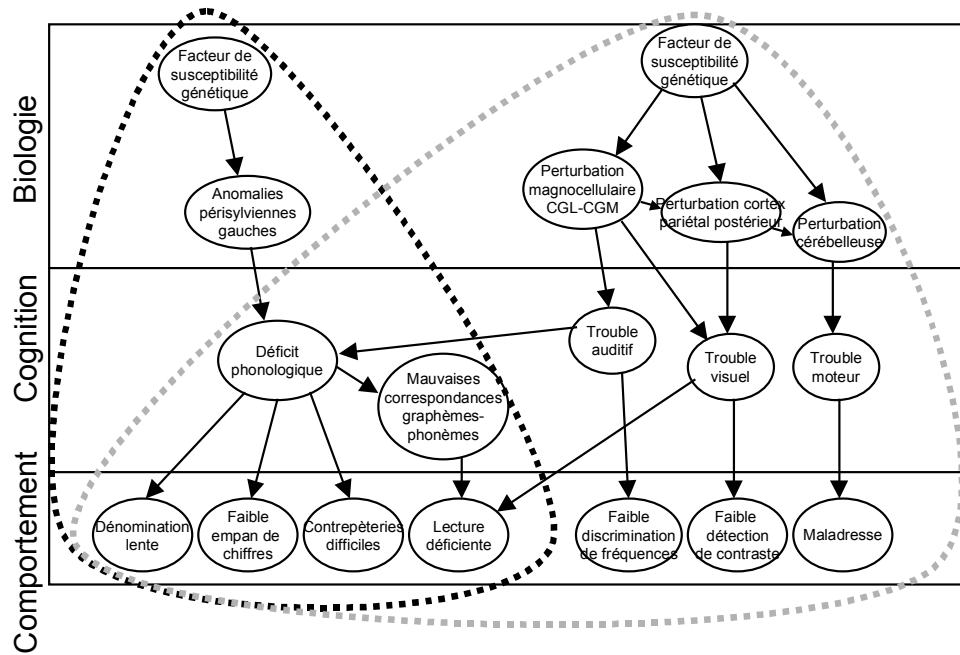
Un aspect de la dyslexie qui étonne les théoriciens et engendre bien des confusions est la diversité des symptômes qui lui sont associés: difficultés avec la lecture, bien sûr, mais également avec la phonologie (la représentation mentale et le traitement des sons de la parole), troubles sensoriels dans les domaines visuel, auditif, aussi bien que tactile, troubles d'équilibre et de motricité, etc. (Ramus, 2003a; Stein & Walsh, 1997). La fréquente comorbidité de la dyslexie avec d'autres troubles neuro-développementaux (tels dysphasie, troubles de l'attention ou dyspraxie) constitue une énigme additionnelle (Kadesjö & Gillberg, 2001; McArthur, Hogben, Edwards, Heath, & Mengler, 2000).

Cette diversité de symptômes a conduit à deux grandes approches de la dyslexie. L'une consiste à se focaliser sur un symptôme cognitif particulier, censé refléter la cause la plus directe du trouble : par exemple, la théorie phonologique de la dyslexie (Snowling, 2000) (Figure 1A) postule qu'un déficit spécifique à la représentation et au traitement des sons de parole engendre des difficultés à acquérir et à manipuler les relations entre les lettres et les sons de parole (les « correspondances graphèmes-phonèmes »), qui sont la base de la lecture dans les systèmes alphabétiques. Selon cette approche, les autres symptômes de la dyslexie sont considérés comme de simples « marqueurs » comorbides, sans relation causale avec le trouble de lecture.

A contrario, l'approche théorique alternative accorde un rôle explicatif prépondérant aux symptômes sensoriels et/ou moteurs. Cette approche a conduit à formuler des théories imputant la cause des troubles de lecture à des déficits de traitement auditif temporel (via le déficit phonologique) (Farmer & Klein, 1995; Tallal, 1980), des déficits visuels magnocellulaires (Livingstone, Rosen, Drislane, & Galaburda, 1991; Lovegrove, Bowling, Badcock, & Blackwood, 1980), et/ou des dysfonctionnement moteurs cérébelleux (Nicolson & Fawcett, 1990; Nicolson, Fawcett, & Dean, 2001). Le point culminant de cette approche a été l'unification de ses différentes variantes sous la bannière de la théorie magnocellulaire générale (Figure 1B), selon laquelle un dysfonctionnement généralisé des magnocellules affecte toutes les voies sensorielles et se propage dans le cortex pariétal postérieur et jusqu'au cervelet (Stein & Walsh, 1997). L'originalité de cette théorie est d'expliquer les troubles de lecture à la fois par des déficits auditifs/phonologiques et par des déficits visuo-spatiaux, et d'englober tous les symptômes connus de la dyslexie (cognitifs, sensoriels et moteurs).

¹ Pour le lecteur francophone non spécialiste, voir Ramus (Ramus, 2005, sous presse) pour une exposition générale de l'origine biologique de la dyslexie. Voir aussi Sprenger-Charolles & Colé (Sprenger-Charolles & Colé, 2003).

