



HAL
open science

Caractérisation clinico-biologique approfondie de l'haploinsuffisance du gène MYT1L. Revue de la littérature et description d'une nouvelle cohorte de 31 patients

Juliette Coursimault

► To cite this version:

Juliette Coursimault. Caractérisation clinico-biologique approfondie de l'haploinsuffisance du gène MYT1L. Revue de la littérature et description d'une nouvelle cohorte de 31 patients. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03137198

HAL Id: dumas-03137198

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03137198v1>

Submitted on 10 Feb 2021

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.

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

Année 2019-2020

**THESE POUR LE DOCTORAT EN
MEDECINE**
(Diplôme d'Etat)

PAR

COURSIMAUULT Juliette

Née le 11/08/1993 à Lille (59)

Présentée et soutenue publiquement le 12 Octobre 2020

**Caractérisation clinico-biologique approfondie de
l'haploinsuffisance du gène *MYT1L* : revue de la littérature et
description d'une nouvelle cohorte de 31 patients**

PRESIDENT DE JURY: Pr Thierry FREBOURG

DIRECTEUR DE THESE : Dr François LECOQUIERRE

MEMBRES DU JURY : Dr Aude CHAROLLAIS

Dr Anne-Marie GUERROT

Dr Gaël NICOLAS

Pr Christine POITOU-BERNERT

ANNEE UNIVERSITAIRE 2019 - 2020

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Agnès LIARD
Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication

Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CHB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CHB	Radiothérapie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER (<i>sumombre</i>)	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HCN	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque

Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépto-gastro-entérologie
M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN (<i>disponibilité</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépto-gastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian SCHWARZ	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Hervé TILLY (<i>urnombre</i>)	CHB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale

Mr Pierre VERA	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN Les Herbiers		Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HC	Rhumatologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate ACHAMRAH	HCN	Nutrition
Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel BESNIER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent MARGUET	HCN	Histologie
Mme Chloé MELCHIOR	HCN	Gastroentérologie
Mr Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>)	HCN	Virologie
Mr Gaël NICOLAS	UFR	Génétique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy BELLIEN (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Thomas CASTANHEIRO MATIAS	Chimie Organique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie

Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mme Caroline BERTOUX	Pharmacie

PAU-PH

M. Mikaël **DAOUPHARS**

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

Mme Alice MOISAN	Virologie
M. Henri GONDÉ	Pharmacie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Abdel MOUHAJIR	Parasitologie
M. Maxime GRAND	Bactériologie

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT

Mme Ramla SALHI	Pharmacognosie
------------------------	----------------

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var TAN	Immunologie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation SJ – Saint Julien Rouen

Remerciements

Collaborateurs et familles

C'est avec grand plaisir que je remercie l'ensemble des collaborateurs français, belges, canadiens, américains qui ont accepté de participer à cette thèse et donner de leur temps pour collecter l'ensemble de ces données cliniques et moléculaires. Une meilleure connaissance de cette pathologie est aujourd'hui rendue possible grâce à vous. Je remercie notamment Michelle Morrow du centre de Génomique GeneDX pour son investissement dans ce projet et avoir permis la collaboration franco-américaine.

Angers :

Dr Estelle Colin
Dr Marine Tessarech

Belgique, Ghent :

Dr Bert Callewaert
Dr Sarah Vergult

Dijon :

Dr Laurence Faivre
Dr Frédéric Tran Mau-Them
Dr Ange-Line Briel

Etats-Unis :

Mme Michelle Morrow, Clinical Genomics and Research Programs, GeneDX
Dr Wendy Chung
Mme Rebecca Hernan, MS, LCGC
Dr Austin Larson
Dr Kelly Nori, MS, CGC
Mme Michele Rapp, MS, CGC
Mme Sarah Stewart, MS, CGC
Dr James W Wheless
Dr Beth A. Pletcher
Mme Christina Kresge, MS, LCGC
Dr Dallas Reed
Mme Nancy Pinnell, MS, CGC

Grenoble :

Dr Françoise Devillard
Dr Charles Coutton

Lille :

Dr Roseline Caumes

Dr Thomas Smol

Marseille :

Dr Sabine Sigaudy

Nantes :

Dr Mathilde Nizon
Dr Bertrand Isidor
Dr Benjamin Cogne

Paris :

Dr Cyril Mignot
Dr Diane Doummar
Dr Boris Keren
Dr Stéphanie Valence
Dr Delphine Héron
Dr Marlène Rio
Dr Karine Poirier
Pr Christine Poitou-Bernert
Dr Anne-Sophie Alaix
Pr Arnold Munnich
Dr Jonathan Levy
Dr Catherine Colineaux

Poitiers :

Dr Gwenaël Le Guyader
Dr Frédéric Bilan

Strasbourg :

Dr Elise Schaefer
Dr Amélie Piton
Dr Bénédicte Gérard
Dr Salima El Chehadeh

Je remercie chaleureusement l'ensemble des patients et leurs familles pour nous avoir fait confiance et pour nous avoir accompagnés tout au long de ce travail passionnant.

Dédicaces personnelles

Membres du jury :

Je tiens à remercier le Pr Thierry Frébourg, notamment pour ses cours de première année de médecine qui m'ont fait découvrir la génétique médicale. Merci pour votre accueil chaleureux dans le service de Génétique de Rouen et pour accepter aujourd'hui de juger mon travail en tant que président du jury.

Madame le Pr Christine Poitou-Bernert, je suis honorée de votre participation à ce jury. Je vous suis très reconnaissante d'avoir accepté de participer à ce projet et de m'avoir accordé du temps pour répondre à mes questions.

Je remercie très chaleureusement le Dr Anne-Marie Guerrot pour m'avoir enseigné la génétique clinique depuis maintenant 3 ans. Merci pour ta bienveillance, ton écoute attentive et tes conseils toujours précieux. J'espère de tout cœur pouvoir rejoindre l'équipe dans deux petites années.

Je remercie très chaleureusement le Dr Gaël Nicolas pour son encadrement, son soutien et sa bienveillance pendant cet internat. Merci d'avoir accepté d'être mon directeur de Master 2. Je suis fière de pouvoir rejoindre votre équipe en janvier prochain.

Je remercie très chaleureusement le Dr Aude Charollais pour m'avoir accueillie en neuropédiatrie pendant un semestre. Ces six mois au sein de cette équipe formidable ont été passionnants et extrêmement formateurs. Je te remercie pour ton aide et ton écoute, notamment lors des multiples avis neuropédiatriques pour lesquels je t'ai sollicitée. J'espère pouvoir poursuivre avec vous tous cette collaboration pluridisciplinaire.

Je remercie chaleureusement mon directeur de thèse et ami, le Dr François Lecoquierre pour m'avoir donné l'occasion de réaliser ce travail de thèse. Celui-ci n'aurait pu être mené à bien sans tes conseils, ta rigueur et tes encouragements. Merci pour ton écoute et ta disponibilité. Ton soutien m'a beaucoup aidé durant ce long travail.

Service de Génétique de Rouen :

Je remercie les Dr Nathalie Le Meur, Dr Pascal Chambon, Dr Pascale Saugier-Veber et Dr Géraldine Joly-Hélas pour la transmission de leurs connaissances et leur encadrement.

Un grand merci à tous les autres membres du service de génétique clinique, de cytogénétique et de génétique moléculaire pour leur accueil pendant mes différents semestres dans l'unité : Céline, Murielle, Dr Lucie Guyant Maréchal, Delphine Gonde, Nathalie Parodi, Gaëlle Collet, Maud Branchaud, Amélie Vallot, Cédric, Erika, Amélie Cherif, Sabine Bréant, Nathalie, Séverine, Virginie, François Charbonnier, Gwendoline, Stéphanie, Emilie, Jackie, Coralie, Marianne, Caroline, Stéphane, Donovan, Mathieu, Mathieu Castelain, Laura, Marie, Fabienne et Malika.

Je remercie particulièrement le Dr Alice Goldenberg et le Dr Anne-Claire Bréhin (et de nouveau le Dr Anne-Marie Guerrot) pour m'avoir transmis leur passion pour la génétique clinique. Merci pour votre présence au quotidien, votre encadrement, aides et conseils (et le petit thé de fin de journée).

Aux amis et à la famille :

Merci du fond du cœur à mes co-internes (ou assistants désormais) pour leur accueil dans l'équipe des internes de Génétique de Rouen. Merci à Kévin et François pour les leçons de baby-foot interminables, et les quelques parties où vous avez perdu ; Gabriella pour être ma jumelle du 11 août et pour notre week-end d'anniversaire ensoleillé ; Ferdi pour ta bonne humeur constante ; Maud et Aude pour votre sympathie colorée, et enfin Margaux bien évidemment. Merci Margaux pour ton goût des paillettes, pour les stylos lumineux, les virées shopping à 18h55 et pour ta présence au quotidien de ce semestre d'hiver rouennais. Vous avez été formidables, les souvenirs partagés avec vous ne manquent pas et continueront je l'espère dès mon retour en Normandie.

Liane, Mathilde, Jeanne, Marie, Carole, Lucie et Florian, merci pour votre présence et pour toutes ces belles années passées à vos côtés depuis ce premier voyage en Inde. Et merci pour la séance photo d'intelligence artificielle bien entendu. Je remercie mes amis d'externat Manon, Claire, Adrien, Romain, Samuel et Louise pour le premier road-trip européen, Hanieh, Bénédicte, Anne-Claire et Fanny pour l'Iran, ainsi que Manon & Valentin. Et bien sûr, petite dédicace particulière pour Marie B. qui a été présente dans toutes les circonstances, et Alexandre.

Merci à Laura pour sa joie de vivre et son soutien, et merci à Julien & Benoît (& Laura) pour leurs encouragements sur les pistes bleues à l'escalade.

Remerciements particuliers pour Franklin, fidèle co-interne de neuropédiatrie, puis co-équipier de babyfoot à nos heures perdues.

A la généteam de 2017, une sacrée équipe, toujours au rendez-vous que l'on soit à Paris, Caden, Cabourg ou Tel Aviv. A Chloé, Clara et Alexia pour cette amitié si précieuse. A William, Valentin, Tanguy et Bertrand.

Un très grand merci à mes co-internes de Bordeaux, Alizé, Ophélie Alia, Camille, Hélène et Alexandre pour leur accueil et leur gentillesse pendant ce semestre. Je remercie chaleureusement le Dr Fanny Morice-Picard pour avoir accepté de me recevoir pendant cet inter-CHU en dermato-génétique-pédiatrique. Merci Fanny de m'avoir enseigné la génétique en dermatologie avec autant d'attention et de gentillesse.

Avant de terminer, je souhaite remercier Fiona, Blanche, Laëtitia, Anne-Laure, Delphine et Estelle pour leur amitié de longue date. Et Arthur, pour le souvenir de notre première année de médecine il y a 9 ans déjà.

Enfin, je remercie profondément mes parents, mes sœurs Sarah et Mathilde, et mes grands-parents, sans lesquels je n'en serais pas là aujourd'hui. Vous avez été d'un soutien et d'une bienveillance sans faille depuis toutes ces années. Cette thèse est aujourd'hui une façon pour moi de vous dire merci.

