



UNIVERSITÉ FRANÇOIS – RABELAIS DE TOURS

ÉCOLE DOCTORALE SSBCV

Équipe 1 unité INSERM 930

THÈSE

présentée par :

Mélina HUC-CHABROLLE

soutenue le : **13 Décembre 2012**

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'université François – Rabelais de Tours**

Discipline/ Spécialité : Sciences de la Vie et de la Santé/ Neurosciences

Étude de la correspondance génotype/ phénotype dans la dyslexie de développement :

Recherche de facteurs de prédisposition génétique à partir
de l'étude de familles multiplex

THÈSE dirigée par :

Mme BONNET-BRILHAULT Frédérique
M LAUMONNIER Frédéric

Professeur, Université François – Rabelais de Tours
Chargé de recherche, HDR, INSERM

RAPPORTEURS :

Mme MANCINI Josette
M HANAUER André

Professeur, Université d'Aix-Marseille
Maître de Conférences, Docteur d'Etat, Université de Strasbourg 1

JURY :

Mme BARTHELEMY Catherine	Professeur, Université François – Rabelais de Tours
Mme BONNET-BRILHAULT Frédérique	Professeur, Université François – Rabelais de Tours
M HANAUER André	Maître de Conférences, Docteur d'Etat, Université de Strasbourg 1
M LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche, HDR, INSERM
Mme MANCINI Josette	Professeur, Université d'Aix-Marseille
Mme PURPER OUAKIL Diane	Professeur, Université de Montpellier 1

Remerciements

Remerciements

Ils m'ont fait l'honneur d'être rapporteurs de cette thèse,

Mme Josette MANCINI, professeur honoraire de l'Université d'Aix-Marseille, neuropédiatre, Centre de Référence des Troubles d'apprentissage, Hôpital la Timone, AP-HM,

M André HANAUER, Maître de Conférences à l'Université de Strasbourg, Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire,

Ils m'ont fait l'honneur d'être examinateurs de cette thèse,

Mme Diane PURPER-OUAKIL, professeur de l'Université de Montpellier 1, pédopsychiatre, service de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, CHRU de Montpellier,

Mme Catherine BARTHELEMY, professeur honoraire de l'Université de Tours, pédopsychiatre, Centre Universitaire de Pédopsychiatrie, CHRU de Tours,

Je les en remercie sincèrement et souhaite que ce travail ait pu susciter leur intérêt.

Je remercie Mme le Pr Frédérique BONNET-BRILHAULT de m'avoir confié ce sujet il y a 4 ans. Au cours de ces années, souvent formidables mais parfois difficiles, j'ai beaucoup appris sur la recherche (et ses aléas), et sur moi-même aussi. Tu m'as ouvert une voie, escarpée mais passionnante, m'a encouragée à la suivre et m'a permis de penser que j'en étais capable.

Je remercie M le Dr Frédéric LAUMONNIER de m'avoir accueillie et accompagnée au sein du laboratoire de l'équipe 2, qui est devenu mon laboratoire. Ta pensée claire, ton calme, ton sourire et ta pédagogie ont été indispensables pour une psychiatre au pays de la biologie moléculaire.

Je remercie Mme Le Pr Catherine BARTHELEMY de son indéfectible soutien moral lors des périodes difficiles. J'ai beaucoup appris à votre contact, en premier lieu de ne jamais perdre de vue le sens de notre travail et l'importance qu'il a pour les malades et les familles, que ce soit dans le cadre de la clinique ou de la recherche. Merci pour cette leçon essentielle.

Je remercie M le Pr Christian ANDRES pour l'accueil chaleureux qu'il m'a réservé au sein de son équipe de recherche. Ses réflexions et son soutien ont été précieux.

Je remercie également M le Dr Patrick VOURC'H pour ses conseils et sa compétence sans lesquels je n'aurais sans doute pas pu mener ce travail à bien.

Je remercie aussi l'ensemble de l'équipe 2 de m'avoir accueillie, et tout particulièrement Rose-Anne et Caroline qui ont fait de mes moments « à la pailasse » un vrai plaisir, mais aussi Sylvianne, Agathe et Cathy.

Je remercie le Dr Marie-Anne BARTHEZ de m'avoir accueillie au Centre de Référence pour les Troubles du Langage et des Apprentissages, et de m'avoir tant appris au cours de cette collaboration. Je remercie aussi très chaleureusement l'ensemble de l'équipe : le Dr Elizabeth SCHWEITZER, Géraldine, Anne-Gaëlle, Anne, Marie-Thérèse mais surtout Eva. J'ai pu grâce à toi comprendre bien mieux la réalité de la dyslexie, tant dans nos discussions cliniques que scientifiques, merci d'avoir partagé ton savoir en toute amitié.

Je tiens aussi à remercier sincèrement l'ensemble des familles qui ont accepté de participer à cette étude. Lors de nos rencontres, ils ont déposé auprès de nous leur histoire personnelle et familiale, et ils nous ont aussi transmis leur enthousiasme et leur désir de mieux comprendre les difficultés qu'ils rencontraient. Merci à eux.

Je remercie toute l'équipe du Centre Universitaire de Pédopsychiatrie, et plus particulièrement celle du Centre de Ressource Autisme et de l'INSERM. Votre soutien, votre compétence, pour certains votre amitié m'accompagne depuis plusieurs années et me fait me sentir chez moi dans ce service. Auprès de vous, j'apprends tous les jours, je travaille, je discute, je ris souvent, je pleure rarement et je n'oublie pas pourquoi et pour qui nous sommes là.

Un grand merci enfin à mes amis, ma famille, mes enfants et surtout mon mari. Quand je n'en peux plus et que je suis désespérée de ma nullité, ton sourire blasé et ton ironique « tu n'y arriveras jamais, comme d'habitude... » savent toujours me remettre les idées en place.

« Il me semble que rien ne prépare mieux à tenir tête (à la meute, à la peur, à l'autorité, à l'existence même) que l'expérience solitaire de la liberté, et, franchement, quel meilleur champ d'exercice, plus vaste, plus divers, plus sauvage, plus scandaleusement personnel, que la lecture ? »

Marie Desplechin

**In « Lire est le propre de l'homme »
L'école des loisirs**

Sommaire

Sommaire

Introduction.....	1
Chapitre 1 : Caractérisation du phénotype : des erreurs de lecture au cerveau dyslexique	6
1. Rappels historiques	6
2. Définitions	7
2.1. Les troubles des apprentissages	7
2.2. La dyslexie de développement.....	9
3. Épidémiologie.....	13
3.1. Prévalence	13
3.2. Sexe-ratio	14
4. Modèle psychophysiologique de la lecture et correspondances diagnostiques dans la dyslexie.....	15
5. Hypothèse neurodéveloppementale	17
5.1. Anomalies structurales.....	18
5.2. Anomalies fonctionnelles	24
6. Théories neurocognitives de la dyslexie : 4 modèles psychophysiopathologiques.....	32
6.1. Théorie phonologique	32
6.2. Théorie du traitement temporel	34
6.3. Théorie visuelle : hypothèse magnocellulaire.....	35
6.4. Théorie cérébelleuse	36
7. Les troubles associés	38
Chapitre 2 : les études génétiques dans la dyslexie.....	48
1. Épidémiologie génétique.....	48
1.1. Agrégation familiale	48
1.2. Études de jumeaux	49
1.3. Influence de l'environnement.....	49
1.4. Études d'adoption	50
2. Mode de transmission.....	51
3. Stratégies des études génétiques dans un trouble complexe	53
3.1. Études de liaison.....	53
3.2. Études d'association.....	56
3.3. Gènes candidats	57
Matériel et méthode	64
1 Hypothèse et objectif de notre étude.....	65
2 Population	65
2.1 Modalités de recrutement	65
2.1.1 Critères d'inclusion.....	66
2.1.2 Critères de non inclusion.....	66
2.1.3 Passation des tests	66
2.2 Caractérisation du phénotype de dyslexie.....	66
2.2.1 Caractérisation du phénotype chez les sujets index.....	66
2.2.2 Caractérisation du phénotype pour les générations des parents et grands parents	68
2.3 Effectif	68

3	Méthodes des analyses génétiques	69
3.1	Recueil des prélèvements d'ADN	69
3.2	Criblage de l'ensemble du génome et étude de liaison	70
3.2.1	Génotypage des individus	70
3.2.2	Méthodes statistiques utilisées.....	70
3.3	Méthodes d'analyse des mutations	72
3.3.1	Amplification des différents exons des gènes candidats: <i>Polymerase Chain Reaction</i> (PCR)	72
3.3.2	Séquençage	79
3.3.3	Recherche de microremaniements génomiques : analyse par <i>Comparative Genomic Hybridization</i>	80
	Résultats	83
1.	Résultats de l'étude de liaison	84
1.1.	Résultats concernant la région Xq23-q24	84
1.2.	Résultats concernant la région Xq27.3 (figure 30).....	84
2.	Résultats de l'analyse en CGH array.....	86
3.	Résultats de l'analyse des gènes de la région candidate en Xq27	87
	Discussion	115
1.	Discussion des résultats	116
1.1.	Choix et caractérisation phénotypique de la population.....	116
1.2.	La région Xq27.3, candidate dans la dyslexie de développement	118
1.3.	Les gènes candidats de la région Xq27.3	119
1.4.	Le gène FMR1, candidat dans la dyslexie de développement	120
2.	Perspectives sur la caractérisation des correspondances génotype / phénotype dans la dyslexie de développement	121
2.1.	Intégration des résultats génétiques : hypothèses sur les voies physiopathologiques concernées	121
2.2.	Nouvelles stratégies d'étude de la correspondance génotype / phénotype	123
	Conclusion générale	126
	Bibliographie	128
	Annexes	147

Table des figures

Figure 1 : Liens entre la dyslexie et les autres troubles du développement des apprentissages, d'après Habib (2003).	9
Figure 2 : Persistance avec l'âge d'un écart « gap » entre les performances aux tests de lectures chez les dyslexiques « poor readers » et les lecteurs normaux « good readers », extrait de Shaywitz et al. (2005).	11
Figure 3 : Pourcentages de mots lus par les écoliers de 14 pays européens après une année d'apprentissage d'après Seymour (2003) et Habib (2005).	14
Figure 4: modèle des voies directes et indirectes de lecture, d'après Ellis, 1989.	15
Figure 5: Planum temporale, aspect anatomique asymétrique habituel chez un droitier, d'après Geschwind et Levitski, 1968.	18
Figure 6 : ectopie neuronale corticale chez un dyslexique, extrait de Ramus, 2004.	19
Figure 7: polymicrogyries, aspect de pseudo circonvolution corticale, cortex temporal supérieur gauche extrait de Ramus, 2004.	19
Figure 8: dysplasie corticale focale : disposition anarchique des neurones corticaux extrait de Ramus, 2004.	19
Figure 9 : distribution des anomalies corticales microscopiques relevées sur différents sujets dyslexiques, extrait de Ramus (2004).	20
Figure 10: schéma des voies magnocellulaires	21
Figure 11 : différences de densité de matière grise entre sujets dyslexiques et contrôle en comparaison Voxel par Voxel, réduction de matière grise chez les sujets dyslexiques. Extrait de Brown et al. 2001.	23
Figure 12 : PEA corticaux, aspect normal au niveau des électrodes centrale et temporale chez l'adulte et l'enfant de 7-8ans, d'après Bruneau.	25
Figure 13: représentations graphiques de la MMN	26
Figure 14: Réseau neuronal de la lecture mis en évidence par l'imagerie fonctionnelle, extrait de l'expertise collective INSERM Dyslexie, dysorthographe, dyscalculie : Bilan des données scientifiques, 2007.	29
Figure 15: Résumé des données d'imagerie fonctionnelles : Zones d'activation anormale chez les dyslexiques, d'après Démonet et al., The Lancet, 2004.	30
Figure 16: la théorie phonologique, extrait de l'expertise collective INSERM Dyslexie, dysorthographe, dyscalculie : Bilan des données scientifiques, 2007.	33
Figure 17 : théorie du traitement auditif temporel, extrait de l'expertise collective INSERM Dyslexie, dysorthographe, dyscalculie : Bilan des données scientifiques, 2007.	34
Figure 18: la théorie magnocellulaire, extrait de l'expertise collective INSERM Dyslexie, dysorthographe, dyscalculie : Bilan des données scientifiques, 2007.	36
Figure 19 : la théorie cérébelleuse, extrait de l'expertise collective INSERM Dyslexie, dysorthographe, dyscalculie : Bilan des données scientifiques, 2007.	37
Figure 20: Principe des études de liaison, extrait de Francks, MacPhie et Monaco, 2002, p 486.	54
Figure 22 : Principe des études d'association, extrait de Francks, MacPhie et Monaco (2002), p486.	57
Figure 23 : le gène <i>DYX1C1</i> dans la région 15q21, extrait de Fischer and Francks (2006).	59
Figure 24 : la région 6p22, extrait de Fischer and Francks (2006).	59
Figure 25 : la région 3p12 et le gène <i>ROBO1</i> , extrait de Fischer and Francks (2006).	61
Figure 26: Arbre généalogique des familles incluses dans l'étude	69
Figure 28: exemple de résultat de séquençage.	80
Figure 29: technique d'hybridation génomique comparative sur chromosomes et sur puce à ADN, extrait de Salanville et al. 2005.	81
Figure 30: représentation graphique des LOD scores obtenus pour le chromosome X en fonction de la position des marqueurs.	86
Figure 31: détails de la région Xq27 identifiées par étude de liaison et positions des gènes candidats par rapport au locus <i>FMR1</i>	87
Figure 32: réseau moléculaire théorique de la neuromigration et de la croissance axonale dirigée intégrant les gènes candidats impliquée dans la dyslexie, extrait de Poelmans et al. 2011.	122

Tableaux

Tableau 1 : critères communs aux troubles des apprentissages dans la CIM-10	8
Tableau 2 : critères communs aux troubles des apprentissages dans le DSM-IV.	8
Tableau 3 : critères diagnostiques spécifiques de la dyslexie de développement dans la CIM-10.	10
Tableau 4: Évolution des définitions de la dyslexie d'après Wadsworth et al. 2010	12
Tableau 5 : Les régions identifiées par les études de liaison	55
Tableau 6: récapitulatif des tests orthophoniques utilisés pour la caractérisation phénotypique	67
Tableau 7: présentation de la construction du score de sévérité selon la méthode de Heaton (Strauss et al. 2006)	67
Tableau 8: conditions de PCR pour le gène <i>FMR1</i>	75
Tableau 9: conditions de PCR pour le gène <i>FMR2</i>	76
Tableau 10 : conditions de PCR pour le gène <i>ASFMR1</i>	77
Tableau 11 : conditions de PCR pour le gène <i>FMR1-NB</i> .	77
Tableau 12: conditions de PCR pour le gène <i>CXorf1</i> .	78
Tableau 13: conditions de PCR pour le gène <i>CXorf51</i> .	78
Tableau 14: conditions de PCR pour le gène <i>SLITRK2</i> .	78
Tableau 15: résumé des résultats de l'analyse de liaison pour la région Xq27	85

Introduction

Introduction

L'acquisition de la lecture, à l'inverse de celle du langage oral, nécessite un apprentissage explicite des conventions de transcription des sons prononcés, appelés phonèmes, sous une forme écrite, appelée graphème, et ce quelle que soit la langue. Comme tout apprentissage, celui-ci peut être perturbé par de nombreux facteurs environnementaux (méthode d'apprentissage, professeur, conditions de vie par exemple) mais aussi propres à l'apprenti lecteur (intelligence, motivation, capacité d'attention, état psychologique). Néanmoins, il existe des difficultés spécifiques d'apprentissage de la lecture que l'on regroupe sous le terme de dyslexie de développement. L'étude de ce trouble se trouve au carrefour des sciences de l'éducation, des sciences cognitives et des neurosciences, ce qui explique qu'il soit le lieu d'échanges très riches entre ces disciplines.

La dyslexie est un trouble neurocognitif dont la physiopathologie est actuellement encore débattue. L'hypothèse généralement admise est qu'il s'agit d'un trouble neurodéveloppemental. Selon cette hypothèse, les particularités comportementales observées sont la manifestation de troubles cognitifs qui sont sous-tendus par un trouble du fonctionnement des réseaux neuronaux. Ces anomalies cérébrales fonctionnelles sont le résultat d'anomalies cyto-architecturales et biochimiques au niveau des neurones et de leur organisation, déterminées par des facteurs étiologiques génétiques et/ou environnementaux.

Ainsi, contrairement aux patients cérébrolésés ayant perdu la capacité de lire suite à la destruction d'une zone spécifique du cortex, les patients dyslexiques présenteraient des anomalies dans la mise en place des réseaux neuronaux qui permettent la lecture. Ces anomalies rendraient l'acquisition normale de la lecture difficile et entraîneraient la mise en place de mécanismes de compensation.

Par ailleurs, contrairement à des pathologies psychiatriques dont la définition clinique comprend la présence de symptômes spécifiques absents dans la population générale, la dyslexie de développement correspond à l'extrémité de la distribution des performances de lecture dans la population. De ceci découle tout d'abord que la définition de ce trouble d'apprentissage passe par la fixation arbitraire de critères qui différencient le normal du pathologique. Il en résulte également que l'étude physiopathologique de la dyslexie de

développement dérive de l'étude du processus physiologique de la lecture, sans qu'une hypothèse physiopathologique existe *a priori*.

La place des études génétiques dans ce contexte est bien différente de la place qu'elles occupent habituellement au sein de la génétique médicale, où l'anomalie génétique causale retrouvée va permettre un diagnostic positif, et éventuellement un diagnostic prénatal ou une thérapie génique. Dans le cas des troubles neurocognitifs comme la dyslexie de développement, les études génétiques vont permettre de contribuer à élucider les processus neurodéveloppementaux impliqués dans la physiopathologie. En effet, en suivant l'hypothèse neurodéveloppementale, la découverte des facteurs génétiques en cause permet d'ouvrir une fenêtre sur les mécanismes neurobiologiques impliqués dans la dyslexie de développement.

L'objectif de notre travail était d'identifier les correspondances génotype/phénotype au sein d'une population de familles dont au moins deux apparentés au 1^{er} degré étaient atteints de dyslexie. L'établissement de ce type de correspondance nécessite de définir quel phénotype et quel modèle génétique peuvent être retenus.

Dans une première partie, les bases cliniques du concept de dyslexie de développement seront reprises, depuis sa découverte jusqu'aux données récentes faisant l'objet d'un consensus, puis des critères utilisés pour la définir seront discutés. Les différentes théories cognitives élaborées pour modéliser les difficultés d'apprentissage de la lecture seront présentées, ainsi que les données issues des études de différents domaines scientifiques : anatomopathologie, imagerie, et électrophysiologie. Enfin, les liens qu'entretient la dyslexie de développement avec d'autres affections (TDAH, troubles du langage oral ...) seront abordés. Ces bases nous permettront de mieux définir la question de la validité des critères phénotypiques.

Dans une deuxième partie, nous rappellerons les connaissances actuelles quant aux faits génétiques identifiés dans la dyslexie et la modélisation de leur transmission.

Dans la troisième partie, nous présenterons les travaux que nous avons réalisés et selon quelle stratégie. Nous exposerons le choix de la population et des critères phénotypiques utilisés, ainsi que des méthodes de recherche de et d'analyse des facteurs génétiques potentiellement

impliqués. Nous présenterons ensuite les résultats obtenus lors de ces études génétiques : étude de liaison, étude des micro réarrangements génomiques, séquençage de gènes candidats, sous la forme d'un article scientifique.

Enfin nous discuterons l'implication de ces résultats dans l'étude des correspondances entre génotype et phénotype dans la dyslexie de développement, en lien avec les évolutions récentes de la littérature.

État des connaissances

État des connaissances

Chapitre 1 : Caractérisation du phénotype : des erreurs de lecture au cerveau dyslexique

1. Rappels historiques

Les premiers cas cliniques décrivant des enfants présentant des difficultés inexplicables pour apprendre à lire sont mis en parallèle dès la fin du XVIIIème siècle avec des tableaux cliniques de patients adultes ayant perdu la capacité de lire suite à une lésion cérébrale. Ces troubles sont regroupés alors sous le terme de cécité verbale, c'est-à-dire qu'il s'agit d'une agnosie visuelle spécifique (Kussmaul 1877). Les patients atteints, autrefois parfaitement capables de lire, reconnaissent les lettres mais ne peuvent extraire le sens d'un texte. En 1892, le neurologue français Joseph-Jules Déjerine déduit de ses observations réalisées grâce à la méthode anatomo-clinique que « le limbe courbe », ou région pariéto-temporo-occipitale est la zone cérébrale centrale dans la lecture (Déjerine 1892). Morgan décrit pour la première fois la dyslexie développementale chez l'enfant en 1896, et par analogie avec le phénomène observé chez les adultes, envisage une origine lésionnelle (Morgan 1896).

Par la suite, ces observations initiales seront remises en causes, et les diagnostics plus rares. Cela est dû en partie au manque de consensus à propos des critères, et également aux débats de principe sur le rôle de facteurs environnementaux considérés par certains comme les seuls déterminants des troubles de l'apprentissage (milieu socioculturel, qualité de l'enseignement, niveau cognitif). Les théories psycho-affectives, très présentes en France dans le domaine des sciences de l'éducation, ont également joué un rôle important car elles affirment que la dyslexie ne serait que le symptôme d'une perturbation du développement de la personnalité, un refus de communiquer et d'entrer dans le monde des adultes, ayant pour origine un conflit inconscient (Lobrot 1972, Mille 1993, Claudon et al. 1998).

Critchley permet de ramener le débat dans le domaine scientifique et propose en 1970 une définition consensuelle et des critères diagnostiques qui seront repris par l'OMS en 1993

(Critchley 1974). Il oppose la dyslexie de développement aux autres troubles de la lecture à partir de ces critères. C'est sur cette base que les définitions actuelles sont construites.

2. Définitions

2.1. Les troubles des apprentissages

La dyslexie de développement appartient à l'ensemble des troubles spécifiques des apprentissages. De nombreuses définitions de ces troubles se sont succédées, suivant l'exploration de ce champ de recherche.

Rutter propose en 1989 une définition qui formera le socle des réflexions sur ces troubles (Rutter 1989) : «Les troubles développementaux des apprentissages sont un ensemble de difficultés des apprentissages qui ne peuvent être attribuées ni à un retard intellectuel, ni à un handicap physique, ni à des conditions adverses de l'environnement. Ces difficultés sont inattendues compte tenu des autres aspects du développement, elles apparaissent très tôt dans la vie et interfèrent avec le développement normal. Elles persistent souvent jusqu'à l'âge adulte».

Dans cette définition, on retrouve les principaux critères utilisés pour caractériser les troubles spécifiques des apprentissages (qu'il s'agisse de troubles du langage oral, de la lecture, de l'écriture ou du calcul) :

- Critère de « discordance » (discrepancy) entre les performances médiocres à des épreuves liées au domaine atteint et les bonnes performances à d'autres épreuves cognitives (il s'agit souvent du QI)
- Critère d'exclusion : les troubles ne doivent pas avoir comme cause primaire ni un retard global, ni un handicap sensoriel, ni un environnement défavorable (pédagogie inadaptée, niveau socioculturel insuffisant, diversité linguistique), ni une forme de trouble mental avérée ;
- Le trouble est dû à des facteurs intrinsèques à l'enfant (ce point dérive directement des deux précédents et met l'accent sur l'origine neurobiologique des troubles).

Dans sa dernière version, la classification internationale des maladies ou CIM-10 (OMS 1994), reconnaît dans son chapitre «Troubles du développement psychologique » quatre grandes catégories de trouble des apprentissages: Trouble spécifique de la lecture, Trouble spécifique de l'orthographe, Trouble spécifique de l'acquisition de l'arithmétique, Trouble mixte des acquisitions scolaires.

Les critères diagnostiques proposés suivent les principes de la définition proposée par Rutter (tableau 1).

-
- La note obtenue aux épreuves, administrées individuellement, se situe à au moins deux écarts-types en dessous du niveau escompté, compte tenu de l'âge chronologique et du QI
 - Le trouble interfère de façon significative avec les performances scolaires ou les activités de la vie courante
 - Le trouble ne résulte pas directement d'un déficit sensoriel
 - La scolarisation s'effectue dans les normes habituelles
 - Le QI est supérieur ou égal à 70
-

Tableau 1 : critères communs aux troubles des apprentissages dans la CIM-10

Le DSM-IV, (*American Psychiatric Association* 2004) dans la partie « Troubles diagnostiqués pendant la première enfance, la deuxième enfance ou l'adolescence », définit dans un chapitre à part les troubles des apprentissages. Ce chapitre comprend le trouble de la lecture, celui du calcul et de l'expression écrite ainsi qu'un trouble des apprentissages non spécifié. Ces troubles présentent également des critères communs dont celui de discordance entre les performances dans le domaine et les performances attendues pour l'âge, le niveau intellectuel et le niveau d'instruction. Le critère d'exclusion est également présent, puisque le trouble ne doit pas pouvoir s'expliquer par la présence d'un déficit sensoriel.

-
- Performances à des tests standardisés (en lecture, calcul ou expression écrite), passés de façon individuelle, nettement au-dessous du niveau attendu par rapport à l'âge, aux autres performances scolaires et à l'intelligence de l'enfant. « Nettement au-dessous » se définit par une discordance de plus de 2 écarts-types entre les performances à ces tests et le QI (dans certains cas une différence moins importante est suffisante, 1 ou 1,5 écarts-types)
 - Ces problèmes d'apprentissage doivent interférer de manière significative avec la réussite scolaire ou avec les activités de la vie courante liées à la lecture, le calcul ou l'écriture
 - Si un déficit sensoriel est présent, les difficultés d'apprentissage doivent être supérieures à celles habituellement associées à ce déficit
-

Tableau 2 : critères communs aux troubles des apprentissages dans le DSM-IV.

Les critères du DSM-IV et de la CIM-10 sont donc proches, mais diffèrent surtout par le critère de discordance qui est plus restrictif dans la CIM-10 puisque le QI est spécifiquement au dessus de 70 ce qui n'est pas le cas dans le DSM-IV.

La dyslexie a un rôle central au sein des troubles des apprentissages dans la CIM-10 puisqu'en cas de diagnostic associé, la dyslexie doit être retenue comme diagnostic principal.

Des liens étroits entre la dyslexie et les autres troubles des apprentissages existent en effet, ce qui a conduit certains auteurs à suggérer l'existence d'une « constellation dys » (Habib 2003) comme l'illustre la figure 1.

Ces liens seront plus précisément étudiés plus loin dans notre 5^{ème} section.

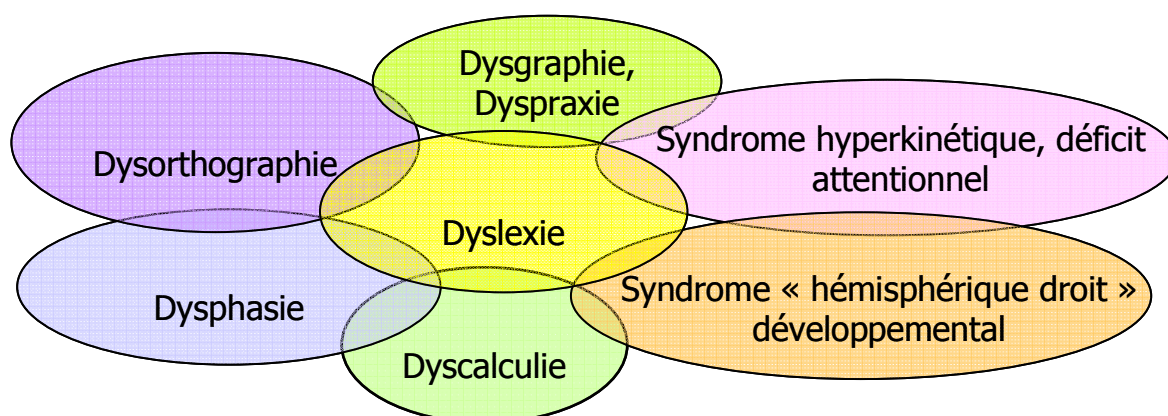


Figure 1 : Liens entre la dyslexie et les autres troubles du développement des apprentissages, d'après Habib (2003).

2.2. La dyslexie de développement

La définition de la dyslexie de développement est directement déduite de celle des troubles des apprentissages. L'OMS caractérise la dyslexie de développement comme : « un déficit spécifique et persistant de l'acquisition de la lecture chez un enfant ou un adulte d'intelligence normale, recevant une instruction adéquate, en l'absence de déficits sensoriels, de pathologie psychiatrique ou neurologique avérée ou de carence psycho-affective grave ».

On retrouve le critère d'exclusion d'un déficit sensoriel, d'une maladie ou d'un environnement affectif qui pourrait avoir pour conséquence d'entraver l'apprentissage de la lecture.

L'instruction doit être adéquate, ce qui peut être sujet à discussion. La plupart des auteurs s'entendent actuellement pour considérer que les systèmes scolaires des pays développés remplissent les conditions nécessaires à l'apprentissage correct de la lecture, quelle que soit la méthode utilisée.

Le tableau 3 ci-dessous rapporte les critères spécifiques de la CIM-10 pour le diagnostic de dyslexie.

Présence soit de 1 soit de 2 :

1. La note obtenue à une épreuve standardisée d'exactitude ou de compréhension de la lecture se situe à au moins deux écarts-types en dessous du niveau escompté, compte tenu de l'âge chronologique et de l'intelligence générale de l'enfant ; l'évaluation des performances en lecture et du QI doit se faire avec des tests administrés individuellement et standardisés en fonction de la culture et du système scolaire de l'enfant
 2. Antécédents de difficultés sévères en lecture, ou de résultats de tests ayant répondu au critère 1 à un âge antérieur ; en outre, le résultat obtenu à un test d'orthographe se situe à au moins deux écarts-types en dessous du niveau escompté, compte tenu de l'âge chronologique et du QI
-

Tableau 3 : critères diagnostiques spécifiques de la dyslexie de développement dans la CIM-10.

Le critère du DSM-IV pour le trouble spécifique de la lecture est le suivant : les réalisations en lecture (exactitude, rapidité ou compréhension), évaluées par des tests sont nettement en dessous du niveau escompté compte tenu de l'âge chronologique du sujet, de son niveau intellectuel (mesuré par des tests) et d'un enseignement approprié à son âge.

Les autres critères de la CIM-10 et du DSM-IV, communs aux différents troubles (enseignement adapté à l'âge, environnement socioculturel favorable et intelligence adéquate), ont été détaillés précédemment. À noter que la CIM-10 spécifie que le trouble de la lecture ne doit pas résulter directement d'un trouble neurologique avéré.

La principale différence entre les deux classifications concerne la comorbidité du trouble de la lecture avec d'autres troubles des apprentissages (notamment les troubles du calcul et de l'écriture). En cas de comorbidité, dans la CIM-10 le diagnostic de trouble de la lecture est prédominant par rapport à tous les autres, tandis que le DSM-IV permet de porter plusieurs diagnostics, ce qui semble permettre une meilleure prise en compte de la réalité clinique, car la dyslexie de développement est rarement un trouble isolé. Dans la CIM 10 enfin, existe une catégorie de trouble mixte des acquisitions scolaires qui doit être porté lorsqu'aucun des troubles d'apprentissage ne semble prédominant.

Il faut noter que dans les deux classifications le diagnostic repose sur la notion de discordance entre les performances obtenues et celle attendues pour l'âge et le niveau cognitif global. Ce

type de critère est actuellement remis en question par de nombreux auteurs pour plusieurs raisons.

D'une part en faisant référence à l'âge chronologique, il tend à assimiler la dyslexie à un retard d'acquisition de la lecture, qui pourrait donc se combler par la suite. Or, il est actuellement prouvé par des études longitudinales prospectives (Francis *et al.* 1996) et rétrospectives (Bruck 1992, Felton *et al.* 1990) que la dyslexie constitue un déficit constitutionnel stable dans le temps des aptitudes de décodage linguistique et que même en cas de rééducation adéquate, les stigmates du trouble sont encore décelables à l'âge adulte, ce qui en fait un trouble bien différent d'un simple retard d'acquisition comme le montre la figure 2 (Shaywitz *et al.* 2005).

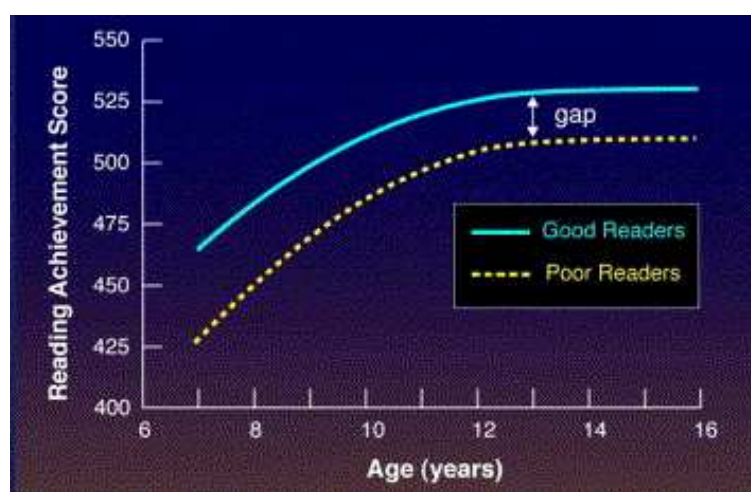


Figure 2 : Persistance avec l'âge d'un écart « gap » entre les performances aux tests de lectures chez les dyslexiques « poor readers » et les lecteurs normaux « good readers », extrait de Shaywitz *et al.* (2005).

D'autre part, la relation au QI sous-entend que les difficultés d'apprentissage de la lecture des sujets ayant un niveau cognitif élevé sont d'une autre nature que celle des sujets ayant un niveau cognitif global plus faible, ce qui ne repose sur aucune observation clinique et semble même démenti par certaines études (Fletcher *et al.* 1994).

Néanmoins, la stratégie consistant à comparer chez une cohorte de jumeaux mono et dizygotes, l'héritabilité de la dyslexie en fonction du QI, montre que le poids génétique est bien plus fort chez les paires de jumeaux ayant des habiletés intellectuelles supérieures (Wadsworth *et al.* 2010). Ceci ne signifie pas que les causes génétiques sont différentes chez les sujets selon leur quotient intellectuel, mais plutôt que la part d'influence des facteurs environnementaux serait plus importante pour les sujets dont le niveau intellectuel est plus faible. Le maintien de la

référence au quotient intellectuel dans la définition de la dyslexie de développement semble donc justifié, même s'il ne faut sans doute pas exclure l'existence de celle-ci chez des sujets au niveau intellectuel plus faible.

Fruit de ces discussions, de nouvelles définitions sont régulièrement proposées par certains groupes, s'enrichissant des avancées de la recherche avec actuellement le plus souvent une référence à une étiologie des troubles mais aussi à un dysfonctionnement cognitif précis (tableau 4).

1968 World Federation of Neurology; Critchley, 1970	"A disorder manifested by difficulty in learning to read, <i>despite conventional instruction, adequate intelligence, and sociocultural opportunity</i> . It is dependent upon fundamental cognitive disabilities which are frequently of constitutional origin."
1994 The Orton Dyslexia Society Research Committee, 1994, <i>op.cit.</i> Lyon, 1995	"...one of several distinct learning disabilities. It is a specific language-based disorder of constitutional origin characterized by difficulties in single word decoding, <i>unexpected in relation to age and other cognitive and academic abilities</i> ; they are not the result of generalized developmental disability or sensory impairment...."
2003 Lyon, Shaywitz & Shaywitz, 2003 Adopted by the International Dyslexia Association and the Nat'l. Inst. on Child Health and Human Dev	"...a specific learning disability that is neurobiological in origin. It is characterized by difficulties with accurate and/or fluent word recognition and by poor spelling and decoding abilities. These difficulties typically result from a deficit in the phonological component of language that is often <i>unexpected in relation to other cognitive abilities and the provision of effective classroom instruction....</i> "

Tableau 4 : Évolution des définitions de la dyslexie d'après Wadsworth *et al.* 2010

L'équipe de Lyon, Shaywitz et collaborateurs (2003) propose une définition régulièrement revue, dont la dernière version synthétise les conceptions actuelles sur le sujet :

« La dyslexie est un trouble spécifique de l'apprentissage dont les origines sont neurobiologiques. Elle est caractérisée par des difficultés dans la reconnaissance exacte et/ou fluente de mots ainsi que par une orthographe des mots (*spelling*) et des capacités de décodage limitées. Ces difficultés résultent typiquement d'un déficit dans la composante phonologique du langage qui est souvent inattendu par rapport aux autres capacités cognitives de l'enfant et à l'enseignement dispensé dans sa classe. Les conséquences secondaires peuvent inclure des problèmes dans la compréhension en lecture. Cela peut entraîner une expérience réduite dans

la lecture qui pourrait empêcher la croissance du vocabulaire de l'enfant et ses connaissances générales. »

Comme on le voit, un consensus n'a pas encore été atteint en termes de définition précise du trouble, ce qui pose parfois des problèmes méthodologiques dans la comparabilité des études.

3. Épidémiologie

3.1. Prévalence

La prévalence est évaluée entre 5 et 17,5% des enfants d'âge scolaire (Shaywitz *et al.* 1998). Le tableau inséré en annexe p 127 présente les résultats d'études de prévalences de la dyslexie dans différents pays du monde.

Les études de prévalence de la dyslexie sont imprécises, mais toutes s'accordent à dire qu'il s'agit d'un trouble très répandu, certainement le plus fréquent des troubles développementaux. Les chiffres variables obtenus peuvent s'expliquer pour une part du fait d'une certaine imprécision persistante des critères diagnostiques.

L'autre élément important à prendre en compte et qui a fait l'objet de nombreux débats est l'influence de la langue maternelle sur la prévalence de la dyslexie de développement. En effet, selon le niveau de complexité des codes de correspondance entre ce qui est écrit et ce qui est prononcé dans une langue (règles de conversion grapho-phonémique), la difficulté d'apprentissage varie, ce qui influence les performances des apprentis lecteurs.

On oppose les langues au système orthographique dit « transparent » comme l'Italien ou l'Espagnol dans lesquels la correspondance entre le code écrit (graphèmes) et le code oral (phonèmes) est simple, et les systèmes orthographiques dits « opaque » comme en Anglais où le code est complexe et les exceptions nombreuses. La langue française représente un système intermédiaire. Cette difficulté variable de l'apprentissage de la lecture selon la langue se traduit clairement dans les études européennes évaluant les performances en lecture après un apprentissage d'un an qui sont résumées dans la figure 3. Les enfants qui doivent apprendre à lire une langue « opaque » ont des performances bien plus médiocres que ceux apprenant une langue « transparente ».

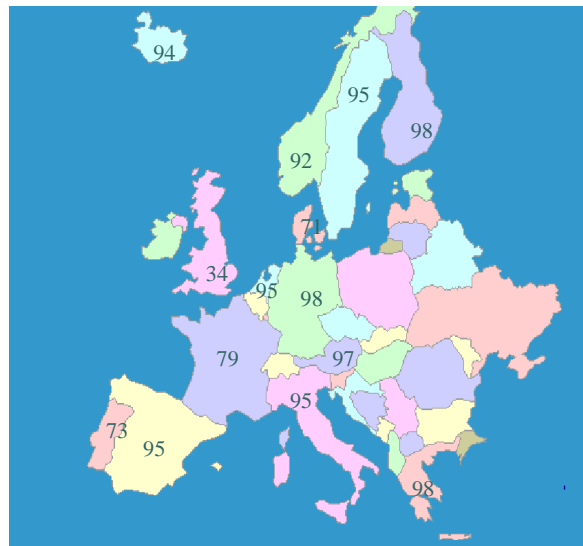


Figure 3 : Pourcentages de mots lus par les écoliers de 14 pays européens après une année d'apprentissage d'après Seymour (2005) et Habib (2003).

Néanmoins, les études comparatives s'appuyant notamment sur l'imagerie fonctionnelle, montrent que la dyslexie existe et que ses bases physiopathologiques sont identiques quelle que soit la langue : français, anglais, italien ou chinois. La complexité du système orthographique ne fait qu'accentuer les difficultés rencontrées par les sujets dyslexiques (Paulesu *et al.* 2001, Hu *et al.* 2010). Ces données transculturelles s'étendent à la langue chinoise, qui est pourtant une écriture de type logographique, où les caractères écrits représentent des morphèmes monosyllabiques. Néanmoins, il existe des éléments phonologiques au sein des caractères chinois, et un déficit phonologique est également retrouvé chez des sujets dyslexiques qu'ils soient chinois, anglais ou espagnols (Goswami *et al.* 2011).

3.2. Sexe-ratio

Comme d'autres troubles développementaux tels l'autisme ou le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité, la dyslexie de développement présente une prédominance masculine.

Là encore les chiffres varient, mais les dernières études évoquent un sex ratio en faveur des garçons situé entre 1,5 et 3 selon les études (Shaywitz 1998, Flannery *et al.* 2000, Rutter *et al.* 2004 pour revue). Cette prédominance masculine a fait naître de nombreuses hypothèses, notamment celle d'une influence hormonale dans la genèse du trouble, mais elle n'a pas trouvé d'explication à ce jour.

4. Modèle psychophysiologique de la lecture et correspondances diagnostiques dans la dyslexie

Afin de comprendre les perturbations du fonctionnement cérébral dans la dyslexie, il est nécessaire de connaître la physiologie de la lecture. Une décomposition des différentes tâches cognitives impliquées chez le lecteur « normal » retrouve plusieurs temps et deux voies distinctes fonctionnant en parallèle (Dehaene 2007). Le fonctionnement de ces deux voies est résumé dans la figure 4 ci-dessous.

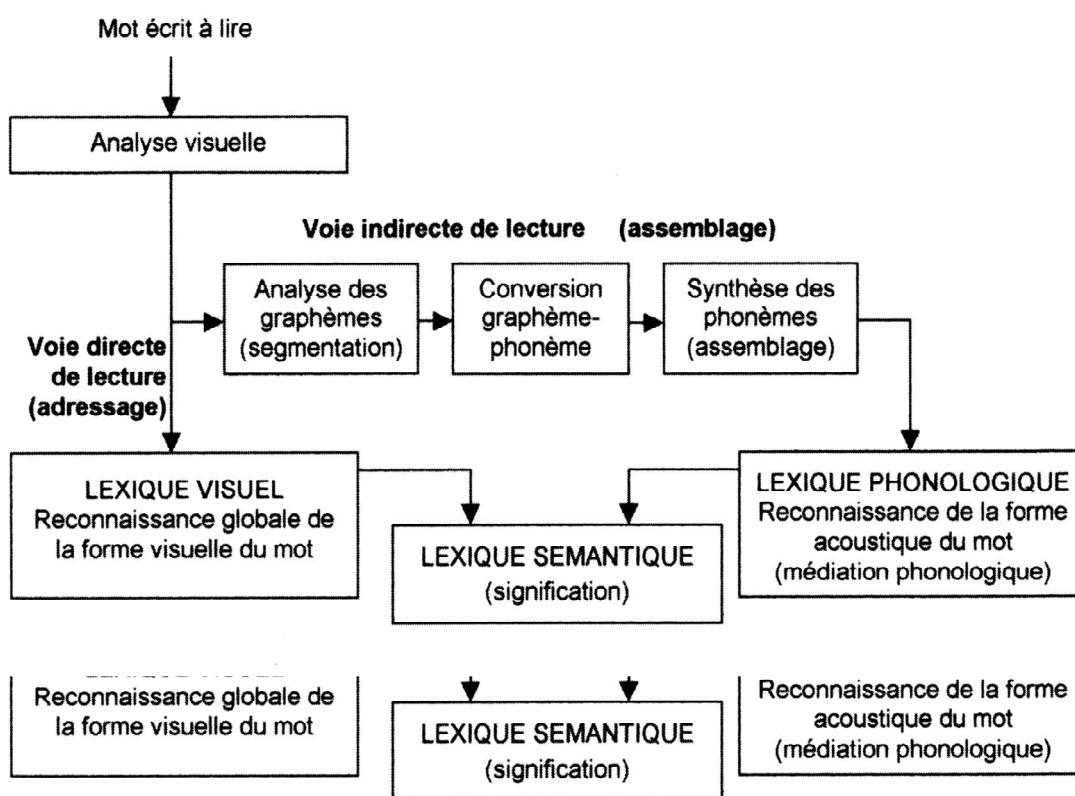


Figure 4: modèle des voies directes et indirectes de lecture, d'après Ellis, 1989.

La voie directe de lecture ou voie d'adressage permet à partir de la forme visuelle d'un mot, d'accéder à un lexique visuel de mots connus, puis de faire la correspondance directe entre la forme visuelle de ce mot et son sens (lexique sémantique). C'est une voie rapide de lecture dite « globale », mais qui nécessite d'avoir déjà rencontré le mot écrit afin d'avoir pu construire sa

représentation dans le lexique visuel et de pouvoir lui relier sa représentation dans le lexique sémantique.

La voie indirecte dite voie d'assemblage va procéder en plusieurs étapes. Tout d'abord il y a segmentation du mot en sous unités appelées graphèmes, puis recherche de correspondance entre chaque graphème et un son (phonème) à partir des codes propres à la langue (conversion graphème phonème). Un réassemblage des phonèmes s'opère ensuite pour aboutir à la forme sonore du mot (ou forme phonologique) qui est retrouvée dans le lexique phonologique et mise en correspondance avec le sens du mot. Cette voie est plus complexe mais permet de déchiffrer (méthode du b-a ba) et d'accéder au sens de mot dont on connaît la prononciation mais non la forme écrite. La mise en place et le fonctionnement de ces mécanismes cognitifs complexes est en cause dans la dyslexie de développement (Ziegler 2008). Il faut noter que les deux voies sont importantes dans la lecture courante, chacune pouvant être sollicitée de façon plus particulière dans des tâches de lecture précises. Ainsi, les tests de lecture de mots irréguliers mettent en jeu plus particulièrement la voie d'adressage, et les tâches de lecture à voie haute de « non-mots » (forme écrite n'ayant pas de correspondance avec un sens dans la langue considérée) ou de mots inconnus impliquent la voie d'assemblage.

Les erreurs de lecture des dyslexiques sont spécifiques, c'est-à-dire qu'il ne s'agit pas des mêmes erreurs « au hasard » que celles commises par une personne inattentive ou un lecteur novice. Un dyslexique aura tendance à faire toujours le même type d'erreur, ce qui permettra de diagnostiquer son trouble.

Il existe trois grands types d'erreurs de lecture différents :

- Des erreurs visuelles : b, p, d et q, plus rarement m et n, i et l, g et q, f et l, lettres formant les graphèmes complexes : oin, ai, oi....
- Des erreurs séquentielles : l'enfant dyslexique ne se conforme pas à l'ordre des sons et des lettres ex : bra et bar.
- Des erreurs « phonologiques » : confusions de tous ordres lors de l'écriture sous dictée de syllabes sans signification (ex : *bicado*, *togopi*) où l'enfant doit se fier uniquement à ce que son système auditif a décodé : type d'erreurs : /b/ écrit p ou b, /d/ écrit t ou d.

Les dyslexiques présentent un dysfonctionnement des mécanismes cognitifs de la lecture qui vont aboutir à ces erreurs. Le type d'erreurs commises dépend de la voie atteinte.

A partir de ces observations cliniques Boder (1973) propose de distinguer trois groupes de dyslexie :

- La dyslexie dysphonétique, aussi appelée dyslexie phonologique, correspond à 65 % des cas. Les sujets présentent des difficultés en lecture de non-mots (par exemple *tocapi* ou *mifalipe*) qui nécessitent, pour être correctement lus, l'application des règles de conversion grapho-phonologique. C'est l'utilisation de la voie d'assemblage ou voie de lecture indirecte qui semble dysfonctionner dans ce groupe.
- La dyslexie dyséidétique, aussi appelée dyslexie visuelle ou de surface, correspond à 10 % des cas. Les sujets présentent des difficultés en lecture de mots irréguliers (chorale ou femme), qui nécessite l'appariement direct du mot écrit à sa représentation orthographique stockée, sans application des règles de conversion graphophonologique. C'est l'utilisation de la voie d'adressage ou voie de lecture directe qui semble dysfonctionner dans ce groupe.
- La dyslexie mixte correspond à 25 % des cas et dans ce groupe les deux types d'erreurs coexistent à des degrés divers.