A) la théorie phonologique B) la théorie magnocellulaire



C) le modèle proposé

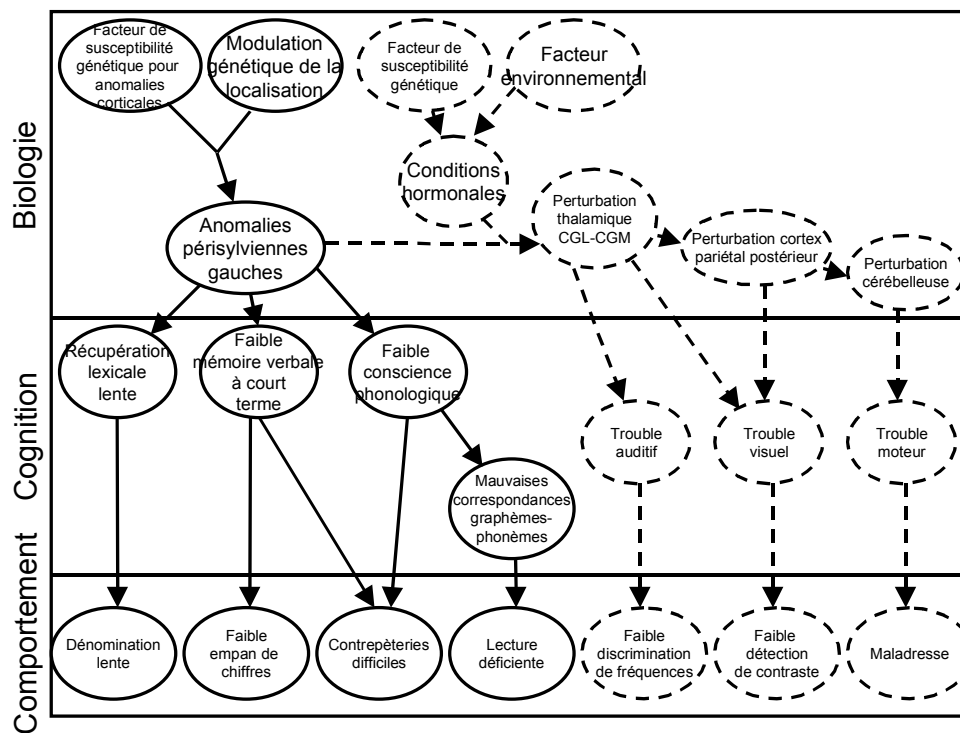


Figure 1. Trois modèles de la dyslexie développementale.

Les bulles représentent des caractères aux niveaux de description biologiques, cognitifs et comportementaux. Les flèches représentent des liens de causalité entre les caractères. Une partie seulement de toutes les manifestations comportementales possibles sont représentées. (A) La théorie phonologique. (B) La théorie magnocellulaire. (C) Le modèle proposé. Les traits pleins représentent les caractères fondamentaux de la dyslexie, les traits pointillés les caractères associés (optionnels). Les cas de comorbidité avec d'autres troubles ne sont pas représentés. CGL: corps genouillé latéral. CGM: corps genouillé médian.

Pourtant, la théorie magnocellulaire ne parvient pas expliquer l'ensemble des données disponibles (Ramus et al., 2003). En particulier, elle n'explique pas pourquoi la prévalence des troubles sensorimoteurs est beaucoup plus basse que celle du déficit phonologique au sein de la population dyslexique. Même au sein du sous-ensemble des dyslexiques qui présentent de tels troubles sensoriels et/ou moteurs, leur lien de causalité avec les difficultés de lecture est loin d'être claire (Ramus, 2003a; S. Rosen, 2003). Sur la base d'une revue complète de la littérature, j'ai précédemment argumenté que la dyslexie est, chez la plupart des individus, expliquée par un déficit phonologique spécifique ; par ailleurs, il est vrai qu'un syndrome sensorimoteur plus général affecte les dyslexiques plus fréquemment que la population générale, mais ce syndrome ne joue pas par lui-même de rôle causal significatif dans l'étiologie des troubles de lecture (Ramus, 2003a)². Partant de là, le chapitre qui suit présente une revue des données sur la neurobiologie de la dyslexie, et suggère que ces données sont effectivement compatibles avec le point de vue avancé, étant en mesure d'expliquer à la fois l'origine d'un déficit phonologique spécifique, et la raison pour laquelle un syndrome sensorimoteur lui serait significativement associé.

Etudes neuro-anatomiques

Les dissections post-mortem ainsi que les études d'imagerie cérébrale in vivo ont documenté de nombreuses différences entre les cerveaux dyslexiques et témoins, dans le cortex péri-sylvien gauche, la matière blanche sous-jacente, le thalamus, le corps calleux, le cervelet, etc. (Eckert, 2004; Habib, 2000). Dans la plupart des cas, les conséquences fonctionnelles de ces différences ne sont pas encore comprises. On ne sait même pas lesquelles de ces différences sont spécifiques à la dyslexie, étant donné les problèmes de comorbidité. Néanmoins, les conséquences fonctionnelles de deux types d'anomalies cérébrales ont été étudiées en plus grand détail. Galaburda et collègues ont observé des anomalies de la migration neuronale (ectopies de la couche moléculaire et microgyries focales) dans le cortex péri-sylvien de cerveaux de personnes dyslexiques (Galaburda & Kemper, 1979; Galaburda, Sherman, Rosen, Aboitiz, & Geschwind, 1985; Humphreys, Kaufmann, & Galaburda, 1990), plus particulièrement dans l'hémisphère gauche, et en bien plus grande quantité que dans des cerveaux témoins (Kaufmann & Galaburda, 1989). Les ectopies sont des agrégats de glie et de 50 à 100 neurones qui se sont échappés dans la couche moléculaire du cortex à travers une rupture de la membrane gliale externe, et qui causent au passage quelque désorganisation des couches corticales sous-jacentes (Figure 2). Les microgyries sont des perturbations plus graves qui affectent sévèrement toutes les couches du cortex. On a également observé des anomalies cyto-architectoniques dans le thalamus des dyslexiques : dans le corps genouillé latéral (CGL), les couches magnocellulaires sont désorganisées et comportent des cellules plus petites (Livingstone et al., 1991). Similairement, le corps genouillé médial gauche (CGM) des dyslexiques comporte une plus grande proportion de petits neurones (Galaburda, Menard, & Rosen, 1994). Il est assez naturel de supposer que les anomalies des couches magnocellulaires du CGL sont la cause de déficits visuels, alors que les anomalies du CGM sont la cause de déficits auditifs. De même, les anomalies corticales dans le cortex péri-sylvien gauche pourraient être la cause directe de déficits phonologiques (et plus généralement de langage).

On peut donc voir dans ces données neuro-anatomiques un soutien direct aux théories auditives et magnocellulaires de la dyslexie. Le scénario implicite (ascendant) serait que les

² Le lecteur francophone intéressé par un examen critique des différentes théories de la dyslexie se reportera à Ramus (Ramus, 2002, 2003b, 2003c).

anomalies dans le thalamus engendrent des ectopies et des microgyries dans les aires corticales auxquelles le thalamus est connecté. Au niveau cognitif, cela se traduirait par un déficit auditif qui engendrerait un déficit phonologique, et par un déficit visuel qui engendrerait des troubles visuo-attentionnels, comme prescrit par la théorie magnocellulaire. Pourtant, ce scénario a de bonnes chances d'être faux (Galaburda, 1999). En effet, Galaburda et collègues ont montré qu'au moins chez l'animal, le lien causal semble être en sens inverse (descendant), c'est-à-dire que ce sont les anomalies corticales qui provoquent les anomalies thalamiques.