Liste des figures :

FIGURE 1. REPRESENTATION DES TROUBLES DU NEURODEVELOPPEMENT SELON LE DSM-5	22
FIGURE 2 : MODELE DU FONCTIONNEMENT HUMAIN DE L'AAIDD	24
FIGURE 3 : NOUVELLE COURBE D'IMC CHEZ LES GARÇONS DE 1 MOIS A 18 ANS, REACTUALISEE SELON L'AFPA	33
FIGURE 4 : CHRONOLOGIE DES GRANDES APPROCHES MOLECULAIRES DANS L'IDENTIFICATION DES CAUSES DE L'OBESITE	35
FIGURE 5 : REPRESENTATION DE LA VOIE DE SIGNALISATION LEPTINE-MELANOCORTINE	37
FIGURE 6 : CHRONOLOGIE DES DIFFERENTS ARTICLES DE LA LITTERATURE RELATIFS A L'IDENTIFICATION, L'EXPRESSION ET LA FONCTION DU GENE <i>MYT1L</i>	44
FIGURE 7 : <i>MYT1L</i> : STRUCTURE DU GENE ET DE LA PROTEINE.....	45
FIGURE 8 : EXPRESSION DU GENE <i>MYT1L</i>	46
FIGURE 9 : EXPRESSION DE <i>MYT1LA</i> ET <i>MYT1LB</i> CHEZ L'EMBRYON DE ZEBRAFISH	47
FIGURE 10 : REPRESENTATION DE LA VOIE LEPTINE-MELANOCORTINE ET DU GENE <i>MYT1L</i> AU SEIN DE CETTE VOIE	50
FIGURE 11 : CHRONOLOGIE DES PRINCIPALES ETUDES CLINICO-MOLECULAIRES ASSOCIEES AU GENE <i>MYT1L</i>	51
FIGURE 12: DELETIONS 2P25.3 CHEZ 32 PATIENTS DE LA LITTERATURE	55
FIGURE 13 : PHOTOGRAPHIES DES PATIENTS ISSUS DE LA LITTERATURE (SNVs ET CNVs).....	62
FIGURE 14 : COMPARAISON GLOBALE DU PHENOTYPE DES PATIENTS AVEC CNVs ET SNVs DANS LA LITTERATURE.....	64
FIGURE 15 : COMPARAISONS PHENOTYPIQUES ENTRE SNVs ET CNVs DANS LA LITTERATURE : POINTS D'INTERETS	65
FIGURE 16 : DISTRIBUTION DES VARIATIONS DE LA LITTERATURE ET DES BASES DE DONNEES	66
FIGURE 17 : REPRESENTATION 3D DES VARIATIONS PATHOGENES FAUX-SENS DU DEUXIEME ET TROISIEME DOMAINE DOIGT DE ZINC DE LA PROTEINE <i>MYT1L</i>	67
FIGURE 18 : REPRESENTATION DES DUPLICATIONS 2P25.3 CHEZ 17 PATIENTS ISSUS DE LA LITTERATURE	68
FIGURE 19 : PHOTOGRAPHIES DES PATIENTS PRESENTANT UNE DUPLICATION 2P25.3 DANS LA LITTERATURE DANS UN CONTEXTE CLINIQUE D'ANOMALIE DU DEVELOPPEMENT SANS PSYCHOSE	70
FIGURE 20: SEVERITE DE LA DEFICIENCE INTELLECTUELLE DANS NOTRE COHORTE.....	80
FIGURE 21 : PROFIL NEUROPSYCHOLOGIQUE DE 3 PATIENTS	81
FIGURE 22 : TROUBLES DU COMPORTEMENT AU SEIN DE NOTRE COHORTE (N=30)	83
FIGURE 23 : PHENOTYPE PONDERAL DES PATIENTS DE NOTRE COHORTE (N=31)	84
FIGURE 24 : EVOLUTION DE L'INDICE DE MASSE CORPORELLE DES PATIENTS DE LA COHORTE	86
FIGURE 25 : PHOTOGRAPHIES DE 15 PATIENTS DE NOTRE COHORTE.....	88
FIGURE 26 : DISTRIBUTION DES VARIATIONS FAUX-SENS ET TRONQUANTES DETECTEES CHEZ LES PATIENTS DE NOTRE COHORTE	91
FIGURE 27 : PHOTOGRAPHIES DES PATIENTS AVEC DUPLICATION INTRAGENIQUE DE <i>MYT1L</i>	94
FIGURE 28 : DUPLICATIONS DE NOTRE COHORTE EN COMPARAISON AVEC 17 DUPLICATIONS DE LA LITTERATURE	94
FIGURE 29 : COMPARAISON DES PRINCIPAUX SIGNES CLINIQUES DANS NOTRE COHORTE ET DANS LA LITTERATURE.....	96
FIGURE 30 : COMPARAISON DU DEGRE DE DEFICIENCE INTELLECTUELLE ENTRE NOTRE COHORTE ET LA LITTERATURE	98
FIGURE 31 : COMPARAISON DU PHENOTYPE PONDERAL ENTRE NOTRE COHORTE ET LA LITTERATURE	99
FIGURE 32 : COMPARAISON DES DIFFERENTS TROUBLES DU COMPORTEMENT ENTRE NOTRE COHORTE ET LA LITTERATURE	100
FIGURE 33 : VISAGE TYPE ASSOCIE A LA PERTE DE FONCTION DU GENE <i>MYT1L</i>	101
FIGURE 34 : PHOTOGRAPHIES DES PATIENTS AVEC ELEMENTS DYSMORPHIQUES NOTABLES AU SEIN DE NOTRE COHORTE ET DE LA LITTERATURE	101
FIGURE 35 : PROFIL ET MORPHOLOGIE DES OREILLES DES PATIENTS ISSUS DE NOTRE COHORTE	102
FIGURE 36 : RESUME DES PRINCIPAUX SIGNES CLINIQUES IDENTIFIES CHEZ LES PATIENTS <i>MYT1L</i> , A LA FOIS DANS NOTRE COHORTE ET DANS LA LITTERATURE (SNVs).....	103
FIGURE 37 : CLUSTERISATION DES VARIATIONS FAUX-SENS AU SEIN DU 2 ^{EME} ET 3 ^{EME} DOMAINE DOIGT DE ZINC.....	104
FIGURE 38 : COMPARAISON DU PHENOTYPE ENTRE LE GROUPE DE PATIENTS AVEC VARIATIONS FAUX-SENS DANS LES 2 ^E ET 3 ^E DOMAINES DOIGT DE ZINC ET CELUI AVEC VARIATIONS TRONQUANTES.....	105
FIGURE 39 : COMPARAISON DES TROUBLES ALIMENTAIRES ENTRE LE GROUPE DE PATIENTS AVEC VARIATIONS FAUX-SENS DANS LES 2 ^E ET 3 ^E DOMAINES DOIGT DE ZINC ET CELUI AVEC VARIATIONS TRONQUANTES.....	105
FIGURE 40 : INDICE DE MASSE CORPORELLE DES GARÇONS (A) ET DES FILLES (B) DE LA COHORTE DE LA NAISSANCE A L'AGE DE 18 ANS (KG/M ²).....	107
FIGURE 41 : COMPARAISONS ENTRE LE GROUPE DE PATIENTS AVEC VARIATIONS FAUX-SENS DANS LES 2 ^E ET 3 ^E DOMAINES DOIGT DE ZINC ET CELUI AVEC VARIATIONS TRONQUANTES : DETAILS CONCERNANT LES TROUBLES DU COMPORTEMENT ET EFFICIENCE INTELLECTUELLE	108

Liste des tableaux :

TABLEAU 1 : DEFINITION DU SURPOIDS ET DE L'OBESITE EN FONCTION DE L'AGE SELON LES RECOMMANDATIONS INTERNATIONALES .	32
TABLEAU 2 : CARACTERISTIQUES CLINIQUES ASSOCIEES AUX GENES DE LA VOIE DE SIGNALISATION LEPTINE-MELANOCORTINES	38
TABLEAU 3 : CARACTERISTIQUES CLINIQUES DES PATIENTS ISSUS DE LA LITTERATURE ET PRESENTANT UNE DELETION 2P25.3 IMPLIQUANT LE GENE <i>MYT1L</i> OU UNE VARIATION PONCTUELLE DE <i>MYT1L</i>	58
TABLEAU 4 : DONNEES PHENOTYPIQUES DE 31 NOUVEAUX PATIENTS AVEC VARIATION DU GENE <i>MYT1L</i>	77
TABLEAU 5 : DETAILS CLINIQUES DES PATIENTS AVEC DUPLICATION 2P25.3 DE NOTRE ETUDE	92

Liste des annexes :

ANNEXE 1 : QUESTIONNAIRE D'HYPERPHAGIE (DYKENS E, MAXWELL M, PANTINO E, KOSSLER R, ROOF E. OBESITY 2007; VOL 15 N°7; 1816-1826)	123
ANNEXE 2 : DESCRIPTION CLINIQUE DETAILLEE DES 31 PATIENTS DE NOTRE COHORTE	125

Ressources web :

Association Française de Pédiatrie Ambulatoire (AFPA) : <http://www.afpa.org>

BiostaTGV : <https://biostatgv.sentiweb.fr/?module=tests/fisher>

DECIPHER : <https://decipher.sanger.ac.uk/>

Denovo-db : <https://denovo-db.gs.washington.edu/denovo-db/>

DSM-V (version française) : <https://www.elsevier-masson.fr/dsm-5-manuel-diagnostique-et-statistique-des-troubles-mentaux-9782294743382.html>

GeneDX : <https://www.genedx.com/>

GnomAD : <https://gnomad.broadinstitute.org/>

HGMD® : <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>

IRDiRC : <https://irdirc.org/about-us/vision-goals/>

OBEXOME : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02510989>

OMIM : <https://www.omim.org/>

OMS-déficience intellectuelle : <https://www.euro.who.int/fr/health-topics/noncommunicable-diseases/mental-health/news/news/2010/15/childrens-right-to-family-life/definition-intellectual-disability>

PeCan Saint Jude Protein Paint : <https://pecan.stjude.cloud/proteinpaint>

Plan médecine génomique 2025 :

https://www.gouvernement.fr/sites/default/files/document/document/2016/06/22.06.2016_remise_du_rapport_dyves_levy_-_france_medecine_genomique_2025.pdf

Pymol Version 2.3 : <https://www.pymol.org/>

Varsome : <https://varsome.com/>

VEP : http://grch37.ensembl.org/Homo_sapiens/Tools/VEP

Liste des abréviations :

AAIDD	American Association on Intellectual and Developmental Disabilities
ACMG	American College of Medical Genetics
ACPA	Analyse chromosomique sur puce à ADN
AESH	Accompagnant des élèves en situation de handicap
APA	American Psychiatric Association
ARNm	ARN messenger
AVS	Auxiliaire de vie scolaire
CAP	Certificat d'aptitude professionnelle
CERNI	Comité d'éthique pour les recherches non interventionnelles
CGH-array	Array Comparative Genomic Hybridation
CIM-10	Classification internationale des maladies selon l'OMS
CNP	Copy number polymorphism
CNV	Copy number variation
DI	Déficiência intellectuelle
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EWAs	Epigenome-wide association studies
FISH	Fluorescence in situ hybridization
GWAS	Genome-wide association study
IMC	Indice de masse corporelle
IME	Institut médico-éducatif
Indels	Insertion-délétion
IOTF	International Obesity Task Force
KD	Knock-down
LDB	London Dysmorphology Database
NGS	Next Generation Sequencing
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man
OMS	Organisation mondiale de la santé
pLI	Probability of loss-of-function intolerance
QI	Quotient intellectuel
SIS	Supports Intensity Scale
SNP	Single nucleotide polymorphism
SNP-array	Array Single Nucleotide Polymorphism
SNV	Single nucleotide variant
SPW	Syndrome de Prader-Willi
TDA/H	Trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité
TND	Trouble du neurodéveloppement
TSA	Trouble du spectre de l'autisme

PLAN

1	Introduction.....	20
1.1	Maladies neurodéveloppementales d'origine génétique	20
1.1.1	Neurodéveloppement normal et pathologique	20
1.1.2	Méthodes d'analyse clinique et moléculaire	26
1.2	Mécanismes, physiopathologie et prise en charge de l'obésité	31
1.2.1	Généralités	31
1.2.2	Obésité commune ou polygénique.....	35
1.2.3	Obésités monogéniques non syndromiques.....	35
1.2.4	Obésités monogéniques syndromiques.....	40
1.3	Le gène <i>MYT1L</i>	44
1.3.1	Aspects biologiques fondamentaux.....	44
1.3.2	<i>MYT1L</i> et obésité syndromique	49
2	<i>MYT1L</i> en pathologie humaine, revue de la littérature	51
2.1	Méthodes	51
2.1.1	Extraction des données cliniques de la littérature et des bases de données	51
2.1.2	Extraction des SNVs et CNVs de la littérature et des bases de données	52
2.2	Description du phénotype clinico-moléculaire associé à <i>MYT1L</i>	53
2.2.1	Délétions chromosomiques 2q25.3 : Implication du gène <i>MYT1L</i> en pathologie humaine et identification de la région minimale critique	53
2.2.2	Description des SNVs/indels de <i>MYT1L</i> dans la littérature	55
2.2.1	Comparaison du phénotype entre CNVs et SNVs	63
2.2.1	Caractéristiques moléculaires des SNVs identifiés dans la littérature	66
2.3	Duplications 2p25.3.....	68
2.3.1	Généralités	68
2.3.2	Troubles psychiatriques isolés	69
2.3.3	Anomalies du neurodéveloppement	69
3	Etablissement d'une nouvelle cohorte	71
3.1	Introduction.....	71
3.1.1	Objectifs de l'étude	71
3.1.2	Constitution de la cohorte	71
3.2	Méthodes	71
3.2.1	Identification des collaborateurs	72
3.2.2	Collecte des informations relatives au patient	73
3.2.3	Inclusions cliniques	73