Le diagnostic de dyslexie va donc se construire à partir de tests de lecture explorant tout d'abord les performances globales du sujet en lecture (tests de rapidité), puis mettant en évidence de façon plus spécifique les erreurs typiques retrouvées chez les dyslexiques

5. Hypothèse neurodéveloppementale

Le modèle neurodéveloppemental est défini par l'atteinte d'une ou plusieurs étapes du développement cérébral aboutissant à une perturbation de l'organisation cyto-architecturale cérébrale et des réseaux neuronaux. Les perturbations de ces étapes du développement peuvent être d'origine génétique et/ou environnementale.

Dans le cas de la dyslexie, les données anatomopathologiques et d'imagerie anatomique ont fourni des arguments en faveur de troubles structuraux. Les données d'électrophysiologie et d'imagerie fonctionnelle ont quant à elles mis en évidence les perturbations du fonctionnement des réseaux neuronaux.

5.1. Anomalies structurales

5.1.1. Données anatomopathologiques

5.1.1.1. Anomalies macroscopiques

Galaburda *et al.* (1985) décrivent un **défait d'asymétrie du Planum Temporale** dans les cerveaux de quatre dyslexiques étudiés dans leur étude princeps. Il s'agit d'une région corticale rectangulaire située dans la profondeur de la scissure de Sylvius qui représente une partie de l'aire de Wernicke (figure 5). Elle est habituellement plus développée à gauche qu'à droite chez les droitiers. Cette zone cérébrale appartient aux aires cérébrales dévolues au traitement auditif des sons complexes, dont le langage, ce qui explique le vif intérêt suscité par cette région.

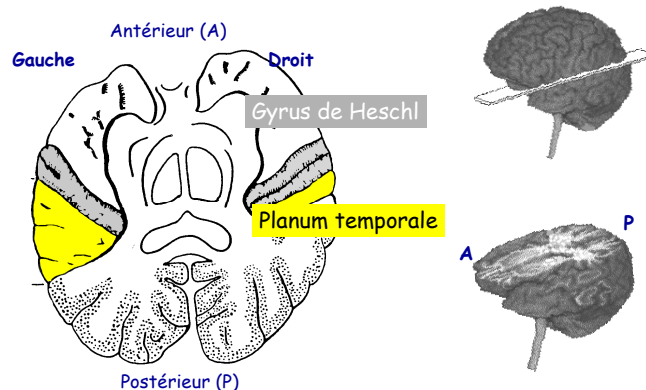


Figure 5: Planum temporale, aspect anatomique asymétrique habituel chez un droitier, d'après Geschwind et Levitski, 1968.

Les auteurs émettent l'hypothèse que leur observation résulte d'un déficit dans le processus général d'élagage des connexions inutiles, qui se produit en post-natal, ce déficit étant le reflet d'un défaut de spécialisation hémisphérique des aires du langage chez les dyslexiques.

5.1.1.2. Anomalies microscopiques corticales

L'étude de Galaburda *et al.* (1985) révèle l'existence d'anomalies de structure microscopiques du cortex ou microdysgénésie dans la région périssylvienne gauche :

- des **ectopies neuronales** : amas de cellules nerveuses en position anormale dans la couche superficielle du cortex, résultant d'un trouble de la migration des neurones qui dépassent leur but (figure 6).

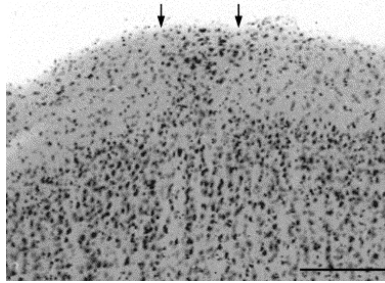


Figure 6 : ectopie neuronale corticale chez un dyslexique, extrait de Ramus, 2004.

- des **polymicrogyries** : sortes de micro circonvolutions cérébrales anormales (figure 7).

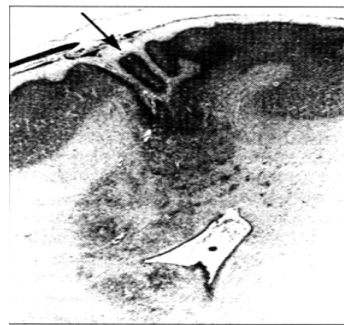


Figure 7: polymicrogyries, aspect de pseudo circonvolution corticale, cortex temporal supérieur gauche extrait de Ramus, 2004.

- des **dysplasies focales** : grands neurones disposés de façon anarchique bouleversant la disposition cellulaire normale du cortex en couches (figure 8).

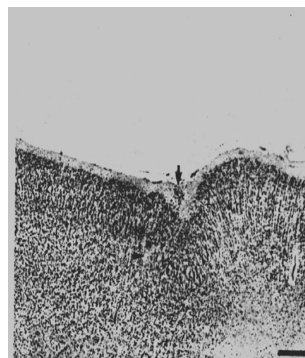


Figure 8: dysplasie corticale focale : disposition anarchique des neurones corticaux extrait de Ramus, 2004.

Les anomalies microscopiques retrouvées dans les études anatomopathologiques successives (Galaburda *et al.* 1979, 1985, 1994), sont majoritairement situées dans la région perisylvienne gauche chez les sujets dyslexiques (figure 9).



Figure 9 : distribution des anomalies corticales microscopiques relevées sur différents sujets dyslexiques, extrait de Ramus (2004).

Les auteurs émettent l'hypothèse que ces anomalies proviennent d'un trouble de la migration neuronale lors de l'embryogenèse. La migration des neurones au niveau cortical ayant lieu à la 25ème semaine de gestation chez l'homme, le mécanisme aboutissant à ces anomalies est supposé intervenir avant ou pendant cette période du développement du cerveau fœtal.

A partir de ces observations va se construire et s'imposer l'hypothèse neurodéveloppementale de la dyslexie. Le rôle central d'un dysfonctionnement du cortex temporal dans la dyslexie va également être fortement suspecté.

5.1.1.3. Anomalies microscopiques sous-corticales

Livingstone *et al.* (1991) décrivent des particularités anatomopathologiques présentes chez les sujets dyslexiques, dans la structure d'un noyau situé dans la partie dorsale du thalamus appelé corps genouillé latéral. Cette structure remplit un rôle capital dans le traitement des informations visuelles. Elle comprend plusieurs types de neurones (magnocellulaires, parvocellulaires et coniocellulaires) spécialisés dans le traitement de certaines formes d'information visuelle (figure 10).

Les auteurs constatent des anomalies dans la structure des **cellules magnocellulaires** qui sont impliquées dans le traitement d'informations visuelles rapides et de bas contraste. Dans les cerveaux de sujets dyslexiques étudiés, ces cellules sont de dimension réduite et leur architecture habituelle est désorganisée. Parallèlement, ils retrouvent une plus grande quantité de petites cellules dans une autre zone du thalamus, appelée le corps genouillé médian, qui est un relais dans les voies auditives.

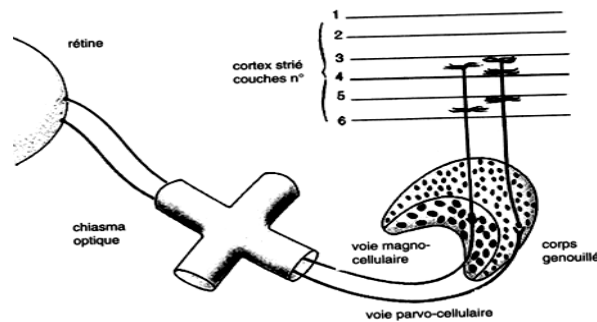


Figure 10: schéma des voies magnocellulaires

A partir de ces observations, les auteurs supposent qu'il existe des particularités dans le développement des voies visuelles et auditives chez les sujets dyslexiques.

Elles vont constituer la base sur laquelle se développera la théorie magnocellulaire, qui émet l'hypothèse que la dyslexie est due à un déficit dans le traitement des informations visuelles et auditives rapides et de bas contraste.

Ces différentes données anatomopathologiques ont été capitales dans la recherche en soulevant de nombreuses hypothèses qui nécessitaient d'être mises à l'épreuve de nouvelles études pour approfondir le possible lien physiopathologique entre ces anomalies observées et les difficultés persistantes d'acquisition de la lecture.

5.1.2. Données de l'imagerie morphologique

5.1.2.1. Défaut d'asymétrie du Planum temporale

Les résultats des études en imagerie morphologique concernant le Planum temporale sont contradictoires. Les premières études IRM ont retrouvé le défaut d'asymétrie chez les dyslexiques, en suivant les observations de Galaburda, semblant ainsi confirmer l'hypothèse initiale (Hynd 1990, Larsen 1990).

Des études plus récentes ont contredit ces données, ne retrouvant pas de différence significative entre des dyslexiques et des sujets contrôle (Leonard *et al.* 1993, Habib 1996, Rumsey 1997, pour revue Eckert & Leonard 2000). En fait, il semble qu'un tiers des sujets non-dyslexiques présente également cette atypie de symétrie du Planum temporale, qui se révèle très fréquente chez les dyslexiques. Cet aspect ne serait donc pas spécifique du cerveau dyslexique mais pourrait néanmoins en constituer une des caractéristiques (Habib, 2000).

Par ailleurs, la signification fonctionnelle de cette anomalie reste largement non élucidée.

5.1.2.2. Anomalies du corps calleux

A partir de ces premières suppositions d'un défaut de spécialisation hémisphérique à l'origine de la dyslexie, l'attention des chercheurs s'est portée sur une zone qui pourrait en être le témoin, le corps calleux.

Plusieurs études ont retrouvé des anomalies de morphologie du corps calleux chez les dyslexiques : taille du genou inférieur (Hynd 1995), isthme et splenium plus large (Rumsey 1996), corps calleux plus rond (Habib 1996), différence d'inclinaison (Robichon 2000). D'autres auteurs ne retrouvent pas de différence morphologique au niveau du corps calleux entre les sujets dyslexiques et les contrôles (Larsen *et al.* 1992, Pennington *et al.* 1999). De plus, ces observations ne permettaient pas de savoir si l'augmentation des connections au niveau du corps calleux était le reflet d'une moindre asymétrie corticale ou si elle avait une signification en elle-même en terme d'inhibition ou de collaboration inter hémisphérique.

Aucune certitude quant à la présence d'anomalies morphologiques cérébrales spécifiques de la dyslexie ne ressort de l'analyse de ces données. Cela s'explique essentiellement par des difficultés méthodologiques qui concernent le recrutement (adultes ou enfants, hommes ou femmes, droitiers ou gauchers, niveau cognitif) mais surtout le traitement des données, une image en 2 dimensions représentant un cerveau en 3 dimensions.

5.1.2.3. Imagerie VBM (Voxel Based Morphometry)

Une méthode plus récente nommée VBM pour *voxel based morphometry* permet une étude précise des asymétries anatomiques. Les données IRM acquises subissent une normalisation par moyennage puis une segmentation en substance grise et substance blanche. La comparaison hémisphère droit/ hémisphère gauche se fait ensuite Voxel par Voxel, c'est-à-dire point par point. Ceci permet une étude anatomique du cerveau entier sans *a priori*, contrairement aux méthodes classiques où les auteurs partaient d'un postulat sur une zone précise et en vérifiaient l'exactitude, ce qui engendrait de nombreux biais.

Cette méthode a permis de retrouver un volume de substance grise réduit chez les dyslexiques principalement au niveau du **lobe temporal gauche** et de la **jonction pariéto-temporo-occipitale**, mais aussi concernant le **lobe frontal**, le **corps calleux**, le **thalamus** et le **cervelet** figure 11 (Eliez *et al.* 2000, Brown *et al.* 2001).

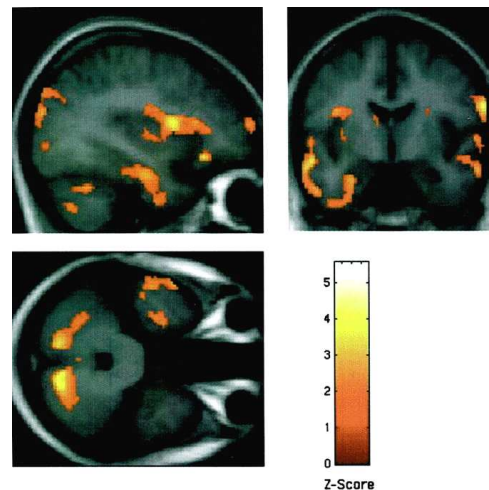


Figure 11 : différences de densité de matière grise entre sujets dyslexiques et contrôle en comparaison Voxel par Voxel, réduction de matière grise chez les sujets dyslexiques. Extrait de Brown *et al.* 2001.

Plus récemment, ces particularités structurelles des régions impliquées dans le réseau neuronal de la lecture ont été retrouvées chez un petit groupe d'enfants présentant un risque familial pour la dyslexie, avant que ceux-ci n'aient encore débuté leur apprentissage de la lecture (Raschle *et al.* 2010), ce qui tend à montrer que la réduction de substance grise ne serait pas une conséquence du défaut d'expertise dans la lecture mais plutôt une cause.

5.1.2.4. Imagerie DTI (Diffusion Tensor MR Imaging)

L'imagerie DTI (*Diffusion Tensor MR Imaging*) utilise la mesure de la diffusion des molécules d'eau à travers les tissus. La direction de diffusion indique la cohérence et l'alignement des axones, ce qui permet de visualiser les voies sous corticales et de déterminer un score d'anisotropie qui est le reflet de la cohérence de l'orientation de ces voies.

Klingberg *et al.* (2000) retrouvent avec cette technique une **diminution du score d'anisotropie et un index de cohérence faible dans la région temporo-pariétale gauche** associé à des scores faibles en lecture. Ces données ont été par la suite largement répliquées, chez d'autres cohortes de sujets dyslexiques (pour revue Peterson et Pennington 2012). Ceci évoque plutôt le dysfonctionnement d'un réseau de la lecture plutôt que celui d'une zone isolée.

Très récemment, une étude de tractographie (Vandermosten *et al.* 2012) qui compare 20 adultes dyslexiques avec un groupe témoin dont les performances dans des tâches de conscience phonologique, d'écoute du langage et d'orthographe ont été analysées, montre qu'il existe une corrélation entre l'intégrité du faisceau arqué gauche et les performances dans les

tâches phonologiques et entre l'intégrité des voies fronto-occipitales inférieures et les performances en orthographe. Ces résultats ouvrent la voie à une compréhension plus fine des corrélats neuronaux des déficits neurocognitifs observés, ce qui constituera une avancée importante dans la caractérisation des phénotypes de dyslexie.

5.2. Anomalies fonctionnelles

5.2.1. Données issues de l'électrophysiologie

L'étude des potentiels évoqués corticaux permet avec excellente résolution temporelle de mettre en évidence les zones corticales utilisées lors de différentes étapes d'un processus cognitif. Leur validité a été démontrée dans l'étude des troubles du développement (Martineau *et al.* 1992, Bruneau 2004). Leur utilisation dans l'étude de la dyslexie concerne à la fois l'étude des réponses précoces à des stimuli sensoriels auditifs et visuels élémentaires en lien avec les hypothèses issues des études anatomopathologiques ayant relevé des anomalies dans l'architecture des aires et des voies sensorielles mais également l'analyse de réponses corticales plus tardives à stimuli complexes, témoignant de processus cognitifs plus élaborés.

5.2.1.1. Traitement de stimuli auditifs et visuels simples

Potentiels évoqués corticaux auditifs.

Chez l'adulte la composante principale est l'onde N1, qui, au niveau temporel se décompose en deux ondes : N1a et N1c correspondant à l'activation successive des deux générateurs temporaux. L'onde N1b est l'onde recueillie en central correspondant à l'enregistrement à distance de l'activation des générateurs temporaux. Chez l'enfant, la maturation des générateurs étant incomplète, les ondes N1a et N1c sont de plus grande amplitude et ont une latence allongée. L'onde N250 correspond à la déflexion négative principale retrouvée en central chez l'enfant. Elle est beaucoup plus ample et plus tardive que le N1b (figure 12).

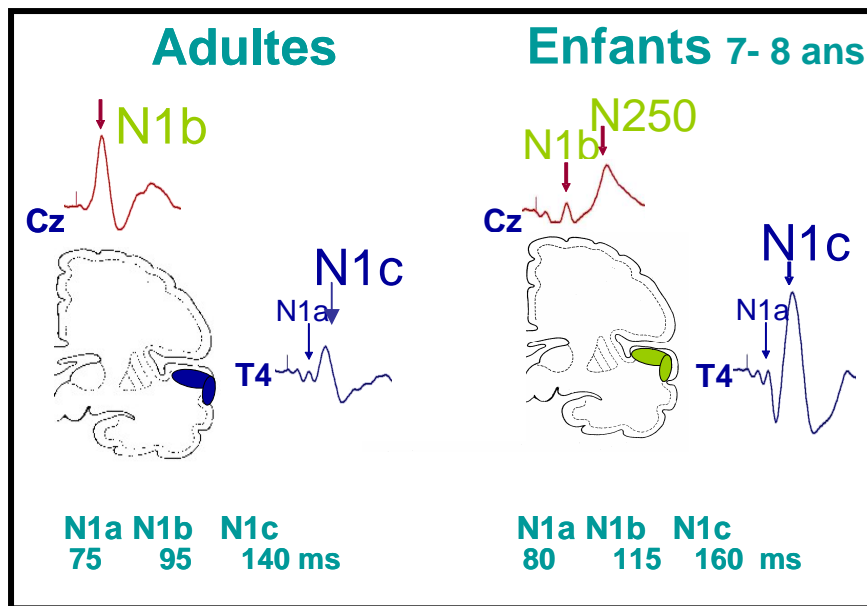


Figure 12 : PEA corticaux, aspect normal au niveau des électrodes centrale et temporale chez l'adulte et l'enfant de 7-8ans, d'après Bruneau.

Sharma *et al.* (2006) proposent une étude de l'onde N250 en réponse à un stimulus vocal se succédant à différentes fréquences (538, 1072 et 20152ms).

Il existe une période réfractaire pour les réseaux neuronaux qui explique l'observation d'une N250 avec une latence allongée en réponse aux stimulations répétées rapidement toutes les 538ms, chez les sujets normaux comme chez les dyslexiques. Néanmoins, cette latence est plus allongée chez les sujets dyslexiques par rapport au groupe contrôle. Ceci évoque l'existence d'une période réfractaire plus longue des générateurs de N250 chez les dyslexiques, qui peut-être reliée à une difficulté de traitement des stimuli auditifs rapides.

Traitement des stimuli visuels.

Les études des PEV (potentiels évoqués visuels) dans la dyslexie sont essentiellement fondés sur la théorie magno-cellulaire, Dans une revue récente de la littérature concernant à la fois les potentiels évoqués auditifs et les potentiels évoqués visuels, Schulte-Körne et Bruder (2010) rassemblent les données montrant l'existence de troubles du traitement visuel et auditif chez les sujets dyslexiques persistants de l'enfance à l'âge adulte. Néanmoins, les mécanismes étudiés sont divers, et l'implication de ces processus sensoriels élémentaires dans le développement ultérieur des compétences cognitives complexes n'est pas encore établie. Les composantes des PEV enregistrées au niveau du cortex occipital habituellement entre 100 à 200 ms l'étaient avec une latence allongée chez les dyslexiques en réponse à des stimulations à

mouvements rapides lorsque celle-ci étaient présentées avec un faible contraste. Les résultats de différentes études concernant la détection du mouvement sont cohérents et retrouvent un allongement de la latence et une altération du traitement des stimulations visuelles rapides non-linguistiques.

Mismatch Negativity en modalité auditive.

La MMN (mismatch negativity) (figure 13) est une réponse cérébrale évoquée par toute stimulation « déviante » survenant occasionnellement dans une séquence répétitive de stimulations identiques « standards » (Näätänen *et al.* 1978). Il s'agit en fait de l'onde obtenue lors du calcul de la différence entre l'onde évoquée par un stimulus « standard » et l'onde évoquée par un stimulus « déviant ». Elle culmine sur les régions fronto-centrales lorsqu'il s'agit de stimulations auditives et est associée, à la même latence, à une positivité enregistrée de façon bilatérale au niveau des électrodes mastoïdes.



Figure 13: représentations graphiques de la MMN. La MMN est l'onde résultante de l'écart entre l'onde positive obtenue après un stimulus standard et celle obtenue après un stimulus déviant.

La MMN a été utilisée pour comparer chez les sujets dyslexiques et des contrôles, les capacités de discrimination des stimuli langagiers (standard : /da/ ; déviant : /ba/) et non-langagiers (sine-wave tones : standard : 1000 Hz et déviant : 1050 Hz) (Schulte-Körne *et al.* 1998, Schulte-Körne *et al.* 2001). Ces auteurs ne retrouvent pas de différence entre les groupes pour les stimulations tonales non-langagières, mais une MMN de plus faible amplitude chez les enfants dyslexiques dans les séquences de discrimination langagières. Ces résultats semblent plaider pour un déficit spécifique dans le système de traitement phonologique plutôt qu'un déficit plus global de traitement de l'information auditive dans la dyslexie de développement. Ces résultats ont été confirmés chez des enfants et des adultes dyslexiques (Hommet *et al.* 2009), avec dans cette étude une tendance à la normalisation des réponses chez les adultes.

D'autres études ont utilisé la MMN pour comparer les réponses des dyslexiques et des sujets contrôle face à des stimuli non langagiers différents par leur séquence temporelle (Kujala *et al.* 2000). Les sujets dyslexiques présentent une MMN très faible lorsque la séquence comporte de nombreux sons, alors qu'il n'y a pas de différence avec les contrôles pour une succession de seulement 2 sons. La conclusion des auteurs était que les sujets dyslexiques ont des difficultés dans la discrimination temporelle des sons seulement quand ceux-ci sont « entourés » par d'autres, ce qui est une des caractéristiques des sons du langage.

Ces résultats sont corroborés par une étude qui retrouve un profil de troubles du traitement auditif chez les dyslexiques associant un déficit dans le traitement des fréquences et une absence ou une forte diminution de l'amplitude de la MMN évoquée par un stimulus langagier déviant (Sharma *et al.* 2006). Ces auteurs retrouvent l'existence d'une corrélation entre le déficit de traitement auditif et le déficit phonologique dans la dyslexie.

Études chez les sujets à risque.

Les études menées par le groupe de Leppänen et Lyytinen (Leppänen *et al.* 1997, Guttorm *et al.* 2005, 2010), suggèrent que les particularités de discrimination des stimuli langagiers sont présentes très tôt chez les sujets présentant une prédisposition génétique à la dyslexie (étude menée chez des enfants de 6 mois et des nouveau-nés). La présence de ces particularités dès la naissance étant par ailleurs prédictive des performances langagières ultérieures chez les sujets qu'ils présentent un risque familial pour la dyslexie ou non.

5.2.1.2. Traitement de stimuli langagiers complexes

L'onde N400 est une déflexion négative évoquée intervenant 400ms après le stimulus permettant un accès au traitement de stimuli langagiers plus complexes. Elle est habituellement d'amplitude réduite pour des stimuli langagiers visuels ou auditifs dont la teneur sémantique peut être anticipée, par exemple un mot précédé d'un autre du même champs lexical ou intégré dans une phrase sensée (Kutas *et al.* 2000).

Sa longueur est considérée comme étant proportionnelle à la difficulté rencontrée pour intégrer le mot-stimulus dans un ensemble ayant du sens. Il a par ailleurs été montré que l'onde N400 présentait le même type de réponse évoquée (même réduction d'amplitude et même

distribution spatiale) lorsque le mot stimulus était précédé d'un indice phonologique, par exemple un autre mot qui rime (Rugg 1984).

Les études électrophysiologiques de la N400 concernant le traitement des stimuli langagiers avec un indiçage sémantique ou phonologique chez les dyslexiques présentent des résultats contradictoires.

Certains auteurs retrouvent une absence de l'effet d'indiçage habituel chez les dyslexiques, avec une majoration de ce déficit lorsque les mots sont présentés avec une fréquence lente (Johannes et al. 1995), alors que d'autres ne retrouvent pas de différence de traitement chez les dyslexiques et les sujets contrôle (Silva-Pereyra *et al.* 2003, Rüsseler *et al.* 2003, Bonte et Blomert 2004).

Une étude plus récente a utilisé cette onde N400 pour comparer le traitement de tâches de jugement phonologique, sémantique et syntaxique chez des dyslexiques et des sujets contrôle. Rüsseler *et al.* (2007) retrouvent une onde N400 qui débute plus tardivement et qui persiste plus longtemps chez les dyslexiques pour les tâches phonologiques, correspondant au déficit phonologique considéré comme central dans la dyslexie. Dans les tâches de jugement sémantique, il n'existe pas de délai à l'apparition de la N400 chez les dyslexiques par rapport au groupe contrôle, mais celle-ci persiste plus longtemps, et la réponse à la tâche est elle-même plus longue. Ceci semble indiquer une plus grande lenteur d'intégration sémantique chez les dyslexiques. Par ailleurs, les auteurs retrouvent des signes de difficulté de traitement des tâches syntaxiques, révélée par un pattern d'activation plus lent et une distribution différente des sujets contrôle chez les dyslexiques.

Les études électrophysiologiques permettent donc d'établir que les sujets dyslexiques présentent des difficultés dans le traitement des stimuli auditifs, notamment lorsqu'ils sont rapides et plus particulièrement dans le traitement des stimuli langagiers.

Elles corroborent l'hypothèse d'un dysfonctionnement du réseau neuronal du langage en venant préciser les particularités temporelles d'activation de celui-ci qui sont une latence de réponse plus grande aux stimuli rapides et une lenteur de traitement des tâches langagières complexes sémantiques, phonologiques ou syntaxiques.

5.2.2. Données issues de l'imagerie fonctionnelle

Les techniques d'imagerie fonctionnelle permettent d'observer le fonctionnement du cerveau au cours de tâches cognitives. Elles utilisent la mesure du débit sanguin par différentes méthodes : métabolisme d'une molécule marquée radio activement pour le PET scan, signal émis par la désoxyhémoglobine ou BOLD (blood-oxygen level dependent) signal en IRM fonctionnelle. Elles constituent des méthodes de choix pour tester l'hypothèse et visualiser les différentes régions impliquées dans un réseau neuronal au cours d'une tâche cognitive donnée.

Les études menées chez le lecteur normal indiquent l'existence d'un réseau neuronal de la lecture assez étendu et plus intensément activé à gauche, il est représenté sur la figure 14.

Il comporte un relais postérieur ventral ou occipito-temporal centré sur le gyrus fusiforme (accès presque immédiat à la forme visuelle des mots), un relais postérieur dorsal ou temporo-pariétal comprenant le gyrus angulaire et le gyrus supra-marginal (traitement des mots écrits, correspondance graphème/phonèmes par assemblage) et un relais antérieur centré sur le gyrus frontal inférieur (production des mots par processus phonologiques et articulatoires).

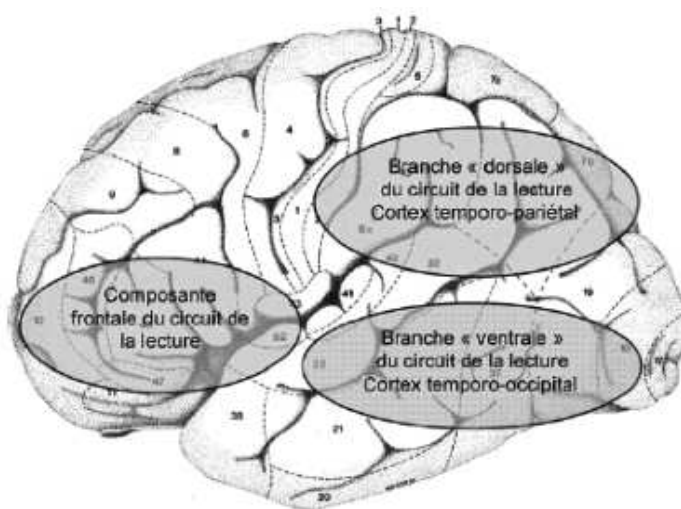


Figure 14: Réseau neuronal de la lecture mis en évidence par l'imagerie fonctionnelle, extrait de l'expertise collective INSERM Dyslexie, dysorthographe, dyscalculie : Bilan des données scientifiques, 2007.

Les études en imagerie fonctionnelle menées chez les dyslexiques révèlent des dysfonctionnements de ce réseau neuronal de la lecture, notamment au niveau du carrefour temporo-pariéto-occipital gauche, dans le sens d'un déficit d'activation chez les dyslexiques par

rapport aux témoins, et ce à la fois chez les adultes et chez les enfants (Horwitz *et al.* 1998, Brunswick *et al.* 1999, Temple *et al.* 2000, Shaywitz *et al.* 2002). Parallèlement, une activité plus importante est souvent retrouvée dans la région frontale droite, avec l'hypothèse que celle-ci témoigne de la mise en jeu d'un mécanisme de compensation. Ces données confirment l'existence d'un réseau neuronal de la lecture qui serait dysfonctionnel chez les sujets dyslexiques.

Deux études en PET (*Positon Emission Tomography*) scan retrouvent également un déficit d'activation du cervelet lors de tâches de lecture chez les dyslexiques par rapport au groupe contrôle (Nicolson *et al.* 1999 ; Brunswick *et al.* 1999). Ces données sont moins répliquées que les précédentes mais vont servir de base à une nouvelle approche de la dyslexie comme un trouble de l'automatisation des apprentissages lié à un dysfonctionnement modéré du cervelet. La figure 15 représente un résumé des données d'imagerie fonctionnelle dans la dyslexie de développement, pour revue Démonet *et al.* (2004).

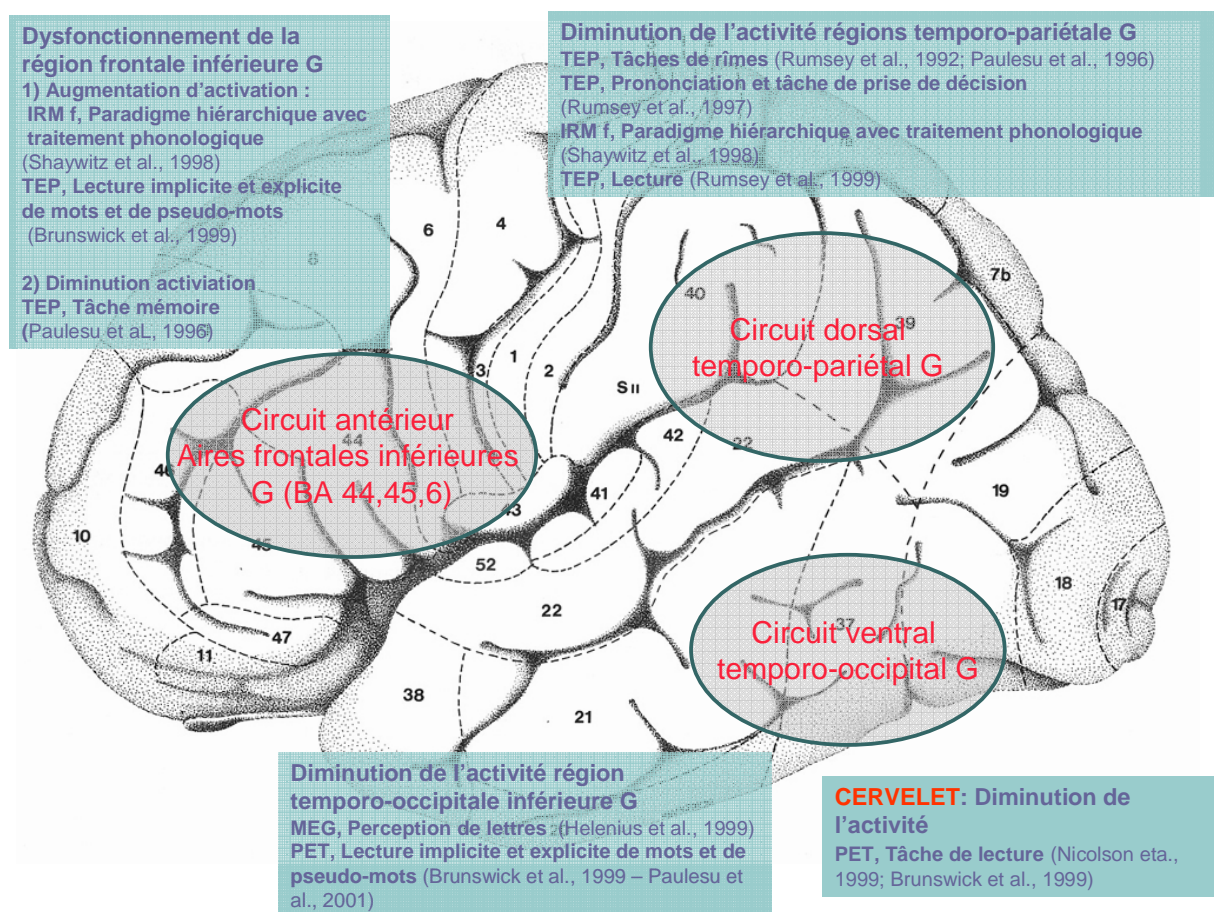


Figure 15: Résumé des données d'imagerie fonctionnelles : Zones d'activation anormale chez les dyslexiques, d'après Démonet *et al.* The Lancet, 2004.

Plus récemment, une méta analyse quantitative reprenant les données brutes comparables de 17 études originales de 1996 à 2008 en IRM fonctionnelle (Richlan *et al.* 2009) vient confirmer les anomalies fonctionnelles de ce vaste réseau, à l'exception notable de la région du gyrus angulaire qui ne semble pas concerné par ce dysfonctionnement. Un défaut d'activation est retrouvé dans la région temporo-pariétale gauche, avec l'hypothèse que ceci serait à l'origine des difficultés de traitement phonologique, et dans la région occipito-temporale en lien avec le trouble de la reconnaissance visuelle des mots.

Néanmoins, ces différences d'activation pouvaient tout aussi bien être la cause de l'échec de l'acquisition d'une lecture fluide ou bien la conséquence de cet échec. Afin de valider l'hypothèse selon laquelle ces anomalies étaient bien à l'origine des difficultés rencontrées par les sujets dyslexiques lorsqu'ils étaient pour la première fois confrontés au langage écrit, Raschle *et al.* (2012) ont très récemment étudié l'activation du réseau neuronal impliqué dans une tâche de traitement phonologique chez des enfants présentant un risque familial élevé de dyslexie, avant toute expérience d'apprentissage de la lecture. Le même défaut d'activation dans les régions occipito-temporales bilatérales et temporo-pariétale gauche que chez les sujets dyslexiques plus âgés est retrouvé.

De plus, l'importance de ce défaut d'activation est corrélée à de plus faibles résultats dans la tâche de traitement phonologique. Ceci semble donc bien montrer qu'un défaut constitutionnel dans le réseau impliqué ensuite dans la lecture est présent chez les sujets dyslexiques avant toute expérience de lecture, et serait à l'origine de leurs difficultés dans cette tâche. De plus, les auteurs ne retrouvent pas chez ces sujets non lecteurs d'hyper activation dans les régions frontales droites, ce qui semble confirmer l'hypothèse d'un mécanisme de compensation.

La poursuite de cette démarche par des études longitudinales sur ces sujets permettra de mieux connaître les effets et les causes de l'expérience des difficultés de l'apprentissage de la lecture sur les réseaux neuronaux.

6. Théories neurocognitives de la dyslexie : 4 modèles psychophysiopathologiques

Les différentes découvertes neurobiologiques faites sur le cerveau des dyslexiques ont suscité un grand intérêt et donné lieu à de nombreuses interprétations quant à la physiopathologie de la dyslexie. Celle-ci reste aujourd'hui encore inconnue et est à l'origine d'une importante réflexion théorique, dont le but est de permettre une synthèse entre les niveaux cognitifs et neurobiologiques. Nous présenterons ici les quatre principales théories neuro-cognitives de la dyslexie de développement.

6.1. Théorie phonologique

La théorie phonologique postule que la dyslexie consiste en un déficit spécifique de la représentation, le stockage en mémoire et/ou le rappel des sons du langage. Elle explique les troubles de la lecture des dyslexiques en mettant en avant que l'apprentissage de la lecture nécessite l'apprentissage de la correspondance graphème-phonème (figure 16). Or, si la représentation, le stockage ou le rappel des sons du langage (ou phonèmes) sont altérés chez les dyslexiques, cela affecte l'apprentissage de la correspondance phonèmes-graphèmes (Liberman *et al.* 1989).

Une des caractéristiques des sujets dyslexiques est en effet l'obtention de mauvais résultats dans les tâches mettant en jeu la conscience phonologique, c'est-à-dire la capacité consciente à séparer et manipuler les sons du langage oral. De plus, de mauvaises performances dans les tâches de mémoire verbale à court terme et de dénomination complètent les données cognitives sur lesquelles se base cette théorie. Ces troubles phonologiques sont considérés comme cruciaux dans la dyslexie par les défenseurs de cette théorie, traçant un lien direct entre le niveau cognitif et la pathologie (Ramus 2003).

Sur le plan neurobiologique, l'origine du trouble serait un dysfonctionnement congénital des zones sous tendant les représentations phonologiques ou du réseau reliant les représentations phonologiques aux représentations orthographiques au niveau des régions périssylviennes gauche (Vandermosten *et al.* 2012). Cette hypothèse correspond aux observations anatomopathologiques et d'imagerie fonctionnelle citées plus bas pointant la région périssylvienne gauche comme une zone à l'origine des dysfonctionnements dans la dyslexie (Ramus 2004).

Par ailleurs, sur le plan clinique, cette théorie permet d'intégrer les retards de parole fréquemment retrouvés chez les enfants dyslexiques.

Les adversaires de cette théorie lui reprochent de ne pas proposer d'explication concernant les troubles sensoriels et moteurs associés présents chez certains sujets dyslexiques. Les partisans de la théorie phonologique considèrent plutôt ces troubles sensori-moteurs comme des marqueurs potentiels de la dyslexie et non comme ayant un rôle causal dans les difficultés de lecture (Snowling 2000).

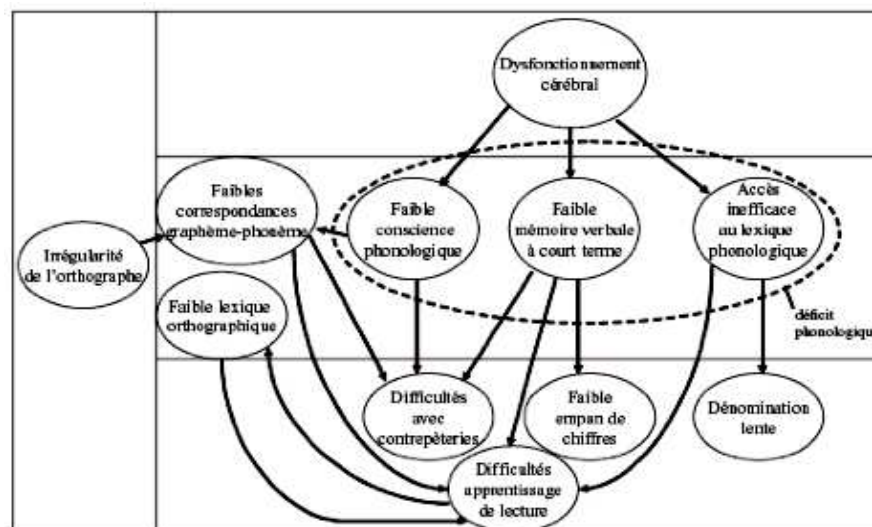


Figure 16: la théorie phonologique, extrait de l'expertise collective INSERM Dyslexie, dysorthographe, dyscalculie : Bilan des données scientifiques, 2007.

La théorie phonologique est actuellement la théorie étiologique de la dyslexie la plus validée scientifiquement (Peterson and Pennington 2012). Néanmoins, il semble qu'un déficit phonologique isolé ne soit pas suffisant pour causer une dyslexie (Pennington *et al.* 2006). Ces difficultés phonologiques sont centrales dans la dyslexie, mais interagissent vraisemblablement avec d'autres caractéristiques neuropsychologiques délétères ou au contraire protectrices. Les troubles de l'attention visuelle en particulier ont été récemment étudiés et pourraient être un facteur de risque additionnel (et un facteur de comorbidité avec les troubles attentionnels) (Shaywitz et Shaywitz 2008). Les origines de ce déficit phonologique ne sont pour autant pas connues, et pourraient être le résultat d'un déficit du traitement auditif comme de récents travaux semblent le montrer (Lehongre *et al.* 2011, Poelmans *et al.* 2012).

6.2. Théorie du traitement temporel

La théorie du traitement temporel postule que le déficit à l'origine de la dyslexie réside dans la perception des sons courts ou se succédant rapidement (figure 17). Elle a été développée par Tallal (1980) à partir de l'observation chez un échantillon de dyslexiques de faibles performances dans des tâches auditives de discrimination de sons brefs non vocaux.

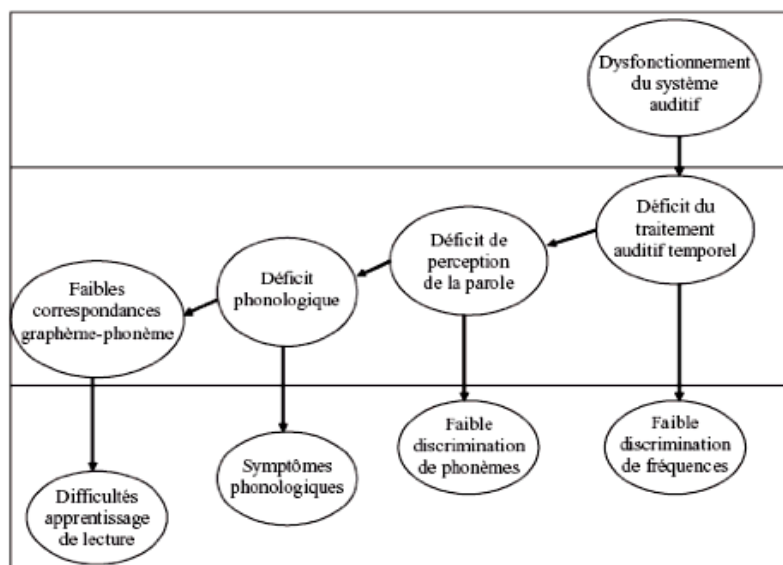


Figure 17 : théorie du traitement auditif temporel, extrait de l'expertise collective INSERM Dyslexie, dysorthographe, dyscalculie : Bilan des données scientifiques, 2007.

Par la suite d'autres observations électrophysiologiques concernant des tâches de discrimination de fréquence et de jugement d'ordre temporel viendront renforcer ces affirmations (Kujala *et al.* 2000 ; Sharma *et al.* 2006). Les auteurs supposent que ce déficit de traitement des séquences rapides de sons engendre ensuite des difficultés de discrimination entre les sons du langage (qui ont pour caractéristique de se succéder rapidement), en particulier lorsqu'il s'agit de distinguer des phonèmes proches comme /ba/ et /da/. Le déficit auditif présent chez les dyslexiques serait donc directement à l'origine du déficit phonologique, qui engendrerait lui-même le trouble de l'apprentissage de la lecture.

Par ailleurs, les données neuroanatomiques concernant le planum temporale (Gallaburda *et al.* 1985) et les résultats d'imagerie fonctionnelle impliquant le gyrus temporal supérieur (pour revue Rishlan *et al.* 2009) sont compatibles avec cette théorie.

Cependant, si de nombreuses études retrouvent un déficit dans la perception auditive chez les dyslexiques, certains résultats sont contradictoires avec la théorie du traitement temporel rapide et retrouvent un déficit de traitement auditif uniquement à des fréquences faibles (Ramus 2003).

6.3. Théorie visuelle : hypothèse magnocellulaire

Historiquement, les premières tentatives de synthèse des observations cliniques en une théorie étiologique de la dyslexie ont proposé un déficit visuel à l'origine des difficultés de lecture (Lovegrove *et al.* 1980). Elle se justifiait cliniquement par la composante visuelle plutôt que strictement phonétique de nombreuses erreurs commises par les dyslexiques comme les confusions entre des lettres symétriques (d et b, q et p) ou visuellement proches (n et m).

L'observation de troubles de la vision chez les dyslexiques concernant divers domaines : vision binoculaire, poursuite oculaire et détection du mouvement plaident également en ce sens. Ceci au point que des dispositifs ophtalmologiques de type prismes ont été proposés dans un but thérapeutique. Néanmoins, l'aspect causal de ces anomalies visuelles dans la dyslexie n'était pas démontré, et il semble même qu'elles soient en fait des conséquences du trouble de la lecture, dont la pratique normale développerait ce type de capacités visuelles.

L'origine de ces anomalies visuelles serait donc la présence de la dyslexie et non l'inverse (Ramus 2004).

A partir de l'observation par Livingstone en 1991 d'anomalies anatomopathologiques au niveau du corps genouillé latéral décrites plus haut, la théorie visuelle va connaître un nouvel essor, sous la forme de l'hypothèse magnocellulaire (figure 18). Les études cliniques menées (Stein et Walsh 1997) retrouvent un déficit perceptif pour les stimuli visuels de bas contraste, de basse résolution spatiale ou de haute résolution temporelle et une faible détection du mouvement, symptômes du dysfonctionnement de la voie visuelle magnocellulaire qui est spécialisée dans le traitement de ce type de stimuli.

Initialement appliquée au domaine visuel, cette hypothèse va être généralisée par certains auteurs aux autres modalités sensorielles : toucher et audition notamment, pour aboutir à une théorie générale capable de rendre compte de l'ensemble des troubles observés dans la dyslexie. La théorie de traitement temporel est intégrée dans la théorie magnocellulaire (Habib

2000). Les troubles du domaine phonologique sont alors expliqués comme la conséquence d'un dysfonctionnement des voies magnocellulaires auditives, ce qui est concordant avec l'observation d'anomalies anatomopathologiques au niveau du corps genouillé médial (Galaburda 1994). Par ailleurs, le cervelet recevant de nombreuses connexions des systèmes magnocellulaires cérébraux, il est supposé être également atteint par les anomalies de ce système, ce qui permet d'inclure les troubles moteurs dans la théorie.

L'intérêt de cette théorie réside dans sa capacité à proposer un cadre étiologique global aux différents déficits observés dans la dyslexie de développement, cependant, il ne permet pas d'expliquer l'absence de troubles sensori-moteurs chez de nombreux dyslexiques. D'autre part, il semble que dans de nombreux cas, les déficits sensoriels observés ne relèvent pas spécifiquement du système magnocellulaire, et la pertinence de l'hypothèse d'un impact sur le cervelet d'une atteinte de ce système reste à démontrer.

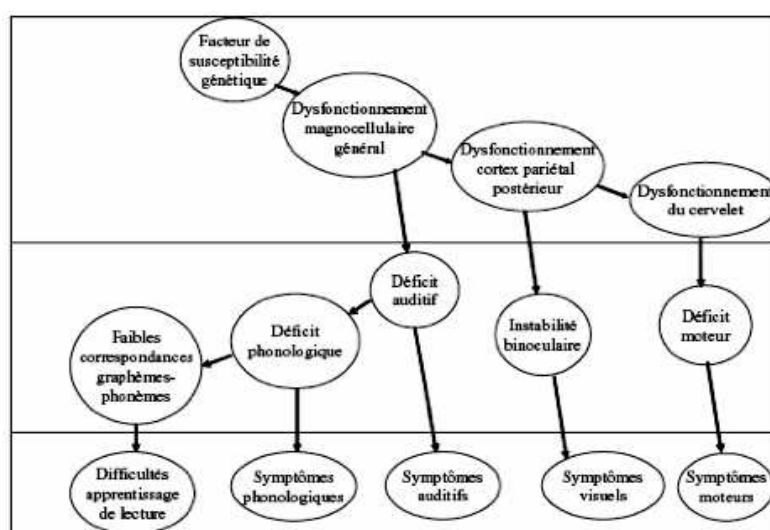


Figure 18: la théorie magnocellulaire, extrait de l'expertise collective INSERM Dyslexie, dysorthographe, dyscalculie : Bilan des données scientifiques, 2007.

6.4. Théorie cérébelleuse

Proposée et soutenue par l'équipe de Nicholson (Nicholson *et al.* 1990, 2001), la théorie cérébelleuse est également issue d'une tentative d'explication globale des signes rencontrés chez les dyslexiques. Elle postule que la dyslexie résulte d'une incapacité à automatiser les

compétences de décodage linguistique (correspondance graphème-phonème) que nécessite l'apprentissage de la lecture (figure 19).

