



HAL
open science

La personnalité des individus atteints de RASopathies

Varoona Bizaoui-Rambhajunsing

► **To cite this version:**

Varoona Bizaoui-Rambhajunsing. La personnalité des individus atteints de RASopathies. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. dumas-01905019

HAL Id: dumas-01905019

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01905019>

Submitted on 25 Oct 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

UNIVERSITÉ DE BREST – BRETAGNE OCCIDENTALE

UFR Médecine et Sciences de la Santé

Année 2016-2017

N° _____

**THÈSE DE
DOCTORAT en MÉDECINE
DIPLÔME D'ÉTAT**

par

Varoona Bizaoui-Rambhajusing

Née le 24/04/1985 à L'île Maurice

Présentée et soutenue publiquement

Le 24 mars 2017

Directrice de thèse : Mme le Professeur Lauren Weiss, UCSF

La personnalité des individus
atteints de RASopathies

Président

Mr le Professeur Claude Férec, CHU de Brest

Membres du Jury

Mr le Professeur Sylvain Brochard, CHU de Brest

Mr le Professeur Michel Botbol, CHU de Brest

Mr le Docteur Paul Gueguen, CHU de Brest

A ma famille...

UNIVERSITE DE BRETAGNE OCCIDENTALE
FACULTE DE MEDECINE ET DES SCIENCES DE LA SANTE DE BREST

DOYENS HONORAIRES

Professeur H. FLOCH

Professeur G. LE MENN (†)

Professeur B. SENECAIL

Professeur J. M. BOLES

Professeur Y. BIZAIS (†)

Professeur M. DE BRAEKELEER (†)

DOYEN

Professeur C. BERTHOU

PROFESSEURS EMERITES

CENAC Arnaud

Médecine interne

LEHN Pierre

Biologie cellulaire

YOUINOU Pierre

Immunologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES EN SURNOMBRE

MOTTIER Dominique

Thérapeutique

RICHE Christian

Pharmacologie fondamentale

LEFEVRE Christian

Anatomie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS CLASSE EXCEPTIONNELLE

BOLES Jean-Michel

Réanimation médicale

COCHENER-LAMARD Béatrice

Ophtalmologie

DEWITTE Jean-Dominique

Médecine et santé au travail

FEREC Claude

Génétique

GILARD Martine

Cardiologie

JOUQUAN Jean

Médecine interne

OZIER Yves

Anesthésiologie et réanimation chirurgicale

ROBASZKIEWICZ Michel

Gastroentérologie hépatologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS 1^{ERE} CLASSE

| | |
|-----------------------------------|--|
| BAIL Jean-Pierre | Chirurgie digestive |
| BERTHOU Christian | Hématologie |
| BLONDEL Marc | Biologie cellulaire |
| BRESSOLLETTE Luc | Médecine vasculaire |
| DE PARSCAU DU PLESSIX Loïc | Pédiatrie |
| DELARUE Jacques | Nutrition |
| DUBRANA Frédéric | Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| FENOLL Bertrand | Chirurgie infantile |
| FOURNIER Georges | Urologie |
| GENTRIC Armelle | Gériatrie et biologie du vieillissement |
| GOUNY Pierre | Chirurgie vasculaire |
| HU Weiguo | Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique |
| KERLAN Véronique | Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques |
| LACUT Karine | Thérapeutique |
| LEROYER Christophe | Pneumologie |
| LE MEUR Yannick | Néphrologie |
| LE NEN Dominique | Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| LOZAC'H Patrick | Chirurgie digestive |
| MANSOURATI Jacques | Cardiologie |
| MARIANOWSKI Rémi | Oto-rhino laryngologie |
| MERVIEL Philippe | Gynécologie médicale – option gynécologie obs. |
| MISERY Laurent | Dermatologie vénérologie |
| NEVEZ Gilles | Parasitologie mycologie |
| NONENT Michel | Radiologie et imagerie médicale |
| PAYAN Christopher | Bactériologie virologie hygiène |
| REMY-NERIS Olivier | Médecine physique et réadaptation |
| SALAUN Pierre-Yves | Biophysique et médecine nucléaire |
| SARAUX Alain | Rhumatologie |
| SIZUN Jacques | Pédiatrie |
| STINDEL Éric | Biostat., informatique méd. et tech de communication |
| TIMSIT Serge | Neurologie |
| VALERI Antoine | Urologie |
| WALTER Michel | Psychiatrie adultes |

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS 2^{EME} CLASSE

| | |
|------------------------------------|--|
| ANSART Séverine | Maladies infectieuses, maladies tropicales |
| AUBRON Cécile | Réanimation médecine d'urgence |
| BEN SALEM Douraid | Radiologie et imagerie médicale |
| BERNARD-MARCORELLES Pascale | Anatomie et cytologie pathologiques |
| BEZON Eric | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire |
| BOTBOL Michel | Psychiatrie infantile |
| BROCHARD Sylvain | Médecine physique et réadaptation |
| CARRE Jean-Luc | Biochimie et biologie moléculaire |
| COUTURAUD Francis | Pneumologie |
| DAM HIEU Phong | Neurochirurgie |
| DELLUC Aurélien | Médecine interne |
| DEVAUCHELLE-PENSEC Valérie | Rhumatologie |
| GIROUX-METGES Marie-Agnès | Physiologie |
| HUET Olivier | Anesthésiologie réanimation chirurgicale méd. urgences |
| LIPPERT Éric | Hématologie |
| LE MARECHAL Cédric | Génétique |
| L'HER Erwan | Réanimation médicale |
| MONTIER Tristan | Biologie cellulaire |
| NOUSBAUM Jean-Baptiste | Gastroentérologie hépatologie |
| PRADIER Olivier | Cancérologie radiothérapie |
| RENAUDINEAU Yves | Immunologie |
| SEIZEUR Romuald | Anatomie neurochirurgie |

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE

| | |
|---------------------------|-------------------|
| LE RESTE Jean-Yves | Médecine générale |
| LE FLOC'H Bernard | Médecine générale |

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE ASSOCIES A MI-TEMPS

| | |
|------------------------|-------------------|
| BARRAINE Pierre | Médecine générale |
|------------------------|-------------------|

PROFESSEUR DES UNIVERSITES - LRU

BORDRON Anne

Biochimie et biologie moléculaire

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS HORS CLASSE

PERSON Hervé

Anatomie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS 1ERE CLASSE

ABGRAL Ronan

Biophysique et médecine nucléaire

CORNEC Divi

Rhumatologie

DE VRIES Philine

Chirurgie infantile

DOUET-GUILBERT Nathalie

Génétique

HERY-ARNAUD Geneviève

Bactériologie virologie hygiène

HILLION Sophie

Immunologie

JAMIN Christophe

Immunologie

LE BERRE Rozenn

Maladies infectieuses maladies tropicales

LE GAC Gérald

Génétique

LE ROUX Pierre-Yves

Biophysique et médecine nucléaire

LODDE Brice

Médecine et santé au travail

MIALON Philippe

Physiologie

MOREL Frédéric

Méd. et biologie du développement et de la reproduction

PLEE-GAUTIER Emmanuelle

Biochimie et biologie moléculaire

QUERELLOU Solène

Biophysique et médecine nucléaire

VALLET Sophie

Bactériologie virologie hygiène

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS 2EME CLASSE

LE GAL Solène

Parasitologie mycologie

LE VEN Florent

Cardiologie

PERRIN Aurore

Méd. et biologie du développement et de la reproduction

TALAGAS Matthieu

Cytologie et histologie

UGUEN Arnaud

Anatomie et cytologie pathologiques

MAITRES DE CONFERENCES MEDECINE GENERALE

NABBE Patrice

Médecine générale

MAITRES DE CONFERENCES MEDECINE GENERALE ASSOCIES DES UNIVERSITES A MI-TEMPS

| | |
|----------------------|-------------------|
| BARAIS Marie | Médecine générale |
| CHIRON Benoît | Médecine générale |

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

| | |
|-------------------------|---|
| BERNARD Delphine | Biochimie et biologie moléculaire |
| FAYAD Hadi | Génie informatique, automatique et traitement du signal |
| HAXAIRE Claudie | Sociologie démographique |
| KARCHER Brigitte | Psychologie clinique |
| LANCIEN Frédéric | Physiologie |
| LE CORRE Rozenn | Biologie cellulaire |
| MIGNEN Olivier | Physiologie |
| MORIN Vincent | Electronique et onformatique |

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES A TEMPS COMPLET

| | |
|------------------------|--------------|
| MERCADIE Lolita | Rhumatologie |
|------------------------|--------------|

AGREGES / CERTIFIES DU SECOND DEGRE

| | |
|--------------------|----------|
| MONOT Alain | Français |
| RIOU Morgan | Anglais |

Remerciements

Je remercie très chaleureusement ma directrice de thèse, Lauren Weiss, qui après m'avoir donné l'incroyable opportunité de découvrir les laboratoires californiens, m'a intégrée rapidement à son équipe comme une pièce essentielle, s'est appliquée à me proposer des tâches formatrices et inspirantes, pour finalement me confier un projet qui me ressemble dans lequel elle m'aura assidûment épaulée et guidée, (presque) sans jamais rire de ma grammaire approximative. Je remercie mon équipe de l'UCSF : Erika, mon soleil San-Franciscain, qui entre cultures de mini-cerveaux et pause-café a partagé avec moi les peines et les joies du labo (et d'ailleurs). Merci à Ileena, Michaela, Aditi, Misha, Tracy, Anna, Marion, Nic, et Chuck pour leur accueil chaleureux et leur aide quotidienne.

Ce travail n'aurait pas été possible sans le soutien du Pr Férec, du Pr Botbol, du Pr Berthou et du Pr Odent, auxquels j'adresse toute ma reconnaissance pour leur accompagnement dans la préparation et le financement de ce projet. Mes pensées vont également au feu Pr de Braekeleer pour sa bienveillance, ses conseils, et sa porte constamment ouverte.

Un grand merci à mes chefs cliniciens qui m'ont progressivement formée aux soins de l'enfant, sensibilisée aux maladies rares, et qui ont contribué jour après jour à intensifier ma passion pour la génétique clinique : Drs. Philippe Parent, Séverine Audebert, Elise Sacaze, Sylvain Brochard, Edith Rivoal, Simon Henry, Crystèle Queinnec, Philippe Vic et ceux que je n'oublie pas mais que je ne peux citer, faute d'espace. Merci à mes chefs de labo qui m'ont patiemment répété les protocoles et les techniques, sans jamais se formaliser de mes oublis et maladresses : Paul Gueguen, Nathalie Douet-Guilbert, Audrey Basinko et Marie-Jo Le Bris. Merci aux conseillères en génétique, techniciens et secrétaires, qui m'ont énormément appris, et qui maintiennent chaque jour un lien précieux entre les services de génétique brestois : Caro, Nadia, Julie, Anne, Karine, Joelle, Brigitte, Elisabeth, Natacha, Christine, Christelle et plus généralement les équipes de cytogénétique et de génétique moléculaire.

Je remercie également mes professeurs et amis japonais, Ozono-Sensei, Ohata-Sensei, Fujiwara-Sensei, Kubota-Sensei, Bessho-Sensei, Sakai-Sensei et Namba-Sensei, pour avoir, les premiers, ouvert mon appétit pour la recherche clinique, et pour m'avoir enseigné un travail en équipe différent, la reconnaissance des qualités de chacun, et pour avoir redéfini pour moi les concepts de bienveillance et d'humilité, indissociables de la pratique d'une médecine humaine et de qualité.

Et puisqu'un travail de thèse est la conclusion de plusieurs années d'une formation prenante et parfois difficile, je souhaite remercier mes amis qui m'ont soutenue ces dernières années et ont équilibré mon quotidien d'étudiante : Gaël, Yoshi et Chahinez, mes plus vieux amis, présents depuis le tout début de cette aventure sans jamais faillir, Guillermo, mon plus ancien collègue, qui me fait me sentir à la maison malgré le mauvais temps brestois, Marcellin, Benoit et Dorothee, qui m'ont appris à donner du temps aux gens, et à survivre à un tonus, Hoel pour sa gentillesse, son écoute attentive et sa présence rassurante. Merci à mes co-internes généticiens d'avoir gardé le silence sur ma paresse légendaire pendant 5 ans : Marc le people, Perrine la schtroumpfette, Charlotte la princesse, Kévin le marin d'Iroise, Margaux la championne, Sacha 3.0.1 et Pierre-Antoine le psy(chiatre ?). Je remercie aussi tous ceux qui se sont trouvés par hasard sur ma route et qui l'ont embellie, parfois malgré eux : Yoann, Raphaëlle, Michel, Thibault(d), Carine, Auriane, Nicoletta, Spoon, Mushi, Pierre, Ali, Camille, et tous ceux qui regarderont cette liste avec frustration en se demandant pourquoi ils n'y sont pas, sans qu'aucune réponse satisfaisante ne puisse leur être donnée. J'adresse un remerciement particulier à Rémi, mon prédécesseur à la présidence de l'internat, pour cet héritage riche en expériences et en bons moments, sans lequel la rédaction de cette thèse aurait pris beaucoup moins de temps(!). Un grand merci à mon équipe sur laquelle je m'appuie quotidiennement pour offrir à tous les internes brestois une expérience de l'internat aussi inoubliable qu'elle l'aura été pour nous : Nolwenn, Gurvan, Solenn, Marine, Julien, Vinh et Gwen.

Pour finir sur le plus important, je remercie ma famille : ma maman, qui en m'apprenant à aimer les autres, m'a poussée vers l'exercice de la médecine, et mon père qui m'a enseigné la rigueur et la discipline (en tous cas essayé, et c'est déjà bien). Enfin, je remercie mes 5 frères et sœur de m'avoir supportée sans (trop) se plaindre, et de me donner chaque jour de nouvelles raisons d'être fière de nous tous.

Résumé

La personnalité est un trait complexe, et cependant partiellement héritable. Certaines maladies mendéliennes ont déjà été associées à des profils de personnalité spécifiques, comme le syndrome de Williams-Beuren, et pourtant peu d'études sont encore parvenues à établir un lien entre un gène donné ou une voie de signalisation, et la personnalité d'un individu. Les syndromes résultant d'anomalies dans la voie Ras/MAPK sont des maladies monogéniques, résultant majoritairement de gains de fonction, connues pour influencer le comportement et les aptitudes sociales. Ces RASopathies pourraient donc nous fournir d'importantes informations sur les bases génétiques de la personnalité.

Nous avons comparé 80 patients atteints de neurofibromatose de type I, du syndrome de Costello, du syndrome cardio-facio-cutané, ou du syndrome de Noonan à 55 frères ou sœurs non atteints, à l'aide d'un hétéro-questionnaire rempli par les parents. Ce questionnaire (BFQ-C : Big Five Questionnaire for Children) évaluait les dimensions de la personnalité décrite par le modèle à 5 facteurs : agréabilité, extraversion, conscienciosité, ouverture et névrosisme. Nous y avons ajouté un court questionnaire spécifique au sens de l'humour. Nous avons d'abord comparé les scores des individus atteints de RASopathies et ceux du groupe contrôle dans chaque composante de la personnalité, avant d'effectuer une comparaison plus globale de leurs profils de personnalité multidimensionnels. Enfin, nous nous sommes intéressés aux résultats de chaque question du questionnaire, individuellement. Nous avons pour cela utilisé des tests de Student, des analyses de variance, et des analyses en composantes principales.

Les individus atteints de RASopathies ont obtenu des scores en moyenne plus faibles que ceux du groupe contrôle pour l'agréabilité, l'extraversion, la conscienciosité, l'ouverture et le sens de l'humour, et des scores similaires au groupe contrôle pour le névrosisme. En comparant les profils multidimensionnels de personnalité entre les groupes, nous avons observé une différence significative entre le profil des individus atteints et de leurs apparentés non atteints, mais aucune différence n'a été retrouvée entre les différentes RASopathies, mettant ainsi en évidence l'existence d'un profil commun aux syndromes de la voie Ras/MAPK. Nous avons pu cependant remarquer certaines particularités au niveau des scores de chaque RASopathie prise séparément, sans pour autant pouvoir distinguer leurs profils multidimensionnels des autres RASopathies.

Nous décrivons pour la première fois une association entre une voie de signalisation unique et un profil de personnalité spécifique, qui nous mènera sans doute vers une meilleure compréhension du développement de la personnalité et des mécanismes génétiques sous-jacents, et vers de nouveaux outils pour l'éducation et la prise en charge des personnes atteintes de RASopathies.