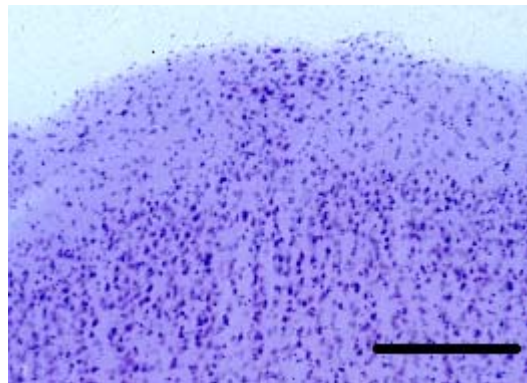


Figure 2. Une ectopie de la couche moléculaire dans un cerveau de personne dyslexique.

(source: Glenn D. Rosen).

Les modèles animaux en renfort

Chez le rat, il est possible d'induire chirurgicalement des ectopies et des microgyries en perçant la membrane gliale externe du cortex en cours de développement, vers la fin de la migration neuronale. Il existe par ailleurs des lignées de souris mutantes qui développent spontanément des malformations similaires. L'étude de ces modèles animaux a conduit à des découvertes importantes.

Tout d'abord, les rats nouveau-nés qui présentent des microgyries dans le cortex frontal, pariétal ou occipital développent par la suite des anomalies dans le CGM : ils ont plus de petits et moins de grands neurones que les rats qui ont subi des lésions témoins, ce qui ressemble fort à ce qui a été observé dans les cerveaux de dyslexiques (Herman, Galaburda, Fitch, Carter, & Rosen, 1997; Peiffer, Rosen, & Fitch, 2002a). Cela suggère que le lien causal est effectivement descendant, du cortex vers les relais sensoriels du thalamus. De plus, les rats qui ont ce type d'anomalies du CGM ont de moins bonnes performances dans une tâche de discrimination auditive (Fitch, Tallal, Brown, Galaburda, & Rosen, 1994; Herman et al., 1997; Peiffer et al., 2002a), ce qui confirme que cette anomalie du CGM a un impact sur les capacités auditives. On trouve également de tels troubles auditifs chez les souris présentant des ectopies, ce qui suggère que ce scénario descendant est aussi valide dans le cas où les malformations corticales ont une origine génétique (Peiffer et al., 2001). Extrapolés à la dyslexie chez l'humain, ces résultats suggèrent que la base cérébrale du déficit phonologique serait primaire, alors que la base cérébrale des troubles sensoriels serait secondaire.

Un autre aspect intéressant mis à jour par ces études est qu'initialement, seuls les rats et souris mâles présentaient des troubles auditifs à la suite des ectopies et microgyries (Fitch, Brown, Tallal, & Rosen, 1997; Peiffer, Rosen, & Fitch, 2002b). En effet, les femelles avaient des capacités auditives normales, et ne présentaient pas de perturbation du CGM, alors même que leurs lésions corticales étaient aussi étendues que celles des mâles (Herman et al., 1997). Il a par la suite été montré que cette différence sexuelle avait une base hormonale ; en effet, les

rats femelles qui ont été androgénisées par injection de testostérone pendant la gestation présentaient une perturbation du CGM et des troubles auditifs comme les mâles (G. D. Rosen, Herman, & Galaburda, 1999). Cela suggère donc que la base cérébrale du déficit phonologique peut être accompagnée ou pas des troubles sensoriels secondaires, selon que certaines conditions hormonales sont réunies.

Enfin, les anomalies corticales elles-mêmes semblent avoir un impact direct sur les fonctions cognitives. Les souris et les rats avec des ectopies ou microgyries spontanées ou induites présentent un certain nombre de troubles d'apprentissage (Balogh, Sherman, Hyde, & Denenberg, 1998; Denenberg, Sherman, Schrott, Rosen, & Galaburda, 1991; G. D. Rosen, Waters, Galaburda, & Denenberg, 1995; Schrott et al., 1992), notamment des problèmes de mémoire de travail (Boehm, Sherman, Rosen, Galaburda, & Denenberg, 1996; Hyde, Sherman, Hoplight, & Denenberg, 2000; Waters, Sherman, Galaburda, & Denenberg, 1997). De plus, la localisation de la perturbation corticale influence le type de trouble d'apprentissage affectant l'animal (Hyde et al., 2001; Hyde, Stavnezer, Bimonte, Sherman, & Denenberg, 2002), mais pas la probabilité de perturbation secondaire du thalamus et de trouble auditif (Peiffer et al., 2001). Ceci suggère que la localisation des anomalies corticales est déterminante pour expliquer la nature des déficits cognitifs observés dans la dyslexie, alors que les troubles sensoriels peuvent survenir quels que soient le site cortical et le type de déficit cognitif.

Généralisation à la dyslexie

Bien que les données passées en revue ci-dessus ne soient pas suffisamment contraignantes pour spécifier un modèle neurobiologique unique de la dyslexie, elles semblent particulièrement compatibles avec un modèle basé sur les hypothèses suivantes (Figure 1C) :

- La cause primaire de la dyslexie consiste en des anomalies corticales focales d'origine génétique (telles les ectopies et microgyries), situées dans aires spécifiques du cortex périsylvien gauche qui sont impliquées dans le traitement et les représentations phonologiques. Ceci est compatible avec 1) les études anatomiques des cerveaux de dyslexiques montrant les sites d'anomalies corticales (Figure 3A-3B); 2) les études d'imagerie cérébrale fonctionnelle montrant que ces mêmes aires sont impliquées dans le traitement phonologique, et ont des activations anormales chez les dyslexiques (Figure 3C); 3) les modèles animaux de ces anomalies corticales montrant leur origine génétique et leurs conséquences cognitives; 4) la découverte récente selon laquelle le gène *DYX1C1* associé à la dyslexie est impliqué dans la migration neuronale, complétée par le fait que la mutation trouvée chez des personnes dyslexiques affecte significativement la fonction de ce gène (Wang et al., submitted).
- Sous certaines conditions hormonales (qui peuvent inclure un niveau élevé de testostérone fœtale, mais pas seulement), la perturbation se propage en direction du thalamus, engendrant des troubles sensoriels additionnels (et optionnels). Ceci est compatible avec 1) les modèles animaux ; 2) le fait que les troubles sensoriels sont présents chez certains dyslexiques, mais pas tous. Cette perturbation thalamique pourrait être spécifiquement magnocellulaire (Livingstone et al., 1991; Stein & Walsh, 1997), ou pas ; ce point reste débattu (Skottun, 1997) et n'est pas particulièrement crucial pour ce modèle. De même, Stein & Walsh (1997) proposent que le trouble magnocellulaire se propage à son tour vers le cortex pariétal postérieur et le cervelet. Si c'est le cas, cela pourrait alors expliquer les symptômes visuo-spatiaux et moteurs observés chez certains dyslexiques.

