

Le cerveau et le SVCF – Ce que nous savons

Par le Dr Linda Campbell (Ph. D.) et le Professeur Wendy Kates (Ph. D.)

Université de Newcastle (Australie) et Université de médecine Suny Upstate (USA)

Mai 2011

Révisé par le Professeur Stephan Eliez (M.D.)

Université de Genève (Suisse)

Au cours des vingt dernières années, les recherches étudiant les effets du SVCF sur le cerveau ont suscité un intérêt grandissant. Cela est essentiellement dû à deux rapports publiés au début des années 90. Le premier décrit la découverte de la microdélétion sur le chromosome 22q11.2 par Pete Scambler et des collaborateurs. Dans le second rapport, Bob Shprintzen et ses collaborateurs ont montré que le risque de troubles mentaux pouvait être plus élevé chez les personnes atteintes du SVCF. Parallèlement, les progrès de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et le développement de moyens plus rapides et plus précis pour analyser et interpréter les propriétés structurelles et fonctionnelles du cerveau ont abouti à une véritable révolution dans le domaine des neurosciences.

Mieux comprendre l'influence de la délétion sur les structures et les fonctions du cerveau peut expliquer pourquoi les personnes atteintes du SVCF ont des problèmes ou des troubles comportementaux spécifiques. Ainsi, il serait possible d'effectuer des interventions mieux ciblées et les cliniciens pourraient déterminer si certaines personnes ont un plus grand risque de développer des troubles spécifiques. Bien que la recherche sur les structures et les fonctions du cerveau soit en progrès et de plus en plus sophistiquée, il est important de souligner qu'il est encore impossible pour un clinicien de regarder le cerveau d'un individu atteint du SVCF et de s'avancer sur l'évolution de la maladie. Toutefois, nous sommes en mesure d'expliquer en quoi le cerveau des personnes atteintes du SVCF, en tant que groupe, est généralement différent du cerveau des personnes normalement formées.

Les premières études menées sur l'anatomie du cerveau ont recouru à des observations cliniques qui se concentraient sur les spécificités structurelles du cerveau : c'est-à-dire que des cliniciens formés examinaient les clichés du cerveau pour voir s'ils remarquaient des lésions ou des différences structurelles au niveau de la taille et de la forme du cerveau.

Cette méthode était subjective et détectait uniquement les grosses déformations structurelles. Cependant, ces observations ont fourni des résultats concordants. Les individus atteints du SVCF risquent davantage de présenter :

- Un cavum septum pellucidum : c'est une cavité située entre les membranes qui séparent les ventricules latéraux du cerveau.
- Une hyperintensité de la substance blanche : ce sont des taches claires sur les clichés du cerveau. Les incidences cliniques du cavum septum pellucidum et de l'hyperintensité de la substance blanche chez les personnes atteintes du SVCF restent encore inconnues aujourd'hui.
- Une hypertrophie des ventricules latéraux : ce sont les cavités remplies de liquide céphalo-rachidien au milieu du cerveau. Des liens entre les troubles mentaux comme la psychose et l'hypertrophie des ventricules latéraux ont été établis, mais les différences individuelles sont nombreuses et aucune preuve concluante n'existe.
- Une atrophie du vermis : c'est une région du cervelet. Le vermis joue un rôle dans la cognition sociale.
- La maladie d'Arnold-Chiari (ou de Chiari II) : c'est une malformation du cervelet qui peut causer des symptômes physiques tels que des difficultés d'alimentation et de déglutition, des maux de tête et des vertiges.
- La polymicrogyrie : c'est la présence en trop grande quantité de petites circonvolutions cérébrales. Ce phénomène a lieu à un stade précoce du développement, et peut se produire dans un hémisphère du cerveau ou bien dans les deux. Les effets peuvent être très mineurs, et parfois complètement

invisibles. Mais dans les cas plus graves, elle peut être associée à de l'épilepsie et à une déficience intellectuelle.

