

Table ronde : la neurofibromatose

## Apports de la recherche dans la compréhension des troubles des apprentissages dans la neurofibromatose de type 1

### Advances in understanding human cognition process in neurofibromatosis type 1

Y. Chaix

*Unité de neurologie pédiatrie, hôpital des Enfants, 330, avenue de Grande-Bretagne, 31059 Toulouse cedex 9, France*

Disponible sur internet le 08 mai 2004

Les troubles des apprentissages sont un motif fréquent de consultation en pratique pédiatrique. Ils sont un des symptômes le plus souvent rencontrés chez l'enfant présentant une neurofibromatose de type 1 (NF1). La fréquence de tels troubles varie selon les séries de 30 à 65 % des cas. Le retard mental est rare et il s'agit le plus souvent de troubles concernant certaines fonctions cognitives : les fonctions visuospatiales sont régulièrement rapportées comme déficitaires chez ces enfants. Néanmoins il n'existe pas de profil neuropsychologique spécifique dans la NF1 et des troubles linguistiques ou attentionnels sont également rapportés. Un bilan neuropsychologique doit être réalisé dans ces situations permettant d'analyser les fonctions cognitives en cause dans les difficultés que rencontre l'enfant et proposer des rééducations afin de lui permettre de compenser ses déficits.

Ces dernières années deux types d'approches (« approche neuropsychologique et approche neurobiologique ») ont été développées pour permettre une meilleure compréhension des mécanismes à l'origine des troubles des apprentissages dans la NF1.

#### 1. Apport de l'imagerie fonctionnelle

Les progrès de l'imagerie ces dix dernières années, notamment de l'imagerie fonctionnelle, permettent de mettre en évidence des dysfonctionnements de certaines régions cérébrales impliquées dans des fonctions cognitives déficitaires. Par exemple dans la dyslexie développementale, plusieurs études en imagerie fonctionnelle convergent pour mettre en évidence un dysfonctionnement des régions temporopariétales et frontales inférieures gauches qui sous-

tendent les processus phonologiques. Dans la NF1, la lecture est également un apprentissage fréquemment déficitaire. Billingsley et al. viennent de réaliser une étude en IRMf chez 15 enfants présentant une NF1. Ils retrouvent des différences significatives, entre le groupe NF1 et un groupe contrôle, dans l'activation de régions cérébrales impliquées dans les processus phonologiques : le groupe NF1 active de façon plus importante par rapport au groupe contrôle, les régions frontales inférieures droites comparativement aux régions postérieures droites dans une tâche phonologique auditive et les régions temporo-occipitales gauches comparativement aux régions antérieures dans une tâche phonologique visuelle. Ces profils d'activation pourraient traduire des mécanismes compensatoires à un défaut de connectivité entre les régions cérébrales antérieures et postérieures impliquées dans les mécanismes de la lecture.

Dans le cadre de la dyslexie développementale, des travaux récents en imagerie fonctionnelle nous apprennent également que des entraînements cognitifs intensifs peuvent permettre une réorganisation des réseaux neuronaux objectivée en imagerie et corrélée à des améliorations en terme des performances aux tests neuropsychologiques. Il sera donc intéressant d'étudier les possibles effets des remédiations cognitives sur les dysfonctionnements cérébraux objectivés dans la NF1.

#### 2. Du gène et son produit (la neurofibromine) aux troubles des apprentissages

L'approche « neurobiologique » repose sur l'étude d'affections génétiques entraînant des déficits cognitifs pour lesquelles un gène a été identifié. À partir de modèles animaux de ces affections, dont la NF1, les chercheurs relient un déficit moléculaire aux troubles cognitifs observés. Le pro-

Adresse e-mail : [chaix.y@chu-toulouse.fr](mailto:chaix.y@chu-toulouse.fr) (Y. Chaix).

duit du gène de la NF1 est une protéine, la neurofibromine, qui possède plusieurs fonctions biochimiques connues. Elle possède notamment un domaine GAP qui accélère l'inactivation de la protéine Ras (appartenant au groupe des protéines G qui participe au transfert d'un signal extracellulaire, du récepteur membranaire à l'intérieur de la cellule). En stimulant l'activité guanosine triphosphatase (GTPase) ; elle module l'activité de l'adénylcyclase (AC) un enzyme crucial pour l'activité de l'adénosine monophosphate cyclique ; enfin elle possède la capacité de s'associer aux microtubules. Ainsi la neurofibromine intervient dans la régulation de plusieurs signaux de processus cellulaires qui jouent un rôle clé dans les phénomènes de plasticité synaptique, de mémorisation et d'apprentissage. En effet les modifications dans le nombre et l'intensité des connections synaptiques constituent le support neurobiologique de l'apprentissage et de la mémoire à long terme.