En résumé, non seulement les études cognitives suggèrent que la dyslexie est un déficit phonologique spécifique associé à un syndrome sensorimoteur optionnel (Ramus, 2003a), mais les données neurobiologiques sont parfaitement compatibles avec cette idée, et suggèrent

même un mécanisme possible pour cette « association sans lien causal » si paradoxale jusqu'à présent.

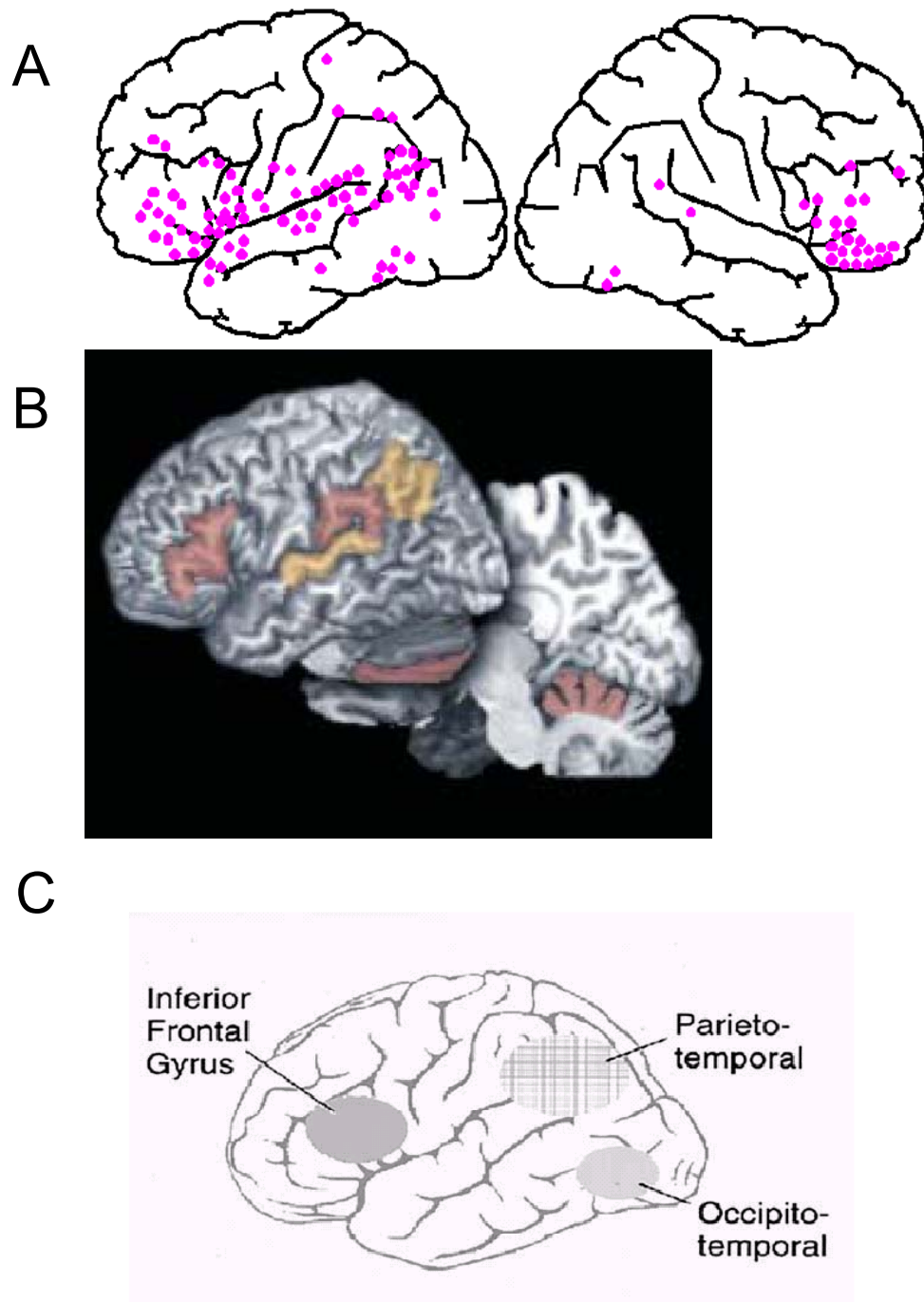


Figure 3. Neurobiologie de la dyslexie développementale

(A) Distribution générale des ectopies corticales observées à travers plusieurs sujets dyslexiques (source: Glenn D. Rosen). (B) Aires cérébrales impliquées dans le langage oral qui présentent des différences structurales entre dyslexiques et témoins. Les aires en orange ont été trouvées dans une étude publiée, les aires en rouge dans au moins deux (Source: Eckert, 2004). (C) Aires cérébrales impliquées dans la lecture. Les aires frontales et pariéto-temporales sont plus particulièrement impliquées dans le traitement phonologique et lexical, les aires occipito-temporales dans le traitement visuel et orthographique (Source: Shaywitz et al., 2002).