3.3	Statistiques	74
3.4	Résultats de l'étude	74
3.4.1	Caractéristiques démographiques de la cohorte	74
3.4.2	Méthodes d'analyses moléculaires.....	74
3.4.3	Description phénotypique de la cohorte	76
3.4.4	Résultats moléculaires.....	90
3.4.5	Patients avec duplication 2p25.3.....	91
4	Discussion.....	95
4.1	Comparaison des données à la littérature	95
4.1.1	Validation des données de la littérature.....	96
4.1.2	Nouveaux aspects cliniques identifiés chez les patients <i>MYT1L</i>	97
4.2	Relation génotype-phénotype des SNVs	104
4.3	Relation génotype-phénotype pour les duplications 2p25.3.....	109
4.4	Limites de l'étude	109
5	Perspectives	110
5.1	Episignatures	110
5.2	Diagnostic anténatal.....	110
5.3	Pistes thérapeutiques.....	111
6	Conclusion	112
7	Bibliographie	113
8	Annexes.....	123
	Résumé.....	128

1 Introduction

Comme nous le verrons tout au long de cette thèse, il est désormais bien établi que les variations pathogènes du gène *MYT1L* sont responsables d'une maladie neurodéveloppementale souvent associée à un surpoids ou une obésité. Dans cette introduction en trois parties, nous proposerons dans un premier temps un aperçu de ce que sont les maladies neurodéveloppementales et du rôle de la génomique dans leur diagnostic moléculaire. Nous introduirons ensuite la notion d'obésité en insistant sur les caractéristiques génétiques et sur les formes syndromiques connues. Enfin nous présenterons la biologie du gène *MYT1L* et introduirons son association à une maladie du développement il y a une dizaine d'années.

Après cette introduction, ce travail sera composé de deux parties. Dans la première nous réaliserons une revue exhaustive des connaissances actuelles sur l'implication de *MYT1L* en pathologie humaine. Dans la deuxième partie, nous préciserons les caractéristiques cliniques et moléculaires d'une nouvelle série internationale de 31 patients correspondant à notre connaissance à la plus grande cohorte clinico-biologique actuelle concernant cette maladie. Enfin, nous établirons une comparaison clinico-moléculaire entre les données de notre cohorte et celles de la littérature.

1.1 Maladies neurodéveloppementales d'origine génétique

Les maladies rares correspondent aux maladies touchant moins d'une personne sur 2 000 selon le seuil Européen (European Organisation for Rare Diseases. 2005). A l'heure actuelle, 8000 maladies rares ont été identifiées (J. Amberger et al. 2009; J. S. Amberger et al. 2015). Au total 8% de la population française (1 personne/20, soit 3 millions d'individus) est atteinte d'une maladie rare. Elles sont à l'origine de symptômes très divers, en fonction du type de pathologie, du patient et de son âge, et peuvent être graves, chroniques, évolutives, voire mettre en jeu le pronostic vital. Elles peuvent débuter à tout âge, toutefois, plus de la moitié des maladies rares débutent dans l'enfance. 80% des maladies rares du développement ont une origine génétique (Wright, FitzPatrick, et Firth 2018). L'identification d'une cause génétique fait parfois suite à des années d'errance diagnostique. Elles ont de nombreuses problématiques communes malgré une clinique très diverse : leur diagnostic est souvent difficile, la prise en charge des patients est lourde et il n'existe souvent pas de traitement curatif.

1.1.1 Neurodéveloppement normal et pathologique

1.1.1.1 Développement psychomoteur de l'enfant

Le développement de l'enfant est un processus continu divisé en domaines spécifiques (motricité globale, motricité fine, langage, cognition, développement social/affectif), dépendant de l'interaction entre facteurs environnementaux et génétiques. Les limites de la normalité et les âges moyens auxquels certains acquis sont atteints ont été établis grâce à l'étude du développement des enfants en population générale. De nombreux outils sont disponibles pour évaluer précisément le développement d'un enfant. Par exemple, sur le plan du langage, un enfant prononce habituellement ses premiers mots entre 10 mois et 16 mois, avec une explosion lexicale entre 12 et 18 mois, un début d'association de mots entre 18 et 24 mois et des premières phrases entre 24 et 36 mois. L'absence de mots après

18 mois ou de phrases après l'âge de 3 ans doit alerter l'entourage et mener au dépistage d'un retard de langage. L'existence d'une absence d'acquisition à l'âge limite établi en population générale dans plusieurs domaines de compétences conduit à poser le diagnostic de retard global de développement.

1.1.1.2 Neurodéveloppement et troubles associés

Le neurodéveloppement réfère à l'ensemble des mécanismes qui, dès le plus jeune âge et même en période anténatale, structure la mise en place des réseaux cérébraux complexes impliqués dans le langage, la motricité, la vision, l'audition, la mémoire, les émotions, la socialisation. Il s'agit d'un processus dynamique, influencé par des facteurs biologiques, génétiques, socioculturels, affectifs et environnementaux. Il débute très précocement dès la période anténatale pour se poursuivre jusqu'à l'âge adulte.

Certains troubles peuvent apparaître en présence d'une altération d'un ou plusieurs de ces réseaux cérébraux et entraîner une perturbation du développement cognitif ou affectif de l'enfant. On les appelle alors des troubles du neurodéveloppement (TND). Cet ensemble d'affections a été redéfini dans le DSM-5 (en anglais Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) par l'Association Américaine de Psychiatrie (APA, American Psychiatric Association) et édité en France en 2015 (voir ressources web). D'après l'Organisation mondiale de la santé (OMS), la prévalence des TND dans le monde chez les enfants de moins de 15 ans est estimée à 5% (https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-03/reco299_argumentaire_reperage_tnd_mel_v2.pdf).

Selon le DSM-5, les troubles du neurodéveloppement regroupent (Figure 1) :

- Les troubles du développement intellectuel
- Les troubles du spectre de l'autisme (TSA)
- Les troubles de la communication (déficits du langage, de la parole et de la communication)
- Les troubles spécifiques des apprentissages (lecture, expression écrite et déficit du calcul)
- Les troubles moteurs (trouble développemental de la coordination, mouvements stéréotypés, tics et tocs)
- Le trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDA/H) ou impulsivité

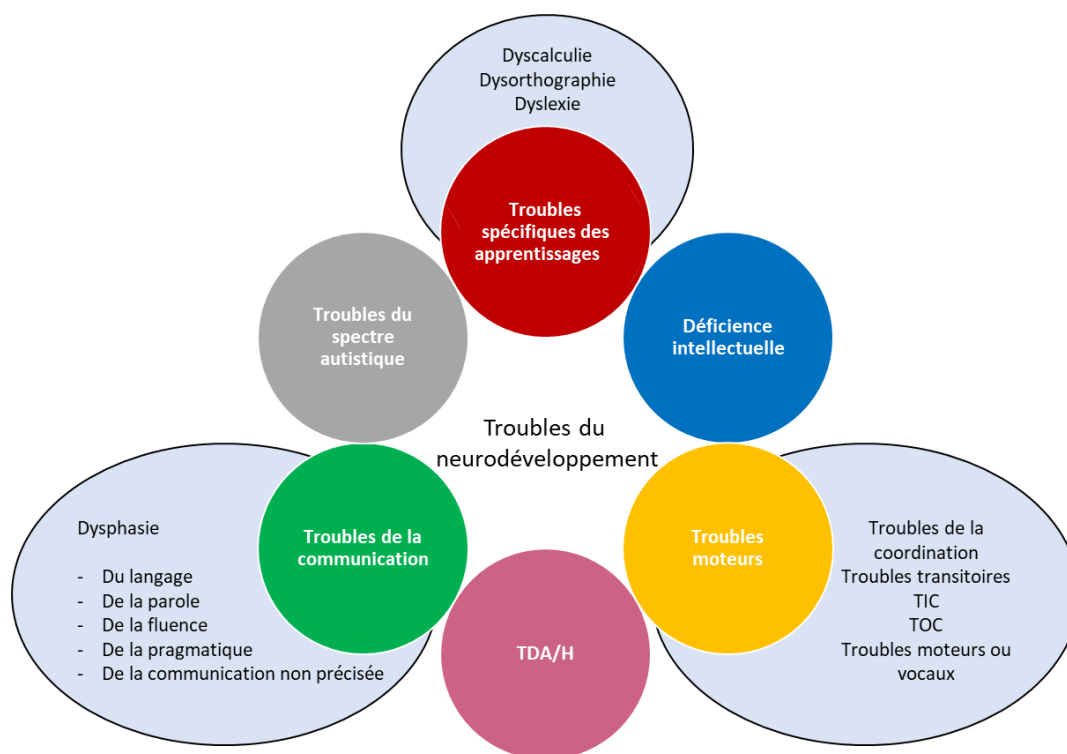


Figure 1. Représentation des troubles du neurodéveloppement selon le DSM-5

Ces troubles apparaissent le plus souvent précocement dans l'enfance, dès la fin de l'école maternelle et se modifient jusqu'à l'adolescence. Ils sont objectivés devant la présence d'un décalage des acquisitions par rapport à la population générale selon des grilles d'acquisition établies en fonction de l'âge. De sévérité très variable, ils sont à l'origine d'un retentissement important sur le fonctionnement scolaire, social et familial. Ils sont fréquemment associés entre eux ou à d'autres pathologies comme par exemple à une épilepsie, un trouble moteur, à un déficit visuel ou auditif.

Des outils diagnostiques (imagerie cérébrale, biochimie métabolique, analyses génétiques) peuvent dans certains cas être utilisés afin de préciser l'étiologie de ce trouble et adapter la prise en charge. Leur détection précoce permet d'instaurer le plus tôt possible un accompagnement ciblé, sous la forme d'une rééducation des fonctions affectées : ergothérapie, orthophonie, psychomotricité, kinésithérapie, etc.

1.1.1.3 Déficience intellectuelle

Selon l'OMS, la déficience intellectuelle (DI) se définit comme « la capacité sensiblement réduite de comprendre une information nouvelle ou complexe, et d'apprendre et d'appliquer de nouvelles compétences. Il s'ensuit une aptitude diminuée à faire face à toute situation de manière indépendante ».

En France, la prévalence de la déficience intellectuelle légère est estimée à 1 à 2 % de la population, et de 0,3 à 0,4 % pour la déficience intellectuelle sévère selon la dernière expertise collective sur les déficiences intellectuelles menée par l'INSERM en 2016. Au niveau mondial, elle a été estimée à environ 1% (Maulik et al. 2011).

Il n'existe pas à l'heure actuelle de classification unique de la déficience intellectuelle chez l'enfant et de l'adolescent. Trois organisations reconnues à l'échelle internationale, l'organisation mondiale de la

santé (OMS) dans sa classification internationale des maladies (CIM-10 et CIM-11), l'*American Association on Intellectual and Developmental Disabilities* (AAIDD) dans sa 11e édition et l'*American Psychiatric Association* (APA) avec le DSM-5 proposent chacune leur définition, avec en commun les des critères suivants (« Inserm. Déficiences intellectuelles. » 2016) (voir ressources web) :

- **Déficits dans les fonctions intellectuelles** comme le raisonnement, la résolution de problèmes, la planification, la pensée abstraite, le jugement, l'apprentissage académique, l'apprentissage par l'expérience et la compréhension pratique
- **Limitations significatives du comportement adaptatif** en général, c'est-à-dire dans les habiletés conceptuelles, sociales et pratiques apprises qui permettent de fonctionner dans la vie quotidienne
- Apparition de ces déficits intellectuels et de ces limitations adaptatives **au cours de la période développementale**

Ces capacités sont mesurées par le biais d'évaluations cliniques et par des tests d'intelligence standardisés (Echelles de Weschler par exemple) qui prennent en considération les fonctions intellectuelles et adaptatives ainsi que de multiples facteurs, comme par exemple l'âge, le sexe, les facteurs socio-culturels de l'individu, ou encore la présence d'un trouble moteur ou sensoriel. Ces tests permettent de donner les valeurs du quotient intellectuel (QI). La définition opérationnelle de la déficience intellectuelle retient comme critères l'existence :

- d'un **quotient intellectuel (QI)** inférieur à la moyenne de la population générale, d'environ deux écarts-types, **soit < 70**, le QI moyen étant fixé par convention à 100 et l'écart-type à 15
- et d'une performance du **comportement adaptatif** approximativement de deux écarts-types sous la moyenne de la population générale

Les valeurs du test de QI étaient auparavant utilisées pour déterminer la sévérité de la DI avec une classification allant de la déficience intellectuelle légère à sévère. Cette classification n'est plus utilisée en pratique et a été réévaluée selon le DSM-5 et l'AAIDD afin que soient pris en compte le fonctionnement adaptatif de la personne et les intensités des soutiens dont elle requiert (Figure 2). L'échelle d'intensité de soutien (AAIDD, 2007) est la traduction française du Supports Intensity Scale (SIS), publiée en 2004 par Thompson *et al* (Thompson et al. 2004). Elle permet de mesurer l'intensité des besoins de soutien en évaluant 7 domaines d'activités du fonctionnement humain : activités de la vie quotidienne, activités communautaires, activités d'apprentissage, activités reliées au travail, activités reliées à la santé et à la sécurité, activités sociales, protection et défense des droits. Les niveaux de gravité de la déficience intellectuelle restent : léger, modéré, grave, profond mais l'ensemble de ces données permet de mieux refléter le retentissement fonctionnel pour le patient.

