

# Génétique de la dyslexie développementale<sup>1</sup>

Franck Ramus

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

La compréhension de l'origine de la dyslexie développementale, comme de tous les troubles cognitifs, implique une modélisation des facteurs causatifs à plusieurs niveaux : comportemental, cognitif, cérébral, génétique et environnemental (Morton, 2004; Morton & Frith, 1995). Du point de vue génétique, qui est celui qui nous intéresse dans ce chapitre, il s'agit d'étudier les relations entre le génotype et le phénotype. Dans le cas présent, on peut donc considérer à la fois le phénotype comportemental (le trouble de lecture), le phénotype cognitif (le déficit cognitif sous-jacent), et le phénotype cérébral (les caractéristiques cérébrales sous-jacentes au phénotype cognitif).

## Phénotype cognitif

L'apprentissage de la lecture consiste à mettre en correspondance des symboles visuels avec des représentations langagières phonologiques (la forme sonore des mots) et sémantiques (leur sens). Il n'est donc pas étonnant que les deux principales hypothèses cognitives sur la dyslexie consistent à situer le déficit soit au niveau du langage oral (phonologique), soit au niveau visuel.

L'hypothèse dominante consiste à considérer que les enfants dyslexiques souffrent d'un déficit du système de représentation mentale et de traitement cognitif des sons de la parole, ce qui nuit à l'apprentissage des correspondances graphèmes/phonèmes et à leur manipulation en temps réel au cours de la lecture (Snowling, 2000; Sprenger-Charolles & Colé, 2003). Cette hypothèse d'un déficit phonologique vient de l'observation selon laquelle les enfants dyslexiques éprouvent de grandes difficultés dans un certain nombre de capacités phonologiques impliquant la représentation mentale des sons et de la parole et leur manipulation (Figure 1).

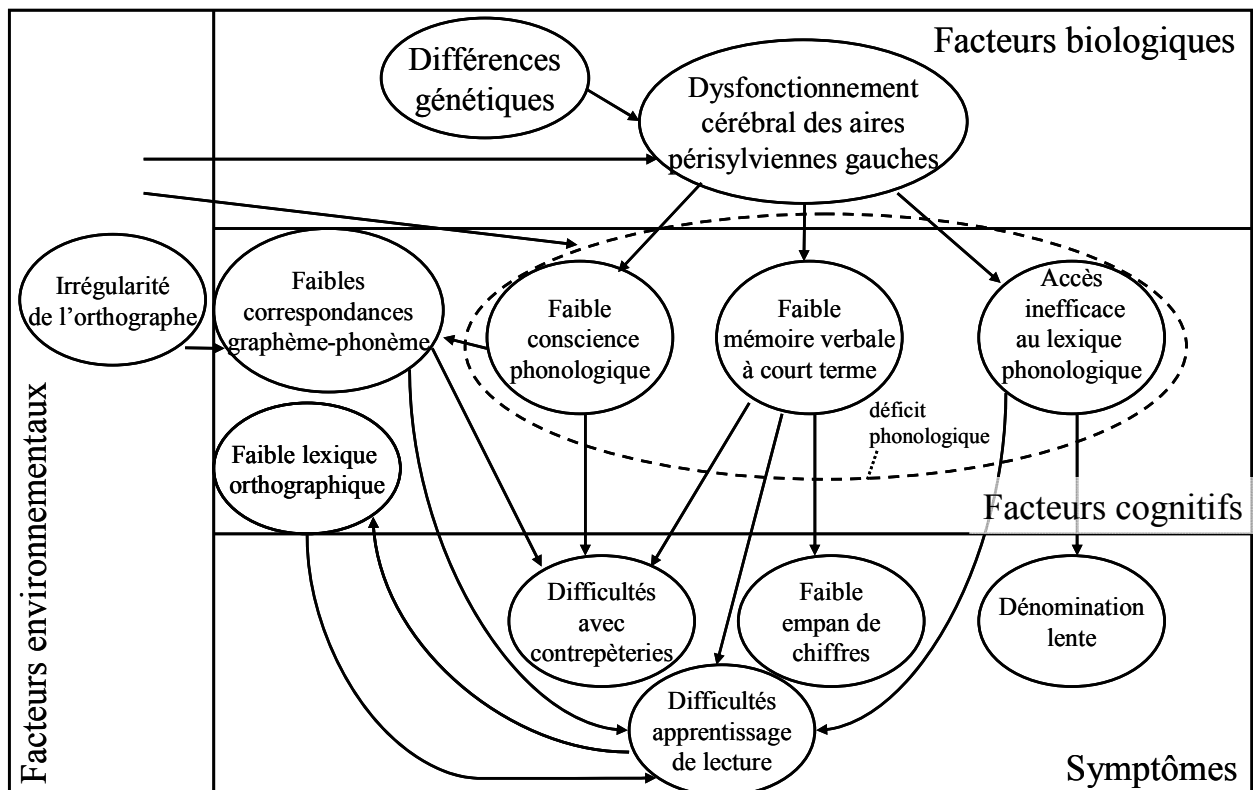


Figure 1. Un cadre théorique général pour expliquer la dyslexie développementale.

<sup>1</sup> Ce chapitre est en grande partie inspiré et adapté de (Ecalte, Magnan, & Ramus, 2007; Ramus, 2008; Ramus & Fisher, 2009).

Il s'agit en premier lieu de la conscience phonologique. Cette notion se définit par la capacité d'un individu à réaliser qu'en deçà du mot, la parole se décompose en sous-unités (syllabes et phonèmes) qui forment une combinatoire. La conscience phonologique émerge vers l'âge de 5 ou 6 ans sur la base d'une sensibilité phonologique acquise antérieurement. C'est seulement au moment où ce pré-requis cognitif est en place qu'il est possible d'espérer enseigner la lecture à un enfant. L'une des hypothèses fortes de la théorie phonologique est que le déficit de la conscience phonologique constitue le principal problème des enfants dyslexiques (Liberman, 1973). Le déficit est mis en évidence dans des tâches mettant en jeu la sensibilité phonologique (implicite), telles que la détection orale d'intrus sur les rimes ou allitérations (ex : route, goutte et barre). En effet, un enfant est capable de détecter l'intrus avant même de maîtriser explicitement la notion de rimes. Des tâches plus complexes sont proposées aux enfants plus âgés et de fait plus agiles avec leur conscience phonologique, telles que les contrepèteries. Il s'agit par exemple de proposer, toujours à l'oral, deux mots aux enfants et de leur demander d'échanger leurs sons initiaux (citron/bateau ⇒ bitron/sateau).

Les enfants dyslexiques rencontrent également de grandes difficultés dans la mémoire verbale à court terme (Shankweiler, Liberman, Mark, & Fowler, 1979). Cela se manifeste par exemple dans la capacité à mémoriser brièvement et répéter une série de chiffres, qui nécessite le maintien temporaire des représentations phonologiques des chiffres afin de pouvoir les restituer. Un autre exercice peut constituer à répéter des non-mots et des séquences de non-mots.

Enfin, les enfants dyslexiques sont plus lents dans les tâches de dénomination rapide qui consistent à présenter 50 images d'objets les unes à la suite des autres en demandant à l'enfant de les nommer (Denckla & Rudel, 1976). Il s'agit là de récupérer la forme phonologique du mot dans la mémoire à long terme, et d'en planifier rapidement l'articulation.

Bien sûr, il se pourrait que les faibles performances des enfants dyslexiques dans ces capacités phonologiques soient tout autant la conséquence que la cause du mauvais apprentissage de la lecture. En effet, on a vu qu'apprendre explicitement les liens graphèmes-phonèmes renforce la conscience phonémique (Morais, Bertelson, Cary, & Alegria, 1986). Un enfant qui, pour quelque raison que ce soit, n'apprend pas bien à lire, aura (par manque d'entraînement) une conscience phonologique plus faible qu'un enfant du même âge qui lit bien. C'est pour cela que l'on compare généralement les enfants dyslexiques non seulement avec des enfants du même âge, mais également avec des enfants appariés en âge de lecture (donc plus jeunes). On observe malgré tout que les enfants dyslexiques ont des capacités phonologiques inférieures à celles des enfants appariés en âge de lecture. Le déficit phonologique n'est donc pas seulement une conséquence du mauvais apprentissage. En fait, il préexiste à l'apprentissage de la lecture chez les enfants qui vont devenir dyslexiques, comme l'ont démontré des études longitudinales suivant les enfants depuis la maternelle, voire depuis la naissance (Gallagher, Frith, & Snowling, 2000; Lyttinen et al., 2004; Scarborough, 1990; van Alphen et al., 2004).

Notons enfin que ce déficit de conscience phonologique, qui affecte avant tout la maîtrise des relations graphèmes-phonèmes, et donc la voie phonologique (lettre à lettre) de la lecture, affecte également, de manière secondaire, la voie orthographique directe (reconnaissance de la forme visuelle du mot). En effet, c'est à force de lire fréquemment des mots que l'enfant va progressivement les mémoriser dans son lexique orthographique, et donc devenir capable de les reconnaître directement. On voit donc qu'un déficit spécifiquement phonologique affecte nécessairement le développement de l'ensemble du système cognitif de la lecture.

Par ailleurs, l'idée selon laquelle un déficit visuel subtil<sup>2</sup> pourrait entraver l'apprentissage de la lecture est très ancienne (Morgan, 1896; Orton, 1937) et parfaitement plausible. Néanmoins les données empiriques divergent. A ce jour, il semble plausible qu'une minorité d'enfants dyslexiques souffrent de troubles de type visuel plutôt que phonologique. Il pourrait même y avoir plusieurs types de troubles visuels selon les enfants. Néanmoins la nature des troubles reste mal comprise et le pouvoir explicatif des hypothèses visuelles n'est pas encore bien établi (cf. le chapitre de Sylviane Valdois pour plus de précisions). Gardons donc à l'esprit que le phénotype cognitif peut varier selon les enfants. Selon qu'il soit phonologique ou visuel, on peut s'attendre à des génotypes différents.