De nos jours, de nouvelles méthodes nous permettent de mesurer les différences structurelles indétectables à l'œil nu, et de comparer l'anatomie cérébrale de groupes de personnes présentant ou ne présentant pas une microdélétion 22q11.2. De plus, en observant les clichés du cerveau provenant des mêmes individus au cours du temps, il est possible de voir son développement au fur et à mesure que les individus grandissent.

Nous savons pertinemment que le cerveau des personnes atteintes du SVCF est affecté par la microdélétion 22q11.2 de plusieurs façons. En particulier, on a découvert que les personnes atteintes du SVCF avaient des volumes cérébraux plus faibles dans les régions corticales et sous-corticales. Le cortex cérébral est la surface extérieure du cerveau, contenant la substance grise (dont les neurones), où se fait la plupart des traitements de l'information. La région sous-corticale se trouve sous le cortex cérébral : elle englobe les régions intérieures du cerveau. Les régions corticales et sous-corticales du cerveau sont toutes les deux affectées par le SVCF.

Chez les personnes atteintes du SVCF, les régions corticales se trouvant à l'arrière du cerveau sont davantage touchées que les régions frontales. Quelques régions touchées :

- Le cervelet : il joue un rôle dans la motricité, mais aussi dans des fonctions cognitives telles que l'attention, le langage et le traitement des émotions.
- Les lobes pariétal et occipital : le lobe pariétal, en particulier, est une région du cerveau qui joue un rôle important dans l'intégration des informations sensorielles issues des différentes parties du corps. Il joue également un rôle dans l'aptitude au calcul, la perception spatiale et visuelle, très souvent diminuées chez les personnes atteintes du SVCF. Des différences dans ces régions peuvent être à l'origine de certaines diminutions cognitives souvent observées chez les personnes atteintes du SVCF.
- Le lobule fusiforme (partie du cortex temporal) : il est important pour la reconnaissance des visages et du corps, et pour le traitement des expressions du visage. Ainsi, le lobule fusiforme peut jouer un rôle dans certains des difficultés sociales souvent attribuées aux personnes atteintes du SVCF.

Des altérations dans les régions sous-corticales du cerveau ont également été découvertes chez les personnes atteintes du SVCF. Quelques exemples de ces altérations :

- Atrophie de l'hippocampe : il joue un rôle dans la formation de la mémoire.
- Hypertrophie des structures striatales telles que le noyau caudé. On a découvert que le striatum jouait un rôle dans les troubles comportementaux comme le TDA/H chez les personnes qui n'ont pas de microdélétion.
- Hypertrophie du complexe amygdalien : il participe à la reconnaissance des émotions.

On peut également étudier les fonctions cérébrales grâce à l'IRM fonctionnelle (IRMf). Avec l'IRMf, il est maintenant possible de mieux comprendre le niveau et la localisation des zones cérébrales activées quand une personne effectue des tâches telles que se rappeler d'événements, interpréter les expressions du visage, etc. Peu d'études par IRMf ont été réalisées chez les individus atteints du SVCF. Cependant, on a constaté que les personnes atteintes du SVCF utilisent des régions cérébrales atypiques par rapport aux personnes qui n'ont pas de microdélétion, quand il s'agit de percevoir des visages et de résoudre des exercices de mathématiques et de mémoire.

Des rapports concordants affirment la présence d'anomalies dans la substance grise chez les personnes atteintes du SVCF. Néanmoins, il semble que la substance blanche soit plus gravement affectée que la substance grise. La substance blanche est composée d'axones qui connectent entre eux différentes parties du cerveau, et ainsi permet la communication entre les neurones. Elle est appelée ainsi car la substance qui recouvre les axones est composée de lipides et lui donne un aspect blanchâtre. On a découvert que la substance blanche est relativement réduite dans plusieurs régions du cerveau chez les personnes atteintes du SVCF. Toutefois, le corps calleux, un faisceau de substance blanche qui connecte l'hémisphère (ou côté) droit et l'hémisphère gauche du cerveau, a une taille accrue. Cette hypertrophie peut indiquer un retard de maturation cérébrale du corps calleux qui a lieu chez les adolescents normalement formés.