Une explication à l'hétérogénéité de la dyslexie

Un aspect essentiel du modèle proposé est l'hypothèse selon laquelle des anomalies corticales focales perturbent spécifiquement le développement des fonctions cognitives qui normalement recruterait ces aires. Bien entendu, il n'y a pas une aire unique supposée impliquée dans le traitement phonologique, qui serait perturbée dans la dyslexie. Au contraire, on considère habituellement que le déficit phonologique des dyslexiques a trois grandes composantes : une faible conscience phonologique (la capacité à accéder à et manipuler consciemment les sons de la parole), une récupération lexicale lente (mise en évidence dans les tâches de dénomination rapide), une faible mémoire verbale à court-terme (testée par exemple par l'empan de chiffres ou la répétition de non-mots). Chacune de ces capacités phonologiques recrute à son tour tout un réseau d'aires corticales (Turkeltaub, Gareau, Flowers, Zeffiro, & Eden, 2003). Or la distribution des ectopies dans le cerveau des dyslexiques se superpose remarquablement bien à ce réseau, ainsi qu'à celui des perturbations structurales détectées en imagerie cérébrale (Figure 3). Bien entendu, le nombre d'ectopies présentes et leur distribution varient selon les cerveaux d'individus dyslexiques. Ceci suggère qu'il y a sans doute plusieurs manières de devenir dyslexique, selon que telles ou telles parties du réseau des capacités phonologiques sont affectées. Cette idée est compatible avec des données montrant que les différentes composantes du déficit phonologiques varient de manière partiellement indépendante, et contribuent de manière additive aux difficultés de lecture (Wolf et al., 2002). En résumé, la variabilité des symptômes du déficit phonologique pourrait refléter très directement la variabilité de la distribution des anomalies corticales sous-jacentes.

Généralisation à d'autres troubles développementaux

Une fois ces jalons posés, on peut bien sûr se poser la question de ce qu'il advient lorsque ces anomalies corticales focales se produisent dans des aires extérieures au « réseau phonologique ». En suivant le même raisonnement, on devrait prédire une perturbation des fonctions cognitives supportées par ces aires. Ce qui pourrait bien être une manière d'expliquer d'autres troubles neuro-développementaux que la dyslexie. Par exemple, des ectopies dans des aires impliquées dans la syntaxe, la morphologie ou le lexique pourraient être à l'origine des diverses manifestations de la dysphasie (ou trouble spécifique du langage). D'autres anomalies similaires dans les aires adéquates pourraient également expliquer la dyscalculie, la prosopagnosie développementale, de même peut-être qu'au moins certaines formes d'autisme, de troubles d'attention/hyperactivité (THADA), ou de dyspraxie. Il est particulièrement intéressant d'observer que, comme dans la dyslexie, une partie des individus affectés par ces troubles présentent justement le même type de troubles sensorimoteurs (Duchaine, 2000; Hill, 2001; Kadesjö & Gillberg, 2001; McArthur & Bishop, 2001; Milne et al., 2002; O'Brien, Spencer, Atkinson, Braddick, & Wattam-Bell, 2002). Les modèles animaux suggèrent une explication limpide à cela : aussi bien chez la souris que chez le rat, les perturbations thalamiques surviennent lors d'une conjonction de testostérone fœtale élevée et d'ectopies ou microgyries, *et ce quelle que soit la localisation de ces anomalies corticales*.

Ainsi, le modèle proposé explique potentiellement à la fois les déficits cognitifs spécifiques qui caractérisent de nombreux troubles développementaux, et le fait que ces déficits sont associés à un syndrome sensorimoteur optionnel : dans tous les troubles développementaux, certaines conditions hormonales (qui restent à déterminer précisément) seraient le facteur additionnel conduisant aux troubles sensorimoteurs.

Une explication à la comorbidité entre troubles développementaux

Les liens structure-fonction postulés par le modèle permettent également d'expliquer la comorbidité typique observée entre les différents troubles. En effet, rien ne restreint la distribution des anomalies corticales à un domaine cognitif particulier. Si par exemple des ectopies s'étendent à la fois sur des aires des systèmes phonologiques et syntaxiques, alors cela devrait logiquement conduire à un cas de dyslexie et dysphasie comorbides. De même, tous les autres profils de comorbidité sont potentiellement explicables de manière similaires.

Quelques prédictions nouvelles du modèle

Une prédiction immédiate du modèle est que tout un ensemble de troubles développementaux spécifiques doivent être caractérisés par des anomalies cérébrales focales similaires, qui diffèrent avant tout par leur localisation. Malheureusement, les études post-mortem sont rarissimes. Les études d'imagerie cérébrales de la dyslexie, de la dysphasie et de la dyscalculie sont compatibles avec nos prédictions (Eckert, 2004; Leonard et al., 2002; Levy, Reis, & Grafman, 1999; Plante, Swisher, Vance, & Rapcsak, 1991; Shalev & Gross-Tsur, 2001), mais leur résolution limitée ne permet pas de les tester réellement en détail. En revanche, les recherches sur la neurobiologie de l'autisme et des THADA ont plutôt mis en évidence des anomalies cérébrales de nature différente (Bailey et al., 1998; Castellanos et al., 2002), mais il n'est pas pour autant exclu que certains cas de ces troubles puissent être expliqués par des anomalies corticales focales dans les aires appropriées.

Du fait de la médiation hormonale stéroïde conduisant à la perturbation thalamique, le modèle prédit également une prévalence accrue du syndrome sensorimoteur chez les garçons (indépendamment du sex-ratio de la dyslexie dans son ensemble). Plus précisément, il prédit que le rapport garçon/fille sera plus important dans la sous-population avec syndrome sensorimoteur, que dans la sous-population sans ce syndrome (dans la dyslexie comme dans les autres troubles développementaux). De telles prédictions devraient pouvoir être testées aisément en conduisant des analyses post-hoc sur des données déjà existantes, pour autant qu'elles comportent des données individuelles fiables sur des mesures sensorielles et/ou motrices.

Une autre prédiction du modèle est que s'il était possible de mesurer les conditions hormonales pertinentes chez des fœtus humains, et de les mettre en rapport avec des mesures ultérieures des fonctions sensorimotrices, on observerait des corrélations significatives (plus qu'avec les troubles cognitifs spécifiques). Bien sûr, seules des études longitudinales de grande ampleur incluant toutes les mesures pertinentes seraient en mesure de tester ces prédictions. En attendant, on peut avoir envie d'examiner des marqueurs morphologiques des conditions hormonales fœtales qui perdurent au cours du développement. Un candidat possible est le rapport des longueurs de l'index et de l'annulaire (abrégé 2D:4D pour « rapport 2^{ème} doigt/4^{ème} doigt »), qui s'est révélé être corrélé négativement au niveau de testostérone fœtal (Manning, Scutt, Wilson, & Lewis-Jones, 1998). Il a de plus été montré que ce rapport est plus bas au sein de la population autiste que dans le reste de la population (Manning, Baron-Cohen, Wheelwright, & Sanders, 2001). Une réplique récente a de plus montré que ce rapport 2D:4D est plus spécifiquement corrélé avec les capacités visuelles et motrices d'enfants sur le spectre de l'autisme (Milne et al., in press), ce qui est tout à fait compatible avec le modèle (étendu à l'autisme), bien que très préliminaire et indirect.