MOTS CLES: Personnalité, RASopathies, syndrome cardio-facio-cutané, syndrome de Costello, neurofibromatose de type I, syndrome de Noonan

TABLE DES MATIERES

| | | |
|-------|---|----|
| 1 | Introduction au sujet..... | 12 |
| 1.1 | La voie de signalisation Ras/MAPK et les RASopathies..... | 12 |
| 1.1.1 | La voie Ras/MAPK..... | 12 |
| 1.1.2 | Les anomalies constitutionnelles de la voie Ras/MAPK : les RASopathies..... | 12 |
| 1.2 | Définir un profil de personnalité..... | 14 |
| 1.2.1 | Approches multidimensionnelles de la personnalité..... | 14 |
| 1.2.2 | La personnalité, un trait phénotypique mesurable ?..... | 15 |
| 1.3 | Génétique et Personnalité..... | 16 |
| 1.3.1 | Personnalité et héritabilité..... | 16 |
| 1.3.2 | Syndromes génétiques associés à des profils de personnalité..... | 16 |
| 1.3.3 | Variants génétiques associés à des traits de personnalité..... | 17 |
| 1.3.4 | Le cas des RASopathies..... | 19 |
| 2 | RASopathies are associated with a distinct personality profile..... | 20 |
| 3 | Autour de l'étude..... | 41 |
| 3.1 | Les différentes approches statistiques et leur informativité..... | 41 |
| 3.1.1 | L'analyse en composantes principales et les profils de personnalité..... | 41 |
| 3.1.2 | Coefficient de Cronbach et description d'un trait de personnalité..... | 43 |
| 3.1.3 | L'analyse de variance appariée et la comparaison entre apparentés..... | 44 |
| 3.2 | Discussion et perspectives..... | 45 |
| 4 | Conclusion..... | 46 |

1 INTRODUCTION AU SUJET

Notre étude s'intéresse à la personnalité des patients présentant des RASopathies. Le terme RASopathie regroupe une famille de maladies monogéniques, c'est-à-dire résultant d'une anomalie constitutionnelle au sein d'un seul gène. Les gènes impliqués dans les différentes RASopathies interviennent dans une voie de signalisation biologique appelée Ras/MAPK, connue pour s'exprimer dans plusieurs tissus de l'organisme, y compris au sein des cellules du système nerveux.

1.1 LA VOIE DE SIGNALISATION RAS/MAPK ET LES RASOPATHIES

1.1.1 La voie Ras/MAPK

La voie Ras/MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinase) a été bien étudiée dans les contextes de cancers, puisqu'elle est impliquée dans les mécanismes de croissance, de différenciation, de sénescence et d'apoptose cellulaires. Des mutations somatiques de la voie Ras/MAPK (mutations apparues de façon accidentelle dans certaines cellules d'un individu non malade) sont donc très souvent retrouvées lors de l'analyse de tissus cancéreux.

Ces processus impactant les cycles et les durées de vie cellulaires sont aussi très importants pour le développement d'un individu. Ainsi, l'existence d'une mutation dit « germinale » ou « constitutionnelle » (déjà présente lors de la formation de l'embryon) résulte très souvent en des altérations du phénotype et des anomalies du développement plus ou moins sévères (1).

1.1.2 Les anomalies constitutionnelles de la voie Ras/MAPK : les RASopathies

Les RASopathies sont donc une classe de maladies développementales causées par des anomalies monogéniques ayant des conséquences sur une même voie de signalisation biologique, et présentent, en ce sens, des similitudes en termes de conséquences sur le phénotype, telles que des malformations cardiaques, une dysmorphie faciale caractéristique, des anomalies du revêtement cutané, une déficience intellectuelle variable, et un risque accru de cancers (2). Le terme générique de « RASopathies » inclue le syndrome cardio-facio-cutané (CFC, OMIM 115150), le syndrome de Costello (CS, OMIM 218040), la neurofibromatose de type I (NF1, OMIM 162200), le syndrome de Noonan (NS, OMIM 163950), le syndrome de malformation capillaire – malformation artério-veineuse (CM-AVM, OMIM 608354), le syndrome LEOPARD (OMIM 151100), et le syndrome de Legius (OMIM 611431), ces deux derniers syndromes étant extrêmement rares.

La prévalence des RASopathies prises toutes ensemble est estimée à 1/1000 naissances vivantes (1), ce qui en fait l'une des classes de syndromes malformatifs les plus répandues. Elles se transmettent dans la grande majorité des cas sur le mode autosomique dominant et résultent quasiment toujours d'un gain de fonction au niveau du gène atteint. Malgré quelques similitudes, elles correspondent à des entités cliniques bien distinctes, et présentent chacune leurs propres spécificités phénotypiques.

1.1.2.1 Le syndrome cardio-facio-cutané

Les individus atteints du syndrome cardio-facio-cutané présentent fréquemment une dysmorphie faciale très marquée avec une macrocéphalie (92%), des anomalies cutanées à type de taches café-au-lait, d'hémangiomes, et d'hyperkératose, des malformations cardiaques (75%), des anomalies squelettiques, urogénitales et ophtalmologiques. Chez ces patients, la déficience intellectuelle est quasi-constante, et le risque carcinologique est augmenté (3) (4). Le principal diagnostic différentiel du syndrome cardio-facio-cutané est le syndrome de Costello.

1.1.2.2 Le syndrome de Costello

Le syndrome de Costello est la RASopathie la plus rare, et n'inclue aucun signe pathognomonique. Les difficultés commencent parfois en période pré-natale par un hydramnios, ou post-natale immédiate avec une hypotonie et des difficultés alimentaires. Les malformations cardiaques sont fréquentes (75%), et la dysmorphie faciale est extrêmement marquée. Ils présentent classiquement des malformations squelettiques et une hyperlaxité articulaire. Des malformations du système nerveux sont souvent retrouvées, et la déficience intellectuelle est généralement sévère. Le risque de cancer est également augmenté (5) (2) (6). Le pronostic du syndrome de Costello est en général beaucoup moins sévère que celui du CFC.

1.1.2.3 La neurofibromatose de type I

La NF1, ou maladie de Recklinghausen, est une maladie qui atteint environ 1/3000 individus, et dont la sévérité est extrêmement variable, même au sein d'une même famille. Le diagnostic est principalement clinique et se base sur l'aspect du revêtement cutané, la présence de taches café-au-lait ou de neurofibromes, de nodules de Lisch visualisés au fond d'œil, ou de gliome des voies optiques. Le risque tumoral est donc augmenté chez les patients atteints de NF1, en particulier au sein du système nerveux central. Ils ne présentent cependant pas de dysmorphie faciale, et les difficultés d'apprentissage sont très modérées, voire absentes. Le pronostic est avant tout d'ordre esthétique, et lié à l'apparition de tumeurs cérébrales (1) (2).

1.1.2.4 Le syndrome de Noonan

Avec une prévalence estimée entre 1/2500 et 1/1000, le syndrome de Noonan est avec la NF1 l'une des RASopathies les plus fréquentes. Il se transmet sur le mode autosomique dominant. Les individus atteints se reconnaissent à leur petite taille (70%), leur visage triangulaire caractéristique, des cheveux bouclés, et des lentigines très évocatrices (petites taches cutanées). Ils peuvent présenter des atteintes cardiaques à type de sténose pulmonaire ou de cardiomyopathies hypertrophiques (50-80%), un pectus carinatum ou excavatum, une cryptorchidie (60%-80% des garçons), et des anomalies rénales (11%) (7). La déficience intellectuelle est inconstante, et reste le plus souvent très modérée.

1.2 DEFINIR UN PROFIL DE PERSONNALITE

1.2.1 Approches multidimensionnelles de la personnalité

Les premières tentatives de description des traits de personnalité datent des années 1960, avec une taxonomie de 2800 mots descriptifs proposée par W. T. Norman (8), reprenant en cela une idée développée par Allport et Odberg en 1936 (9). Cette approche proposait des termes bien définis classés en 15 rubriques selon des critères lexicaux ou sémantiques, dans le but d'améliorer la communication entre scientifiques autour des traits de personnalité. Dans le même temps, Cattell développait son propre inventaire en utilisant des approches statistiques complexes et fastidieuses pour l'époque, permettant de calculer des corrélations entre les différents traits décrits par Allport et Odberg. Ce procédé l'a ainsi mené à établir les concepts de traits-source et de traits de surfaces, les premiers constituant la base de la personnalité d'un individu, les seconds représentant des variables dépendantes des premiers, permettant de décrire le comportement observé découlant du trait-source sous-jacent. Le modèle de Cattell repose donc sur 16 traits-source appelés facteurs, devenant ainsi un le premier modèle de personnalité multidimensionnel validé à partir de tests statistiques (10).

Eysenck avait quant à lui une approche plus médicale et biologique de la personnalité, qu'il considérait comme la conséquence indirecte de phénomènes biologiques. Il avait commencé par émettre l'hypothèse d'une personnalité à deux dimensions orthogonales : le névrosisme et l'extraversion (11) comprenant 12 items (12), qu'il finira par complexifier avec l'ajout de 2 dimensions supplémentaires, le psychotisme, puis la désirabilité sociale, dans un questionnaire de 100 questions, qui sera par la suite simplifié, révisé, et testé dans différents pays, et dans de nombreux langages (13). Cette approche biologique posait trois principales conséquences sur les résultats attendus par Eysenck : la stabilité interculturelle du modèle, la stabilité temporelle des facteurs, et l'héritabilité des facteurs.

Ces deux types de modèles donneront progressivement naissance au modèle à 5 facteurs, couramment appelés Big Five. Dans les années 1980, Goldberg reprend l'inventaire psycholinguistique proposé par Norman, qu'il soumet à de nombreux sujets. Ses analyses factorielles mettent invariablement en évidence l'existence de 5 facteurs (14). De nombreuses études seront réalisées à partir de ces 5 facteurs, et montreront par exemple sa stabilité interculturelle et la stabilité temporelle des facteurs (15). En 1978, Costa et McCrae publient le NEO inventory (16), qui mesure le névrosisme, l'extraversion, et l'ouverture, trois dimensions qu'ils retrouvent à partir des travaux de Cattell, et qui se trouvent faire partie des 5 facteurs du Big Five. Ils étendent donc leur modèle à un modèle à 5 dimensions, le FFM (Five Factor Model), en y ajoutant l'agréabilité et la conscienciosité, déjà présents dans les analyses factorielles de Goldberg (14), s'appuyant sur un ensemble de 240 questions descriptives : le NEO PI-R (NEO Personality Inventory Revised) qui sera par la suite simplifié de façon itérative.

Ces 5 dimensions ont été testées sur des populations différentes, et ont satisfait aux exigences de stabilité interculturelle et de reproductibilité au sein d'un même individu (17).

Elles peuvent se décrire de la façon suivante (16) :

- ✓ **Agréabilité** : altruisme, gentillesse, empathie émotionnelle qui s'opposent à l'hostilité ou à l'indifférence à autrui (antagonisme).
- ✓ **Extraversion** : énergie, ambition, qui décrit une personne avenante et affable, par opposition à une personne calme, en retrait.

- ✓ **Conscienciosité** : décrit un trait de personnalité qui s'attache à l'organisation et la bonne direction de ses actes, faisant également preuve de retenue et de prudence, par opposition à une personnalité impulsive.
- ✓ **Névrosisme** : instabilité émotionnelle, tendance à la tension nerveuse, à la frustration, la culpabilité et à une faible estime de soi.
- ✓ **Ouverture intellectuelle** : créativité et imagination, perspicacité, sensibilité à l'esthétisme, intelligence, dans la recherche d'expériences variées, indépendamment des capacités cognitives.

1.2.2 La personnalité, un trait phénotypique mesurable ?

Il n'y a donc pas une façon unique d'approcher la notion de personnalité. Ses définitions sont nombreuses et varient selon les contextes, les objectifs recherchés, et les époques. On retrouve cependant des concepts constants : La personnalité serait le reflet des différences interindividuelles, sur le plan social et émotionnel, ayant des conséquences directes et indirectes sur le comportement et les choix d'action d'un individu (18) (19).

La personnalité, en tant que variable propre à un individu, est donc un trait phénotypique pouvant faire l'objet d'une évaluation par l'analyse et l'observation. Elle est cependant un trait complexe, puisqu'elle est le résultat de multiples facteurs environnementaux, éducatifs, et génétiques, et qu'elle peut également varier au sein d'un même individu selon les périodes de sa vie (20), devenant partiellement le reflet de ses expériences passées et de l'éducation qu'il a reçue.

Cependant, au moyen de questionnaires validés et d'outils statistiques, il est devenu possible d'évaluer des traits reproductibles et partiellement héréditaires capables de nous donner accès à une analyse fine de la personnalité d'un individu ou d'un groupe d'individus, et d'ainsi commencer à en cerner les mécanismes biologiques.

1.3 GENETIQUE ET PERSONNALITE

1.3.1 Personnalité et héritabilité

Plusieurs schémas d'étude permettent d'évaluer l'héritabilité d'un trait phénotypique et de s'affranchir d'éventuels facteurs confondants, notamment les études en familles adoptives, ou la confrontation de résultats obtenus pour des membres d'une même famille non jumeaux et pour des jumeaux homozygotes (génétiquement identiques à près de 100%).

Une méta-analyse publiée en 2015 par Vukasovic (21) recense 62 analyses incluant plus de 100 000 participants dans le but de quantifier la part héritable de la personnalité, et de comparer les différents modèles d'étude. Cette analyse conclue à une héritabilité moyenne, donc une imputabilité de la personnalité à des paramètres génétiques, autour de 40%, et donc à une composante environnementale évaluée à 60% en moyenne. La robustesse de ces résultats était également confirmée à travers les différents types de modèles descriptifs, et le sexe des individus.

Une étude incluant 123 paires de jumeaux homozygotes et 127 paires de frères et sœurs retrouvait une influence génétique de 41% pour le névrosisme, 53% pour l'extraversion, 61% pour l'ouverture, 41% pour l'agréabilité, et 44% pour la conscienciosité (22).

Il existe donc, selon ces observations, des implications génétiques sous-tendant l'expression phénotypique de traits de personnalité, pouvant être mis en évidence par les outils d'évaluation existants, tels que le modèle à 5 facteurs. La recherche de ces bases génétiques n'a cependant éveillé l'intérêt des scientifiques que récemment, grâce à l'avènement de nouvelles techniques d'analyse moléculaires et/ou statistiques, notamment la découverte des variants responsables de syndromes à présent mieux connus, ou encore les études d'association pangénomiques (*Genome Wide Association Studies* ou GWAS).

1.3.2 Syndromes génétiques associés à des profils de personnalité

Les premières pistes évidentes pour la recherche de mécanismes génétiques responsables de traits de personnalité sont bien entendu les anomalies génétiques connues pour être impliquées dans l'apparition de syndromes pathologiques, donc de maladies génétiques.

Parmi les maladies génétiques connues, dont le diagnostic était souvent posé sur la présentation clinique, plusieurs ont été associées à des profils de personnalité particuliers. On peut citer l'exemple du syndrome de Williams-Beuren (WBS, OMIM 194050), qui s'exprime par des anomalies cardiaques et vasculaires, une dysmorphie faciale aisément reconnaissable, un retard psychomoteur et un profil cognitif particulier avec une hypersensibilité au bruit et un intérêt pour la musique. Les individus atteints du syndrome de Williams-Beuren sont aussi fréquemment décrits comme sociables, tournés vers les autres, et sensibles (23) (24), ces caractéristiques étant retrouvées de façon quasiment constante chez les individus atteints.

Des observations similaires ont été faites chez les enfants atteints du syndrome de Koolen-De Vries (OMIM 610443) (25), qui associe une hypotonie néo-natale, une dysmorphie faciale caractéristique avec un nez tubulaire ou en forme de poire, un retard mental modéré à sévère, et des malformations cardiaques ou urologiques inconstantes. Il a été rapporté chez ces enfants un profil psychologique particulier, puisqu'ils ont un comportement amical et hyper-sociable caractéristique pouvant influencer la démarche diagnostique.

Le syndrome de Koolen-De Vries est un diagnostic différentiel du syndrome de Prader-Willi (PWS, OMIM 176270) au stade précoce, en raison d'une présentation néonatale similaire,

avec une hypotonie au premier plan. Le syndrome de Prader-Willi est cependant associé à un profil de personnalité bien distinct, puisque les enfants atteints présentent très souvent de graves troubles du comportement, notamment alimentaire, et des difficultés sociales (26) (27) (28).

Il est toutefois difficile de s'appuyer sur les données génétiques connues pour isoler une anomalie responsable des profils de personnalité observés dans les syndromes de Williams-Beuren, de Koolen-De Vries ou de Prader-Willi. En effet, ces syndromes ne résultent pas d'une anomalie génétique ponctuelle, mais de délétions (perte de matériel génétique) emportant des régions du génome comprenant plusieurs gènes pour le syndrome de Williams-Beuren (au moins 17 gènes du chromosome 7 (29)), et pour le syndrome de Koolen-De Vries (au moins 6 gènes du chromosome 17). Il est à noter que la délétion du gène KANSL1 présent dans cette région du chromosome 17 a été identifiée comme étant responsable à elle seule de la majorité des manifestations du syndrome de Koolen-De Vries, cependant, ce gène étant impliqué dans l'expression de nombreux autres gènes, cette observation ne suffit pas à isoler un processus biologique spécifique (30). Dans le cas du syndrome de Prader-Willi, au moins 16 gènes du chromosome 15 sont impliqués dans l'apparition de la maladie (31). Ces gènes intervenant tous dans des processus biologiques distincts, aucune conclusion n'a pu être faite à partir des observations réalisées chez ces individus quant à l'imputabilité de la personnalité à certains de ces gènes ou à des mécanismes biologiques distincts.

Grâce à des outils informatiques de plus en plus performants, de nouvelles voies se sont récemment ouvertes pour établir des corrélations entre des particularités génotypiques et l'expression d'un trait au niveau du phénotype. C'est le cas notamment des analyses d'association pangénomiques (GWAS).