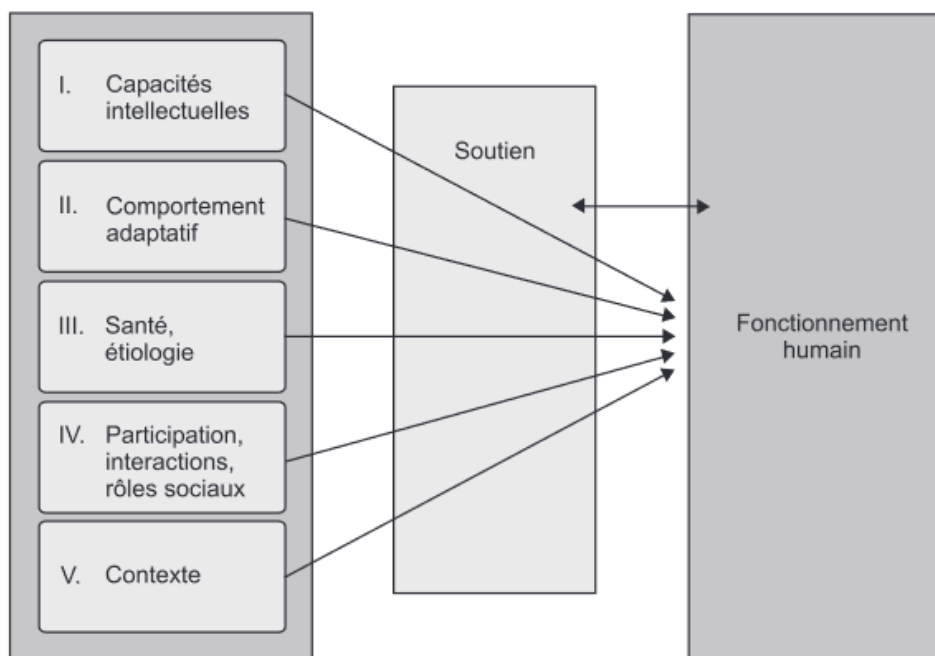


Figure 2 : Modèle du fonctionnement humain de l'AAIDD
 Représentation issue de (« Inserm. Déficiences intellectuelles. » 2016).

D'autres échelles d'évaluation du comportement adaptatif, comme par exemple l'échelle de Vineland II, sont également disponibles pour évaluer les performances réelles dans des situations de la vie quotidienne. En pratique, malgré la prise en compte du fonctionnement adaptatif, en présence d'une DI sévère, les tests de QI seront difficilement réalisables, et l'appréciation est alors uniquement clinique.

Comme pour les troubles du neurodéveloppement d'une manière générale, la déficience intellectuelle a de multiples origines avec au premier plan les causes génétiques puis environnementales (prématurité, fœtopathies infectieuses, malformations d'organes, expositions à des toxiques pendant la grossesse, vulnérabilité socio-économique élevée ou psychoaffective...) ou mixtes. Le taux d'identification de l'étiologie de la DI/TND varie entre 40 et 60 % et est très dépendant de la sévérité de la déficience, avec une plus faible proportion d'identification pour la déficience intellectuelle légère. L'origine des DI reste indéterminée pour près de 40 % des individus (« Inserm. Déficiences intellectuelles. » 2016).

1.1.1.4 Trouble du spectre de l'autisme et autisme syndromique

Comme nous l'avons vu, le trouble du spectre de l'autisme est considéré comme l'un des troubles neurodéveloppementaux depuis l'actualisation des critères par le DSM-5. Les critères diagnostiques du TSA sont l'existence d'un déficit persistant sur le plan de la communication et des interactions sociales dans des contextes variés et la mise en évidence d'un caractère restreint et répétitif des comportements et des intérêts. Selon les recommandations de la HAS en 2018, tout retard de développement ou régression, notamment sur le plan du langage et de la communication sociale, en particulier en présence d'un examen neurologique normal, doit faire évoquer ce diagnostic.

Avant l'âge de 18 mois, il n'existe aucun marqueur pathognomonique d'une évolution vers un TSA. Toutefois, certains signes peuvent faire évoquer ce trouble : enfant trop calme ou irritable, refus de textures, rituels alimentaires, crises de colère inexplicables, etc. Le trouble du spectre de l'autisme est plus facilement identifiable autour de 18 mois, notamment devant la mise en évidence de difficultés dans certains domaines : relationnel, attention et réciprocité sociale, langage réceptif et expressif, jeu socio-imitatif et symbolique, réponses sensorielles, etc. Le diagnostic repose sur des observations directes et indirectes de l'enfant et des tests standardisés appropriés à son âge, son profil de développement et son comportement.

Les caractéristiques de l'autisme varient énormément d'une personne à l'autre et couvrent un large spectre, d'autant plus que le TSA est fréquemment associé à d'autres troubles du neurodéveloppement ou d'autres troubles organiques (notamment des maladies neurologiques, métaboliques ou génétiques). En effet, les patients présentant un TSA ont un risque plus élevé de présenter une déficience intellectuelle et une épilepsie (Ewen et al. 2019). Dès lors que les troubles du spectre de l'autisme s'intègrent dans le tableau clinique global de ces maladies, le terme d'autisme syndromique sera employé. Les syndromes les plus connus sont notamment le syndrome de l'X fragile, la sclérose tubéreuse de Bourneville, le syndrome d'Angelman. Nous savons désormais que des centaines de gènes contribuent au développement d'un trouble du spectre autistique (Husson et al. 2020). Une consultation de génétique est désormais recommandée à titre systématique afin de rechercher une forme syndromique d'autisme.

1.1.1.5 Anomalies du développement et notion de syndrome

On appelle « syndrome » un ensemble de symptômes constituant une entité, et caractérisant un état pathologique. De même, le terme d'anomalies du développement représente un ensemble de pathologies et syndromes congénitaux qui résultent d'une anomalie lors du développement embryonnaire ou fœtal. 3 à 5 % des naissances sont concernées par une anomalie du développement au sens large (malformation et/ou trouble du neurodéveloppement) (Deciphering Developmental Disorders Study 2017).

Plus de 10 000 pathologies syndromiques ont été répertoriées dans la base de données London Dysmorphology Database (LDB) (base de données regroupant l'ensemble des syndromes, gènes et phénotypes connus depuis 25 ans) et au moins 1/3 d'entre elles sont la conséquence d'une atteinte génétique. Les anomalies du développement d'origine génétique incluent les syndromes dysmorphiques et les syndromes polymalformatifs, avec ou sans retard de développement et/ou déficience intellectuelle. D'autres bases de données recensent les principales maladies rares : le catalogue des maladies humaines mendéliennes OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) et le serveur d'informations dédié aux maladies rares et médicaments orphelins, Orphanet (voir ressources web).

Ces syndromes peuvent associer plusieurs types d'anomalies cliniques à tous les degrés de gravité :

- Troubles du neurodéveloppement
- Trouble de la croissance staturo-pondérale
- Malformations d'organes
- Dysmorphie crânio-faciale et/ou anomalies des extrémités
- Troubles sensoriels
- Anomalies neurologiques

Très souvent, en fonction de l'étiologie génétique sous-jacente, plusieurs atteintes d'organes peuvent coexister et engendrer des comorbidités. Ainsi, il n'est pas rare qu'une personne ayant une déficience intellectuelle ou un trouble du neurodéveloppement présente également une épilepsie, des malformations d'organes, des troubles sensoriels. Par ailleurs, près de la moitié des déficiences intellectuelles sévères sont associées à d'autres troubles neuro-développementaux et la fréquence de cette association augmenterait avec la sévérité de la DI. Chez les enfants avec DI légère, l'association à d'autres troubles du développement est beaucoup plus faible. Enfin, 40 % des individus déficients présenteraient également un trouble du spectre de l'autisme (TSA) (Fusar-Poli et al. 2017).

1.1.2 Méthodes d'analyse clinique et moléculaire

1.1.2.1 Causes génétiques des maladies du développement

Les troubles du neurodéveloppement et notamment la déficience intellectuelle constituent une véritable question de santé publique en France et dans le monde. Ces pathologies présentent une grande hétérogénéité sur le plan clinique et moléculaire. On dénombre aujourd'hui plus de 1800 gènes impliqués dans les anomalies du développement et plus de 700 dans la déficience intellectuelle (Vissers, Gilissen, et Veltman 2016).

Généralités sur la mutabilité du génome

Il existe plusieurs millions de variations génétiques entre un génome individuel et un génome de référence. Le terme de « mutation », historiquement employé mais connoté et de définition floue, est désormais banni selon plusieurs sociétés savantes, au profit du terme plus neutre de « variation », auquel on peut ajouter des qualificatifs de pathogénicité ou de rareté. La plupart des variations sont sans effet sur le phénotype d'un individu et communément appelées des polymorphismes. Parfois, ces variations peuvent perturber la synthèse ou le fonctionnement d'une protéine et être à l'origine de maladies génétiques. Ces variations sont alors dites pathogènes ou probablement pathogènes. Il est possible de distinguer de nombreux types de variations dont les plus communément impliqués en pathologie humaine sont : les variations nucléotidiques par substitution d'une base par une autre, les insertions/délétions de quelques nucléotides incluant les variations de nombre de répétitions nucléotidiques (microsatellites), et les remaniements chromosomiques (grandes délétions et insertions, duplications, inversions, conversions géniques ou translocations chromosomiques).

Principales variations génétiques et effets fonctionnels

Les variations génétiques peuvent perturber la fonction des voies biologiques et mener à des maladies par plusieurs mécanismes : anomalies de régulation de la transcription, altération de la maturation des ARN messagers (ARNm) et enfin effet sur la traduction et sur la protéine. Chaque individu est porteur en moyenne de 2500 variants de type faux-sens touchant des régions conservées et de 150 variants à effet perte de fonction de type non-sens, décalage du cadre de lecture, ou touchant les sites d'épissage.

Les variations peuvent entraîner une perte totale (allèles nuls ou amorphes) ou partielle d'expression de la protéine (allèles hypomorphes), ou la synthèse d'une protéine de fonction anormale. Les maladies sont dites haploinsuffisantes lorsqu'elles sont médiées par une diminution du dosage génique. Alternativement, certaines variations sont responsables d'un effet non-haploinsuffisant via

un gain de fonction, un effet dominant négatif ou encore surexpression par augmentation quantitative de la protéine.

En dehors des variations de séquence, il existe au sein du génome des variations de plus grande taille, et en particulier des délétions et des duplications de segments d'ADN allant de quelques milliers à quelques millions de paires de bases, que l'on nomme CNVs (copy number variations). Ils correspondent à des variations quantitatives du génome en comparaison avec un génome de référence (diploïde). Ces anomalies de structures sont à l'origine de maladies génétiques ou de syndromes microdélétionnels en raison de la perte de gènes contenus dans les segments délétés, mais peuvent également être responsables de polymorphismes sans être associées à une pathologie apparente. En effet, lorsqu'elles sont retrouvées chez plus de 1% de la population on les appelle CNPs ou *copy number polymorphisms*, en homologie avec les SNPs ou *single nucleotide polymorphisms*. Ces polymorphismes concernent 5 à 10 % du génome. Enfin, des réarrangements chromosomiques comme des translocations équilibrées peuvent inactiver un gène si l'un des points de cassure est situé à l'intérieur de ce gène.