L'héritabilité élevée des troubles développementaux comme la dyslexie et la dysphasie s'accorde bien de l'origine génétique claire des ectopies et autres anomalies de la migration neuronale (Sherman, Morrison, Rosen, Behan, & Galaburda, 1990; Sherman, Stone, Denenberg, & Beier, 1994; Wang et al., submitted). De plus, à moins qu'il n'y ait une totale héritabilité croisée entre les différents troubles, le modèle prédit également que la localisation précise des anomalies corticales est sous contrôle génétique. Cette prédiction est compatible

avec le fait que différentes lignées de souris mutantes ont des ectopies dans des aires différentes (Denenberg et al., 1991), mais les mécanismes précis qui modulent leur localisation restent inconnus à ce jour.

En revanche, les conditions hormonales fœtales sont plus susceptibles d'être influencées par des facteurs non génétiques (en provenance de la mère). Le modèle prédit donc une héritabilité plus basse du syndrome sensorimoteur que des déficits cognitifs spécifiques. Quelques premières études suggèrent que c'est effectivement le cas, les troubles auditifs et visuels n'étant pas significativement héréditaires (Bishop et al., 1999; Olson & Datta, 2002), contrairement au déficit phonologique (Davis et al., 2001).

Notons que tous les troubles cognitifs spécifiques qui nous intéressent semblent avoir une étiologie génétique complexe impliquant plusieurs régions du génome (cf. par exemple Fisher, Lai, & Monaco, 2003). Dans le cadre du modèle, on peut tenter d'expliquer ce fait remarquable en spéculant que certains gènes agissent comme des facteurs généraux de susceptibilité aux anomalies focales telles les ectopies, alors que d'autres gènes contrôlent la localisation précise de ces anomalies, par exemple en générant des gradients moléculaires qui interagissent avec les facteurs généraux de susceptibilité. La prédiction plus générale qui en découle est que certains gènes impliqués dans les troubles cognitifs spécifiques sont partagés par plusieurs troubles (les facteurs généraux de susceptibilité), alors que d'autres sont plus spécifiques à un trouble particulier (ceux qui spécifient des localisations cérébrales). Outre la recherche de gènes associés aux différents troubles développementaux, qui permettra d'identifier les éventuels gènes communs ou spécifiques, les mécanismes précis postulés ici sont en principe testables chez la souris.

Conclusion

Le modèle présenté dans cet article est compatible avec l'ensemble des données cognitives et neurobiologiques disponibles. Mais surtout, il avance des explications possibles à quelques-uns des mystères planant sur les troubles développementaux : l'association entre troubles cognitifs spécifiques et symptômes sensorimoteurs, l'hétérogénéité au sein de chaque trouble, et la comorbidité entre les troubles.

Les recherches à venir devront mettre à jour les liens précis entre certains gènes, les anomalies du développement de certaines aires cérébrales, et certains déficits cognitifs. Pour relever ce défi, la recherche sur les troubles développementaux devra mener à bien une révolution méthodologique qui n'a débuté que récemment : la production et l'analyse de données individuelles fiables à tous les niveaux de description. En effet, le modèle proposé suggère qu'un certain nombre de caractères génétiques, cérébraux et cognitifs sont régulièrement associés à la dyslexie et à d'autres troubles développementaux, sans pour autant les expliquer. Il s'ensuit que les études standards focalisées sur la recherche de différences statistiques entre groupes et de corrélations entre variables sont condamnées à confondre déficits fondamentaux et déficits associés, cause et corrélation. L'avenir appartient aux études longitudinales qui seront capables de détecter les liens causaux entre les mesures génétiques, cérébrales et cognitives, au cours du développement et au sein de chaque individu.

Remerciements

Ce chapitre est une traduction légèrement adaptée de Ramus, F. (2004). Neurobiology of dyslexia: A reinterpretation of the data. *Trends in Neurosciences*, 27(12), 720-726. L'article original a bénéficié de financements de la part du programme Marie Curie de la Commission Européenne et de la Fondation Fyssen, ainsi que de commentaires et critiques de la part d'Al Galaburda, Uta Frith, John Morton, Alfonso Caramazza, Tim Shallice, Jeff Lidz et Sarah White.

