

La marquise n'osait plus sortir à cinq heures... ou le syndrome de Gilles de la Tourette

La marquise de Dampierre, qui avait reçu, comme toutes les filles de la noblesse du début du XIX^e siècle, une excellente éducation, jurait comme un charretier. Ce comportement fâcheux ne pouvait évidemment passer inaperçu, bien qu'elle le fit en toute innocence, de façon compulsive et involontaire. A partir de cette observation princeps, un jeune neurologue, élève de Charcot, décrit l'entité qui porte aujourd'hui son nom : le syndrome de Gilles de la Tourette (GTS). Ce trouble obsessionnel compulsif (TOC) peut se traduire par des mouvements involontaires allant de simples tics à une torsion brusque de tout le corps. Cette incoordination motrice s'accompagne de troubles de la parole (écholalie^{*}, coprolalie^{**}) ainsi que de troubles du comportement. Ce syndrome fut par la suite retrouvé dans de nombreux pays, souvent avec plusieurs cas dans de grandes familles, chez les Mennonites aux États-Unis [1], les Afrikaners [2], et récemment chez des Canadiens français de la région de Charlevoix au Québec, où une analyse de ségrégation permit de proposer un locus en 11q23 [3]. Transmise en dominance, mais de pénétrance variable, la maladie est plus évidente et plus spectaculaire chez les homozygotes. Malgré la création d'un consortium international [4] et l'existence d'associations de malades qui sont évidemment très gênés dans leur vie sociale et affec-

tive, le gène n'a pas encore été découvert. Une récente publication offre d'intéressantes perspectives : elle propose un nouveau locus en 7q31, quelques gènes candidats, et surtout un rapprochement avec l'autisme, car un locus de susceptibilité pour cette maladie se trouverait au même site et parce que l'association autisme-GTS semble plus fréquente que ne le laissaient prévoir les statistiques [5]. L'analyse moléculaire a porté sur l'ADN d'un garçon de 13 ans porteur d'une duplication *de novo* du segment 7q22.1-q31.1 et atteint d'un GTS associé à diverses malformations (strabisme, malformation d'une oreille, entre autres). L'étude du point de cassure distal a montré la perte de l'intégrité d'un nouveau gène, *IMMP2L* appelé ainsi en raison de sa similitude avec le gène de la levure *IMP2* codant pour la peptidase 2 de la membrane mitochondriale. Cette protéine est très conservée dans l'évolution et on trouve pour la protéine humaine 55% d'homologie avec celle de la drosophile et 42 % avec celle de *Cænorhabditis elegans*. Toutefois, il est trop tôt pour considérer que ce gène *IMMP2L* est impliqué dans le GTS car d'autres gènes présents en triple exemplaire pourraient aussi jouer un rôle dans le développement et le fonctionnement cérébral : le gène *Leu Rich Rep* (orthologue de celui codant pour la *leucin rich repeat protein* murine), le gène *NRCAM* codant pour une molécule d'adhérence cellulaire de la famille des CAM trouvées dans le système nerveux, et enfin le gène codant pour la reeline, une glycoprotéine participant à la migra-

tion des neurones du cortex et du cervelet, dont des mutations sont responsables de lissencéphalie (*m/s* 2000, n°11, p. 1262). Or, on ignore jusqu'à présent les conséquences pour le système nerveux d'une surexpression de la reeline. Ce travail montre une fois de plus combien sont précieux les remaniements chromosomiques associés à des maladies mendéliennes pour orienter des recherches moléculaires. En l'occurrence, celles-ci donnent l'espoir de découvrir enfin le gène en cause dans cette inconvenante maladie et peut-être de progresser dans la compréhension de l'autisme.

1. Kurlan R, Behr J, Medved L, Shoulson I, Pauls D, *et al.* Familial Tourette's syndrome: report of a large pedigree and potential for linkage analysis. *Neurology* 1986; 36: 772-6.
2. Simonik I, Gericke GS, Ott J, Webert JL. Identification of genetics markers association with Gilles de la Tourette syndrome in an Afrikaner population. *Am J Hum Genet* 1998; 63: 839-46.
3. Merette C, Brassard A, Potvin A, Bouvier H, Rousseau F, *et al.* Significant linkage for Tourette syndrome in a large French Canadian family. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 1008-13.
4. Tourette syndrome association international Consortium for genetics. A complete genome screen in sib pairs affected by Gilles de la Tourette syndrome. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 1428-36.
5. Petek E, Windpassinger C, Vincent JB, Cheung J, Boright AP, *et al.* Disruption of a novel gene (*IMMP2L*) by a breakpoint in 7q31 associated with Tourette syndrome. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 848-58.

Simone Gilgenkrantz

9, rue Basse, 54330 Clérey-sur-Brenon, France.

* Répétition immédiate de mots ou de phrases entendus à l'instant.

** Émission compulsive de mots grossiers.