Mutations de novo

Les variations surviennent soit dans la lignée germinale (mutations germinales) soit dans les cellules somatiques (mutations somatiques). Seules les variations germinales peuvent être transmises à la descendance. Les variations dites *de novo* surviennent dans la lignée germinale au cours des divisions mitotiques durant la spermatogénèse ou l'ovogénèse ou pendant la méiose elle-même. Dans > 95% des cas, elles ne récidivent pas dans la fratrie, sauf dans environ 1% des cas où l'un des parents est porteur d'une mosaïque germinale, c'est-à-dire, que certaines cellules germinales (ovocytes ou spermatozoïdes) sont porteuses de la mutation. L'âge des parents à la conception, et notamment celui du père, est le seul déterminant connu à ce jour concernant le taux de variations *de novo* d'un individu (Jónsson et al. 2017). Pour certaines maladies, la fréquence d'apparition de variations *de novo* peut être très importante, c'est le cas notamment de la neurofibromatose de type 1 (NF1) (50% de variants *de novo*). Il a été démontré au cours des dernières années que les variations *de novo* représentaient une cause majeure de déficience intellectuelle sévère (de Ligt et al. 2012; Vissers, Gilissen, et Veltman 2016; Deciphering Developmental Disorders Study 2017). Environ 42% des patients avec un trouble sévère du développement présenteraient une variation pathogène *de novo* dans l'exome (Deciphering Developmental Disorders Study 2017). D'après les prédictions des auteurs, 1/213 à 1/448 naissances feraient l'objet d'une maladie du développement par le biais d'une variation *de novo*.

Modes de transmission

En fonction du mécanisme génétique, la maladie ne se transmet pas selon le même mode. Les principaux modes de transmission sont : autosomique dominant (il suffit d'être porteur d'une copie du gène muté pour être malade avec un risque de ½ de transmettre la maladie à sa descendance), autosomique récessif (les deux allèles doivent être touchés pour qu'un individu développe la maladie), liée au chromosome X (récessive liée à l'X ou dominante liée à l'X) et mitochondriale.

1.1.2.2 Méthodes d'analyse actuelles

Principales techniques de cytogénétique :

Depuis 1959, date de l'observation de la première anomalie chromosomique chez l'homme (trisomie 21), de très nombreux remaniements chromosomiques ont été décrits. Le caryotype a été pendant longtemps le seul examen permettant une étude globale du génome avec une résolution de l'ordre de 5–10 mégabases (Mb). Désormais, le caryotype n'est plus l'examen de première intention pour l'exploration de la déficience intellectuelle et/ou des malformations congénitales. Il a été supplanté par l'analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA) qui comprend la Comparative Genomic Hybridation (CGH)-array et la Single Nucleotide Polymorphism (SNP)-array. L'ACPA permet de détecter les anomalies chromosomiques déséquilibrées appelées CNV avec une résolution 10 à 500 fois supérieure à celle du caryotype. La taille d'un segment chromosomique remanié peut être ainsi déterminée avec précision, permettant de connaître son contenu génique et donc potentiellement d'identifier les gènes impliqués dans un phénotype précis. Le principe de la technique de CGH-array consiste à co-hybridiser la même quantité d'ADN d'un patient et d'un témoin, marqué chacun par un fluorochrome différent, sur une lame de verre sur laquelle sont déposées des séquences d'ADN (appelées sondes), dont la séquence et la position sur le génome sont connues (Malan et Romana 2012). Les anomalies chromosomiques équilibrées et présentes dans moins de 10-20% des cellules du tissu (anomalies en mosaïques) ne sont pas mises en évidence par cette technique. Depuis 2005, de nombreuses études ont montré que la CGH-array permettait de détecter 10 à 15 % de déséquilibres génomiques non visibles sur le caryotype chez les patients avec une DI et/ou MC (D. T. Miller et al. 2010).

En dehors des analyses globales du génome par le caryotype ou l'ACPA, des techniques ciblées peuvent être utilisées. En particulier, la technique de FISH (fluorescence in situ hybridization) est une technique d'hybridation in situ qui utilise des sondes marquées à l'aide d'un marqueur fluorescent spécifiques de régions chromosomiques ou d'un chromosome entier. Elle est actuellement utilisée pour diagnostiquer des syndromes microdélétionnels liés à des pertes de fragments chromosomiques non décelables par caryotype ou encore pour confirmer des remaniements structuraux détectés par d'autres techniques.

Séquençage de nouvelle génération :

L'arrivée du séquençage de nouvelle génération (NGS) encore appelé séquençage à haut débit ou séquençage massif en 2009, a largement révolutionné le diagnostic des maladies du développement. Cette technique fait suite à 10 ans de travail ayant conduit au séquençage du génome humain (International Human Genome Sequencing Consortium 2004). Le NGS permet le séquençage et l'analyse simultanée de quelques dizaines ou centaines de gènes d'intérêt (analyse en panels de gènes) voire même de la totalité des séquences codantes de tous les gènes (séquençage de l'exome), ou du génome dans son intégralité. Ces analyses sont effectuées soit uniquement chez le cas index (analyse en solo), soit par comparaison des variants entre le cas index et ses parents (analyse en trio).

La technique du NGS comprend une succession d'étapes de paillasse (fragmentation de l'ADN, enrichissement en régions d'intérêts, amplification clonale, et enfin séquençage), puis un traitement bioinformatique des données permettant de générer des données médicalement interprétables.

Ces étapes bioinformatiques comprennent : le base calling (transformation des données brutes en données de séquence), la filtration (élimine les lectures de qualité inférieure à un seuil fixé),

l'alignement (positionne les lectures de séquence par rapport au génome de référence), l'analyse de la profondeur de lecture et de la couverture de séquence (la profondeur correspond au nombre de lectures indépendante d'une base par le séquenceur, spécifiée par un X, tandis que la couverture correspond au pourcentage de bases séquencées par des lectures indépendantes par rapport au nombre total de bases de la région d'intérêt, en %). L'objectif est une couverture de toute la région d'intérêt la plus proche possible de 100 % à une profondeur de lecture de 20X au minimum.

Ensuite a lieu l'étape d'identification des variants de séquence ou variant calling, permettant d'identifier des variants de séquence entre les lectures et la séquence de référence. Environ 30 000 variants de séquence sont identifiés en séquençage d'exome et 3 millions pour un séquençage du génome complet. Une étape d'annotation par consultation de bases de données permet ensuite d'associer aux variations détectées toutes les informations nécessaires à leur interprétation.

L'interprétation des variations se base sur un faisceau d'arguments cliniques et biologiques, incluant par exemple la transmission de la variation, sa fréquence dans des bases de données d'individus sains, le phénotype associé au gène, la description du variant dans la littérature, l'existence de modèles animaux, etc. La présence ou l'absence de ces critères permettra d'établir une classification en 5 classes selon un consensus international (Richards et al. 2015) : variation bénigne (classe 1), probablement bénigne (classe 2), de signification inconnue (classe 3), probablement pathogène (classe 4) et pathogène (classe 5). D'autres investigations complémentaires (imagerie, analyses biochimiques) sont parfois nécessaires afin de confirmer le diagnostic. Dans certaines situations, le faisceau d'argument ne permet pas de statuer et la pathogénicité de la variation reste incertaine (classe 3).

1.1.2.3 Stratégies d'analyse

Approches phenotype-first

Les approches classiques de diagnostic clinique se basent sur la caractérisation clinique fine (anomalies de croissance, malformations, ou encore caractéristiques morphologiques faciales) pour émettre une hypothèse clinique forte et accéder au diagnostic génétique via un test ciblé. Cependant, le nombre de maladies reconnaissables cliniquement est limité, et ces approches ne permettent souvent pas de rendre compte du spectre clinique complet associé à une cause génétique.

La stratégie actuelle dans les maladies du développement et notamment dans la déficience intellectuelle est de rechercher en premier lieu un syndrome génétique connu et identifiable cliniquement pour lequel une analyse ciblée du génome serait disponible (étude d'un gène spécifique ou d'un petit panel de gènes). En l'absence de suspicion clinique, ou si l'analyse est rendue négative, l'orientation se fait vers les études pangénomiques et en particulier le NGS. La majorité des laboratoires français a longtemps choisi de se tourner vers les analyses dites en panel, notamment pour la déficience intellectuelle. Celle-ci était étudiée par le biais de panels de 44 (DI44) à environ 500 gènes.

Approches genotype-first

Aujourd'hui, avec l'identification croissante de nouveaux gènes de DI par NGS et devant l'hétérogénéité génétique des troubles du neurodéveloppement, cette stratégie évolue et l'utilisation du séquençage d'exome ou de génome est souvent intéressante. Le séquençage de l'exome s'avère en effet particulièrement utile dans les situations où l'on évoque un trouble du développement pouvant être causé par des single nucleotide variants (SNVs) ou par de petites insertions/délétions

(indels) dans n'importe quel gène du génome, et où l'hypothèse de tester chaque gène individuellement ne serait pas envisageable, l'intérêt final étant de ne pas multiplier le nombre de tests diagnostiques. Environ 80% des diagnostics réalisés en exome sont des variations *de novo*. Il est désormais possible grâce au NGS de rendre un diagnostic moléculaire en quelques mois voire en quelques jours/semaines en cas d'urgence (par exemple chez les enfants hospitalisés en réanimation avec mise en jeu du pronostic vital (Petrikin et al. 2015)). De même, l'utilisation appropriée du séquençage de l'exome a largement réduit le temps d'errance diagnostique (Thevenon et al. 2016).

Les avantages et les inconvénients de ces approches ont été évalués au sein de plusieurs pays, affirmant que les explorations non ciblées par séquençage de l'exome ou du génome étaient à l'origine d'un rendement diagnostique plus important et d'un moindre coût (Vissers et al. 2017; Shashi et al. 2014). Le rendement diagnostique par stratégie d'analyse ciblée a été évalué à environ 10% dans les pathologies neurodéveloppementales, tandis que le rendement du séquençage de l'exome se trouve aux alentours de 40%-50% lorsque l'analyse est faite en trio (séquençage des parents et du cas index) et 28% pour les analyses en solo (Wright, FitzPatrick, et Firth 2018; Vissers et al. 2017). Certains estiment que le rendement diagnostique du séquençage de l'exome en trio serait de plus de 50% si cette analyse était proposée en première ligne dans les pathologies du développement (on behalf of the DDD Study et al. 2018).

A l'heure actuelle, le séquençage du génome complet reste plutôt réservé au cadre de la recherche du fait de son coût et de la quantité de données générées. Cependant, le déploiement du plan France Médecine Génomique 2025 et la mise à disposition de deux plateformes de séquençage génomique à très haut débit (SeqOIA et AURAGEN) sur le territoire a pour objectif d'effectuer le séquençage du génome entier dans de nombreux contextes cliniques, de permettre un accès facilité à la médecine génomique, de réduire l'errance diagnostique et d'adapter au mieux les stratégies thérapeutiques. De plus en plus de laboratoires privés, notamment aux Etats-Unis, se lancent également dans l'utilisation à grande échelle de ces nouvelles technologies et cherchent à identifier de nouveaux gènes impliqués dans les troubles du neurodéveloppement (Kaplanis et al. 2019).

Réanalyse des données issues du séquençage haut débit

La question de la réanalyse des données issues du séquençage de l'exome ou du génome est essentielle dans le travail des cliniciens et biologistes, notamment chez des patients avec forte suspicion de pathologie génétique et pour lesquels la dernière analyse était négative. Elle permet d'augmenter le rendement diagnostique entre 10 et 46 % selon les dernières études publiées à ce sujet (J. Li et al. 2019; Wenger et al. 2017; P. Liu et al. 2019; Al-Nabhani et al. 2018; on behalf of the DDD Study et al. 2018; Orphanomix Physicians' Group et al. 2018). La majorité des nouveaux diagnostics moléculaires résultait de la découverte de nouveaux gènes depuis la dernière analyse, d'une modification de la classification de la pathogénicité du variant, de l'émergence de nouveaux phénotypes cliniques, ou encore de l'identification d'un variant manqué à la dernière analyse. Il apparaît nécessaire d'effectuer une réanalyse régulière avec mise à jour des bases de données des nouveaux gènes. Cette analyse pourrait être effectuée tous les ans (J. Li et al. 2019). Enfin, une étude recommande d'effectuer une réanalyse de l'exome avant de proposer une séquençage du génome chez des patients avec séquençage d'exome rendu négatif (Alfares et al. 2018).