### 3. Que nous apprennent les modèles animaux ?

Deux modèles animaux ont été développés dans la NF1 : un modèle murin avec une souris *knockout* et un modèle à partir de la drosophile. Malgré la distance phylogénétique entre les espèces, il existe une surprenante homologie dans la structure de la neurofibromine entre espèces humaine et animale.

Comme les sujets NF1, les souris présentant une mutation sur le gène NF1 à l'état hétérozygote (NF1  $\pm$ ) développent des troubles des apprentissages alors que cette mutation est létale à l'état homozygote. Ces souris présentent un déficit pour l'apprentissage et la mémorisation d'une tâche visuospatiale réalisée dans un labyrinthe d'eau et réputé sensible aux lésions hippocampiques. Après un entraînement de dix jours, les animaux contrôles passent significativement plus de temps que les souris mutées dans le quadrant où la plateforme à atteindre était initialement localisée ou croisent de façon plus fréquente les coordonnées de l'emplacement de la plateforme dans le labyrinthe. De façon intéressante, ces différences disparaissent lorsque les souris mutées suivent un entraînement plus prolongé que les contrôles. L'association à certaines mutations aggrave ce déficit visuospatial, par exemple l'association à une mutation du récepteur du glutamate Nmdar 1, qui joue un rôle important dans les apprentissages sous-tendus par les structures hippocampiques. Les chercheurs ne retrouvent pas de différence entre les populations contrôles et mutées pour un apprentissage par simple conditionnement. La mutation du gène NF1 aurait un retentissement différent sur des fonctions cognitives sous-tendues par des régions cérébrales différentes.

Ainsi la mutation du gène NF1 aurait des conséquences spécifiques pour certains type d'apprentissage ; la sévérité du phénotype serait influencée par l'association à certaines mutations ; la remédiation aurait un effet positif permettant la correction de certains déficits cognitifs.

Par ailleurs ces troubles cognitifs surviennent indépendamment de l'existence ou non de lésions cérébrales. Les souris porteuses d'une mutation à l'état homozygote d'un exon situé dans le domaine *GAP-Related Domain* de la neurofibromine ne présentent pas de prédisposition particulière pour les tumeurs mais développent des troubles des apprentissages.

Quelle conséquence au niveau moléculaire est responsable des troubles des apprentissages ? À cette question les réponses sont différentes selon le modèle animal auquel on s'intéresse. Chez la drosophile, la mutation homozygote NF1 $-/-$  entraîne des troubles des apprentissages dépendant de la diminution de l'activité adénylcyclase. Des différences significatives sont retrouvées en terme de performance entre les insectes mutés et les contrôles lors d'un apprentissage de type pavlovien entre une odeur et un choc électrique. Dans le cas du modèle murin, c'est la fonction GAP de la neurofibromine qui semble impliquée dans la genèse des troubles cognitifs. Cette fonction permet à la protéine d'augmenter l'inactivation de la protéine Ras en stimulant l'activité GTPase. L'hyperactivité Ras secondaire à la mutation du gène NF1 pourrait être responsable des troubles cognitifs : en effet l'augmentation de l'activité Ras a pour conséquence chez la souris mutée un accroissement de l'activité inhibitrice GABAergique et un déficit de la potentialisation à long terme. Les fonctions cognitives déficitaires chez la souris mutée NF1  $\pm$  peuvent être restaurées par manipulation génétique et/ou pharmacologique. Les auteurs montrent que les souris porteuses de la double mutation NF1 $\pm$  et K-ras  $\pm$  réalisent de façon équivalente aux souris contrôles une tâche d'apprentissage spatial. La mutation K-ras diminue l'activité Ras et corrige ainsi l'effet de la mutation NF1 sur les fonctions cognitives. L'activité Ras peut également être modulée par des facteurs pharmacologiques : cette même équipe a utilisé pour démontrer cela un inhibiteur de la Farnesyl-Transferase qui diminue de façon indirecte le niveau d'activité Ras. Cette manipulation atteste de plus de la réversibilité des troubles cognitifs pour des souris adultes.

L'AC ou la protéine Ras constituent deux des principales protéines de couplage qui assurent le lien entre la membrane synaptique et la transcription nucléaire à l'origine de la synthèse protéique. Cette cascade est impliquée dans les modifications synaptiques observées dans l'apprentissage et la mémorisation. Ces études à partir de modèles animaux de NF1 nous permettent de mieux comprendre les troubles des apprentissages dans cette affection génétique et de façon plus générale d'entrevoir certaines bases neurobiologiques des processus cognitifs. Tout en restant prudent compte-tenu de la distance entre un cerveau de mouche ou de souris et d'un être humain, ces études peuvent laisser présager de pistes thérapeutiques dans l'avenir. En effet, elles montrent pour certaines d'entre-elles, la réversibilité des troubles cognitifs en rétablissant la cascade de la transduction cellulaire, notamment à partir de facteurs pharmacologiques.

**Bibliographie**, sur demande à l'auteur.