## Phénotype cérébral

Pour une synthèse complète de la manière dont le cerveau humain acquiert et accomplit la lecture, le lecteur se reportera à l'excellent livre de Stanislas Dehaene *Les neurones de la lecture* (Dehaene, 2007), ainsi qu'aux chapitres de Michel Habib et Jean-François Démonet. Pour ce qui nous intéresse, nous nous contenterons de préciser que trois principales zones de l'hémisphère gauche du cerveau humain sont impliquées dans la lecture et

---

<sup>2</sup> Il ne pourrait être que subtil puisque la définition de la dyslexie exclut les principaux troubles ophtalmologiques non corrigés.

son acquisition (Démonet, Taylor, & Chaix, 2004; Shaywitz et al., 2002) : la jonction occipito-temporale, le gyrus frontal inférieur, et la jonction pariéto-temporale. Les études d'imagerie cérébrale menées depuis 20 ans ont abondamment montré que les cerveaux des personnes dyslexiques diffèrent des cerveaux de personnes non dyslexiques, aussi bien en termes d'activations fonctionnelles qu'en termes d'architecture anatomique, dans de multiples régions et tout particulièrement dans l'hémisphère gauche, dans les trois aires associées à l'apprentissage de la lecture (Démonet et al., 2004; Eckert, 2004; Habib, 2000; Shaywitz, Lyon, & Shaywitz, 2006).

Peut-on affirmer que ces différences fonctionnelles et neuroanatomiques sont la cause de la dyslexie ? Pas nécessairement. En effet, les propriétés fonctionnelles du cerveau se modifient bien sûr en fonction de l'expérience. Même ses propriétés anatomiques macroscopiques peuvent elles aussi se modifier, dans une certaine mesure, sous l'influence de l'expérience. Par exemple, l'acquisition d'une nouvelle compétence sensori-motrice au cours d'un stage intensif de jonglage se traduit par une augmentation locale de la quantité de matière grise dans des régions cérébrales impliquées dans la perception des objets en mouvement (Draganski et al., 2004). Le cerveau est donc loin d'être un organe figé, au niveau cellulaire c'est évident, mais également au niveau des ses propriétés les plus macroscopiques visibles à l'IRM. Au vu de tels résultats, il est parfaitement possible qu'au moins une partie des différences fonctionnelles et neuroanatomiques entre personnes dyslexiques et témoins soient elles-mêmes la conséquence d'un entraînement du cerveau différent au cours de l'apprentissage de la lecture.

Ainsi, quoi que l'on mesure dans le cerveau d'un enfant ou d'un adulte, il est difficile de l'attribuer de manière univoque soit à l'effet des facteurs génétiques qui construisent le cerveau, soit à l'effet de l'expérience. Une solution serait de commencer les études d'imageries cérébrales avant que l'expérience pertinente ne soit acquise. En ce qui nous concerne, on pourrait passer à l'IRM des enfants avant l'apprentissage de la lecture, et rechercher, a posteriori, d'éventuelles différences cérébrales entre ceux qui, quelques années plus tard, sont devenus dyslexiques, et ceux qui ont appris à lire normalement. Ces différences ne pourraient alors pas être attribuées à l'effet de l'apprentissage de lecture. Une telle expérience reste à mener.

Certaines propriétés neuroanatomiques, par leur nature même, ne peuvent néanmoins pas être attribuées à des effets de l'environnement post-natal. C'est le cas par exemple des malformations cérébrales les plus importantes, comme par exemple la microcéphalie, la lissencéphalie, le double-cortex, et bien d'autres, qui résultent clairement de perturbations précoces du développement cérébral, avec souvent une forte composante génétique. D'autres perturbations plus mineures mais tout aussi précoces peuvent avoir un impact moins spectaculaire à la fois sur l'anatomie cérébrale et sur les performances cognitives par exemple les dysplasies, des amas de neurones situés à des endroits inattendus du cerveau. C'est parmi cette classe de perturbations qu'un certain nombre d'observations pertinentes pour la dyslexie ont été effectuées.

Vers la fin des années 70, les neurologues Al Galaburda, Norman Geschwind et leurs collaborateurs de la faculté de médecine de Harvard, ont commencé à recueillir les cerveaux de personnes décédées dont il était connu qu'elles avaient été dyslexiques. En disséquant ces cerveaux (et en les comparant aux cerveaux de personnes non dyslexiques), ils ont observé toute une série d'anomalies subtiles chez les personnes dyslexiques (Galaburda, Sherman, Rosen, Aboitiz, & Geschwind, 1985; Humphreys, Kaufmann, & Galaburda, 1990; Kaufmann & Galaburda, 1989). La plupart d'entre elles reflétaient clairement des perturbations de la migration neuronale, une étape fondamentale du développement du cerveau qui s'effectue au cours du développement fœtal, entre 12 et 24 semaines de gestation chez l'humain. Pour simplifier, nous ne discuterons ici que le cas des ectopies.

Comme l'a montré l'examen par Galaburda et coll. des cerveaux témoins, nous avons tous quelques ectopies quelque part dans le cortex, et cela n'a pas en soi de conséquence fonctionnelle majeure. En revanche, on peut aisément concevoir qu'un grand nombre d'ectopies, concentrées dans une région particulière du cortex, puisse en perturber le fonctionnement. C'est justement ce qui a été observé dans le cerveau des personnes dyslexiques. De plus, la répartition de ces perturbations est particulièrement intéressante. Si elle était totalement aléatoire sur l'ensemble du cortex, il serait difficile de faire le lien avec un trouble spécifique à la lecture, plutôt qu'à un trouble cognitif généralisé. Mais justement, chez les personnes dyslexiques, les ectopies ont une répartition très particulière: elles se situent de manière prédominante dans l'hémisphère gauche, et au sein de celui-ci, dans les régions dites « périsylviennes », qui comprennent le gyrus frontal inférieur et la région temporo-pariétale, aires déjà mentionnées ci-dessus comme étant impliquées dans la phonologie et l'apprentissage de la lecture. Il est donc tentant (bien qu'on n'en ait pas la preuve directe) de voir dans ces ectopies et autres micro-perturbations le phénomène neuronal sous-jacent aux anomalies de matière grise et de connectivité déjà décrites, aux hypo-activations de ces mêmes régions, et donc la cause directe du déficit phonologique (et donc de lecture) des personnes dyslexiques. On voit donc que les données cellulaires post-mortem, les données d'imagerie cérébrale

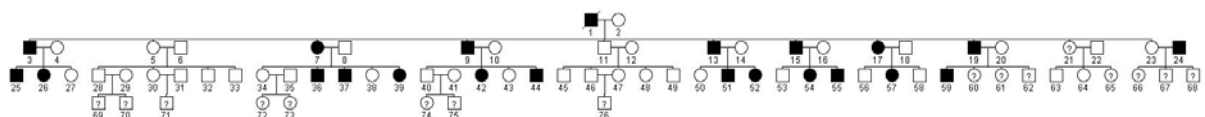
anatomique, et les données d'imagerie fonctionnelle convergent pour suggérer un dysfonctionnement primaire des aires périsylviennes gauches impliquées dans la phonologie et recrutées lors de l'apprentissage de la lecture. L'intérêt particulier des ectopies et autres anomalies de la migration neuronale qui ont été observées est le fait qu'elles sont précisément datées : elles ne peuvent survenir que vers la fin de la migration neuronale, c'est-à-dire vers 20-24 semaines de gestation chez l'humain. Il n'est donc plus question d'imaginer que ces modifications cérébrales puissent avoir été en parties induites par le mauvais apprentissage de la lecture : elles précèdent de loin toute expériences significative de l'individu. Elles constituent donc à ce jour la meilleure hypothèse concernant une véritable cause primaire de la dyslexie.

Quoiqu'extrêmement prometteuses, les données et hypothèses de Galaburda et collaborateurs concernant un trouble de la migration neuronale dans la dyslexie sont progressivement passées de mode au cours des vingt années qui ont suivi leur publication. Les principales raisons en sont que les données de dissection portaient sur un petit nombre d'individus (huit dyslexiques et dix témoins), et que ces travaux n'ont jamais été répliqués par une équipe indépendante. Pour être précis, aucune autre équipe de recherche n'a même essayé de mener une étude comparable. Faute de confirmation, l'hypothèse du trouble de la migration neuronale est donc devenue relativement marginale... jusqu'à l'avènement des données de génétique moléculaire.

## Facteurs génétiques

Pour commencer par une objection quelque peu naïve mais couramment entendue, est-il vraiment raisonnable de croire qu'un trouble de l'apprentissage de la lecture puisse avoir une origine génétique ? Alors que l'écriture est une invention récente (5000 ans) dans l'histoire de l'espèce humaine, et donc que nos gènes n'ont pas eu le temps de s'adapter et de doter notre cerveau de capacités spécifiques à la lecture ? La lecture n'est pas dans nos gènes, elle s'apprend ! Certes, répondrons-nous, la lecture s'apprend, sans que l'enfant dispose d'un module cérébral génétiquement spécialisé pour cette tâche. Mais elle s'apprend en recrutant des capacités cognitives déjà présentes (le recyclage neuronal cher à Stanislas Dehaene, 2007), telles que le langage oral et la vision, qui, elles, accompagnent l'espèce humaine depuis bien plus longtemps, et pour lesquelles il y a de très bonnes raisons de penser que notre cerveau s'est adapté, au fil de notre évolution. D'ailleurs, nous avons bien vu précédemment que, si la manifestation principale de la dyslexie est dans l'apprentissage du langage écrit, le phénotype cognitif sous-jacent est, lui, au niveau du langage oral (le déficit phonologique). Dans la mesure où l'évolution de nos gènes nous a doté du langage, rien d'anormal à ce que des variations génétiques puissent perturber une partie de celui-ci, avec des conséquences sur l'apprentissage de la lecture.