1.3.3 Variants génétiques associés à des traits de personnalité

1.3.3.1 Qu'est-ce qu'un variant génétique ?

Notre ADN est constitué d'environ 3,4 milliards de paires de bases nucléotidiques. Chacune de ces bases peut prendre 4 valeurs distinctes selon sa formule moléculaire : A (adénine), C (cytosine), G (guanine), et T (thymine). On parle de paires de bases car chaque base est liée, au sein de l'ADN, à sa base complémentaire (A et T, C et G). La juxtaposition de ces lettres constitue la séquence de notre génome, et contient le manuel de fabrication de chaque individu, destiné à apporter les informations nécessaires à son développement. Ce manuel contient notamment des chapitres très importants, que l'on appelle des gènes, et plus de 26 000 d'entre eux permettent la fabrication de protéines (régions codantes de l'ADN).

Lorsque l'on compare les séquences génomiques de deux individus, même non apparentés, une grande majorité de ces bases seront retrouvées à l'identique chez l'un ou l'autre. Cependant, des variations isolées (modification d'une lettre) existent et sont retrouvées en moyenne toutes les 300 paires de bases. Ces variations ponctuelles sont appelées SNP (*Single Nucleotide Polymorphism*) et sont au nombre d'environ 10 millions au sein du génome humain. D'autres types de variations existent, comme par exemple les CNV (*Copy Number Variation*) qui sont des délétions ou des duplications de petites parties de la séquence. Ces variants se trouvent le plus souvent dans des régions non codantes du génome, et la plupart d'entre eux n'ont aucune conséquence sur le phénotype de l'individu. Ils représentent cependant plus de 90% des différences observables entre deux individus. Lorsqu'ils apparaissent dans une région codante, ou dans une région régulant l'expression d'un gène, ils sont alors responsables soit d'une particularité propre à l'individu (un simple trait phénotypique), soit d'une maladie génétique.

1.3.3.2 *Le GWAS à la recherche de variants influençant la personnalité*

Les études d'association pangénomiques recensent plusieurs millions de variants chez des milliers d'individus dont certaines particularités phénotypiques sont connues (poids, taille, ou même traits de personnalité), afin d'établir à l'aide d'outils statistiques puissants des associations entre certains variants et un phénotype donné. Plus simplement, lorsqu'un même variant est identifié chez plusieurs individus présentant un phénotype commun, celui-ci aura par conséquent une forte probabilité d'être lié à l'expression de ce phénotype, et la région du génome dans laquelle il se trouve deviendra alors une nouvelle piste vers la compréhension des mécanismes biologiques sous-tendant ce phénotype.

Ces études d'association pangénomiques ont été exploitées de nombreuses fois à la recherche de variations du génome pouvant influencer la personnalité d'un individu. Les premières études en ce sens ont donné peu de résultats. En effet, même si des associations sont souvent retrouvées entre un gène et un trait de personnalité dans le cadre de ces études, ces résultats sont par la suite difficilement répliqués sur des cohortes indépendantes : le gène *CLOCK* a par exemple été décrit comme associé au score d'agréabilité, résultat qui n'a pu être reproduit que sur deux des trois cohortes de réplication testées (32). Certaines observations donnent cependant des pistes à explorer, comme l'association entre le gène *KATNAL2* exprimé dans le cerveau et la conscienciosité, ou plus remarquablement l'association d'un variant proche du gène *RASA1*, gène régulateur de la voie Ras/MAPK, avec l'ouverture intellectuelle (33). Une méta-analyse d'études d'association publiée en janvier 2017 et recensant autour de 200 000 individus a encore identifié 6 régions du génome associées à des traits de personnalité (34). Cette analyse arrive à l'intéressante conclusion qu'une des raisons pour lesquelles les études d'association pangénomiques associent difficilement des régions isolées du génome et des traits de personnalité réside dans le caractère extrêmement polygénique de ces traits phénotypiques. Elle montre que les valeurs statistiques des associations observées sont bien meilleures lorsque l'analyse porte sur l'association de plusieurs gènes, que lorsqu'elle recherche des gènes isolés.

D'autres études se sont bien sûr déjà basées sur le principe que la personnalité pouvait ne pas reposer sur des gènes isolés, et ont choisi d'explorer de façon plus générale des voies de signalisation (donc des groupes de gènes intervenant dans un même mécanisme biologique) par les mêmes méthodes statistiques (35) : ils ont ainsi mis en évidence une association forte entre le groupe de gènes impliqués dans le guidage axonal et le névrosisme, des associations entre les gènes impliqués dans les canaux potassiques voltage-dépendants et l'extraversion, et des associations entre l'agréabilité et quatre voies de signalisation intervenant dans le système neuronal. Ces quatre voies partagent toutes le gène *MAPK1*, également acteur de la voie Ras/MAPK, bien que celui-ci ne contribue dans cette analyse que très peu à l'enrichissement des signaux statistiques observés.

1.3.4 Le cas des RASopathies

L'existence d'un profil social particulier des enfants ou adultes atteints de RASopathies, souvent associé à des difficultés attentionnelles (36), une anxiété (37), voire des troubles du spectre autistique (38) (39), et autres troubles psychiatriques (40), nous mène à penser que la voie Ras/MAPK pourrait être impliquée dans le développement de la personnalité.

Des études se sont déjà penchées sur la personnalité particulière des enfants ou adultes atteints de RASopathies (41) (42), en particulier de neurofibromatose de type I (43), du syndrome de Costello (44), et du syndrome de Noonan (45). Ces différents profils n'ont cependant pas encore été analysés au sein d'une même étude de façon multidimensionnelle.

Il est également important de remarquer que les RASopathies résultent majoritairement de gains de fonction au niveau des gènes atteints. Un gain de fonction dans une protéine a pour conséquence une surexpression ou une expression anormale de cette protéine, et sera donc plus informatif qu'une perte de fonction en ce qui concernera le phénotype qui en résulte.

Mettre en évidence un profil de personnalité spécifique, et surtout commun aux individus présentant des anomalies de la voie Ras/MAPK serait donc une première piste vers la compréhension des mécanismes biologiques sous-jacents au développement de la personnalité.

2 RASOPATHIES ARE ASSOCIATED WITH A DISTINCT PERSONALITY PROFILE

Varoona Bizaoui,^{1,2,3}, Jessica Gage,^{1,2,4}, Rita Brar,^{1,2}, Katherine A Rauen,^{2,5,6} and Lauren A Weiss,^{1,2}

1. Department of Psychiatry and Weill Institute for Neurosciences, University of California San Francisco, San Francisco, California, USA
2. Institute for Human Genetics, University of California San Francisco, San Francisco, California, USA
3. Laboratoire de Génétique moléculaire, Centre Hospitalo-Universitaire de Brest, France
4. Department of Biological Sciences, California State University, Stanislaus, Turlock, California, USA
5. Department of Pediatrics, University of California San Francisco, San Francisco, California, USA
6. Current Affiliation: Division of Genomic Medicine, Department of Pediatrics, and MIND Institute, University of California Davis, Davis, California, USA

Correspondence:

Lauren A. Weiss
Langley Porter Psychiatric Institute
Nina Ireland Lab, Box F-0984
401 Parnassus Avenue, Rm. A101
San Francisco, CA 94143-0984

Tel: 415/476-7650

Fax: 415/476-7389

Email: Lauren.Weiss@ucsf.edu

The authors certify that they have no affiliations with or involvement in any organization or entity with any financial interest, or non-financial interest in the subject matter or materials discussed in this manuscript.

Keywords: Personality, RASopathies, cardiofaciocutaneous, Costello, neurofibromatosis, Noonan, Big Five, Five Factors Model

ABSTRACT

Personality is a complex, yet partially heritable, trait. Although some Mendelian diseases like Williams-Beuren syndrome are associated with a particular personality profile, studies have failed to assign the personality features to a single gene or pathway. As a family of monogenic disorders caused by mutations in the Ras/MAPK pathway known to influence social behavior, RASopathies are likely to provide insight into the genetic basis of personality. 80 subjects diagnosed with cardiofaciocutaneous syndrome, Costello syndrome, neurofibromatosis type I and Noonan syndrome were assessed using a parent-report BFQ-C (Big-Five Questionnaire for Children) evaluating agreeableness, extraversion, conscientiousness, intellect/openness, and neuroticism, along with 55 unaffected sibling controls. A short questionnaire was added to assess sense of humor. RASopathy subjects and sibling controls were compared for individual components of personality, multidimensional personality profiles, and individual questions using Student tests, analysis of variance, and principal component analysis. RASopathy subjects were given lower scores on average compared to sibling controls in agreeableness, extraversion, conscientiousness, openness and sense of humor, and similar scores in neuroticism. When comparing the multidimensional personality profile between groups, RASopathies showed a distinct profile from unaffected siblings, but no difference was found within RASopathies, revealing a common profile for the Ras/MAPK-related disorders. In addition, several syndrome-specific strengths or weaknesses were observed. We describe for the first time an association between a single pathway and a specific personality profile, providing a better understanding of the genetics underlying personality, and new tools for tailoring educational and behavioral approaches for individuals with RASopathies.

INTRODUCTION

Personality plays a key role in the interactions between individuals, in their daily life, behavior, and achievements (46). Although personality is influenced by environmental factors, it has been proven to be a partially heritable trait (47) (22), with highly probable genetic basis. Identifying specific genes or loci with major influence on aspects of personality could lead to better understanding of the determinants of personality. However, in the general population, genome-wide association studies (GWAS) have had difficulties in pinpointing such loci (32) (48). We hypothesize that monogenic Mendelian disorders with distinct personality profiles could help to identify biological pathways or processes critical to personality.

Williams-Beuren syndrome (WBS) is probably the most outstanding example of a genetic condition associated with a distinct personality profile. Individuals with WBS are often described as gregarious and people-oriented (49) (50). The social dimension of the personality profile in WBS has sometimes been contrasted with Prader-Willi syndrome (51), known for its propensity to affect emotional regulation (52). Another notable genetic condition giving rise to a singular personality profile is microdeletion 17q21.31, also known as Koolen-De Vries syndrome, generating hypersociability and a high level of frustration tolerance (53). The highly penetrant personality features of WBS, Prader-Willi and Koolen-De Vries syndromes each result from deletion of a locus containing many genes, and no study has yet succeeded in narrowing down to a critical gene specific for personality features. However, if a monogenic disorder were associated with a specific personality profile, the responsible gene would be evident and open to further study.

The RASopathies are a family of monogenic disorders involving germline mutation in a gene encoding a component or regulator of the Ras/MAPK pathway (54). RASopathies have already been associated with autism-related behavioral traits like social responsiveness (38) (39) (55) (41). Beyond the context of behavioral disorders, we wanted to generally assess personality in a series of monogenic syndromes that could be analyzed together to draw conclusions about the Ras/MAPK pathway. We hypothesized that gain-of-function in the Ras/MAPK pathway could lead to specific personality profiles in RASopathies, with shared or distinct features among RASopathies.

RASopathies

The Ras/MAPK pathway is an intracellular signaling pathway that plays a key role in the regulation of cell differentiation, migration and apoptosis, best known for the role of somatic mutations in cancer. However, when mildly dysregulated by germline mutations, the Ras/MAPK pathway is responsible for syndromic RASopathies (1). The RASopathies include cardiofaciocutaneous syndrome (CFC), Costello syndrome (CS), neurofibromatosis type 1 (NF1, including Legius syndrome), and Noonan syndrome (NS, including NS with multiple lentigines). A common underlying mechanism leads to some overlapping clinical features among RASopathies, but distinct mutations also lead to specific features. All of the RASopathies are rare disorders (<1/1 000), mostly segregating in an autosomal dominant mode, although frequently *de novo*. They often present with intellectual disability, cardiac abnormalities (except for NF1), skin conditions, and a predisposition for developing tumors. CFC, CS and NS are distinguishable by specific facial features.

CFC is usually caused by a mutation in *BRAF*, *KRAS* (56), *MEK1*, or *MEK2* (57) genes and affects around 1:810,000 individuals (Japan (58)). CS is the result of a mutation in the *HRAS* gene (59) (90%) affecting 1:380,000 live births. NF1 affects from 1/2 600 to 1/3 000 live births (60), and is caused by a loss-of-function mutation in the *NF1* gene (>95%), encoding an inhibitor of the pathway. NS affects between 1:1 000 and 1:2 500 live births (61). About 50% of affected individuals show a mutation in the *PTPN11* gene (61), but *SOS1* (62), *BRAS*, *KRAS*, *BRAF*, *SHOC2*, *RAF1* (61), *RIT1* (63) and *CBL* (64) are also known to be causative for NS.

Cognitive and social skills in RASopathies

Intellectual disability (ID) is highly variable among the RASopathies, and between affected individuals. The cognitive delay or disability in CFC is usually seen in all affected individuals (56), even though it can range from mild to severe, and 70% of CS subjects show an intellectual disability (44). The intellectual impairment in NF1 is less penetrant, ranging from normal IQ to severe learning disabilities (65) and NS is sometimes responsible for a mild intellectual impairment (66).

A 2014 study (41) showed that although some differences could be noticed between RASopathies in externalizing scale disorders and social or attention problems, those disorders globally presented an increased risk of psychopathological issues and underdiagnosed autistic traits. The Ras/MAPK signaling pathway is now known to be involved in autism spectrum disorder (ASD) risk (67) (68) (69). Moreover, RASopathies are associated with increased qualitative and quantitative ASDs (70) (71) (38) (55) (72) (73) (74) (75).

Temperament and personality traits

When it comes to temperament and personality, individuals with CS are considered to be highly sociable and happy, despite an excessive shyness and a hypersensitivity, which may disappear after 2-4 years of age (76). They also show low adaptive scores in socialization and daily living skills (77). Children with NF1 have been described as more dependent and irritable, scoring low on conscientiousness and openness (43). They also are subject to anxiety and dysthymia (40). Although the childhood delay in language and motor development often appear to be no longer present in adulthood in NS, the affected individuals still present a specific profile, with a psychosocial immaturity, an alexithymia, and amenable traits (45).

Most of these descriptive studies of genetic syndromes have not utilized the most standard formal assessment of personality, the Big Five Questionnaire (BFQ). Previous studies have come to an optimized model of five orthogonal dimensions in the exhaustive description of personality traits, whose robustness to replicated analysis eventually made them known as the "Big Five" (14). The five-factor structure of the BFQ explores (78): I. Extraversion vs Introversion; II. Agreeableness or Friendliness vs Hostility; III. Conscientiousness or Will; IV. Neuroticism vs Emotional Stability; and V. Intellect or Openness to experience. Analyzing personality in a large cohort of individuals with multiple RASopathies has never been done before, and could ascertain the differences and common features between and among CFC, CS, NF1 and NS.

Sense of humor

As explained in *The Sense of Humor: Explorations of a personality characteristic* (79), sense of humor can be described as a five-dimensional trait, including cognitive, motivational, emotional, social and behavioral components, addressing some of the Big-Five factors (e.g. cognitive humor related to openness, motivational humor related to agreeableness). Heritability in humor styles has been assessed, and those studies concluded that the positive component of humor was essentially heritable, and not driven by a shared environment (80). As humor can be a prominent factor in self-fulfillment and social development, we wanted to assess humor as part of describing a genetic personality profile in the RASopathies.

Purpose of the study

The objective of our present study was to assess the Big-Five personality factors and sense of humor in individuals with RASopathies and a control group of unaffected siblings. Our primary hypothesis was that personality profiles would show differences between RASopathies, considered together, and sibling controls. If so, we sought to further determine whether a common personality profile can be defined among CFC, CS, NF1, and NS in response to their common underlying biological background and/or whether disorder-specific profiles exist. The existence of association between personality traits and monogenic disorders may lead to better understanding of the biological mechanisms underlying personality in the general population.

SUBJECTS AND METHODS

Subjects

Inclusion criteria were diagnosis of NF1, Noonan, Costello, or CFC by a medical geneticist, or diagnosis of NF1 by a neurologist. Subjects with RASopathies were recruited at the University of California, San Francisco (UCSF) NF/Ras Pathway Genetics Clinic and three national RASopathy meetings (Berkeley, California, USA, July 2009; Chicago, Illinois, USA, July 2011; Orlando, Florida, USA, August 2013). Additional families were recruited at two UCSF NF Symposia (November 2011 and February 2014), and through RASopathy groups: NF, Inc., Children’s Tumor Foundation, Noonan Foundation, CFC International, Costello Syndrome Family Support Network, and Costello Kids.

In total, 135 subjects (60 females, 75 males) were evaluated by one of their parents: 21 CFC subjects, 14 of which had one unaffected sibling evaluated, 23 CS subjects (17 siblings), 19 NF1 subjects (10 siblings), and 17 NS subjects (14 siblings). In families with several available siblings, the closest in age was chosen to be included in the study. The mean age of the recruited probands was 12.8 years old, with a deviation of 9.4 years in the total sample (Table 1). No significant difference was observed in ages between the groups.

All subjects had parents or guardians with fluency in English to complete the questionnaire. Written informed consent was obtained for all participants. This study was approved by the UCSF Human Research Protection Program (CHR #10-02794).

Table 1. Descriptive Information for Participants

| Diagnosis | N | | | Nc (Control) | Mean age (years) | SD age (years) |
|-----------------|-------|---------|-------|-----------------|---------------------|-------------------|
| | Total | Females | Males | | | |
| CFC | 21 | 6 | 15 | 14 | 9.24 | 5.1 |
| CS | 23 | 10 | 13 | 17 | 13.54 | 8.35 |
| NF1 | 19 | 9 | 10 | 10 | 13.95 | 12.58 |
| NS | 17 | 10 | 7 | 14 | 12.15 | 9.48 |
| <i>Controls</i> | 55 | 25 | 30 | - | 13.69 | 9.59 |
| Total | 135 | 60 | 75 | 55 | 12.85 | 9.36 |

Table 1. For each group, total number of participants are noted, with numbers of females, males, matched sibling controls listed for each diagnostic group. Mean and standard deviation of age for each diagnosis group are listed in years.