Références

- Bailey, A., Luthert, P., Dean, A., Harding, B., Janota, I., Montgomery, M., et al. (1998). A clinicopathological study of autism. *Brain*, *121* (Pt 5), 889-905.
- Balogh, S. A., Sherman, G. F., Hyde, L. A., & Denenberg, V. H. (1998). Effects of neocortical ectopias upon the acquisition and retention of a non-spatial reference memory task in BXSB mice. *Brain Res Dev Brain Res*, *111*(2), 291-293.
- Bishop, D. V. M., Bishop, S. J., Bright, P., James, C., Delaney, T., & Tallal, P. (1999). Different origin of auditory and phonological processing problems in children with language impairment: evidence from a twin study. *J Speech Lang Hear Res*, *42*(1), 155-168.
- Boehm, G. W., Sherman, G. F., Rosen, G. D., Galaburda, A. M., & Denenberg, V. H. (1996). Neocortical ectopias in BXSB mice: effects upon reference and working memory systems. *Cereb Cortex*, *6*(5), 696-700.
- Castellanos, F. X., Lee, P. P., Sharp, W., Jeffries, N. O., Greenstein, D. K., Clasen, L. S., et al. (2002). Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Medical Association*, *288*(14), 1740-1748.
- Davis, C. J., Gayan, J., Knopik, V. S., Smith, S. D., Cardon, L. R., Pennington, B. F., et al. (2001). Etiology of reading difficulties and rapid naming: the Colorado Twin Study of Reading Disability. *Behav Genet*, *31*(6), 625-635.
- Denenberg, V. H., Sherman, G. F., Schrott, L. M., Rosen, G. D., & Galaburda, A. M. (1991). Spatial learning, discrimination learning, paw preference and neocortical ectopias in two autoimmune strains of mice. *Brain Res*, *562*(1), 98-104.
- Duchaine, B. C. (2000). Developmental prosopagnosia with normal configural processing. *Neuroreport*, *11*(1), 79-83.
- Eckert, M. (2004). Neuroanatomical markers for dyslexia: a review of dyslexia structural imaging studies. *Neuroscientist*, *10*(4), 362-371.
- Farmer, M. E., & Klein, R. M. (1995). The evidence for a temporal processing deficit linked to dyslexia: A review. *Psychonomic Bulletin & Review*, *2*(4), 460-493.
- Fisher, S. E., Lai, C. S., & Monaco, A. P. (2003). Deciphering the Genetic Basis of Speech and Language Disorders. *Annu Rev Neurosci*, *26*, 57-80.
- Fitch, R. H., Brown, C. P., Tallal, P., & Rosen, G. D. (1997). Effects of sex and MK-801 on auditory-processing deficits associated with developmental microgyric lesions in rats. *Behav Neurosci*, *111*(2), 404-412.
- Fitch, R. H., Tallal, P., Brown, C. P., Galaburda, A. M., & Rosen, G. D. (1994). Induced microgyria and auditory temporal processing in rats: a model for language impairment? *Cereb Cortex*, *4*(3), 260-270.
- Galaburda, A. M. (1999). Developmental dyslexia: A multilevel syndrome. *Dyslexia*, *5*(4), 183-191.
- Galaburda, A. M., & Kemper, T. L. (1979). Cytoarchitectonic abnormalities in developmental dyslexia: a case study. *Ann Neurol*, *6*(2), 94-100.
- Galaburda, A. M., Menard, M. T., & Rosen, G. D. (1994). Evidence for aberrant auditory anatomy in developmental dyslexia. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A*, *91*(17), 8010-8013.
- Galaburda, A. M., Sherman, G. F., Rosen, G. D., Aboitiz, F., & Geschwind, N. (1985). Developmental dyslexia: four consecutive patients with cortical anomalies. *Ann Neurol*, *18*(2), 222-233.
- Habib, M. (2000). The neurological basis of developmental dyslexia: An overview and working hypothesis. *Brain*, *123*, 2373-2399.
- Herman, A. E., Galaburda, A. M., Fitch, R. H., Carter, A. R., & Rosen, G. D. (1997). Cerebral microgyria, thalamic cell size and auditory temporal processing in male and female rats. *Cereb Cortex*, *7*(5), 453-464.
- Hill, E. L. (2001). Non-specific nature of specific language impairment: a review of the literature with regard to concomitant motor impairments. *Int J Lang Commun Disord*, *36*(2), 149-171.
- Humphreys, P., Kaufmann, W. E., & Galaburda, A. M. (1990). Developmental dyslexia in women: neuropathological findings in three patients. *Ann Neurol*, *28*(6), 727-738.
- Hyde, L. A., Hoplight, B. J., Harding, S., Sherman, G. F., Mobraaten, L. E., & Denenberg, V. H. (2001). Effects of ectopias and their cortical location on several measures of learning in BXSB mice. *Dev Psychobiol*, *39*(4), 286-300.
- Hyde, L. A., Sherman, G. F., Hoplight, B. J., & Denenberg, V. H. (2000). Working memory deficits in BXSB mice with neocortical ectopias. *Physiol Behav*, *70*(1-2), 1-5.
- Hyde, L. A., Stavnezer, A. J., Bimonte, H. A., Sherman, G. F., & Denenberg, V. H. (2002). Spatial and nonspatial Morris maze learning: impaired behavioral flexibility in mice with ectopias located in the prefrontal cortex. *Behav Brain Res*, *133*(2), 247-259.
- Kadesjö, B., & Gillberg, C. (2001). The comorbidity of ADHD in the general population of Swedish school-age children. *J Child Psychol Psychiatry*, *42*(4), 487-492.