Un faisceau de présomptions, rassemblées depuis une vingtaine d'années, suggère que la dyslexie possède une composante génétique (DeFries, Fulker, & LaBuda, 1987). L'agrégation familiale des cas de dyslexie a été remarquée il y a déjà bien longtemps (Hallgren, 1950; Stephenson, 1907) : si un enfant est dyslexique, il existe de fortes chances qu'un de ses frères et sœurs le soit, et qu'un des deux parents l'ait été. Cela n'exclut pas l'observation par ailleurs de cas sporadiques, dans la mesure où les mêmes dysfonctionnements cérébraux et cognitifs peuvent survenir *de novo*. Un exemple extrême (par la taille) d'agrégation familiale est montré en Figure 2.



**Figure 2. Une famille française avec plusieurs cas de dyslexie (en noir) et transmission apparemment autosomique dominante. Chaque ligne représente une génération, les carrés sont des hommes et les cercles des femmes. Les individus marqués d'un point d'interrogation ont un phénotype incertain, le plus souvent du fait de leur jeune âge. Cette famille est issue du projet Genedys (<http://genedys.org/>).**

En ce qui concerne les études de jumeaux, lorsqu'un jumeau monozygote est dyslexique, la probabilité que l'autre le soit également est d'environ 75 %. En revanche, la probabilité n'est plus que de 43 % pour les jumeaux dizygotes (Plomin, Owen, & McGuffin, 1994; Stromswold, 2001). Dans les deux cas, ces pourcentages sont très supérieurs à la prévalence dans la population (de l'ordre de 5%), confirmant l'existence d'un facteur familial. De plus, la grande différence de concordance entre les deux types de jumeaux permet d'établir que l'héritabilité de la dyslexie est de l'ordre de 60 %, établissant ainsi une contribution génétique à la dyslexie. Ces estimations

d'hérédité ont été confirmées à maintes reprises dans de nombreuses études indépendantes. En revanche, elles n'expliquent bien sûr en rien la nature de la contribution génétique.

La génétique moléculaire offre la possibilité d'aller plus loin. Les études réalisées notamment grâce à des familles avec plusieurs cas de dyslexie ont permis de cerner plusieurs régions du génome qui plus sont plus fréquemment transmises aux enfants dyslexiques par leurs parents, et donc significativement liées à la dyslexie. Ces régions ont été nommées DYX1 à DYX9, pour mieux refléter l'hypothèse selon laquelle elles abriteraient chacune un gène associé à la dyslexie. Celles qui ont été répliquées par plusieurs études indépendantes sont situées sur les chromosomes 1, 2, 3, 6, 15 et 18 (Fisher & DeFries, 2002; Williams & O'Donovan, 2006). La multiplicité des sites chromosomiques impliqués suggère que la dyslexie est un trouble génétique complexe dans lequel plusieurs gènes sont impliqués.

## DYX1C1, premier gène associé à la dyslexie

Nous allons décrire en détails la découverte et l'étude du premier gène associé à la dyslexie, ce qui nous permettra d'illustrer à la fois la démarche, les problèmes rencontrés, et différents aspects des résultats qui sont somme toute assez représentatifs de la plupart des études génétiques. Nous pourrions ensuite passer plus rapidement sur les résultats relatifs aux autres gènes associés à la dyslexie.

Ce premier gène a été découvert par Juha Kere et son équipe à Helsinki (Taipale et al., 2003), en étudiant une famille finlandaise comportant trois cas de dyslexie : le père et deux des quatre enfants. Le 3<sup>ème</sup> enfant manifestait également un trouble de l'apprentissage de la lecture, mais ne répondait pas totalement aux critères diagnostiques formels de la dyslexie, du fait d'un quotient intellectuel un peu faible<sup>3</sup>. Un caryotype des membres de cette famille révéla que le père, les deux filles dyslexiques, ainsi que le garçon avec trouble de lecture possédaient tous quatre une translocation échangeant deux morceaux des chromosomes 2 et 15. De plus, la rupture du chromosome 15 se situait dans la région q21, précédemment identifiée comme liée à la dyslexie par des études de liaison chromosomique et nommée de ce fait DYX1. Ceci incita naturellement ces chercheurs à examiner le lieu précis de la rupture du chromosome 15. Ils y trouvèrent une séquence d'ADN qui ressemblait à un gène mais qui n'avait pas été précédemment cataloguée (le séquençage du génome humain était encore sous une forme préliminaire). Ils en furent quittes pour la séquencer et la décrire eux-mêmes. Ils eurent ainsi le privilège de caractériser et nommer ce nouveau gène, ce qu'ils firent deux fois. Initialement, Juha Kere demanda à Mikko Taipale, le doctorant principal auteur du travail, de lui trouver un nom de code : le gène ne ressemblant à aucune séquence connue qui puisse fournir une inspiration, Taipale proposa *EKNI*, une contraction de l'expression finnoise *En Keksi Nimeä* signifiant « impossible à nommer ». Deux ans plus tard, en concertation avec l'autorité en charge de la nomenclature des noms de gènes, ils furent amenés à le renommer *DYX1C1*, signifiant simplement « le 1<sup>er</sup> gène candidat sur le locus DYX1 ». Le séquençage révéla un gène de 10 exons, codant une séquence de 421 acides aminés, et ne ressemblant à aucun gène connu. Chez les membres de la famille porteurs de la translocation, le chromosome 15 était rompu aux alentours des exons 8 et 9 du gène *DYX1C1*, ce qui conduisait probablement à la synthèse d'une protéine tronquée.

A ce stade, il est important de préciser que le fait de trouver une famille au sein de laquelle les membres dyslexiques ont tous un même gène tronqué ne suffit pas à établir un lien de causalité entre le gène et la dyslexie. Etant donnée une famille dont certains membres sont porteurs d'une mutation (translocation ou autre), et dont par ailleurs certains membres sont dyslexiques, il existe une probabilité non nulle que la mutation et la dyslexie coïncident chez les mêmes personnes par le seul fait du hasard. Plus cette probabilité est faible, plus on peut avoir confiance dans l'association, mais dans tous les cas d'autres données convergentes seront nécessaires pour accepter définitivement ce résultat. En premier lieu, la découverte d'autres mutations (ou allèles) de *DYX1C1*, chez d'autres personnes dyslexiques, plus fréquemment que chez les personnes non dyslexiques, serait nécessaire pour confirmer l'association (cf. ci-dessous la recherche d'allèles). En second lieu, il est nécessaire d'étudier la fonction de la protéine *DYX1C1* afin de déterminer s'il y a un mécanisme plausible permettant de relier le génotype au phénotype.

---

<sup>3</sup> Un QI supérieur ou égal à 85 est souvent exigé pour poser un diagnostic de dyslexie, dû au fait que plus les performances intellectuelles d'un enfant sont faibles, plus il est probable qu'il ait des difficultés d'apprentissages en général, et de la lecture en particulier, sans que l'on puisse nécessairement assimiler ces difficultés à une dyslexie. Ce critère assez restrictif est très utilisé dans la recherche, afin d'éviter les faux positifs, et donc d'inclure des enfants avec QI faible mais sans dyslexie dans des études dédiées à la dyslexie. Mais ce critère n'implique évidemment pas que dans la vraie vie, il soit impossible d'avoir à la fois un QI faible et une dyslexie. Simplement la fiabilité du diagnostic est moindre en cas de QI faible. Le garçon de la famille finlandaise en question cumule donc peut-être à la fois dyslexie et QI faible.

A l'heure actuelle, aucune autre mutation de *DYX1C1* n'a été rapportée dans la littérature. Il faut dire qu'aucun des groupes travaillant sur la génétique de la dyslexie n'a effectué de recherche systématique de telles mutations. Dans le cas d'une translocation ou d'une autre anomalie chromosomique majeure, la mutation est relativement aisée à déceler. Mais de tels événements sont extrêmement peu fréquents, et il faut aux généticiens beaucoup de chance pour trouver des patients en possédant. Les mutations les plus fréquentes, telles que les insertions, suppressions ou substitutions de bases, elles, nécessitent un séquençage complet de la séquence de bases composant un gène (ou au moins des exons), afin de trouver l'éventuelle base différente de la séquence usuelle. Il faudrait donc séquencer entièrement le gène *DYX1C1* au sein des différentes cohortes de personnes dyslexiques pour lesquelles on possède de l'ADN (et au sein d'un nombre équivalent de témoins), pour espérer trouver quelques mutations de ce types. Cela serait extrêmement coûteux, et jusqu'à présent personne ne l'a entrepris. Tant que cela n'aura pas été fait, et en l'absence d'une autre découverte similaire totalement fortuite, on ne saura pas si d'autres mutations de *DYX1C1* engendrent, elles aussi, d'autres cas de dyslexie.