Methods

The Big-Five Questionnaire Children (BFQ-C) and sense of humor scale for children have been filled out by one parent for each affected child and one of his/her unaffected siblings, when available. The BFQ-C includes a total of 65 questions, with 13 questions per factor, specifically developed to evaluate children using parent-report (81). The BFQ lies on the Likert scale model, built from gradual answers ranking from 1 to 5 (corresponding to “Hardly ever”, “Rarely”, “Sometimes”, “Often”, and “Almost always”).

The BFQ-C questions were addressed to parents, taking the form of simple assertions about the child’s behavioral habits and expected typical reactions and feelings. Five questions were used to assess the five humor dimensions described by Ruch (79), including one already present in the BFQ-C. Average scores were calculated for each question, then for each BFQ factor and sense of humor, and these factors were analyzed independently.

Missing data

An additional “too young” column let the parent skip the question if it was tackling a situation they have not been able to evaluate yet. The Cronbach’s α reliability coefficient was calculated for each factor-specific subset of questions (Table 2), and determined the maximal amount of missing data to be considered as an exclusion criterion ($\alpha < 0.70$).

Table 2. BFQ-C and Sense of Humor Questionnaire Missing Data

| | BFQ-C | | | | | Humor |
|--|----------------------|---------------------|--------------------------|-----------------|--------------------|-------|
| | <i>Agreeableness</i> | <i>Extraversion</i> | <i>Conscientiousness</i> | <i>Openness</i> | <i>Neuroticism</i> | |
| Min Answered Questions* | 4 | 6 | 5 | 6 | 7 | 2 |
| Cronbach α^{**} | 0.75 | 0.72 | 0.73 | 0.7 | 0.72 | 0.75 |
| Number of included subjects | | | | | | |
| CFC | 20 | 19 | 16 | 16 | 20 | 18 |
| CS | 23 | 23 | 23 | 23 | 23 | 23 |
| NF1 | 19 | 19 | 19 | 18 | 19 | 17 |
| NS | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 |
| Controls | 55 | 55 | 55 | 55 | 55 | 55 |
| Total | 134 | 133 | 130 | 129 | 134 | 130 |

Table 2. Missing data and inclusion criterion: Minimum number of answers for $\alpha > 0.7$ (threshold for the reliability of the questions subset). The Cronbach α was calculated from subsets of questions excluding the items responsible for the highest proportions of the global trait variance. As traits were analyzed separately, subjects were differentially included for each trait analysis, with respect to their missing data. Number of subjects included for the main trait analyses (e.g. ANOVA, Student test, trait PCA) are provided in this table.

Correlation amongst siblings

Linear regression was performed with sibling-paired samples according to the least squares method by Microsoft Excel, and corresponding p-values were calculated for each personality factor and sense of humor, and for each disorder.

Score comparison between groups

The scores for each personality factor (Table 3) were compared across groups using a bilateral Student test. The significant results from samples counting less than 20 individuals, with uncertain heteroscedasticity according to the Fisher-Snedecor test, or challenging the normal hypothesis by their skewness and kurtosis parameters, were confirmed by a Wilcoxon-Mann-Whitney test, using the UCLA Statistics Online Computational Resource (SOCR).

Table 3. BFQ-C and Sense of Humor Mean Scores

| | BFQ-C | | | | | | | | | | Humor | |
|-------------------------|---------------|-------------|--------------|-------------|-------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | Agreeableness | | Extraversion | | Conscientiousness | | Openness | | Neuroticism | | | |
| | Mean | SD | Mean | SD | Mean | SD | Mean | SD | Mean | SD | Mean | SD |
| CFC | 3.59 | 0.76 | 3.46 | 0.61 | 3.04 | 0.66 | 2.85 | 0.69 | 2.64 | 0.82 | 3.90 | 0.85 |
| CS | 4.02 | 0.65 | 3.70 | 0.59 | 3.06 | 0.66 | 3.08 | 0.72 | 2.61 | 0.57 | 4.15 | 0.60 |
| NF1 | 3.63 | 0.96 | 3.50 | 0.79 | 3.00 | 0.98 | 3.15 | 1.07 | 2.47 | 0.88 | 3.90 | 0.91 |
| NS | 3.73 | 0.70 | 3.51 | 0.70 | 3.50 | 0.60 | 3.47 | 0.73 | 2.58 | 0.72 | 3.77 | 0.94 |
| <i>Controls</i> | 4.02 | 0.59 | 4.11 | 0.70 | 3.71 | 0.74 | 3.90 | 0.59 | 2.45 | 0.72 | 4.30 | 0.62 |
| Total Mean Score | 3.87 | 0.72 | 3.79 | 0.73 | 3.38 | 0.80 | 3.46 | 0.82 | 2.53 | 0.73 | 4.10 | 0.76 |

Table 3. Mean scores and SD for each personality factor and sense of humor.

Analysis of variance amongst disorders

One-way and two-way ANOVA (analysis of variance) were performed using the “car” package of R 3.3.0 software, using the type II sum of squares to take into account the unbalanced sizes of each group. The two-way ANOVA was done using Pillai’s criterion with respect to the sibling’s potential similarities. Two sets of analyses were performed, the first on the variances between all the groups, including the control group, and a second one between the four RASopathies only. The same design was used to perform both one-way and two-way MANOVA, combining the results of the 6 factors to detect a significant personality profile. The RASopathy group results were compared to the control group results, and each RASopathy was then compared to the 3 remaining syndromes using a two-way MANOVA.

Gender

To assess the potential effect of gender on the results, gender-specific mean scores were retrieved for each personality factor, and groups were compared using simple and multivariate analysis of variance (ANOVA and MANOVA). No significant difference was found between males and females from each group on any personality factor, nor on a combined personality profile, so this variable was not considered further.

Principal component analysis by personality factors, and by questions

A principal component analysis was performed using R statistical built-in tools, in combination with the “factoextra” library. A first analysis used the scores of unaffected siblings, retrieving the coordinates of each proband on the first and second principal components, built from each personality parameter. The coordinates for the probands in each of the RASopathy groups were then introduced one by one to that first analysis and their coordinates on the first principal component were compared to those of the control distribution by both Fisher and Student tests. The results showing an inequality of variance on the Fisher test were then confirmed by a Welch test. The same approach was used to compare each syndrome to the 3 other RASopathies. A second PCA was performed on the 69-question vector, and the same comparisons were performed, between the RASopathy group and the control group first, then within RASopathies.

RESULTS

The RASopathies group, taken together, scored significantly lower than controls on agreeableness ($p=0.025$), extraversion ($p<10^{-4}$), conscientiousness ($p<10^{-4}$), intellect/openness ($p<10^{-7}$), and sense of humor ($p=0.004$). Yet, no significant difference was noted between the two groups for neuroticism (Fig. 1.a and 1.b). Thus, we observed a difference in personality profile for individuals with RASopathies compared with control siblings.

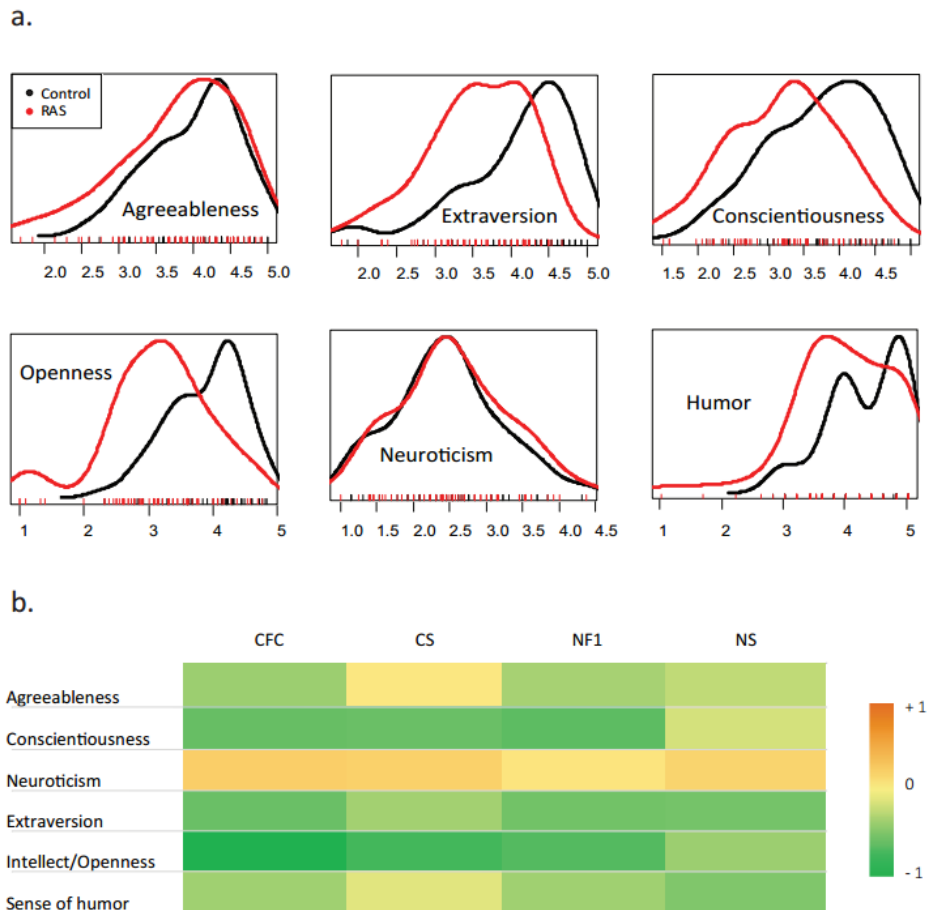


Figure 1. Distribution of scores and personality profiles. a. Distribution of scores in the RASopathy group (red line) and the control group (black line) for each personality factor and sense of humor. The x-axis displays scores for each trait, and the y-axis represents frequency. b. Heat map showing mean scores for each Big Five factors and sense of humor. The color scale represents the difference between each RASopathy score and the corresponding control score, with zero (yellow) indicating no difference from controls.

To assess whether RASopathies exhibited common personality traits, we first determined whether any of the five groups, including the control group, was distinct compared to the others in an analysis of variance (ANOVA). Comparing the scores of the five groups confirmed a difference in extraversion ($p<10^{-3}$), conscientiousness ($p<10^{-3}$), openness ($p<10^{-6}$), and sense of humor ($p=0.035$). However, when considering the four RASopathy groups only, no differences were observed, confirming that the main driver of the increased variance among the five groups was the control group. These results were validated by pairing matched siblings in two-way ANOVA analyses, with significant results in each of the above areas ($p < 0.001$) (Table 4).

Table 4. Analysis of Variance on the Big Five Factors and Sense of Humor

| | Big Five Factors | | | | | Humor |
|-------------------------------------|------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|--------------|--------------|
| | Agreeableness | Extraversion | Conscientiousness | Openness | Neuroticism | |
| One-Way ANOVA | | | | | | |
| Amongst all 5 groups | 0.075 | <10⁻³ | <10⁻³ | <10⁻⁶ | 0.822 | 0.035 |
| Amongst RAS | 0.315 | 0.659 | 0.171 | 0.193 | 0.905 | 0.501 |
| Two-Way ANOVA | | | | | | |
| RAS vs Controls | 0.055 | <10⁻⁵ | <10⁻⁴ | <10⁻⁷ | 0.210 | 0.012 |
| Amongst RAS | 0.872 | 0.053 | 0.279 | 0.442 | 0.817 | 0.014 |
| <i>Correlation between siblings</i> | | | | | | |
| | <i>0.071</i> | <i>0.319</i> | <i>0.156</i> | <i>0.334</i> | <i>0.682</i> | <i>0.425</i> |

Table 4. p-values calculated by ANOVA using the type II sum of squares are provided for each comparison. Bold font is used for p-values < 0.05. One-way ANOVA was used to assess RASopathies with controls and RASopathies alone. The two-way ANOVA uses the paired-sibling correlation (p-values for interactions shown in last row) to take into account the influence of the heritable component of a personality trait, and was used for comparison of RASopathy subjects to controls and amongst the four RASopathies.

When analyzing each RASopathy individually to determine if each contributed equally to group differences from controls, all of them appeared to score lower than the control group on extraversion and openness. They also showed low scores on conscientiousness, except for the NS group, which showed no difference with the control group ($p=0.233$), while scoring significantly higher than the three other RASopathies taken together ($p=0.013$). Although no difference from control siblings was observed for CFC, CS, and NF1 on sense of humor, the NS subjects also score significantly lower than the control group ($p = 0.036$) (Fig. 1.a and 1.b). (Fig. 2).

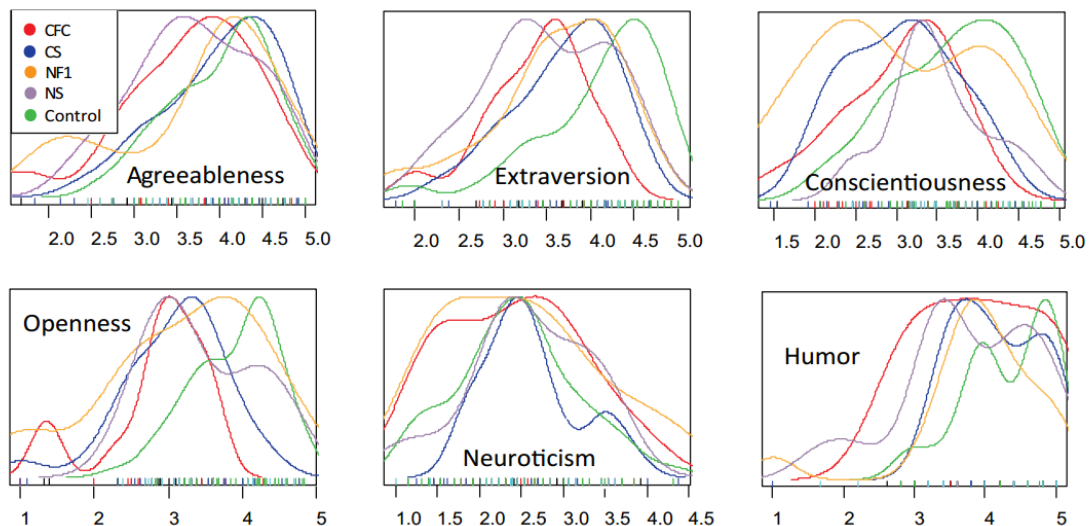


Figure 2. Distribution of scores in each group.

When making comparisons amongst RASopathies to determine whether distinct syndrome-specific strengths and weaknesses might exist, NS showed more conscientiousness than CFC ($p=0.045$) and CS ($p=0.037$), and higher openness than CFC ($p=0.018$). We noted that CS subjects had higher scores than the other RASopathies on agreeableness ($p=0.035$) (Table 5).

Table 5. Compared Mean Scores Between Groups for the Big Five Factors and Sense of Humor

| Big Five Factors | CFC | CS | NF1 | NS | vs Controls | vs Other RAS |
|------------------------------|-----|-------|-------|--------------|----------------------------|----------------------------|
| Agreeableness | | | | | | |
| CFC | - | 0.055 | 0.885 | 0.570 | 0.029 | 0.274 |
| CS | - | - | 0.144 | 0.188 | 0.982 | 0.035 |
| NF1 | - | - | - | 0.730 | 0.109 | 0.503 |
| NS | - | - | - | - | 0.130 | 0.865 |
| Controls | - | - | - | - | - | 0.025 |
| Extraversion | | | | | | |
| CFC | - | 0.199 | 0.870 | 0.819 | <10⁻³ | 0.469 |
| CS | - | - | 0.359 | 0.366 | 0.011 | 0.172 |
| NF1 | - | - | - | 0.960 | 0.006 | 0.725 |
| NS | - | - | - | - | 0.005 | 0.783 |
| Controls | - | - | - | - | - | <10⁻⁴ |
| Conscientiousness | | | | | | |
| CFC | - | 0.907 | 0.890 | 0.045 | 0.001 | 0.510 |
| CS | - | - | 0.809 | 0.037 | <10⁻³ | 0.535 |
| NF1 | - | - | - | 0.072 | 0.007 | 0.442 |
| NS | - | - | - | - | 0.233 | 0.013 |
| Controls | - | - | - | - | - | <10⁻⁴ |
| Intellectual Openness | | | | | | |
| CFC | - | 0.325 | 0.331 | 0.018 | <10⁻⁴ | 0.085 |
| CS | - | - | 0.802 | 0.104 | <10⁻⁴ | 0.665 |
| NF1 | - | - | - | 0.319 | 0.011 | 0.937 |
| NS | - | - | - | - | 0.037 | 0.049 |
| Controls | - | - | - | - | - | <10⁻⁷ |
| Neuroticism | | | | | | |
| CFC | - | 0.908 | 0.546 | 0.825 | 0.377 | 0.700 |
| CS | - | - | 0.553 | 0.884 | 0.302 | 0.764 |
| NF1 | - | - | - | 0.524 | 0.934 | 0.531 |
| NS | - | - | - | - | 0.683 | 0.984 |
| Controls | - | - | - | - | - | 0.326 |
| Sense of Humor | | | | | | |
| CFC | - | 0.288 | 0.994 | 0.677 | 0.068 | 0.779 |
| CS | - | - | 0.320 | 0.152 | 0.293 | 0.093 |
| NF1 | - | - | - | 0.696 | 0.093 | 0.789 |
| NS | - | - | - | - | 0.037 | 0.370 |
| Controls | - | - | - | - | - | 0.004 |

Table 5. Results of the pairwise comparisons of the scores between groups are summarized by showing p-values resulting from a bilateral and heteroscedastic Student test. Bolded significance (p-value < 0.05) has been confirmed by a Wilcoxon-Mann-Whitney test. The rightmost column shows a pairwise test between one RASopathy and the combination of the other three RASopathies or controls compared with the combination of all four RASopathies.