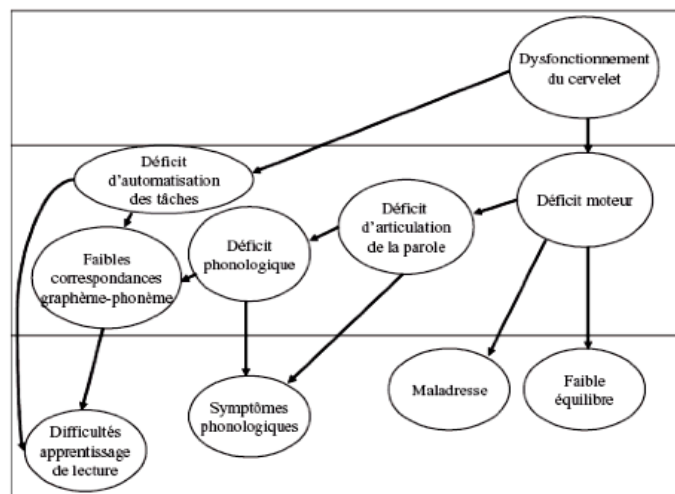


Figure 19 : la théorie cérébelleuse, extrait de l'expertise collective INSERM Dyslexie, dysorthographe, dyscalculie : Bilan des données scientifiques, 2007.

L'automatisation des apprentissages mettant en jeu les mécanismes de mémoire implicite (conduite automobile, taper à la machine) est une fonction assurée par le cervelet. De plus, le cervelet intervient dans le contrôle moteur fin, notamment pour l'articulation, et un dysfonctionnement du cervelet pourrait être à l'origine de difficultés arthriques lors de l'acquisition du langage oral. Par ce biais, le dysfonctionnement du cervelet aurait un impact sur le développement des compétences phonologiques et engendrerait un déficit dans les représentations phonologiques nécessaires à l'apprentissage de la lecture.

Par ailleurs, un dysfonctionnement du cervelet permettrait d'expliquer les signes moteurs rencontrés chez certains dyslexiques. Venant à l'appui de cette théorie, les données récentes d'imagerie retrouvent des particularités anatomiques et fonctionnelles au niveau du cervelet des dyslexiques que nous avons déjà citées (pour revue Gowen et Miall 2007).

Le développement le plus récent de cette théorie propose de considérer les troubles des apprentissages dans leur ensemble comme résultant du dysfonctionnement d'un réseau neuronal permettant l'apprentissage procédural, dont les corrélats neurobiologiques restent à préciser (Nicolson et Fawcett 2007).

7. Les troubles associés

Si le trouble d'apprentissage de la lecture doit être spécifique pour que la dyslexie soit diagnostiquée, ce trouble est en fait rarement isolé. La CIM-10 précise donc que si d'autres symptômes de troubles des apprentissages sont présents, le diagnostic de dyslexie doit être prévalant. Néanmoins, une catégorie diagnostique existe pour décrire les cas où plusieurs troubles des apprentissages sont associés, il s'agit des troubles mixtes des acquisitions scolaires. Un trouble de l'apprentissage du langage écrit ou dysorthographe est très souvent retrouvé chez les dyslexiques. Une certaine maladresse motrice est également rencontrée chez les enfants dyslexiques ainsi que de discrets troubles du repérage dans le temps.

Certains sont très fréquents et d'autres ne concernent qu'un petit nombre de sujets, ce qui soulève la question de l'appartenance de ces symptômes à un syndrome dont les difficultés de lecture serait le symptôme central, ou s'il faut les considérer comme des diagnostics associés.

Des difficultés initiales dans l'acquisition du langage oral, que ce soit des troubles articulatoires simples ou plus prononcés ou des retards simples de langage, sont les troubles les plus fréquemment associés à la dyslexie de développement (Scarborough 1990). Ces troubles discrets se sont généralement amendés lorsque les enfants abordent l'apprentissage de la lecture mais ont parfois pu nécessiter une rééducation orthophonique adaptée. En effet, de nombreux sujets dyslexiques rapportent *a posteriori* un développement tardif du langage oral, qui est aussi plus fréquent chez les apparentés. Les études de liaison génétique suggèrent l'existence de facteurs génétiques communs expliquant cette comorbidité. Dyslexie et trouble du langage oral sont également reliés par la présence dans les deux cas d'un déficit cognitif concernant le domaine phonologique et la fréquence de cette association semble plaider pour la pertinence de la théorie phonologique.

La dyscalculie est associée à la dyslexie dans 25% des cas, mais la plupart des personnes atteintes de dyscalculie n'ont aucune difficulté de lecture. Il n'y a actuellement pas de consensus qui permette d'affirmer que la dyscalculie associée à la dyslexie et la dyscalculie isolée reposent sur des déficits neurocognitifs identiques.

Les particularités du développement psychomoteur sont constatées chez environ 50% de sujets dyslexiques. La dyslexie est par ailleurs fréquente chez les patients présentant une dyspraxie de

développement. Cette association soulève la question du rôle des troubles neuromoteurs dans la physiopathologie de la dyslexie, et apporte un argument important à la théorie cérébelleuse de la dyslexie.

Au delà de ses liens avec d'autres troubles des acquisitions scolaires, l'étude des comorbidités de la dyslexie révèle des questions psychopathologiques. Le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité est le trouble psychiatrique dont la co-occurrence avec la dyslexie est la plus fréquente. L'existence de facteurs cognitifs et génétiques communs semble déterminer les liens entre ces deux troubles. Le gène *ADRA2A* est proposé comme étant un des gènes responsables du phénotype associant dyslexie et trouble attentionnel avec hyperactivité.

Le retentissement psychique de la dyslexie se manifeste par un risque accru de troubles des conduites et de troubles anxio-dépressifs chez ces enfants. Ils ont ainsi trois fois plus de risque de présenter un trouble des conduites. De même, un tiers des enfants manifestant un trouble des conduites se révèlent porteurs d'une dyslexie.

Les données de la littérature sont contradictoires concernant le risque de dépression encouru par les enfants dyslexiques, mais il est établi qu'il existe un risque plus élevé de trouble anxieux. Les auteurs relient souvent ce risque accru au poids des facteurs environnementaux (milieu scolaire et familial à l'origine d'un sentiment d'échec répété, délétère pour l'estime de soi). Le diagnostic, la prévention et le soin de ces troubles doivent faire partie intégrante de leurs prise en charge.

L'examen des liens de ces pathologies avec la dyslexie éclaire la recherche de sa physiopathologie d'une façon nouvelle et permet d'approfondir l'étude des facteurs étiologiques, notamment génétiques. Pour le clinicien, la connaissance de la fréquence de ces associations doit permettre une meilleure prise en charge.

Article 1 : M Huc-Chabrolle, M-A Barthez, G Tripi, C Barthélémy, F Bonnet-Brilhault (2010) : Les troubles psychiatriques et psycho cognitifs associés à la dyslexie de développement : Un enjeu clinique et scientifique. *L'Encéphale* 36 : 172-179.

MISE AU POINT

Les troubles psychiatriques et psychocognitifs associés à la dyslexie de développement : un enjeu clinique et scientifique

Psychocognitive and psychiatric disorders associated with developmental dyslexia: A clinical and scientific issue

M. Huc-Chabrolle^{a,b,*,c}, M.-A. Barthez^c, G. Tripi^{a,b}, C. Barthélémy^{a,b,c},
F. Bonnet-Brilhault^{a,b,c}

^a Équipe 1 autisme et troubles du développement, psychopathologie, physiopathologie et thérapeutique, UMR Inserm U 930, CNRS FRE 2448, université François-Rabelais de Tours, Tours, France

^b Service des explorations fonctionnelles et de neurophysiologie en pédopsychiatrie, centre de pédopsychiatrie, hôpital Bretonneau, CHRU de Tours, 2, boulevard Tonnellé, 37044 Tours cedex, France

^c Centre de référence pour les troubles du langage et des apprentissages, CHRU de Tours, Tours, France

Reçu le 23 septembre 2008 ; accepté le 24 février 2009

Disponible sur Internet le 10 juin 2009

MOTS CLÉS

Dyslexie de développement ;
Troubles des apprentissages ;
Comorbidités psychiatriques ;
TDAH

Résumé La dyslexie est un trouble neurodéveloppemental qui touche 5 à 10 % des enfants d'âge scolaire. Ce trouble spécifique de l'apprentissage de la lecture est d'origine neurologique. Sa physiopathologie demeure inconnue mais les données scientifiques suggèrent des particularités du carrefour temporo-pariéto-occipital. Les données épidémiologiques évoquent l'implication de facteurs génétiques. Le retentissement psychique de la dyslexie se manifeste par un risque accru de troubles des conduites et de troubles anxiodépressifs chez ces enfants. Le diagnostic, la prévention et le soin de ces troubles doivent faire partie intégrante de leur prise en charge. Par ailleurs, la dyslexie survient rarement de façon isolée et les autres troubles des apprentissages (troubles d'acquisition du langage oral [30 %], la dyscalculie [25 %], les troubles du développement moteur [50 %]) et le TDAH (15 à 40 %) sont des comorbidités fréquentes. L'examen des liens de ces pathologies avec la dyslexie éclaire la recherche de sa physiopathologie d'une façon nouvelle et permet d'approfondir l'étude des facteurs étiologiques, notamment

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : m.huc-chabrolle@chu-tours.fr (M. Huc-Chabrolle).

KEYWORDS

Developmental
dyslexia;
Psychiatric
comorbidities;
ADHD;
Learning disabilities

génétiques. Pour le clinicien, la connaissance de la fréquence de ces associations doit permettre une meilleure prise en charge.

© L'Encéphale, Paris, 2009.

Summary

Introduction. — Dyslexia is a complex neurodevelopmental disorder that affects 5 to 10% of school-age children. This condition consists in a specific learning disability with a neurological origin. These learning difficulties are unexpected in relation to other cognitive abilities and the provision of efficient classroom instruction. A range of neurobiological investigations suggests that disruption of the parieto-temporo-occipital systems underlies a failure of skilled reading to develop. The observation that dyslexia is both a familial and heritable problem was made early on and was confirmed by twin studies. They also suggested that both genetic and environmental factors are involved. Several loci have been implicated in dyslexia, notably on chromosomes 2, 3, 6, 15 and 18 and some candidate genes have been proposed, but no functional mutation has yet been identified.

Literature review. — Dyslexia seldom appears isolated and dyslexic people are very likely to present other kinds of learning disabilities or psychiatric disorders. Specific language impairment, often with a mild outcome, is the most frequently associated with dyslexia. Indeed, late language development is often reported by dyslexic patients and also occurs more frequently among their siblings. Genetic linkage studies suggest some common genetic factor underlying this comorbidity. Dyscalculia is associated with dyslexia in 25% of cases, but most people with dyscalculia do not have any sign of dyslexia. The question of whether dyscalculia associated with dyslexia and dyscalculia itself rely on the same cognitive impairment is still controversial. Impaired motor development is also a common feature that affects nearly 50% of dyslexics and dyslexia is frequent among dyspraxic patients. This association raises the discussion on the role of motor impairment in dyslexia's physiopathology and the cerebellar theory of dyslexia. Beyond its link with other learning disorders, the study of dyslexia's comorbidity highlights psychopathological issues. ADHD is the most frequent psychiatric disorder associated with dyslexia. Underpinnings of this link between the two disorders seem to rely on common cognitive and genetic factors. Some authors have proposed a candidate gene *ADRA2A* to determine the condition including ADHD and dyslexia. In addition, dyslexics are exposed to a higher risk of anxiodepressive and behavioural disorders. Dyslexic children experience three times more behavioural disorders and one third of children with behavioural problems turn out to be affected by dyslexia. The literature study reveals inconsistent findings about depressed mood among dyslexics, but evidence of a persistent increase in the rate of anxiety disorders. The authors put forward the impact of environmental factors to explain these psychiatric comorbidities.

Conclusion. — This review emphasizes dyslexia's comorbidities because they represent an important issue, both from a scientific and clinical point of view. Indeed, for clinicians, children showing multiple learning disabilities have specific reeducation and educational needs and dyslexics have a higher risk of emotional and behavioural disorders. On the other hand, dyslexia's comorbidity study provides a powerful method for researchers to investigate the still unknown physiopathology of dyslexia.

© L'Encéphale, Paris, 2009.

Introduction

La dyslexie de développement est un des nouveaux enjeux cliniques et thérapeutiques auxquels sont confrontés les pédopsychiatres.

Premièrement parce qu'avec une prévalence évaluée entre 5 et 17,5% [14] des enfants d'âge scolaire, la dyslexie constitue un des troubles neurodéveloppementaux les plus fréquents dans la population. Deuxièmement, la lecture est aujourd'hui non seulement à la base des apprentissages scolaires, mais également un outil indispensable dans la vie quotidienne d'une civilisation où le langage écrit a une importance capitale. Le handicap scolaire et socioéconomique qu'engendre la dyslexie peut donc être majeur dans

les formes les plus sévères empêchant totalement l'accès au code écrit.

Il est important de connaître la variété des situations cliniques dans lesquelles les troubles des apprentissages en général et la dyslexie en particulier peuvent être impliqués. En effet, face à un trouble anxieux, un syndrome dépressif ou un comportement d'opposition en milieu scolaire, le pédopsychiatre doit penser à explorer la piste des troubles des apprentissages. Il peut également être sollicité dans le cadre du retentissement de ces troubles sur les performances scolaires, l'évaluation du contexte psychopathologique mais aussi psychocognitif étant nécessaire. Il sera alors le coordonnateur de l'évaluation et le prescripteur des soins et rééducations. Par ailleurs, l'étude des comorbidités

est une voie de réflexion qui se révèle fertile quant à la recherche des mécanismes neuropsychologiques et physiopathologiques à l'origine de la dyslexie.

Définition

L'acquisition de la lecture, à l'inverse de celle du langage oral, nécessite un apprentissage explicite des conventions de transcription des sons prononcés (appelés phonèmes), sous une forme écrite (appelée graphème), et ce, quelle que soit la langue.

Comme tout apprentissage, celui-ci peut être perturbé par de nombreux facteurs environnementaux (méthode d'apprentissage, professeur, conditions de vie par exemple) mais aussi propres à l'apprenti lecteur (intelligence, motivation, capacité d'attention, état psychologique). Néanmoins, il existe en dehors de ces facteurs perturbateurs non spécifiques, des difficultés spécifiques d'apprentissage de la lecture que l'on regroupe sous le terme de dyslexie de développement.

L'OMS [25] caractérise la dyslexie de développement comme : « un déficit spécifique et persistant de l'acquisition de la lecture chez un enfant ou un adulte d'intelligence normale, recevant une instruction adéquate, en l'absence de déficits sensoriels, de pathologie psychiatrique ou neurologique avérée ou de carence psychoaffective grave ».

Cette définition repose sur des critères principaux utilisés pour caractériser les troubles spécifiques des apprentissages (qu'il s'agisse de troubles du langage oral, de la lecture, de l'écriture ou du calcul) :

- le critère de « discordance » (*discrepancy*) entre les performances médiocres à des épreuves liées au domaine atteint et les bonnes performances intellectuelles ;
- le critère d'exclusion : les troubles ne doivent pas avoir comme cause primaire ni un retard global, ni un handicap sensoriel, ni un environnement défavorable (pédagogie inadaptée, niveau socioculturel insuffisant, diversité linguistique), ni une forme de trouble mental avérée ;
- le trouble est dû à des facteurs intrinsèques à l'enfant (ce point dérive directement des deux précédents et met l'accent sur l'origine neurobiologique des troubles). Le décalage des performances en lecture des sujets dyslexiques a donc la particularité de persister au cours de la vie, même lorsque ceux-ci ont pu mettre en œuvre des mécanismes de compensation grâce à la rééducation.

Cette définition par exclusion présente l'inconvénient d'un manque de précision qui peut expliquer les disparités de prévalence observées. De plus, la valeur précise de la « discordance » entre les capacités intellectuelles et les capacités en lecture, nécessaire pour affirmer la spécificité du trouble, n'est pas mentionnée. L'absence de critère positif met donc parfois le clinicien en situation délicate pour le diagnostic.

L'évaluation clinique d'un enfant afin de poser un diagnostic de dyslexie de développement doit donc être rigoureuse, associant un examen orthophonique, un bilan des capacités cognitives globales, un examen médical et une évaluation des facteurs environnementaux et du contexte psychoaffectif.

Un trouble neurodéveloppemental

La dyslexie est un trouble neurocognitif dont la physiopathologie est actuellement inconnue.

Dès les premières observations réalisées par Déjerine en 1892 [7], l'hypothèse d'une cause neurologique est évoquée, sur le modèle des alexies lésionnelles acquises observées chez l'adulte. L'hypothèse, aujourd'hui, généralement admise est qu'il s'agit d'un trouble neurodéveloppemental [8]. Les patients dyslexiques présenteraient des anomalies dans la mise en place des réseaux neuronaux qui permettent la lecture. Ces anomalies rendraient l'acquisition normale de la lecture difficile, nécessitant la mise en place de mécanismes de compensation.

Cette hypothèse est construite à partir de données issues des études anatomopathologiques, de l'imagerie anatomique et de l'imagerie fonctionnelle qui montrent des particularités au niveau du carrefour temporo-pariéto-occipital chez les dyslexiques [3,8,11].

Les données épidémiologiques concernant la dyslexie de développement évoquent une implication génétique du fait de la présence d'une agrégation familiale des cas. Cela est confirmé par les études de jumeaux. Cette méthode, décrite dès 1875 par Galton comme moyen de séparer l'influence génétique de l'influence environnementale au sein de familles, consiste à comparer le taux de concordance d'une maladie au sein de paires de jumeaux monozygotes (MZ) par rapport à celui retrouvé au sein de paires de jumeaux dizygotes (DZ).

Un taux de concordance plus élevé chez les jumeaux MZ est en faveur du rôle de facteurs génétiques dans l'étiopathogénie d'une maladie si l'on se base sur l'hypothèse que la composante environnementale et culturelle est la même pour des jumeaux.

Les études de jumeaux dans la dyslexie révèlent une participation génétique nette avec une concordance estimée à 68 % pour les jumeaux MZ et à 38 % pour les jumeaux DZ [6]. Cela indique donc une influence génétique importante dans le déterminisme de la dyslexie de développement. Cependant, la concordance chez les jumeaux MZ n'est pas de 100 %, ce qui montre que la dyslexie n'est pas une pathologie d'origine exclusivement génétique mais que des facteurs environnementaux interviennent dans son apparition.

Les études de liaison ont identifié plusieurs loci sur les chromosomes 2, 3, 6, 15 et 18 notamment [2,8]. Au sein de ces régions, plusieurs gènes candidats ont été proposés dans la littérature : *DYX1C1* (15q21), *ROBO1* (3p12-q13), ainsi que *DCDC2* et *KIAA0319* dans la région 6p22 qui est la plus répliquée dans les études de liaison (pour revue [22]). Ces gènes jouent un rôle dans la migration neuronale et la construction synaptique, en cohérence avec l'hypothèse d'une anomalie neurodéveloppementale à l'origine de la dyslexie [10] ; néanmoins, aucune mutation fonctionnelle responsable de la dyslexie de développement n'a pu être identifiée à ce jour.

Étude des comorbidités

Le concept de comorbidité a donné lieu à des modélisations diverses. La cooccurrence de deux diagnostics peut être liée à trois raisons principales :

- premièrement, les deux troubles partagent des facteurs de risque communs, qu'ils soient neurobiologiques, psychosociaux ou génétiques ;
- deuxièmement, la présence d'un des troubles accroît le risque de développer le second (par exemple, les troubles des conduites en milieu scolaire peuvent empêcher les apprentissages ou la frustration engendrée par les troubles des apprentissages peut être à l'origine de troubles des conduites) ;
- troisièmement, l'association des deux troubles constitue une entité diagnostique à par entière, distincte de chacun des troubles purs.

Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH)

Le TDAH est le diagnostic psychiatrique le plus fréquemment associé à la dyslexie de développement, et ce, de façon plus importante que ne le veuille le hasard. Selon les études, entre 15 et 40 % des dyslexiques remplissent les critères diagnostiques pour le TDAH et 25 à 40 % des enfants ayant un diagnostic de TDAH sont également dyslexiques [4,40].

Ce trouble possède un statut particulier au sein des troubles associés à la dyslexie. Il est, en effet, intégré par certains auteurs [13] aux troubles des apprentissages, ce qui se justifie par les liens étroits qu'il entretient avec ceux-ci, tant sur le plan génétique que cognitif. Néanmoins, la pratique psychiatrique considère également ce trouble de façon indépendante, puisqu'il s'articule également avec des dimensions psychopathologiques très différentes des troubles des apprentissages.

Les données de prévalence étant les mêmes dans les études réalisées en population générale et en population suivie en centre spécialisé, l'observation de cette comorbidité ne peut être due à un biais de recrutement des sujets issus de centres spécialisés dans les troubles des apprentissages dont les troubles seraient susceptibles d'être plus sévères et plus complexes.

La première hypothèse émise face à ce résultat était que la dyslexie entraînait l'apparition de symptômes de type hyperactivité et agitation de présentation identique au TDAH, en lien avec les difficultés scolaires, mais que le trouble déficitaire de l'attention n'était pas présent chez les patients présentant ce profil clinique. Les études neuropsychologiques menées pour éclaircir ce point montrent au contraire que les sujets à la fois dyslexiques et avec TDAH présentent un déficit attentionnel manifeste et non seulement un comportement agité [4,39]. Il s'agit donc d'une véritable association des deux troubles et non d'une fausse association où l'une des pathologies mime les symptômes de l'autre. Les résultats mettent également en évidence un déficit cognitif commun qui consiste en une atteinte de la vitesse de traitement [41].

Par ailleurs, des preuves d'intrication des facteurs génétiques de la dyslexie de développement et du TDAH ont été apportées par les études de jumeaux. Elles ont montré que la concordance de la cooccurrence des deux troubles est plus importante chez les jumeaux MZ que chez les jumeaux DZ ce qui prouve que l'hérédité des deux troubles est reliée par un facteur génétique commun [40].

Des études de liaison bivariées ont été menées afin de mettre en évidence des loci de susceptibilité génétique communs à la dyslexie et au TDAH. Des régions situées sur les chromosomes 3,10,15,16 et 17 ainsi que le locus 6p21 étudié dans la dyslexie sont suspectées d'être le support de gènes ayant un effet pléiotropique dans l'étiologie de la dyslexie et du TDAH [12,18].

Certains loci, retrouvés dans les analyses de liaisons univariées pour le TDAH ou la dyslexie, ne semblent pas impliqués dans l'hérédité commune des deux troubles, ce qui suggère qu'il existe des gènes communs mais aussi des gènes spécifiques pour chaque pathologie.

Stevenson et al. ont effectué la première étude de gène candidat commun à la dyslexie et au TDAH, proposant le gène *ADRA2A* codant pour un récepteur adrénergique alpha2. Ils retrouvent une association entre un polymorphisme de ce récepteur et la présence d'un trouble de l'apprentissage de la lecture au sein d'une population de patients atteints de TDAH. Ces premiers résultats ouvrent la voie à une compréhension des phénomènes neurobiologiques spécifiques en cause dans cette comorbidité [35].

Trouble des conduites/ trouble oppositionnel avec provocation (TOP)

Dès les années 1960, une étude britannique retrouvait une association importante entre les troubles des conduites et la dyslexie, puisqu'un tiers des enfants dyslexiques remplissaient les critères pour le trouble des conduites et un tiers des enfants présentant un trouble des conduites avaient des difficultés de lecture. L'étude récente de Carroll et al. [4] retrouve un risque trois fois plus important de présenter un diagnostic de trouble des conduites ou TOP chez les adolescents dyslexiques. Cette association fréquente entre dyslexie et trouble des conduites peut être expliquée par plusieurs raisons.

Premièrement, des liens étroits existent entre le trouble des conduites et le TDAH, mais aussi, comme nous venons de le voir, entre le TDAH et la dyslexie de développement. Le TDAH, et plus précisément sa dimension trouble de l'attention, pourrait donc être un facteur de confusion à l'origine de l'association du trouble des conduites et de la dyslexie de développement.

Deuxièmement, cette association peut être principalement due à la présence de facteurs environnementaux communs : les situation d'échec scolaire souvent rencontrées par les dyslexiques favorisant l'expression de troubles du comportement à l'école. De même, les conditions socio-familiales défavorisées souvent présentes dans les troubles des conduites ont un impact négatif sur les performances dans les apprentissages.

Une étude de jumeaux montre, en effet, que, si l'association TDAH et dyslexie est bien expliquée par des facteurs génétiques communs, les liens entre les troubles des conduites et la dyslexie sont eux principalement expliqués par des facteurs environnementaux communs [37].

La coexistence d'un trouble des apprentissages et d'un trouble du comportement dans le cadre d'un milieu défavorable constitue une situation à risque d'exclusion du système scolaire et de délinquance. L'intervention pédopsychiatrique est fondamentale dans le diagnostic,

l'accompagnement et l'adaptation de la pédagogie pour ces enfants. Le pédopsychiatre peut alors être le lien entre la famille et les professionnels du milieu scolaire, ce qui permettra une meilleure compréhension des troubles de l'enfant et donc un meilleur ajustement des soins et rééducations à ses besoins. Une prise en charge conjointe psychoéducative et rééducative sera nécessaire dans ces situations complexes.

Troubles anxieux et dépression

Les troubles psychiatriques internalisés sont aussi associés au trouble d'apprentissage de la lecture. Plusieurs études retrouvent une augmentation du risque de présenter un trouble anxieux, notamment une anxiété généralisée ou une anxiété de séparation, chez les adolescents et préadolescents dyslexiques, mais pas d'augmentation du nombre de troubles phobiques [1]. Ces troubles anxieux sont encore observés chez les jeunes adultes, y compris chez ceux ayant réussi à atteindre un niveau d'étude élevé [4].

Néanmoins, ces études ne fournissent pas d'explication de la fréquence des troubles anxieux dans la dyslexie, bien que les facteurs environnementaux liés au milieu scolaire semblent être privilégiés. Face à l'expérience d'échecs répétés et inexplicables, l'enfant va souvent développer une anxiété de performance majeure, parfois favorisée par les adultes. Le diagnostic du trouble des apprentissages aura alors une dimension réparatrice, en expliquant les difficultés rencontrées et en permettant de proposer une aide adaptée.

Concernant la dépression, les résultats sont contrastés, notamment du fait de contradictions entre les symptômes rapportés par les sujets ou leur entourage [1,4]. Certains auteurs concluent à une fréquence accrue de symptômes dépressifs et de faible estime de soi chez les dyslexiques, sans qu'un diagnostic de dépression puisse être porté de façon formelle [21,20].

Maughan et al. ont étudié l'association entre troubles de la lecture et humeur dépressive à partir d'un échantillon de 1416 garçons âgés de sept à dix ans [21] en effectuant un suivi longitudinal. Conformément à la prévalence retrouvée dans d'autres études, une dyslexie de développement spécifique et persistante a été diagnostiquée chez 9,1 % des enfants. La passation de différents questionnaires de dépistage de troubles psychopathologiques a été réalisée lors de sessions d'évaluations réparties sur plusieurs années. La présence d'une dyslexie est associée à un taux de dépression nettement plus élevé que chez les sujets témoins dès la première visite (9,6 % chez les témoins et 23 % chez les dyslexiques ; $p < 0,01$) et l'association reste très élevée lorsque l'analyse multivariée inclut tous les facteurs confondants ($p = 0,007$). L'association persiste au cours du suivi mais le risque ne s'aggrave pas. La présence d'une dépression ne semble pas influencer le niveau de lecture par la suite, ce qui montre bien la spécificité des troubles d'apprentissage de la lecture. Néanmoins, les données manquent dans ces études quant aux facteurs de risque de dépression, que ce soit la gravité de la dyslexie, la présence de plusieurs troubles des apprentissages, l'existence de facteurs environnementaux particuliers ou de certaines dimensions psychopathologiques favorisant, données qui seraient pourtant utiles au clinicien.

Liens avec les autres troubles des apprentissages : « les syndromes dys »

La dyslexie de développement s'intègre à l'ensemble des troubles des apprentissages, aussi appelés syndromes « dys » (dysorthographe, dyscalculie, dyspraxie, dysgraphie). Ces différents troubles ont en commun de perturber les apprentissages, et ce, de façon inattendue chez des enfants par ailleurs d'intelligence normale, non porteurs d'une autre pathologie pouvant expliquer ces difficultés, de présenter un caractère familial et d'être généralement plus fréquents chez les garçons (pour revue [14]). Une autre de leurs caractéristiques est de survenir fréquemment de façon associée chez un même sujet. L'étude des comorbidités de la dyslexie avec les autres troubles des apprentissages présente non seulement un intérêt clinique mais constitue également une voie de recherche qui oblige à envisager les troubles des apprentissages dans un cadre global avec des interactions neurobiologiques, cognitives et génétiques complexes où la dyslexie jouerait un rôle central puisqu'il s'agit du trouble le plus fréquent et qu'il s'associe avec chacun des autres.

Dysorthographe

La dysorthographe est un trouble persistant de l'acquisition de la représentation orthographique correcte des mots. Il s'agit d'une atteinte de la capacité à retrouver les graphèmes correspondants aux phonèmes constituant la forme acoustique du langage, à assembler et segmenter ces graphèmes sous forme de mots distincts et à appliquer les règles orthographiques spécifiques régissant la langue. Il ne s'agit donc pas d'une simple mauvaise connaissance des règles grammaticales.

L'association entre dyslexie et dysorthographe est extrêmement fréquente. La dysorthographe est, en effet, considérée par la plupart des auteurs comme une conséquence évidente des difficultés d'apprentissage de la correspondance graphème-phonème présentes dans la dyslexie.

Chez les sujets dyslexiques ayant bénéficié d'un traitement orthophonique efficace, la dysorthographe reste souvent la « séquelle » la plus visible. La question des sujets ne présentant qu'une dysorthographe isolée reste posée : s'agit-il de formes atténuées ou non diagnostiquées de dyslexie de développement ou bien le trouble peut-il exister de façon isolée ? Il existe un grand manque de données à ce sujet tant le lien dyslexie et dysorthographe semble aller de soi.

Trouble du langage oral

Les liens entre trouble précoce du développement du langage oral et risque de développer une dyslexie sont connus depuis longtemps : environ 30 % des enfants ayant présenté un trouble d'acquisition du langage oral vont ensuite développer une dyslexie [5,33]. De plus, il est fréquent que les patients dyslexiques rapportent rétrospectivement des difficultés d'acquisition du langage oral.

Des études prospectives retrouvent un taux nettement plus élevé de troubles du développement du langage oral chez les enfants issus de familles où il existe déjà plusieurs cas de dyslexie [19,27]. De plus, deux études de liaison ont identifié des loci sur le chromosome 3 [34] et sur les chro-

mosomes 6 et 15 [32] qui seraient impliqués à la fois dans la dyslexie et dans les troubles du langage oral.

À partir de ces données, Pennington [26] propose l'existence de facteurs de risque génétiques communs entre la dyslexie et les troubles du langage oral, ce qui pourrait expliquer l'association fréquente entre les deux troubles.

Par ailleurs, l'association des troubles du langage oral avec la dyslexie tend à confirmer l'hypothèse selon laquelle la dyslexie serait un trouble principalement langagier, dont la base neurocognitive serait une difficulté à traiter et à manipuler mentalement les sons du langage (ou déficit de la conscience phonologique) [31]. L'hypothèse de l'existence d'un continuum entre la dyslexie de développement et les troubles du langage oral doit donc être envisagée. La dyslexie pourrait alors être la manifestation d'une atteinte légère de la conscience phonologique alors que les troubles du langage oral apparaîtraient lors d'un déficit plus sévère.

Une étude menée par l'équipe de Pennington a cherché à préciser si la comorbidité entre dyslexie et trouble du langage oral s'expliquait par cette hypothèse [38]. Les résultats montrent au contraire que la sévérité du déficit de la conscience phonologique est comparable chez les dyslexiques et les enfants atteints de trouble du langage oral. Outre ce déficit cognitif présent chez tous les sujets, certaines caractéristiques sont retrouvées spécifiquement soit chez les dyslexiques soit chez les porteurs de troubles du langage oral. Les auteurs concluent donc à l'existence d'un déficit cognitif commun concernant les représentations phonologiques qui interagit avec d'autres facteurs cognitifs spécifiques afin d'engendrer chacun des troubles et contredisent l'hypothèse d'un continuum entre dyslexie et troubles du langage oral.

En conclusion, l'association entre dyslexie et troubles du langage oral peut être reliée à la fois à un facteur cognitif partagé et à l'existence probable de gènes de susceptibilité communs.

En pratique, le constat d'un trouble du développement du langage oral, même modéré, doit éveiller la vigilance concernant de possibles difficultés lors de l'abord de l'apprentissage de la lecture afin de mettre en place au plus tôt une rééducation orthophonique ciblée sur le langage écrit, parallèlement ou non à la poursuite de la rééducation du langage oral.

Dyscalculie

La dyscalculie serait le deuxième trouble des apprentissages associé à la dyslexie après les troubles du langage oral [13], ce qui constitue environ un quart des cas. La dyslexie est présente chez 64% des enfants présentant des difficultés spécifiques en arithmétique [17].

Le mécanisme sous-jacent à cette association est encore controversé. L'écriture chiffrée passe elle aussi par la transcription graphique d'un son, ce qui pourrait faire entrer la dyscalculie naturellement dans les difficultés liées à la dyslexie. Néanmoins, nombreux sont les dyslexiques qui ne présentent aucune difficulté en arithmétique. De même, de nombreux dyscalculiques ne présentent pas de trouble d'apprentissage de la lecture.

Rourke [29] propose un modèle dans lequel la dyscalculie isolée et celle associée à la dyslexie seraient de nature différente. L'association de la dyslexie à la dyscalculie pro-

viendrait d'un dysfonctionnement de l'hémisphère gauche, alors que la dyscalculie isolée serait le reflet d'un dysfonctionnement hémisphérique droit.

Cette hypothèse est contestée par Landerl et al. [16] qui ne retrouvent pas de différence de profil cognitif entre les dyscalculiques qu'ils soient atteints ou non de dyslexie. Ce résultat semble prouver que la dyscalculie résulte d'un trouble cognitif spécifique et n'est pas la conséquence d'un autre trouble.

L'association dyslexie et dyscalculie pourrait donc plutôt être le résultat de l'existence d'un facteur étiologique commun. Certains auteurs émettent l'hypothèse que ce facteur étiologique serait d'origine génétique [15].

Troubles du développement moteur

Les troubles du développement moteur regroupent la dyspraxie et le trouble d'acquisition de la coordination. Le diagnostic de dyspraxie désigne un ensemble de troubles moteurs et sensoriels à l'origine de tableaux cliniques hétérogènes. Ce trouble atteint de façon plus ou moins sévère les représentations spatiales et temporelles ayant pour conséquences des troubles d'ajustement postural, des difficultés d'apprentissage des schémas moteurs complexes nécessitant une coordination motrice fine et des troubles du repérage spatiotemporel.

Les troubles de la coordination désignent des troubles moins sévères touchant la coordination motrice et l'équilibre mais non le repérage spatiotemporel. Il faut remarquer que ces termes désignent des tableaux cliniques d'une grande variété, notamment en ce qui concerne les différents types de dyspraxie. Les travaux de recherche sont souvent insuffisamment précis quant à la définition adoptée et aux critères cliniques utilisés pour constituer les groupes de dyspraxiques, ce qui tend à affaiblir la portée de leurs résultats.

Néanmoins, les données de la recherche indiquent qu'il existe une association fréquente entre la dyslexie et les troubles du développement moteur chez un même sujet. Ainsi, les dyspraxiques présentent un trouble d'apprentissage du langage écrit de façon beaucoup plus fréquente que la population générale [9]. De plus, des particularités du développement moteur précoce surviennent chez au moins 50% des dyslexiques [23,28]. De nombreuses études ont également retrouvé des anomalies de l'équilibre et des mouvements rapides chez les dyslexiques [23,36].

Dans une étude française [13], les dyspraxies sont retrouvées préférentiellement associées à une dyslexie mixte ou visuelle, le trouble phonologique pouvant alors être absent dans certains cas. Le trouble de la lecture pourrait donc dans ces cas être la conséquence des difficultés visuospatiales. Ce type de trouble d'apprentissage a été désigné sous le terme de syndrome développemental non verbal (ou syndrome de Rourke) [30], dans lequel il existerait souvent un profil cognitif hétérogène au détriment des capacités non verbales et des perturbations des habiletés sociales.

C'est également à partir du constat de l'association de troubles de la coordination motrice avec la dyslexie qu'a été élaborée la théorie cérébelleuse de la dyslexie, théorie neurocognitive qui explique les troubles d'apprentissage de la lecture par un déficit de coordination motrice et

d'automatisation des apprentissages d'origine cérébelleuse [24].

Néanmoins, d'autres études ne retrouvent pas d'association de la dyspraxie avec un type spécifique de dyslexie [9]. Les conceptions et les méthodes d'évaluation parfois différentes de la dyspraxie entre les différentes études peuvent expliquer les divergences de résultats.

Dysgraphie

La dysgraphie est un trouble de l'apprentissage qui atteint de façon spécifique les capacités de production graphique et altère les performances calligraphiques. Ce trouble présente des liens évidents avec la dyspraxie, puisqu'il est rare qu'un enfant dyspraxique ait une écriture intacte. Néanmoins, il n'existe aucun signe de dyspraxie chez de nombreux dysgraphiques.

La dysgraphie est également fréquemment rencontrée chez les dyslexiques, indépendamment d'une dyspraxie. L'association entre dyslexie et dysgraphie semble s'inscrire dans deux contextes différents : des cas rares où la dysgraphie est la conséquence d'une dyspraxie et des cas beaucoup plus fréquents où la dysgraphie est liée spécifiquement au trouble langagier [13].

Conclusion

La dyslexie est un trouble neurodéveloppemental très fréquent chez l'enfant qui se retrouve rarement de façon isolée. Elle est souvent associée à des troubles psychopathologiques mais aussi à d'autres troubles des apprentissages. L'étude de ces associations éclaire la physiopathologie de la dyslexie d'une façon nouvelle pour le chercheur et permet d'approfondir la recherche des facteurs étiologiques. Du côté du clinicien, ces troubles associés, qu'ils soient liés à des facteurs étiologiques communs, au retentissement psychique des difficultés scolaires engendrées par la dyslexie ou à l'association de ces deux phénomènes, doivent être considérés car ils sont à l'origine d'une difficulté et d'une souffrance supplémentaire à surmonter pour les enfants dyslexiques. L'enjeu pour le médecin réside dans la compréhension du tableau clinique complexe que présentent ces enfants. Cette compréhension ne peut être obtenue qu'au moyen d'une démarche ouverte, ne négligeant ni les facteurs psychopathologiques ni les données neuropsychologiques. Le dispositif de soin doit également pouvoir proposer la prise en charge simultanée du trouble instrumental lui-même et de ses répercussions psychologiques, en associant par exemple orthophonie et psychothérapie. La mise en place de soins adaptés, d'une rééducation spécifique et d'aménagements pédagogiques personnalisés, permettra alors à l'enfant de trouver sa place dans le système éducatif et de se restaurer psychologiquement.

Remerciements

Ce travail a été possible grâce au support financier du ministère de l'Éducation nationale, de l'Enseignement supérieur et de la Recherche.

Nous voulons remercier également A. Galloux, A.-G. Piller, E. Schweitzer, E. Sizaret et G. Turlotte du centre de référence pour les troubles du langage et des apprentis-

sages de l'hôpital pour enfants Gatien-de-Clocheville pour leur précieuse collaboration.

Références

- [1] Arnold EM, Goldston DB, Walsh AK, et al. Severity of emotional and behavioural problems among poor and typical readers. *J Abnorm Child Psychol* 2005;33:205–17.
- [2] Bates T, Luciano M, Castles A, et al. Replication of reported linkages for dyslexia and spelling and suggestive evidence for novel regions on chromosomes 4 and 17. *Eur J Hum Genet* 2007;15:194–203.
- [3] Brown WE, Eliez S, Menon V, et al. Preliminary evidence of widespread morphological variations of the brain in dyslexia. *Neurology* 2001;56:781–3.
- [4] Carroll J, Maughan B, Goodman R, et al. Literacy difficulties and psychiatric disorders: evidence for comorbidity. *J Child Psychol Psychiatry* 2005;46:524–32.
- [5] Catts HW, Fey ME, Tomblin JB, et al. A longitudinal investigation of reading outcomes in children with language impairments. *J Speech Lang Hear Res* 2002;4:1142–57.
- [6] DeFries JC, Alercon M. Genetic of specific reading disability. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 1996;2:39–47.
- [7] Déjerine J. Contribution à l'étude anatomopathologique et clinique des différentes variétés de cécité verbale. *Mem Soc Biol* 1892;4:61–90.
- [8] Demonet JF, Taylor MJ, Chaux Y. Developmental dyslexia. *Lancet* 2004;363:1451–60.
- [9] Fletcher-Flinn C, Elmes H, Strugnell D. Visual-perceptual and phonological factors in the acquisition of literacy among children with congenital developmental coordination disorder. *Dev Med Child Neurol* 1997;39:158–66.
- [10] Galaburda A, Lo Turco J, Ramus F, et al. From genes to behavior in developmental dyslexia. *Nat Neurosci* 2006;9:1213–7.
- [11] Galaburda A, Menard M, Rosen GD. Evidence for aberrant auditory anatomy in developmental dyslexia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:8011–8013.
- [12] Gayan J, Willcutt EG, Fisher SE, et al. Bivariate linkage scan for reading disability and attention-deficit/hyperactivity disorder localizes pleiotropic loci. *J Child Psychol Psychiatry* 2005;46:1045–56.
- [13] Habib M. La dyslexie à l'ère ouverte. Marseille: Éditions Resodys; 2003.
- [14] Inserm, œuvre collective. Rapport d'expertise collective, dyslexie, dysorthographe, dyscalculie : bilan des données scientifiques actuelles. Paris: Éditions de l'Inserm; 2007.
- [15] Knopik VS, Alercon M, DeFries JC. Comorbidity of mathematics and reading deficits: evidence for a genetic etiology. *Behav Genet* 1997;27:447–53.
- [16] Landerl K, Bevan A, Butterworth B. Developmental dyscalculia and basic numerical capacities: a study of 8–9-year-old students. *Cognition* 2004;93:99–125.
- [17] Lewis C, Hitch G, Walker P. The prevalence of specific arithmetic difficulties and specific reading difficulties in 9- and 10-year-old boys and girls. *J Child Psychol Psychiatry* 1994;35:283–92.
- [18] Loo SK, Fisher SE, Francks C, et al. Genome-wide scan of reading ability in affected sibling pairs with attention-deficit/hyperactivity disorder: unique and shared genetic effects. *Mol Psychiatry* 2004;9:485–93.
- [19] Lyytinen H, Ahonen T, Eklund K, et al. Developmental pathways of children with and without familial risk for dyslexia during the first years of life. *Dev Neuropsychol* 2001;20:535–54.
- [20] Maughan B, Carroll J. Literacy and mental disorders. *Curr Opin Psychiatry* 2006;19:350–4.

- [21] Maughan B, Rove R, Loeber R, et al. Reading problems and depressed mood. *J Abnorm Child Psychol* 2003;31: 219–29.
- [22] McGrath L, Smith S, Pennington B. Breakthroughs in the search for dyslexia candidate genes. *Trends Mol Med* 2006;12:333–41.
- [23] Nicolson R, Fawcett A. Comparison of deficits in cognitive and motor-skills among children with dyslexia. *Ann Dyslexia* 1994;44:147–64.
- [24] Nicolson R, Fawcett A, Dean P. Developmental dyslexia: the cerebellar deficit hypothesis. *Trends Neurosci* 2001;24:508–11.
- [25] Organisation mondiale de la santé (OMS). Troubles spécifiques du développement des acquisitions scolaires. In: Classification internationale des maladies. Chapitre V (F) : troubles mentaux et troubles du comportement. Critère de diagnostic pour la recherche. Issy-les Moulineaux: OMS, Masson; 1994. p. 132–35.
- [26] Pennington B. From single to multiple models of developmental disorders. *Cognition* 2006;101:385–413.
- [27] Pennington B, Lexy D. Early reading development in children at family risk for dyslexia. *Child Dev* 2001;72:816–33.
- [28] Ramus F, Pidgeon E, Frith U. The relationship between motor control and phonology in dyslexic children. *J Child Psychol Psychiatry* 2003;44:712–22.
- [29] Rourke B. Arithmetic disabilities, specific and otherwise: a neuropsychological perspective. *J Learn Disabil* 1993;26:214–26.
- [30] Rourke B. Syndrome of non-verbal learning disabilities: neurodevelopmental manifestations. New York, NY: Guilford Press; 1995.
- [31] Shaywitz S. Dyslexia. *N Engl J Med* 1998;338:307–12.
- [32] Smith S, Pennington B, Boada R, et al. Linkage of speech sound disorder to reading disability loci. *J Child Psychol Psychiatry* 2005;46:1057–66.
- [33] Snowling M, Bishop D, Stothard S. Is preschool language impairment a risk factor for dyslexia in adolescence? *J Child Psychol Psychiatry* 2000;41:587–600.
- [34] Stein C, Schick J, Taylor H, et al. Pleiotropic effects of a chromosome 3 locus on speech-sound disorder and reading. *Am J Hum Genet* 2004;74:283–97.
- [35] Stevenson J, Langley K, Pay H, et al. Attention deficit hyperactivity disorder with reading disabilities: preliminary genetic findings on the involvement of the *ADRA2A* gene. *J Child Psychol Psychiatry* 2005;46:1081–8.
- [36] Stoodley CJ, Harrison EP, Stein JF. Implicit motor learning deficits in dyslexic adults. *Neuropsychologia* 2006;44:795–8.
- [37] Trzesniewski K, Moffitt T, Caspi A, et al. Revisiting the association between reading achievement and antisocial behavior: new evidence of an environmental explanation from a twin study. *Child Dev* 2006;77:72–88.
- [38] Tunnick R, Pennington B. The etiological relationship between reading disability and phonological disorder. *Ann Dyslexia* 2002;52:75–95.
- [39] Willcutt E, Pennington B, Boada R, et al. A comparison of the cognitive deficits in reading disability and attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Abnorm Psychol* 2001;110:157–72.
- [40] Willcutt E, Pennington B, DeFries JC. Twin study of the aetiology of comorbidity between reading disability and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Med Genet* 2000;96:293–301.
- [41] Willcutt E, Pennington B, Olson R, et al. Neuropsychological analyses of comorbidity between reading disability and attention deficit hyperactivity disorder: in search of the common deficit. *Dev Neuropsychol* 2005;23:35–78.

Chapitre 2 : les études génétiques dans la dyslexie

Les arguments en faveur d'une origine génétique de la dyslexie sont essentiellement épidémiologiques car les gènes impliqués de manière formelle sont encore actuellement inconnus.

Au-delà de l'observation d'une agrégation familiale des cas, les généticiens ont développé des méthodes d'étude épidémiologiques qui permettent de faire la part des influences génétiques et environnementales d'un trouble comme les études de jumeaux et les études d'adoption.

1. Épidémiologie génétique

1.1. Agrégation familiale

Une étude d'agrégation familiale consiste en une enquête épidémiologique visant à comparer la fréquence de la pathologie chez les apparentés au premier degré d'un sujet atteint par rapport à la population générale ou d'apparentés au premier degré d'un sujet sain.

Dès les premières observations, le caractère familial de la dyslexie était noté. Dans les années 1950, une étude d'agrégation familiale de Hallgren sur 120 familles l'a confirmé, postulant à l'époque une hérédité autosomique dominante (Hallgren 1950).

Des études plus récentes ont montré que si un enfant est dyslexique, il existe un risque d'environ 40 à 50 % qu'un de ses frères et sœurs le soit également, et qu'un des deux parents l'ait été (Scarborough 1990). 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*. Pour la dyslexie, il a été établi que le risque de retrouver le trouble chez un apparenté de l'individu atteint est de 8 à 10 fois plus élevé que ce même risque dans la population générale.

Cependant, l'agrégation familiale suggère, mais ne prouve pas l'origine génétique. En effet, les familles partagent non seulement une partie de leurs gènes, mais également une grande part de leur environnement, et les interactions intra familiales pourraient expliquer la cooccurrence de la pathologie.