Une autre piste est de considérer, non plus des mutations, mais des variations fréquentes (des allèles) de ce même gène). Le raisonnement est le suivant. Si, au sein d'une famille, une mutation importante de *DYX1C1* (qui conduit à une protéine tronquée et donc potentiellement non fonctionnelle) semble induire un effet phénotypique important, à savoir un trouble de lecture sévère, de manière relativement déterministe, peut-être des variations plus courantes du même gène induisent des effets similaires, éventuellement plus faibles et moins déterministes. Pour le savoir, Kere et collaborateurs ont analysé les variations du gène *DYX1C1* au sein d'un échantillon de la population, et comparé la fréquence des variations entre les personnes dyslexiques et témoins. Ils ont ainsi découvert huit polymorphismes de simples nucléotides (abrégé SNPs), c'est-à-dire huit nucléotides au sein de *DYX1C1* qui ne sont pas constants au sein de la population, mais admettent des variations. Par exemple, à la position -3 du gène (c'est-à-dire 3 nucléotides en amont du début du premier exon, donc dans le promoteur du gène), 97.2% des finlandais possèdent une guanine, mais 2.8% possèdent une adénine<sup>4</sup>. Curieusement, la fréquence de cet allèle -3A s'élève à 8.5% au sein des personnes dyslexiques finlandaises étudiées, une différence statistiquement significative. Similairement, le 1249<sup>ème</sup> nucléotide de *DYX1C1* est une guanine chez 94.6% des finlandais et une thymine chez 5.4% d'entre eux. Cette substitution 1249G→T modifie le codon d'un acide glutamique en codon stop, ce qui résulte en une protéine tronquée de ses quatre derniers acides aminés. La fréquence de l'allèle 1249T s'élevait à 11.7% chez les dyslexiques, une différence également significative. Les six autres allèles, eux, n'avaient pas une fréquence différente entre les deux populations.

Comment interpréter ces différences de fréquence ? Si elles se confirment, cela pourrait vouloir dire que chacun de ces deux allèles augmente la susceptibilité à la dyslexie. Contrairement à la mutation précédemment décrite, on n'est plus là dans la logique de la transmission mendélienne à pénétrance complète (ou presque), mais plutôt dans la logique des maladies génétiques complexes. Dans une telle logique, la maladie n'est plus déterminée par un événement génétique unique, mais est la résultante d'une pluralité de facteurs génétiques (et non génétiques), chacun contribuant pour une faible part à la susceptibilité à la maladie. C'est typiquement le cas pour la plupart des maladies multi-factorielles, telles que de nombreux cancers, l'hypertension artérielle, certains types de diabètes, etc. Ainsi, la contribution de chaque variant génétique n'est plus ni nécessaire ni suffisante pour causer la maladie : certains témoins (2.8%) possèdent l'allèle -3A sans pour autant être dyslexiques, et réciproquement de nombreuses personnes dyslexiques (91.5%) ne possèdent pas cet allèle. Néanmoins la contribution de cet allèle peut être quantifiée en termes probabilistes, en disant qu'il multiplie par 3.2 (le rapport des deux fréquences<sup>5</sup>) la probabilité d'être dyslexique. L'allèle 1249T, quant à lui, la multiplierait par 2.3. Cette augmentation du risque de développer le trouble liée à un allèle particulier, fait de ces allèles des « allèles de susceptibilité » à la dyslexie. La combinaison de ces deux allèles de susceptibilité (haplotype) avait également une distribution biaisée : 13% des dyslexiques, contre 5% des témoins, possédaient la combinaison -3A/1249T sur l'une de leur copies de *DYX1C1*, définissant ainsi un haplotype de susceptibilité. Néanmoins, il est important de rechercher des confirmations indépendantes de ces fréquences différentes entre les deux populations. Dans le cas d'allèles de susceptibilité, il est bien plus facile pour des investigateurs indépendants de tenter une réplique, car il suffit de génotyper les seuls nucléotides concernés dans les cohortes existantes, plutôt que de séquencer le gène entier.

<sup>4</sup> Pour être précis, toutes les fréquences indiquées sont en fait calculées à partir des nombres de chromosomes considérés, pas des nombres de sujets. Chaque sujet porte 2 chromosomes 15 et donc 2 copies du gène *DYX1C1*. Les fréquences des allèles rapportées par sujet seraient par conséquent plus élevées et leur somme ferait 200%.

<sup>5</sup> Pour ceux qui ont vérifié le calcul, ce rapport doit être corrigé lorsque le groupe témoin est extrait de la population générale sans autre sélection, et donc comporte lui-même environ 5% de personnes dyslexiques, plutôt que d'être constitué exclusivement de personnes dont on a vérifié qu'elles n'étaient pas dyslexiques.

En fait, Kere et collaborateurs avaient, dès la publication initiale, répliqué ce résultat dans deux cohortes successives de témoins et dyslexiques finlandais, et en avait montré la robustesse. En revanche, la plupart des collègues qui ont testé ces allèles dans les populations d'autres pays (Italie, Etats-Unis, Royaume-Uni) n'ont pas de trouvé de différence de fréquence de ces allèles entre témoins et dyslexiques (Bellini et al., 2005; N. A. Cope et al., 2005; Marino et al., 2005; Meng, Hager et al., 2005). Une étude américaine a fourni une répllication partielle limitée à l'allèle 1249T (Brkanac et al., 2007), et une étude canadienne, une étude britannique et une étude allemande ont également trouvé une association statistique de *DYX1C1* avec la dyslexie (Dahdouh et al., 2009; Scerri et al., 2004; Wigg et al., 2004), mais mettant en cause des allèles ou des haplotypes légèrement différents ou nouveaux. On pourrait conclure de ces divergences que le gène *DYX1C1* n'est pas réellement un gène associé à la dyslexie, les résultats finlandais constituant des faux positifs. Mais il y a d'autres raisons pour lesquelles les résultats peuvent différer d'une étude à l'autre. Premièrement, les effets des allèles de susceptibilité trouvés sont relativement faibles (et le sont peut-être plus encore si Kere et collaborateurs ont été chanceux), ce qui fait que chaque étude de génétique de la dyslexie, basée sur une population de taille limitée, a une puissance statistique également limitée pour détecter des effets aussi petits. Il se pourrait également que *DYX1C1* recèle bien des allèles de susceptibilité à la dyslexie, mais qu'ils ne soient pas exactement ceux trouvés par Kere et coll. Il faudrait dans ce cas examiner systématiquement tous les polymorphismes de *DYX1C1* à travers les différentes populations pour y voir plus clair. Enfin, il est également possible que les résultats de Kere et coll. soient justes pour la population finlandaise, mais pour elle seule. En effet, les finlandais sont une population génétiquement très isolée par rapport aux autres populations européennes, ce qui implique que nombre de leurs allèles s'y trouvent à une fréquence différente, et dans de tels cas il est courant qu'un allèle de susceptibilité dans une population ne le soit pas dans une autre. Il est également concevable qu'un allèle de susceptibilité à la dyslexie dans une langue à l'orthographe extrêmement régulière comme le finlandais, n'ait pas le même effet dans une langue à orthographe extrêmement irrégulière comme l'anglais (principale langue des études de répllication). A l'heure actuelle, *DYX1C1* reste donc l'un des principaux gènes candidats pour la dyslexie, mais son rôle dans d'autres populations que la population finlandaise mérite des investigations à plus grande échelle.

En parallèle avec les tests d'association statistique entre une forme du gène et le trouble, il est important également d'explorer les mécanismes potentiels permettant de relier le génotype au phénotype. Notons tout d'abord que comme chaque individu possède deux chromosomes 15, il possède deux copies de *DYX1C1*, et les personnes possédant la mutation invalidante ne l'ont donc que sur l'une des deux copies, l'autre étant a priori parfaitement normale (on dit qu'ils sont porteurs hétérozygotes de la mutation). Dans ce cas de figure, et sauf cas particulier, ces personnes expriment environ moitié moins de cette protéine que la normale, ce qui peut être dramatique dans certains cas (ou pour certaines fonctions de la protéine), et sans aucune importance dans d'autres. L'impact d'une mutation d'une copie d'un gène sur une fonction donnée est donc toujours à établir au cas par cas. En l'absence de toute ressemblance avec des protéines connues, déterminer la fonction d'une nouvelle protéine peut être long et ardu. Les collègues finlandais ont commencé par rechercher des gènes similaires dans d'autres espèces, et, comme la plupart du temps, en ont trouvé : chez les autres primates, ainsi que chez la souris, l'organisme de référence pour la génétique des mammifères. En comparant les séquences des exons à travers les différentes espèces, ils ont déterminé que la version souris de la protéine *Dyx1c1* partage 78% des acides aminés avec la version humaine. Quant à *Dyx1c1* chez les primates non humains, elle ne diffère de la version humaine que par 2 (0.5%) à 6 (1.4%) acides aminés, chez le bonobo et chez l'orang-outan respectivement. Cependant, comme ce gène n'avait jamais été décrit, pas plus chez ces espèces que chez l'humain, cette comparaison ne nous apporte pas d'information directe sur la fonction de la protéine.

Une deuxième étape dans l'étude d'une nouvelle protéine est de déterminer dans quels tissus elle est exprimée. En effet, si *DYX1C1* était exprimée uniquement dans le foie, cela réduirait fortement la plausibilité de son implication dans la dyslexie. Chez l'humain, *DYX1C1* s'avère être exprimée majoritairement dans le cerveau, les poumons, les reins et les testicules (Taipale et al., 2003)<sup>6</sup>. L'expression dans le cerveau, même si elle n'est pas exclusive, est donc compatible avec un phénotype cognitif. Au-delà des sites d'expression, si l'on veut étudier plus avant la fonction d'une protéine, la démarche la plus courante est d'interférer expérimentalement avec son expression et d'observer les effets phénotypiques. Il va de soi que ce type d'expérimentation ne peut se faire chez l'humain, mais peut se faire chez d'autres espèces animales, qui partagent avec nous une grande partie de leur mécanismes biologiques, y compris au niveau du cerveau. L'approche la plus classique consiste à

---

<sup>6</sup> Sachant que *DYX1C1* est exprimée dans d'autres organes que le cerveau, il est plausible d'émettre l'hypothèse que les personnes portant une troncation de ce gène aient des perturbations de ces organes aussi. Cela pourrait effectivement être le cas, mais pas nécessairement, certaines fonctions biologiques s'accommodant mieux que d'autres d'une moindre quantité de la protéine (ils ont toujours une copie normale du gène). Il se trouve que les patients ayant la mutation de *DYX1C1* n'ont pas de dysfonctionnement apparent de ces organes, pas plus que ceux portant des mutations de *ROBO1* ou de *FOXP2* que nous discuterons plus loin dans le chapitre.

produire des souris KO (« knock-out ») dont le gène en question a été invalidé, réduisant son expression à néant. Cela permet d'étudier le développement de l'organisme en l'absence totale de la protéine cible (si les deux copies du gène sont invalidées), ou avec une quantité réduite de la protéine (si une copie sur les deux est invalidée). Ces souris sont longues et difficiles à produire, et présentent l'inconvénient de supprimer la protéine dans tout l'organisme pendant sa vie entière, ce qui peut avoir de multiples conséquences néfastes (voire létales) pouvant masquer les effets d'intérêt. Une approche plus flexible consiste à interférer sélectivement avec l'expression de la protéine, dans un tissu (voire une cellule) donné, à un moment donné de la vie de l'organisme, ce qui permet d'obtenir des informations sur la fonction de la protéine dans ce tissu et à ce stade.