- Kaufmann, W. E., & Galaburda, A. M. (1989). Cerebrocortical microdysgenesis in neurologically normal subjects: a histopathologic study. *Neurology*, *39*(2 Pt 1), 238-244.
- Leonard, C. M., Lombardino, L. J., Walsh, K., Eckert, M. A., Mockler, J. L., Rowe, L. A., et al. (2002). Anatomical risk factors that distinguish dyslexia from SLI predict reading skill in normal children. *J Commun Disord*, *35*(6), 501-531.
- Levy, L. M., Reis, I. L., & Grafman, J. (1999). Metabolic abnormalities detected by 1H-MRS in dyscalculia and dysgraphia. *Neurology*, *53*(3), 639-641.
- Livingstone, M. S., Rosen, G. D., Drislane, F. W., & Galaburda, A. M. (1991). Physiological and anatomical evidence for a magnocellular defect in developmental dyslexia. *Proceedings of the National Academy of Science*, *88*, 7943-7947.
- Lovegrove, W. J., Bowling, A., Badcock, B., & Blackwood, M. (1980). Specific reading disability: differences in contrast sensitivity as a function of spatial frequency. *Science*, *210*(4468), 439-440.
- Manning, J. T., Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., & Sanders, G. (2001). The 2nd to 4th digit ratio and autism. *Dev Med Child Neurol*, *43*(3), 160-164.
- Manning, J. T., Scutt, D., Wilson, J., & Lewis-Jones, D. I. (1998). The ratio of 2nd to 4th digit length: a predictor of sperm numbers and concentrations of testosterone, luteinizing hormone and oestrogen. *Hum Reprod*, *13*(11), 3000-3004.
- McArthur, G. M., & Bishop, D. V. M. (2001). Auditory perceptual processing in people with reading and oral language impairments: Current issues and recommendations. *Dyslexia*, *7*, 150-170.
- McArthur, G. M., Hogben, J. H., Edwards, V. T., Heath, S. M., & Mengler, E. D. (2000). On the "specifics" of specific reading disability and specific language impairment. *J Child Psychol Psychiatry*, *41*(7), 869-874.
- Milne, E., Swettenham, J., Hansen, P., Campbell, R., Jeffries, H., & Plaisted, K. (2002). High motion coherence thresholds in children with autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *43*(2), 255-263.
- Milne, E., White, S., Campbell, R., Swettenham, J., Hansen, P. C., & Ramus, F. (in press). Motion and form coherence detection in autistic spectrum disorder: Relationship to motor control and 2:4 digit ratio. *Journal of Autism and Developmental Disorders*.
- Nicolson, R. I., & Fawcett, A. J. (1990). Automaticity: a new framework for dyslexia research? *Cognition*, *35*(2), 159-182.
- Nicolson, R. I., Fawcett, A. J., & Dean, P. (2001). Dyslexia, development and the cerebellum. *Trends Neurosci*, *24*(9), 515-516.
- O'Brien, J., Spencer, J., Atkinson, J., Braddick, O., & Wattam-Bell, J. (2002). Form and motion coherence processing in dyspraxia: evidence of a global spatial processing deficit. *Neuroreport*, *13*(11), 1399-1402.
- Olson, R., & Datta, H. (2002). Visual-temporal processing in reading-disabled and normal twins. *Reading and Writing*, *15*(1-2), 127-149.
- Peiffer, A. M., Dunleavy, C. K., Frenkel, M., Gabel, L. A., LoTurco, J. J., Rosen, G. D., et al. (2001). Impaired detection of variable duration embedded tones in ectopic NZB/BINJ mice. *Neuroreport*, *12*(13), 2875-2879.
- Peiffer, A. M., Rosen, G. D., & Fitch, R. H. (2002a). Rapid auditory processing and MGN morphology in microgyric rats reared in varied acoustic environments. *Brain Res Dev Brain Res*, *138*(2), 187-193.
- Peiffer, A. M., Rosen, G. D., & Fitch, R. H. (2002b). Sex differences in rapid auditory processing deficits in ectopic BXSB/MpJ mice. *Neuroreport*, *13*(17), 2277-2280.
- Plante, E., Swisher, L., Vance, R., & Rapcsak, S. (1991). MRI findings in boys with specific language impairment. *Brain Lang*, *41*(1), 52-66.
- Ramus, F. (2002). Dyslexie: la cognition en désordre? *La Recherche Hors-Série*, *9*, 66-68.
- Ramus, F. (2003a). Developmental dyslexia: specific phonological deficit or general sensorimotor dysfunction? *Current Opinion in Neurobiology*, *13*(2), 212-218.
- Ramus, F. (2003b). Dyslexie développementale: déficit phonologique spécifique ou trouble sensorimoteur global? *Médecine & Enfance*, *Avril 2003*, 255-258.
- Ramus, F. (2003c). Dyslexie, quoi de neuf? La théorie phonologique... *Ortho Magazine*, *44*, 9-13.
- Ramus, F. (2005). De l'origine biologique de la dyslexie. *Psychologie & Education*, *60*, 81-96.
- Ramus, F. (sous presse). Aux origines cognitives, neurobiologiques et génétiques de la dyslexie. In *Les troubles de l'apprentissage de la lecture*. Paris: Observatoire National de la Lecture.
- Ramus, F., Rosen, S., Dakin, S. C., Day, B. L., Castellote, J. M., White, S., et al. (2003). Theories of developmental dyslexia: Insights from a multiple case study of dyslexic adults. *Brain*, *126*(4), 841-865.
- Rosen, G. D., Herman, A. E., & Galaburda, A. M. (1999). Sex differences in the effects of early neocortical injury on neuronal size distribution of the medial geniculate nucleus in the rat are mediated by perinatal gonadal steroids. *Cereb Cortex*, *9*(1), 27-34.

- Rosen, G. D., Waters, N. S., Galaburda, A. M., & Denenberg, V. H. (1995). Behavioral consequences of neonatal injury of the neocortex. *Brain Res*, *681*(1-2), 177-189.
- Rosen, S. (2003). Auditory processing in dyslexia and specific language impairment: Is there a deficit? What is its nature? Does it explain anything? *Journal of Phonetics*, *31*, 509-527.
- Schrott, L. M., Denenberg, V. H., Sherman, G. F., Waters, N. S., Rosen, G. D., & Galaburda, A. M. (1992). Environmental enrichment, neocortical ectopias, and behavior in the autoimmune NZB mouse. *Brain Res Dev Brain Res*, *67*(1), 85-93.
- Shalev, R. S., & Gross-Tsur, V. (2001). Developmental dyscalculia. *Pediatr Neurol*, *24*(5), 337-342.
- Shaywitz, B. A., Shaywitz, S. E., Pugh, K. R., Mencl, W. E., Fulbright, R. K., Skudlarski, P., et al. (2002). Disruption of posterior brain systems for reading in children with developmental dyslexia. *Biol Psychiatry*, *52*(2), 101-110.
- Sherman, G. F., Morrison, L., Rosen, G. D., Behan, P. O., & Galaburda, A. M. (1990). Brain abnormalities in immune defective mice. *Brain Res*, *532*(1-2), 25-33.
- Sherman, G. F., Stone, L. V., Denenberg, V. H., & Beier, D. R. (1994). A genetic analysis of neocortical ectopias in New Zealand black autoimmune mice. *Neuroreport*, *5*(6), 721-724.
- Skottun, B. C. (1997). The magnocellular deficit theory of dyslexia. *Trends Neurosci*, *20*(9), 397-398.
- Snowling, M. J. (2000). *Dyslexia* (2nd ed.). Oxford: Blackwell.
- Sprenger-Charolles, L., & Colé, P. (2003). *Lecture et dyslexie*. Paris: Dunod.
- Stein, J. F., & Walsh, V. (1997). To see but not to read; the magnocellular theory of dyslexia. *Trends Neurosci*, *20*(4), 147-152.
- Tallal, P. (1980). Auditory temporal perception, phonics, and reading disabilities in children. *Brain and Language*, *9*(2), 182-198.
- Turkeltaub, P. E., Gareau, L., Flowers, D. L., Zeffiro, T. A., & Eden, G. F. (2003). Development of neural mechanisms for reading. *Nat Neurosci*, *6*(7), 767-773.
- Wang, Y., Paramasivam, M., Thomas, A., Bai, J., Rosen, G. D., Galaburda, A. M., et al. (submitted). Neuronal migration and the dyslexia susceptibility gene *Dyx1c1*.
- Waters, N. S., Sherman, G. F., Galaburda, A. M., & Denenberg, V. H. (1997). Effects of cortical ectopias on spatial delayed-matching-to-sample performance in BXS mice. *Behav Brain Res*, *84*(1-2), 23-29.
- Wolf, M., Goldberg O'Rourke, A., Gidney, C., Lovett, M., Cirino, P., & Morris, R. (2002). The second deficit: An investigation of the independence of phonological and naming-speed deficits in developmental dyslexia. *Reading and Writing*, *15*(1-2), 43-72.