1.2. Études de jumeaux

Cette méthode décrite dès 1875 par Galton comme moyen de séparer l'influence génétique de l'influence environnementale au sein de familles, consiste à comparer le taux de concordance d'une maladie au sein de paires de jumeaux monozygotes (MZ) par rapport à celui retrouvé au sein de paires de jumeaux dizygotes (DZ). Un taux de concordance plus élevé chez les jumeaux MZ est en faveur du rôle de facteurs génétiques dans l'étiopathogénie d'une maladie si l'on se base sur l'hypothèse que les composantes environnementale et culturelle sont identiques pour des jumeaux.

Les études de jumeaux dans la dyslexie révèlent une participation génétique nette avec une concordance estimée à 68% pour les jumeaux monozygotes et à 38% pour les jumeaux dizygotes (DeFries et Alercon 1996). Ceci indique donc une influence génétique importante dans le déterminisme de la dyslexie de développement.

Cependant, la concordance chez les jumeaux monozygotes n'est pas de 100%, ce qui montre que la dyslexie n'est pas une pathologie d'origine exclusivement génétique mais que des facteurs environnementaux interviennent dans son apparition. Il serait donc plus juste de parler de facteurs de vulnérabilité génétique dans la dyslexie.

1.3. Influence de l'environnement

Les études génétiques de troubles développementaux complexes doivent prendre en compte l'importance des facteurs environnementaux et de leurs relations avec les facteurs génétiques protecteurs ou de vulnérabilité pour être pertinentes.

En l'absence de connaissance précise de ces facteurs environnementaux, il faut considérer l'environnement de la façon la plus large possible, incluant aussi bien les infections virales que le contexte socio-affectif.

Les études de jumeaux permettent de distinguer les facteurs génétiques mais aussi les facteurs environnementaux partagés (facteurs d'environnement familial) et non partagés (environnement social, scolaire, événements de vie...).

Si la lecture était complètement influencée par des facteurs environnementaux partagés, les co-jumeaux mono et dizygotes obtiendraient des scores approximativement identiques à ceux de leurs jumeaux respectifs.

Si la dyslexie était au contraire totalement influencée par des facteurs non partagés entre les jumeaux, les performances en lecture de l'un et de l'autre seraient totalement disparates, les résultats d'un jumeau ne permettraient absolument pas de prévoir ceux de l'autre.

L'influence respective de ces deux types de facteurs environnementaux ainsi que celle des facteurs génétiques est estimée par une analyse statistique de régression multiple.

Dans le cas de la dyslexie, les facteurs environnementaux non partagés ont une influence notable, ce qui s'exprime par le fait que la concordance entre jumeaux monozygotes n'est pas 100%.

1.4. Études d'adoption

Un autre type d'études familiales permet d'étudier les influences environnementales de façon plus précise, il s'agit des études d'adoption. En effet, dans les études familiales classiques, les enfants partagent à la fois une part de leurs gènes et l'environnement avec leurs parents. Ainsi, dans les familles d'enfants dyslexiques on a pu retrouver un nombre moins élevé de livres à la maison (Scarborough 1998). Néanmoins, on peut supposer que des parents ayant des difficultés de lecture (d'origine génétique) n'aient pas beaucoup de livres chez eux.

Les facteurs environnementaux et génétiques se trouvent alors intriqués, dans la double relation gènes-environnement : les gènes peuvent influencer l'environnement, et l'environnement l'expression des gènes.

Les études d'adoption apportent un moyen d'étudier les facteurs environnementaux sans que des facteurs génétiques y soient intriqués.

Petrill *et al.* (2005) ont étudié les performances en lecture de 262 enfants adoptés. Ils retrouvent effectivement une influence de l'environnement familial sur le niveau de lecture des enfants. Mais cette étude concerne le niveau moyen de lecture et non précisément la dyslexie, pour laquelle ce type d'étude n'a pas encore été mené.

Cette méthode constitue pourtant une piste intéressante pour de nouvelles études de grande ampleur qui permettraient d'approfondir la connaissance des interactions gènes-environnement dans la dyslexie de développement.

Les études épidémiologiques ont donc permis de recueillir des résultats initiaux sur les influences génétiques et environnementales intervenant dans la dyslexie, et permettent penser qu'il s'agit d'une pathologie multifactorielle avec une composante génétique importante.

2. Mode de transmission

Le mode de transmission génétique de la dyslexie est encore inconnu et vraisemblablement complexe. Afin de tenter de l'élucider, des études familiales de ségrégation ont été menées. Le principe de ces études est de recueillir des arbres décrivant la répartition de la dyslexie au sein de nombreuses familles dites nucléaires (un couple et ses enfants).

Puis les différents modèles de transmission sont testés statistiquement afin de déterminer celui qui rend le mieux compte de la distribution de la dyslexie dans ces familles. Ceci permet d'émettre des hypothèses sur la façon dont la dyslexie se transmet au cours des générations.

L'étude de la transmission génétique d'une pathologie permet en premier lieu d'émettre une hypothèse sur le nombre de gènes impliqués. On distingue les maladies monogéniques déterminées par un seul gène anormal, appelé gène de causalité, et les maladies polygéniques qui sont déterminées par plusieurs gènes. Dans le cas des maladies monogéniques, la mutation du gène de causalité peut avoir plusieurs conséquences fonctionnelles : les mutations peuvent aboutir à des pertes ou à des gains de fonction.

Les maladies monogéniques présentent des modèles de transmission bien définis (dominant, récessif, lié au sexe, par expansion de triplets...) qui suivent un schéma identique dans toutes les familles concernées, et sont donc facilement repérables lors d'études familiales. Ces modes de transmission sont dits mendéliens.

Néanmoins, une pénétrance incomplète (c'est-à-dire la possibilité pour certains individus d'être porteur du gène malade sans développer la maladie), une mutation *de novo*, ou l'existence de phénocopies (c'est-à-dire la possibilité pour un individu de développer la maladie sous l'influence de l'environnement sans être porteur du gène malade), peuvent présenter des difficultés pour la reconnaissance d'un modèle de transmission de maladie monogénique.

Les maladies polygéniques présentent une modélisation plus complexe. Elles mettent en jeu l'interaction de plusieurs gènes pour aboutir au phénotype malade. Les gènes impliqués constituent alors des facteurs de prédisposition génétique ou facteurs de risque pour la pathologie puisqu'ils n'engendrent pas le trouble de façon isolée, ils sont appelés gènes de susceptibilité. Les modalités d'interaction entre ces différents facteurs peuvent être de plusieurs types.

Le modèle « gène majeur » correspond à la présence d'un gène qui constitue le facteur de risque principal pour le développement de la pathologie dont l'effet est modulé par d'autres gènes dits « mineurs » favorisant ou protégeant ayant un effet cumulatif. Ce modèle peut se décliner avec un ou plusieurs gènes à effet principal.

Dans un autre modèle dit « additif », chaque facteur de risque génétique a un poids identique dans le déterminisme de la pathologie, on parle alors d'un modèle multigénique.

Pennington *et al.* (1991) ont ainsi étudié une population de 204 familles et 1698 individus répartis en quatre échantillons d'origine géographique différente aux Etats-Unis. En utilisant un logiciel d'analyse de ségrégation, ils ont étudié la transmission de la dyslexie dans ces familles. Leurs résultats révèlent un modèle de transmission non mendélien multigénique dans les quatre échantillons. Ils retrouvent dans trois échantillons des modes de transmission compatibles avec un effet « gène majeur ».

Néanmoins, certaines familles présentent une répartition du trouble compatible avec une transmission dominante, récessive ou liée au sexe ou encore avec un modèle additif.

La dyslexie de développement présenterait donc probablement une hétérogénéité génétique importante, c'est-à-dire que plusieurs génotypes différents pourraient aboutir au phénotype de dyslexie.

La dyslexie de développement est un trouble complexe, fortement héritable et complexe, impliquant de multiples facteurs de risque à la fois génétiques et environnementaux (Habib 2000, Francks *et al.* 2002, Fisher and Francks 2006, Paracchini *et al.* 2007, Schumacher *et al.* 2007, Scerri and Schulte-Körne 2010, Peterson and Pennington 2012).

3. Stratégies des études génétiques dans un trouble complexe

L'expression phénotypique d'un génotype est souvent due à l'interaction étroite entre des facteurs environnementaux (l'alimentation, le climat, les interactions avec d'autres espèces, les habitudes, etc.) et des facteurs génétiques transmissibles à la descendance, appelés interactions gène/environnement. Les maladies multifactorielles ou complexes sont toutes des pathologies dont l'origine réside à la fois dans les gènes et dans l'environnement. Le but de la recherche dans les maladies complexes est de mieux comprendre le processus de déclenchement des maladies, plutôt que la thérapie génique (consistant à remplacer un gène défaillant par un gène en bon état). La recherche génétique pour les maladies complexes porte donc sur des fluctuations et non sur des altérations comme pour les maladies monogéniques. L'étude d'une pathologie suivant un modèle polygénique multifactoriel nécessite des méthodes particulières.

Dans la mesure où le modèle prévalant pour la transmission de la dyslexie est un modèle polygénique multifactoriel mais qu'il comprend une forte probabilité d'un effet gène majeur, 2 types de stratégie peuvent être employés dans le cadre des études génétiques dans la dyslexie :

- La stratégie classique concernant l'étude des pathologies génétiques complexes consiste en la localisation de régions contenant des gènes de susceptibilité sur l'ensemble du génome par une étude de liaison, puis une cartographie plus précise par des études d'association et enfin un criblage détaillé des gènes candidats déduits.
- Une autre stratégie est d'étudier des familles où la transmission semble mendélienne à la recherche d'anomalies cytogénétique ou de micro réarrangements génomiques révélateurs de régions candidates, voire de gènes candidats.

3.1. Études de liaison

En l'absence de notion précise sur les gènes susceptibles d'être impliqués, la stratégie de localisation ou cartographie du génome est très utile. Elle consiste à déterminer des zones chromosomiques présentant une plus grande probabilité d'être impliquées dans une pathologie donnée.

Le principe des études de liaison est d'analyser la transmission de certaines zones chromosomiques comportant un marqueur en même temps qu'un caractère particulier au sein de familles présentant plusieurs sujets atteints (Figure 20). Lors de la méiose, des portions de chromosome s'échangent en effet chez chaque parent (phénomène de recombinaison), créant des combinaisons d'allèles différentes dans les gamètes et donc transmissibles à leurs enfants. Des zones chromosomiques très éloignées ont plus de chance d'être ainsi échangées alors que des allèles proches vont le plus souvent être transmis en même temps.

En analysant un nombre important de marqueurs appelés SNPs (*single nucleotide polymorphisms*) répartis uniformément sur tout le génome, chez les parents et chez les enfants, on peut déduire quelle combinaison de chromosome, ou génotype, a été hérité par chaque enfant. On confronte ensuite ce génotype à la présence ou non de la pathologie étudiée.

En recoupant les résultats de plusieurs familles, on peut en déduire une zone de chromosome (locus) où peut se situer le gène codant pour ce caractère. Les résultats de ces études s'expriment en termes de probabilité de lien entre une région et un caractère, calculée à l'aide de tests statistiques non paramétriques puisqu'on n'émet pas d'hypothèse sur le mode de transmission du caractère étudié.

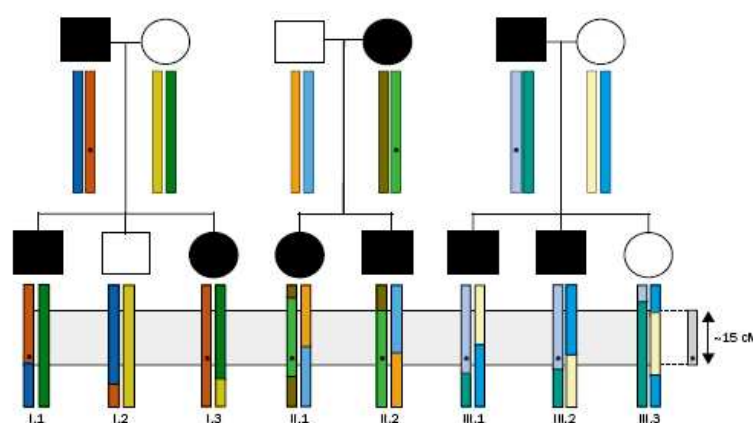


Figure 20: Principe des études de liaison, extrait de Francks, MacPhie et Monaco, 2002, p 486.

Dans la dyslexie, les études de liaison ont permis d'identifier initialement 9 loci nommés DYX 1 à 9. Le tableau 5 présente les 9 régions identifiées par les études de liaisons, le nombre d'études qui les ont impliquées et les gènes identifiés dans ces loci.

Région	<i>DYX 1</i>	<i>DYX 2</i>	<i>DYX 3</i>	<i>DYX 4</i>	<i>DYX 5</i>	<i>DYX 6</i>	<i>DYX 7</i>	<i>DYX 8</i>	<i>DYX 9</i>
Position	15q21	6p22.3- p21.3	2p16- p15	6q11.2- q12	3p12- q13	18p11.2	11p15.5	1p36-p34	Xq27- q28
Nb d'études de liaison positives	6	7	4	1	2	3	1	3	1
Gènes identifiés	<i>DYX1C1</i>	<i>DCDC2</i> <i>KIAA0319</i>	<i>MRLP19</i> <i>C2ORF3</i>	–	<i>ROBO1</i>		<i>DRD4</i> (-)	<i>KIAA0319L</i>	–

Tableau 5 : Les régions identifiées par les études de liaison

À partir des multiples études menées, les méta-analyses mettent en avant 5 régions du génome pour lesquelles les résultats se recoupent, située sur les chromosomes 2, 3, 6, 15 et 18 (figure 21). Ce sont les régions 2p16-p15 (*DYX3*), 3p12-q13 (*DYX5*), 6p22.2 (*DYX2*), 15q21 (*DYX1*) et 18p11.2 (*DYX6*) (Mc Grath *et al.* 2006, Fischer and Francks 2006).

Il existe aussi d'autres régions identifiées dans les études de liaison mais de façon moins reproduite comme les régions 7q32 (Kaminen *et al.* 2003, Bates *et al.* 2007) et 2q22 (Raskind *et al.* 2005).

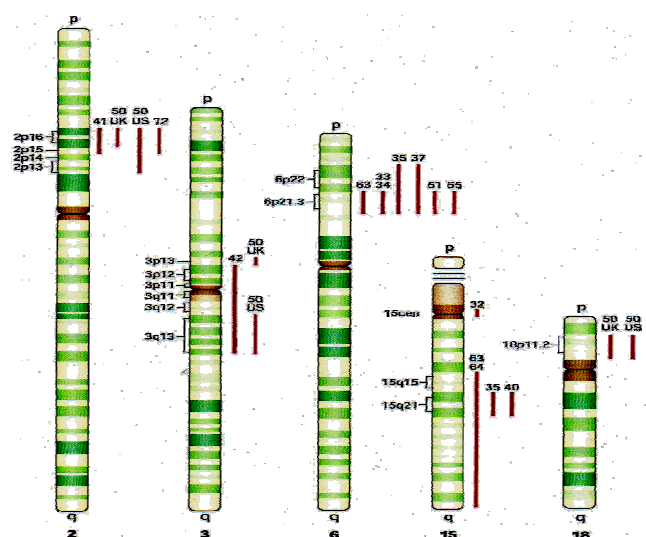


Figure 21: principales régions identifiées par les études de liaison dans la dyslexie de développement, d'après Fischer et Francks 2006.

3.2. Études d'association

Les marqueurs étudiés dans le cadre des maladies complexes sont les polymorphismes, séquences d'ADN variables intra ou extragéniques. On distingue les polymorphismes multi-alléliques, comme les microsatellites ou les répétitions en tandem (VNTR *variable number tandem repeat*), ou bi-alléliques comme les SNP (*single nucleotid polymorphism*) qui sont les plus largement utilisés. Quel que soit le type de polymorphisme, ils peuvent avoir des effets fonctionnels ou rester silencieux mais servir d'outils pour identifier une région d'intérêt.

Les études d'association cas-témoin ont pour principe de rechercher au sein de larges populations de patients et de témoins sans lien de parenté, la probabilité d'association d'un marqueur précis avec une pathologie.

L'hypothèse est celle de l'existence d'un ancêtre commun transmetteur de la mutation responsable de la pathologie en même temps qu'un marqueur qui serait situé suffisamment près du gène concerné pour qu'ils aient été transmis ensemble au cours des générations malgré les nombreuses recombinaisons (Figure 22). En l'absence de connaissance sur les gènes potentiellement impliqués, ce type d'étude permet également d'obtenir des probabilités d'association entre un caractère et un locus génétique dans une large population.

Soit le marqueur associé est directement impliqué dans la maladie (variant fonctionnel), soit il est en déséquilibre de liaison avec le gène. Pour éviter les biais dus au groupe témoin, les tests de déséquilibre de transmission (TDT) sont également utilisés en étudiant le sujet atteint et ses deux parents. Le test TDT compare la fréquence avec laquelle un allèle particulier est transmis par un parent hétérozygote à l'enfant atteint. Si l'allèle n'est pas associé à la maladie, il est transmis dans 50% des cas. En revanche, s'il est transmis dans plus de la moitié des cas, on peut conclure à l'association.

Ces études ont permis de préciser les résultats des études de liaison dans la dyslexie, et d'analyser des régions chromosomiques à l'échelle du gène (ordre de grandeur d'une centaine de kilo bases). En effet, compte tenu du nombre très important de recombinaisons ayant eu lieu entre l'ancêtre commun et la population étudiée, la zone commune entre les différents sujets est de petite taille.

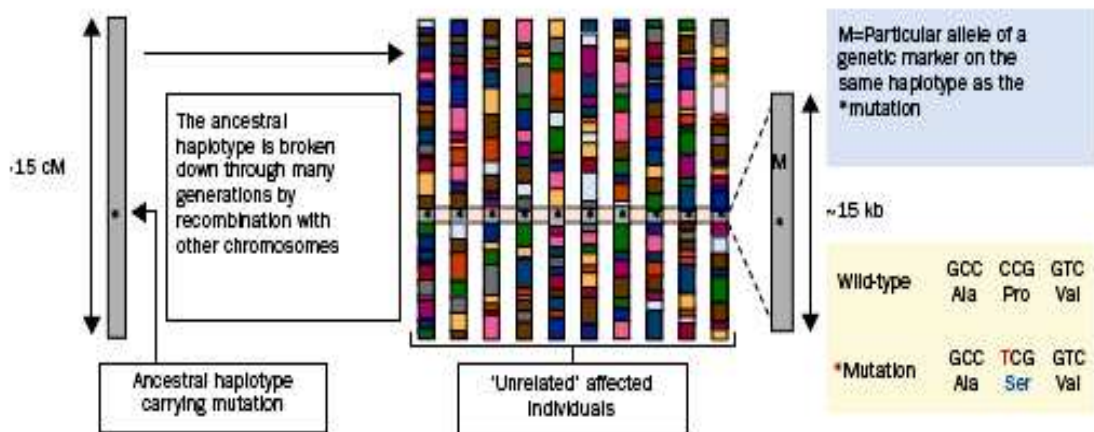


Figure 22 : Principe des études d'association, extrait de Francks, MacPhie et Monaco (2002), p486.

Les études d'association ont par la suite permis de tester non seulement l'implication dans la dyslexie d'une région portant un marqueur, mais aussi celle d'un allèle spécifique d'un gène candidat par la même méthode. Néanmoins, aucune étude d'association concernant le génome entier n'a été effectuée jusqu'ici dans la dyslexie.

3.3. Gènes candidats

En arrivant au niveau du gène grâce aux stratégies de localisation, les chercheurs ont ensuite pu envisager de tester l'implication de certains d'entre eux dans la dyslexie, en proposant ce que l'on appelle des gènes candidats. Il faut remarquer que l'absence de grande hypothèse physiopathologique consensuelle dans la dyslexie de développement ne permet pas de proposer de gènes candidats *a priori* impliqués. Ces gènes sont proposés en tenant compte de la vraisemblance de leur implication d'après leur fonction, mais aussi de leur proximité avec les marqueurs étudiés. L'intérêt des avancées dans la connaissance de la génétique de la dyslexie est donc crucial dans la proposition d'hypothèses physiopathologiques. De même, l'évaluation de la pertinence d'un gène candidat en le confrontant aux données des autres domaines, notamment par le biais des modèles animaux, est indispensable, la recherche génétique s'enrichissant des résultats des autres domaines.

Une autre stratégie pour découvrir un gène candidat est d'étudier des familles qui présentent un modèle de transmission monogénique et de rechercher l'anomalie génétique en cause par une étude des remaniements chromosomiques ou génomiques, notamment par l'hybridation génomique comparative (CGH), chez les sujets atteints dans ces familles.

Les gènes candidats actuellement proposés dans la dyslexie sont issus de ces deux types de stratégie qui sont combinées pour permettre d'augmenter la pertinence des résultats.

Région 15q21 et gène *DYX1C1* (Figure 23)

Il s'agit du premier gène candidat proposé par Noppola-Hemmi *et al.* (2000), à la suite de la découverte d'une translocation située dans ce gène transmise en même temps que la dyslexie dans une famille finlandaise. Par la suite, une étude d'association concernant des marqueurs répartis autour du point de cassure de cette translocation a permis de déterminer un haplotype associé au risque de dyslexie dans une population Finnoise (Taipale *et al.* 2003). Les études de réplication de cette association dans d'autres échantillons retrouvent des résultats contradictoires (Scerri *et al.* 2010). Récemment, Bates *et al.* (2010) ont mis en évidence une association entre une mutation faux sens rs17819126 et les performances en lecture au sein d'une cohorte de 790 familles britanniques, mais ce résultat doit encore être répliqué. Néanmoins, du fait de l'hétérogénéité des résultats des études d'association, certains auteurs ont soumis l'hypothèse de l'existence d'un autre gène candidat dans la région DYX1 qui n'est pas encore connu, mais aussi de l'existence de plusieurs variants de *DYX1C1* qui seraient impliqués dans la dyslexie différemment selon la population étudiée, et notamment sa langue maternelle (Scerri *et al.* 2010, Poelmans *et al.* 2011).

Les études fonctionnelles menées sur ce gène chez l'animal mettent en évidence un rôle dans la migration neuronale et plus particulièrement dans la distribution corticale des neurones gabaergiques (Currier *et al.* 2011). De plus, des études *in vitro* ont suggéré une interaction fonctionnelle entre ce gène et les récepteurs oestrogéniques dans le cerveau (Massinen *et al.* 2009).

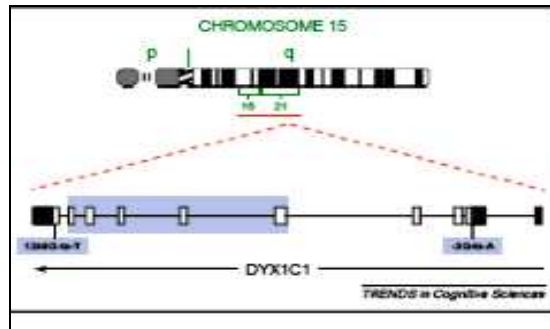


Figure 23 : le gène *DYX1C1* dans la région 15q21, extrait de Fischer and Francks (2006).

Les autres gènes candidats dans la dyslexie sont également impliqués dans la migration neuronale, ce sont donc de bons candidats dans le cadre de l'hypothèse physiopathologique d'un trouble du neurodéveloppement, avec anomalie de la migration neuronale comme le suggère Galaburda (Galaburda 2006).

Région 6p22 (gènes *DCDC2*, *KIAA0319*, *THEM2*, *TTRAP*) (Figure 24)

Dans la région 6p22, qui est la plus répliquée dans les études de liaison, plusieurs gènes ont été étudiés sous la forme de deux clusters.

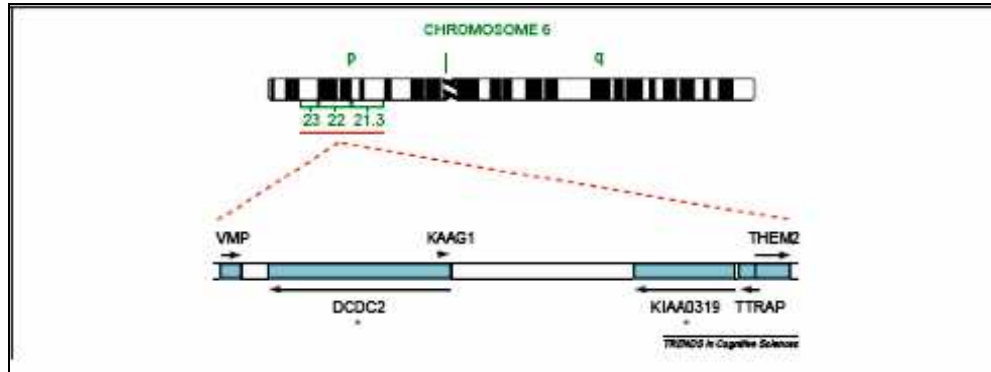


Figure 24 : la région 6p22, extrait de Fischer and Francks (2006).

Le gène *DCDC2*, localisé en 6p22, code une protéine contenant un domaine homologue à la doublecortine. Le gène doublecortine est atteint d'une mutation dans un type de lissencéphalie ou hétérotopie laminaire sous-corticale (des Portes *et al.* 1998). Des études effectuées sur des embryons de rat ont montré que la protéine *DCDC2* dans les processus de la migration neuronale au cours du développement. Ces données sont en lien avec les observations de Galaburda d'ectopies neuronales chez les dyslexiques.

Le gène *DCDC2* a un pattern d'expression en particulier dans le cortex temporal inféro-médial, zone activée dans les tâches de lecture en imagerie fonctionnelle.

Une région délétée dans l'intron 2 (B V677278) du gène *DCDC2* présente un déséquilibre de liaison significatif avec la dyslexie (Meng *et al.* 2005). Plus récemment, la même équipe a montré que cette région est une zone régulatrice de l'expression du gène (Meng *et al.* 2011).

Le gène *DCDC2* a été séquencé chez 47 dyslexiques et 47 témoins allemands : 9 polymorphismes dont un lié à la dyslexie, le lien étant plus fort pour les phénotypes sévères (Schumacher *et al.* 2006).

L'étude fonctionnelle du gène au sein de modèles animaux a mis en évidence un rôle dans la détermination de la structure et du fonctionnement des cils primaires lors de la neuromigration (Massinen *et al.* 2011). L'étude du phénotype de souris KO pour *Dcdc2* ne permet pas de mettre en évidence un trouble de la migration neuronale, mais lorsque l'expression du gène analogue à *DYX1C1* est supprimée, les déficits de croissance dendritique et de migration neuronale constatés sont plus sévères que chez les souris au génotype sauvage. Ceci met en évidence une fonction redondante entre ces 2 gènes (Wang *et al.* 2011).

Gène KIAA0319 :

Le gène *KIAA0319* est localisé sur le chromosome 6p22 et code une protéine ayant un rôle dans la migration neuronale et l'orientation des neurones, à partir d'études effectuées sur l'embryon de rat. En 2004, Francks *et al.* ont étudié le cluster *KIAA0319-THEM2-TTRAP* par séquençage des 3 gènes chez 32 dyslexiques. Un seul polymorphisme modifiant la protéine retrouvé dans l'exon 4 de *KIAA0319* mais la fréquence de ce polymorphisme (0,47) ne permet pas de penser qu'il puisse être causal dans la dyslexie.

Plusieurs études d'association ont retrouvé une association entre la dyslexie et plusieurs polymorphismes du gène (Cope *et al.* 2005, Paracchini *et al.* 2006 et 2008, Harold *et al.* 2006).

L'étude fonctionnelle de ce gène par création d'un modèle animal a révélé un rôle de *KIAA0319* dans la migration neuronale mais également dans la croissance et la différenciation des dendrites (Pechansky *et al.* 2010).

Les autres gènes de ce cluster ayant des fonctions jugées moins évocatrices par ces auteurs, ils ont été très peu étudiés dans la dyslexie :

Le gène *THEM2* code pour une enzyme métabolique, et présente un profil d'expression dans de nombreux tissus ; Le gène *TTRAP* code pour une protéine intervenant dans des mécanismes cellulaires complexes de réponse immunitaire et d'apoptose avec un niveau d'expression quasi ubiquitaire.

Gène *ROBO1* : région 3p12 ou *DYX5* (figure 25)

La région 3p12 a été retrouvée dans 3 études de liaison dans dyslexie (Scerri *et al.* 2010).

L'implication particulière du gène *ROBO1* dans la dyslexie a été proposée pour la première fois lors de la découverte d'une translocation interrompant le 1^{er} intron de *ROBO1* chez un sujet également porteur de dyslexie (Hannula-Jouppi *et al.* 2005). Le séquençage de la zone concernée par la translocation et l'étude de transmission au sein d'une famille multiplex finlandaise, d'un polymorphisme lié à la dyslexie situé au cœur de ce gène a permis de confirmer l'hypothèse de l'implication de *ROBO1*. La recherche de ce polymorphisme chez des patients dyslexiques en dehors de cette famille fut négative (Hannula-Jouppi *et al.* 2005).

Le rôle des homologues du gène *ROBO1* dans l'orientation et la croissance des axones est bien connu d'abord chez la drosophile puis chez les vertébrés (Yuan *et al.* 1999, Erskine *et al.* 2000).

Une étude de Bates *et al.* (2011) retrouve une association significative entre certains SNP de *ROBO1* et une chute des performances d'un composant cognitif crucial dans l'acquisition du langage oral : le buffer phonologique. Néanmoins, l'association avec le phénotype de dyslexie n'est pas significative.

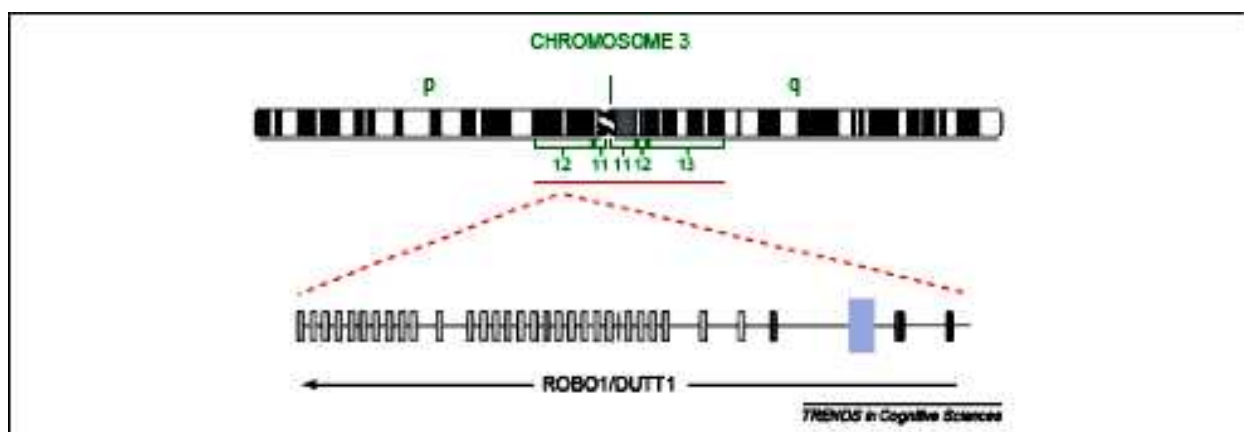


Figure 25 : la région 3p12 et le gène *ROBO1*, extrait de Fischer and Francks (2006).

Gènes C2Orf3 et MRPL19 : région 2p16-15 ou DYX 3 :

Une étude d'association concernant une portion de 5 Mb de la région DYX3 utilisant une forte densité de SNP a été réalisée sur deux populations indépendantes de sujets allemands et finlandais (Anthoni *et al.* 2007). Plusieurs haplotypes ont été retrouvés associés à la dyslexie dans les deux populations, et notamment un haplotype constitué de 2 SNPs était transmis de façon préférentielle chez les dyslexiques dans les 2 populations. Ce locus contient notamment 2 gènes : C2Orf3 pour *Chromosome 2 Open Reading Frame 3* et MRPL19 pour *Mitochondrial Ribosomal Protein L19*. Une réduction de l'expression de ces deux gènes a été observée chez les sujets porteurs de l'haplotype à risque (Anthoni *et al.* 2007). Les fonctions de ces deux gènes et leur mode d'implication éventuelle dans la physiopathologie de la dyslexie restent encore largement inconnues.

De nombreux travaux prometteurs ont été menés mais actuellement, les gènes candidats identifiés sont loin de permettre d'expliquer l'importante héritabilité génétique de la dyslexie retrouvée dans les études épidémiologiques. Ceci s'explique par la complexité génétique de ce type de troubles neurocognitifs. Les modèles multigénique ou polygénique étant les plus probables, plusieurs gènes peuvent être impliqués et interagir entre eux, par exemple plusieurs gènes dans une cascade. La recherche de nouveaux gènes candidats doit donc se poursuivre et le profil d'expression et de régulation des gènes doit donc être étudié.

De plus, l'hétérogénéité génétique de la dyslexie constitue un obstacle important à l'identification des facteurs de prédisposition génétique à la dyslexie. Les résultats obtenus à l'échelle d'un individu ou d'une famille ne sont pas forcément généralisables à une population, mais nécessitent d'être testés à nouveau. La possibilité d'existence d'un modèle multi-monogénique, c'est-à-dire de la présence de nombreuses mutations monogéniques différentes capables d'engendrer le phénotype de dyslexie chacune dans une famille donnée, doit également être envisagée. Il est donc nécessaire de poursuivre les recherches dans cette voie en affinant les stratégies d'approche par une meilleure connaissance du phénotype de la dyslexie.

Enfin, il est important de souligner que, si l'usage en génétique veut qu'on désigne ces gènes comme des « gènes de la dyslexie », il s'agit là d'un abus de langage, en fait d'un raccourci pour désigner des « gènes dont certains allèles augmentent le risque de dyslexie ».

En effet, aucun de ces gènes n'est spécifique à la dyslexie, et qu'il ne s'agit pas non plus de gènes de la lecture, ni même du langage oral. Comme presque tous nos gènes, ceux-ci existent dans des formes voisines chez les autres mammifères, voire même chez la drosophile (pour *ROBO1*). Ces gènes exercent, chez tous ces animaux, des fonctions multiples, et sont d'ailleurs exprimés dans de nombreux organes différents au cours du développement et de la vie.

Ce qui les relie plus spécifiquement à la dyslexie, c'est le fait d'être aussi impliqués dans un stade particulier du développement cérébral, et notamment dans la mise en place de certaines aires cérébrales qui seront bien plus tard recrutées par l'apprentissage de la lecture.

Matériel et méthode

Matériel et méthode

1 Hypothèse et objectif de notre étude

À partir de l'analyse des données de la littérature, il nous est apparu qu'aucune étude génétique n'avait jusqu'ici été menée sur un échantillon de sujets dyslexiques français. Nous avons par ailleurs constaté sur le plan clinique l'existence de fratries où plusieurs enfants présentaient une dyslexie de développement, autrement dit de familles multiplex. Notre hypothèse était qu'un facteur génétique commun de susceptibilité à la dyslexie pouvait être retrouvé au sein d'une population de familles multiplex françaises. Notre objectif était donc d'utiliser une stratégie nous permettant de localiser par une étude de liaison sur le génome entier, puis d'identifier ce facteur génétique en effectuant une recherche de mutation d'une part, par séquençage des gènes potentiellement candidats dans cette zone et, d'autre part par une recherche des microremaniements génomiques par l'approche des puces à ADN.

2 Population

2.1 Modalités de recrutement

Cette étude a été réalisée dans le cadre d'un projet Hôpital Promoteur du CHRU de Tours. Les patients inclus ont été adressés par le Centre de Référence pour les Troubles du Langage et des Apprentissages, service spécialisé dans le diagnostic des troubles du langage du CHRU de TOURS, sous la responsabilité du Dr Barthez. Les familles comportaient toutes au moins deux enfants atteints par la dyslexie.

Un entretien familial d'inclusion a ensuite été réalisé par l'équipe de recherche, permettant l'information, le recueil des consentements ainsi que la détermination du statut phénotypique des parents. La lettre d'information et le formulaire de recueil de consentement sont consultables en annexe p128 et 129.

2.1.1 Critères d'inclusion

- Diagnostic de dyslexie établi à partir des critères de Critchley et du test de lecture de l'alouette (jointe en annexe) après un examen orthophonique et neuropédiatrique.
- Examen psychométrique normal dans le domaine non verbal.
- Absence de pathologie neurologique évolutive.
- Audition normale avec preuve d'une évaluation clinique réalisée.

2.1.2 Critères de non inclusion

- Antécédent d'épilepsie.
- Syndrome d'hyperactivité avec ou sans déficit attentionnel.
- Troubles neuropsychologiques associés sévères (dyspraxie visuo-spatiale, dysphasie),
- Antécédent ou maladie évolutive pouvant avoir des conséquences au niveau du SNC,
- Accident vasculaire cérébral constitué ou transitoire,
- Traumatisme crânien avec perte de connaissance de + de 15 min,
- Intervention chirurgicale au niveau de l'encéphale.

2.1.3 Passation des tests

Les tests orthophoniques ont été proposés aux sujets dans le cadre de l'évaluation diagnostique habituelle du Centre de Référence pour les troubles du langage et des apprentissages du CHRU de Tours, sous la responsabilité des Drs Barthez et Schweitzer. La passation elle-même a été réalisée par les orthophonistes du centre, Mmes Piller, Sizaret, et Galloux. Les tests neuropsychologiques ont été également réalisés dans le cadre du centre référence langage par Mme Deseille-Turlotte, neuropsychologue.

2.2 Caractérisation du phénotype de dyslexie

2.2.1 Caractérisation du phénotype chez les sujets index

La caractérisation du phénotype de dyslexie a été réalisée par la passation d'une batterie de tests orthophoniques standardisés adaptés à l'âge ou au niveau scolaire de l'enfant. Les différents tests utilisés sont présentés dans le tableau 6.

Type d'épreuve	Tests utilisés
Vitesse de lecture	Alouette, LMCR, « Vol du PC »
Métaphonologie	N-EEL, BELEC, BREV, ODEDYS
Lecture de non-mots (voie d'assemblage)	L2MA, ODEDYS
Lecture de mots irréguliers (voie d'adressage)	L2MA, ODEDYS
Orthographe	L2MA, Chronodictées

Tableau 6: récapitulatif des tests orthophoniques utilisés pour la caractérisation phénotypique (voir en annexe p 130 à 137)

Cette batterie permettait d'obtenir une évaluation des performances de chaque sujet dyslexique dans les domaines de la répétition de non-mots (reflet de la conscience phonologique), de la vitesse de lecture, de la lecture de non-mots (reflet de la voie d'assemblage), de la lecture de mots irréguliers (reflet de la voie d'adressage) et de l'orthographe. Les résultats des sujets dans chacun de ces domaines ont ensuite été ramenés à un score de sévérité. Ce score a été attribué dans chaque domaine en fonction de l'écart à la norme des résultats de chaque sujet pour chaque test selon la méthode proposée par Heaton (Heaton *et al.* 2004, Strauss *et al.* 2006) décrite dans le tableau 7, qui permet d'homogénéiser les résultats de plusieurs test neuropsychologiques.

Niveau de performance	Classification	T-Score Range	z-Score	Limite de percentile	Score de sévérité
Normal	Au dessus de la moyenne	55+	> + 0,5	68	0
	Moyenne	45-54	-0,5 à +0,4	31	0
	En dessous de la moyenne	40-44	-0,6 à -1,0	16	0
Altéré	Léger	35-39	-1,1 à -1,5	7	1
	Léger à modéré	30-34	-1,6 à -2,0	2	2
	Modéré	25-29	-2,1 à -2,5	< 1	3
	Modéré à sévère	20-24	-2,6 à -3,0	-	4
	Sévère	0-19	< -3,0	-	5

Tableau 7: présentation de la construction du score de sévérité selon la méthode de Heaton (Strauss *et al.* 2006)

Les résultats obtenus par les sujets index aux tests orthophoniques adaptés à leur âge ou à leur niveau scolaire sont présentés dans le tableau en annexe p 138. Le phénotype de dyslexie était

attribué lorsque le score de sévérité était supérieur à 3 dans au moins deux des épreuves suivantes : orthographe ou métaphonologie et lecture de mots irréguliers ou lecture de non-mots. Les données concernant la vitesse de lecture étaient utilisées pour trancher lorsque le phénotype était incertain avec les deux précédents types de critères.

2.2.2 Caractérisation du phénotype pour les générations des parents et grands parents

La détermination du phénotype de dyslexie pour les générations des parents et grands parents a été réalisée à partir des données anamnestiques recueillies lors de l'entretien d'inclusion qui a été réalisé par des psychiatres expérimentés dans les troubles des apprentissages (Dr F. Bonnet-Brilhault et moi-même). Le phénotype de dyslexie était attribué lorsque les sujets rapportaient des antécédents clairs de difficultés persistantes d'acquisition du langage écrit, avec ou sans rééducation spécifique effectuée. Il faut noter qu'à cette occasion nous avons pu recueillir des témoignages saisissants de sujets ayant usé de subterfuges dans leur vie professionnelle pour pallier leurs difficultés de lecture, avec un fonctionnement professionnel efficace leur ayant permis d'accéder à un bon niveau de responsabilité.

2.3 Effectif

Notre effectif est constitué de 12 familles multiplex soit 58 sujets, dont au moins deux sujets sont atteints dans la fratrie, excepté pour la famille 7 où l'on retrouve un sujet atteint sur 3 générations. L'intérêt d'une population de familles multiplex est de sélectionner des sujets chez lesquels le poids génétique des facteurs de prédisposition est *a priori* fort, par rapport à des cas sporadiques. La figure 26 représente les arbres généalogiques des familles étudiées.

La population est constituée de 38 individus de sexe masculin et 20 individus de sexe féminin. Elle comprend 38 sujets porteurs de dyslexie dont 30 de sexe masculin, le sex ratio est de 1,26 donc compatible avec les données de la littérature.

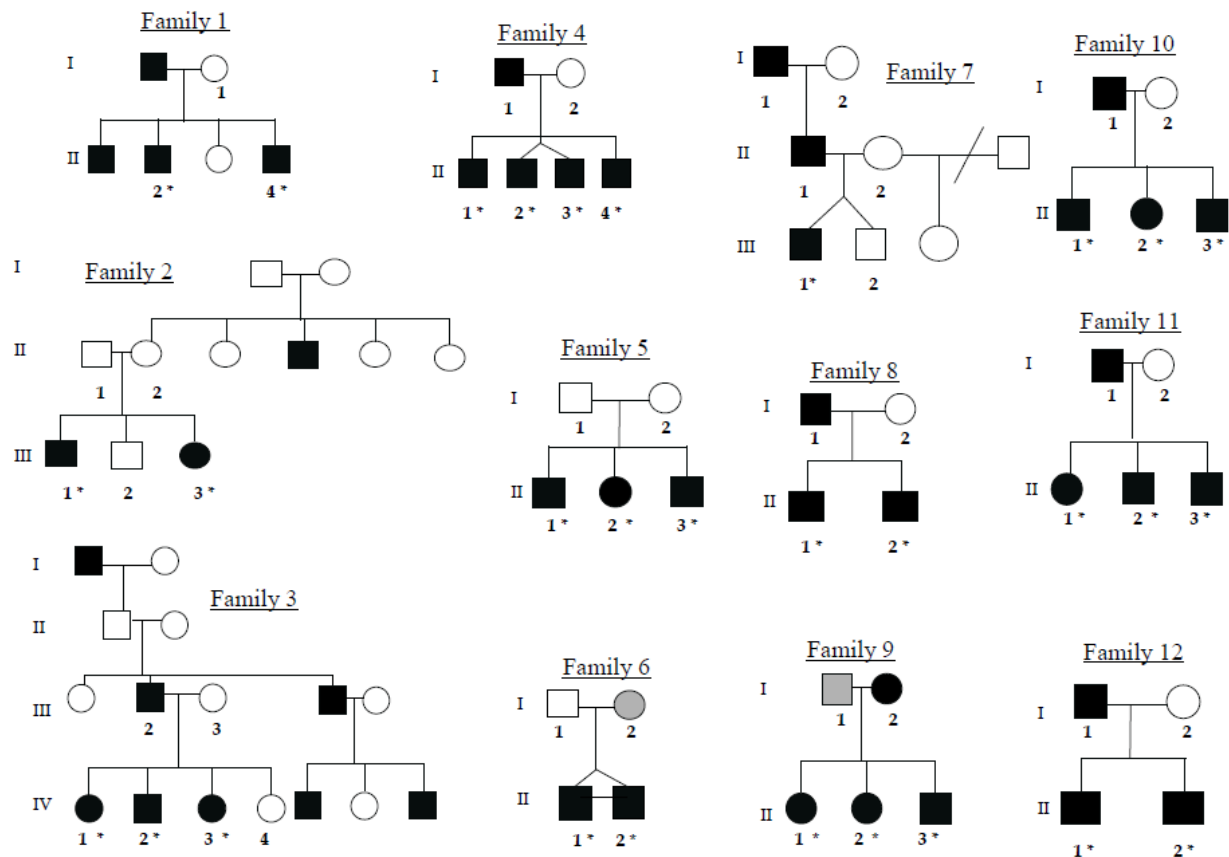
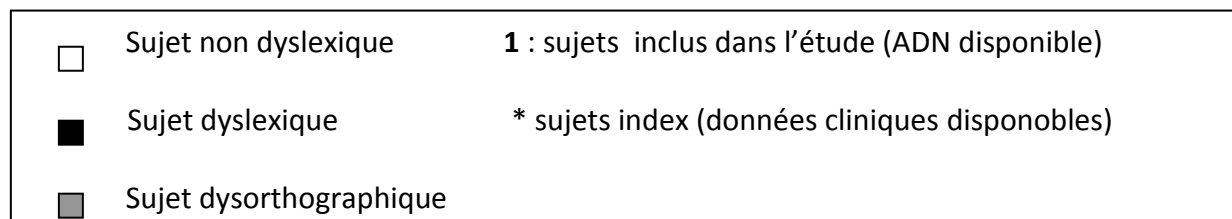


Figure 26: Arbres généalogiques des familles incluses dans l'étude



3 Méthodes des analyses génétiques

3.1 Recueil des prélèvements d'ADN

Le prélèvement des échantillons de 15ml de sang, a été effectué sur tube EDTA et héparinate de sodium au sein de l'équipe 1 de l'unité INSERM 930.

L'extraction de l'ADN et la constitution des lignées cellulaires à partir des échantillons et le stockage ont été réalisés au sein de l'équipe 2 de l'unité INSERM 930.

3.2 Criblage de l'ensemble du génome et étude de liaison

3.2.1 Génotypage des individus

Le génotypage des sujets a été réalisé en collaboration avec le Centre National de Génotypage par le biais du dépôt d'un dossier de candidature que j'ai rédigé et soumis en réponse à un appel à projet permanent. Ce génotypage a été réalisé sur 250 ng d'ADN en utilisant la puce GeneShip® Human mapping 250K des laboratoires Affymetrix comportant 250 000 SNP répartis sur tout le génome.

Le taux de réussite de génotypage moyen était de 0,9909 par individu et de 0,9953 par SNP.

3.2.2 Méthodes statistiques utilisées

3.2.2.1 Analyse de liaison paramétrique ou méthode des lod scores

Cette méthode est basée sur la coségrégation d'un allèle d'un marqueur polymorphe avec le locus contenant un gène de susceptibilité au trouble étudié au sein d'une ou plusieurs familles (Campion 2001). Il existe une « liaison génétique » entre le marqueur et le locus lorsqu'ils sont suffisamment proches sur le même chromosome pour être transmis ensemble dans plus de 50% des cas, c'est-à-dire lorsque la distance entre eux est suffisamment faible pour que la probabilité d'une recombinaison (fraction de recombinaison ou θ) entre les deux sites par «crossing over » lors de la méiose soit inférieure à 50%. Si les deux loci sont parfaitement liés, ils sont transmis conjointement dans 100% des cas et la fraction de recombinaison est égale à 0.

L'analyse de liaison est basée sur l'évaluation de la fraction de recombinaison entre un marqueur et un locus, et a pour but de tester si elle est inférieure à 0,5. Les hypothèses reliées à ce test statistique sont donc H_0 (hypothèse nulle ou hypothèse d'indépendance) - il n'y a pas de liaison, et H_1 - il y a liaison, soit $H_0: \theta = 0,5$ et $H_1: \theta < 0,5$.