Genotype-phenotype correlation

We observed considerable variation for each personality component within each RASopathy. Knowledge of specific disorder mutations within-syndrome has proven critical for understanding the expression variation of RASopathies in cognitive profiles, for example, indicating genotype-phenotype correlation with respect to pathogenic mutations (36). In our 135 participants, 48 had a known molecular diagnosis (20 CFC, 17 CS, 2 NF1 and 9 NS). Most CS subjects carry an *HRAS* p.G12S mutation (14/17). We observed that two CS individuals with the *HRAS* p.G13D mutation scored higher than the CS mean or had the maximum score in agreeableness, extraversion, conscientiousness, openness, and humor. Another CS subject with *HRAS* p.P174S mutation showed the reverse profile with a high score in neuroticism and low scores in the other traits (Fig. 3). No remarkable patterns by mutation were observed for NS or CFC. Unfortunately, these few observations are insufficient for a rigorous genotype-phenotype analysis.

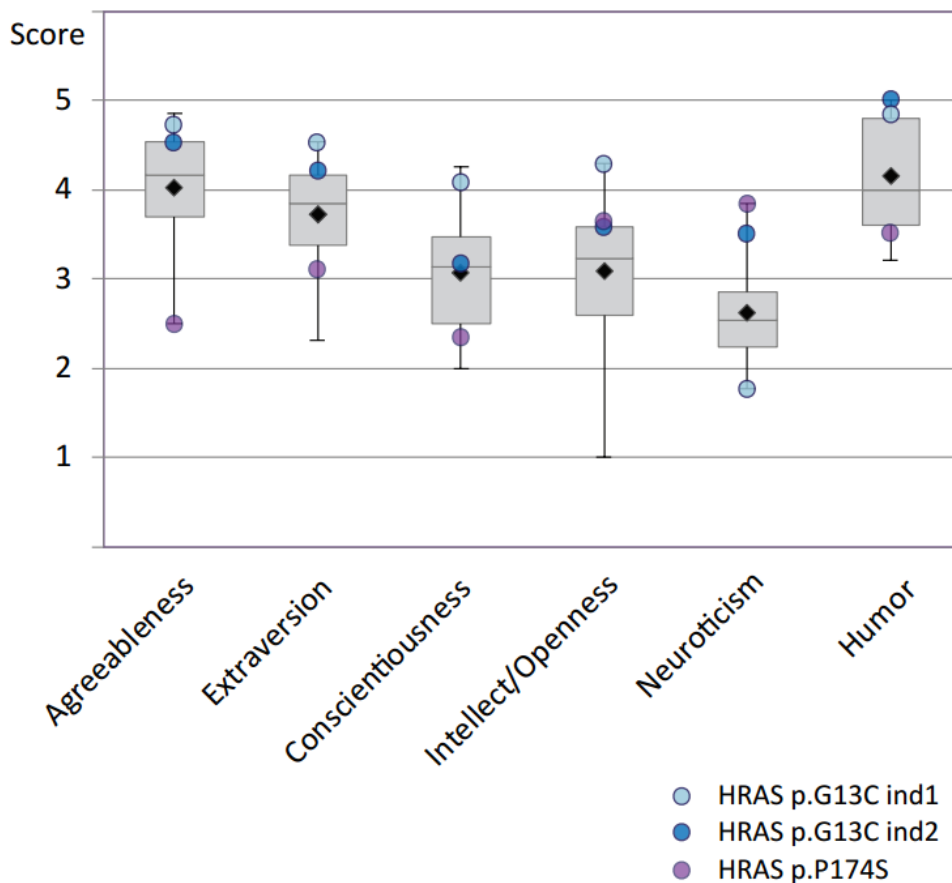


Figure 3. CS scores and rare mutations in *HRAS*. CS scores in Big Five factors and sense of humor. Black diamonds are mean scores. Colored dots represent the scores for individuals with the p.G13C and p.P174S mutations in the *HRAS* gene, while all other known mutations in our cohort are *HRAS* p.G12S.

Correlation between siblings

We next wanted to assess the contribution of background genetics to within-disorder variation, distinct from the effects of a RASopathy mutation. Thus, we measured correlation between RASopathy affected-unaffected sibling pairs for each personality dimension. We expect that despite different mean scores between affected and unaffected siblings, traits with high polygenic heritability in the presence of a RASopathy will show strong sibling correlation.

Agreeableness, extraversion, conscientiousness and openness were found correlated between affected subjects and their siblings to a greater extent for the NF1 and the NS groups than for CFC and CS. In particular, openness was found to be highly correlated between subjects with NF1 and their siblings ($R^2=0.62$, $p=0.007$) (Fig. 4.a). Neuroticism showed no correlation for CFC and NF1 families, and showed modest (non-significant) estimates for NS ($R^2=0.19$, $p=0.115$) and CS ($R^2=0.12$, $p=0.170$) families. Only NS showed some correlation between siblings in sense of humor ($R^2=0.30$, $p=0.04$), despite the greatest mean difference for this trait (see above) (Fig. 4.b).

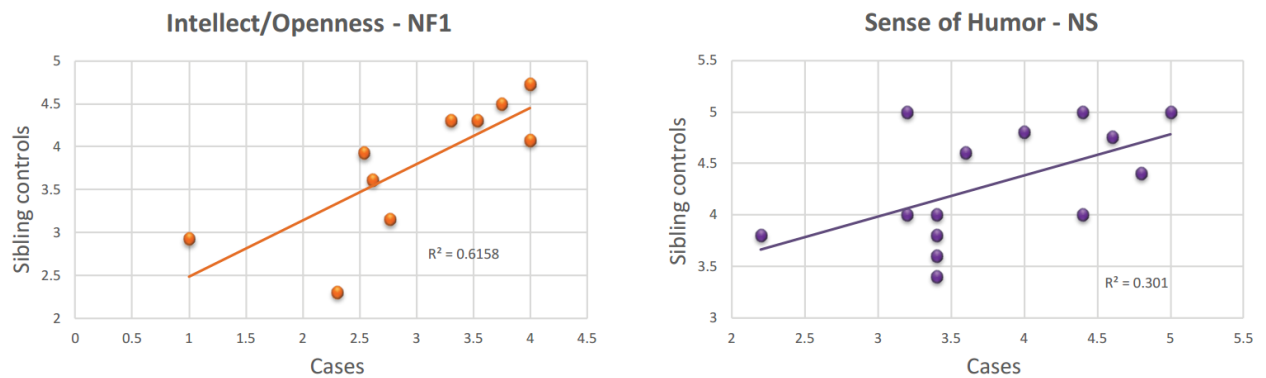


Figure 4. Sibling correlation. Correlation between affected and unaffected siblings. **a.** Linear regression on openness for paired siblings from the NF1 group. **b.** Linear regression on sense of humor for paired siblings from the NS group.

Personality profile, by trait

Big Five factors and sense of humor are components of a more holistic personality profile, which we analyzed as one multidimensional trait to determine whether specific personality profiles can be associated with RASopathies. The multivariate analysis of variance obtained from the combined personality traits concluded that the RASopathy group and the sibling group demonstrated a significantly different personality profile ($p < 10^{-7}$). The MANOVA analysis utilizes the linear combination of component traits that maximizes the group differences. When analyzing the RASopathy groups together, no difference was observed amongst RASopathies.

We next tried to confirm the subtler disparities within RASopathies we had observed for specific traits with pairwise MANOVA. When comparing only two groups to one another, the calculation is optimized for the two groups and can reveal differences which could not be observed among the four disorders. Here, we observed that the CS individuals expressed a different profile from NF1 ($p=0.005$), and from NS ($p=0.017$) (Table 6).

Table 6. Multivariate Analysis of Variance on Combined Personality Traits

| | Combined profile | |
|--------------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| | One-Way MANOVA | Two-Way MANOVA |
| Comparison within RASopathies | | |
| CFC vs CS | - | 0.443 |
| CFC vs NF1 | - | 0.770 |
| CFC vs NS | - | 0.342 |
| CS vs NF1 | - | 0.005 |
| CS vs NS | - | 0.017 |
| NF1 vs NS | - | 0.564 |
| Amongst RASopathies | 0.078 | 0.129 |
| Amongst all 5 groups | <10⁻⁴ | - |
| RAS vs Controls | - | <10⁻⁷ |
| <i>Correlation between siblings</i> | - | 0.103 |

Table 6. p-values calculated by MANOVA using the type II sum of squares are provided for each comparison. Bold font is used for p-values < 0.05. One-way MANOVA was used to assess RASopathies with controls and RASopathies alone. The two-way MANOVA uses the paired-sibling correlation (p-values for interactions shown in last row) to take into account the influence of the heritable component of a personality trait, and was used for comparison of each pair of RASopathies, RASopathy subjects to controls, and amongst the five groups.

A principal component analysis calculated from each group and subgroup on the personality traits was used to define and visualize the differences observed between the personality profiles. Some consistent patterns were observed in the relationships between traits (Fig. 5.a and 5.b). However, a comparison between the coordinates of each group projected on a first principal component (Fig. 5.c.) confirmed a significant difference between the sibling group and the RASopathy group ($p < 10^{-4}$). Each RASopathy also revealed a personality profile distinguishable from the control profile (CFC $p < 10^{-3}$, CS $p = 0.004$, NF1 $p = 0.045$, NS $p = 0.011$). No difference was found when individually comparing each RASopathy to the others, even pairwise, probably meaning that the disparities previously observed within RASopathies were not contributing to the major variance axes in the global questionnaire results (Table 7).

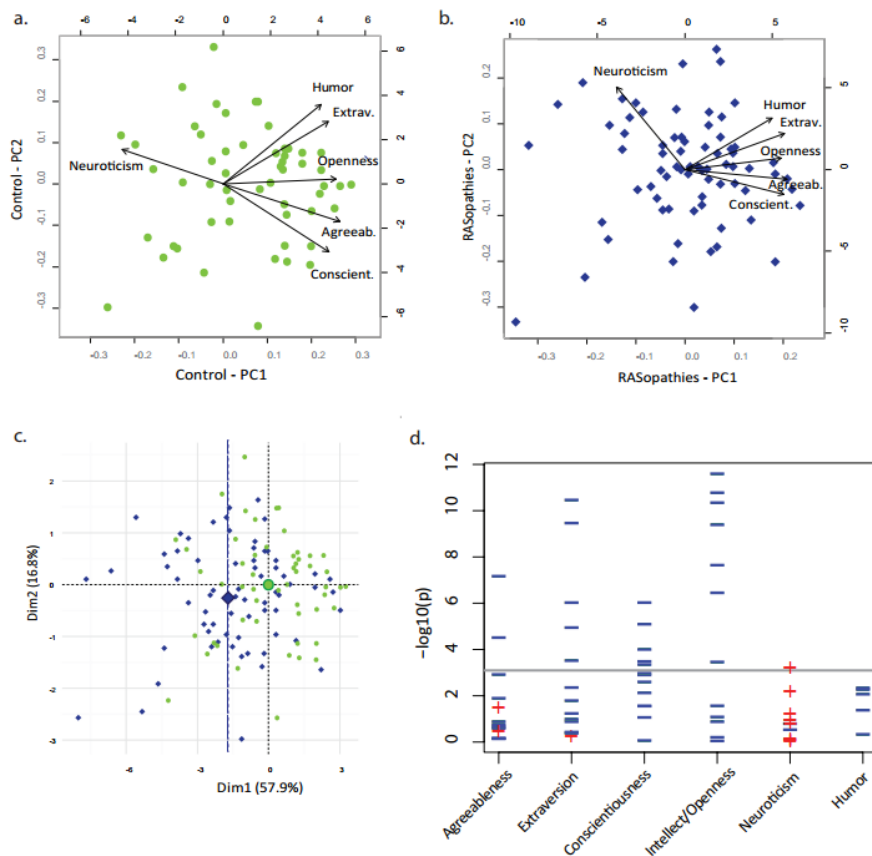


Figure 5. Multidimensional personality profiles. Principal component analysis and question-level comparisons based on the BFQ factors and sense of humor. **a.** Contribution of each personality trait to the first and second principal components for the control group. The green dots show the score coordinates of each subject in the studied group, calculated from the two first principal components. **b.** First and second principal components for the RASopathy group. The blue diamonds show the score coordinates of each subject in the studied group, calculated from the two first principal components. **c.** Projection of RASopathy coordinates (blue diamonds) into the control PCA. Green dots (control) are right-shifted on the first principal component. The bigger symbols represent the means of each distribution. **d.** p-values obtained by comparing the RASopathy and control scores in each question. The threshold is set with respect to the Bonferroni correction. The signs of the differences between case and control scores are represented on the graph. (Questions items are detailed in Fig. 7).

Table 7. Principal Component Analysis on the Big Five Factors and Sense of Humor

| | vs Other RAS | vs Controls |
|---------|--------------|----------------------------|
| All RAS | - | <10⁻⁴ |
| CFC | 0.378 | <10⁻³ |
| CS | 0.174 | 0.004 |
| NF1 | 0.882 | 0.045 |
| NS | 0.684 | 0.011 |

Table 7. Results of the comparisons of the coordinates of each RASopathies and the control group on the first principal component of a PCA. The PCA was established from the scores in each trait of the merged RASopathy groups, excluding the one to compare (left column), or from the control group (right column). Results are summarized by showing p-values resulting from a bilateral and heteroscedastic Student test. Bold font is used for p-values < 0.05. Fisher test found a different variance for NF1, implying the use of a Welch test for this group.

Personality profile, by questions

Although the Big Five are usually considered as independent factors, with each question contributing equally to a trait, we do not know whether these underlying assumptions remain valid within these syndromic conditions. When looking at questions independently instead of summarized traits, differences driven by specific questions within each trait could become evident. Using a PCA to define a personality profile without averaging the questions into personality traits was an attempt to reveal similarities and differences between the RASopathy groups in a more granular way, and confirmed a significant difference between cases and controls coordinates on the first principal component ($p < 10^{-4}$) (Fig. 6, Table 8).

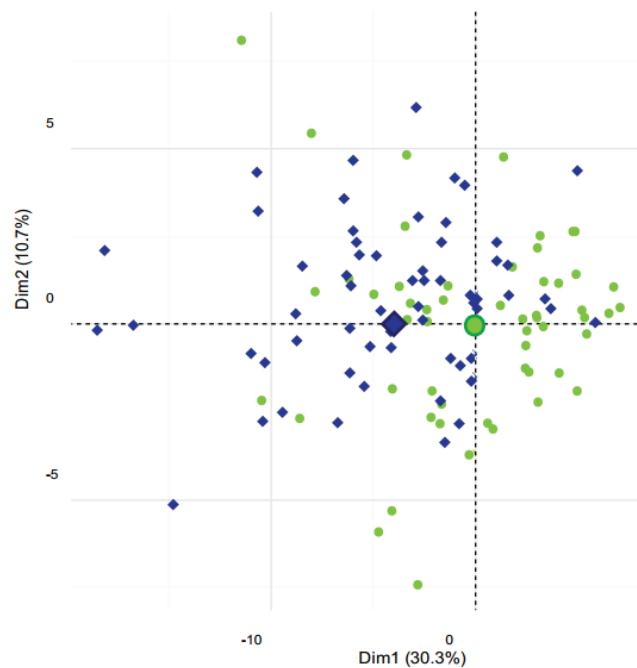


Figure 6. Principal component analysis by questions.

Table 8. Principal Component Analysis on the 69 questions

| | vs Other RAS | vs Controls |
|---------|--------------|----------------------------|
| All RAS | - | <10⁻⁴ |
| CFC | 0.481 | <10⁻³ |
| CS | 0.079 | 0.013 |
| NF1 | 0.129 | <10⁻³ |
| NS | 0.837 | 0.011 |

Table 8. Results of the comparisons of the coordinates of each RASopathies and the control group on the first principal component of a PCA. The PCA was established from the answers to each question of the merged RASopathy groups, excluding the one to compare (left column), or from the control group (right column). Results are summarized by showing p-values resulting from a bilateral and heteroscedastic Student test. Bold font is used for p-values < 0.05 . Fisher test found a different variance for NF1, implying the use of a Welch test for this group.

To visualize how each question contributes to the difference observed between cases and controls, the p-values of a student test were plotted on a logarithmic scale. Interestingly, agreeableness, extraversion and openness showed two distinct groups of questions, one group showing little or no difference from controls, and a subset of questions showing high significance ($10^{-11} < p < 10^{-6}$) (Fig. 5.d), which could be evidence for a specific aspect of these traits being affected by RASopathies (Fig. 7). Every significant question was coherent with the result obtained for the trait (case scores were higher in neuroticism, and lower in other traits), except for one question in agreeableness, where cases scored nominally higher than controls ($p = 0.031$), although not significant after Bonferroni correction. This item addressed how the individual perceived others, and a high score was given if the subject thinks others are good and honest. In this case, where it is an outlier compared with other questions about general agreeableness, it may indicate instead gullibility or a behavioral feature of potential concern. This possibility provides a good example of how thorough analysis of personality in even larger genetic syndrome datasets could be informative about specific traits.