Jo LoTurco et son équipe de l'université du Connecticut, proches collaborateurs d'Al Galaburda et inspirés par ses découvertes sur les cerveaux de personnes dyslexiques, ont souhaité tester l'hypothèse selon laquelle la protéine DYX1C1 pourrait jouer un rôle dans la migration neuronale. Pour cela ils ont utilisé la technique d'ARN-interférence (ARNi), basée sur le phénomène du même nom dont la découverte a valu le prix Nobel 2006 de physiologie ou médecine aux américains Andrew Fire et Craig Mello. En simplifiant quelque peu, cette technique consiste à synthétiser un brin d'ARN ayant une séquence complémentaire à celle de l'ARN messager du gène cible. En se liant à l'ARNm, l'ARNi interfère avec les mécanismes de traduction, et donc diminue l'expression de la protéine correspondante. LoTurco et collaborateurs ont utilisé cette technique dans le but d'interférer avec l'expression de DYX1C1, chez le fœtus de rat, dans la zone ventriculaire du cerveau au moment de la migration neuronale. Ils ont ainsi transfecté avec l'ARNi de DYX1C1 un certain nombre de jeunes neurones qui venaient de naître dans la zone ventriculaire et qui s'apprêtaient à migrer pour former le cortex. Ils ont également fait des expériences contrôles avec des ARN interférents non spécifiques de DYX1C1, pour vérifier que les effets observés étaient bien spécifiques à cette protéine. Quatre jours après l'interférence, les rats étaient sacrifiés afin d'observer la position des neurones transfectés, aisément repérables dans la mesure où une protéine fluorescente avait été judicieusement greffée à l'ARN interférent. Dans l'expérience contrôle (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**, à droite), on peut observer des neurones à tous les stades de la migration : certains encore stationnés dans la zone ventriculaire (VZ), certains en cours de route dans la zone intermédiaire (IZ), et d'autres parvenus à destination dans la plaque corticale (CP). Dans l'expérience ciblant DYX1C1, les neurones sont tous regroupés dans les zones ventriculaire et intermédiaire, comme si leur migration était bloquée ou ralentie. Ainsi, cette expérience (avec d'autres expériences contrôles non décrites ici), montre que la protéine DYX1C1 est nécessaire à une migration neuronale normale chez le rat (Wang et al., 2006).

Pour comprendre le devenir à plus long terme de ces neurones transfectés, des expériences similaires ont été reproduites, mais en examinant le cerveau des rats 100 jours après la naissance (P100), autrement dit à l'âge adulte (Rosen et al., 2007). La première constatation est que la plupart des neurones ont fini par migrer vers le cortex. Néanmoins leur répartition au sein des six couches du cortex est déviante, avec un déficit de neurones dans la couche III, et un excès de neurones dans les couches I et II, ainsi que dans les couches profondes et la matière blanche. De plus, sont observés occasionnellement des malformations de l'hippocampe, des agrégats de neurones n'ayant pas migré et restant dans la matière blanche (dysplasies), ainsi que des ectopies dans la couche moléculaire du cortex, extrêmement similaires à celles ayant été observées dans les cerveaux humains disséqués par Galaburda.

Enfin, pour déterminer si ces perturbations neuronales avaient des conséquences cognitives, des expériences comportementales ont été menées avec ces rats (Threlkeld et al., 2007). Les rats avec interférence de DYX1C1 se sont avérés avoir des difficultés à discriminer des tons de différentes fréquences (plus que les rats ayant subi une interférence contrôle). De plus, ceux qui avaient des malformations de l'hippocampe, et seulement ceux-là, avaient également des difficultés à mémoriser une position dans l'espace. Bien évidemment il ne faut pas chercher dans ces données comportementales une analogie directe avec les déficits cognitifs présents dans la dyslexie, mais ces expériences ont principalement le mérite de montrer que le phénotype neuronal observé entraîne bel et bien un phénotype cognitif, ce qui n'a rien d'évident car certaines perturbations développementales du cerveau n'ont pas de conséquence apparente.

Ainsi, ces études fonctionnelles de la protéine DYX1C1 montrent que celle-ci joue un rôle important au cours de la migration neuronale, et que la perturbation de son expression peut engendrer de légères malformations du cortex, altérant sa structure en six couches, et produisant parfois des ectopies similaires à celles qui ont été observées chez certaines personnes dyslexiques. De plus ces malformations ont des conséquences tangibles sur le traitement cognitif. Bien entendu, on peut se demander si cette protéine, étudiée chez le rat, joue le même rôle chez l'humain. On doit inévitablement s'attendre à des différences, ne serait-ce que parce que le rat et l'humain n'ont pas tout à fait le même cerveau, et que la même protéine peut se comporter différemment dans des environnements différents. Néanmoins, les cerveaux des deux espèces sont beaucoup plus proches que la différence de leur taille n'en donne l'intuition. Au niveau cellulaire, toutes les briques de bases sont les mêmes,



et même au niveau de l'architecture générale les grands axes sont très largement partagés. Malgré les ruptures qui se produisent régulièrement, l'évolution est avant tout une permanente solution de continuité : les mêmes éléments, tant qu'ils fonctionnent, sont continuellement recyclés pour remplir la même fonction d'un organisme à l'autre, ce que l'on vérifie aujourd'hui quotidiennement dans les travaux de génomique et de neurobiologie comparées. Ainsi, autant il serait étonnant que la protéine DYX1C1 humaine fonctionne en tous points comme la protéine Dyx1c1 du rat, autant il serait absolument extraordinaire qu'elle soit importante pour la migration neuronale dans une espèce et pas dans l'autre.

Ces données permettent donc d'établir un lien fascinant entre toutes les données cérébrales recueillies sur la dyslexie chez l'humain, et les phénotypes associés (chez le rat) à un gène qui, par des études tout à fait indépendantes, a été associé à la dyslexie. Elles remettent ainsi au goût du jour l'hypothèse ancienne d'un trouble de la migration neuronale à l'origine de la dyslexie. Encore faut-il que des données additionnelles confirment et convergent ces premiers résultats encore parcellaires. C'est là que les autres gènes associés à la dyslexie apportent des éléments intéressants.

## Les autres gènes associés à la dyslexie

Le 2<sup>ème</sup> gène associé à la dyslexie a également été découvert par l'équipe de Juha Kere (Hannula-Jouppi et al., 2005). Et une fois de plus, c'est une translocation qui les a mis sur la piste. Cette translocation, découverte chez un adulte dyslexique finlandais qui consultait pour une autre raison, échangeait deux morceaux des chromosomes 3 et 8. De plus, le point de rupture du chromosome 3 se situait dans la région 3p12, précédemment liée à la dyslexie (DYX5). Cette liaison avait notamment été révélée au sein d'une très grande famille finlandaise semblable à celle représentée en Figure 2 (Nopola-Hemmi et al., 2002). Chez l'individu possédant la translocation, le point de rupture du chromosome 3 tombait au milieu d'un gène nommé *ROBO1*, qui pour des raisons fonctionnelles évidentes qui apparaîtront plus bas, constituait un gène candidat plausible pour un phénotype comme la dyslexie. Bien évidemment, la simple coïncidence de cette mutation et de la dyslexie chez un individu unique était totalement insuffisante pour établir un lien de cause à effet. En revanche, puisque l'étude de liaison sur la grande famille avait montré que les membres dyslexiques de la famille partageaient (pour la plupart) une même version de la région 3p12, la suite à donner était évidemment de séquencer le gène *ROBO1* chez les membres de cette famille.

Kere et collaborateurs découvrirent ainsi un haplotype très rare de *ROBO1* fait d'une combinaison de 16 polymorphismes, (3 substitutions dans le promoteur, 6 dans des introns, 6 dans des exons, et une insertion de 3 bases dans un exon). Cet haplotype était présent chez 19 membres dyslexiques de la famille sur les 21 qui ont pu être génotypés, mais chez aucune personne non dyslexique, que ce soit dans la famille ou dans d'autres cohortes. Ainsi, bien que cet haplotype n'explique peut-être pas à lui seul tous les cas de dyslexie de cette famille, l'association statistique est évidemment très significative. Par ailleurs, une estimation de la quantité d'ARNm de *ROBO1* transcrit chez un sous-ensemble des membres de cette famille montre que ceux portant l'haplotype de susceptibilité transcrivent environ 30% de *ROBO1* en moins que ceux ne le portant pas. Ceci suggère que l'haplotype pourrait produire le phénotype en diminuant la quantité de la protéine *ROBO1* disponible chez ces individus. Comme pour le gène *DYX1C1*, il est naturel de se demander si, au-delà de la translocation ou de l'haplotype rare qui ont été découverts, des variations plus fréquentes de *ROBO1* seraient susceptibles d'influencer la susceptibilité à la dyslexie. Il faudrait pour cela étudier la fréquence de tous les polymorphismes de ce gène au sein de populations de personnes dyslexiques et témoins. Cela n'a pour l'instant pas été entrepris, notamment du fait de la taille considérable de ce gène et donc du nombre de polymorphismes qu'il faudrait identifier et génotyper.