Le test de ces deux hypothèses va passer par l'évaluation de la vraisemblance de chacune des hypothèses. Le calcul de la vraisemblance (L) est obtenu en additionnant pour tous les individus de la famille les produits de la probabilité d'être atteint s'il présente le génotype testé et de la probabilité de présenter le génotype testé. La vraisemblance va dépendre de la fréquence de l'allèle ou du génotype étudié dans la population et de la fraction de recombinaison.

Le lod score (Z) va permettre de tester les deux hypothèses car il repose sur le logarithme décimal du rapport de vraisemblance entre les deux hypothèses : l'hypothèse à tester H_1 et l'hypothèse nulle H_0 . $Z(\theta) = \log_{10} [L(\theta)/L(\theta=0.5)]$ (Morton 1955).

Si la vraisemblance de l'hypothèse nulle est supérieure à celle de l'hypothèse de liaison, le rapport sera inférieur à 1 et la valeur du lod score sera négative. Plus le lod score est élevé et plus la probabilité de liaison entre le marqueur et le gène causal est grande. Classiquement, l'hypothèse d'indépendance peut être rejetée si le lod score est supérieur à 3. Dans le cas d'une stratégie « genome wide scan », le seuil monte à 3,3 (Lander and Kruglyak 1995).

L'objectif final de l'analyse est d'estimer la fraction de recombinaison (ou la position chromosomique en centi Morgan (cM)) entre chaque marqueur et le locus de la maladie (analyse bi-point) ou la position du locus de la maladie relative à une carte fixe des marqueurs où l'on suppose que l'endroit de chaque marqueur est connu (analyse multipoint).

L'analyse multipoint peut être plus puissante car l'informativité d'un marqueur peut être améliorée en le considérant simultanément avec les marqueurs voisins. Elle permet aussi d'avoir une estimation de la localisation du locus "maladie" et de se protéger contre les résultats aberrants obtenus pour un marqueur isolé. Cependant, elle reste sensible à la présence d'erreurs de génotypage et elle requiert un ordre correct des marqueurs ainsi que de la distance entre les marqueurs.

La meilleure estimation (le maximum de vraisemblance) de θ ou de la position est celle qui maximise la fonction du lod score: le lod score maximum. De plus, même si cette analyse est basée sur l'existence d'un locus majeur à l'origine du trait, elle peut également prendre en compte l'hétérogénéité génétique à l'aide du paramètre α qui répartit les familles en familles liées et non liées au marqueur considéré. Le lod score est alors maximisé en fonction des paramètres θ et α (la proportion de familles liées au locus étudié). Ce lod score, intitulé "HLOD" (*heterogeneity LOD*) est défini comme étant: $H\text{LoD}(\alpha, \theta) = \log_{10} [L(\alpha, \theta)/L(\alpha=1, \theta=0.5)]$.

Les analyses de liaison paramétrées sont réalisées avec différents programmes, celle effectuée dans notre étude l'a été avec le logiciel Merlin (Abecasis *et al.* 2002).

Étant une méthode paramétrée, elle nécessite la connaissance du modèle génétique (mode de transmission) de la maladie, c'est-à-dire si la maladie est autosomique ou liée au chromosome X, si elle est dominante ou récessive. Elle dépend de la fréquence et de la pénétrance de l'allèle de prédisposition à la maladie, de la fréquence des phénotopies, du taux de mutation et de la

fréquence allélique des marqueurs de la maladie. Ces paramètres sont souvent préalablement estimés par les études de ségrégation, une erreur dans leur estimation pourra être à l'origine d'une importante perte de puissance de cette méthode.

Dans le cas de notre étude, les différents modèles de transmission autosomique dominant et récessif et lié à l'X dominant et récessif ont été testés puisque nos arbres ne permettaient pas de déduire un mode de transmission spécifique. Les paramètres de fréquence et de pénétrance de l'allèle ont été choisis en accord avec la littérature.

3.2.2.2 Analyse de liaison non paramétrique ou méthode des paires de germains

Il s'agit d'une méthode qui ne nécessite pas de modèle de transmission pour rechercher la liaison entre un marqueur et un gène causal. Elle est basée sur le fait que lorsqu'il existe une liaison entre 2 loci dont un est causal pour le phénotype étudié, leur transmission au sein d'une fratrie ne sera pas aléatoire et on observera un excès d'allèles du marqueur lié au locus de la maladie chez les sujets atteints de la fratrie. L'allèle commun entre les 2 germains (membres d'une fratrie) provenant d'un même allèle parental est dit identique par descendance « *identical by descent* » ou IBD. La méthode des paires de germains évalue, pour un marqueur donné, la proportion d'allèles IBD chez 2 sujets atteints d'une même fratrie. La comparaison de la proportion attendue sous l'hypothèse de l'absence de liaison et de la proportion observée par un test de χ^2 permettra de mettre en évidence l'existence d'une liaison génétique lorsque le χ^2 devient significatif. D'autres type de tests statistiques pourront être utilisés selon la structure de la famille et les caractéristiques des marqueurs étudiés.

3.3 Méthodes d'analyse des mutations

3.3.1 Amplification des différents exons des gènes candidats: Polymerase Chain Reaction (PCR)

3.3.1.1 Principe

Chaque réaction de PCR est spécifique du fragment que l'on cherche à amplifier, et ses modalités dépendent donc du gène testé. Cependant, les réactions sont effectuées toutes selon le même protocole, et seule la séquence des amorces et les températures d'hybridation diffèrent. Le double brin d'ADN entier est tout d'abord dénaturé par la chaleur, c'est à dire que

la double hélice est ouverte. Le milieu réactionnel contient des amorces spécifiques qui sont des petits fragments d'ADN monobrin dont la séquence est strictement complémentaire d'une petite zone située juste avant la séquence à amplifier (une amorce par sens de lecture de l'ADN).

Une fois cette amorce hybridée à l'ADN à la faveur d'une diminution de la température, une enzyme appelée Taq polymérase permet de reconstituer la séquence complémentaire à la suite de l'amorce à partir des nucléotides présents dans le milieu réactionnel.

Cette phase d'élongation est suivie d'une nouvelle élévation de la température qui entraîne la dénaturation de ce fragment d'ADN néo synthétisé et permet de débiter une nouvelle synthèse par hybridation d'une nouvelle molécule d'amorce.

Après plusieurs cycles répétés, on obtient la séquence désirée en de nombreux exemplaires.

3.3.1.2 Procédure technique

J'ai réalisé la mise au point de la PCR et l'amplification des exons au sein du laboratoire de génétique moléculaire de l'équipe 2 de l'unité INSERM 930, sous la responsabilité conjointe du Pr Andres, responsable de l'équipe et du Dr Frédéric Laumonnier.

Le mélange réactionnel de la PCR se compose de 50 µl contenant :

- 100 ng d'ADN,
- 0,7 U d'ADN Taq polymérase (Invitrogen),
- 1X de tampon (67 mM Tris HCl pH 8,8 ; (NH₄)₂SO₄ 16 mM ; 0,01 % Tween20 final),
- 1,5 mM de MgCl₂, 125 µM de chaque dNTPs.
- 25 pmol de chaque amorce sélectionnée par le logiciel Primer3.

La réaction est réalisée dans un thermocycleur (Biorad) par une dénaturation initiale de 5 minutes à 94°C, 30 cycles comprenant chacun 1 minute de dénaturation à 94°C, 1 minute d'hybridation des amorces sur l'ADN cible à une température (T_m) et 1 minute d'élongation à 72°C ; une élongation finale est effectuée à 72°C pendant 10 minutes. Les fragments amplifiés sont vérifiés par migration électrophorétique 30min à 110V, sur gel d'agarose à 1% et révélés sur table UV après incorporation du bromure d'ethidium (BET) dans l'ADN. La taille des fragments amplifiés est estimée par comparaison avec un marqueur de taille qui a migré en parallèle (100pb DNA ladder d'Invitrogen).

La mise au point du protocole de PCR nécessite de rechercher la température cible permettant la meilleure amplification sans engendrer d'hybridations aspécifique à l'origine de l'amplification d'autres séquences que l'exon étudié. En effet, lorsque la température est trop élevée, les conditions sont peu favorables à l'hybridation de l'amorce avec la séquence complémentaire de l'exon étudié et la quantité de produit de PCR sera insuffisante.

En revanche, lorsque la température est trop basse, les conditions d'hybridation sont très favorables et l'amorce va pouvoir s'hybrider avec des séquences qui ne lui sont pas totalement complémentaires, entraînant ainsi l'amplification de séquences autres que l'exon étudié. Des essais d'amplification sont donc menés avec un gradient de température, les produits de PCR ainsi obtenus sont ensuite déposés sur un gel d'agarose pour une migration par électrophorèse afin de vérifier l'adéquation de la taille du fragment obtenu ainsi que la présence de bandes surnuméraires éventuelles (signe d'une amplification non spécifique), et enfin la quantité de produit obtenu. La température choisie sera celle qui permettra d'obtenir le maximum de produit de PCR spécifique. Un exemple de résultats obtenus après migration par électrophorèse de produit de PCR en condition de gradient de température est donné dans la figure 27.

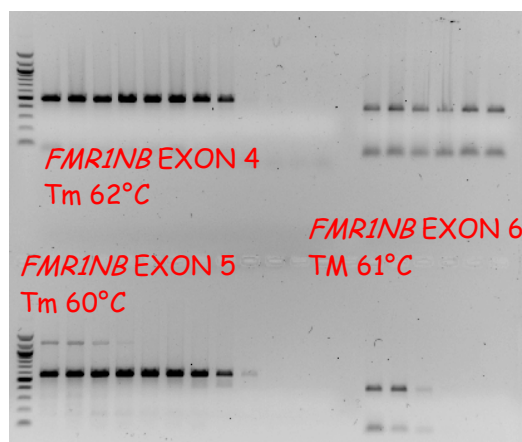


Figure 27: migration des produits de PCR lors de la mise au point de la température pour les exons 4,5 et 6 du gène *FMR1B*

Gène *FMR1* :

Le tableau 8 indique les séquences des amorces utilisées pour chaque exon ainsi que la température utilisée pour l'amplification après mise au point. Compte tenu de leur petite taille, et de leur faible distance dans la séquence, les exons 6 et 7 d'une part et 8 et 9 d'autre part, ont été amplifiés d'un seul bloc, incluant la séquence non codante intercalée entre les 2 exons.

	Séquence (5'-3')	Tm	Pb
EXON 1	CGGCGCTAGCAGGGCTGAA	60° C	19
	CCAAGTCCAGTCCTTCCCTC		20
EXON2	CACATAAAACGTTTGGTATCAC	56° C	22
	CTGAAAAGCACTCAAACCTGGAC		22
EXON 3	CCTTAACCAAAAGTTGATGGC	56° C	21
	AAAAGCACGTGTCCATTCCA		20
EXON 4	GACATGTGGTTTTTAAAGACACC	56° C	23
	CTGAACACATAGTGAAAACATTT		23
EXON 5	CTGTTGGTCATAAATTTTTTCACA	56° C	24
	CCAAAGTCCACCAAATTTAAATC		24
EXON 6 ET 7	TGAATCCATGATTCTTGATG	60° C	21
	CCAACATAGAACCTAAGGAA		21
EXON 8 ET 9	CCCCTCATATACAGGGTCAAGAT	56° C	23
	CAATTAAATGATACCCCTCCAG		21
EXON 10	TGTGCTTACTGCTTTGAGGT	56° C	20
	AGAGGTCTCAACATATCACA		21
EXON 11	CTGCGTACAATTTGTATTCGGT	54° C	22
	CATCCAAAATACCAATTGTGACA		23
EXON 12	TGGGTTTAAAAGTCCTGCAGT	60° C	21
	CACAAACACTCCTCCCTCCA		20
EXON 13	TTTACAGCAAACATTTGTATACC	54° C	23
	AGTCATACAGTGTTCCTGCACAGG		23
EXON 14	ATTCTGTGTAACAGTGTTCCTG	56° C	23
	GAAACCATGTAGCGGCAAT		20
EXON 15	TGGTGGGCTTATAAATTGGGA	60° C	21
	TATCAGCACAAAACGGGAGA		20
EXON 16	AACTGGAATCACTGGGGTATTG	56° C	22
	CTGGATTGTGAATCTTTGAACA		22
EXON 17	GCACTTCTTCTGTTCTCATCTC	60° C	22
	TGTGTTCAATTCATGCCCTG		20

Tableau 8: conditions de PCR pour le gène *FMRI*Gène *FMRI2* :

Le tableau 9 indique les séquences des amorces utilisées pour chaque exon ainsi que la température utilisée pour l'amplification après mise au point. Compte tenu de la taille de l'exon 3 et de l'exon 11, ceux-ci ont été découpés en fragments.

	Séquence (5'-3')	Tm	Pb
EXON 1 F	AGAACCGCCAGCGAGCTGT	61° C	19
EXON R	TTCAGCTCCTCTTAACAAAGGC		22
EXON 2 F	TGTCAACTTGGGCAGCAA	62° C	18
EXON R	TGGAAATGAGTTGGGTGCTT		20
EXON 3 1ère p F	CCGTATGATAGTCTACTTAGGGCA	60° C	24
EXON 3 1ère p R	TAGGGTTACTGTCTTCCTTTGC		22
EXON 3 2ème p F	AACCCTAGCACTGTACTGGCAA	60° C	22
EXON 3 2ème p R	TCAGACCCTGAACCTGAAGAGT		22
EXON 4 F	CTGCGATCTTACCGCTTCATTA	60° C	22
EXON 4 R	GAAGTAGAATATCAGGATTCCTCC		23
EXON 5 F	ATCTGCTGGATGGTCCAAAT	60° C	20
EXON 5 R	TCTGAGGGGCAAGAGAGTCTA		21
EXON 6 F	GGCTGGCAAATGTTTATCCT	57° C	20
EXON 6 R	CAGAGGACATGGATGTTTGA		21
EXON 7 F	AAGAAGGTAACCTCGGGGACT	60° C	21
EXON 7 R	AAGGAGCAGAGGAGACAA		21
EXON 8 F	TTGCAGCTGTCAGATTGTAGC	62° C	21
EXON 8 R	TAAAGCATGGGGAAGTTTGC		20
EXON 9 F	AGCTCCTTATGTTTCTGAAGAGC	60° C	23
EXON 9 R	CATCGAGTCCGTTAAAATTAACA		23
EXON 10 F	AACCCCACTCTACCTGCATTT	60° C	21
EXON 10 R	TGTGCTGAAAGTGTGTGTGTG		21
EXON 11 partie 1 F	CAGTCACTTGACATCCAAAGC	60° C	21
EXON 11 partie 1 R	ATTTGGTTTGGGCCAGGTAA		20
EXON 11 partie 2 F	GCCCACTCAGAAAATTCCAGA	60° C	21
EXON 11 partie 2 R	TTGCATGACAGGAATAGGTGA		21
EXON 11 partie 3 F	TGTGCCAAAGTCTCGGGAATT	57° C	21
EXON 11 partie 3 R	CCATTGGCTTCCTTGAAGAT		20
EXON 12 F	TGCCATGCATTTCAGCTCT	60° C	20
EXON 12 R	AGGATTTCTTAGGAGTCTGAACAA		24
EXON 13 F	CCATAGGTAGAGGGACAGCAA	59° C	21
EXON 13 R	TTCTTCTCTGCATCTTCCTCC		21
EXON 14 F	TCTTTCGTAACGTGCTTGACA	59° C	21
EXON 14 R	AGGATTTGATGCTGAGGTCTT		21
EXON 15 F	GTCTGCCTTTTCAAGGCAT	59° C	20
EXON 15 R	GTGTGGGCTGTGATACTGAAA		21
EXON 16 F	ATTGCCAAATGTTCCCTGTG	57° C	20
EXON 16 R	AAGAGGATGGCTTGGACAAA		20
EXON 17 F	CAGGCAATCAGAATACCAGTG	59° C	21
EXON 17 R	GGGGTAAGCAGCTTAAGTTGA		21
EXON 18 F	GCAAATTGTGAATCAGCAGTC	59° C	21
EXON 18 R	TAAGCCTTTGGCAGCATTTG		20
EXON 19 F	TGCACATACATCCCAGCTCTG	57° C	21
EXON 19 R	AAGCCTGGCTGGAATTTG		19
EXON 20 F	TCCAGCAAATGGCATTCTGA	57° C	20
EXON 20 R	AATAGGTCACTGTGTCAGCCC		21
EXON 21 F	ACATTTCCATTGTCCATGTGG	59° C	21
EXON 21 R	TGGTGGAATCTGAGAAATGC		20

Tableau 9: conditions de PCR pour le gène *FMR2*

Gène *ASFMR1* :

Le tableau 10 indique les séquences des amorces utilisées pour chaque exon ainsi que la température utilisée pour l'amplification après mise au point. Le gène *ASFMR1* ne comporte que 2 exons, le deuxième étant d'une longueur supérieure à 400pb, il a donc été découpé en 5 fragments afin de conserver la fiabilité de l'élongation. Du fait de son importante richesse en GC, la première partie de l'exon 2 n'a pas pu être amplifiée, car la mise au point de la PCR a échoué.

	Séquence (5'-3')	Tm	Pb
EXON 1 F	GACTCTCTGGTTTCTTTCTTCAC	61° C	23
EXON 1 R	GGTGGCAATATAGATGTGCTT		21
EXON 2 partie 1 F	TCTCATTTTCGATAGGCGCTA	Echec de mise au point	20
EXON 2 partie 1R	ATTTGATTTCACGCGCACT		20
EXON 2 partie 2F	TCTCTCAAGTGGCCTGGGA	61° C	20
EXON 2 partie 2R	AAGGGTTGCAAGGAGGTGCAT		21
EXON 2 partie 3F	GTCGGGATCTCAAAATGTGA	61° C	20
EXON 2 partie 3R	TTGGAGTTGCAGCTAATGCT		20
EXON 2 partie 4F	TAAGGGGTATGAAGAATAGGCG	56° C	22
EXON 2 partie 4R	CCAATACCATCTCTGTAAATGCA		23
EXON 2 partie 5F	AGTCCCTACAGGGTCTTGTTTA	56° C	23
EXON 2 partie 5R	GGTAAGCTATCTTGAAAGGGGAA		23

Tableau 10 : conditions de PCR pour le gène *ASFMR1*

Gène *FMR1-NB* :

Le tableau 11 indique les séquences des amorces utilisées pour chaque exon ainsi que la température utilisée pour l'amplification après mise au point.

	Séquence (5'-3')	Tm	Pb
EXON 1 F	ACTGCCCCGGAAGCTTCT	60°C	18
EXON 1 R	TTTGGGAGGAGAGAGGACAG		20
EXON 2F	TGCATTCTGATTATTAATGATGC	56°C	23
EXON 2R	AAAGAGCAGAGCCAGGATTCA		21
EXON 3F	TCACCACTCAGCACATGATTT	60°C	21
EXON 3R	ATGACCACCTCAGGACCTTCT		21
EXON 4F	TTGAAAGTGTAAGCTTCAGTTGT	62°C	23
EXON 4R	CTGGCCGATAACATGCATT		20
EXON 5F	ATGAGCAAGCCAAGTGAAT	60°C	20
EXON 5R	TTTCTCCCTCTGAAAAGCTGA		21
EXON 6F	GAAGATGATGTACTGGCAAAGT	61°C	23
EXON 6R	CTTTTAGGATCTGAATGCCACC		23

Tableau 11 : conditions de PCR pour le gène *FMR1-NB*.

Gène CXorf1 :

Le tableau 12 indique les séquences des amorces utilisées pour chaque exon ainsi que la température utilisée pour l'amplification après mise au point.

	Séquence (5'-3')	Tm	Pb
Exon 1 F	CTCAAATTTATAAACTCTGTTGCC	60° C	24
Exon 1 R	AGCTGCTGGAGAGAACTAACAA		22

Tableau 12: conditions de PCR pour le gène CXorf1.

Gène CXorf51 :

Le tableau 13 indique les séquences des amorces utilisées pour chaque exon ainsi que la température utilisée pour l'amplification après mise au point.

	Séquence (5'-3')	Tm	Pb
Exon 1 F	GAGCAGACCACTGGGACAAT	60° C	20
Exon 1 R	GAATCAGTGGGGCAAAGAGA		20
Exon 2 F	TGCATTCTGATTATTAATGATGC	60° C	23
Exon 2 R	AAAGAGCAGAGCCAGGATTCA		21

Tableau 13: conditions de PCR pour le gène CXorf51.

Gène SLITRK2 :

Le tableau 14 indique les séquences des amorces utilisées pour chaque exon ainsi que la température utilisée pour l'amplification après mise au point.

	Séquence (5'-3')	Tm	Pb
EXON 1 partie 1 F	GCAATGATTTATTCTGCCG	56° C	20
EXON 1 partie 1R	TCCTGTAACCCGTTGTTACCT		21
EXON 1 partie 2F	ACAACAGTTAGCCTGCTCCA	56° C	20
EXON 1 partie 2R	TGCAACCTAAAGGGAGTCTCA		21
EXON 1 partie 3F	CATATTGGAGGGATCATGGAGA	56° C	22
EXON 1 partie 3R	CAAAGAACTGTATTCTAAGAGG		22
EXON 1 partie 4F	CAATGGTCTGAATGTAACTGCC	56° C	23
EXON 1 partie 4R	GCATGTTCTGTCCAGTCTTTCA		22
EXON 1 partie 5F	ACCATTTTCTCACCTGCCC	56° C	20
EXON 1 partie 5R	TAGATGGGGTTTTGGCACAT		20
EXON 1 partie 6F	CGTCCCAGGAATACCAACAA	56° C	21
EXON 1 partie 6R	TGATTTCCCTTCACAGCTGA		20
EXON 1 partie 7F	TCCCAGGAAATGCTTTGTG	56° C	19
EXON 1 partie 7R	GGAGGAGAGCGAGAGAGAAAT		21

Tableau 14: conditions de PCR pour le gène SLITRK2.

3.3.2 Séquençage

3.3.2.1 Principe

La technique de séquençage automatique de l'ADN est dérivée de la méthode de Sanger et collaborateurs (1977). Nous l'avons utilisée ici pour étudier la séquence codante des gènes afin d'identifier d'éventuelles mutations ou polymorphismes ségrégant avec la dyslexie.

Le séquençage de l'ADN consiste à déterminer l'ordre des nucléotides sur la molécule d'ADN. La méthode repose sur l'utilisation de nucléotides particuliers appelés didésoxynucléotides (ddNTPs) portant une molécule fluorescente et qui bloquent la synthèse de l'ADN par des ADN polymérases après leur incorporation.

L'ensemble du milieu réactionnel est soumis à une succession de cycles de polymérisation au cours desquels l'ADN polymérase peut, au niveau de chaque nucléotide de l'ADN matrice, incorporer soit un désoxynucléotide, soit un didésoxynucléotide. Ce choix étant aléatoire, chaque base de l'ADN matrice aura statistiquement vu un certain nombre de fois l'incorporation d'un didésoxynucléotide, si bien que le milieu réactionnel contient l'ensemble des molécules néo-synthétisées possibles.

Le marquage des nucléotides se fait à l'aide de fluorochromes qui sont ensuite révélés par une lumière UV, chaque nucléotide étant marqué d'une couleur différente (rouge, bleu, vert, noir). Les molécules d'ADN néo-synthétisées vont subir une migration qui va les classer par taille et la révélation de la couleur de leur dernier nucléotide va permettre de connaître le nucléotide présent à cette position dans la séquence d'ADN initiale. Les résultats sont délivrés par l'interface informatique sous la forme d'un graphique qui permet de reconstituer la séquence (figure 28).

3.3.2.2 Procédure technique

J'ai réalisé le séquençage des exons et l'analyse des résultats au sein du laboratoire de génétique moléculaire de l'équipe 2 de l'unité INSERM 930, sous la responsabilité conjointe du Pr Andres, responsable de l'unité et de M Frédéric Laumonnier. J'ai reçu l'aide technique des membres du laboratoire et particulièrement de Mme Rose-Anne Thépault, technicienne de laboratoire.

Le fragment d'ADN à séquencer est obtenu par PCR puis purifié et mis en présence d'un milieu réactionnel contenant :

- l'amorce soit sens, soit anti-sens de l'amplicon considéré
- les 4 désoxynucléotides (dNTPs)
- les 4 didésoxynucléotides (ddNTPs)
- une ADN polymérase (AmpliTaQ DNA Polymerase)

L'analyse des fragments est réalisée à l'aide d'un séquenceur capillaire automatique (3130xl Genetic Analyser Hitachi d'Applied Biosystems).

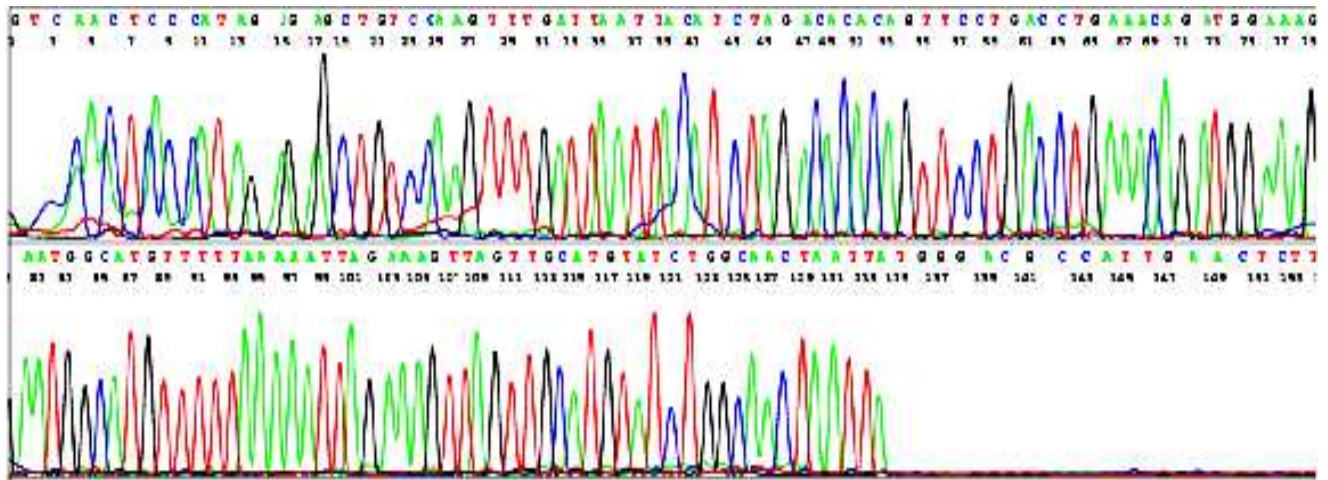


Figure 28: exemple de résultat de séquençage.

Chaque pic correspond à la détection de molécules néo synthétisées fluorescentes d'une longueur précise. Le didésoxynucléotide final de chaque molécule est ensuite déduit selon la couleur de marquage ce qui permet de reconstituer la séquence.

3.3.3 Recherche de microremaniements génomiques : analyse par *Comparative Genomic Hybridization*

3.3.3.1 Principe

Le principe de l'hybridation génomique comparative consiste à hybrider conjointement la même quantité d'ADN d'un patient ou ADN test, marqué par un fluorochrome et d'un sujet témoin marqué avec un autre fluorochrome (ADN de référence) sur l'ensemble des chromosomes en métaphase d'un témoin, qui constitue l'ADN cible. Ces deux ADN marqués vont donc devoir s'hybrider en compétition sur la cible. S'il existe une différence dans le

nombre de copies d'ADN entre l'ADN test et l'ADN de référence pour un locus donné, le rapport d'intensité des deux fluorochromes sera modifié à cet endroit. La lecture se fait alors par un logiciel qui analyse le rapport de fluorescence en chaque point du chromosome. La figure 29, présente un schéma explicatif des principes de l'hybridation génomique comparative.

Cette technique présente une résolution qui se limite à 5Mb le plus souvent. Elle a donc été améliorée et rendue très performante par la mise au point de la technique de CGH en microréseau sur un support appelé puce ou « *chip* ». Les chromosomes qui constituaient l'ADN cible sont alors substitués par un support (lame de verre), sur lequel sont déposés des fragments d'ADN génomique en un point précis. L'hybridation compétitive de l'ADN test et de l'ADN de référence marqués de façon différente et l'analyse du rapport de l'intensité de fluorescence sont ensuite réalisées. Les résultats sont lus par un logiciel qui fournit une représentation graphique de ce rapport. Un rapport égal à 1 correspond à un nombre de copie identique entre l'ADN test et la référence, un rapport compris entre 1,3 et 1,4 à un gain d'une copie et entre 0,6 et 0,7 à la perte d'une copie.

L'intérêt du support artificiel est de permettre une forte automatisation de la technique, mais également de multiplier le nombre de fragments d'ADN cible et donc d'augmenter la résolution. La résolution dépend de la taille des fragments déposés sur le support, du nombre et de l'espacement régulier des séquences entre elles, en termes de couverture du génome.

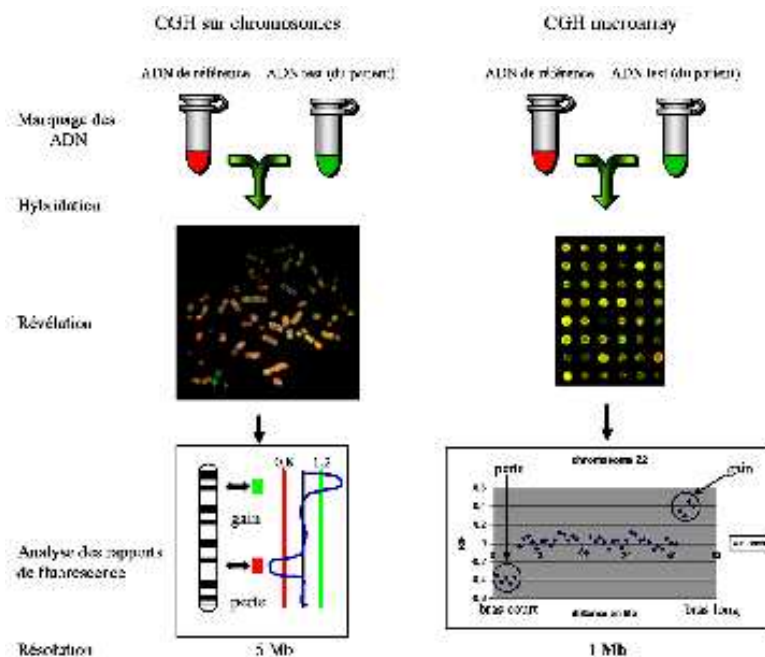


Figure 29: Technique d'hybridation génomique comparative sur chromosomes et sur puce à ADN, extrait de Salanville *et al.* 2005.

3.3.3.2 Procédure technique

Afin d'étudier la possibilité de la présence de réarrangements génomiques susceptibles d'être responsables de la dyslexie et transmis au sein de nos familles comme cela a déjà pu être observé dans la littérature, nous avons réalisé une analyse en *CGH array* sur l'ADN d'un sujet index par famille, en choisissant parmi la fratrie le sujet dont le phénotype était le plus sévère. Les échantillons ont été analysés en collaboration avec le laboratoire de génétique moléculaire de l'unité INSERM 614 à Rouen, sous la responsabilité du Dr Dominique Champion. La puce utilisée était de la référence SurePrint 1M de la marque Agilent® et d'une résolution médiane de 5 Kb.

Résultats

Résultats

1. Résultats de l'étude de liaison

Les résultats de l'étude de liaison étaient non significatifs sur les autosomes, que ce soit avec un abord non paramétrique ou avec la méthode des lod scores sous les modèles dominants et récessifs. Concernant le chromosome X, 2 régions d'intérêt sont apparues : l'une entre 112 et 119 Mb en Xq23-q24, et l'autre à 144,7 Mb, en Xq27.3.

1.1. Résultats concernant la région Xq23-q24

En analyse non paramétrique, le LOD max en NPL all de 2,36 a été obtenu entre 112.185 Mb (rs5929497) et 119.477Mb (rs5910841) avec une valeur de p de 0,0005.

En analyse paramétrique avec une hypothèse de modèle de transmission dominant, lorsque la fréquence de l'allèle à risque est fixée à 0,04, le HLOD multipoint atteint 2,140 sur même intervalle de 7, 29 Mb.

En analyse paramétrique utilisant le modèle récessif, un HLOD max de 2,5 est atteint entre 108.974 Mb (rs5943427) et 109.388 Mb (rs946820).

1.2. Résultats concernant la région Xq27.3 (figure 30)

En analyse non paramétrique NPL all, le LOD s'élève à 2,3 à partir de 144.673 Mb (rs5965871) jusqu'à 144.881 Mb (rs9698110), avec un maximum atteint de 2,60 ($p=0,0003$) au sein de cette intervalle en 144.7MB au locus correspondant aux marqueurs rs5919606 et rs5965631.

En analyse paramétrique avec l'hypothèse d'un modèle dominant avec une fréquence d'allèle à risque de 0,04, le HLOD max atteint n'est que de 1,2 entre 144.734 et 144.8277Mb. En utilisant le même modèle dominant que l'équipe de deKovel qui avait retrouvé une liaison avec le locus Xq27 au sein d'une famille néerlandaise étendue (deKovel *et al.* 2004), le LOD score se limite à 1,83.

En revanche, en analyse paramétrique selon un modèle récessif, l'analyse multipoint permet d'atteindre un HLOD à 3,884 entre les marqueurs rs12558359 à 144.969 Mb et rs454992 à 144.885 Mb. L'analyse simple point selon le même modèle produit quant à elle des LOD scores supérieurs à 3, à la fois avec le logiciel Merlin et le logiciel Pseudomarker. Ces résultats s'étendent de rs12558359 à 144.969 Mb qui obtient un LOD score de 3,175 ($p=0,000066$) jusqu'à rs2536561 en 147.401 qui obtient un LOD 3,02 ($p=0,000097$). Dans cette zone, rs1072149 en 145.980 atteint un LODmax de 3,305 ($p=0,00048$). Ces résultats sont présentés de façon résumée dans le tableau 15.

Non parametric	143.749.465 <i>rs 1730052</i> 2,34	144.541.886 <i>rs 5919606</i> 2,72	144.553.656 <i>rs 5965631</i> 2,74	144.719.532 <i>rs 4306044</i> 2,28
Parametric multi point	144.542.000 <i>rs 5919606</i> 3,26	144.776.670 <i>rs 12558359</i> 3,884	148.692.982 <i>rs 454992</i>	149.589.336 <i>rs 222418</i> 3,027
Parametric single point	144.776.670 <i>rs 12558359</i> 3,17	145.787.889 <i>rs 11072149</i> 3,30	145.835.491 <i>rs 2392669</i> 3,00	147.208.666 <i>rs 2536561</i> 3,02

Tableau 15: résumé des résultats de l'analyse de liaison pour la région Xq27

Une analyse complémentaire a été réalisée en analyse non paramétrique en utilisant les statistiques NPL pairs, qui est basée sur l'étude de paires de germains, car elle est réputée plus puissante pour détecter une liaison dans le cas de transmission récessive, que les statistiques NPL all. Cette analyse a en effet permis d'obtenir une valeur de LOD score supérieure pour la même zone entre 112 et 119 Mb, elle atteint 2,47 ($p=0,0004$). Le LOD score le plus élevé est retrouvé à 2,74 ($p=0,0002$) pour 3 marqueurs consécutifs dont rs5965631 à 144.746 Mb.

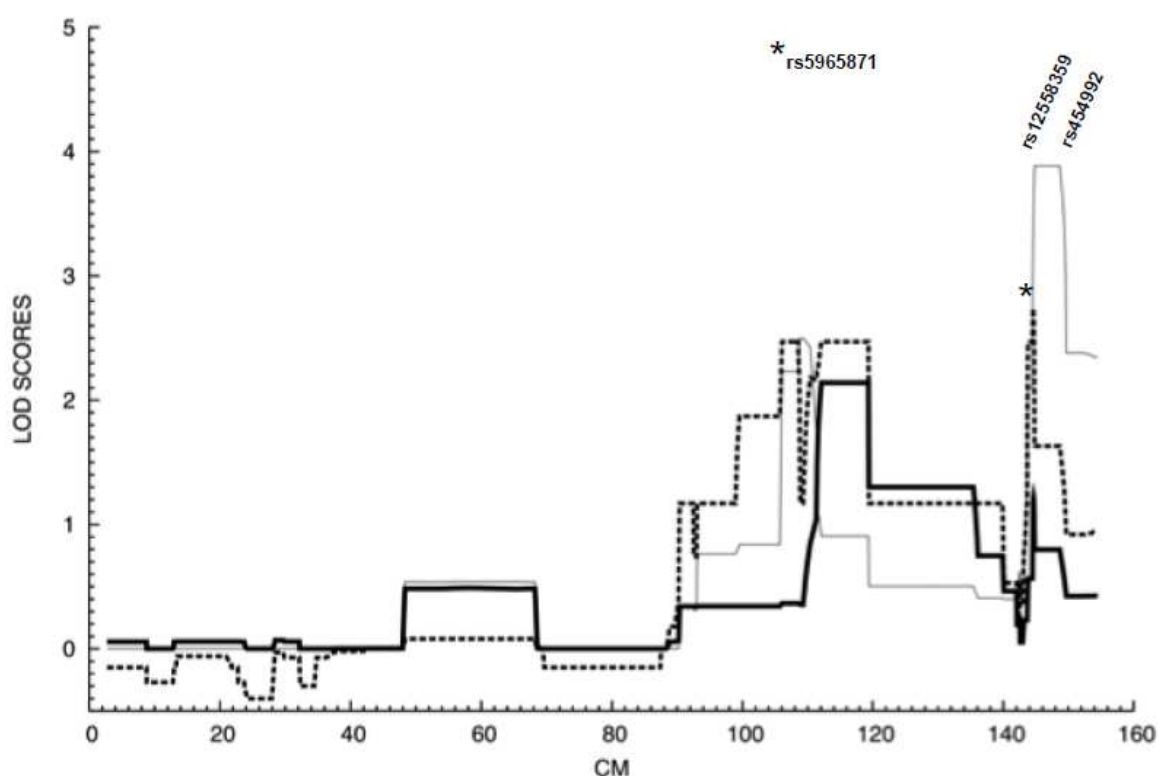


Figure 30: représentation graphique des LOD scores obtenus pour le chromosome X en fonction de la position des marqueurs.

Afin de consolider nos résultats les plus significatifs ($H_{LOD} = 3,884$), un test statistique de vraisemblance a été réalisé en appliquant le modèle récessif utilisé à l'hypothèse nulle (absence de liaison). Le H_{LOD} corrigé ainsi obtenu est compris entre 3,9 et 4,129 (moyenne 4,0145) avec $p=0,00002$, et donc une probabilité de 0,02% d'obtenir ce résultat par hasard.

2. Résultats de l'analyse en CGH array

L'ADN d'un sujet atteint par famille a été analysé par l'approche de CGH-array à haute résolution afin de rechercher la présence de variants de nombre de copies (*copy number variation* ou *CNV*), c'est-à-dire soit des duplications soit des délétions de fragments de séquence. Cette analyse a permis d'exclure l'implication potentielle de CNV dans la dyslexie retrouvée chez les patients testés, puisque tous les CNV identifiés étaient soit retrouvés dans la base de données des variants présents dans la population générale (Database of genomic variants), soit étaient présents dans des régions non codantes.

3. Résultats de l'analyse des gènes de la région candidate en Xq27

Le séquençage des exons des gènes présents dans la région d'intérêt révélée par l'étude de liaison a été effectué chez les 58 sujets dont l'ADN était disponible. Les gènes *FMR1*, *FMR2*, *ASFMR1*, *FMR1-NB*, *CXorf1*, *CXorf51* et *SLITRK2* sont présents dans cette zone comme cela est montré dans la figure 31.

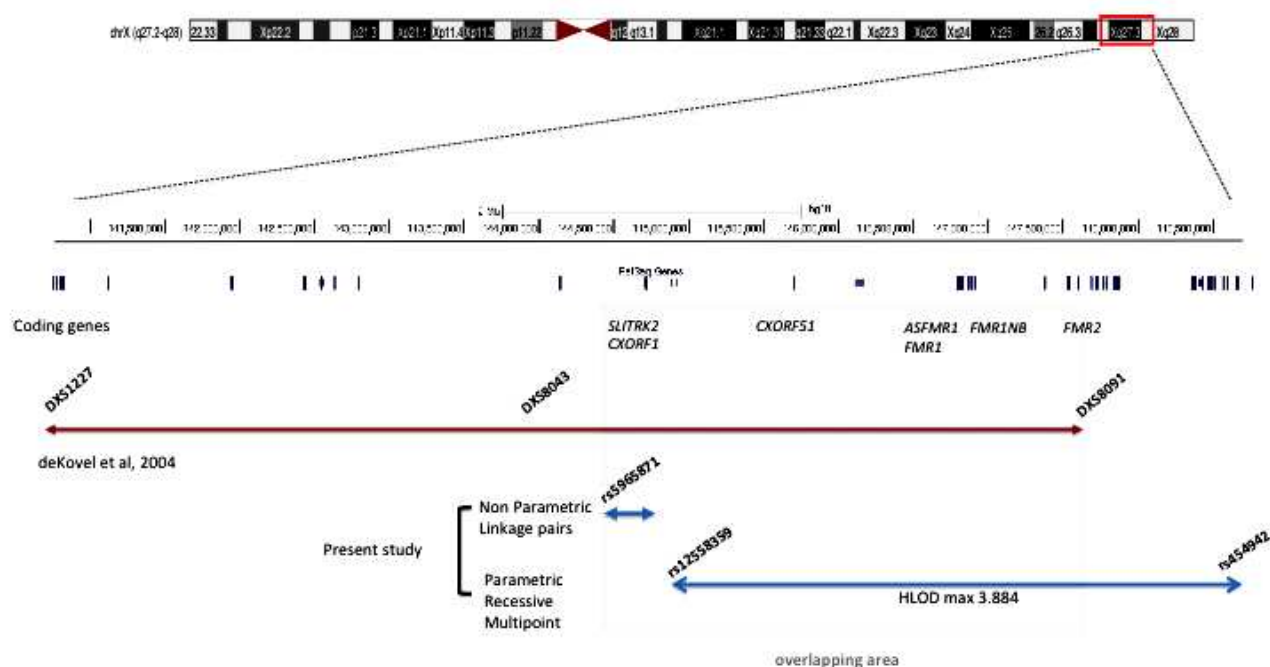


Figure 31: détails de la région Xq27 identifiées par étude de liaison et positions des gènes candidats par rapport au locus *FMR1*

Gène *FMR1* :

Le séquençage des 17 exons du gène *FMR1* chez un enfant dyslexique présentant un phénotype sévère de chaque fratrie n'a mis en évidence de variations que dans l'exon 5, pour lequel un polymorphisme G/A a été mis en évidence au sein des familles 1, 3 et 5 (famille 1 sujet II.1, III. 2 et III. 4 ; famille 3 sujets III.3, IV.1, IV.2 et IV3 ; famille 5 sujets I.2, II.1 et II.3). Il s'agit du SNP rs25707, ce polymorphisme est silencieux, c'est-à-dire qu'il n'aboutit pas une modification

d'acide aminé. Cet exon a donc été séquencé chez tous les sujets de l'étude. Il est présent au total chez 12 sujets, mais une coségrégation avec la dyslexie n'est pas observée au sein des familles.

Parallèlement, l'étude du nombre de triplets CGG au sein de l'extrémité 5' non codante réalisée par PCR chez l'ensemble des sujets a permis de mettre en évidence l'existence au sein de la famille 5 d'un allèle long présentant 46 répétitions (sujet I.2, II.1 et II.3). Le seuil de la pré-mutation est considéré comme supérieur à 50 répétitions, et lors de la transmission à deux garçons au sein de cette famille, le nombre de répétitions reste stable.

Gène *FMR2* :

Le séquençage des 21 exons du gène *FMR2* chez les 58 sujets de l'étude n'a permis de mettre en évidence aucun polymorphisme.

L'étude du nombre de répétition de triplets de l'extrémité 5' non codante a permis de mettre en évidence l'existence dans la famille 6 d'un allèle rare contenant 33 GCC alors que le nombre de répétitions maximales sur 86 témoins sains était 25 (sujets I.2, II.1 et II.2). Le nombre de répétitions reste stable au cours de la transmission.

Gène *ASFMR1* :

Le gène *ASFMR1* présente 2 exons, et la première partie de l'exon 2 n'a pu être séquencée. Le séquençage des autres parties de l'exon 2 et de l'exon 1 a permis de mettre en évidence un polymorphisme G/C en position 146992248, il s'agit du SNP rs201322332. C'est un polymorphisme silencieux. Il est retrouvé chez 4 sujets dans les familles 5, 8 et 11 (famille 5 : sujets I.2 et II.2, famille 8 : sujet I.1 ; famille 11 : sujet I.2) mais ne coségrège pas avec la dyslexie.

Gène *CXorf51*:

Les deux exons du gène ont été séquencés chez les 58 sujets. Un premier polymorphisme G/A en position 145895876 a été retrouvé au sein de 4 familles (famille 2 sujet I.1 ; famille 4 sujet I.1 ; famille 5 sujet I.1 et II.2; famille 8 sujets I.2, II.1 et II.2) mais ne coségrège pas avec la dyslexie.

Un deuxième polymorphisme C/T en position 145895656 a été retrouvé dans 4 familles chez 3 parents non dyslexiques et un parent dysorthographique (familles 5, 6, 7 et 11), mais ce

polymorphisme n'est pas transmis. Ce polymorphisme s'avère être dans une partie non codante inter-exonique.

Gène *CXorf1* :

Le seul exon de ce gène a été séquencé chez les 58 sujets, aucun polymorphisme n'a été mis en évidence.

Gène *SLITRK2* :

Les 7 exons du gène ont été séquencés chez les 58 sujets, et 3 polymorphismes ont été mis en évidence. Un premier polymorphisme C/T silencieux dans l'exon 2 en position 4564 était présent chez 10 sujets au sein des familles 1, 6, 10 et 11 (famille 1 : sujet II.2 et II.4 ; famille 6 : sujet II.2 ; famille 10 : sujets I.2, II.1 et II.2, famille 11 : sujets I.1, II.1, II.2 et II.3), mais ne coségrégait pas avec la dyslexie.

Un deuxième polymorphisme C/T a été retrouvé au sein de l'exon 3 en position 5193, Il s'agit d'un polymorphisme silencieux retrouvé chez 15 sujets dans les familles 3, 5, 6, 7, 10, 11 et 12 (famille 3 : sujets II.3, IV.2, IV.3, IV.4 ; famille 5 : sujet I.2 ; famille 6 : sujet I.1 ; famille 7 : sujet I.1 ; famille 10 : sujets I.1, II.1, II.3 ; famille 11 : sujets II.1 et II.2 ; famille 12 : sujets I.1, II.2 et II.2), qui correspond au marqueur rs2748588. Il n'a pas été observé de coségrégation avec la dyslexie au sein de notre population.

Un dernier polymorphisme T/C en position 6129 a été mis en évidence au sein de l'exon 5 chez 2 sujets de la famille 3 (sujets III.3 et IV.4).

Gène *FMR1NB* :

Les 6 exons de ce gène ont été séquencés chez les 58 sujets, et 2 polymorphismes ont été retrouvés. Dans l'exon 3, le SNP rs764631 C/T (Alanine/Valine) est retrouvé chez 30 sujets (famille 1 : sujets II.1, III.2, III.3 ; famille 2 : II.1, II.2, III.1 et III.3 ; famille 3 : sujets III.3, IV.1, IV.2, IV.3 ; famille 5 : sujets I.1, I.2, II.2 et II.3 ; famille 6 : sujet I.2 ; famille 7 : I.1, I.2, II.1 et II.2 ; famille 8 : sujet I.1 ; famille 9 : sujets I.2, II.1 et II.2 ; famille 10 : sujets I.1, I.2 et II.2 ; famille 11 : sujet I.2 ; famille 12 : sujets I.1, I.2, II.1 et II.2), sans qu'une coségrégation avec la dyslexie puisse être observée pour un allèle particulier.