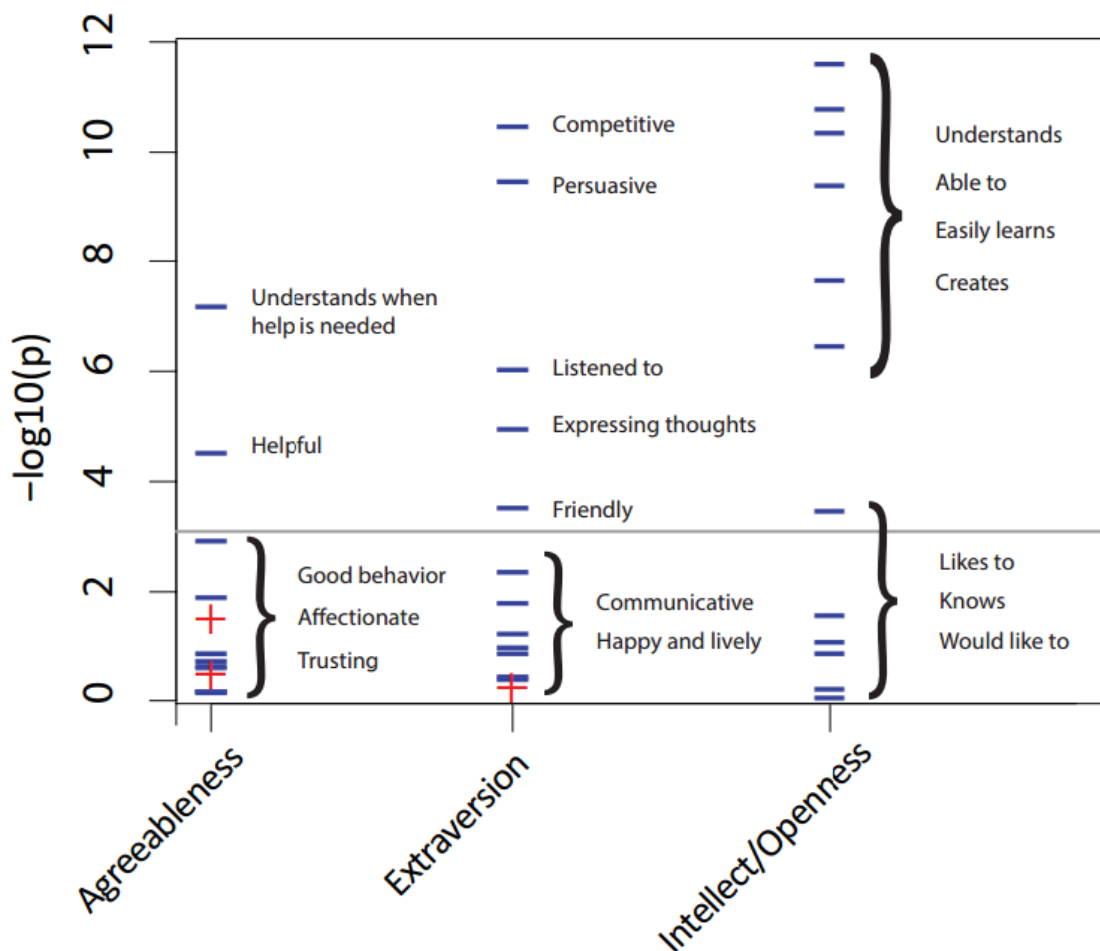


Figure 7. Comparison between RASopathies and controls by questions. p-values obtained by comparing the RASopathy and control scores in items addressing agreeableness, extraversion and intellect/openness. The threshold is set with respect to the Bonferroni correction. The signs of the differences between case and control scores are represented on the graph. Items are roughly summarized by topic or keywords. (see Supp. File 4 for comments).

DISCUSSION

Our aim in this study was to determine whether RASopathies are associated with a distinct personality profile, implicating the Ras/MAPK pathway in the biology of personality. Using a variety of analytical approaches, we identified significant differences between subjects with RASopathies and control siblings on individual personality traits, on a multivariate personality profile, and by principal component analyses of personality data. Across each of these levels of analysis, the four RASopathy groups showed significant similarity to each other, indicating the existence of a cohesive Ras/MAPK driven personality profile.

The personality profile of RASopathies

Although the differences between RASopathy and control siblings were highly significant and consistent across analyses, they showed specificity in the aspects of personality affected. While extraversion and openness showed an evident shift from the control scores, sense of humor was only slightly different compared with controls, and neuroticism did not show any significant difference across our analyses. Neuroticism (or emotional instability) has been associated with dysthymia, major depression and anxiety (82). Although individuals with a RASopathy have been reported to be at higher risk for anxiety disorders, especially for CS (83) and NF1 (84), our observation suggests that anxiety within RASopathies is not the result of a general shift in personality, so may indicate a distinct subtype of anxiety not driven by neuroticism.

In a previous study utilizing a different questionnaire to evaluate the Big Five in 44 NF1 subjects compared with unaffected controls (43), a very similar profile to our observation emerged (extraversion and conscientiousness were much lower compared with controls, openness and neuroticism were modestly different from controls, and agreeableness was similar). Such a highly consistent pattern shows the robustness of this type of analysis. Minor differences in the level of significance found for each comparison could have arisen by differences in power due to sample size or differences in the age distribution, known to impact neuroticism in particular (85) (86).

Despite the ostensible common personality profile across RASopathies, some unique features among RASopathies were noted. We consistently found lower scores on humor for NS, and a significantly distinct personality profile between CS subjects and NF1 or NS subjects documented by the two-way MANOVA. However, those differences did not contribute to the major axes of variation in the personality profile, thus did not have a large effect on overall similarity of profiles across RASopathies. The modest inter-RASopathy differences did not follow a pattern consistent with overall severity (medical, cognitive, dysmorphism) of the four syndromes, with NF1 and NS generally having milder presentations and CS and CFC more severe manifestations, with sense of humor being a key example where CS was most similar to controls and NS most different. Although the intelligence quotient (IQ) was not available for all our participants, no correlation has been observed between IQ and any of Big Five factor (87) (43), suggesting that personality can be evaluated independently from intellectual ability. In our study, individuals with CS scored higher in agreeableness ($p = 0.035$) and relatively higher in sense of humor ($p = 0.09$, non-significant) than the other RASopathies. Those results support the independence of personality traits evaluated by the BFQ and sense of humor from other clinical manifestations of the RASopathies.

In fact, our results for sense of humor in CS were striking, in that affected individuals had scores indistinguishable from the control group ($p = 0.293$) in contrast to the other features evaluated. The correlation between siblings for that trait was low ($R = 0.016$, $p = 0.950$), potentially suggesting that CS mutations independently influence sense of humor. Further studies including more individuals and using a more detailed evaluation might lead to novel insights into sense of humor in CS.

Heritability

Twin studies showed evidence for some heritability of the Big Five factors, ranging from 41% for neuroticism, to 61% for openness (22) (88). The influence of a shared environment has proved to be negligible for neuroticism (89), and the trait tended to be more driven by additive and dominant genetic effects than familial influence (90). Our study provides evidence that high-impact genetic mutations can influence personality and sense of humor.

Further, sibling correlation supports a polygenic contribution to some traits even in the presence of dominant mutation. Significant correlations between siblings for openness in NF1 and sense of humor in NS were observed in our study, notably in the syndromes with milder clinical severity. The relatively low correlations we found between siblings for the other personality traits and RASopathies might be due to low power, considering the small sample sizes for complex trait analysis. Alternatively, lack of sibling correlation could indicate an epistatic effect of the RASopathy mutation obscuring polygenic contribution to these traits found in the general population.

Genotype-phenotype correlation

A remaining question we were unable to address in this study is the impact of allelic heterogeneity within each syndrome. Only a subset of the subjects in our study (48 of 135) had molecular diagnostic information, and power was additionally limited by the distribution of mutations. Only two NF1 mutations were known, and for CS and CFC one common mutation accounts for most individuals so not enough variation is present. NS is complicated by the many genes and many alleles that can be pathogenic. Despite low power to perform conclusive analyses, several CS individuals carrying rare mutations exhibited notably distinct profiles, so larger future studies may confirm the impact of specific disorder mutations.

Limitations

We encountered classical limitations (91) related to questionnaires filled out by parents (as opposed to a single examiner) including debatable objectivity and differences in individual perception of a personality trait. Individuals with RASopathies also present an evolving profile and symptoms vary over time, which makes the comparison between subjects at different ages more challenging. The recruitment of patients affected with rare diseases (and a sibling for some analyses) limits our sample sizes and thus power to detect modest effects.

Unique features of the study

Our study had a number of novel elements. First, in addition to personality, we evaluated sense of humor using a standardized measure. To our knowledge, this is the first study to evaluate sense of humor as an important adaptive trait in individuals with genetic syndromes. Second, we not only evaluated single-gene disorders, but we chose to group and compare syndromes affecting different components of the Ras/MAPK pathway to define how a critical signaling pathway could play a role in the development of personality. This could be particularly informative because RASopathies are thought to have gain-of-function in the Ras/MAPK pathway, so might have more specific consequences than loss-of-function monogenic disorders. Finally, in addition to evaluating each personality and humor trait in isolation, our multivariate approaches allowed us to describe a multidimensional personality profile for a comprehensive perspective, refined by an analysis of the results for each of the 69 questions.

Individuals with a mutation in the Ras/MAPK pathway present a common personality profile, which could lead to a better understanding of the physiological underpinnings of personality. Our strong and consistent results suggest that utilizing Mendelian genetic disorders with known single-gene mutations is a powerful approach to identifying genetic determinants of personality. As these syndrome-related genes are the first to be identified as contributing to agreeableness, openness, extraversion, conscientiousness and humor (92) (47), pathway-based analyses investigating the potential contribution of common variation in the Ras/MAPK pathway to personality and humor in the general population could be fruitful. Moreover, understanding the specific personality profile for a given disorder could lead to better support, adapted teaching and inclusive education for individuals with genetic syndromes, as well as more holistic genetic counseling for families.

ACKNOWLEDGEMENTS

We are grateful to Carol Mathews for helpful discussion, Dina Bseiso and Brigid Adviento for subject recruitment and data entry, and Marion Belloni for contribution to statistical analysis. We appreciate the generous participation of each family in this study. We also thank NF, Inc., Children's Tumor Foundation, CFC International, Costello Kids, Costello Syndrome Family Support Network, and Noonan Foundation and for their contribution to our recruitment efforts. This work was supported by DP2 OD007449 (LAW), an IMHRO/Staglin Family Assistant Professorship (LAW), and by the National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases R01 AR062165 (KAR).

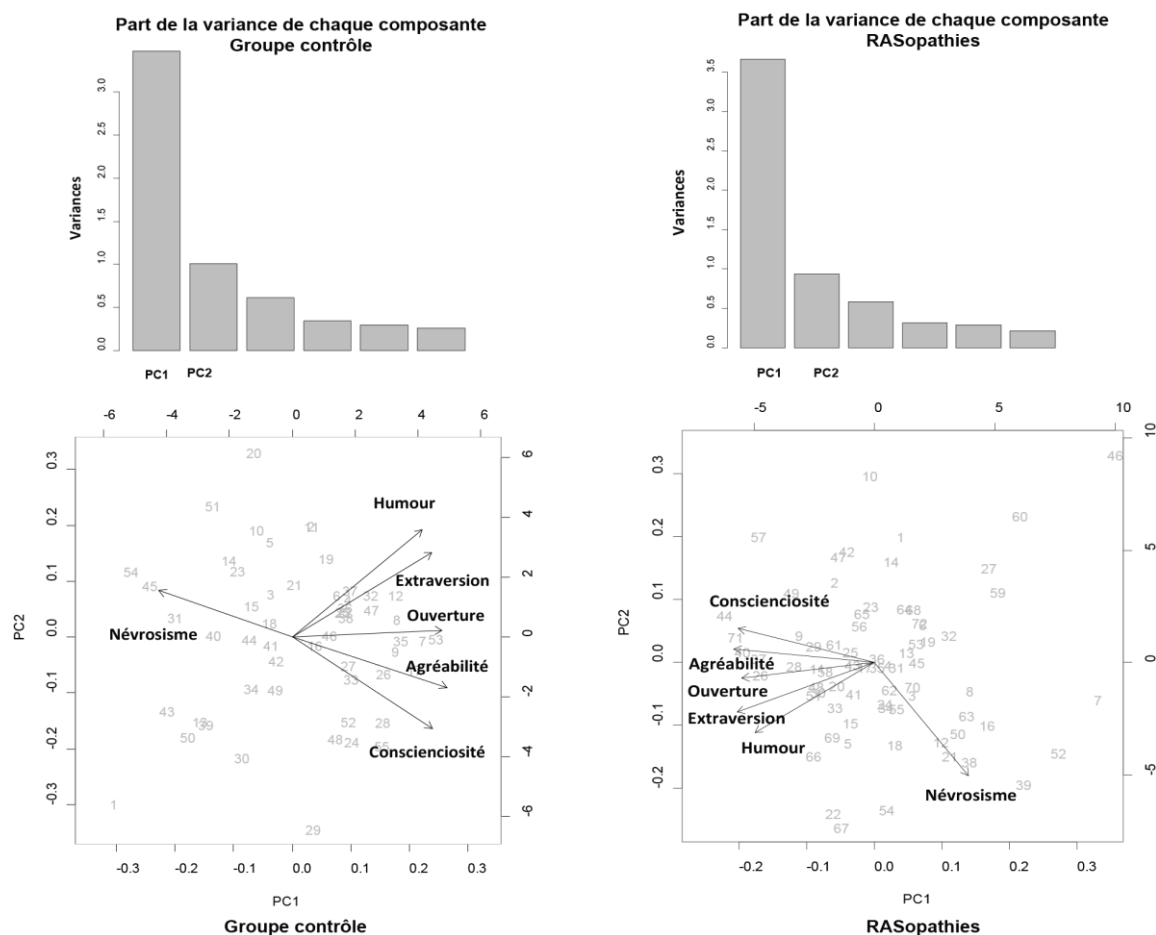
3 AUTOUR DE L'ÉTUDE

3.1 LES DIFFÉRENTES APPROCHES STATISTIQUES ET LEUR INFORMATIVITE

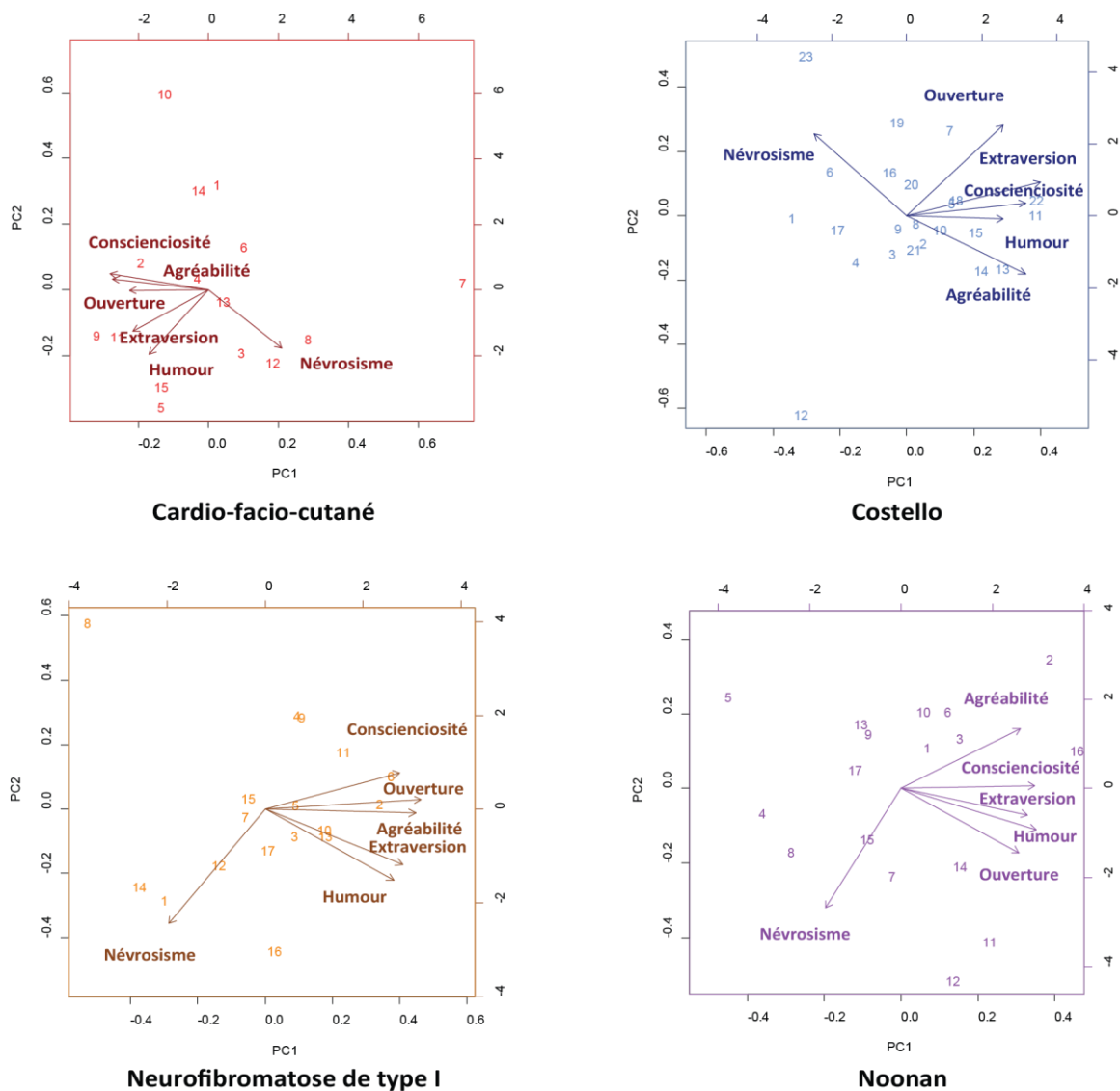
3.1.1 L'analyse en composantes principales et les profils de personnalité

L'analyse en composantes principales présente l'intérêt de mettre en évidence la contribution de chacun des traits au profil de personnalité complet en analysant l'influence des différentes variances. Ici, à partir d'un ensemble de variables qui ne sont pas tout-à-fait orthogonales, puisque chaque trait peut être partiellement corrélé à un autre, elle permet de faire des comparaisons entre groupes sans se limiter à l'analyse de chaque trait pris séparément.