Un autre aspect important des fonctions cérébrales est le rôle des neurotransmetteurs. Les neurotransmetteurs sont des composés chimiques présents dans le cerveau qui permettent aux neurones d'envoyer des messages aux autres neurones. Il existe différentes catégories de neurotransmetteurs. La dopamine est un neurotransmetteur qui est particulièrement touché par la microdélétion 22q11.2, pour la simple raison que la quantité de dopamine présente dans la partie frontale du cerveau est régulée par un gène qui se trouve dans la région 22q11.2. Le gène en question est le gène Catéchol-O-Méthyltransférase ou gène COMT. Il existe deux variantes (ou types) différentes de ce gène : Met ou Val.

En temps normal, chaque personne a deux copies de ce gène et peut avoir soit deux gènes du même type (Met/Met ou Val/Val) ou bien avoir une copie de chaque type (Val/Met).

Cependant, les personnes atteintes du SVCF n'en possèdent qu'une copie, c'est-à-dire qu'elles ont soit une copie Met, soit une copie Val. La combinaison des variantes a une influence sur la quantité de dopamine présente dans le cortex frontal. Le niveau de dopamine présent dans le cortex frontal influe sur la cognition (comme la mémoire) et est également associé à des troubles psychiatriques tels que la psychose. Les études qui cherchaient à expliquer comment une variante spécifique de ce gène touche les personnes atteintes du SVCF ne sont pas concluantes. Des études sur les enfants atteints du SVCF ont révélé que la variante Val est associée à une augmentation des troubles cognitifs, comparativement à ceux qui ont une variante Met. Ces troubles cognitifs peuvent être des fonctions intellectuelles, exécutives et attentionnelles réduites ainsi qu'un niveau d'anxiété élevé. Toutefois, d'autres études avec des individus atteints du SVCF ont révélé que la variante Met est un facteur de risque de troubles psychiatriques tels que le TDAH, le TOC et le trouble bipolaire. C'est également un facteur de risque de développement de symptômes psychotiques. Des scientifiques continuent de tester les effets des variantes de ce gène avec des échantillons de personnes atteintes du SVCF plus larges, ce qui permettra d'avoir une réponse définitive.

Les structures et les fonctions atypiques du cerveau des personnes atteintes du SVCF ne sont pas comparables à celles d'un cerveau qui a été lésé par un trauma tel qu'un accident. Il est très probable que cela soit dû à un changement développemental dynamique présent avant la naissance et persistant pendant la vie. En effet, des études

suivant des jeunes atteints du SVCF pendant leur adolescence ont révélé que leur développement cérébral était différent de celui des jeunes qui n'avaient pas de microdélétion. Il devient aussi évident que les garçons et les filles atteints du syndrome ont un développement cérébral différent et que des facteurs comme les gènes spécifiques ont également une influence sur le développement cérébral.

Enfin, il est important de considérer notre cerveau tel qu'il est : un organe complexe et dynamique. Les personnes atteintes du SVCF ont un développement cérébral limité, qui peut être différent du développement "normal". Mais qu'appelle-t-on développement normal ? Nous sommes tous uniques et nous vivons des expériences qui nous façonnent différemment. Nous savons que les gènes et l'environnement jouent tous les deux des rôles essentiels dans la formation et le développement du cerveau au cours de notre vie. Même si les enfants nés avec un SVCF ont des cerveaux différents des cerveaux normalement formés, ces jeunes cerveaux sont étonnamment modulables et sont de plus en plus compris comme étant en quelque sorte "malléables aux influences extérieures". Grâce à nos recherches, ils seront mieux compris dans les années à venir.