Au sein de l'exon 6, le SNP rs5904845 A/T est retrouvé chez 6 patients appartenant à 3 familles différentes, les familles 1, 5 et 7 (famille 1 : sujets I.1, II.2 et II.4 ; famille 5 : sujets I.1 et II.1 ;

famille 7 : sujet II.1), sans qu'une coségrégation avec la dyslexie puisse être observée pour un allèle particulier.

Les résultats présentés dans cette partie font l'objet d'une publication acceptée le 5/12/12 par la revue Behavior Genetics, le processus d'édition est en cours.

Huc-Chabrolle M, Charon C, Guilmatre A, Vourc'h P, Tripi G, Barthez MA, Sizaret E, Thepault RA, Le Gallic S, Hager J, Toutain A, Raynaud M, Andres C, Campion D, Laumonnier F, Bonnet-Brilhault F. Xq27 FRAXA locus is a strong candidate for dyslexia: Evidence from a genome-wide scan in French families, accepté.

Xq27 FRAXA locus is a strong candidate for dyslexia: Evidence from a genome-wide scan in French families

Huc-Chabrolle M^{1,2,7*}, Charon C^{3*}, Guilmatre A⁴, Vourc'h P^{1,5}, Tripi G^{2,6}, Barthez MA⁷, Sizaret E⁷, Thepault RA^{1,5}, Le Gallic S⁴, Hager J³, Toutain A^{1,8}, Raynaud M^{1,8}, Andres C^{1,5}, Campion D⁴, Laumonnier F^{1,8}, Bonnet-Brilhault F^{1,2,7}.

*Both authors contributed equally to this study.

Affiliations:

¹ UMR INSERM U930, François Rabelais University, Tours, France

² University Hospitals of Tours, Department of Child Psychiatry, Tours, France

³ CEA/Centre National de Génotypage, Évry, France

⁴ INSERM U 1079, Rouen, France

⁵ University Hospitals of Tours, Department of Molecular Biochemistry, Tours, France

⁶ University of Palermo, Italy

⁷ University Hospitals of Tours, Reference Centre for Learning Disability, Tours, France

⁸ University Hospitals of Tours, Department of Human Genetics, Tours, France

Corresponding author:

Mélina Huc-Chabrolle (MD)
Centre Universitaire de Pédiopsychiatrie
CHRU de TOURS,
Hôpital Bretonneau,
2, Bd Tonnellé,
37044 TOURS Cedex 9
m.huc-chabrolle@chu-tours.fr
Phone: +33 (0)2 47 47 86 46
Fax: + 33 (0)2 4747 87 70

Key words: Dyslexia; linkage study; multiplex families; FMR1; DYX 9 loci

Number of words in Abstract: 170

Number of words in text body: 3063

Number of figures: 2

Number of tables: 0

Supplementary information: 0

Abstract

Background: Dyslexia is a frequent neurodevelopmental learning disorder. To date, 9 susceptibility loci have been identified, one of them being DYX9, located in Xq27.

Methods: We performed the first French SNP linkage study followed by candidate gene investigation in dyslexia by studying 12 multiplex families (58 subjects) with at least two children affected, according to categorical restrictive criteria for phenotype definition.

Results: Significant results emerged on Xq27.3 within DYX9. The maximum multipoint LOD score reached 3,884 between rs12558359 and rs454992. Within this region, 7 candidate genes were investigated for mutations in exonic sequences (*CXORF1*, *CXORF51*, *SLITRK2*, *FMR1*, *FMR2*, *ASPMR1*, *FMR1NB*), all having a role during brain development. We further looked for 5'UTR trinucleotide repeats in *FMR1* and *FMR2* genes. No mutation or polymorphism co-segregating with dyslexia was found.

Conclusion: This finding in French families with Dyslexia showed significant linkage on Xq27.3 enclosing FRAXA, and consequently confirmed the DYX9 region as a robust susceptibility locus. We reduced the previously described interval from 6.8 Mb (DXS1227- DXS8091) to 4Mb also disclosing a higher LOD score.

Introduction

Dyslexia is a complex neurodevelopmental disorder that consists of a specific learning disability with a neurological origin (Habib 2000). It affects 5 to 10% of school age children (Shaywitz 1998) and boys are more often affected than girls (sex ratio around 1.6) (Flannery et al. 2000; Rutter et al. 2004). These learning difficulties are unexpected in view of other cognitive abilities and the provision of effective classroom instruction. Neurobiological investigations using post-mortem brain specimens (Galaburda et al. 1985; Gallaburda et al. 1994) and, more recently, brain morphometry (Eliez et al. 2000; Brown et al. 2001), diffusion tensor MRI imaging (Klingberg et al. 2000; Vandermosten et al. 2012) and functional MRI (Shaywitz et al. 2002) suggest that disruption of parieto-temporal and, in particular, occipito-temporal systems in dyslexic readers underlie a failure to develop skilled reading. The report that dyslexia is both a familial and heritable disorder was published early on (Hallgreen 1950), and was confirmed by twin studies (DeFries and Alercon 1996). The risk of dyslexia in siblings of affected children is increased more than 3.5 fold (Ziegler et al. 2005).

Since the first linkage study, extensive effort has been invested in understanding the mechanisms of heredity in dyslexia. Several groups have therefore investigated heritability, models of transmission, and genetic background of specific difficulties in reading. The most relevant genetic model seems to be a complex polygenic model. Nine loci have been linked to dyslexia on chromosomes 15q21 (DYX1), 6p21-p22 (DYX2), 2p15-16 (DYX3), 6q11-q12 (DYX4), 3p11-q13 (DYX5), 18p11 (DYX6), 11p15 (DYX7), 1p34-p36 (DYX8), and Xq26-q27 (DYX9) (for review Scerri et al. 2010; Poelmans et al. 2011). The first candidate gene proposed was *DYX1C1* (15q21), identified in a kindred with a t(2; 15) (q11; q21) translocation co-segregating with the disorder (Taipale et al. 2003). However, further studies on other populations did not confirm the role of *DYX1C1* in common forms of reading disability. The *ROBO1* gene (3p12-q13) was also proposed as a candidate, after the discovery of a t(3; 8) (p12; q11) translocation in an affected individual (Hannula-Jouppi et al. 2005). Study of the most replicated linkage region, the 6p22 region, suggested the implication of two other genes, i.e. *DCDC2* and *KIAA0319* (Meng et al. 2005; Cope et al. 2005; Schumacher et al. 2006). Most of these putative genes contribute to neuron migration (Pechansky et al. 2010; Massinen et al. 2011; Currier et al. 2011), consistent with anatomical studies that

show structural cortical anomalies in dyslexic individuals (Galaburda et al. 1985). Association studies have revealed correlations with genetic variants, but results concerning specific risk factors remain mainly sparse or inconsistent in the different samples (for review Scerri et al. 2010). This may be due to the genetic heterogeneity of the disorder and/or to the different methods of investigation. Indeed, depending on the study design, sporadic or familial cases may be investigated, but the genetic factors underpinning familial dyslexia may not be the same as the genetic factors in sporadic cases. Additionally, despite extensive efforts to propose a consensual definition (Lyon et al. 2003), the criteria for the diagnosis remain confusing, particularly in adults. Furthermore, test results of the different cognitive tasks necessary in reading prove to be highly inter-correlated, and thus probably share most of their genetic factors (Bates et al. 2007), and genetic weight seems to increase for more severe phenotypes (Cope et al. 2005; Schumacher et al. 2006; Francks et al. 2004). The choice of diagnostic criteria in order to select severe and well-characterized phenotypes is therefore essential to increase the power of genetic studies.

No such investigation has yet been performed with French patients, and no linkage study report has explored French families to date. We therefore present the first linkage analyses in a French multiplex family sample with categorical restrictive criteria.

Materials and methods

Subjects

Twelve families with two or more dyslexic children attending the Reference Centre for Language disorder at the University Hospital of Tours were contacted and asked to participate. Inclusion criteria comprised normal intelligence, normal hearing tests and no associated neurological or psychiatric disorder (including ADHD).

Full pedigrees represented a total of 78 subjects (33 females and 45 males) with 30 founders and 48 non-founders. Average family size was 6.5 (range 3 to 16) with a generation average size of 2.33 in the following proportions 2 (75%), 3 (16.7%) and 4 (8.3%).

Clinical data and DNA were finally available for 58 subjects 42 of whom were dyslexic, which constituted the effective sample for the study with mostly nuclear families (Figure 1). Average age for proband

generation when recruited was 15.6, 31 children out of 35 were dyslexics: 23 males, 8 females, sex ratio 2.9; 4 children were normal readers: 2 males and 2 females. One family had 4 affected children, 6 families had 3 affected children, 4 families had 2 affected children, and 1 family had only one dyslexic child but father and grandfather were affected too. Among the 26 participants from the parents and grand-parents generations, 10 were assigned the dyslexic status (8 males, 2 females, sex ratio 4), and 2 subjects had an ambiguous phenotype with only persistent spelling difficulties reported (1 male, 1 female).

The study was approved by the local ethics committee and all family members gave informed written consent.

Clinical assessment

Proband generation

The clinical data were collected from the regular diagnostic evaluations in the Reference Centre for Learning and Language Disorders that included oral and written language assessment with French standardized age matched tests (supplementary data) and non verbal skills assessment with WISC III or K-ABC subtests.

Characterisation of the dyslexia categorical phenotype was based on the results in 5 cognitive reading abilities (non-word reading, irregular word reading, reading speed, spelling and phonological skills) obtained with age appropriate French standardized tests (supplementary data). Affected dyslexic status was attributed to individuals scoring at least 2 standard deviations below the norm in at least two of the following tests: spelling or phonological skills and non-word or irregular word reading. Reading speed results were used if the phenotype remained ambiguous using these criteria. In terms of non-verbal abilities, dyslexia was diagnosed if children scored above the 25th percentile in their age group.

Parents and Grand-parents generations

Subject status for the grand-parent and parent generations (generation I and II, respectively) was determined retrospectively. They were interviewed at the time of inclusion by two experienced psychiatrists about their history of reading skills and their possible experience of specific education. Affected status was attributed to subjects reporting a diagnosis of reading learning disability in childhood,

sometimes with no reading acquisition or need for special reading education, and persistent difficulties in reading or spelling in adulthood, contrasting with proper education and good professional achievement. Ambiguous status was attributed to individuals who reported former difficulties in learning to read but who had achieved a good literacy level, and to the individuals who only reported spelling difficulties. Individuals were classified as unaffected if they reported no former or current difficulties in reading or spelling.

Genotyping panel and quality control:

DNA was extracted from peripheral blood sample using a standard protocol. Genome wide scan was carried out on 250 ng of DNA at the French Genotyping Centre using GeneChip® 250K Affymetrix NSP set. Genotype calls were analysed with the BRLMM algorithm implemented in Affymetrix GeneChip® Genotyping software (GTYPE 4.0).

Among the 58 DNA samples, 56 could be hybridised on the chip. Most of the genotyped subjects had both parents available except for pedigree 1 and 12, for which one of the founders was missing. The number of offsprings genotyped per family was 2.5 in average (range 1-4). Analyses were therefore performed mostly on nuclear families. Family links were verified by IBS. Genotypes in one sibling was not used for analyses as his brother was a twin, also one individual was eliminated due to low success rate (95%). The markers were filtered and verified (Wigginton et al. 2005, Purcell et al. 2007, R 2008) for Hardy-Weinberg equilibrium ($HWE \geq 0.0001$), MAF (≥ 0.01) and mendelian errors. The mean success rate of the 54 remaining subjects was 0.9909 (sd = 0.007446) and the average success rate of the SNPs was 0.9953 (with sd = 0.01001).

Statistical analyses:

Both parametric and non-parametric analyses on all affected (all) were performed with Merlin (Multipoint-engine-for rapid likelihood- interference) (Abecassis et al. 2002) on the 54 genotyped individuals, corresponding mostly on the nuclear families of the probands.

We also performed the NPL pairs statistics multipoint analyses as recommended and based on the fact that Tpairs has greater power than Tall to detect linkage for recessive than additive and dominant diseases in nuclear families (Kruglyak et al. 1996; Davis and Weeks 1997; Feingold et al. 2000).

Parametric dominant models were investigated as suggested by Muller-Myohsok and Green (1999) using a disease allele frequency of 4% with 0-0.9-0.99 for penetrance of homozygous wild types, heterozygotes and homozygous carriers, and also as previously mentioned by de Kovel et al. (2004) (ie. 2% frequency for the disease allele, penetrances 0.02-0.95-1 for males while 0.005-0.85-0.95 for females). Recessive model based on that of de Kovel et al, was adopted by us with the same allele frequency of 2%, and 0.02-0.001- 1 penetrances for aa, Aa, AA genotypes for the males, and with 0.005, 0.001 and 0.95 for the females, respectively. The male X-allele locus having only 2 genotypes, we considered the penetrances of de Kovel (0.02-0.95) with Merlin-in-x algorithm (Abecassis et al. 2002), males being hemizygous at this chromosome. HLOD scores are reported in the results (Pal and Greenberg 2002; Cavalli-Sforza and King 1986). Single point analyses Merlin and Pseudomarker (Terwilliger and Goring 2000) were also performed on the region showing significant linkage.

Merlin modeled linkage disequilibrium (LD) by creating marker clusters using a specified r^2 , appointed in our analyses as 0.1. We then evaluated every 5 Mb if there was evidence of linkage in the region of interest with our parametric model taking LD into account (Abecassis and Wigginton 2005).

To verify our findings, original phenotypes with family structure were also used with new data set created by permutations taking into consideration the map with authentic order of markers with their original genotypes and alleles' frequencies. We ran 10 000 and 100 000 simulated pedigrees under the assumption that none was linked, and we calculated the empirical p-value for our recessive model in the region that had shown positive.

In the positive region of linkage, family association studies was investigated by linkage disequilibrium mapping with pseudomarker (Ilink, FASTLINK 4.1) computing 2 point LOD score linkage analysis and likelihood ratio tests for linkage and/or LD under our model-based analysis (Terwilliger and Goring 2000,

Cottingham et al 1993, Shugart et al, 2007). Pseudomarker enabled for the conjoint analyses of nuclear pedigrees and singletons. Unaffected singletons were included in the joint statistic for family based association to obtain allele frequencies and estimate the maximised likelihoods. PCA analyses performed with eigenstrat (Price et al, 2006 and Patterson et al, 2006) confirmed that our control population of 273 subjects and the families studied were of the same ethnic origin

Investigation of chromosomal micro-rearrangements and mutation analyses of candidate genes:

To assess the copy number variations (CNV) associated with dyslexia, the genome of one dyslexic proband in every family (12 genomes) has been investigated with the Agilent Sureprint G3 1M markers chip, providing with a median resolution of 1 Kb. The data were extracted using the Feature Extraction software and analysed with Cytogenomics (Agilent).

Mutation analyses of 7 candidate genes were performed by forward and reverse sequencing of the exons, including the exons-introns junctions (ABI 3130xl, Applied). The 5'UTR region were also investigated for the FMR1 and FMR2 genes (primers sequences and PCR conditions available upon request).

Results

Linkage

Linkage analyses under dominant, recessive and non-parametric analyses were not significant on all autosomes. On chromosome X, two notable regions around 112-119 Mb (Xq23-q24) and at 144.7 Mb (Xq27.3) were observed. Only the second region Xq27.3 reached significative LOD score above 3.

NPL all LOD max 2.36 was attained between 112.185 Mb (rs5929497) and 119.477 Mb (rs5910841) with a p-value of 0.0005. This region was also revealed with parametric dominant statistics when applying the deleterious allele frequency of 0.04, as the multipoint HLOD reached 2.140, within the same interval of 7.29 Mb, while under parametric recessive model HLODmax 2.5 was achieved between 108.974 Mb (rs5943427) and 109.388 Mb (rs946820) (Figure 1). The second region depicted by NPL all statistics had a LOD increased above 2.3 from 144.673 Mb (rs5965871) until 144.881 Mb (rs9698110), reaching its maximum of 2.60 (p-value of 0.0003) within this interval at 144.7 Mb on locus rs5919606-rs5965631.

The parametric conditions on chromosome X produced a max HLOD score of only 1.2 within 144.734 - 144.8277 Mb under the first dominant model.

In our multipoint parametric recessive model, HLOD max 3.884 was bounded by the markers rs12558359 (144.969 Mb) and rs454992 (148.885 Mb).

Both Merlin and Pseudomarker single point parametric studies with the recessive model generated identical LOD scores ≥ 3 . The results spread from rs12558359 (144.969 Mb) disclosing LOD score of 3.175 ($p = 0.000066$) as far as rs2536561 (147.401 Mb) yielding LOD 3.02 ($p = 0.000097$). Two tightly close SNP, firstly rs1072149 at 145.980 Mb revealed LODmax 3.305 ($p = 0.000048$) and secondly SNP rs2392669 at 146.028 Mb showed LOD 3.004 ($p = 0.000101$).

Our recessive model being established in our families we investigated the NPL pairs statistics, providing it was previously reported to have greater power to detect linkage for recessive forms of diseases compared with NPL all statistics. We found increased NPL LOD scores. NPL pairs LOD upholding a value of 2.47 was also obtained within the same borders 112 and 119 Mb ($p = 0.0004$). The same LOD was also shown between 106.162 Mb (rs5917027) and 108.607 Mb (rs615213), but the highest LOD of 2.74 was found for 3 consecutive markers including the furthest rs5965631 ($p = 0.0002$) at 144.746 Mb (Figure 1). On chromosome X with the dominant model per deKovel et al (35) HLOD did not exceed 1.83.

To attest for linkage at the location that had shown peak significance (HLOD max 3.884) on chromosome X, we computed our recessive model assuming the null hypothesis - (of no linkage) - measured against our observed threshold (3.884) and obtained the empirical p-value for 100 000 simulations $p = 0.00002$. HLOD ranged: 3.9-4.129 (mean 4.0145) with 0.002% probability of observing a false hit. Concurrently, as per a threshold of 3 the p-value reached 0.00012 on chromosome X (HLOD range 3-4.129, mean: 3.51). Under 10 000 simulations the HLOD max found of 2.6 was well under our peak significance. On the basis of simulation studies with our pedigree structure, we could confirm that our findings were a true linkage in the region surrounding rs12558359.

We also investigated LD in this region. The positive signal with a LODmax was still present within the characterized region, as merlin-LD yielded equivalent LOD scores to the original linkage.

As a French control population was used to test our families association against, we searched for any SNP association. Where linkage was shown to be significative at 144.969 Mb with multipoint (LOD 3.884) and single point parametric studies with LOD score 3.175 ($p = 0.000066$), no signal could be demonstrated. The best results were obtained in the very close vicinity of this SNP rs12558359 (144.969 Mb) with its 3 consecutive markers but without any strong evidence of association. The LD|Linkage statistics (HRR) of those 3 markers rs12862591, rs12861185 and rs905089 placed at 144.99 Mb for the first two and 145 Mb for the third one, attained p values of 0.0076-0.007025 and 0.008248, respectively. For the test of linkage allowing for LD (similar to a TDT) at rs12558359 (144.969Mb) and the 3 markers previously mentioned the p values achieved 1^{E-4} , 9^{E-5} , 8.8^{E-5} and 1^{E-4} , respectively. We therefore could not demonstrate with the set of markers we had the presence of an association signal.

Nothing significant was found either between 105-120 Mb, as only rs7891927 and rs5974267 both a 111.763 Mb displaying NPL pairs LOD 2.29 and HLOD 1.09 revealed LD|Linkage pvalues of just 0.001047 and 0.0005, whilst in Linkage|LD their respective p values were at most 0.043-0.046.

Array Competitive Genomic Hybridization (CGH) and candidate genes analyses

High resolution CGH array was used to analyse the genome of one proband in every family, providing results for 12 genomes. No copy number variation was found to be associated with dyslexia.

Mutation analysis was investigated on 7 candidate genes identified in the region with elevated LOD scores and participating in brain development: *Cxorf1*, *FMR2*, *FMR1*, *SLITRK2*, *ASFMR1*, *FMR1NB*, *Cxorf51*. Several silent polymorphisms on the exons were found in the population but none of them segregated with dyslexia in the families. *FMR1* and *FMR2* 5'UTR trinucleotide repeats were also studied by PCR but no abnormal amplification was identified.

Discussion

We report here the first genome wide linkage on a French population of families with developmental dyslexia, with highest LOD scores (HLOD 3.884). Our results on several families provide consistent evidence of a genetic susceptibility locus to dyslexia in the Xq27 within DYX9.

The first suggestive linkage near this locus uncovered on Xq26 was reported by Fisher et al. (2002) with QTL analyses. Another independent microsatellite genome scan in an extended Dutch family (deKovel et al. 2004), revealed high LOD score (multipoint lod 3.68) at marker DXS8043 (144.028 Mb), around 700-900 kb distant from our candidate region. Their linkage extended between DXS1227 (140.802 Mb) and DXS8091 (147.603 Mb). A replication study in twins near Brisbane in Australia, based on categorical phenotype on Xq 27.3 only suggested linkage for the marker DXS9908 within the DXS1227 and DXS8091 interval (Bates et al. 2007). The difference between our parametric results and others findings suggested that the dominant effect was not prominent in our sample set on chromosome X. Only under a recessive mode of inheritance using sex specific parameter, we could demonstrate better evidence of linkage and narrowed down the region with the dense genetic map of SNPs.

The max multipoint HLOD score was outstanding 3.884 within 3.916 Mb extending from 144.969 Mb until 148.885 Mb, and highest single point LOD reached 3.30 ($p = 0.000048$) at 146.028 Mb. To our knowledge this is the first report to withstand this level of statistical significance on linkage studies with a small number of nuclear families. The LOD max NPL pairs 2.74 in our study was marginally significative ($p = 0.0002$) whilst model free, NPL on all affected, used by deKovel et al. resulted in lod score 1.98 ($p = 0.0014$). Also the authors could not explain the skewed sex ratio towards male bias with their dominant model.

Previous reports described that hemizygous males were affected by the disease (Raskind 2001), which was possibly caused by an X-linked recessive allele (deKovel et al. 2004) in agreement with our model. Fisher et al (2002) previously studied 89 families with multiple sib-ships in the UK and 119 twin and non-twin pairs of US origin where they found a positive region on chromosome Xq26 near DXS1047.

Few studies to date have implicated the X chromosome in dyslexia, but most of the investigations were performed on sporadic cases. It is striking that multiplex family samples have been investigated in studies pointing chromosome X. For example, Fisher's study reported linkage on the X chromosome near DXS1047 only for the UK multiplex sample and not for the US twin pair sample, and in de Kovel's study, the sample was an extended family. X-linked genetic factors may thus be more involved in familial dyslexia.

In the 4 Mb region we identified 7 interesting genes for mutation analysis, based on location and relevant function: *FMRI*, *ASPMRI*, *CXorf51*, *FMR1NB*, *CXorf1*, *SLITRK2* and *FMR2*. All play a role during brain development, which makes them potential candidates for developmental dyslexia (Ladd et al. 2007; Aruga and Mikoshiba 2003). In particular, *FMRI* and *FMR2* are involved in cognitive disability. Neither mutation nor polymorphisms co-segregating with dyslexia were identified in the coding sequence of these 7 genes in the families. However, we can hypothesize that their implication might be mediated by a non-coding regulation sequence. Interestingly, a 46-47 CGG allele (upper limit of normal alleles, below premutation threshold) segregates in one family in two dyslexic males. Fragile X syndrome is caused by the expansion of the CGG repeat >200 in the 5'UTR, resulting in transcriptional silencing of the *FMRI* gene, whereas premutation alleles demonstrate an increase in *FMRI* mRNA level and normal or reduced amounts of FMRP. The *ASPMRI* gene, which is overlapping the *FMRI* CGG repeat region and is transcribed in the antisense orientation, is thought to contribute to the variable phenotype associated with the CGG expansion (Ladd et al. 2007). Premutation CGG repeat expansion has been proved to impair embryonic neocortical development in mice, causing migration defects in the neocortex (Cunningham et al. 2011), and premutation carriers have demonstrated impairment of verbal working memory, which is an important cognitive ability for verbal and written language (Cornish et al. 2009). The CGG repeat threshold for specific cognitive disabilities remains to be established and we can hypothesize a link between *FMRI*, *ASPMRI*, or genetic factors that modulate *FMRI* expression, and dyslexia. Lastly, a recent study proposed a model of biological pathways implicated in dyslexia where 9 putative candidate genes, including *FMRI* through its interaction with RAC1 protein and *FLNA* genes, interact in neurons to perform essential functions such as neuritogenesis and neuronal migration (Poelmans et al. 2011).

The 4 SNPs rs12558359- rs12862591-rs12861185-rs905089 found to be very modestly associated did not fully explain the linkage signal peak on chromosome X. As we did not find any causal SNP, it is plausible that more than one SNP ie. multiple genetic variants and/or with the conjunction of mutation or frameshift variant at the susceptibility locus may be responsible for the disease. We also convey that other SNP could be responsible for the disease, stating that our favorite candidate gene was not covered by any SNPs and could therefore not be directly tested. To unravel the responsible SNP it would be necessary to sequence the introns and promoters.

Also, the co-existence of at least 2 related genes could be necessary such as the interaction of *FMR1* on chromosome X with the *CYFIP2* gene located on chromosome 5, or the interaction of *SLITRK2* with *ROBO1* on chromosome 3 (ENCODE 2012). We therefore suggest that the *FMR1* region and its complex local regulation can be convincing candidate in familial cases of dyslexia.

Acknowledgments

This work was supported by a grant of the French Ministry of Education and Research.

We thank D Raine, AS Galloux, AG Piller, G Turlotte, E Schweitzer, S Heath and C Blanc-Tailleur for their valuable contribution. We are also very grateful to the families for their participation to the study.

Financial Disclosures

All authors report no biomedical financial disclosures or potential conflicts of interest.

References

- Abecasis GR and Wigginton JE (2005) Handling marker-marker linkage disequilibrium: pedigree analysis with clustered markers. *Am J Hum Genet* 77: 754-767.
- Abecasis GR, Cherny SS, Cookson WO and Cardon LR (2002) Rapid-analysis of dense genetic maps using sparse gene flow trees. *Nat Genet* 30: 97-101.
- Aruga J and Mikoshiba K (2003) Identification and characterization of Slitrk, a novel neuronaltransmembrane protein family controlling neurite outgrowth. *Mol Cel Neurosci* 24: 117-129.
- Bates NG, Lind PA, Luciano M, Montgomery GW, Martin NG, Wright MJ (2010) Dyslexia and DYX1C1: deficits in reading and spelling associated with a missense mutation. *Mol Psychiatry* 1190-1196.
- Bates T, Luciano M, Castles A, Coltheart M, Wright M, Martin N (2007) Replication of reported linkages for dyslexia and spelling and suggestive evidence for novel regions on chromosomes 4 and 17. *Eur J HumGenet* 15: 194-203.
- Brown WE, Eliez S, Menon V, Rumsey JM, White CD, Reiss AL (2001) Preliminary evidence of widespread morphological variations of the brain in dyslexia. *Neurology* 56:781-783.
- Cavalli-Sforza LL and King MC (1986) Detecting linkage for genetically heterogeneous diseases and detecting heterogeneity with linkage data. *Am J Hum Genet* 38: 599 - 616.
- 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. *Am J Hum Genet* 76: 581-59.
- Cornish KM, Kogan CS, Li L, Turk J, Jacquemont S, Hagerman RJ (2009) Lifespan changes in working memory in fragile X permutation males. *Brain Cogn* 69: 551-558.
- Cottingham RW JR, Idury RM, SchafferAA (1993) Faster sequential genetic computations. *Am J Hum Genet* : 53 : 252-263. A version of 4.1P Fastlink.
- Cunningham CL, Martinez Cerdeno V, Navarro E, Prakash A, Angelastro JM, Willemsen R,et al. (2011) Premutation CGG-repeat expansion of the Fmr1 gene impairs mouse neocortical development. *Hum Mol Genet* 20: 64-79.

Currier TA, Etchegaray MA, Haight JL, Galaburda AM, Rosen GD (2011) The effect of embryonic knockdown of the candidate dyslexia susceptibility gene DYX1C1 on the distribution of GABAergic neurons in the cerebral cortex. *Neuroscience* 172: 535-546.

Davis S, Weeks DE (1997) Comparison of nonparametric statistics for detection of linkage in nuclear families: Single-marker evaluation. *Am J Hum Genet* 61: 1431-1444.

DeFries JC, Alarcon M (1996) Genetic of specific reading disability. *Ment retard dev Disabil Res Rev* 2: 39-47.

deKovel GG, Hol FA, Heister JG, Willemen JJ, Sandkuijl LA, Franke B, Padberg GW (2004) Genowide scan identifies susceptibility locus for dyslexia on Xq27 in an extended Dutch family. *J Med Genet* 41: 652-657.

Eliez S, Rumsey JM, Giedd JN, Schmitt JE, Patwardhan AJ, Reiss AL (2000) Morphological alteration of temporal lobe gray matter in dyslexia: an MRI study. *J Child Psychol Psychiatry* 41:637-644.

ENCODE project consortium (2012) An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome. *Nature* 489: 57-74.

Feingold E, Song KK, Weeks DE (2000) Comparison of allele-sharing statistics for general pedigrees. *Genet Epidemiol Suppl* 1: 92-98.

Fisher SE, Francks C, Marlow AJ, MacPhie IL, Newbury DF, Cardon LR, *et al.* (2002) Independent genome-wide scans identify a chromosome 18 quantitative-trait locus influencing dyslexia. *Nat Genet* 30:86-91.

Flannery K, Liederman J, Daly L, Schultz J (2000) Male prevalence for reading disability is found in a large sample of black and white children free for ascertainment bias. *J Int Neuropsychol Soc* 6(4): 433-444.

Francks C, Paracchini S, Smith S, Richardson A, Scerri T, Cardon L, *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. *Am J Hum Genet* 75: 1046-1058.

Galaburda AM, Menard M, Rosen GD (1994) Evidence for aberrant auditory anatomy in developmental dyslexia. *Proc Natl Acad Sci USA* 91:80110-80113.

Galaburda AM, Sherman GF, Rosen GD, Aboitiz F, Geschwind N (1985) Four consecutive patients with cortical anomalies. *Ann Neurol* 18:222-233.

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-Hemmo J, Kaariainen H, Kere J (2005) The axon guidance receptor gene ROBO1 is a candidate gene for developmental dyslexia. *PLoS Genetics* 1: 467-474.

Klingberg T, Hedehus M, Temple E, Salz T, Gabrieli JD, Moseley ME, *et al.* (2000) Microstructure of temporo-parietal white matter as a basis for reading ability: evidence from diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Neuron* 25:493-500.

Kruglyak L, Daly MJ, Reeve-Daly MP, Lander ES (1996) Parametric and nonparametric linkage analysis: A unified multipoint approach. *Am J Hum Genet* 58: 1347-1363.

Ladd P, Smith L, Rabaia N, Moore J, Georges S, Hansen S, *et al.* (2007) An antisense transcript spanning the CGG repeat region of FMR1 is up regulated in permutation carriers but silenced in full mutation individuals. *Hum Mol Genet* 16: 3174-3187.

Lyon G, Shaywitz SE, Shaywitz BA (2003) A definition of dyslexia. *Ann Dyslexia* 53: 1-14.

Massinen S, Hokkanen M-E, Matsson H, Tammimies K, Tapia-Paéz I, *et al.* (2011) Increased expression of the dyslexia candidate gene DCDC2 affects length and signaling of primary cilia in neurons. *PLoS One* 6: e20580.

Meng H, Powers NR, Tang L, Cope NA, Zhang PX, Fuleihan R, *et al.* (2011) A dyslexia associated variant in DCDC2 changes gene expression. *Behav Genet* 41: 58-66.

Meng HY, Smith SD, Hager K, Held M, Liu J, Olson RK, *et al.* (2005) DCDC2 is associated with reading disability and modulates neuronal development in the brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 102: 17053-17058.

Muller-Myohsok B and Grimm T (1999) Linkage analysis and genetic models in dyslexia – considerations pertaining to discrete trait analysis and quantitative trait analyses. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 8: Suppl 3 40-42.

Pal DK and Greenberg BA (2002) Evaluating genetic heterogeneity in complex disorders. *Hum Hered* 53: 216-226.

Patterson N, Pricie AL, Reich D (2006). Population structure and gene analysis. *PLos Genetics* 2: 2190.

Pechansky VJ, Burbridge TJ, Volz AJ, Fiodella C, Wissner-Gross Z, Galaburda AM *et al.* (2010) The effect of variation in expression of the candidate dyslexia susceptibility gene homolog Kiaa0319 on neuronal migration and dendritic morphology in the rat. *Cereb Cortex* 20: 884-897.

Poelmans G, Buitelaar J, Pauls D and Francke B (2011) A theoretical network for dyslexia: integrating available genetic findings. *Mol Psychiatry* 16: 365-382.

Price AL, Patterson NJ, Plenge RM *et al* (2006) Principal components analysis corrects for stratification in genome-wide association studies. *Nat genet* 3 : 904-909.

Purcell S, Neale B, Todd-Brown K, Thomas L, Ferreira MAR, Bender D, Maller J, Sklar P, de Bakker PIW, Daly MJ & Sham PC (2007) : PLINK: a toolset for whole-genome association and population-based linkage analysis. *American Journal of Human Genetics*, 81.

R Development Core Team (2008). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0. URL <http://www.R-project.org>.

Raskind WH (2001) Current understanding of the genetic basis of reading and spelling disability. *Learn disability Quarterly* 21: 141-57.

Rutter M, Caspi A, Fergusson D, Horwood LJ, Goodman R, Maughan B, *et al.* (2004) Sex differences in developmental reading disability: new findings from 4 epidemiological studies. *JAMA* 291:2007-2012.

Scerri T, Schulte-Körne G (2010) Genetics of developmental dyslexia. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 19: 179-197.

Schumacher J, Anthoni H, Dahdouh F, König IR, Hillmer AM, Kluck N, *et al.* (2006) Strong genetic evidence of DCDC2 as a susceptibility gene for dyslexia. *Am J Hum Genet* 78: 52-62.

Shaywitz BA, Shaywitz SE, Pugh KR, Mencl WE, Fullbright RK, Skudlarski P, *et al.* (2002) Disruption of posterior brain systems for reading in children with developmental dyslexia. *Biol Psychiatry* 52:101-110.

Shaywitz SE (1998) Current concepts: Dyslexia. *N Engl J Med* 338: 307-312.

Shugart YY, Chen L, Li R, Beaty T (2007) Family -based linkage disequilibrium tests using general pedigrees. *Methods Mol Biol* 376: 141-149.

Taipale M, Kaminen M, Nopola-Hemii 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 USA* 100:11553-11558.

Terwilliger JD and Goring HH (2000) Gene mapping in the 20th and 21st centuries: statistical methods data analysis and experimental design. *Hum Biol* 72 (1): 63-132.

Vandermosten M, Boets B, Poelmans H, Sunaert S, Wouters J, Ghesquière P (2012) A tractography study in dyslexia: neuroanatomic correlates of orthographic, phonological and speech processing. *Brain* 135:935-948.

Wigginton JE and Abecasis GR (2005) PEDSTATS: descriptive statistics, graphics and quality assessment for gene mapping data *Bioinformatics* 21:3445 - 3447.

Zahalkova M, Vrzal V, Kloboukova E (1972) Genetical investigation in Dyslexia. *J Med Genet* 9: 48-52.

Ziegler A, König I, Deimel W, Plume E, Nöthen M, Propping P, *et al.* (2005) Developmental Dyslexia – Recurrence risk estimates from a German bi-center study using the single proband sib pair design. *Hum Hered* 59:136-143.

Tables and figures legends

Figure 1: Families included in the sample

Individuals for which DNA was available are numbered; probands are identified with a star.

In white are depicted non dyslexic individuals.

In black are depicted dyslexic individuals.

In grey are depicted ambiguous phenotype individuals with only spelling problems.

Figure 2: Results of linkage analysis

A: Genome wide linkage: parametric dominant model I and recessive model with NPL pairs free model

Red line: recessive model with sex dependent penetrance: 2% disease allele frequency and penetrances on autosomes for females: 0.005-0.001-0.95 and males: 0.02-0.001-1 on chromosome X males: 0.02-0.95.

Blue line = parametric dominant model I: 4% disease allele frequency with 0-0.9-0.99 penetrances in males and females.

Black line = NPL statistics.

B: Chromosome X linkage: parametric dominant model I and recessive model with NPL pairs free model.

Solid black line: Parametric dominant model I: 4% disease allele frequency with 0-0.9-0.99 penetrances in males and females.

Solid fine line: Recessive model with sex dependent penetrance: 2% disease allele frequency and penetrances on chromosome X for Females: 0.005-0.001-0.95, Males: 0.02-0.95,

Dotted line: Non parametric linkage (NPL) pairs results.

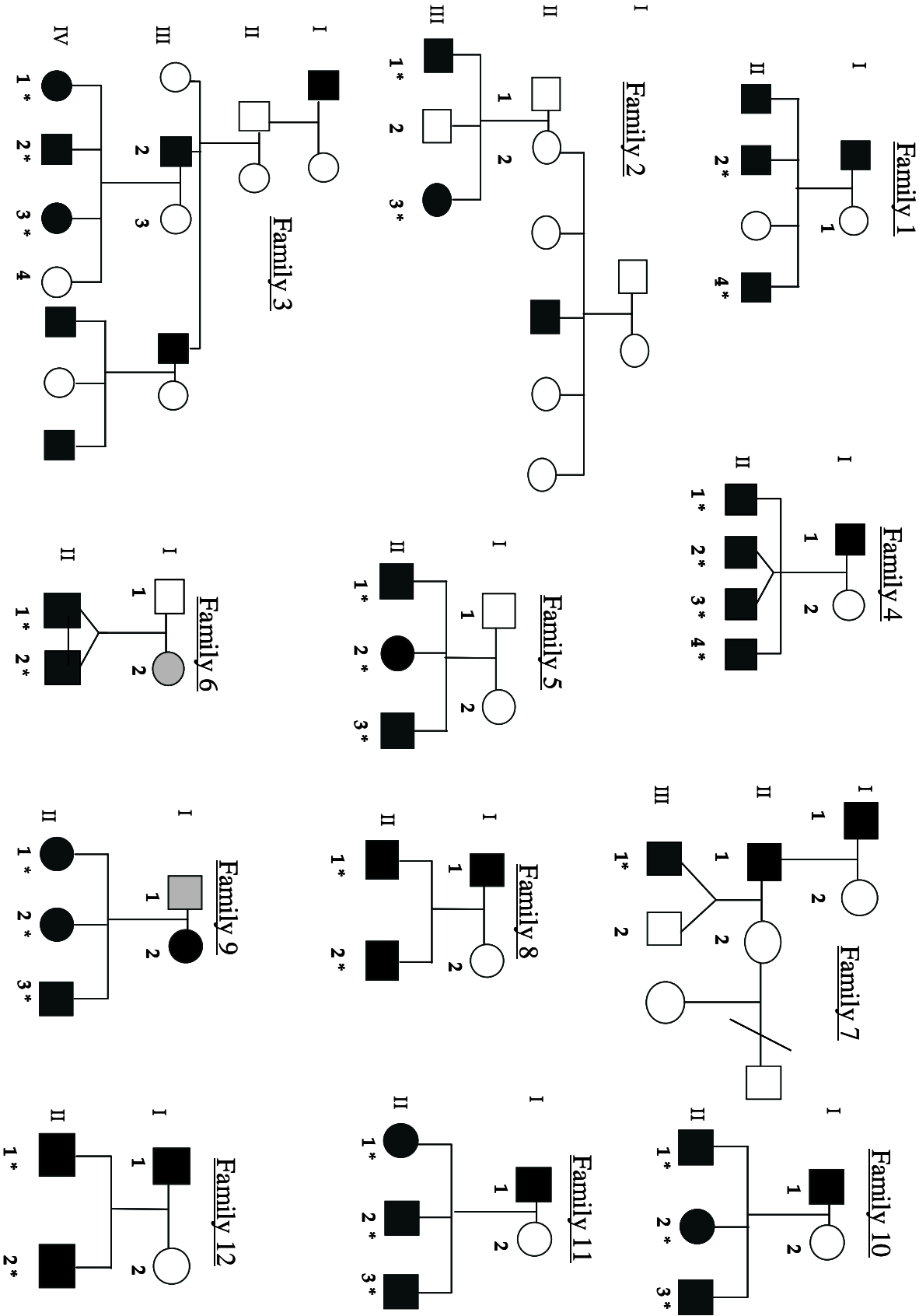
Figure 3: Details of the Xq27 genomic region identified by linkage analysis and position of the candidate genes surrounding the *FMRI* locus.

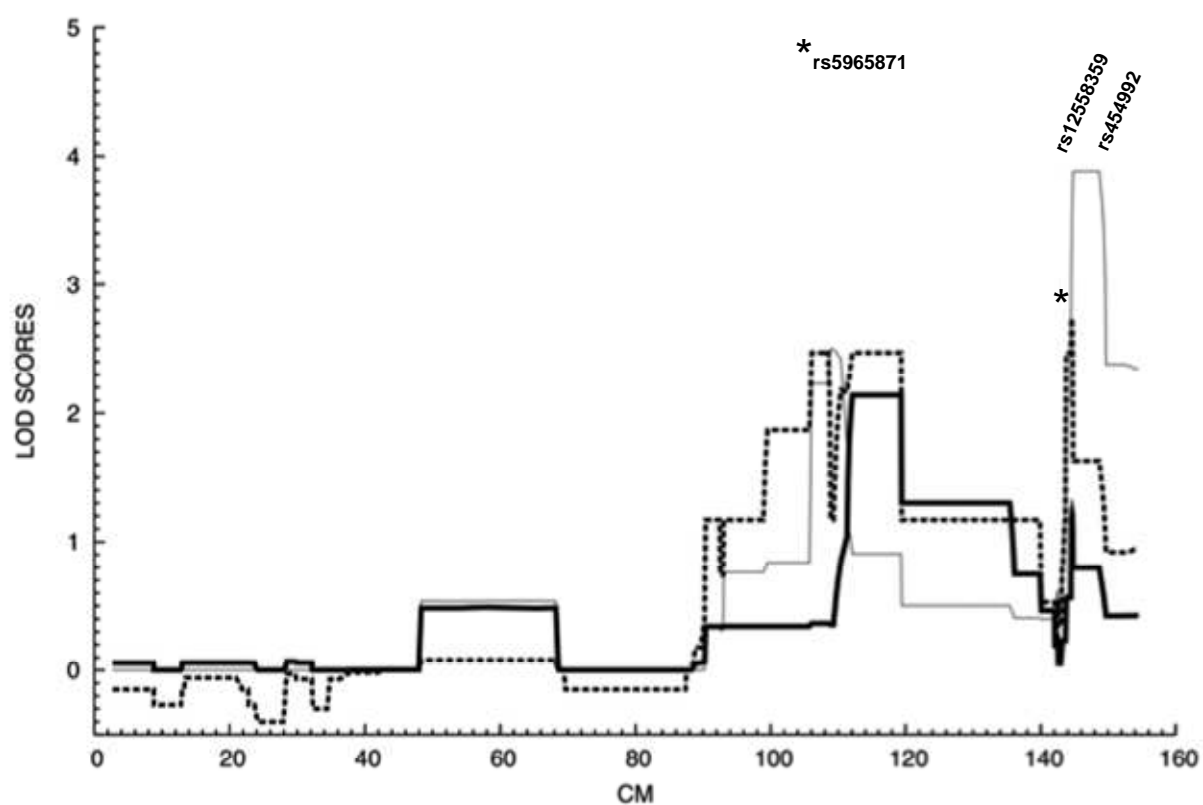
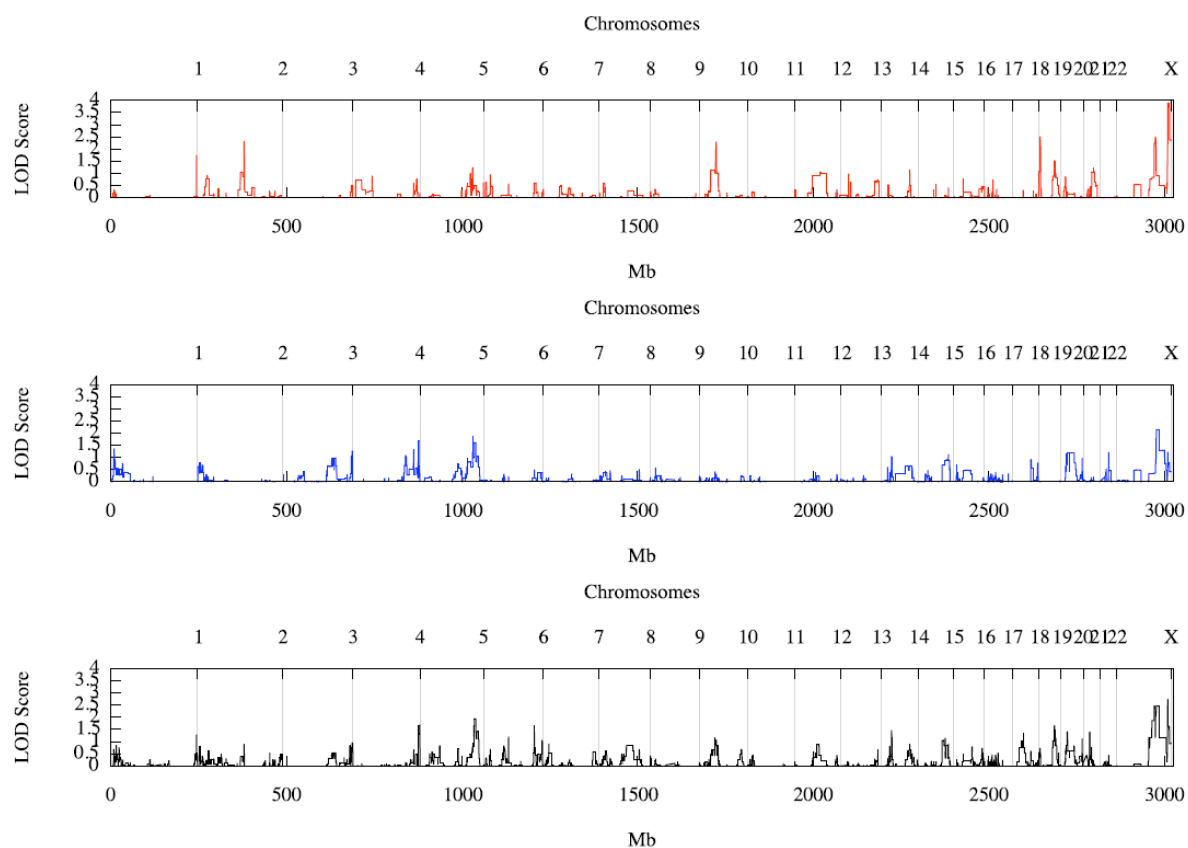
Supplementary data

Table 1: French standardized tests used for phenotype evaluation

Table 2: Orthophonic test results obtained by probands notified with severity score using the following reference:

Performance	T-Score Range	z-Score	percentile limit	severity score
Normal	55+	> + 0,5	68	0
	45-54	-0,5 à +0,4	31	0
	40-44	-0,6 à -1,0	16	0
Altered	35-39	-1,1 à -1,5	7	1
	30-34	-1,6 à -2,0	2	2
	25-29	-2,1 à -2,5	< 1	3
	20-24	-2,6 à -3,0	-	4
	0-19	< -3,0	-	5





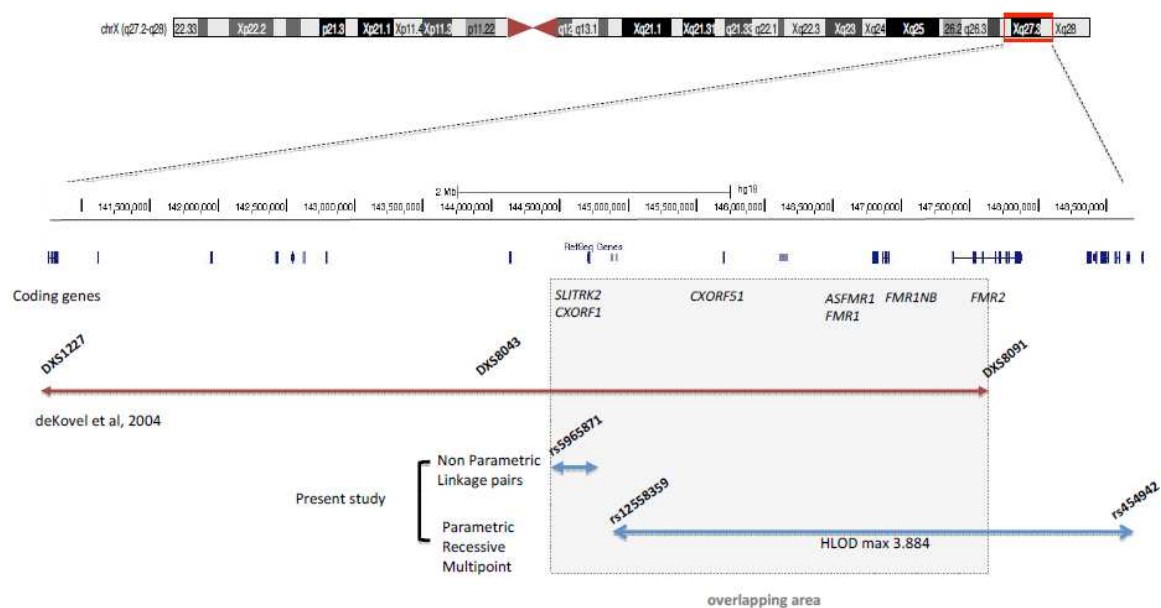


Figure 2: Details of the Xq27 genomic region identified by linkage analysis and position of the candidate genes surrounding the *FMR1* locus.