L'avantage que l'analyse en composantes principales présente ici par rapport à l'analyse de variances multivariée est qu'elle permet également, à l'aide d'une représentation graphique des deux premières composantes, d'analyser les corrélations qui existent entre chaque trait de personnalité évalué (Fig. Supp. 1).



Ces corrélations sont reproductibles et apportent une meilleure visibilité des interactions entre les différents traits de personnalité. Ainsi, le névrosisme est un trait négativement corrélé à tous les autres, s'opposant majoritairement à l'agréabilité, le trait le plus proche du névrosisme étant le sens de l'humour. L'agréabilité semble fortement corrélée à la conscienciosité, et le sens de l'humour à l'extraversion. Ces résultats, qui peuvent paraître intuitifs, ont été observés dans chacun des groupes (Fig. Supp. 2). L'analyse de ces graphiques nous apporte également des découvertes surprenantes : alors que l'agréabilité s'oppose au névrosisme de façon constante, cette corrélation négative semble beaucoup moins flagrante dans le groupe NF1. On constate également une particularité notable pour le syndrome de Costello, qui, rappelons-le, présentait des scores similaires au groupe contrôle dans l'évaluation du sens de l'humour : on retrouve en effet dans ce groupe une corrélation entre le sens de l'humour et le névrosisme moins marquée que pour les autres groupes, y compris pour le groupe contrôle, ce qui confirmerait que les individus atteints du syndrome de Costello auraient un humour particulier qui mériterait d'être exploré à l'aide d'outils plus fins et plus ciblés.



3.1.2 Coefficient de Cronbach et description d'un trait de personnalité

Le coefficient de Cronbach est un paramètre utilisé pour estimer la fiabilité d'un questionnaire dans l'évaluation d'une variable donnée. Prenons l'exemple d'un questionnaire évaluant le sens de l'humour : la question « mon enfant aime raconter des blagues » sera une question dont le résultat sera fortement corrélé au score final du questionnaire, puisqu'elle est particulièrement représentative du trait que l'on souhaite évaluer. Cette question contribuera donc à améliorer le coefficient de Cronbach. Le coefficient de Cronbach évalue en fonction des résultats d'une cohorte entière la représentativité de l'ensemble des questions, en évaluant la corrélation des différentes réponses obtenues à chaque question avec le score total. Si le questionnaire comprenait la question « mon enfant aime s'isoler », on pourrait donc s'attendre à ce que le score à cette question soit assez faiblement corrélé au sens de l'humour de l'enfant, donc au score global obtenu. La présence de cette question dans le questionnaire diminuerait alors la valeur du coefficient de Cronbach. Il est donc possible d'évaluer la fiabilité d'un questionnaire à partir des questions qui le composent, et des résultats obtenus, grâce au coefficient de Cronbach.

La fiabilité du BFQ-C a déjà été évaluée à plusieurs reprises, et il n'était pas nécessaire dans notre étude de confirmer des résultats déjà connus. Le problème auquel nous nous sommes heurtés est celui des données manquantes. En effet, contrairement à la plupart des études de personnalité, nous avons un recrutement d'individus atteints de maladies rares. Dans ce contexte, il est impossible d'obtenir une cohorte d'individus d'une tranche d'âge donnée sans restreindre fortement le nombre d'individus inclus, et sans diminuer la puissance de l'étude, choix que nous n'avons délibérément pas fait. Certains parents d'enfants très jeunes ne pouvaient donc répondre à des questions pas encore applicables à leur enfant. Il nous fallait alors nous assurer, pour chaque sous-groupe de questions correspondant à un trait de personnalité, que le questionnaire restait fiable malgré les données manquantes. Plus généralement, il nous fallait décider, pour chaque trait, du nombre maximal de questions sans réponse que l'on pouvait accepter pour pouvoir inclure le résultat du patient dans l'étude. La plupart des questionnaires destinés à évaluer une grandeur contiennent des questions redondantes, car fortement corrélées entre elles. Les questions « mon enfant aime raconter des blagues » et « mon enfant aime rire avec les autres » sont des questions qui obtiendront très souvent des résultats similaires en fonction du profil de l'enfant (les parents répondront rarement « oui » à la première, et « non » à la seconde). Il est donc probable que la présence d'une seule de ces questions suffise à obtenir un Cronbach satisfaisant.

Un questionnaire est considéré comme fiable lorsque son coefficient de Cronbach atteint 70%. Nous avons donc calculé ce coefficient pour chaque combinaison de sous-questionnaires possibles en y enlevant une question, puis deux, puis trois etc... Les premières questions retirées étaient celles dont la variance participait le plus au score final, afin de ne pas surestimer le coefficient de Cronbach obtenu pour chaque sous-questionnaire en retirant les questions les moins pertinentes. Le deuxième tableau de l'article (Table 2) résume les résultats de ces calculs. Chacun des 5 facteurs était évalué à partir de 13 questions. On a pu observer que l'estimation fiable du névrosisme nécessitait au minimum 7 réponses sur 13, alors que l'agréabilité pouvait être évaluée de façon solide à partir de seulement 4 questions sur 13. Seulement 2 questions sur 4 suffisaient à décrire le sens de l'humour de l'individu. Ces résultats sont en quelque sorte le reflet de la complexité des différents traits analysés, puisque l'agréabilité et l'humour, qui sont des traits que l'on peut aisément décrire en quelques mots, peuvent être évalués à partir de très peu de questions, alors que le névrosisme, notion plus nuancée, nécessite un panel de questions plus large pour donner un résultat fiable.

3.1.3 L'analyse de variance appariée et la comparaison entre apparentés

Chacune des comparaisons faites entre les différents groupes, notamment les analyses de variance multivariées comparant les profils de personnalité, a été faite une première fois par une analyse de variance classique, puis en appariant les individus atteints à son frère ou sa sœur non atteint(e).

Ces analyses de variance appariées permettent de considérer qu'une corrélation existe entre deux mesures (ici, l'existence de facteurs familiaux, héréditaires ou environnementaux non liés à l'existence ou non de la maladie, présents chez des membres d'une même fratrie). Si l'on souhaite s'intéresser uniquement à la partie du trait de personnalité qui ne découle que de la présence de la maladie, il faut donc s'affranchir de cette corrélation qui existe entre les deux individus appariés. C'est le but de l'analyse de variance appariée. Ainsi, lorsque l'on compare classiquement les profils du groupe des RASopathies avec celui du groupe contrôle, on obtient une p-value inférieure à 10^{-4} , alors que la comparaison qui tient compte de l'appariement des individus de chaque groupe donne une p-value inférieure à 10^{-8} . Les résultats des analyses appariées pour chaque trait pris séparément sont présentés dans le tableau 4 de l'article (Table 4).

Ces différences entre les deux types d'analyse (appariée et non appariée) nous confirment qu'il existe bien une part de similitudes entre les personnalités de deux individus d'une même fratrie, et ce, sans tenir compte de leur statut vis-à-vis de la RASopathie. Ces ressemblances qu'ils partagent peuvent découler de facteurs environnementaux, ou de l'expression d'autres gènes participant au caractère héritable de la personnalité.

3.2 DISCUSSION ET PERSPECTIVES

A la lumière de nos résultats et des publications récentes, de nombreuses pistes restent à explorer dans le domaine des RASopathies et de leur personnalité.

La méta-analyse publiée en janvier 2017 (34) a utilisé les mêmes méthodes d'analyse des profils de personnalité, en s'appuyant également sur le modèle à 5 facteurs. Leur analyse en composantes principales a montré des résultats comparables aux nôtres concernant les corrélations entre chacun des traits de personnalité dans la population générale. Ils y ont cependant ajouté des comparaisons entre différentes cohortes présentant des troubles psychiatriques tels que la schizophrénie, les troubles bipolaires, les déficits attentionnels, et les troubles du spectre autistique. Ces résultats mettent par exemple en évidence une forte corrélation positive entre le trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité (ADHD) et l'extraversion, qui laisserait avancer que ces deux entités seraient en fait une seule et même dimension de la personnalité exprimée à des degrés différents. L'autisme quant à lui se trouverait plutôt corrélé au névrosisme.

Ces différentes observations seraient possibles à répliquer sur notre propre cohorte, puisque nous disposons, pour chacun de nos patients, de données évaluant leurs aptitudes sociales et comportementales. Il serait intéressant par exemple d'étudier la corrélation entre le SRS (Social Responsiveness Scale) de ces patients, destiné à quantifier les troubles du spectre autistique, et leurs profils de personnalité.

Malgré les études ayant montré l'absence de corrélation forte entre les capacités intellectuelles et les différents profils de personnalité, il serait également très informatif de le vérifier au sein de notre cohorte, à l'aide des valeurs de quotient intellectuel de chacun de nos patients. Nous ne disposons malheureusement pas de ces données pour suffisamment de patients au moment de l'étude, mais cette piste sera à considérer pour des analyses futures.

Aucune étude n'a pour le moment comparé les profils de personnalité atteints de différents syndromes génétiques à l'aide du modèle à 5 facteurs. Nous avons montré ici que les individus atteints de différents syndromes de la famille des RASopathies présentaient un profil commun. Une prochaine étape serait de comparer ce profil à celui d'individus atteints d'autres syndromes affectant la personnalité, comme le syndrome de Williams-Beuren, ou le syndrome de Prader-Willi, et ainsi de mieux cerner les forces et faiblesses de chacun d'entre eux, afin de proposer à ces patients des suivis et des guidances éducatives adaptés.

Toujours à la recherche d'explications génétiques au caractère héritable de la personnalité, malgré le peu de résultats obtenus par les études d'association pangénomiques au niveau des gènes, certaines équipes partent sur la piste de voies différentes à explorer : c'est le cas d'une étude publiée très récemment, en février 2017, qui propose de rechercher des variations génétiques, non pas au niveau des gènes eux-mêmes, mais au sein des régions du génome présentant des répétitions en tandem (microsatellites) (93), le nombre de répétitions de ces motifs pouvant varier au sein de chaque individu.

4 CONCLUSION

Nous avons ici montré que les individus atteints de RASopathies présentent un profil de personnalité commun à toutes les RASopathies, différent de celui de la population générale. Cette étude est la première à établir un lien entre un ensemble de pathologies résultant d'une anomalie au sein d'une voie de signalisation spécifique, la voie Ras/MAPK, et le développement de la personnalité. Elle a été confortée récemment par une analyse mettant en évidence une association entre le gène RASA1, intervenant au sein de cette même voie de signalisation, et l'une des cinq dimensions de la personnalité couramment décrites (33). D'autres résultats sont à attendre des nouveaux outils informatiques et statistiques dont la génétique dispose aujourd'hui, et permettront certainement à l'avenir de mieux comprendre les mécanismes biologiques impliqués dans le développement de la personnalité, et des pathologies psychiatriques qui y sont liées.

Références

1. Tidyman WE, Rauen KA. Pathogenetics of the RASopathies. *Hum Mol Genet.* 12 juill 2016;ddw191.
2. Bezniakow N, Gos M, Obersztyn E. The RASopathies as an example of RAS/MAPK pathway disturbances - clinical presentation and molecular pathogenesis of selected syndromes. *Dev Period Med.* sept 2014;18(3):285-96.
3. Pierpont MEM, Magoulas PL, Adi S, Kavamura MI, Neri G, Noonan J, et al. Cardio-Facio-Cutaneous Syndrome: Clinical Features, Diagnosis, and Management Guidelines. *Pediatrics.* oct 2014;134(4):e1149-62.
4. Rauen KA. Cardiofaciocutaneous Syndrome. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJ, et al., éditeurs. *GeneReviews*(®) [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cité 12 août 2016]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1186/>
5. Delrue M-A, Chateil J-F, Arveiler B, Lacombe D. Costello syndrome and neurological abnormalities. *Am J Med Genet A.* 15 déc 2003;123A(3):301-5.
6. Abe Y, Aoki Y, Kuriyama S, Kawame H, Okamoto N, Kurosawa K, et al. Prevalence and clinical features of Costello syndrome and cardio-facio-cutaneous syndrome in Japan: findings from a nationwide epidemiological survey. *Am J Med Genet A.* mai 2012;158A(5):1083-94.
7. Jongmans M, Sistermans EA, Rikken A, Nillesen WM, Tamminga R, Patton M, et al. Genotypic and phenotypic characterization of Noonan syndrome: new data and review of the literature. *Am J Med Genet A.* 15 avr 2005;134A(2):165-70.
8. Norman WT. 2800 Personality Trait Descriptors: Normative Operating Characteristics for a University Population. University of Michigan, Department of Psychology; 1967. 328 p.
9. Allport GW, Odbert HS. Trait-names: A psycho-lexical study. *Psychol Monogr.* 1936;47(1):i.
10. Cattell RB, Cattell HEP. Personality Structure and the New Fifth Edition of the 16PF. *Educ Psychol Meas.* 1 déc 1995;55(6):926-37.
11. Eysenck HJ. The Scientific Study of Personality. *Br J Stat Psychol.* 1 mai 1953;6(1):44-52.
12. J H. A short questionnaire for the measurement of two dimensions of personality. *J Appl Psychol.* 1958;42(1):14-7.
13. Barrett P, Eysenck S. The assessment of personality factors across 25 countries. *Personal Individ Differ.* 1 janv 1984;5(6):615-32.
14. Goldberg LR. An alternative « description of personality »: The Big-Five factor structure. *J Pers Soc Psychol.* 1990;59(6):1216-29.
15. Personality Structure: Emergence of the Five-Factor Model. *Annu Rev Psychol.* 1990;41(1):417-40.

16. McCrae RR, John OP. An introduction to the five-factor model and its applications. *J Pers.* juin 1992;60(2):175-215.
17. De Fruyt F, McCrae RR, Szirmák Z, Nagy J. The Five-factor Personality Inventory as a measure of the Five-factor Model: Belgian, American, and Hungarian comparisons with the NEO-PI-R. *Assessment.* sept 2004;11(3):207-15.
18. Mischel W, Shoda Y, Ayduk O. *Introduction to Personality: Toward an Integrative Science of the Person.* Wiley; 2008. 602 p.
19. Hampson SE. Personality Processes: Mechanisms by which Personality Traits « Get Outside the Skin ». *Annu Rev Psychol.* 10 janv 2012;63:315-39.
20. Personality Development: Continuity and Change Over the Life Course. *Annu Rev Psychol.* 2010;61(1):517-42.
21. Vukasović T, Bratko D. Heritability of personality: A meta-analysis of behavior genetic studies. *Psychol Bull.* juill 2015;141(4):769-85.
22. Jang KL, Livesley WJ, Vernon PA. Heritability of the Big Five Personality Dimensions and Their Facets: A Twin Study. *J Pers.* 1 sept 1996;64(3):577-92.
23. Bellugi U, Wang PP, Jernigan TL. Williams syndrome: An unusual neuropsychological profile. In: Broman SH, Grafman J, éditeurs. *Atypical cognitive deficits in developmental disorders: Implications for brain function.* Hillsdale, NJ, US: Lawrence Erlbaum Associates, Inc; 1994. p. 23-56.
24. Klein-Tasman BP, Mervis CB. Distinctive personality characteristics of 8-, 9-, and 10-year-olds with Williams syndrome. *Dev Neuropsychol.* 2003;23(1-2):269-90.
25. Egger JIM, Wingbermühle E, Verhoeven WMA, Dijkman M, Radke S, de Bruijn ERA, et al. Hypersociability in the behavioral phenotype of 17q21.31 microdeletion syndrome. *Am J Med Genet A.* janv 2013;161A(1):21-6.
26. Milner KM, Craig EE, Thompson RJ, Veltman MWM, Thomas NS, Roberts S, et al. Prader-Willi syndrome: intellectual abilities and behavioural features by genetic subtype. *J Child Psychol Psychiatry.* oct 2005;46(10):1089-96.
27. Lieshout CFM van, De Meyer RE, Curfs LMG, Fryns J-P. Family Contexts, Parental Behaviour, and Personality Profiles of Children and Adolescents with Prader-Willi, Fragile-X, or Williams Syndrome. *J Child Psychol Psychiatry.* 1 juill 1998;39(5):699-710.
28. Rice LJ, Gray KM, Howlin P, Taffe J, Tonge BJ, Einfeld SL. The developmental trajectory of disruptive behavior in Down syndrome, fragile X syndrome, Prader-Willi syndrome and Williams syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* juin 2015;169(2):182-7.
29. Bayés M, Magano LF, Rivera N, Flores R, A. Pérez Jurado L. Mutational Mechanisms of Williams-Beuren Syndrome Deletions. *Am J Hum Genet.* juill 2003;73(1):131-51.
30. Koolen DA, Kramer JM, Neveling K, Nillesen WM, Moore-Barton HL, Elmslie FV, et al. Mutations in the chromatin modifier gene KANSL1 cause the 17q21.31 microdeletion syndrome. *Nat Genet.* 29 avr 2012;44(6):639-41.