Enjeux pour les maladies pédiatriques

Les avancées de la génomique ont eu un impact considérable sur les maladies rares pédiatriques. Accéder à un diagnostic moléculaire permet aux familles et au patient de nommer la maladie, de comprendre l'origine de leurs difficultés, et parfois de les déculpabiliser.

Le consortium international de recherche sur les maladies rares (IRDiRC ou International Rare Diseases Research Consortium, voir ressources web) a annoncé pour la période de 2017 à 2027 son objectif de permettre à toutes les personnes atteintes d'une maladie rare de recevoir un diagnostic, des soins et un traitement disponible, ce dans l'année qui suit leur consultation médicale initiale. En France, le plan France médecine génomique 2025 vise à faire évoluer à l'horizon 2025 la façon de diagnostiquer, prévenir et soigner les patients (voir ressources web). Cet objectif passe notamment par le déploiement massif des nouvelles technologies de séquençage du génome humain et leur accès de manière équitable sur l'ensemble du territoire.

Le diagnostic d'une pathologie offre la possibilité de mettre en place une prise en charge globale, à la fois sociale, professionnelle et médicale, d'organiser une surveillance adaptée et un dépistage d'éventuelles complications, et par la même occasion d'éviter certains examens inutiles et invasifs. Lorsqu'il s'agit d'une pathologie bien décrite dans la littérature le diagnostic permet parfois de préciser le phénotype et la trajectoire développementale de l'enfant. L'identification d'un diagnostic permet également aux familles de rejoindre des associations de patients, de se sentir moins isolé en établissant des liens avec d'autres patients. De plus, il est alors possible de préciser le conseil génétique dans la famille et d'évaluer le risque de récurrence pour la descendance. Le couple peut alors prendre la décision de recourir à un diagnostic prénatal ou préimplantatoire, et le cas échéant à une interruption médicale de la grossesse. Enfin, même si la quasi-totalité de ces pathologies ne dispose pas d'un traitement curatif, la prise en charge de leurs symptômes est un véritable enjeu. En effet, certaines prises en charge précoces ont permis d'améliorer le pronostic de certains syndromes comme par exemple l'apparition d'une obésité sévère dans le syndrome de Prader-Willi.

1.2 Mécanismes, physiopathologie et prise en charge de l'obésité

1.2.1 Généralités

1.2.1.1 Définition de l'obésité de l'enfant et de l'adulte

Définition internationale

L'obésité et le surpoids ont été définis par l'OMS comme une accumulation anormale ou excessive de graisse corporelle pouvant nuire à la santé. L'IMC est classiquement utilisé pour mesurer le surpoids ou l'obésité chez l'adulte et est défini par le poids en kilogrammes divisé par le carré de la taille en mètres, exprimé en kg/m². L'IMC augmente la première année, puis diminue jusqu'à 6 ans et augmente à nouveau. Cette remontée qui a lieu en moyenne à 6 ans est appelée rebond d'adiposité. Plus le rebond d'adiposité est précoce et plus le risque d'obésité augmente. Par ailleurs, l'existence d'une obésité chez l'enfant est un facteur prédictif d'une obésité à l'âge adulte (Whitaker et al. 1997).

Chez l'adulte, un IMC entre 25 et 30 est considéré comme un surpoids tandis qu'un IMC supérieur ou égal à 30 est considéré comme une obésité.

Chez l'enfant, l'IMC s'interprète à l'aide des courbes de corpulence, en fonction de l'âge et du sexe. Il existe plusieurs références pour définir les seuils de surpoids et d'obésité : des références françaises et des références internationales, qui ont largement évolué depuis plusieurs années. L'OMS définit le surpoids chez l'enfant de moins de 5 ans, comme un poids par rapport à la taille en position debout supérieur à deux écarts-types au-dessus de la médiane tandis que l'obésité est considérée comme un poids par rapport à la taille en position debout supérieur à trois écarts-types au-dessus de la médiane. La définition varie également entre 5 et 19 ans, puisque l'OMS définit le surpoids comme un IMC pour l'âge supérieur à un écart-type au-dessus de la médiane et l'obésité est définie comme un IMC pour l'âge supérieur à 2 écarts-types au-dessus de la médiane (Tableau 1).

	Enfant <5 ans	Enfant >5 ans	Adulte
Surpoids	Poids/taille (kg/m) >+2 et ≤ +3 DS	IMC (kg/m ²) > +1 et ≤ +2 DS	IMC ≥ 25 kg/m ²
Obésité	Poids/taille (kg/m) ≥ +3 DS	IMC (kg/m ²) ≥ +2 DS	IMC ≥ 30 kg/m ²

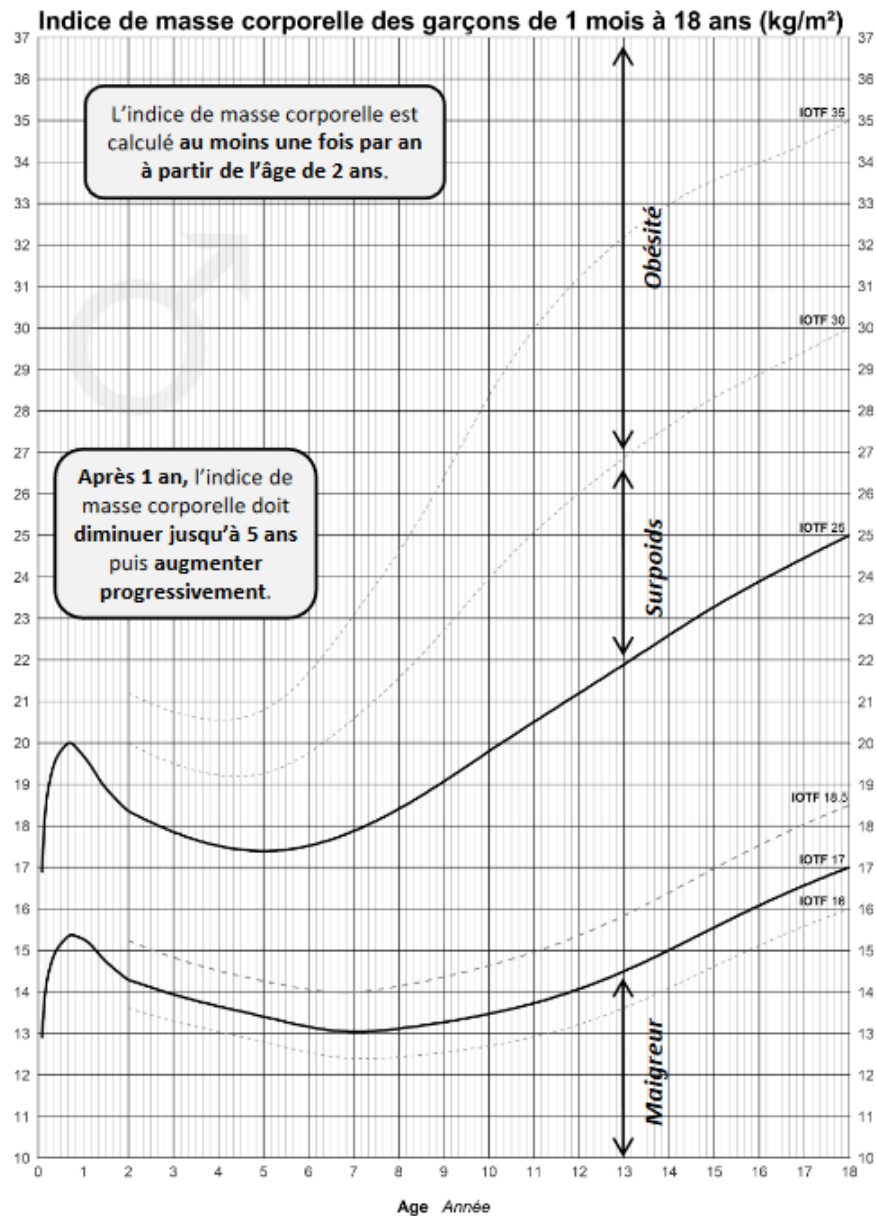
Tableau 1 : Définition du surpoids et de l'obésité en fonction de l'âge selon les recommandations internationales

Source : OMS (de Onis et Lobstein 2010).

L'International Obesity Task Force (IOTF) a élaboré en 2000 une définition du surpoids et de l'obésité chez l'enfant, en utilisant des courbes d'IMC établies à partir de données recueillies dans six pays disposant de larges échantillons représentatifs (Cole 2000). L'IOTF a considéré qu'en termes de morbi-mortalité, le risque principal pour un enfant en surpoids ou obèse était de présenter un surpoids ou une obésité à l'âge adulte. Le concept de ces courbes est différent de celui utilisé dans les références françaises. Elles sont disponibles de l'âge de 2 ans à 18 ans. Les seuils du surpoids et de l'obésité sont constitués par les courbes de centiles atteignant respectivement les valeurs 25 et 30 kg/m² à 18 ans. Selon la définition de l'IOTF, le surpoids inclut toutes les valeurs au-dessus du seuil 25, et inclut l'obésité. L'obésité se définit par les valeurs d'IMC supérieures au seuil 30.

Définition française

De nouvelles courbes de croissance françaises établies entre 1 mois et 18 ans ont été publiées en 2018 en partenariat avec l'Association Française de Pédiatrie Ambulatoire (Figure 3). Ces courbes d'IMC se basent notamment sur les courbes de corpulence proposées par l'IOTF entre 2 et 18 ans, et ont été réactualisées entre 1 mois et 2 ans. Elles permettent de suivre la corpulence des enfants par rapport aux définitions à l'âge adulte de la maigreur de grade 3 (<16 kg/m²; IOTF-16), de grade 2 (<17 kg/m²; IOTF-17), et de grade 1 (<18,5 kg/m²; IOTF-18,5), du surpoids (>25 kg/m²; IOTF-25), et de l'obésité de grade 1 (>30 kg/m²; IOTF-30) et de grade 2 (>35 kg/m²; IOTF-35).



Après 2 ans : courbes de l'International Obesity Task Force (IOTF). Cole TJ, Lobstein T. *Pediatric Obesity* 2012.
 Avant 2 ans : courbes actualisées d'enfants nés à plus de 2500 g suivis par des médecins de France métropolitaine. Courbes AFPA – CRESS/INSERM – CompuGroup Medical, 2018.

Figure 3 : Nouvelle courbe d'IMC chez les garçons de 1 mois à 18 ans, réactualisée selon l'AFPA
 Source : Association Française de Pédiatrie Ambulatoire (<https://afpa.org/outil/courbes-de-croissance-garcons-francais/>).

1.2.1.2 Prévalence dans le monde

Au cours des quarante dernières décennies, entre 1975 et 2016, le nombre d'individus obèses dans le monde a quasiment triplé. En 2016, d'après les données de l'OMS, 41 millions d'enfants de moins de 5 ans étaient en surpoids ou obèses et plus de 340 millions d'enfants et d'adolescents âgés de 5 à 19 ans étaient en surpoids ou obèses. En France, l'obésité concerne 17% des adultes et, chez les enfants, 16% des garçons et 18% des filles. Cette augmentation de prévalence est un problème majeur de santé publique en raison de l'impact négatif lié à cette pathologie chronique.

1.2.1.3 Complications

De nombreuses complications en découlent : résistance à l'insuline, diabète de type 2, syndrome d'apnée du sommeil, augmentation du nombre de certains cancers et notamment du cancer de l'endomètre, du sein et du côlon, hypertension artérielle, pathologies cardiovasculaires, accidents vasculaires cérébraux, limitation articulaire avec handicap, augmentation globale du risque de mortalité (Heymsfield et Wadden 2017; S. Li et al. 2003; Norman 2005; Taylor 2006). Nombre de ces problèmes de santé sont à l'origine de prises en charges lourdes et douloureuses pour les personnes qui en sont atteintes et leurs familles.

1.2.1.4 Origines multiples

L'obésité est une pathologie complexe, résultant de l'intrication de plusieurs facteurs – génétiques, épigénétiques et environnementaux – impliqués dans le développement et la progression de cette pathologie (Reddon, Guéant, et Meyre 2016).