Discussion

Discussion

Nous discuterons tout d'abord les résultats de notre étude, et leur apport dans la compréhension des liens phénotype et génotype dans la dyslexie de développement. Puis, les voies physiopathologiques issues de la synthèse de la littérature seront présentées, et enfin les nouvelles stratégies qui en sont issues seront envisagées.

1. Discussion des résultats

1.1. *Choix et caractérisation phénotypique de la population*

L'objectif de notre étude était de mettre en évidence des facteurs de susceptibilité génétique à la dyslexie de développement au sein d'une population de familles multiplex de langue française. Ces familles, dans lesquelles plusieurs enfants d'une même fratrie sont atteints, constituent une population privilégiée où le poids génétique dans l'étiologie de la dyslexie est susceptible d'être majeur. Les familles participant à notre étude ont été recrutées au sein des consultants d'un centre spécialisé, lorsque plusieurs enfants d'une même fratrie en faisaient partie. Ce mode de recrutement de population, fréquent dans la littérature (Skiba *et al.* 2011), nous a permis de sélectionner d'emblée des fratries dont les phénotypes étaient certainement assez sévères, ce qui s'est confirmé lors de la collecte des résultats des tests orthophoniques. De plus, la forte spécialisation des professionnels ayant réalisé les tests renforçait la fiabilité des données cliniques de l'étude.

Le choix de ne procéder qu'à une collecte rétrospective de ces résultats ne nous a en revanche pas permis d'élargir les pédigrés initialement recrutés lorsqu'à l'interrogatoire, d'autres branches de la famille se révélaient également porteuses de dyslexie.

Les critères d'inclusion et d'exclusion étaient conformes à la définition internationale de la dyslexie (Lyon *et al.* 2003) et nous avons choisi d'exclure les sujets porteurs d'une comorbidité avec les troubles attentionnels avec hyperactivité car les corrélats neuro-psycho-physiologiques de la dyslexie chez ces sujets sont susceptibles d'être différents ainsi que les facteurs de susceptibilité génétique.

Les premières études de liaison réalisées dans la dyslexie étaient basées sur une définition catégorielle du phénotype de dyslexie (de type « atteint » ou « non atteint »), au sein de familles multiplex. Cette approche a été critiquée du fait de l'imprécision des critères diagnostiques et de la potentielle hétérogénéité qu'elle pouvait engendrer.

L'utilisation de phénotypes quantitatifs à partir des résultats aux différentes tâches cognitives impliquées dans la lecture a été proposée pour résoudre ce problème, méthode aussi appelée méthode des *quantitative trait loci* ou QTL. De nombreux chercheurs attendaient de cette méthode qu'elle mette en lumière les relations entre les différentes composantes cognitives du phénotype de dyslexie et des loci spécifiques (Grigorenko *et al.* 1997). Les études de QTL ont néanmoins été relativement décevantes du fait du manque de réplication ou des contradictions de leurs résultats (Fisher et DeFries 2002). Les résultats aux différentes tâches proposées pour définir le phénotype de dyslexie ne sont généralement pas indépendants et sont tous fortement corrélés au phénotype catégoriel de dyslexie. Les différences observées dans les profils de liaison peuvent donc être largement influencés par des biais méthodologiques. De plus, on peut tout à fait envisager qu'un gène donné ait un effet pléiotropique, c'est-à-dire qu'il ait une influence sur plusieurs dimensions du phénotype.

Enfin, les études en QTL ont été majoritairement réalisées sur des populations de langue anglaise (Skiba *et al.* 2011), et les résultats aux épreuves de lecture de mots isolés sont ceux qui ont permis de mettre en évidence les liaisons les plus significatives à certains loci. Néanmoins, l'effet de la langue et de sa transparence sur les différents « sous phénotypes » cognitifs de dyslexie n'est pas connu, et la comparabilité des études de QTL entre des échantillons de langue différente est faible.

Le choix de revenir à une stratégie d'étude de liaison utilisant un phénotype de type catégoriel semblait donc tout aussi judicieux pour l'étude du premier échantillon de langue française.

Des critères de définition diagnostique exigeants ont été volontairement choisis, afin de sélectionner une population dont le phénotype est sévère, car plusieurs auteurs relèvent que les phénotypes les plus sévères produisent des résultats plus significatifs, malgré une réduction de la taille des échantillons (Anthoni *et al.* 2007, Harold *et al.* 2006, Schumacher *et al.* 2006, Skiba *et al.* 2011), comme en atteste le LOD score élevé que nous avons obtenu malgré la faible taille de notre échantillon.

1.2. La région Xq27.3, candidate dans la dyslexie de développement

Nous présentons les résultats de la première étude de liaison sur le génome entier réalisée chez une population de familles multiplex de langue française. Ceux-ci sont clairement en faveur d'un facteur de susceptibilité à la dyslexie de développement situé en Xq27, au sein du locus DYX9, dans cette population.

Le premier résultat ayant impliqué le locus DYX9 provenait d'une étude en QTL (*quantitative trait locus*) publiée par Fisher (Fisher *et al.* 2002). Une étude de liaison indépendante au sein d'une famille multiplex des Pays-Bas (deKovel *et al.* 2004) confirmait la liaison de cette région avec la dyslexie. Le marqueur DXS8043 (144.028 MB), distant d'environ 700 à 900 Kb de notre région candidate, permettait d'obtenir un LOD score élevé dans cette population (3,68 en multipoint). La région de liaison de l'étude de deKovel s'étendait de DXS1227 à DXS8091. Une étude de réplication australienne concernant une population de jumeaux ne retrouve qu'une liaison modeste avec le marqueur DXS9908 qui est situé entre DXS1277 et DXS8091 (Bates *et al.* 2007). En utilisant une hypothèse de transmission récessive avec des paramètres d'analyse adaptés au chromosome X, nous avons pu mettre en évidence une liaison significative en la région Xq27 et la dyslexie de développement dans notre échantillon, et préciser la région candidate retrouvée dans d'autres études en utilisant un nombre de SNPs supérieur.

Le HLOD score maximal en modèle paramétrique multipoint atteignait 3,884 sur une région de 3,91 MB s'étendant de 144.969 MB à 148.885 MB, et le LOD score maximal en modèle paramétrique simple point atteignait 3,30 ($p = 0,000048$) à la position 146.028 MB, ce qui situe nos résultats nettement au dessus du seuil de significativité. Jusqu'ici, aucune autre étude de liaison n'a atteint ce niveau de significativité sur un échantillon réduit de familles nucléaires. Le LOD score maximal en modèle non paramétrique par paires atteint un niveau de 2,74 légèrement inférieur à la limite de significativité ($p = 0,0002$) malgré l'absence d'hypothèse de modèle de transmission, et les résultats en modèle non paramétrique total utilisé par deKovel atteignent seulement 1,98 ($p = 0,0014$).

Le modèle autosomique dominant proposé dans l'étude de deKovel ne permettait pas d'expliquer la prévalence plus importante de la dyslexie chez les sujets masculins dans leur échantillon. L'hypothèse d'un allèle récessif lié à l'X a été précédemment émise pour expliquer

ce sexe-ratio en faveur des hommes dans la dyslexie de développement (Raskind *et al.* 2000, deKovel *et al.* 2004), ce qui est en accord avec nos résultats.

Peu d'études de liaison ont impliqué le chromosome X dans la dyslexie (Fisher *et al.* 2002, deKovel 2004), et il est important de souligner que ces études concernent des populations de familles multiplex. En particulier, l'étude de Fisher qui concernait 2 populations indépendantes ne retrouve de liaison en Xq26 que dans l'échantillon britannique de 89 familles multiplex et non dans l'échantillon de jumeaux conjointement étudié.

Compte tenu de l'hétérogénéité génétique démontrée dans la dyslexie, on peut proposer l'hypothèse que les facteurs génétiques liés à l'X pourraient être plus spécifiquement impliqués dans les formes familiales de dyslexie, plutôt que dans les formes sporadiques.

1.3. Les gènes candidats de la région Xq27.3

Au sein de la région de liaison de 4 Mb environ, nous avons identifié 7 gènes sur lesquels nous avons effectué la recherche de mutation : *FMR1*, *ASFMR1*, *CXorf1*, *SLITRK2*, *CXorf51*, *FMR1NB* et *FMR2*. Certains de ces gènes sont impliqués dans divers mécanismes contribuant au développement cérébral et notamment la croissance et le fonctionnement des neurites et la migration neuronale (Ladd *et al.* 2007, Aruga et Mikoshiba 2003, base de données NCBI), ce qui permet de les intégrer dans le modèle neurodéveloppemental de la dyslexie. En particulier, les gènes *FMR1* et *FMR2* sont à l'origine de déficience intellectuelle liée à l'X par le biais de modification de leur niveau de fonctionnalité.

Nous n'avons retrouvé aucune mutation ou polymorphisme dans la séquence codante de ces 7 gènes au sein de notre population. Néanmoins, nous pouvons émettre l'hypothèse que leur implication dans la cascade physiopathologique de la dyslexie passe par une séquence de régulation non codante que nous n'avons pas explorée. Il faut également souligner que le gène *SLITRK2* fait partie d'une famille de gènes qui interagit avec les gènes de la famille *ROBO* pour permettre la croissance des axones (Aruga et Mikoshiba 2003). Le gène *ROBO1* est un candidat très robuste dans la dyslexie, et l'on peut imaginer que le gène *SLITRK2* puisse être un facteur influençant l'impact de *ROBO1* dans cette voie de régulation de la migration neuronale.

1.4. Le gène *FMR1*, candidat dans la dyslexie de développement

Le syndrome de l'X fragile est causé par l'expansion au-delà de 200 répétitions au cours des générations d'une séquence répétitive non codante constituée de triplets CGG située à l'extrémité 5' du gène *FMR1*. Ce phénomène entraîne une extinction de la transcription du gène *FMR1* et donc une disparition de la protéine FMRP. Lorsque le nombre de répétition de triplets est compris entre 70 et 200 (il s'agit alors d'une prémutation), il en résulte un taux normal ou réduit de protéine FMRP. De plus, le gène *ASFMR1*, dont la séquence se superpose à celle de *FMR1* avec un sens de transcription inversé, semble être impliqué également dans la variabilité du phénotype associée aux expansions de triplets de *FMR1* (Ladd *et al.* 2007).

L'étude de la séquence codante de *FMR1* et *ASFMR1*, ainsi que l'étude de la région 5' non codante du gène *FMR1* dans notre population n'a pas révélé de mutation. Néanmoins, il est intéressant de relever qu'un allèle rare, contenant un nombre de 46-47 répétitions de triplets, supérieur à la normale mais en dessous de la limite pathologique, est transmis avec la dyslexie chez deux sujets masculins au sein d'une des familles de notre population.

Alors que la pathogénécité des allèles prémutés n'était autrefois pas connue, il a été récemment montré qu'ils sont responsables de défauts de migration neuronale dans le néocortex chez des embryons de souris (Cunningham *et al.* 2011). De plus, l'étude plus approfondie du phénotype des individus prémutés relève entre autres, l'existence de faibles performances en mémoire de travail verbale, qui est une compétence cognitive cruciale dans l'acquisition du langage oral et écrit (Cornish *et al.* 2009). Le seuil de répétition de triplets déterminant ces troubles neurocognitifs plus spécifiques n'a pas encore été établi, et l'on peut émettre l'hypothèse qu'il existe un lien entre *FMR1*, *ASFMR1* ou certains facteurs qui modulent leur expression, et certains cas familiaux de dyslexie de développement.

2. Perspectives sur la caractérisation des correspondances génotype / phénotype dans la dyslexie de développement

2.1. Intégration des résultats génétiques : hypothèses sur les voies physiopathologiques concernées

Aujourd'hui, de très nombreuses données issues de différents domaines de recherche sont disponibles, et permettent d'apporter un éclairage sur un aspect particulier de la dyslexie de développement. Pour pouvoir aller plus loin et donner une direction à de nouvelles investigations, il semble nécessaire de pouvoir intégrer ces différentes données et tenter de formuler des hypothèses sur les voies physiopathologiques impliquées à partir du modèle neurodéveloppemental appliqué à la dyslexie de développement.

Le phénotype neurocognitif de dyslexie semble être un composite de plusieurs déficits neurocognitifs reliés au langage oral et le phénotype cérébral est caractérisé par des particularités fonctionnelles et anatomiques des réseaux neuronaux du carrefour temporo-pariéto-occipital gauche. Les principaux gènes candidats codent pour des protéines ayant un rôle dans la migration neuronale et la croissance dirigée des axones.

À partir de ces éléments, Galaburda *et al.* (2006) ont proposé une voie physiopathologique de la dyslexie dans laquelle les gènes candidats de susceptibilité génétique à la dyslexie de développement sont responsables de discrètes malformations corticales engendrées par des anomalies de migration et de croissance neuronale. Celles-ci vont conduire à la mise en place de circuits corticaux et thalamo-corticaux ayant un impact défavorable sur les processus perceptifs et cognitifs nécessaires à l'apprentissage de la lecture. Les effets variables de la plasticité cérébrale selon les caractéristiques individuelles expliquent les différences dans les phénotypes variables résultants à l'âge adulte.

Plus récemment, l'équipe de Poelmans (2011) a proposé une synthèse plus précise concernant les voies physiopathologiques candidates : Il s'agit, selon eux, d'un réseau moléculaire théorique de la neuromigration et de la croissance axonale prenant en compte tous les gènes candidats connus et leurs interactions. Ils proposent aussi de nouveaux gènes candidats, à partir de leur rôle dans la voie physiopathologique modélisée, comme le montre la figure 32.

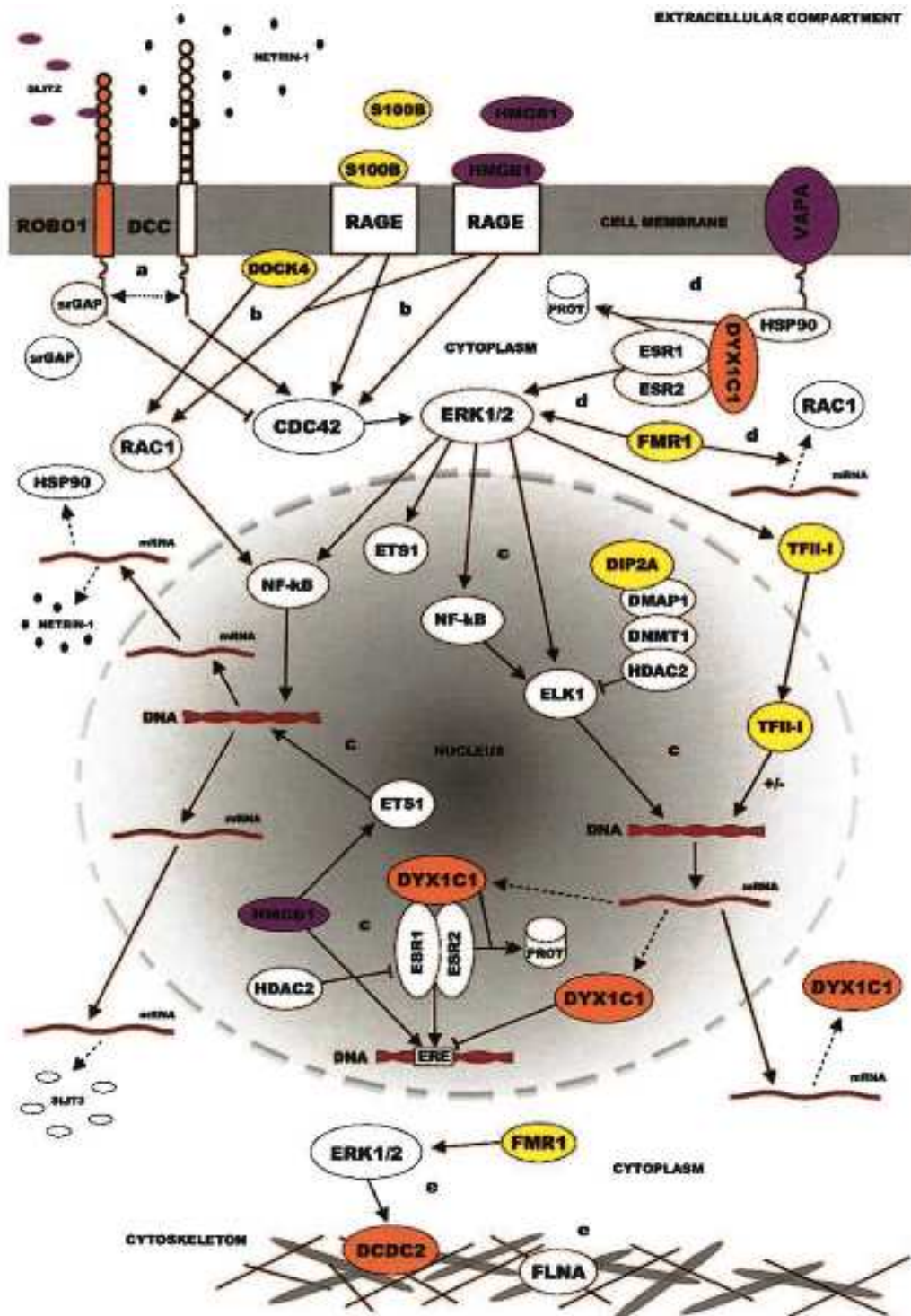


Figure 32: réseau moléculaire théorique de la neuromigration et de la croissance axonale dirigée intégrant les gènes candidats impliquée dans la dyslexie, extrait de Poelmans *et al.* 2011.

En orange sont indiqués les gènes et les protéines correspondantes dont l'implication dans la dyslexie est bien établie avec leur fonction au niveau cellulaire. En jaune sont indiqués les gènes et les protéines correspondantes pour lesquels une implication dans la dyslexie est suggérée mais moins robuste, et enfin en violet sont indiqués 3 nouveaux gènes candidats suggérés du fait de leur intégration au réseau moléculaire proposé et de leur localisation au sein de régions candidates issues des études de liaison.

Dans ce modèle théorique, les gènes impliqués dans la migration neuronale et la croissance axonale dirigée sont reliés de façon mécanistique, ces deux processus neurodéveloppementaux utilisant une machinerie cellulaire commune. Cette tentative unique de synthèse des données génétiques ne permet pas de déterminer lequel de ces mécanismes neurodéveloppementaux est le plus pertinent dans la physiopathologie de la dyslexie, ni comment ces processus ont un impact spécifique sur les réseaux neuronaux reliant les régions cérébrales impliquées dans la lecture.

Les auteurs concèdent d'ailleurs qu'il est peu probable qu'il existe un seul modèle explicatif où s'intégrerait l'ensemble des gènes de susceptibilité à la dyslexie. Ils suggèrent plutôt l'existence de plusieurs cascades biologiques qui pourraient être à l'origine de la dyslexie. Ce modèle permet néanmoins d'ouvrir des perspectives de recherche nouvelles en utilisant les études d'association et de recherche de mutations sur les gènes intégrés.

2.2. Nouvelles stratégies d'étude de la correspondance génotype / phénotype

Compte tenu des avancées des connaissances scientifiques dans le domaine de la dyslexie, de nouvelles stratégies d'approche de la correspondance phénotype génotype peuvent être proposées. Celles-ci passent tout d'abord par une caractérisation plus précise des liens entre le phénotype comportemental et le phénotype cérébral sous-jacent. Dans cette optique, Vandermosten *et al.* (2012) ont mené une étude utilisant l'imagerie DTI pour étudier le faisceau arqué chez un groupe de 20 sujets dyslexiques adultes en comparaison à 20 sujets contrôles et établir une corrélation entre les performances neurocognitives et les particularités de ce faisceau. Ces auteurs retrouvent une réduction de la fraction d'anisotropie dans la branche directe du faisceau arqué gauche chez les sujets dyslexiques, qui est corrélée avec les performances en métaphonologie, alors que les performances en orthographe sont plutôt reliées à l'intégrité du faisceau fronto-occipital inférieur gauche. Cette démarche permet de mieux caractériser les particularités biologiques présentes chez les dyslexiques, qui sont sous-tendues par des particularités génétiques, et leurs conséquences sur leurs performances neurocognitives.

Parallèlement, sur la base des données en IRM anatomique, une étude d'association très récente a exploré le lien entre certains gènes candidats connus dans la dyslexie et des particularités cérébrales morphologiques ou fonctionnelles dans la population générale (Darki *et al.* 2012). Ces auteurs ont ainsi mis en évidence l'existence d'une association significative entre certains allèles de polymorphismes situés au sein des gènes *DYX1C1*, *DCDC2* et *KIAA0319* et le volume de substance blanche dans le carrefour temporo-pariétal. Ces résultats constituent un lien avec les données précédentes de génétiques et d'imagerie et suggèrent un mécanisme neuronal dans lequel *DYX1C1*, *DCDC2* et *KIAA0319* ont un impact sur la connectivité cérébrale entre les régions temporales et pariétales, ce qui se traduit ensuite par une variabilité dans les compétences de lecture.

Allant également dans le sens de particularités de connectivité cérébrale comme effet des gènes de susceptibilité à la dyslexie, l'étude de Lamminmäki *et al.* (2012) a mis en évidence une association entre un haplotype rare exprimant faiblement le gène *ROBO1*, et l'altération d'un indice électrophysiologique enregistré en magnéto-encéphalographie de l'interaction binaurale chez les sujets dyslexiques, reflet de l'intégrité du croisement des voies auditives. Ils ont confirmé leurs résultats en mettant en évidence une corrélation entre le niveau d'expression du gène *ROBO1* et l'intensité de l'atteinte de cet indice électrophysiologique chez des sujets contrôle et des sujets dyslexiques.

L'intérêt de cette démarche est d'avancer dans la définition de marqueurs de vulnérabilité qui, par définition, doivent être des caractères associés à la maladie, stables dans le temps, et présent chez les apparentés sains. Certains de ces caractères peuvent même constituer un endophénotype. Un endophénotype est un marqueur de vulnérabilité électrophysiologique élémentaire, susceptible de jouer un rôle dans les désordres cognitifs prédisposant à la maladie. Ceux-ci permettent d'établir une correspondance plus directe avec une anomalie génétique. Des travaux suivent actuellement cette direction dans le champ de la dyslexie, notamment par l'étude des sujets à risque. Ainsi, l'existence de particularités électrophysiologiques très précoces et persistantes dans le traitement des stimuli auditifs simples (Guttorm *et al.* 2005, 2009) est particulièrement intéressante pour les études génétiques, car cela permettrait de proposer un endophénotype, ce qui faciliterait l'étude de la correspondance entre génotype et phénotype. Néanmoins, les données actuelles ne sont pas suffisantes pour permettre de d'affirmer ni l'association de ces particularités électrophysiologiques avec la dyslexie, car la

fréquence des comorbidités avec d'autres troubles n'a pas été prise en compte dans les études précoces, ni leur lien avec les processus cognitifs plus complexes de traitement du langage.

Par ailleurs, il n'a pas été encore possible de caractériser des traits mendéliens latents dans le cadre de la dyslexie de développement, qui est défini comme un endophénotype au déterminisme multigénique dont les variations sont suffisantes pour obtenir un phénotype discret transmis selon les lois de Mendel. Dans ce but, l'étude de « sous-unités mendéliennes » (familles multiplex où la dyslexie se transmet selon un modèle mendélien), comme c'est le cas pour notre population, est particulièrement intéressante et constitue une stratégie privilégiée à poursuivre.

Conclusion générale

Conclusion générale

La dyslexie de développement est le trouble neurocognitif complexe d'origine neurodéveloppementale qui est le plus fréquent chez les enfants d'âge scolaire. Il est constitué par des difficultés spécifiques et persistantes d'apprentissage de la lecture dont les corrélats neurobiologiques sont identiques quelle que soit la langue.

Les hypothèses physiopathologiques actuelles sont centrées sur la migration neuronale et la croissance axonale dirigée. Les facteurs génétiques actuellement identifiés auraient un impact défavorable sur ces deux mécanismes, ce qui conduirait à un défaut de connectivité cérébrale dans la région concernée, ce qui entraverait l'automatisation de l'apprentissage lors de l'abord du langage écrit. Ces facteurs génétiques impliqués sont multiples et potentiellement hétérogènes.

Nous avons réalisé la première étude de liaison sur une population française de familles multiplex. Elles constituent un échantillon où le poids génétique était vraisemblablement majeur, et nous avons sélectionné des sujets sévèrement atteints, car c'est avec des critères stricts que les résultats ont été les plus significatifs dans la littérature.

Nous avons ainsi mis en évidence une région d'intérêt de façon très significative sur le chromosome X, en Xq27, avec un LOD score élevé à 3.884 en multipoint. Nous avons ensuite exploré à la recherche de mutation les séquences exoniques des 7 gènes localisés dans cette région, qui avait déjà été liée à la dyslexie dans d'autres échantillons. L'étude de ces gènes (*FMR1*, *FMR2*, *FMR1NB*, *ASFMR1*, *CXorf51*, *CXorf1* et *SLITRK2*) dont certains (*FMR1*, *FMR2* et *SLITRK2*) ont un rôle s'intégrant dans les voies physiopathologiques citées plus haut, n'a pas permis de révéler de mutations au sein des exons, ni des extrémités 5' non codantes des gènes *FMR2* et *FMR1*. Néanmoins, il est à présent bien établi que les régions non codantes peuvent avoir une influence majeure sur la régulation fonctionnelle et l'expression des gènes, et nous pouvons faire l'hypothèse que c'est le cas pour le locus que nous avons identifié.

Ces résultats valident notre stratégie d'étude de familles multiplex proches de sous-unités mendéliennes, avec des sujets présentant des phénotypes sévères.

La poursuite de cette stratégie, en y associant une analyse phénotypique plus poussée avec la définition d'endophénotypes, bien que contraignante sur le plan méthodologique, semble être à poursuivre pour mieux cerner les mécanismes physiopathologiques complexes de ce trouble.

Bibliographie

Bibliographie

- ABECASSIS GR and WIGGINTON JE (2005) Handling marker-marker linkage disequilibrium: pedigree analysis with clustered markers. *Am J Hum Genet* 77: 754-767.
- ABECASSIS GR, CHERNY SS, COOKSON WO and CARDON LR (2002) Rapid-analysis of dense genetic maps using sparse gene flow trees. *Nat Genet* 30: 97-101.
- ARUGA J and MIKOSHIBA K (2003) Identification and characterization of Slitrk, a novel neuronaltransmembrane protein family controlling neurite outgrowth. *Mol Cel Neurosci* 24: 117-129
- ANTHONI H, ZUCHELLI M, MATSSON H, MÜLLER-MYHSOK B, FRANSSON I, SCHUMACHER J, MASSINEN S, ONKAMO P, WARNKE A, GRIESEMANN H, HOFFMANN P, NOPOLA-HEMMI J, LYYTINEN H, SCHULTE-KÖRNE G, KERE J, NÖTHEN MM, PEYRARD-JANVID M. (2007) A locus on 2p12 containing the co-regulated MRPL19 and C2ORF3 genes is associated to dyslexia. *Hum Mol genet* 16(6): 667-677.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (2004). Troubles des apprentissages (auparavant troubles des acquisitions scolaires). In : *DSM-IV-TR. manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*. American Psychiatric Association, Masson, 2004: 56-65.
- ARAM, D. M., EKELMAN, B. L., & NATION, J. E. (1984). Preschoolers with language disorders: 10 years later. *Journal of Speech and Hearing Research* 2(2), 232–244.
- ARNOLD EM, GOLDSTON DB, WALSH AK, et al.(2005) Severity of emotional and behavioral problems among poor and typical readers. *J Abnorm Child Psychol* 33:205–217.
- BATES T, LUCIANO M, CASTLES A, COLTHEART M, WRIGHT M, MARTIN N (2007). Replication of reported linkages for dyslexia and spelling and suggestive evidence for novel regions on chromosomes 4 and 17. *Eur J Hum Genet* 15, 194-203.
- BATES TC, LIND PA, LUCIANO M, MONTGOMERY GW, MARTIN NG, WRIGHT MJ.(2010) Dyslexia and DYX1C1: deficits in reading and spelling associated with a missense mutation. *Mol Psychiatry* 15 (12): 1190-1196.

-
- BATES TC, LUCIANO M, MONTGOMERY GW, WRIGHT MJ, MARTIN NG (2011) Genetic variance in a component of the language acquisition device: ROBO1 polymorphisms associated with phonological buffer deficits. *Behav Genet* 41:50–57.
 - BODER E. (1973) Developpemental dyslexia: a diagnostic approach based on three atypical reading-spelling patterns. *Dev Med Child Neurol* 15:663-687.
 - BONTE ML, BLOMERT L (2004) Developmental dyslexia: ERP correlates of anomalous phonological processing during spoken word recognition. *Brain Res Cogn Brain Res* 21:360-376.
 - BROWN WE, ELIEZ S, MENON V, RUMSEY JM, WHITE CD, REISS AL. (2001) Preliminary evidence of widespread morphological variations of the brain in dyslexia. *Neurology* 56:781-783.
 - BRUCK M. (1992) Persistence of dyslexics' phonological awareness deficits. *Dev psychol* 28:874-886.
 - BRUNEAU N. (2004) in *Développement cognitive et troubles des apprentissages: évaluer, comprendre et prendre en charge*. De Boeck, Paris.
 - BRUNSWICK N, MC CROY E, PRICE CJ, FRITH CD, FRITH U. (1999) Explicit and implicit processing of words and pseudo words by adult developpemental dyslexics: A search for Wernicke's Wortschatz. *Brain* 122:1901-1917.
 - CAMPION D. (2001) Dissection génétique des maladies à hérédité complexe. *Med Sci* 11(17):1139-48.
 - CARROLL J, MAUGHAN B, GOODMAN R, MELTZER H. (2005) Literacy difficulties and psychiatric disorders: evidence for comorbidity. *J Child Psychol Psychiatry* 46:524–532.
 - CATTS, H. W., FEY, M. E., TOMBLIN, J. B., & ZHANG, X. (2002). A longitudinal investigation of reading outcomes in children with language impairments. *J Speech Lang Hear Res* 4(6), 1142–1157.
 - CLAUDON P, DE TYCHEY C. (1998) Dyslexie et échec de rééducation orthophonique. Approche psychodynamique par une méthodologie projective. *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence* 46 (7-8) : 401-409.

-
- CAVALLI-SFORZA LL and KING MC (1986) Detecting linkage for genetically heterogeneous diseases and detecting heterogeneity with linkage data. *Am J Hum Genet* 38: 599-616.
 - COPE, N., HAROLD, D., HILL, G., MOSKVINA, V., STEVENSON, J., HOLMANS, P., OWEN, M. J., O'DONOVAN, M. C., WILLIAMS, J. (2005) Strong evidence that KIAA0319 on chromosome 6p is a susceptibility gene for developmental dyslexia. *Am. J. Hum Genet* 76, 581-59.
 - CORNISH KM, KOGAN CS, LI L, TURK J, JACQUEMONT S, HAGERMAN RJ (2009) Lifespan changes in working memory in fragile X permutation males. *Brain Cogn* 69: 551-558.
 - CRITCHLEY M. (1974) *La dyslexie vraie et les difficultés de lecture de l'enfant*. Toulouse, Privat.
 - CUNNINGHAM CL, MARTINEZ CERDENO V, NAVARRO E, PRAKASH A, ANGELASTRO JM, WILLEMSSEN R, et al. (2011) Premutation CGG-repeat expansion of the Fmr1 gene impairs mouse neocortical development. *Hum Mol Genet* 20: 64-79.
 - CURRIER T, ETCHEGARAYMA, HAIGHT JL, GALABURDA A AND ROSEN G (2011). The effects of embryonic knockdown of the candidate dyslexia susceptibility gene homologue Dyx1c1 on the distribution of GABAergic neurons in the cerebral cortex. *Neuroscience* 172: 535-546.
 - DAVIS S, WEEKS DE (1997) Comparison of nonparametric statistics for detection of linkage in nuclear families: Single-marker evaluation. *Am J Hum Genet* 61: 1431-1444.
 - DARKI F, PEYRARD-JANVID M, MATSSON H, KERE J, KLINGBERG T (2012) Three Dyslexia Susceptibility Genes, DYX1C1, DCDC2, and KIAA0319, Affect Temporo-Parietal White Matter Structure. *Biol Psychiatry* 72:671–676.
 - DEFRIES JC, ALERCON M. (1996) Genetic of specific reading disability. *Ment retard dev Disabil Res Rev* 2 :39-47.
 - DEHAENE S, MOLKO N, COHEN L, WILSON AJ.(2004) Arithmetic and the brain. *Curr Opin Neurobiol* 14 : 218-224.
 - DEHAENE S. (2007) *Les neurones de la lecture*. Odile Jacob, Paris.
 - DÉJÉRINE J. (1892) Contribution à l'étude anatomopathologique et clinique des différentes variétés de cécité verbale. *Mémoires de la société de Biologie* 4 :61-90.

-
- DEKOVEL GG, HOL FA, HEISTER JG, WILLEMEN JJ, SANDKUIJL LA, FRANKE B, PADBERG GW (2004) Genowide scan identifies susceptibility locus for dyslexia on Xq27 in an extended Dutch family. *J Med Genet* 41: 652-657.
 - DEMONET, J. F., TAYLOR, M. J., CHAIX, Y. (2004) Developmental dyslexia. *Lancet* 363, 1451-1460.
 - DES PORTES V, FRANCIS F, PINARD JM, DESGUERRE I, MOUTARD ML, SNOECK I, MEINERS LC, CAPRON F, CUSMAI R, RICCI S, MOTTE J, ECHENNE B, PONSOT G, DULAC O, CHELLY J, BELDJORD C (1998). Doublecortin is the major gene causing X-linked subcortical lamina heterotopia. *Hum Mol Genet* 7(7):1063-70.
 - ELIEZ S, RUMSEY JM, GIEDD JN, SCHMITT JE, PATWARDHAN AJ, REISS AL. (2000) Morphological alteration of temporal lobe gray matter in dyslexia: an MRI study. *J Child Psychol Psychiatry* 41:637-644.
 - ECKERT MA, LEONARD CM (2000) Structural imaging in dyslexia: The planum temporale. *Ment retard dev Disabil Res Rev* 6: 198.
 - ELLIS (A. W.) (1989), in *Lecture, écriture et dyslexie*, Delachaux et Niestlé, Neuchâtel-Paris.
 - ERSKINE L, WILLIAMS SE, BROSE K, KIDD T, RACHEL RA, GOODMAN CS, TESSIER-LAVIGNE M, MASON CA. Retinal ganglion cell axon guidance in the mouse optic chiasm: expression and function of robo and slits. *J Neurosci*. 2000 Jul 1;20(13):4975-82.
 - FEINGOLD E, SONG KK, WEEKS DE (2000) Comparison of allele-sharing statistics for general pedigrees. *Genet Epidemiol Suppl* 1: 92-98.
 - FELTON RH, NAYLOR CE, WOOD FB. (1990) Neuropsychological profile of adults dyslexics. *Brain Lang* 39/485-497.
 - FISCHER SE, FRANCKS C. (2006) Genes, cognition and dyslexia: learning to read the genome. *Trends Cogn Sci* 10 (6) : 250-257.
 - FISHER SE, DEFRIES JC. (2002) Developmental dyslexia: genetic dissection of a complex cognitive trait. *Nat Rev Neurosci* 3(10):767-80.
 - FISHER SE, FRANCKS C, MARLOW AJ, MACPHIE IL, NEWBURY DF, CARDON LR, ISHIKAWA-BRUSH Y, RICHARDSON AJ, TALCOTT JB, GAYÁN J, OLSON RK, PENNINGTON BF, SMITH

SD, DEFRIES JC, STEIN JF, MONACO AP.(2002) Independent genome-wide scans identify a chromosome 18 quantitative-trait locus influencing dyslexia. *Nat Genet* 30(1):86-91.

- FLANNERY k, LIEDERMAN J, DALY L, SCHULTZ J, (2000) Male prevalence for reading disability is found in a large sample of black and white children free for ascertainment bias. *J Int Neuropsychol Soc* 6(4): 433-442.
- FLETCHER JM, SHAYWITZ SE, SHANKWEILER D, KATZ L, LIBERMAN IY, et al. (1994) Cognitive profiles of reading disability: comparisons of discrepancy and low achievement definitions. *J Ed Psychol* 86 : 6-23
- FLETCHER-FLINN C, ELMES H, STRUGNELL D. (1997) Visual-perceptual and phonological factors in the acquisition of literacy among children with congenital developmental coordination disorder. *Dev Med Child Neurol* 39 : 158-166
- FRANCIS DJ, SHAYWITZ SE, STUEBING KK, SHAYWITZ BA, FLETCHER JM. (1996) Developmental lag versus deficit models of reading disability : A longitudinal, individual growth curves analysis. *J Ed Psychol* 88:3-17.
- FRANCKS, C., MacPHIE, I. L., MONACO, A. P. (2002) The genetic basis of dyslexia. *Lancet Neurol* 1, 483-490.
- FRANCKS C, PARACCHINI S, SMITH S, RICHARDSON A, SCERRI T, CARDON L, MARLOW A, MACPHIE L, WALTER J, PENNINGTON B, FISCHER S, OLSON R, DEFRIES J, STEIN J, MONACO A (2004) A 77-kilobase region of chromosome 6p22.2 is associated with Dyslexia in families from the United Kingdom and from the United States. *Am J Hum Genet* 75: 1046-1058.
- GALABURDA AM, KEMPRE TL, (1979) Cytoarchitectonic abnormalities in developmental dyslexia: A case study. *Ann Neurol* 6(2): 94-100.
- GALABURDA AM, SHERMAN GF, ROSEN GD, ABOITIZ F, GESCHWIND N.(1985) Four consecutive patients with cortical anomalies. *Ann Neurol* 18:222-233.
- GALABURDA AM, MENARD M, ROSEN GD. (1994) Evidence for aberrant auditory anatomy in developmental dyslexia. *Proc Natl Acad Sci USA* 91:80110-8013.
- GALABURDA AM, LO TURCO J, RAMUS F, FITCH RH, ROSEN GD (2006) From genes to behavior in developmental dyslexia. *Nat Neurosci* 9 (10): 1213-1217.

-
- GAYAN J, WILLCUTT EG, FISHER SE, et al. (2005) Bivariate linkage scan for reading disability and attention-deficit/hyperactivity disorder localizes pleiotropic loci. *J Child Psychol Psychiatry* 46:1045–1056
 - GOSWAMI U, WANG HL, CRUZ A, FOSKER T, MEAD N, HUSS M (2011) Language-universal sensory deficits in developmental dyslexia: English, Spanish and Chinese. *J Cogn Neurosci* 23 : 325-337.
 - GOWEN E & MIAL R (2007) The cerebellum and motor dysfunction in neuropsychiatric disorders. *The Cerebellum*. 6: 268–279
 - GRIGORENKO EL, WOOD FB, MEYER MS, HART LA, SPEED WC, SHUSTER A, PAULS DL. (1997) Susceptibility loci for distinct components of developmental dyslexia on chromosomes 6 and 15. *Am J Hum Genet* 60(1):27-39
 - GUTTORM TK, LEPPÄNEN PH, POIKKEUS AM, EKLUND KM, LYYTINEN P, LYYTINEN H.(2005) Brain event-related potentials (ERPs) measured at birth predict later language development in children with and without familial risk for dyslexia. *Cortex* 41(3):291–303.
 - GUTTORM TK, LEPPÄNEN PH, HÄMÄLÄINEN JA, EKLUND KM, LYYTINEN HJ.(2010) Newborn event related potentials predict poorer pre-reading skills in children at risk for dyslexia. *J Learn Disabil* 43: 391-401.
 - HABIB M., ROBICHON F, FARNARIER P, LEVRIER O, et al. (1996) MRI study of callosal morphology in developmental dyslexia: Relationships to phonological abilities. *Brain Cogn* 32 (2): 231-233.
 - HABIB M, ROBICHON F (1996) Parietal lobe morphology predicts phonological skills in developmental dyslexia. *Brain Cogn* 32 (2): 139-142.
 - HABIB M. (2000) The neurological basis of developmental dyslexia: an overview and working hypothesis. *Brain* 123, 2373-2399.
 - M. HABIB. (2003) *La dyslexie à livre ouvert*. Marseille : Résodys.
 - HALLGREN B. (1950) Specific dyslexia: a clinical and genetic study. *Acta Psychiatr Neurolog Scand* suppl 65:1-287.

-
- HANNULA-JOUPPI, K., KAMINEN-AHOLA, N., TAIPALE, M., EKLUND, R., NOPOLA-HEMMI, J., KAARIAINEN, H., KERE, J. (2005) The axon guidance receptor gene ROBO1 is a candidate gene for developmental dyslexia. *PLoS Genetics* 1 (4): 467-474.
 - HAROLD D, PARACCHINI S, SCERRI T, DENNIS M, COPE N, HILL G, MOSKVINA V, WALTER J, RICHARDSON AJ, OWEN MJ, STEIN JF, GREEN ED, O'DONOVAN MC, WILLIAMS J AND MONACO AP. (2006) Further evidence that the KIAA0319 gene confers susceptibility to developmental dyslexia. *Mol Psychiatry* 11(2): 1085-1091; 1061.
 - HEATON RK, SMITH HH, TAYLOR MJ, GRANT I (2004) *Revised comprehensive norms for an expanded Halstead Reitan Battery: demographically adjusted neuropsychological norms for African American and Caucasian adults*. Lutz, FL: AR.
 - HOMMET C, VIDAL J, ROUX S, BLANC R, BARTHEZ MA, DE BECQUE B, BARTHELEMY C, BRUNEAU N, GOMOT M (2009) Topography of syllable change-detection electrophysiological indices in children and adults with reading disabilities. *Neuropsychologia* 47: 761-770.
 - HORWITZ B, RUMSEY JM, DONOHUE, BC. (1998) Functional connectivity of the angular gyrus in normal reading and dyslexia. *Proc Natl Acad Sci USA* 95:8939-8944.
 - HYND GW (1990) Brain morphology in developmental dyslexia and attention-deficit disorder hyperactivity. *Arch Neurol* 47: 919.
 - HYND GW, HALL J, NOVEY ES, et al. (1995) Dyslexia and corpus callosum morphology. *Arch Neurol* 52 (1): 32-38.
 - HU W, LEE HL, ZHANG Q et al. (2010) Developmental dyslexia in Chinese and English populations: dissociating the effect of dyslexia from language differences. *Brain* 133: 1694-1706.
 - INSERM, œuvre collective. (2007) *Rapport d'expertise collective, Dyslexie, Dysorthographie, Dyscalculie : Bilan des données scientifiques actuelles*. Editions de l'INSERM, Paris.
 - JOHANNES S, MANGUN GR, KUSSMAUL CL, MÜNTE TF (1995) Brain potentials in developmental dyslexia: differential effects of word frequency in human subjects. *Neurosci Lett* 195:183-186.

-
- KAMINEN N, HANNULA-JOUPPI K, KESTILÄ M, LAHERMO P, MULLER K, KAARANEN M, MYLLYLUOMA B, VOUTILAINEN A, LYYTINEN H, NOPOLA-HEMMEI J, KERE J. (2003) A genome scan for developmental dyslexia confirms linkage to chromosome 2p11 and suggests a new locus on 7q32. *J Med Genet* 40:340-345.
 - KLINGBERG T, HEDEHUS M, TEMPLE E ET AL. (2000) Microstructure of temporo-parietal white matter as a basis for reading ability: evidence from diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Neuron* 25:493-500.
 - KNOPIK VS, ALARCON M, DEFRIES JC. (1997) Comorbidity of mathematics and reading deficits: evidence for a genetic etiology. *Behav Genet* 27: 447-453.
 - KRUGLYAK L, DALY MJ, REEVE-DALY MP, LANDER ES (1996) Parametric and nonparametric linkage analysis: A unified multipoint approach. *Am J Hum Genet* 58: 1347-1363.
 - KUJALA T, MYLLYVIITA K, TERVANIEMI M, ALHO K, KALLIO J, NÄÄTÄNEN R. (2000) Basic auditory dysfunction in dyslexia as demonstrated by brain activity measurements. *Psychophysiology*; 37: 262–6.
 - KUSSMAUL A. (1877) *Die Störungen der Sprache*, Leipzig.
 - KUTAS M, FEDERMEIER KD (2000) Electrophysiology reveals semantic memory use in language comprehension. *Trends Cogn Sci* 4:463-470.
 - LADD P, SMITH L, RABAIA N, MOORE J, GEORGES S, HANSEN S, et al. (2007) An antisense transcript spanning the CGG repeat region of FMR1 is up regulated in permutation carriers but silenced in full mutation individuals. *Hum Mol Genet* 16: 3174-3187.
 - LAMMINMÄKI S, MASSINEN S, NOPOLA-HEMMI J, KERE J AND HARI R. (2012) Human ROBO1 regulates interaural interaction in auditory pathways. *J Neurosci* 32(3):966 –971.
 - LANDER E. and KRUGLYAK L. (1995). Genetic dissection of complex traits: guidelines for interpreting and reporting linkage results. *Nat Genet* 11(3):241-7.
 - LANDERL K, BEVAN A, BUTTERWORTH B. (2004) Developmental dyscalculia and basic numerical capacities: A study of 8–9 year old students. *Cognition* 93: 99-125.
 - LARSEN JP (1990) MRI evaluation of the size and symmetry of the Planum Temporale in adolescent with Developmental Dyslexia. *Brain Lang* 39: 289.

-
- LARSEN JP, HÖLEN T, ODEGAARD H (1992) Magnetic resonance imaging of the corpus callosum in developmental dyslexia. *Cogn Neuropsychol* 9 (2): 123-134.
 - LEHONGRE K, RAMUS F, VILLIERMET N, SCHWARTZ D, GIRAUD AL (2011) Altered low-Gamma sampling in auditory cortex accounts for the three main facets of dyslexia. *Neuron* 72: 1080-1090.
 - LEONARD CM, VOELLER KKS, LOMBARDINO LJ, et al.(1993) Anomalous cerebral structure in dyslexia revealed with magnetic-resonance-imaging. *Archiv Neurol* 50 (5): 461-469.
 - LEPPÄNEN PH, LYYTINEN H. 1997) Auditory event-related potentials in the study of developmental language-related disorders. *Audiol Neuro-otol* 2: 308–40.
 - LEWIS C, HITCH G, WALKER P.(1994) The prevalence of specific arithmetic difficulties and specific reading difficulties in 9- and 10-year-old boys and girls. *J Child Psychol Psychiatry* 35 : 283-292
 - LIBERMAN IY, SHANKWEILER D, LIBERMAN AM. (1989) *Phonology and reading disability: Solving the reading puzzle. In International academy for research in learning disabilities monograph series*. Ann Arbor, MI:University of Michigan press, 1-33.
 - LIVINGSTONE MS, ROSEN GD, DRISLANE FW, GALABURDA AM. (1991) Physiological and anatomical evidence for a magnocellular defect in developpemental dyslexia. *Proc Natl Acad Sci USA* 88:7943-7947.
 - LOBROT M. (1972) *Troubles de la langue écrite et ses remèdes*. Paris, ESF, 215p.
 - LOO SK, FISHER SE, FRANCKS C, et al. (2004) Genome-wide scan of reading ability in affected sibling pairs with attention-deficit/hyperactivity disorder: unique and shared genetic effects. *Mol Psychiatry* 9:485–493.
 - LOVEGROVE WJ, BOWLING A, BADCOCK D, BLACKWOOD M. (1980) Specific reading disability: differences in contrast sensitivity as a function of spatial frequency. *Science* 210:439-440.
 - LYON, G. R., SHAYWITZ, S. E., SHAYWITZ, B. A. (2003) A definition of dyslexia. *Ann Dyslexia*, 53, 1-14.

