

liams? Parce que l'étude des capacités des personnes atteintes devrait nous renseigner sur l'organisation et sur la plasticité du cerveau normal. Certaines équipes tentent d'identifier les caractéristiques du cerveau de ces personnes et de comprendre comment elles déterminent leurs performances intellectuelles générales. Simultanément, des généticiens essaient de découvrir les anomalies génétiques qui sont responsables du syndrome de Williams.

Une lente accumulation des connaissances

En 1993, ils ont découvert que le syndrome résulte de l'absence d'un fragment dans l'un des deux chromosomes 7. Le fragment absent contient normalement plus d'une quinzaine de gènes. L'identification de ces derniers révèle comment leur absence produit les caractéristiques neuro-anatomiques et comportementales observées. Cette étude globale du syndrome de Williams – de la génétique à la neurobiologie, puis au comportement – deviendra peut-être un modèle pour l'étude de l'influence des gènes sur le développement et sur le fonctionnement du cerveau.

L'analyse des gènes manquants intéresse également la médecine, car elle a révélé pourquoi les personnes atteintes ont d'autres anomalies physiques. Elle a aussi permis la mise au point de tests de dépistage prénatals et d'un diagnostic plus précoce du

trouble : les enfants identifiés sont mieux pris en charge et orientés.

Le syndrome de Williams atteint un enfant sur 20 000 et s'observe dans toutes les populations. Nous pensons qu'il est connu depuis longtemps et que les personnes atteintes ont inspiré certains contes populaires sur les lutins, les elfes et autres personnages féériques (voir l'encadré de la page 83).

Toutefois, le syndrome n'a été décrit qu'en 1961, quand le cardiologue néo-zélandais J.C.P. Williams observa que certains des enfants qu'il suivait avaient les mêmes caractéristiques : un visage de lutin, avec un nez en trompette et un petit menton ; et des troubles cardio-vasculaires, notamment un souffle au cœur et un rétrécissement des principaux vaisseaux sanguins, souvent de l'aorte (cette «sténose aortique supravulvaire» est parfois très grave).

Depuis cette observation, les médecins ont relevé d'autres caractéristiques, qui apparaissent parfois très tôt. Certains nouveau-nés ont des difficultés à se nourrir et souffrent de maux d'estomac, de constipation et de hernies. Ils dorment mal, sont irritables et grincheux, en raison d'une autre anomalie : un excès de calcium dans le sang. Quand les enfants grandissent, leur voix devient rauque et ils se développent plus lentement que les autres. Ils commencent à marcher vers 21 mois, souvent sur la pointe des pieds et avec une maladresse qui persiste toute la vie. Leurs

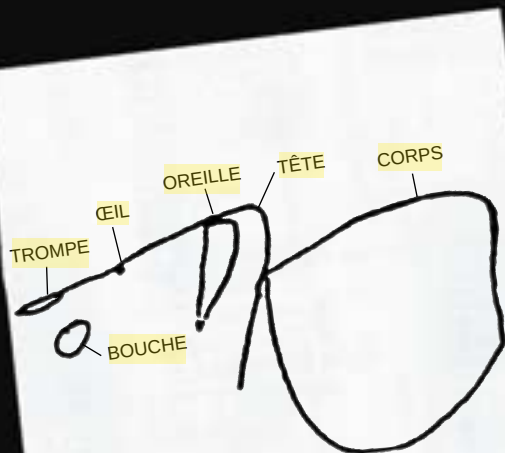
mouvements sont maladroits. Adultes, les personnes atteintes du syndrome de Williams sont très sensibles au bruit, elles sont souvent plus petites que la moyenne et semblent vieillir prématurément (leurs cheveux grisonnent et les rides apparaissent relativement tôt).

L'identification des gènes manquants

Les premiers indices d'une anomalie génétique sont apparus en 1993, grâce à une étude de la sténose aortique supravulvaire. L'équipe qui effectuait cette étude ne s'intéressait pas initialement aux personnes souffrant d'un syndrome de Williams, et elle découvrit que la sténose résultait parfois d'une mutation, héritée d'un parent, d'un des deux exemplaires du gène qui code l'élastine. Cette protéine confère leur élasticité à de nombreux organes et tissus, tels les artères, les poumons, les intestins et la peau.