Certains facteurs environnementaux jouent un rôle incontestable dans l'augmentation de fréquence de l'obésité : plus grande disponibilité des aliments, baisse des prix, augmentation de la sédentarité et donc apport alimentaire supérieur à la dépense énergétique. Parallèlement, il a été mis en évidence une relation entre l'obésité et plusieurs déterminants pendant la vie fœtale comme par exemple le tabagisme maternel, le diabète ou surpoids maternel, la prise de poids excessive pendant la grossesse, le déficit ou l'excès de croissance du fœtus, le milieu socioéconomique défavorable (Liao et al. 2019).

Récemment l'attention s'est portée sur le rôle de l'épigénétique dans l'obésité. Certains auteurs ont avancé que l'épigénome pourrait être le mécanisme de liaison entre facteurs environnementaux et les facteurs génétiques. De larges études d'association de l'épigénome (EWASs ou epigenome-wide association studies) sont désormais réalisées afin d'explorer les interactions complexes entre le génotype, l'épigénome, le transcriptome et l'environnement (van Dijk et al. 2015).

En dehors des aspects environnementaux qui sont essentiels, une prédisposition génétique à la prise de poids permet également d'expliquer la susceptibilité de chacun face à l'obésité. L'implication de facteurs génétiques a été démontrée par le biais d'études d'agrégation de l'obésité dans certaines familles et par le biais d'études de l'obésité chez les jumeaux monozygotes (Stunkard, Foch, et Hrubec 1986; Wardle et al. 2008). L'héritabilité de l'IMC, à savoir la part de la variabilité d'IMC entre les individus qui est attribuable aux caractères génétiques, varie entre 40 et 70% selon ces études. Les avancées scientifiques ont permis d'identifier de nombreux gènes ou facteurs de risque impliqués dans l'obésité, permettant ainsi une meilleure compréhension moléculaire de cette pathologie et par la même occasion, une classification plus fine et plus complexe des différents phénotypes associés à l'obésité (Figure 4). En effet, malgré l'existence d'un continuum clinique dans l'obésité, 3 sous-types d'obésité ont pu être différenciés : l'obésité polygénique ou commune, l'obésité monogénique non syndromique, et l'obésité monogénique syndromique sur laquelle nous nous attarderons plus précisément (Barsh, Farooqi, et O'Rahilly 2000; Waalen 2014).

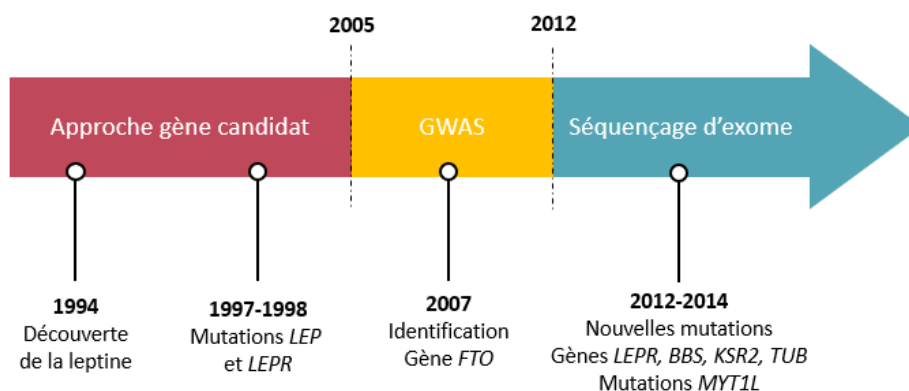


Figure 4 : Chronologie des grandes approches moléculaires dans l'identification des causes de l'obésité

Inspirée de (Huvenne et al. 2016).

1.2.2 Obésité commune ou polygénique

L'obésité la plus fréquente en termes de prévalence est aujourd'hui l'obésité commune ou polygénique. Elle est en rapport avec un déséquilibre de la balance énergétique, liée à une interaction entre facteurs génétiques et facteurs environnementaux. Plus de 90 régions géniques ou loci, associées à l'IMC ont été identifiées chez l'homme. Il s'agit de potentiels candidats au développement d'une obésité commune (Geets, Meuwissen, et Van Hul 2019; Goodarzi 2018; Pigeyre et al. 2016). Ces loci ont été identifiés par le biais d'études d'associations génomiques ou GWAS (genome-wide association study) (Snyder et al. 2004; Xia et Grant 2013). Les GWAS permettent d'identifier des polymorphismes associés à des traits phénotypiques communs grâce à des études de génotypage cas-témoins. Elles ont été extrêmement utilisées dans l'obésité commune. L'une des découvertes les plus importantes a été celle du gène *FTO*. Les individus présentant un ou deux allèles mutés présentent un excédent de poids de respectivement 1,2 kg ou 3 kg en comparaison avec les individus homozygotes wild-type (C. Liu, Mou, et Cai 2013; Loos et Yeo 2014; Pigeyre et al. 2016). Malgré cela, l'ensemble de ces régions identifiées ne sont responsables que d'environ 5% de la variabilité individuelle de l'IMC.

1.2.3 Obésités monogéniques non syndromiques

Les obésités monogéniques non syndromiques sont caractérisées par la présence de mutations à effet fort touchant un seul gène et appartenant pour la majorité d'entre eux à la voie de signalisation leptine-mélanocortine de l'hypothalamus (code ORPHANET 98267). Ces mutations sont à l'origine d'une obésité sévère, débutant précocement dès les premiers mois de vie, sans rebond d'adiposité, associée à une faim insatiable avec hyperphagie et à des troubles endocriniens.

1.2.3.1 Mécanismes de la voie leptine-mélanocortines

La voie leptine-mélanocortine joue un rôle essentiel dans le maintien de l'homéostasie énergétique. Des signaux provenant de multiples tissus périphériques sont transmis à l'hypothalamus, région cérébrale jouant un rôle majeur dans le contrôle de l'équilibre de la balance énergétique à long terme (Schwartz et al. 2000; Williams et Elmquist 2011). Il existe dans l'hypothalamus médiobasal et notamment dans le noyau arqué au moins deux 2 populations majeures de neurones qui régulent

l'appétit et la dépense énergétique: les neurones POMC/CART (proopiomélanocortine/cocain- and amphetamine related transcript), anorexigènes et les neurones NPY/AGRP (neuropeptide Y/agouti-related protein), stimulateurs de la prise alimentaire (Williams et Elmquist 2011).

Plusieurs gènes participent au fonctionnement de cette voie de signalisation et peuvent être sujets à des variations génétiques :

- Le gène de la leptine (LEP) et de son récepteur (*LEPR*),
- Le gène de la proopiomélanocortine (*POMC*),
- Le gène de la prohormone convertase 1 (*PCSK1*)
- Le gène du récepteur aux mélanocortines de type 4 (*MC4R*)

La voie de signalisation leptine-mélanocortine est résumée sur la Figure 5. La leptine, produite par les adipocytes ou cellules graisseuses, est une adipokine, qui circule dans le sang et agit au niveau du système nerveux central (Oswal et Yeo 2010; Zhang et al., s. d.). Elle présente une action anorexigène, à l'origine d'un contrôle à long terme de la prise alimentaire au niveau de l'hypothalamus. Elle agit en particulier au niveau du noyau arqué de l'hypothalamus par le biais de son récepteur spécifique, LEPR (leptin receptor). La leptine va alors stimuler l'expression de proopiomélanocortine (POMC) et entraîner l'activation de plusieurs récepteurs du système nerveux central afin d'inhiber la prise alimentaire, mais aussi inhiber l'expression du gène *AGRP*.

La POMC est ensuite à l'origine de la production de peptides mélanocortines, qui sont notamment l'hormone ACTH, la Beta-endorphine, et plusieurs hormones MSH (melanocyte stimulating hormone) à savoir la α -MSH (α -melanocyte stimulating hormone), la β -MSH et la γ -MSH. L'hormone α -MSH se lie à son récepteur au niveau du noyau paraventriculaire, le récepteur 4 de la mélanocortine (MC4R), afin d'aboutir à la propagation d'un message anorexigène. 4 différents récepteurs à la mélanocortine (MC1R, MC2R, MC3R, MC4R) ont été identifiés et présentent un rôle bien spécifique. L'enzyme PC1 ou prohormone convertase 1 codée par le gène *PCSK1* est à l'origine de la conversion de POMC en ACTH.

La voie MC4R est inhibée par les neurones NPY/AGRP (neuropeptide Y/agouti-related protein) qui sont de puissants stimulateurs de la prise alimentaire. En aval du récepteur MC4R, ont été décrits plusieurs gènes et notamment les gènes *SIM1*, *TRKB* et *BDNF* dont le mécanisme physiopathologique exact est encore en cours d'exploration et qui sont parfois responsables d'un continuum clinique entre obésité monogénique non syndromique et syndromique.

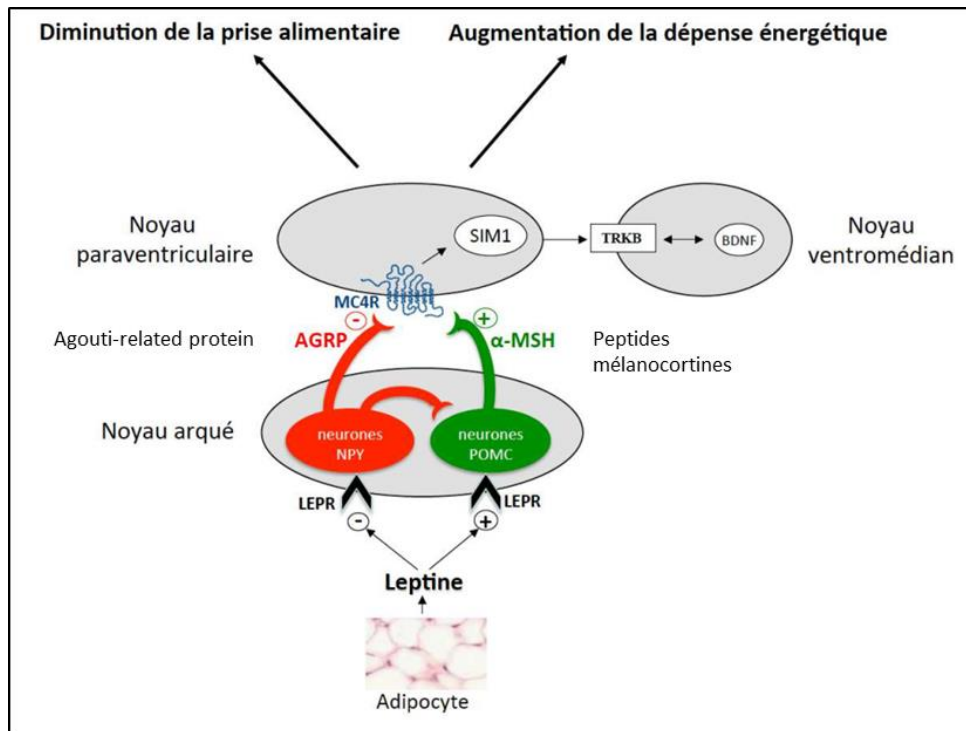


Figure 5 : Représentation de la voie de signalisation leptine-mélanocortine
Figure issue de (Huvenne 2016).

1.2.3.2 Aspects phénotypiques associés aux gènes de la voie leptine-mélanocortine

La première forme d'obésité monogénique rapportée chez l'homme est celle du déficit congénital en leptine, en lien avec des mutations bialléliques du gène *LEP* (Montague et al. 1997). Par la suite ont été identifiées des mutations dans le gène du récepteur de la leptine *LEPR* puis dans d'autres gènes de cette voie de signalisation. Au total, 11 pathologies ont été identifiées au sein de la voie leptine-mélanocortine. Ces pathologies sont liées à des mutations bi-alléliques dans la majorité des cas. Elles présentent de nombreux signes en commun, comme la sévérité ou la précocité de l'obésité. La plus fréquente de ces maladies est celle liée aux mutations hétérozygotes du gène *MC4R*. On la retrouve chez 2 à 5% des enfants avec obésité sévère (Heymsfield et Wadden 2017). Les mutations du gène *MC4R* se transmettent généralement sur un mode autosomique dominant, avec une pénétrance incomplète. L'ensemble des signes cliniques associés à ces différents gènes est résumé dans le tableau clinique ci-dessous (Tableau 2) (Poitou 2018).