-
- LYYTINEN, H., AHONEN, T., EKLUND, K., GUTTORM, T. K., LAAKSO, M. L., LEINONE, S., et al. (2002). Developmental pathways of children with and without familial risk for dyslexia during the first years of life. *Dev Neuropsychol* 20(2), 535–554.
 - MC GRATH LM, SMITH SD, PENNINGTON BF. (2006) Breakthroughs in the search for dyslexia candidate genes. *Trends Mol Med* 12(7): 333-341.
 - MARTINEAU J., ROUX S., ADRIEN JL., GARREAU B., BARTHELEMY C., LELORD G. Electrophysiological evidence of different abilities to form cross-modal associations in children with autistic behavior. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 82: 60-66.
 - MASSINEN S, TAMMIMIES K, TAPIA-PA'EZ I, MATSSON H, HOKKANEN ME, SÖDERBERG O, LANDEGREN U, CASTRE'N E, GUSTAFSSON JA, TREUTER E, KERE J (2009) Functional interaction of DYX1C1 with estrogen receptors suggests involvement of hormonal pathways in dyslexia. *Hum Mol Genet* 18(15): 2802-2812.
 - MASSINEN S, HOKKANEN ME, MATSSON H, TAMMIMIES K, TAPIA-PA'EZ I, DAHLSTRÖM-HEUSER V, KUJA-PANULA J , BURGHOOORN J, JEPPSSON KE, SWOBODA P, PEYRARD-JANVID M, TOFTGÄRD R, CASTRE'N E, KERE J. (2011) Increased Expression of the Dyslexia Candidate Gene DCDC2 Affects Length and Signaling of Primary Cilia in Neurons. *PLoS ONE* 6(6): 1-10.
 - MAUGHAN B, ROVE R, LOEBER R, STOUTHAMER-LOEBER M. (2003) Reading problems and depressed mood. *J Abnorml Child Psychol* 31: 219-229.
 - MAUGHAN B & CARROLL J (2006) Literacy and mental disorders. *Curr Opin Psychiatry* 19:350–354.
 - MENG HY, SMITH SD, HAGER K, et al.(2005) DCDC2 is associated with reading disability and modulates neuronal development in the brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 102 (47): 17053-17058.
 - MENG HY, POWERS NR, TANG L, COPE NA, ZHANG PX, FULEIHAN R, GIBSON C, PAGE GP, GRUEN JR (2011) A Dyslexia-associated variant in DCDC2 changes gene expression. *Behav Genet* 41: 58-66.
 - MILLE C. (1993) Troubles spécifiques de l'apprentissage scolaire. In : FERRARI P. Dir. *Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent*. Paris, Flammarion PP 218-224.
 - MORGAN WP (1896) A case of congenital world blindness. *BMJ* 2 :378 .

-
- MORTON N E (1955). Sequential tests for the detection of linkage. *Am J Hum Genet*, 7(3):277-318.
 - MULLER-MYOHOK B and GRIMM T (1999) Linkage analysis and genetic models in dyslexia – considerations pertaining to discrete trait analysis and quantitative trait analyses. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 8: Suppl 3 40-42.
 - NÄÄTÄNEN R, GAILLARD AW, MÄNTYSALO S. (1978) Early selective-attention effect on evoked potential reinterpreted. *Acta Psychol (Amst)* 42: 313–29
 - NATION K, CLARKE P, WRIGHT B, WILLIAMS C.(2006) Patterns of reading ability in children with autistic spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 36 (7): 911-919
 - NICOLSON RI, FAWCETT AJ. (1990) Automaticity : a new framework for dyslexia research ? *Cognition* 35:159-182.
 - NICOLSON RI, FAWCETT AJ., BERRY EL., JENKINS IH., DEAN P., BROOKS DJ. (1999) Association of abnormal cerebellar activation with motor learning difficulties in dyslexic adults. *Lancet* 353: 1662-1667.
 - NICOLSON R., FAWCETT A., DEAN P (2001). Developmental dyslexia: the cerebellar deficit hypothesis. *Trends Neurosci* 24 (9): 508-511.
 - NICOLSON R. & FAWCETT A (2007) Procedural learning difficulties: reuniting the developmental disorders? *Trends Neurosci* 30(4): 135-141.
 - NOPOLA-HEMMI J, TAIPALE M, HALTIA T, LEHESJOKI AE, VOUTILAINEN A, KERE J. (2000) Two translocations of chromosome 15q associated with dyslexia. *J Med Genet* 37(10):771-5.
 - OMS (ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ) (1994). Troubles spécifiques du développement des acquisitions scolaires. In : *Classification Internationale des Maladies*. Chapitre V (F) : Troubles mentaux et troubles du comportement. Critère de diagnostic pour la recherche. OMS, Masson, 1994 : 132-135.
 - PAL DK and GREENBERG BA (2002) Evaluating genetic heterogeneity in complex disorders. *Hum Hered* 53: 216-226.

-
- PARACCHINI S, THOMAS A, CASTRO S, 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.
 - PARACCHINI S, STERR CD, BUCKHINGHAM LL, MORRIS AP, RING S, SCERRI T, STEIN J, PEMBREY ME, RAGOISSIS J, GOLDING J AND MONACO AP. (2008) Association of the KIAA0319 Dyslexia susceptibility gene with reading skills in the general population. *Am J Psychiatry* 2008; 165:1576–1584.
 - PARACCHINI S, SCERRI T, MONACO AP (2007). The genetic lexicon of dyslexia. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 8: 57-79.
 - PAUC R (2005) Comorbidity of dyslexia, dyspraxia, attention deficit disorder, attention deficit hyperactive disorder, obsessive compulsive disorder and Tourette's syndrome in children: A prospective epidemiological study. *Clinical Chiropractic* 8:189-198.
 - PAULESU E, DÉMONET JF, FAZIO F, MCCRORY E, CHANOINE V, et al. (2001) Dyslexia: cultural diversity and biological unity. *Science* 291 : 2165-2167
 - PESCHANSKY VJ, BURBRIDGE TJ, VOLZ AJ, FIONDELLA C, WISSNER-GROSS Z, GALABURDA AM, LO TURCO JJ AND ROSEN GD. (2010) The effect of variation in expression of the candidate Dyslexia susceptibility gene homolog Kiaa0319 on neuronal migration and dendritic morphology in the rat. *Cereb Cortex* 20: 884-897.
 - PENNINGTON BF, GILGER JW, PAULS D et AL. (1991) Evidence for major gene transmission of developmental dyslexia. *JAMA* 266:1527-1534.
 - PENNINGTON BF (1999). Toward an integrated understanding of dyslexia: genetic, neurological, and cognitive mechanisms. *Dev Psychopathol*: 11(3):629-54.
 - PENNINGTON BF and LEXY DL (2001). Early reading development in children at family risk for dyslexia. *Child Dev*, 7(3), 816–833.
 - PENNINGTON BF (2006) From single to multiple models of developmental disorders. *Cognition* 101 385–413.
 - PETERSON RL and PENNINGTON BF (2012) Developmental dyslexia. *Lancet* 379: 1997-2007.

-
- PETRILL S., DEATER-DECKARD K., SCHARSCHNEIDER C., DAVIS C. (2005). Measuring environmental influences on early reading: Evidence from an adoption study. *Scientific Studies of Reading* 9,:237-259.
 - POELMANS G, BUITELAAR JK, PAULS DL AND FRANKE B (2011) A theoretical molecular network for dyslexia: integrating available genetic findings. *Mol Psychiatry* 16(4):365-82.
 - POELMANS H, LUTS H, VANDERMOSTEN M, BOETS B, GHESQUIÈRE P, WOUTERS J (2012). Auditory steady state cortical responses indicate deviant phonemic-rate processing in adults with dyslexia. *Ear Hear* 33(1):134-43.
 - RAMUS, F. ET AL. (2003) The relationship between motor control and phonology in dyslexic children. *J. Child Psychol. Psychiatry* 44, 712–722
 - RAMUS F, ROSEN S, DAKIN S, DAY B CASTELLOTE J, WHITE S et al. (2003) Theories of developmental dyslexia: insights from a multiple case study of dyslexic adults. *Brain* 126:841-865.
 - RAMUS F. (2004) Neurobiology of dyslexia: A reinterpretation of the data. *Trend Neurosci* 27 (12): 720-726.
 - RASCHLE NM, CHANG M, GAAB N (2010) Structural brain alterations associated with dyslexia predate reading onset. *Neuroimage* 57: 742-749.
 - RASCHLE NM, ZUK J, GAAB N (2012) Functional characteristics of developmental dyslexia in left-hemispheric posterior brain regions predate reading onset. . *Proc Natl Acad Sci USA* 109 (6): 2156-2161.
 - RASKIND WH, IGO RP, CHAPMAN NH, BERNINGER VW, THOMSON JB, MATSUSHITA M, BRKANAC Z, HOLZMAN T, BROWN M, WIJSMAN EM. (2005) A genome scan in multigenerational families with dyslexia: identification of a novel locus on chromosome 2q that contributes to phonological decoding efficiency. *Mol Psychiatry* 10:699-711.
 - RASKIND WH, HSU L, BERNINGER VW, THOMSON JB, WIJSMAN EM (2000) Familial aggregation of dyslexia phenotypes. *Behav Genet.* 30(5):385-96.
 - RICHLAN F, KRONBICHLER M, WEIMMER H (2009) Functional abnormalities in the dyslexic brain: a quantitative meta-analysis of neuroimaging studies. *Hum Brain Mapp* 30(10): 3299-3308.

-
- ROBICHON F, BOUCHARD P, DEMONET JF, et al. (2000) Developmental dyslexia: Re-evaluation of the corpus callosum in male adults. *Eur Neurol* 43 (4): 233-237
 - ROURKE BP.(1993) Arithmetic disabilities, specific and otherwise: A neuropsychological perspective. *J Learn Disabil* 26: 214-226.
 - ROURKE BP.(1995) *Syndrome of non-verbal learning disabilities: neurodevelopmental manifestations*. New York, NY, Gilford Press.
 - RUGG MD (1984) Event-related potentials in phonological matching tasks. *Brain Lang* 23:225-240.
 - RUMSEY JM, CASANOVA M, MANNHEIM GB, et al. (1996) Corpus callosum morphology, as measured with MRI, in dyslexic men. *Biol Psychiatry* 39 (9): 769-775.
 - RUMSEY JM, DONAHUE BC, BRADY DR et al. (1997) A magnetic resonance imaging study of planum temporale asymetry in men with developmental dyslexia. *Archiv Neurol* 54: 1481-1489.
 - RÜSSELER J, PROBST S, JOHANNES S, MÜNTE TF. (2003) Recognition memory for high- and low-frequency words in adult normal and dyslexic readers: an event-related brain potential study. *J Clin Exp Neuropsychol* 25:815-829.
 - RÜSSELER J, BECKER P, JOHANNES S, MÜNTE TF.(2007) Semantic, syntactic, and phonological processing of written words in adult developmental dyslexic readers: an event-related brain potential study. *BMC Neurosci* 17 (8):52.
 - RUTTER M. (1989) Child psychiatric disorders in ICD-10. *J Child Psychol Psychiatry* 30: 499-513
 - RUTTER M, CASPI A, FERGUSSIN D, HORWOOD LJ, GOODMAN R, MAUGHAN B MOFFITT TE, MELTZER H, CARROLL J. (2004) Sex differences in developpemental reading disability: new findings from 4 epidemiological Studies. *JAMA* 291 (16): 2007-2012.
 - SALANVILLE D, LAPIERRE JM, COQUIN A, TURLEAU C, VERMEESCH J, COLLEAUX L, BORCK G, VECKEMANS M, AURIAS A, ROMANA SP (2005) La CGH micro array: principes et applications en pathologie constitutionnelle. *Arch Pédiatr* 12 : 1515-1520.
 - SCARBOROUGH HS (1990) Very early langauage deficits in dyslexic children. *Child Dev* 61: 1728-1743.

-
- SCARBOROUGH HS (1998) Early identification of children at risk for reading disabilities: Phonological awareness and some other promising predictors. In Shapiro BK, Accardo PJ& Capute AJ, *Specific reading disability: A view of the spectrum*; (p75-119). Timonium, MD: York Press.
 - SCERRI TS, SCHULTE-KÖRNE G (2010) Genetics of developmental dyslexia. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 19: 179-197.
 - SEMRUD-CLIKEMAN M, BIEDERMAN J, SPRICH-BUCKMINSTER S, LEHMAN B, FARAONE S, NORMAN D (1992) Comorbidity between attention deficit hyperactivity disorder and learning disability : a review and report in a clinically referred sample. *J Am Acad Child and Adolesc Psychiatry* 31 (3): 439-448.
 - SEYMOUR P, SNOWLING MJ, HULME C (2005). Early Reading Development in European Orthographies. In *The science of reading: A handbook*. Blackwell handbooks of developmental psychology., (pp. 296-315).
 - SCHULTE-KÖRNE G, DEIMEL W, BARTLING J, REMSCHMIDT H. (1998) Auditory processing and dyslexia: evidence for a specific speech processing deficit. *Neuroreport* 9: 337–40.
 - SCHULTE-KÖRNE G, DEIMEL W, BARTLING J, REMSCHMIDT H (2001) Speech perception deficit in dyslexic adults as measured by mismatch negativity (MMN). *Int J Psychophysiol* 40(1):77–87.
 - SCHULTE-KÖRNE G, BRUDER J (2010) Clinical neurophysiology of visual and auditory processing in dyslexia: A review. *Clin Neurophysiol* 121: 1794–1809.
 - SCHUMACHER J, ANTHONI H, DAHDOUH F.(2006) Strong genetic evidence of DCDC2 as a susceptibility gene for dyslexia. *Am J Human Genet* 78: 52-62.
 - SCHUMACHER J, HOFFMAN P, SCMÄL C, SCHULTE-KÖRNE G, NÖTHEN MM(2007). Genetics of dyslexia: the evolving landscape. *J Med Genet* 44: 289-297.
 - SHARMA M, PURDY SC, NEWALL P, WHELDALL K, BEAMAN R, DILLON H (2006) Electrophysiological and behavioral evidence of auditory processing deficits in children with reading disorder. *Clin Neurophysiol* 117: 1130-1144.
 - SHAYWITZ S.E. (1998) Current concepts: Dyslexia. *N Engl J Med* 338 : 307-312.

-
- SHAYWITZ BA, SHAYWITZ SE, PUGH KR, MENCL WE, FULLBRIGHT RK, SKUDLARSKI P et al. (2002) Disruption of posterior brain systems for reading in children with developmental dyslexia. *Biol Psychiatry* 52: 101-110.
 - SHAYWITZ SE, SCHAYWITZ BA (2005) Dyslexia (Specific Reading Disability). *Biol Psychiatry* 57: 1301-1309.
 - SHAYWITZ SE, SCHAYWITZ BA (2008) Paying attention to reading: the neurobiology of reading and dyslexia. *Dev Psychopathol* 20: 1329-1349.
 - SILVA-PEREYRA J, RIVERA-GAXIOLA M, FERNANDEZ T, et al. (2003) Are poor readers semantically challenged? An event-related brain potential assessment. *Int J Psychophysiol* 49: 187-199.
 - SKIBA T, LANDI N, WAGNER R, GRIGORENKO EL. (2011) In search of the perfect phenotype: an analysis of linkage and association studies of reading and reading-related processes. *Behav Genet* 41(1): 6-30.
 - SMITH, S. D., PENNINGTON, B. F., BOADA, R., & SHRIBERG, L. (2005). Linkage of speech sound disorder to reading disability loci. *J Child Psychol Psychiatry* 46(10): 1057–1066.
 - SNOWLING, M., BISHOP, D. V., & STOTHARD, S. E. (2000). Is preschool language impairment a risk factor for dyslexia in adolescence? *J Child Psychol Psychiatry* 4(5): 587–600.
 - STEIN J, WALSH V. (1997) To see but not to read; the magnocellular theory of dyslexia. *Trend Neurosci* 20: 147-152.
 - STEIN, C. M., SCHICK, J. H., TAYLOR, H., SHRIBERG, L. D., MILLARD, C., KUNDTZ-KLUGE, A., et al. (2004). Pleiotropic effects of a chromosome 3 locus on speech-sound disorder and reading. *Am J Hum Genet* 7(2): 283–297.
 - STEVENSON J, LANGLEY K, PAY H, et al. (2005) Attention deficit hyperactivity disorder with reading disabilities: preliminary genetic findings on the involvement of the ADRA2A gene. *J Child Psychol Psychiatry* 46: 1081–1088.
 - STOODLEY CJ, HARRISON EP, STEIN JF. (2006) Implicit motor learning deficits in dyslexic adults. *Neuropsychologia* 44: 795–8.

-
- STRAUSS E, SHERMAN EMS, SPREEN O (2006) *A Compendium of Neuropsychological Tests* 3rd edition, Oxford University Press.
 - TAIPALE M, KAMINEN M, NOPOLA-HEMII 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 USA* 100: 11553-11558.
 - TALLAL P. (1980) Auditory temporal perception, phonics, and reading disabilities in children. *Brain Lang* 9: 182-198.
 - TALLAL P et al. (2000) Disruption of the neural response to rapid acoustic stimuli in dyslexia: evidence from functional MRI. *Proc Natl Acad Sci USA* 97: 13907-13912.
 - TEMPLE E, POLDRACK RA, PROTOPAPAS A, NAGARAJAN S, SALZ T, TALLAL P, MERZENICH MM, GABRIELI JD (2000) Disruption of the neural response to rapid acoustic stimuli in dyslexia: evidence from functional MRI. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97(25): 13907-13912.
 - TERWILLIGER JD and GORING HH (2000) Gene mapping in the 20th and 21st centuries: statistical methods data analysis and experimental design. *Hum Biol* 72 (1): 63-132.
 - TRZESNIEWSKI K, MOFFITT TE, CASPI A, et al. (2006) Revisiting the association between reading achievement and antisocial behavior: new evidence of an environmental explanation from a twin study. *Child Dev* 77: 72– 88.
 - TUNICK, R. A., & PENNINGTON, B. F. (2002). The etiological relationship between reading disability and phonological disorder. *Ann Dyslexia* 52: 75–95.
 - VANDERMOSTEN M, BOETS B, POELMANS H, SUNAERT S, WOUTERS J, GHESQUIÈRE P (2012) A tractography study in dyslexia: neuroanatomic correlates of orthographic, phonological and speech processing. *Brain* 135: 935-948.
 - WADSWORTH SJ, OLSON RK & DE FRIES JC. (2010) Differential genetic etiology of reading difficulties as a function of IQ: an update. *Behav Genet* 40 (6): 751-758.
 - WANG Y, YIN AX, ROSEN GD, GABEL BL, GUADIANA SM, SARKISIAN MR, GALABURDA AM AND J. J. LOTURCO (2011) Dcdc2 knockout mice display exacerbated developmental disruptions following knockdown of doublecortin. *Neuroscience* 190: 398-408.

-
- WILLCUTT, E. G., PENNINGTON, B. F., & DEFRIES, J. C. (2000). Twin study of the etiology of comorbidity between reading disability and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Med Genet* 96(3): 293–301.
 - WILLCUTT, E. G., PENNINGTON, B. F., BOADA, R., OGLINE, J. S., TUNICK, R. A., CHHABILDAS, N. A., et al. (2001). A comparison of the cognitive deficits in reading disability and attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Abnorm Psychol* 110(1): 157–172.
 - WILLCUTT, E. G., PENNINGTON, B. F., SMITH, S. D., CARDON, L. R., GAYAN, J., KNOPIK, V. S., et al. (2002). Quantitative trait locus for reading disability on chromosome 6p is pleiotropic for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Med Genet* 11(3): 260–268.
 - WILLCUTT, E. G., PENNINGTON, B. F., OLSON, R. K., CHHABILDAS, N., & HULSLANDER, J. (2005). Neuropsychological analyses of comorbidity between reading disability and attention deficit hyperactivity disorder: in search of the common deficit. *Dev Neuropsychol* 2(1): 35–78.
 - YLISAUKKO-OJA T, PEYRARD-JANVID M, LINDGREN CM, REHNSTROM K, VANHALA R, PELTONEN L, JARVELA I, KERE J (2005) Family-based association study of DYX1C1 variants in autism. *Euro J Hum Genet* 13 (1): 127-130.
 - YUAN W, ZHOU L, CHEN JH, WU JY, RAO Y, ORNITZ DM. (1999) The mouse SLIT family: secreted ligands for ROBO expressed in patterns that suggest a role in morphogenesis and axon guidance. *Dev Biol* 212(2):290-306.
 - ZIEGLER A, KONIG IR, DEIMEL W, PLUMEE, NÖTHEN MM, PROPPING P, KLEENSANG A, MÜLLER-MYHSOK B, WARNKE A, REMSCHMIDT H, SCHULTE-KÖRNE G (2005) Developmental dyslexia—recurrence risk estimates from a german bi-center study using the single proband sib pair design. *Hum Hered* 59(3): 136–143.
 - ZIEGLER JC, CASTEL C, PECH-GEORGEL C, GEORGE F, ALARIO FX, PERRY C (2008). Developmental dyslexia and the dual route model of reading: Simulating individual differences and subtypes. *Cognition* 107: 151–178.

Annexes

Annexes

Annexe 1 : Fréquence de la dyslexie dans différentes langues	135
Annexe 2 : Lettre d'information pour la participation au protocole de recherche	136
Annexe 3 : Déclaration de consentement pour la participation au protocole de recherche	137
Annexe 4 : Description du test L2MA	138
Annexe 5 : Description du test N-EEL	140
Annexe 6 : Description du test Alouette	141
Annexe 7 : Description du test LMC-R	142
Annexe 8 : Description du test Chronosdictées et « le Vol du PC »	144
Annexe 9 : Description du test BELEC	145
Annexe 10: Tableau des résultats des sujets index aux tests orthophoniques	146

Références et type d'étude	Langue Pays	Effectif	Âge (années)	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion	Prévalence des troubles de la lecture
Stevenson et coll., 1982 <i>Étude transversale</i>	Japonais Japon	775	10-11	Plusieurs critères de relation tests lecture/ autres tests cognitifs < 1 écart-type	Test d'intelligence < 70	5,4 % à 8,3 %
Stevenson et coll., 1982 <i>Étude transversale</i>	Chinois Taiwan	956	10-11	Plusieurs critères de relation tests lecture/ autres tests cognitifs < 1 écart-type	Test d'intelligence < 70	7,5 % à 7,9 %
Lindgren et coll., 1985 <i>Étude transversale</i>	Italien Italie	448	10-11	3 critères différents de relation Tests lecture/QI	Déficits sensoriels Redoublement QI < 85	Selon les critères : de 3,6 % à 8,5 %
Farrag et coll., 1988 <i>Étude longitudinale</i>	Arabe Égypte	2 878	7-8 10-11	Tests de lecture < 1 écart-type (ADST)	Déficits sensoriels QIT < 90	3 % à 7-8 ans 1 % à 10-11 ans
Esser, 1994 <i>Étude longitudinale</i>	Allemand Allemagne	399	8-18	Tests	Exclus les QI bas	9,3 %
Yamada et coll., 1994 <i>Étude transversale</i>	Japonais (kana et kanji) Japon	125	10	Cut off d'après distribution des tests de lecture (Bangor Dyslexia Test)	Déficits sensoriels QI bas	6 %
Bhakta et coll., 2002 <i>Étude transversale</i>	Malayalam Inde	1 192	8-12	Test de lecture (Malayalam G. Reading Test) < 5 %		8,2 %

LETTRE D'INFORMATION (Patient adolescent)

Recherche de facteurs de prédisposition génétiques impliqués dans la dyslexie de développement à partir de l'étude de familles multiplex

Dans le cadre des recherches menées pour préciser les mécanismes liés aux troubles de la lecture, le Dr a proposé que je participe à une recherche réalisée dans les services des Explorations Fonctionnelles et de Neurophysiologie en Pédiopsychiatrie du Pr C Barthélémy, de Neuropédiatrie du Dr Maheut et de Neurologie du Pr Autret du CHU de Tours.

Les troubles de la lecture appelés dyslexies sont fréquents et conduisent à des difficultés d'intégration sociale. Nous effectuons des recherches afin d'identifier des facteurs génétiques de prédisposition à ces troubles. Des études épidémiologiques ont en effet montré qu'il existe possiblement une agrégation familiale dans la dyslexie c'est à dire que plusieurs sujets d'une même famille peuvent avoir une dyslexie. Par ailleurs lorsqu'un jumeau est dyslexique le risque que l'autre jumeau soit également dyslexique est plus important que dans la population générale. Ce type de résultat est en faveur de l'implication d'un facteur génétique dans la dyslexie. Cependant les facteurs génétiques seuls ne suffisent pas à expliquer l'apparition d'un trouble de la lecture. Des facteurs dits « environnementaux », dont on ne connaît pas à l'heure actuelle la nature, interviendraient également.

L'étude envisagée consiste à analyser, à partir d'une prise de sang, l'ADN des sujets appartenant à des familles où plusieurs sujets ont une dyslexie. Cette analyse consistera tout d'abord à rechercher si des régions de l'ADN sont possiblement impliquées dans ce trouble.

Ma participation consisterait donc en une prise de sang. Si je suis d'accord mes échantillons d'ADN ainsi que les lignées cellulaires pourront être utilisées pour d'autres recherches liées à la dyslexie ou à d'autres études en génétique plutôt que d'être détruits. Ces nouvelles recherches pourraient nécessiter l'envoi d'échantillons à d'autres chercheurs, travaillant dans des laboratoires privés ou publics, toujours dans le respect de ma personne et mon identité ne sera jamais divulguée. A tout moment je pourrai demander la destruction des échantillons d'ADN et des lignées cellulaires stockés, en adressant une lettre manuscrite à l'investigateur principal de l'étude.

Je serai inscrit sur le Fichier National des personnes qui se prêtent à des **recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct**, ce fichier contient seulement les 3 premières lettres du nom et les 2 premières lettres du prénom. La durée d'exclusion pendant laquelle je ne pourrai pas me prêter à une autre recherche biomédicale est de 1 jour. **Ce projet a été soumis au Comité Consultatif de Protection des Personnes en Recherche Biomédicale (CCPPRB) de la région Centre et a obtenu son avis favorable le 29 mars 2005.**

PARTICIPATION VOLONTAIRE

Conformément à la loi N° 88-1138 du 20 décembre 1988, il m'est demandé mon consentement pour la participation à cette étude. Il m'est rappelé que je ne suis pas obligé(e) d'accepter de participer à cette étude et que je peux à tout moment décider de ne plus y participer sans nuire à la qualité de mes soins. Le secret médical sera respecté et les données recueillies seront analysées en respectant l'anonymat. **Le traitement informatique des données individuelles pour cette étude fait l'objet d'une déclaration à la CNIL (Commission Nationale de L'Informatique et des Libertés).** J'ai bien noté que le droit d'accès prévu par la loi « Informatique et Libertés » (Art. 40) du 6 janvier 1978, modifiée par la loi N°94-548 du 1^{er} juillet 1994, s'exerce à tout moment auprès du médecin investigateur.

Comme pour tout protocole thérapeutique, une assurance de responsabilité couvrira tout préjudice corporel ou toute incapacité que pourrait entraîner cette étude, en conformité avec le protocole approuvé de l'étude. Je n'autorise la consultation que par les personnes qui collaborent à la recherche désignées par l'Investigateur principal. Conformément à la loi des droits des malades du 4 mars 2002 je pourrai demander à être informé des résultats globaux de cette étude.

Paraphe de l'adolescent

(fait en 3 exemplaires)

DÉCLARATION DE CONSENTEMENT ÉCRIT

(Sujet adulte)

Consentement de participation

De M..... (nom et prénom du sujet)

Adresse

Le Docteur.....m'a proposé de participer à une étude intitulée : « **Recherche de facteurs de prédisposition génétiques impliqués dans la dyslexie de développement à partir de l'étude de familles multiplex** ».

Il m'a précisé que je suis libre d'accepter ou de refuser. J'ai reçu et bien compris les informations qui figurent dans le document « lettre d'information » que l'on m'a remise.

Cette étude a reçu un avis favorable du Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale (CCPPRB) de Tours le 29 mars 2005

☐ J'accepte de participer à cette étude dans les conditions précisées et je donne mon accord pour que soit effectué une analyse des caractéristiques génétiques.

☐ J'accepte le stockage des échantillons au sein du laboratoire de génétique de l'équipe N° 2 de l'Unité INSERM 619

J'accepte l'utilisation des échantillons d'ADN pour d'autres études : ☐ oui ☐ non

Mon consentement ne décharge pas les organisateurs de cette étude de leurs responsabilités. Je conserve tous mes droits garantis par la loi. Si je le désire, je serai libre à tout moment d'arrêter ma participation à la recherche.

Je peux demander à tout moment que les échantillons stockés dans le laboratoire de l'équipe N°2 de l'Unité INSERM 619 soient détruits.

J'accepte que les données enregistrées à l'occasion de cette étude puissent faire l'objet d'un traitement informatisé par le promoteur. Ces données me concernant resteront strictement confidentielles. Je n'autorise leur consultation que par des personnes qui collaborent à la recherche, désignées par le Dr..... et, éventuellement un représentant des autorités de santé.

J'ai bien noté que j'ai un droit d'accès et de rectification à mon dossier médical (loi du 4/03/02).

Je pourrai à tout moment demander toute information complémentaire au Docteur
.....
(nom et numéro de téléphone de l'investigateur)

Date :.....

Date :.....

Signature de l'investigateur

Signature du sujet adulte

L2MA BATTERIE POUR L'EXAMEN PSYCHOLINGUISTIQUE DE L'ENFANT

1997, CHEVRIE-MULLER C., A.M SIMON, S. FOURNIER

Bilan complet du langage écrit et oral de 8 ans 6 mois à 10 ans 6 mois

Cette batterie a pour objectif de mettre à la disposition du praticien un réel "bilan orthophonique" prenant en compte toutes les modalités de l'évaluation psycholinguistique, y compris l'attention et la mémoire. Elle permet le diagnostic et l'évaluation des différentes capacités linguistiques susceptibles d'être altérées en pathologie chez l'enfant.

Cette batterie se compose de 24 épreuves réparties en cinq domaines : langage oral, langage écrit, mémoire, attention, aptitudes visuo-motrices.

Il s'agit d'un instrument à but descriptif et explicatif. La L2MA apporte des informations sur le trouble d'apprentissage et sur sa sévérité. L'analyse de l'ensemble du profil va servir à guider l'intervention thérapeutique.

La batterie s'organise autour de cinq axes :

- **Langage Oral** (7 subtests)

Certaines capacités, reconnues comme spécifiquement liées aux possibilités d'apprentissage de la lecture, sont prises en considération, telles les capacités phonologiques et l'accès au lexique interne.

- **Langage Ecrit** (9 subtests)

L'objectif est de rechercher si, d'une part, les principales stratégies utilisables au sein du processus de lecture sont maîtrisées, et si, d'autre part, la lecture est effective, c'est-à-dire si le texte est compris.

- **Mémoire** (6 subtests)

Sont considérées dans la batterie la mémoire immédiate à contenu sémantique (série de mots, phrases) ou non sémantique (séries de chiffres), la mémoire de travail et la mémoire "différée" (au cours même de la passation).

- **Attention** (1 subtest)

Les capacités attentionnelles sont indispensables pour l'apprentissage : on connaît les perturbations qu'entraînent les troubles attentionnels associés ou non à l'hyperkinésie. La batterie comporte donc un test d'attention continue (test de barrage).

- **Aptitudes visuo-motrices** (1 subtest)

Public	Enfants
Indication	- Bilan et suivi de la pathologie du langage oral et du langage écrit
Points forts	- Bilan complet du langage oral et du langage écrit avec un même

	<p>instrument</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le profil constitue un véritable guide pour le choix d'une prise en charge adaptée - Situe la ou les déficience(s) linguistique(s), mnésiques ou attentionnelles dans le contexte neuropsycholinguistique - Précise le suivi de l'évolution au cours de la rééducation orthophonique
Passation	
Tps passation	passation de 70 à 90 mn, fractionnée en 2 séances
Correction	correction pendant la passation ; 10 mn pour établir le profil
Etalonnage	par classes d'âge et par classes scolaires sur une population de 339 enfants

•

N-EEL NOUVELLES EPREUVES POUR L'EXAMEN DU LANGAGE

2001, CHEVRIE MULLER C., M.PLAZA (avec la participation de S.FOURNIER et M.T RIGOARD)

Bilan complet du langage oral de l'enfant de 3 ans 7 mois à 8 ans 7 mois

Cette batterie composée de 17 subtests, permet de faire un bilan complet des constituants formels du langage (phonologiques, lexicaux, morpho-syntaxiques) sur les deux versants réceptifs et expressifs, ainsi que des processus cognitifs en jeu dans l'apprentissage du langage (la mémoire auditivo-verbale, les aptitudes opératoires concrètes).

La N-EEL est la première batterie qui permet de mettre en évidence le manque du mot et les difficultés d'accès au lexique, en tenant compte de l'ébauche initiale ; cette évaluation est renforcée d'une épreuve de désignation.

Le subtest "La chute dans la boue", évalue le niveau pragmatique du langage de l'enfant. Cette épreuve offre également une analyse des aptitudes morphosyntaxiques, élément essentiel dans le diagnostic des troubles de la production. Enfin, l'observation lors de la passation permet une évaluation du comportement narratif - descriptif ou imaginaire - ainsi que des capacités narratives de l'enfant.

La N-EEL comprend deux protocoles, forme P (Petits) et forme G (Grands), facilement discernables par deux couleurs distinctes.

La batterie comporte 17 subtests qui s'organisent de la façon suivante :

- **Phonologie – Production** (2 subtests)
 - Phonologie et articulation (toutes les consonnes et les groupes de consonnes sont étudiés dans différents contextes de mots, unisyllabiques et polysyllabiques).
 - Phonologie et mémoire (répétition de mots peu fréquents de longueur syllabique croissante).
- **Conscience phonologique** (1 subtest)
 - Avec deux épreuves distinctes selon la classe de l'enfant.
- **Expression** (4 subtests)
 - Vocabulaire produit en dénomination.
 - Vocabulaire abstrait : évocation de mots abstraits à l'occasion d'une épreuve cognitive de classification en fonction de critères discrets.
 - Morpho-syntaxe : flexion des verbes dans une épreuve de phrases

- à compléter d'après un modèle.
- Expression spontanée dans un récit d'après images ("La chute dans la boue").
 - **Compréhension** (7 subtests)
 - Vocabulaire passif, en désignation.
 - Mots fonctionnels : Topologie et Arithmétique (épreuve "Les canards et les chats").
 - Mots fonctionnels : Concepts mathématiques.
 - Concept abstrait 1 : "Différence".
 - Concept abstrait 2 : "Position".
 - Morpho-syntaxe : compréhension des oppositions syntaxiques (épreuve de type "choix multiples").
 - Compréhension de questions : évalue les aspects sémantiques et pragmatiques de la compréhension.
 - **Mémoire** (3 subtests)
 - Répétition de séquences de chiffres.
 - Reproduction de structures rythmiques.
 - Répétition de phrases.

	Enfants
	- Dysphasiques, troubles du langage liés ou non à une pathologie plus complexe
	<ul style="list-style-type: none"> - Une exploration de tous les aspects du langage à partir d'une seule batterie autorisant l'établissement de profils - Un outil complet qui bénéficie de la longue expérience clinique de la version précédente <ul style="list-style-type: none"> - Une épreuve enrichie, révisée en profondeur et entièrement réétalonnée
Passation	
Tps passation	40 à 50 mn selon l'âge
Correction	pendant la passation ; + 15 mn pour établir le profil

ALOUETTE-R TEST D'ANALYSE DE LA LECTURE ET DE LA DYSLEXIE

2005, LEFAVRAIS P.

La révision de l'Alouette a été engagée pour adapter ce test très ancien, mais toujours utilisé, aux contraintes actuelles des professionnels.

La détermination d'un âge de lecture, tel qu'il était proposé dans la première version de l'Alouette, est abandonnée au profit d'une analyse détaillée de la lecture et de ses erreurs.

L'Alouette-R permet, d'une part, d'évaluer les stratégies de lecture dans une situation de lecture à voix haute de texte et non pas de mots isolés. D'autre part, elle est utile pour analyser les difficultés en lecture en prenant appui sur les théories actuelles de l'apprentissage de la lecture, selon les types d'erreurs commises (les difficultés observées sont-elles liées à une atteinte de la voie phonologique, de la voie lexicale, aux deux ?).

Les résultats observés à l'Alouette permettent toujours d'éclairer et d'orienter les rééducations.

Le texte de l'Alouette est conservé car il a fait ses preuves et que son contenu n'a pas particulièrement vieilli. Les mots qui étaient rares pour les enfants il y a quarante ans le sont encore actuellement et obligent donc les enfants à utiliser la voie d'assemblage.

Dans cette version révisée, les nouvelles feuilles de notation des résultats proposent à la fois une analyse quantitative des résultats et des propositions d'analyse qualitative des erreurs.

Enfin, quatre types de profils sont accessibles au praticien – en écart types ou en centiles, et analysés, soit en tenant compte de l'âge, soit du niveau scolaire.

Public	Enfants Adultes Adolescents
Indication	- Détermination des typologies d'erreurs en lecture
Points forts	- Evaluation des stratégies de lecture de mots dans une situation de lecture à haute voix d'un texte
Passation	
Tps passation	3 mn
Correction	2 mn

LMC-R EPREUVE D'EVALUATION DE LA COMPETENCE EN LECTURE

1999, KHOMSI A.

Analyse des stratégies de lecture des enfants en difficulté

Cet ensemble de trois épreuves vise à une analyse fine des stratégies utilisées par les enfants et en particulier ceux qui sont en difficulté.

- **La Lecture en Une Minute**, évalue la vitesse et le degré d'automatisation de la lecture, élément essentiel de l'efficacité des lecteurs.
- **L'Identification du Mot Ecrit** associe des images d'objets à des étiquettes portant un mot écrit. L'enfant doit porter un jugement d'acceptabilité pour chaque ensemble mot et image et justifier sa réponse. L'analyse des réponses permet d'estimer la précision de l'identification des mots écrits.

La Compréhension en Lecture utilise des planches de quatre images associées à des énoncés de deux types différents : des énoncés simples, pour lesquels la réponse correcte peut être obtenue à partir d'une représentation imagée, puis des énoncés plus complexes visant à évaluer la capacité à utiliser des stratégies "inférentielles". Les capacités d'autocorrection sont aussi évaluées.

Une analyse des erreurs permettra de mieux cerner les stratégies de compréhension utilisées. Plusieurs cas d'enfants fournissent une aide essentielle à la compréhension et l'interprétation des profils.

Public	Enfants
Indication	<ul style="list-style-type: none"> - Analyse des stratégies de lecture des enfants en difficulté, par une approche clinique des difficultés de lecture - Evaluation des compétences en lecture des élèves susceptibles de retourner vers l'enseignement général
Points forts	<ul style="list-style-type: none"> - Etalonnages qui couvrent tout le cycle élémentaire et le début du collège - Un critère d'arrêt permet de ne pas passer l'intégralité des épreuves et d'utiliser les items non administrés en cours ou en fin de la prise en charge
Passation	
Tps passation	45 mn environ
Correction	5 mn
Etalonnage	enfants de la fin du CP à la 4ème

CHRONOSDICTÉES

Brigitte Baneath, Corinne Boutard, orthophonistes et Corinne Alberti, praticien hospitalier.

Evaluation des capacités de transcription dans différents domaines de l'orthographe du CE1 à la 3ème

Un outil de dépistage des troubles orthographiques qui permet d'évaluer les capacités de transcription des patients dans différents domaines de l'orthographe avec ou sans contrainte temporelle.

Ce test permet une analyse fine des difficultés que peut rencontrer un très large panel de patients car il couvre de façon individuelle des niveaux pédagogiques allant du CE1 à la 3ème tout en classifiant le type d'erreurs pouvant être commises. Chaque texte de dictée a en effet été élaboré selon des critères très précis et spécifiques permettant d'explorer différents versants de l'orthographe, fautes phonétiques, syntaxiques, de segmentation et d'usage.

L'étalonnage (953 passations auprès d'une population témoin, comparaison et validation auprès d'une population pathologique) permet une étude précise des difficultés que peuvent présenter les sujets et, par là, l'élaboration d'un plan de remédiation adapté et individualisé, ainsi qu'un suivi de l'évolution en cours de rééducation.

En outre et c'est ici le deuxième atout majeur de cette épreuve, la passation peut se faire en ajoutant une contrainte temporelle : l'enfant écrit en écoutant le texte enregistré.

LE VOL DU PC

Boutard Corinne, Claire Isabelle, Gretchanovsky Laurent

Ce test d'évaluation fonctionnelle de la lecture chez les sujets de 11 à 18 ans a été étalonné sur 620 élèves scolarisés au collège ou au lycée.

L'épreuve consiste dans un premier temps en la lecture, à voix haute, d'un texte d'une trentaine de lignes dont le thème a été choisi pour susciter l'intérêt des adolescents. Le sujet doit ensuite faire un récit oral de ce texte et répondre à des questions ouvertes. Il doit enfin effectuer trois épreuves écrites (Q.C.M., choix de titres et recherche d'informations dans le texte).

D'une passation aisée et courte (10 à 15 mn), ce test permet d'analyser le temps de lecture d'un texte, les erreurs de lecture et la compréhension en lecture.

BELEC

Batterie d'évaluation du langage écrit et de ses troubles

Epreuves: Mousty, P. Leybaert, J. Alegria, J., Content, A. & Moraïs, J. (1994) Bélec. In, Grégoire, J., Piérart, B. (Eds) Evaluer les troubles de la lecture. *Les nouveaux modèles théoriques et leurs implications diagnostiques*. 127-145. Bruxelles: De Boeck.

Normes: Mousty, P et Leybaert, J. (1999) Evaluation des habiletés de lecture et d'orthographe au moyen de BELEC: données longitudinales auprès d'enfants francophones testés en 2ème et 4ème années. *Revue Européenne de Psychologie Appliquée*, 4, 325-342.

Bélec est un outil d'investigation des processus de lecture et d'acquisition qui a été conçu pour faciliter le diagnostic des troubles rencontrés par certains enfants et fournir des pistes quant à leurs origines possibles. Principalement destiné à des enfants de 7 ans à 12 ans, Bélec permet l'identification de leurs difficultés au niveau des processus de lecture et d'écriture et de leur mise en relation avec d'autres habiletés qui pourraient en être à l'origine. La conscience de la structure segmentale de la parole, la perception fine de la parole et la mémoire phonologique de travail font à cet effet partie de l'évaluation.

Bélec se compose d'une part des épreuves de lecture et d'orthographe et d'autre part des épreuves d'évaluation des habiletés métalinguistiques.

Lat	Date Naiss	N° Inclusion	Sexe	date BO	Age	Vitesse	non mots	mots irréguliers	Orthographe	score phonologique
D	11/11/92	01-04	M	29/09/09	16 ans 10	5	5	5	5	déficit
D	7/07/99	01-06	M	29/09/09	10 ans 2	5	3	5	5	déficit
D	4/11/98	02-05	F	26/10/05	6 ans 11	NA	5	3	3	déficit
D	19/09/96	03-03	F	23/06/09	12 ans 9	1	5	1	3	déficit
G	13/07/98	03-04	M	10/11/09	11 ans 3	0	5	5	2	déficit
G	27/09/00	03-05	F	16/03/08	7 ans 5	5	3	2	4	déficit
D	17/07/03	03-06	F	10/11/09	6 ans 3	5	3	3	3	normal
D	18/09/98	04-03	M	2/03/10	11 ans 5	2	5	5	5	déficit
D	16/09/00	04-04	M	17/11/09	9 ans 2	0	5	4	4	déficit
D	16/09/00	04-05	M	7/12/10	10 ans 2	3	5	5	5	NA
D	9/09/02	04-06	M	22/09/09	7 ans 0	5	5	4	4	normal
D	24/09/99	05-05	M	13/01/13	13 ans 3	0	3 to 4	0 to 1	5	déficit
G	7/09/95	05-04	F	12/01/03	7 ans 4	0	3 to 5	3 to 5	3 to 5	déficit
G	13/09/93	05-03	M	20/02/07	13 ans 5	5	5	4 to 5	5	déficit
D	1/01/90	07-03	M	11/02/07	17 ans 1	5	3 to 4	3 to 4	5	déficit
G	12/05/95	08-03	M	22/03/10	14 ans 10	3 to 5	5	1 to 3	3 to 5	déficit
D	18/05/98	08-04	M	18/03/10	11 ans 10	5	5	5	5	déficit
D	5/07/99	09-04	F	9/02/10	10 ans 7	4	1	5	4	déficit
D	2/08/01	09-05	M	9/02/10	8 ans 6	1	3 to 5	3 to 5	3 to 4	déficit
D	9/07/93	10-04	F	18/09/07	14 ans 2	0	3	0	3 to 5	déficit
D	7/08/95	10-05	M	18/09/07	12 ans 1	3	5	1	4 to 5	déficit
D	30/05/92	10-03	M	13/03/07	14 ans 9	1	0	1	3	NA
D	12/12/94	11-03	F	22/10/07	12 ans 10	3	1 to 3	0	3	déficit
D	14/11/97	11-04	M	26/01/06	8 ans 2	NA	3	3	NA	NA
D	21/11/02	11-05	M	30/03/10	7 ans 4	NA	3	3	NA	déficit

Mélina HUC-CHABROLLE

**Étude de la correspondance génotype/phénotype
dans la dyslexie de développement**

Résumé

La dyslexie est le plus fréquent des troubles neurodéveloppementaux de l'enfant. A ce jour, 9 loci de susceptibilité ont été identifiés parmi lesquels DYX 9 en Xq27. Nous avons réalisé la première étude de liaison française suivie de l'analyse de gènes candidats sur l'ensemble du génome de 58 sujets issus de 12 familles multiplex pour la dyslexie, en utilisant un phénotype catégoriel. Des résultats significatifs sont apparus pour la région Xq27.3, au sein de DYX9. Le Lod score multipoint maximal obtenu était 3.884 entre rs12558359 et rs454992. Dans cette région, les séquences codantes de 7 gènes candidats ayant un rôle dans le développement cérébral (*CXORF1*, *CXORF51*, *SLITRK2*, *FMR1*, *FMR2*, *ASFMR1*, *FMR1NB*), ont été étudiées à la recherche de mutations. Nous avons également étudié les séquences 5' non codantes des gènes *FMR1* et *FMR2*. Aucune mutation n'a été retrouvée. Ces résultats de liaison de la région Xq27.3, au locus *XFRA*, dans une population française confirment la région DYX9 comme région d'intérêt dans la dyslexie de développement.

Résumé en anglais

Dyslexia is a frequent neurodevelopmental learning disorder. To date, 9 susceptibility loci have been determined among which DYX9 located in Xq27. We performed the first French SNP linkage study followed by candidate gene investigation in dyslexia by studying 12 multiplex families (58 subjects) with at least two children affected, according to categorical restrictive criteria for phenotype definition. Significant results emerged on Xq27.3 within DYX9. The maximum multipoint LOD score reached 3,884 between rs12558359 and rs454992. Within this region, 7 candidate genes were investigated for mutations in exonic sequences (*CXORF1*, *CXORF51*, *SLITRK2*, *FMR1*, *FMR2*, *ASFMR1*, *FMR1NB*), all having a role during brain development. We further looked for 5'UTR trinucleotide repeats in *FMR1* and *FMR2* genes. No mutation or polymorphism co-segregating with dyslexia was found.

This finding in French families with Dyslexia showed significant linkage on Xq27.3 enclosing *FRAXA*, and consequently confirmed the DYX9 region as a robust susceptibility locus. We reduced the previously described interval from 6.8 Mb (DXS1227- DXS8091) to 4Mb also disclosing a higher Lod score.