31. Finucane BM, Lusk L, Arkilo D, Chamberlain S, Devinsky O, Dindot S, et al. 15q Duplication Syndrome and Related Disorders. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJ, et al., éditeurs. GeneReviews(®) [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cité 28 févr 2017]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK367946/>
32. Terracciano A, Sanna S, Uda M, Deiana B, Usala G, Busonero F, et al. Genome-wide association scan for five major dimensions of personality. *Mol Psychiatry*. juin 2010;15(6):647-56.
33. de Moor MHM, Costa PT, Terracciano A, Krueger RF, de Geus EJC, Toshiko T, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies for personality. *Mol Psychiatry*. mars 2012;17(3):337-49.
34. Lo M-T, Hinds DA, Tung JY, Franz C, Fan C-C, Wang Y, et al. Genome-wide analyses for personality traits identify six genomic loci and show correlations with psychiatric disorders. *Nat Genet*. janv 2017;49(1):152-6.
35. Kim H-N, Kim B-H, Cho J, Ryu S, Shin H, Sung J, et al. Pathway analysis of genome-wide association datasets of personality traits. *Genes Brain Behav*. 1 avr 2015;14(4):345-56.
36. Cesarini L, Alfieri P, Pantaleoni F, Vasta I, Cerutti M, Petrangeli V, et al. Cognitive profile of disorders associated with dysregulation of the RAS/MAPK signaling cascade. *Am J Med Genet A*. 1 févr 2009;149A(2):140-6.
37. Fekih-Romdhane F, Othman S, Sahnoun C, Helayem S, Abbes Z, Bouden A. [Anxiety disorders in type 1 neurofibromatosis: A case report]. *Arch Pédiatrie Organe Off Société Fr Pédiatrie*. sept 2015;22(9):956-60.
38. Adviento B, Corbin IL, Widjaja F, Desachy G, Enrique N, Rosser T, et al. Autism traits in the RASopathies. *J Med Genet*. janv 2014;51(1):10-20.
39. Plasschaert E, Descheemaeker M-J, Van Eylen L, Noens I, Steyaert J, Legius E. Prevalence of Autism Spectrum Disorder symptoms in children with neurofibromatosis type 1. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet Off Publ Int Soc Psychiatr Genet*. janv 2015;168B(1):72-80.
40. Belzeaux R, Lançon C. [Neurofibromatosis type 1: psychiatric disorders and quality of life impairment]. *Presse Médicale Paris Fr* 1983. févr 2006;35(2 Pt 2):277-80.
41. Alfieri P, Piccini G, Caciolo C, Perrino F, Gambardella ML, Mallardi M, et al. Behavioral Profile in RASopathies. *Am J Med Genet A*. 1 avr 2014;164(4):934-42.
42. Pierpont EI, Pierpont ME, Mendelsohn NJ, Roberts AE, Tworog-Dube E, Rauen KA, et al. Effects of Germline Mutations in the Ras/MAPK Signaling Pathway on Adaptive Behavior: Cardiofaciocutaneous Syndrome and Noonan Syndrome. *Am J Med Genet A*. mars 2010;152A(3):591-600.
43. Prinzie P, Descheemaeker MJ, Vogels A, Cleymans T, Haselager GJT, Curfs LMG, et al. Personality profiles of children and adolescents with neurofibromatosis type 1. *Am J Med Genet A*. 1 avr 2003;118A(1):1-7.
44. Axelrad ME, Schwartz DD, Fehlis J, Hopkins E, Stabley DL, Church KS, et al. Longitudinal Course of Cognitive, Adaptive and Behavioral Characteristics in Costello Syndrome. *Am J Med Genet A*. déc 2009;149A(12):2666-72.

45. Wingbermuehle E, Egger J, van der Burgt I, Verhoeven W. Neuropsychological and behavioral aspects of Noonan syndrome. *Horm Res.* déc 2009;72 Suppl 2:15-23.
46. Segel-Karpas D, Lachman ME. Social Contact and Cognitive Functioning: The Role of Personality. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 9 août 2016;
47. Power RA, Pluess M. Heritability estimates of the Big Five personality traits based on common genetic variants. *Transl Psychiatry.* 14 juill 2015;5(7):e604.
48. Calboli FCF, Tozzi F, Galwey NW, Antoniadou A, Mooser V, Preisig M, et al. A Genome-Wide Association Study of Neuroticism in a Population-Based Sample. *PLOS ONE.* juil 2010;5(7):e11504.
49. Ng R, Järvinen A, Bellugi U. Toward a deeper characterization of the social phenotype of Williams syndrome: The association between personality and social drive. *Res Dev Disabil.* août 2014;35(8):1838-49.
50. Lough E, Rodgers J, Janes E, Little K, Riby DM. Parent insights into atypicalities of social approach behaviour in Williams syndrome. *J Intellect Disabil Res JIDR.* 25 avr 2016;
51. Di Nuovo S, Buono S. Behavioral phenotypes of genetic syndromes with intellectual disability: comparison of adaptive profiles. *Psychiatry Res.* 30 oct 2011;189(3):440-5.
52. Avrahamy H, Pollak Y, Shriki-Tal L, Genstil L, Hirsch HJ, Gross-Tsur V, et al. A disease specific questionnaire for assessing behavior in individuals with Prader-Willi syndrome. *Compr Psychiatry.* avr 2015;58:189-97.
53. Koolen DA, Sharp AJ, Hurst JA, Firth HV, Knight SJL, Goldenberg A, et al. Clinical and molecular delineation of the 17q21.31 microdeletion syndrome. *J Med Genet.* nov 2008;45(11):710-20.
54. Rauen KA. The RASopathies. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2013;14:355-69.
55. Garg S, Green J, Leadbitter K, Emsley R, Lehtonen A, Evans DG, et al. Neurofibromatosis Type 1 and Autism Spectrum Disorder. *Pediatrics.* 1 déc 2013;132(6):e1642-8.
56. Niihori T, Aoki Y, Narumi Y, Neri G, Cavé H, Verloes A, et al. Germline KRAS and BRAF mutations in cardio-facio-cutaneous syndrome. *Nat Genet.* mars 2006;38(3):294-6.
57. Rodriguez-Viciana P, Tetsu O, Tidyman WE, Estep AL, Conger BA, Cruz MS, et al. Germline mutations in genes within the MAPK pathway cause cardio-facio-cutaneous syndrome. *Science.* 3 mars 2006;311(5765):1287-90.
58. Abe Y, Aoki Y, Kuriyama S, Kawame H, Okamoto N, Kurosawa K, et al. Prevalence and clinical features of Costello syndrome and cardio-facio-cutaneous syndrome in Japan: Findings from a nationwide epidemiological survey. *Am J Med Genet A.* 1 mai 2012;158A(5):1083-94.
59. Aoki Y, Niihori T, Kawame H, Kurosawa K, Ohashi H, Tanaka Y, et al. Germline mutations in HRAS proto-oncogene cause Costello syndrome. *Nat Genet.* oct 2005;37(10):1038-40.
60. Lammert M, Friedman JM, Kluwe L, Mautner VF. Prevalence of neurofibromatosis 1 in German children at elementary school enrollment. *Arch Dermatol.* janv 2005;141(1):71-4.

61. Tartaglia M, Zampino G, Gelb BD. Noonan syndrome: clinical aspects and molecular pathogenesis. *Mol Syndromol*. févr 2010;1(1):2-26.
62. Lepri F, De Luca A, Stella L, Rossi C, Baldassarre G, Pantaleoni F, et al. SOS1 mutations in Noonan syndrome: molecular spectrum, structural insights on pathogenic effects, and genotype-phenotype correlations. *Hum Mutat*. juill 2011;32(7):760-72.
63. Aoki Y, Niihori T, Banjo T, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, et al. Gain-of-function mutations in RIT1 cause Noonan syndrome, a RAS/MAPK pathway syndrome. *Am J Hum Genet*. 11 juill 2013;93(1):173-80.
64. Martinelli S, De Luca A, Stellacci E, Rossi C, Checquolo S, Lepri F, et al. Heterozygous Germline Mutations in the CBL Tumor-Suppressor Gene Cause a Noonan Syndrome-like Phenotype. *Am J Hum Genet*. 13 août 2010;87(2):250-7.
65. Hyman SL, Shores A, North KN. The nature and frequency of cognitive deficits in children with neurofibromatosis type 1. *Neurology*. 11 oct 2005;65(7):1037-44.
66. Acosta MT, Gioia GA, Silva AJ. Neurofibromatosis type 1: new insights into neurocognitive issues. *Curr Neurol Neurosci Rep*. mars 2006;6(2):136-43.
67. Wen Y, Alshikho MJ, Herbert MR. Pathway Network Analyses for Autism Reveal Multisystem Involvement, Major Overlaps with Other Diseases and Convergence upon MAPK and Calcium Signaling. *PLoS ONE* [Internet]. 7 avr 2016 [cité 20 sept 2016];11(4). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4824422/>
68. Pinto D, Pagnamenta AT, Klei L, Anney R, Merico D, Regan R, et al. Functional Impact of Global Rare Copy Number Variation in Autism Spectrum Disorder. *Nature*. 15 juill 2010;466(7304):368-72.
69. Héroult J, Perrot A, Barthélémy C, Büchler M, Cherpi C, Leboyer M, et al. Possible association of c-Harvey-Ras-1 (HRAS-1) marker with autism. *Psychiatry Res*. mars 1993;46(3):261-7.
70. Stephanie M. Morris, Maria T. Acosta, Shruti Garg, Jonathan Green, Susan Huson, Eric Legius, et al. NF1 gene mutations engender the full spectrum of autism. *JAMA Psychiatry*. In press;
71. Levitt P, Campbell DB. The genetic and neurobiologic compass points toward common signaling dysfunctions in autism spectrum disorders. *J Clin Invest*. avr 2009;119(4):747-54.
72. Constantino JN, Zhang Y, Holzhauser K, Sant S, Long K, Vallorani A, et al. Distribution and Within-Family Specificity of Quantitative Autistic Traits in Patients with Neurofibromatosis Type I. *J Pediatr*. sept 2015;167(3):621-626.e1.
73. Garg S, Plasschaert E, Descheemaeker M-J, Huson S, Borghgraef M, Vogels A, et al. Autism spectrum disorder profile in neurofibromatosis type I. *J Autism Dev Disord*. juin 2015;45(6):1649-57.
74. Garg S, Lehtonen A, Huson SM, Emsley R, Trump D, Evans DG, et al. Autism and other psychiatric comorbidity in neurofibromatosis type 1: evidence from a population-based study. *Dev Med Child Neurol*. févr 2013;55(2):139-45.

75. Walsh KS, Vélez JI, Kardel PG, Imas DM, Muenke M, Packer RJ, et al. Symptomatology of autism spectrum disorder in a population with neurofibromatosis type 1. *Dev Med Child Neurol.* févr 2013;55(2):131-8.
76. Kawame H, Matsui M, Kurosawa K, Matsuo M, Masuno M, Ohashi H, et al. Further delineation of the behavioral and neurologic features in Costello syndrome. *Am J Med Genet A.* 1 avr 2003;118A(1):8-14.
77. Axelrad ME, Glidden R, Nicholson L, Gripp KW. Adaptive skills, cognitive, and behavioral characteristics of Costello syndrome. *Am J Med Genet A.* 1 août 2004;128A(4):396-400.
78. Caprara GV, Barbaranelli C, Borgogni L, Perugini M. The « big five questionnaire »: A new questionnaire to assess the five factor model. *Personal Individ Differ.* 1 sept 1993;15(3):281-8.
79. Ruch W. *The Sense of Humor: Explorations of a Personality Characteristic.* Walter de Gruyter; 2007. 512 p.
80. Vernon PA, Martin RA, Schermer JA, Mackie A. A behavioral genetic investigation of humor styles and their correlations with the Big-5 personality dimensions. *Personal Individ Differ.* avr 2008;44(5):1116-25.
81. Barbaranelli C, Caprara GV, Rabasca A, Pastorelli C. A questionnaire for measuring the Big Five in late childhood. *Personal Individ Differ.* mars 2003;34(4):645-64.
82. Bienvenu OJ, Samuels JF, Costa PT, Reti IM, Eaton WW, Nestadt G. Anxiety and depressive disorders and the five-factor model of personality: A higher- and lower-order personality trait investigation in a community sample. *Depress Anxiety.* 1 janv 2004;20(2):92-7.
83. Axelrad ME, Schwartz DD, Katzenstein JM, Hopkins E, Gripp KW. Neurocognitive, adaptive, and behavioral functioning of individuals with Costello syndrome: a review. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 15 mai 2011;157C(2):115-22.
84. Wang DL, Smith KB, Esparza S, Leigh FA, Muzikansky A, Park ER, et al. Emotional functioning of patients with neurofibromatosis tumor suppressor syndrome. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* déc 2012;14(12):977-82.
85. Magan D, Mehta M, Sarvottam K, Yadav RK, Pandey RM. Age and gender might influence big five factors of personality: a preliminary report in Indian population. *Indian J Physiol Pharmacol.* déc 2014;58(4):381-8.
86. Ibáñez MI, Viruela AM, Mezquita L, Moya J, Villa H, Camacho L, et al. An Investigation of Five Types of Personality Trait Continuity: A Two-Wave Longitudinal Study of Spanish Adolescents from Age 12 to Age 15. *Front Psychol.* 2016;7:512.
87. Waiyavutti C, Johnson W, Deary IJ. Do personality scale items function differently in people with high and low IQ? *Psychol Assess.* sept 2012;24(3):545-55.
88. Martin N, Goodwin G, Fairburn C, Wilson R, Allison D, Cardon LR, et al. A population-based study of personality in 34,000 sib-pairs. *Twin Res Off J Int Soc Twin Stud.* déc 2000;3(4):310-5.
89. Lake RI, Eaves LJ, Maes HH, Heath AC, Martin NG. Further evidence against the environmental transmission of individual differences in neuroticism from a collaborative study of 45,850 twins and relatives on two continents. *Behav Genet.* mai 2000;30(3):223-33.

90. Eaves L, Heath A, Martin N, Maes H, Neale M, Kendler K, et al. Comparing the biological and cultural inheritance of personality and social attitudes in the Virginia 30 000 study of twins and their relatives. *Twin Res Hum Genet.* avr 1999;2(02):62–80.
91. Mash EJ, Johnston C. Parental perceptions of child behavior problems, parenting self-esteem, and mothers' reported stress in younger and older hyperactive and normal children. *J Consult Clin Psychol.* févr 1983;51(1):86-99.
92. Vinkhuyzen A a. E, Pedersen NL, Yang J, Lee SH, Magnusson PKE, Iacono WG, et al. Common SNPs explain some of the variation in the personality dimensions of neuroticism and extraversion. *Transl Psychiatry.* 17 avr 2012;2(4):e102.
93. Bagshaw ATM, Horwood LJ, Fergusson DM, Gemmell NJ, Kennedy MA. Microsatellite polymorphisms associated with human behavioural and psychological phenotypes including a gene-environment interaction. *BMC Med Genet.* 3 févr 2017;18(1):12.

BIZAOUI-RAMBHAJUNSING (Varoona) – La personnalité des individus atteints de RASopathies - 17 f., tabl.
Th. : Méd. : Brest 2017

RESUME : Les RASopathies sont des maladies mendéliennes monogéniques résultant d'anomalies au niveau de gènes intervenant dans la voie de signalisation Ras/MAPK.

En se basant sur le modèle à cinq facteurs de la personnalité (agréabilité, extraversion, conscienciosité, ouverture et névrosisme), et en y ajoutant un questionnaire évaluant le sens de l'humour, la personnalité de 80 individus atteints de RASopathies est comparée à celle d'un groupe contrôle constitué de 55 frères et sœurs non atteints, à l'aide d'analyses de variances multivariée et d'analyses en composantes principales.

Les résultats de l'étude mettent en évidence un profil de personnalité spécifique aux individus atteints de RASopathies, et les observations faites sur chacun des traits observés permettent une première approche synthétique de ce profil.

MOTS CLES :

PERSONNALITE
RASOPATHIES
SYNDROME CARDIO-FACIO-CUTANE
SYNDROME DE COSTELLO
NEUROFIBROMATOSE DE TYPE I
SYNDROME DE NOONAN

JURY :

Président : M. FEREC

Membres : M. BROCHARD

M. BOTBOL

M. GUEGUEN

DATE DE SOUTENANCE :

24 mars 2017