Sachant que la sténose aortique supravulvaire est fréquente chez les personnes ayant un syndrome de Williams et que les personnes ayant une sténose aortique supravulvaire familiale souffrent de dysfonctionnements des organes «élastiques», les médecins se sont demandé si le syndrome de Williams résultait d'une anomalie du gène de l'élastine. Ils ont découvert que ce gène manquait sur un des deux chromosomes 7. Aujourd'hui, on sait que le gène de l'élastine est absent chez environ 95 pour cent

Dessin et description d'un éléphant par une adolescente ayant un syndrome de Williams



«Qu'est-ce qu'un éléphant? C'est un animal. Que fait un éléphant? Il vit dans la jungle. Il peut aussi vivre dans un zoo. Et il a de longues oreilles grises, des oreilles en éventail, des oreilles qui battent dans le vent. Il a une longue trompe qui peut ramasser de l'herbe ou de la paille. Quand ils sont de mauvaise humeur, cela peut être terrible. Quand un éléphant se met en colère, il peut taper du pied ; il peut charger. Parfois, les éléphants chargent. Ils ont des défenses grosses et longues. Ils peuvent abîmer une voiture. Ils peuvent être dangereux. Quand ils sont menacés ou qu'ils se fâchent, cela peut être terrible. Vous ne voulez pas d'un éléphant comme animal de compagnie. Il vaut mieux avoir un chat, ou un chien, ou un oiseau.»

des personnes atteintes du syndrome. L'anomalie est grave, car les deux exemplaires du gène sont probablement nécessaires pour fabriquer une quantité suffisante d'élastine.

Une diminution de la production d'élastine pouvait expliquer diverses anomalies physiques associées au syndrome de Williams, telles la sténose aortique supra-ventriculaire, les hernies et les rides prématurées, mais quelle pouvait être son rôle dans le retard cognitif et comportemental? Si le manque d'élastine était responsable de tous les symptômes du syndrome de Williams, les personnes ayant seulement une sténose aortique supra-ventriculaire sans retard cognitif devraient aussi avoir des QI faibles. Puisque ce n'était pas le cas, c'est que d'autres gènes sont anormaux dans le syndrome de Williams. Cette hypothèse fut étayée par l'examen des chromosomes de personnes ayant un syndrome de Williams : l'analyse du chromosome 7

montra que le gène de l'élastine n'était pas le seul à manquer.

On sait aujourd'hui que les personnes atteintes du syndrome n'ont pas les gènes *LIM-kinase 1*, *FZD3* et *WSCR1*, par exemple : actifs dans le cerveau des individus normaux, ces gènes participent sans doute à son développement et à son fonctionnement. On ignore le rôle précis des protéines qu'ils codent, mais, selon Amanda Ewart et ses collègues de l'Université de l'Utah, le gène *LIM-kinase 1* (qui manque invariablement quand celui de l'élastine est absent, chez les personnes atteintes du syndrome de Williams) participerait à l'élaboration des relations spatiales. Cela expliquerait pourquoi les personnes ayant un syndrome de Williams ont des difficultés à dessiner de mémoire des objets usuels. Un autre gène absent, *RFC2*, code une protéine qui participe à la répllication de l'ADN, mais on ignore encore

sa contribution éventuelle au syndrome de Williams.

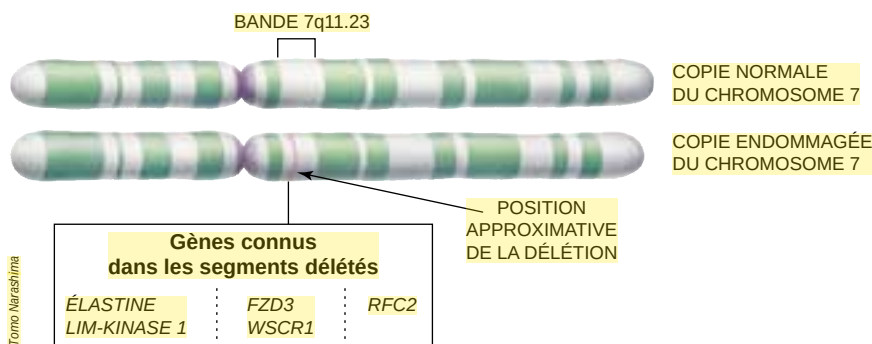
Bien que toutes les causes génétiques du syndrome ne soient pas élucidées, on sait que l'anomalie a son origine dans un ovule ou dans un spermatozoïde qui, par hasard, a perdu des gènes du chromosome 7 avant la fécondation. Les frères et les sœurs sains des personnes ayant un syndrome de Williams ont un chromosome 7 intact ; ils ne risquent pas particulièrement d'avoir des enfants atteints du syndrome de Williams. Enfin, la technique microscopique qui a révélé la délétion du gène de l'élastine – l'hybridation *in situ* par fluorescence – a été transformée en outil diagnostique.