D'un point de vue fonctionnel, *ROBO1* est un gène particulièrement intéressant. La drosophile possède un gène similaire, *robo*, qui lorsqu'il est muté produit un phénotype bien particulier : au cours du développement cérébral de la mouche mutante, les axones qui migrent pour relier un hémisphère cérébral à l'autre font demi-tour et tournent en rond autour de la scissure interhémisphérique, d'où le nom *roundabout*, abrégé *robo*. Ce gène code en fait un récepteur exprimé sur les axones qui, lorsqu'il capte une certaine molécule nommée Slit dans la scissure interhémisphérique, en repousse les axones après qu'ils l'ont traversée. Chez les mammifères, *Robo1* est plus généralement impliquée dans le guidage des axones ainsi que dans la migration tangentielle des interneurons (Andrews et al., 2008; Andrews et al., 2006; Lopez-Bendito et al., 2007). Nous voici donc en présence d'un 2<sup>ème</sup> gène associé à la dyslexie, et impliqué dans la migration neuronale.

Alors que ces deux premiers gènes ont été découverts sous forme de mutations ou d'haplotypes rares, au sein de familles uniques, les deux suivants ont été trouvés suivant une approche différente. Lorsque l'on n'a pas la chance de découvrir directement des mutations grâce à des anomalies chromosomiques telles que les

translocations, il est quasiment impossible de rechercher des mutations sans hypothèse très précise, car cela nécessiterait de séquencer des quantités colossales d'ADN (n'importe quelle base du génome peut être l'objet d'une mutation aléatoire). On en est donc réduit à rechercher les effets de variations plus fréquentes du génome, les polymorphismes, qui sont en nombre plus limité et qui sont déjà catalogués pour la plupart. Comme ceux-ci sont, par définition, fréquents au sein de la population, on ne peut espérer qu'ils aient des effets très importants sur le phénotype qui nous intéresse (nous en avons vu un exemple lors de la recherche de polymorphismes de *DYX1C1*). Pour détecter des effets faibles avec une puissance statistique raisonnable, on doit donc se baser sur de grandes populations de personnes dyslexiques et témoins ayant donné leur ADN, et l'on recherche, soit dans le génome humain tout entier, soit au sein de régions chromosomiques liées préalablement identifiées, les polymorphismes dont la fréquence est différente entre les deux groupes. Quatre équipes de chercheurs, basées respectivement en Allemagne, aux USA, en Angleterre et au Pays de Galles, travaillant de manière indépendante, ont ainsi exploré en grand détail la région chromosomique *DYX2* sur le chromosome 6, en se basant sur des populations de leur pays respectif. Les américains et les allemands ont, à quelques mois d'intervalle, convergé sur un même gène, nommé *DCDC2* (Meng, Smith et al., 2005; Schumacher et al., 2005). Les anglais et les gallois, quant à eux, ont presque simultanément rapporté une association avec un gène très voisin, nommé *KIAA0319* (N. Cope et al., 2005; Paracchini et al., 2006), association également confirmée sur une cohorte américaine (Deffenbacher et al., 2004; Francks et al., 2004). Bien que pendant un certain temps la grande question qui animait la communauté était de déterminer lequel de ces deux gènes était « le bon », les données recueillies de part et d'autre ont fini par convaincre toutes les parties que, même si chacun des deux gènes n'était pas répliqué dans toutes les populations existantes, les données en faveur de l'un et de l'autre étaient suffisamment solides pour que l'on considère sérieusement l'hypothèse que *les deux* soient des gènes associés à la dyslexie. Il n'était pas attendu a priori de trouver deux gènes associés dans la même région chromosomique liée, mais a posteriori cela pourrait expliquer pourquoi la liaison de cette région 6p22 a été la plus répliquée à travers toutes les études de liaison : les analyses auraient bénéficié du signal de deux gènes au lieu d'un.

En termes fonctionnels, les deux gènes sont exprimés dans le cerveau humain, aussi bien chez l'adulte que chez le fœtus (Meng, Smith et al., 2005; Paracchini, Scerri, & Monaco, 2007; Schumacher et al., 2005). Pour *KIAA0319*, le principal haplotype de susceptibilité réduit l'expression de la protéine d'environ 40% (Paracchini et al., 2006). *DCDC2*, quant à lui, tient son nom au fait qu'il contient deux domaines (portions de protéines) appelés doublecortine, que l'on retrouve également dans le gène *DCX*. Des mutations de ce gène sont déjà connues pour provoquer chez l'humain des anomalies massives de la migration neuronale, à savoir la lissencéphalie et le double-cortex (qui tous deux provoquent des retards mentaux importants). Ainsi, la similarité entre les protéines *DCX* et *DCDC2* suggère que ce dernier est également impliqué dans la migration neuronale. C'est donc tout naturellement que l'équipe de Jo LoTurco a soumis ces deux nouveaux gènes (*KIAA0319* comme *DCDC2*) aux mêmes expériences d'ARN-interférence que le gène *DYX1C1*. Ils ont obtenu des résultats tout à fait similaires, à savoir un blocage ou un ralentissement de la migration neuronal radiaire chez le fœtus de rat dont l'expression de l'une ou l'autre de ces protéines a été réduite au cours de la migration. Les expériences pour observer les conséquences à plus long terme n'ont à ce jour pas été conduites sur ces deux gènes.

Ainsi, en 2006, soit 21 ans après l'article séminale de Galaburda et coll. (1985) mettant en évidence des troubles de la migration neuronale dans quelques cerveaux de personnes dyslexiques, il est apparu que les quatre premiers gènes<sup>7</sup> à être associés à la dyslexie se trouvent être, tous les quatre, impliqués dans la migration neuronale. Une telle coïncidence avait évidemment extrêmement peu de chances d'arriver par hasard<sup>8</sup>. On comprend donc aisément comment l'hypothèse d'un trouble de la migration neuronale comme facteur explicatif de la dyslexie, qui était petit à petit devenue quelque peu moribonde, est soudain redevenue très tendance (Galaburda, LoTurco, Ramus, Fitch, & Rosen, 2006).

## Conclusions

Les données présentées sur la dyslexie sont bien entendu assez préliminaires, notamment au niveau génétique, et extrêmement lacunaires : il reste bien d'autres gènes et mécanismes à découvrir pour avoir une compréhension intégrale des liens entre génotype, phénotype cérébral, phénotype cognitif et dyslexie. Néanmoins les éléments

---

<sup>7</sup> Deux gènes candidats supplémentaires ont été proposés (Anthoni et al., 2007), mais il n'existe aucune répllication et on ne sait pour l'instant rien à leur sujet donc ils ne sont pas discutés ici.

<sup>8</sup> Si l'on fait l'hypothèse qu'il y a 250 gènes sur 25000 qui sont impliqués dans la migration neuronale (la base de données OMIM en liste 210 qui répondent à ce mot clé), la probabilité que 4 tirés au hasard fassent partie de ces 1% de gènes est de l'ordre de  $10^{-8}$ . Quand bien même 2500 gènes (1 sur 10) seraient impliqués de près ou de loin dans la migration neuronale, cela ferait encore une chance sur 10000.

déjà connus ont l'avantage d'être remarquablement convergents et de suggérer un scénario qui, bien qu'encore hypothétique, constitue une interprétation tout à fait cohérente de l'ensemble des données, et que l'on pourrait résumer ainsi :

Certains variants de certains gènes (DYX1C1, KIAA0319, DCDC2, ROBO1, et d'autres restant à découvrir) augmentent la susceptibilité à des perturbations de la migration neuronale, engendrant (ou pas, selon les cas) des ectopies, des microgyries, et surtout affectant localement la structuration laminaire du cortex. Par des mécanismes qui ne sont pour l'instant pas compris, ces perturbations tendent, chez certains individus, à s'accumuler dans les régions périsylvienne gauches, qui sont notamment impliquées dans le traitement des sons de la parole (la phonologie), et qui sont utilisées lors de l'apprentissage de la lecture. La perturbation de l'organisation de ces aires, qui se reflète également de manière plus macroscopique en imagerie cérébrale par une quantité de matière grise réduite et une plus faible connectivité de la matière blanche sous-jacente, engendre un déficit subtil des capacités phonologiques, qui a des conséquences relativement peu remarquables sur l'acquisition du langage oral, mais se révèle particulièrement lors de l'apprentissage du langage écrit, qui recrute intensivement ces capacités (Galaburda et al., 2006; Ramus, 2004; Ramus & Fisher, in press).

Alors, peut-on dire que la dyslexie est innée ? Non, on ne peut pas le dire, parce que cette question n'a pas de sens (pas plus pour la dyslexie que pour n'importe quel autre trouble cognitif). En effet, la formulation de cette question implique qu'un trouble est soit inné, soit acquis, et donc impose une vision binaire des choses. Or toutes les données de génétique (à commencer par les études d'héritabilité) montrent que la dichotomie inné/acquis n'est pas pertinente : la plupart des troubles cognitifs sont influencés à la fois par des facteurs génétiques et par des facteurs environnementaux. Il faudrait donc éliminer les mots inné et acquis de notre vocabulaire, et utiliser des formulations plus précises, par exemple dire que la dyslexie (ou mieux, la susceptibilité à la dyslexie) est influencée génétiquement, ce qui au moins n'exclue pas les influences environnementales.

Encore faut-il réaliser que cette influence génétique, quantifiée par les estimations d'héritabilité, n'est qu'une moyenne sur l'ensemble des populations étudiées, mais ne correspond pas nécessairement à la réalité de chaque individu. Nous avons évoqué le cas (relativement rare) de certaines personnes qui ont des mutations invalidant une copie d'un gène. Dans ces cas-là, le déterminisme génétique est souvent fort, il y a une relation quasi-systématique entre le fait de porter la mutation et le fait de développer le trouble ; on pourrait alors être tenté de dire que le trouble est inné. Mais ce n'est pas le seul cas de figure. Dans la majorité des cas, point de mutation radicale, mais plutôt une accumulation de facteurs de susceptibilité, certains génétiques, d'autres environnementaux. Chaque individu dyslexique possède sa propre combinaison unique d'allèles de susceptibilité et de facteurs environnementaux défavorables qui ont conduit au développement du trouble. Pour certains, il peut s'agir en grande majorité de facteurs génétiques. Pour d'autres, la susceptibilité génétique peut être faible mais révélée par une accumulation de facteurs environnementaux défavorables. Autrement dit, à chacun son niveau de susceptibilité génétique à la dyslexie, à chacun son niveau de déterminisme.

Le deuxième facteur de complexité, c'est que même dans le cas d'un déterminisme génétique fort, les facteurs environnementaux jouent aussi, dans une certaine mesure, et peuvent dans certains cas changer la catégorie diagnostique de l'individu. Un individu peut porter une susceptibilité génétique à la dyslexie modérée, qui, selon les environnements, va le placer au-dessus ou au-dessous des seuils diagnostiques. Parmi les facteurs environnementaux ayant un effet important, nous avons mentionné la langue dans laquelle l'enfant apprend à lire, et en particulier la régularité de l'orthographe de la langue. Nous avons mentionné que la prévalence de la dyslexie est de 7% aux USA mais de 3% en Italie, certainement pas en raison de susceptibilités génétiques différentes entre les deux populations, mais probablement du seul fait de la complexité aberrante de l'orthographe de la langue anglaise. Cela suggère qu'il y a 4% d'italiens qui portent des susceptibilités génétiques modérées similaires à 4% d'américains, mais qui du fait d'avoir été confrontés à un apprentissage d'une moindre complexité, s'en sont sorti sans trop de problèmes : ils lisent un peu plus lentement que les autres, mais sans gros handicap, ils restent en tous cas en dessous des seuils diagnostiques. Les mêmes enfants, avec la même susceptibilité génétique, confrontés à un système orthographique irrégulier comme celui de l'anglais, auraient éprouvé beaucoup plus de difficultés, et auraient peut-être franchi les seuils diagnostiques. Voici comment un facteur environnemental (et il y en a bien d'autres que la langue) peut contribuer dans certains cas à masquer, dans d'autres à exacerber une susceptibilité génétique. Ainsi, dans ces cas-là, le trouble n'est certainement pas déterminé à la naissance, il va dépendre de facteurs ultérieurs.

On voit donc que même si l'on pouvait analyser le génome entier de chacun à la naissance, et si l'on connaissait tous les allèles de susceptibilité à la dyslexie et leurs effets, on ne pourrait pas complètement déterminer à l'avance qui sera dyslexique et qui ne le sera pas. Mais on pourrait émettre des prédictions qui seraient meilleures que le hasard. Plus précisément, on pourrait quantifier pour chacun la susceptibilité génétique, en formulant une probabilité de développer le trouble. Ces probabilités diffèreraient pour chaque individu, très

fortes pour certains (donc quasi-certitude de développer le trouble), modérées pour d'autres (donc présence du trouble fortement dépendante des facteurs environnementaux), très faible pour les derniers (donc pas de risque). Précisons toutefois que ces probabilités ne seraient valables que pour un ensemble d'environnements donné, ceux existant au moment de l'établissement des statistiques d'association des allèles de susceptibilité. Il va de soi que si un jour on inventait un nouveau programme de prévention efficace pour la dyslexie, on élargirait de fait l'espace des facteurs environnementaux possibles, et alors on épargnerait le trouble à des enfants qui l'auraient développé sinon, et toutes les probabilités seraient à réévaluer<sup>9</sup>.

Pour terminer, même dans les cas de déterminisme génétique fort, l'environnement reste important. Dans la plupart des cas, on ne peut pas guérir la dyslexie au sens de faire complètement disparaître le trouble. A part les cas porteurs d'une susceptibilité génétique modérée qui les situe aux alentours des seuils diagnostiques, aucune intervention connue ne peut empêcher l'enfant de développer une dyslexie, ni véritablement guérir le trouble une fois apparu. Mais cela n'implique pas que l'on ne puisse rien faire pour lui et que toute tentative de remédiation soit vaine ! Le fait que le déterminisme génétique soit suffisamment fort pour rendre impossible l'inversion du diagnostique n'implique pas que toute la vie de l'enfant, la sévérité de ses symptômes, les stratégies qu'il utilise pour les contourner, la manière dont il vit son handicap soient gravés dans le marbre. Deux individus génétiquement identiques, porteurs d'une forte susceptibilité à un trouble, selon qu'on les diagnostique précocement et qu'on les prend en charge de manière adéquate, ou pas, peuvent atteindre des niveaux de performance et de handicap très différents. Pour voir les choses d'une manière différente, supposons qu'une bonne rééducation orthophonique adaptée fasse gagner en moyenne 15 points standards (un écart-type de la population) aux enfants qui en bénéficient. Cela peut faire passer certains d'entre eux en deçà du seuil diagnostique, et donc les faire sortir officiellement de la pathologie. Mais que ce soit au-dessus ou en dessous du seuil diagnostique, tous les enfants vivent mieux avec une performance améliorée de 15 points ! Il est donc important de tenter d'offrir à chacun la prise en charge la plus adaptée possible à son cas individuel, quelle que soit la sévérité du trouble, et quelle que soit l'étiologie présumée. Dans la mesure où l'on ne peut intervenir sur les facteurs génétiques, c'est d'autant plus sur les facteurs non génétiques, notamment la prévention précoce et la rééducation, que l'on peut compter pour améliorer le développement de l'enfant.

- Andrews, W., Barber, M., Hernandez-Miranda, L. R., Xian, J., Rakic, S., Sundaresan, V., et al. (2008). The role of Slit-Robo signaling in the generation, migration and morphological differentiation of cortical interneurons. *Dev Biol*, 313(2), 648-658.
- Andrews, W., Liapi, A., Plachez, C., Camurri, L., Zhang, J., Mori, S., et al. (2006). Robo1 regulates the development of major axon tracts and interneuron migration in the forebrain. *Development*, 133(11), 2243-2252.
- Anthoni, H., Zucchelli, M., Matsson, H., Muller-Myhsok, B., Fransson, I., Schumacher, J., et al. (2007). A locus on 2p12 containing the co-regulated MRPL19 and C2ORF3 genes is associated to dyslexia. *Human Molecular Genetics*, 16(6), 667-677.
- Bellini, G., Bravaccio, C., Calamoneri, F., Donatella Cocuzza, M., Fiorillo, P., Gagliano, A., et al. (2005). No evidence for association between dyslexia and DYX1C1 functional variants in a group of children and adolescents from Southern Italy. *J Mol Neurosci*, 27(3), 311-314.
- Brkanac, Z., Chapman, N. H., Matsushita, M. M., Chun, L., Nielsen, K., Cochrane, E., et al. (2007). Evaluation of candidate genes for DYX1 and DYX2 in families with dyslexia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 144B(4), 556-560.
- Cope, N., Harold, D., Hill, G., Moskvina, V., Stevenson, J., Holmans, P., et al. (2005). Strong evidence that KIAA0319 on chromosome 6p is a susceptibility gene for developmental dyslexia. *American Journal of Human Genetics*, 76(4), 581-591.
- Cope, N. A., Hill, G., van den Bree, M., Harold, D., Moskvina, V., Green, E. K., et al. (2005). No support for association between dyslexia susceptibility 1 candidate 1 and developmental dyslexia. *Mol Psychiatry*, 10(3), 237-238.
- Dahdouh, F., Anthoni, H., Tapia-Paez, I., Peyrard-Janvid, M., Schulte-Körne, G., Warnke, A., et al. (2009). Further evidence for DYX1C1 as a susceptibility factor for dyslexia. *Psychiatr Genet*.
- Deffenbacher, K. E., Kenyon, J. B., Hoover, D. M., Olson, R. K., Pennington, B. F., DeFries, J. C., et al. (2004). Refinement of the 6p21.3 quantitative trait locus influencing dyslexia: linkage and association analyses. *Hum Genet*, 115(2), 128-138.
- DeFries, J. C., Fulker, D. W., & LaBuda, M. C. (1987). Evidence for a genetic aetiology in reading disability of twins. *Nature*, 329(6139), 537-539.
- Dehaene, S. (2007). *Les neurones de la lecture*. Paris: Odile Jacob.

---

<sup>9</sup> C'est précisément ce qui s'est passé pour la phénylcétonurie, l'adoption d'un régime adapté a totalement modifié les liens entre génotype et phénotype.