Le profil cognitif

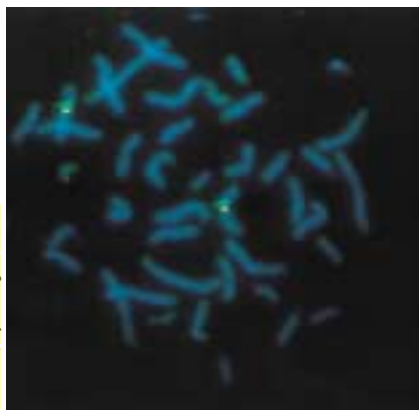
L'étude des causes génétiques du syndrome de Williams aide les explorations neurobiologiques de la maladie. Ces dernières ont commencé il y a une quinzaine d'années, lorsque Ursula Bellugi reçut un appel nocturne, dans son laboratoire de l'Institut Salk, à La Jolla. L'interlocuteur savait qu'U. Bellugi travaillait sur la neurobiologie du langage, et il pensait que sa fille, qui avait un syndrome de Williams, pourrait l'intéresser. Le QI de la jeune fille, qui avait alors 13 ans, était de 50, et on la considérait comme une handicapée mentale : elle lisait et écrivait comme un enfant de 6 ans, mais elle parlait très bien.

À l'époque (et encore aujourd'hui), on savait mal différencier les mécanismes cérébraux du langage de ceux du raisonnement, car, dans la population générale, les capacités cognitives et verbales sont étroitement liées. U. Bellugi pensa que l'étude de personnes ayant un syndrome de Williams, chez qui capacités cognitives et langage sont indépendantes, aiderait les neurobiologistes à dissocier ces deux mécanismes.

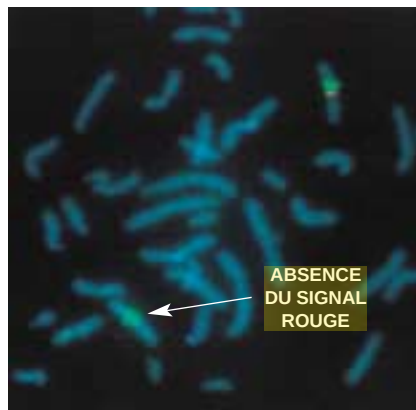
Elle accepta donc de rencontrer la fillette et la revit plusieurs fois. À l'époque, les déficits et les potentialités des personnes ayant un syndrome de Williams étaient très mal connus. Avant d'identifier les aires cérébrales et les mécanismes neurobiologiques responsables des caractéristiques spécifiques du syndrome de Williams, elle voulut d'abord les préciser. Avec ses collègues, elle conçut des tests d'évaluation des apti-



CELLULE NORMALE



CELLULE DU SYNDROME DE WILLIAMS



2. UNE PETITE DÉLÉTION d'un des deux chromosomes 7 est responsable du syndrome de Williams. La région absente contient normalement une quinzaine de gènes, dont quelques uns ont été identifiés. Le gène de l'élastine fait généralement partie des gènes perdus. Un test diagnostique est fondé sur la perte de ce gène : on marque les chromosomes 7 à l'aide d'une substance fluorescente verte et le gène de l'élastine avec une substance fluorescente rouge. Sur les chromosomes (en bleu) d'une cellule d'un sujet normal (photographie de gauche) on voit deux signaux verts et deux signaux rouges, ce qui indique que les deux copies du chromosome 7 sont présentes et que chacune porte le gène de l'élastine. Au contraire, chez les personnes ayant un syndrome de Williams, un signal rouge manque sur le chromosome 7, où le gène de l'élastine a été délété (photographie de droite).