- Ramus, F. (2010). Génétique de la dyslexie développementale. In S. Chokron & J.-F. Démonet (Eds.), *Approche neuropsychologique des troubles des apprentissages* (pp. 67-90). Marseille: Solal.
- Démonet, J. F., Taylor, M. J., & Chaix, Y. (2004). Developmental dyslexia. *Lancet*, 363(9419), 1451-1460.
- Denckla, M. B., & Rudel, R. G. (1976). Rapid "automatized" naming (R.A.N): dyslexia differentiated from other learning disabilities. *Neuropsychologia*, 14(4), 471-479.
- Draganski, B., Gaser, C., Busch, V., Schuierer, G., Bogdahn, U., & May, A. (2004). Neuroplasticity: Changes in grey matter induced by training. *Nature*, 427(6972), 311-312.
- Ecalte, J., Magnan, A., & Ramus, F. (2007). L'apprentissage de la lecture et ses troubles. In S. Ionescu & A. Blanchet (Eds.), *Nouveau cours de psychologie. Psychologie du développement et de l'éducation* (Vol. coordonné par J. Lautrey). Paris: PUF.
- Eckert, M. (2004). Neuroanatomical markers for dyslexia: a review of dyslexia structural imaging studies. *Neuroscientist*, 10(4), 362-371.
- Fisher, S. E., & DeFries, J. C. (2002). Developmental dyslexia: Genetic dissection of a complex cognitive trait. *Nature Reviews Neuroscience*, 3, 767-780.
- Francks, C., Paracchini, S., Smith, S. D., Richardson, A. J., Scerri, T. S., Cardon, L. R., et al. (2004). A 77-kilobase region of chromosome 6p22.2 is associated with dyslexia in families from the United Kingdom and from the United States. *American Journal of Human Genetics*, 75(6), 1046-1058.
- Galaburda, A. M., LoTurco, J., Ramus, F., Fitch, R. H., & Rosen, G. D. (2006). From genes to behavior in developmental dyslexia. *Nature Neuroscience*, 9(10), 1213-1217.
- 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.
- Gallagher, A., Frith, U., & Snowling, M. (2000). Precursors of literacy delay among children at genetic risk of dyslexia. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 41, 203-213.
- Grigorenko, E. L. (2003). The first candidate gene for dyslexia: Turning the page of a new chapter of research. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100(20), 11190-11192.
- Habib, M. (2000). The neurological basis of developmental dyslexia: An overview and working hypothesis. *Brain*, 123, 2373-2399.
- Hallgren, B. (1950). Specific dyslexia (congenital word-blindness); a clinical and genetic study. *Acta Psychiatr Neurol Suppl*, 65, 1-287.
- Hannula-Jouppi, K., Kaminen-Ahola, N., Taipale, M., Eklund, R., Nopola-Hemmi, J., Kääriäinen, H., et al. (2005). The Axon Guidance Receptor Gene ROBO1 Is a Candidate Gene for Developmental Dyslexia. *PLoS Genetics*, 1(4), e50.
- Humphreys, P., Kaufmann, W. E., & Galaburda, A. M. (1990). Developmental dyslexia in women: neuropathological findings in three patients. *Ann Neurol*, 28(6), 727-738.
- Kaufmann, W. E., & Galaburda, A. M. (1989). Cerebrocortical microdysgenesis in neurologically normal subjects: a histopathologic study. *Neurology*, 39(2 Pt 1), 238-244.
- Liberman, I. Y. (1973). Segmentation of the spoken word and reading acquisition. *Bulletin of the Orton Society*, 23, 65-77.
- Lopez-Bendito, G., Flames, N., Ma, L., Fouquet, C., Di Meglio, T., Chedotal, A., et al. (2007). Robo1 and Robo2 cooperate to control the guidance of major axonal tracts in the mammalian forebrain. *J Neurosci*, 27(13), 3395-3407.
- Lyytinen, H., Ahonen, T., Eklund, K., Guttorm, T., Kulju, P., Laakso, M. L., et al. (2004). Early development of children at familial risk for dyslexia--follow-up from birth to school age. *Dyslexia*, 10(3), 146-178.
- Marino, C., Giorda, R., Luisa Lorusso, M., Vanzin, L., Salandi, N., Nobile, M., et al. (2005). A family-based association study does not support DYX1C1 on 15q21.3 as a candidate gene in developmental dyslexia. *Eur J Hum Genet*, 13(4), 491-499.
- Meng, H., Hager, K., Held, M., Page, G. P., Olson, R. K., Pennington, B. F., et al. (2005). TDT-association analysis of EKN1 and dyslexia in a Colorado twin cohort. *Hum Genet*, 118(1), 87-90.
- Meng, H., Smith, S. D., Hager, K., Held, M., Liu, J., Olson, R. K., et al. (2005). DCDC2 is associated with reading disability and modulates neuronal development in the brain. *PNAS*, 102, 17053-17058.
- Morais, J., Bertelson, P., Cary, L., & Alegria, J. (1986). Literacy training and speech segmentation. *Cognition*, 24(1-2), 45-64.
- Morgan, W. P. (1896). A case of congenital word blindness. *B. M. J.*, 2, 1378.
- Morton, J. (2004). *Understanding Developmental Disorders: A Causal Modelling Approach*. Oxford: Blackwell.
- Morton, J., & Frith, U. (1995). Causal modeling: A structural approach to developmental psychopathology. In D. Cicchetti & D. J. Cohen (Eds.), *Developmental Psychopathology Volume 1: Theory and Methods* (pp. 357-390). New York: Wiley.
- Nopola-Hemmi, J., Myllyluoma, B., Voutilainen, A., Leinonen, S., Kere, J., & Ahonen, T. (2002). Familial dyslexia: neurocognitive and genetic correlation in a large Finnish family. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 44(9), 580-586.
- Orton, S. (1937). *Reading, writing and speech problems in children*. New York: Norton.

- Ramus, F. (2010). Génétique de la dyslexie développementale. In S. Chokron & J.-F. Démonet (Eds.), *Approche neuropsychologique des troubles des apprentissages* (pp. 67-90). Marseille: Solal.
- Paracchini, S., Scerri, T., & Monaco, A. P. (2007). The genetic lexicon of dyslexia. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 8, 57-79.
- Paracchini, S., Thomas, A., Castro, S., Lai, C., Paramasivam, M., Wang, Y., et al. (2006). The chromosome 6p22 haplotype associated with dyslexia reduces the expression of KIAA0319, a novel gene involved in neuronal migration. *Hum. Mol. Genet.*, 15(10), 1659-1666.
- Plomin, R., Owen, M. J., & McGuffin, P. (1994). The genetic basis of complex human behaviors. *Science*, 264(5166), 1733-1739.
- Ramus, F. (2004). Neurobiology of dyslexia: A reinterpretation of the data. *Trends in Neurosciences*, 27(12), 720-726.
- Ramus, F. (2008). Génétique de la dyslexie développementale. *A.N.A.E.*, 96-97, 9-14.
- Ramus, F., & Fisher, S. E. (2009). Genetics of language. In M. S. Gazzaniga (Ed.), *The Cognitive Neurosciences* (4th ed., pp. 855-871). Cambridge, MA: MIT Press.
- Ramus, F., & Fisher, S. E. (in press). Genetics of language. In M. S. Gazzaniga (Ed.), *The Cognitive Neurosciences IV*. Cambridge, MA: MIT Press.
- Rosen, G. D., Bai, J., Wang, Y., Fiondella, C. G., Threlkeld, S. W., LoTurco, J. J., et al. (2007). Disruption of Neuronal Migration by RNAi of *Dyx1c1* Results in Neocortical and Hippocampal Malformations. *Cereb Cortex*, 17(11), 2562-2572.
- Scarborough, H. S. (1990). Very early language deficits in dyslexic children. *Child Dev*, 61(6), 1728-1743.
- Scerri, T. S., Fisher, S. E., Francks, C., MacPhie, I. L., Paracchini, S., Richardson, A. J., et al. (2004). Putative functional alleles of *DYX1C1* are not associated with dyslexia susceptibility in a large sample of sibling pairs from the UK. *Journal of Medical Genetics*, 41(11), 853-857.
- Schumacher, J., Anthoni, H., Dahdouh, F., König, I. R., Hillmer, A. M., Kluck, N., et al. (2005). Strong genetic evidence for *DCDC2* as a susceptibility gene for dyslexia. *Am J Hum Genet*, 78, 52-62.
- Shankweiler, D., Liberman, I. Y., Mark, L. S., & Fowler, C. A. (1979). The speech code and learning to read. *Journal of Experimental Psychology: Human Learning and Memory*, 5, 531-545.
- Shaywitz, B. A., Lyon, G. R., & Shaywitz, S. E. (2006). The role of functional magnetic resonance imaging in understanding reading and dyslexia. *Developmental Neuropsychology*, 30(1), 613-632.
- 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.
- Snowling, M. J. (2000). *Dyslexia* (2nd ed.). Oxford: Blackwell.
- Sprenger-Charolles, L., & Colé, P. (2003). *Lecture et dyslexie*. Paris: Dunod.
- Stephenson, S. (1907). Six cases of congenital word-blindness affecting three generations of one family. *Ophthalmoscope*, 5, 482-484.
- Stromswold, K. (2001). The heritability of language: A review and metaanalysis of twin, adoption, and linkage studies. *Language*, 77(4), 647-723.
- Taipale, M., Kaminen, N., Nopola-Hemmi, J., Haltia, T., Myllyluoma, B., Lyytinen, H., et al. (2003). A candidate gene for developmental dyslexia encodes a nuclear tetratricopeptide repeat domain protein dynamically regulated in brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100(20), 11553-11558.
- Threlkeld, S. W., McClure, M. M., Bai, J., Wang, Y., LoTurco, J. J., Rosen, G. D., et al. (2007). Developmental disruptions and behavioral impairments in rats following in utero RNAi of *Dyx1c1*. *Brain Research Bulletin*, 71(5), 508-514.
- van Alphen, P., de Bree, E., Gerrits, E., de Jong, J., Wilsenach, C., & Wijnen, F. (2004). Early language development in children with a genetic risk of dyslexia. *Dyslexia*, 10(4), 265-288.
- Wang, Y., Paramasivam, M., Thomas, A., Bai, J., Kaminen-Ahola, N., Kere, J., et al. (2006). *DYX1C1* functions in neuronal migration in developing neocortex. *Neuroscience*, 143(2), 515-522.
- Wigg, K. G., Couto, J. M., Feng, Y., Barr, C. L., Anderson, B., Cate-Carter, T. D., et al. (2004). Support for *EKN1* as the susceptibility locus for dyslexia on 15q21. *Molecular Psychiatry*, 9(12), 1111-1121.
- Williams, J., & O'Donovan, M. C. (2006). The genetics of developmental dyslexia. *European Journal of Human Genetics*, 14(6), 681-689.