Gènes	Clinique	Mode de transmission
LEP (leptine)	Obésité sévère dès les premiers mois de vie, Insuffisance gonadotrope et thyroïdienne, Leptine indétectable dans le sang	Autosomique Récessif
LEPR (leptine récepteur)	Obésité sévère dès les premiers mois de vie, Insuffisances gonadotrope, thyroïdienne et somatotrope, Taux sériques de leptine normaux ou élevés	Autosomique Récessif
POMC (proopiomélanocortine)	Obésité sévère dès les premiers mois de vie, Déficit en ACTH, Hypopigmentation de la peau, Cheveux roux, Insuffisance surrénalienne, Hypothyroïdie modérée +/-	Autosomique Récessif
PCSK1 (prohormone- convertase1)	Obésité sévère apparaissant dans l'enfance, Insuffisance surrénalienne, gonadotrope, somatotrope et thyroïdienne, Malaises hypoglycémiques postprandiaux, Diabète insipide central, Diarrhée néonatale	Autosomique Récessif
MC4R (récepteur 4 de la mélanocortine)	Obésité précoce modérée à sévère, Accélération de la croissance, Taille finale augmentée, Pression artérielle diminuée, Phénotype moins spécifique que celui associé aux mutations de la leptine et moins sévère, Dépendant de l'environnement Représente 2-5% des obésités sévères chez l'enfant	Autosomique Dominant Mutations bi-alléliques très rares et plus sévères

Tableau 2 : Caractéristiques cliniques associées aux gènes de la voie de signalisation leptine-mélanocortines

Inspiré de (Poitou 2018).

1.2.3.3 Autres gènes associés à une obésité monogénique :

Parallèlement, d'autres gènes impliqués dans le développement de l'hypothalamus et du système nerveux central ont été décrits en association avec une obésité. Il s'agit notamment des gènes *SIM1* (Single-Minded Homolog 1), *BDNF* (Brain Derived Neurotrophic Factor) et *NTRK2* (Neurotrophic Receptor Tyrosine Kinase 2). Ces gènes sont responsables dans la majorité des cas d'une obésité isolée sans caractère syndromique mais peuvent parfois être à l'origine de symptômes neurodéveloppementaux. Seul le gène *SIM1* sera abordé dans cette sous partie.

SIM1

L'implication du gène *SIM1* dans l'obésité monogénique non syndromique est secondaire à la mise en évidence en 2000 d'une délétion de ce gène situé sur le bras long du chromosome 6 chez une petite fille présentant une obésité sévère dès les premiers mois de vie associée à une hyperphagie avec impulsivité alimentaire (Holder et al. 2000). Cette délétion était secondaire à une translocation *de novo* entre les chromosomes 1p22.1 et 6q16.2. Depuis, des mutations faux-sens ont été identifiées dans le gène *SIM1* (Bonfond et al. 2013).

Le gène *SIM1* est un facteur de transcription, qui agit par hétérodimérisation avec le gène *ARNT2*. Il est essentiel dans le développement du noyau paraventriculaire de l'hypothalamus, région du système nerveux central connue pour être impliquée dans la régulation de la prise de poids. Les modèles murins

ont montré que la présence de mutations homozygotes de ce gène étaient létales en période périnatale et associées à une absence de développement du noyau paraventriculaire, tandis qu'une mutation hétérozygote était responsable d'une obésité précoce avec hyperphagie, d'une hyperinsulinémie et hyperleptinémie associées à un hypodéveloppement du noyau paraventriculaire (Michaud 2001).

Cliniquement, les patients présentent une obésité sévère et précoce, et de façon inconstante des anomalies neuropsychologiques avec notamment des symptômes très proches de ceux du syndrome de Prader-Willi : obésité sévère à morbide associée ou non à un retard de développement, déficience intellectuelle, hypotonie néonatale, troubles du comportement alimentaire et dysmorphie (Bonfond et al. 2013; Faivre 2002). Une dysfonction du système nerveux autonome (diminution de la pression artérielle et augmentation atténuée du rythme cardiaque) et inconstamment des anomalies comportementales (troubles de la concentration, déficit mnésique, labilité émotionnelle ou trouble du spectre autistique) ont été rapportées (Ramachandrapa et al. 2013). Certains aspects phénotypiques comme la dysfonction du système nerveux autonome ont été retrouvés chez des patients avec déficit en *MC4R* (Ramachandrapa et al. 2013).

Les voies biologiques de *SIM1* sont encore assez mal comprises, mais certains auteurs suggèrent l'implication de *SIM1* dans la voie de la leptine mélanocortine et une possible interaction entre l'ocytocine et *SIM1* (Blanchet et al. 2017; Kublaoui et al. 2008; Ramachandrapa et al. 2013).

1.2.3.4 Thérapies :

Plusieurs types de traitements sont disponibles en fonction du type et de la sévérité de l'obésité. Les trois grandes options thérapeutiques disponibles à ce jour sont la modification du mode de vie, les thérapies médicamenteuses et enfin la chirurgie bariatrique (Heymsfield et Wadden 2017).

En première intention doit être mis en place un régime alimentaire et la pratique d'une activité physique quotidienne.

Un traitement médicamenteux est disponible dans les obésités monogéniques en lien avec une mutation dans le gène *LEP*. Il s'agit d'un traitement substitutif par leptine recombinante (metreleptine, Myalept®) qui permet une perte de poids, principalement de masse grasse, ainsi qu'une réduction de la prise alimentaire, une induction de la puberté et une hyperinsulinémie (Licinio et al. 2004). Le traitement est inefficace chez les patients présentant une mutation dans le gène *LEPR*. Concernant les autres pathologies de la voie leptine-mélanocortine, des traitements médicamenteux sont en cours de développement mais aucun n'est encore disponible chez l'homme à ce jour (Baldini et Phelan 2019; Gonçalves, Palmer, et Meldal 2018; Kühnen, Krude, et Biebermann 2019).

Sur le plan chirurgical, plusieurs techniques de chirurgie bariatrique ont été utilisées dans de petites cohortes de patients avec obésité monogénique liée à des mutations des gènes *MC4R*, *LEPR*, *POMC*, *SIM1* et *PCSK1*. Les connaissances sont encore limitées en raison du faible nombre de patients opérés, et des résultats parfois discordants, mais il ne semble pas y avoir de contre-indication à la chirurgie dans ce type d'obésité (Vos et al. 2020). L'identification d'une mutation d'un des gènes de cette voie permet parfois également l'adaptation de la technique chirurgicale. Toutefois, malgré ces résultats, la chirurgie bariatrique n'est pas recommandée à ce jour chez les patients présentant une obésité génétique syndromique ou non, en raison des troubles du comportement alimentaire fréquemment associés. Elle ne doit être envisagée qu'en dernier abord, après sélection des patients éligibles à cette technique et discussion par une équipe expérimentée et multidisciplinaire (Vos et al. 2020).

1.2.4 Obésités monogéniques syndromiques

Troisième grand sous-type de l'obésité, les obésités syndromiques représentent une faible proportion des obésités de l'enfant (code ORPHANET 240371). Motif fréquent de consultation en génétique, il est indispensable de savoir diagnostiquer une obésité syndromique chez l'enfant, afin d'apporter au plus vite une prise en charge spécifique. Le diagnostic d'une obésité syndromique est retenu devant l'association d'une obésité sévère et précoce à un trouble du neurodéveloppement (déficience intellectuelle, retard de développement psychomoteur, dysmorphie, troubles du comportement) et/ou malformations congénitales (Butler 2016; Huvenne et al. 2016) et/ou des troubles neurosensoriels.

1.2.4.1 Éléments cliniques évocateurs

Plusieurs signes cliniques doivent alerter et conduire au diagnostic d'obésité syndromique : une hypotonie néonatale, des particularités morphologiques, un retard de développement psychomoteur, une déficience intellectuelle, un trouble du comportement alimentaire, un rebond d'adiposité précoce (surtout si avant l'âge de 3 ans) ou tout type de malformation congénitale majeure (Barat et Naudion 2016). Il est parfois difficile de faire la part des choses entre une pathologie syndromique où l'obésité est un élément à part entière du syndrome génétique et un syndrome génétique rare sans étiologie identifiée pouvant être associée à une obésité commune. Dans cette situation, la cause de la déficience intellectuelle doit être recherchée.

Le diagnostic génétique d'une obésité syndromique permet à la fois de répondre aux familles en errance diagnostique, de mettre en place le suivi médical, médico-social et psychiatrique, et enfin d'adapter les conseils diététiques et proposer quand cela est possible une prise en charge thérapeutique.

1.2.4.2 Formes classiques d'obésités syndromiques

Plusieurs dizaines de syndromes présentant une obésité au premier plan ont été décrits dans la littérature internationale (Kaur et al. 2017). Les plus connus sont notamment le syndrome de Prader-Willi (SPW) ou le syndrome de Bardet-Biedl (SBB), mais aussi le syndrome d'Alström, l'ostéodystrophie héréditaire d'Albright (AHO), le syndrome de Cohen, le syndrome WAGR/WAGRO, ou encore le syndrome de l'X Fragile.

Dans la dernière revue de la littérature publiée à ce sujet, les auteurs mettaient en avant 79 syndromes avec obésité, parmi lesquels seulement 19 (24.1%) étaient bien décrits génétiquement, et 11 (13.9%) partiellement compris. Sur les 49 syndromes restants et non élucidés génétiquement, 27 syndromes ont été associés à une région chromosomique. Concernant les 22 syndromes restants (27.8%), ni le gène, ni la localisation chromosomique n'a été identifiée à ce jour (Kaur et al. 2017).

Le syndrome de Prader-Willi

Généralités

Le syndrome de Prader-Willi (SPW), dont la prévalence est d'environ 1-9 / 100 000, est sans doute la forme syndromique la plus connue (Butler, Miller, et Forster 2019; Geets, Meuwissen, et Van Hul 2019). Décrite pour la première fois en 1956, le SPW touche environ 350 000 à 400 000 individus dans le monde. Il est lié à une anomalie au locus 15q11-q13 soumis à empreinte parentale, qui consiste en l'absence de contribution paternelle à ce locus. Dans 70 % des cas, il existe une délétion 15q11-q13 sur l'allèle paternel, dans 25-30 % des cas l'enfant a hérité de deux copies d'origine maternelle et une absence de chromosome paternel (disomie uniparentale maternelle). Plus rarement, dans moins de 5 % des cas, on retrouve une anomalie touchant le centre de l'empreinte, zone responsable du contrôle de l'activité des gènes soumis à empreinte de cette région. Au moins 5 gènes localisés dans cette région et exprimés dans l'hypothalamus ont été identifiés : *MRKN3*, *MAGEL2*, *DND*, *NPAP1*, *SNURF-SNRPN*, *SNORD116*.

Éléments phénotypiques

Cliniquement, ce syndrome se caractérise à la naissance par une hypotonie néonatale sévère, des troubles alimentaires précoces de type anorexie avec troubles de succion dans les premiers mois de vie et une dysmorphie particulière avec notamment des yeux en amande. Par la suite, à partir de l'âge de 4 ans, les enfants développent une hyperphagie avec impulsivité alimentaire majeure et obsession alimentaire. Les troubles de l'alimentation évoluent fréquemment vers une obésité sévère en lien avec les troubles du comportement alimentaires. Des anomalies endocriniennes avec un déficit en hormone de croissance et un hypogonadisme sont fréquemment associés et responsables d'une petite taille et d'une infertilité. De même, une hypothyroïdie, une insuffisance surrénalienne d'origine centrale et un diabète de type 2 avec résistance à l'insuline peuvent être observés (Butler, Miller, et Forster 2019). On note également des anomalies de la composition corporelle avec une distribution des graisses à prédominance sous-cutanée (Lloret-Linares et al. 2013). Les complications en lien avec l'obésité sont nombreuses : diabète de type 2, ostéoporose, hypoventilation, syndrome d'apnée du sommeil, ulcère de stase gastrique, atteintes cardiaques et hépatiques. Par ailleurs, il existe très souvent une déficience intellectuelle de sévérité variable, des difficultés d'apprentissage et des troubles du comportement associant auto-agressivité, trouble du spectre autistique, intolérance à la frustration, crises et colères.

Mécanismes moléculaires

Les mécanismes conduisant à l'obésité ne sont pas encore extrêmement bien compris. Certains mécanismes semblent converger vers la voie hypothalamique de contrôle de la prise alimentaire. Une étude menée en 2016 a montré que le SPW était associé à un déficit de fonction de la protéine pro-convertisseur de type 1, enzyme clé de maturation de la POMC de la voie leptine-mélanocortine (Burnett et al. 2016). Par ailleurs, les personnes atteintes du SPW présentent une quantité de ghréline sanguine augmentée (Tauber et al. 2019). Cette augmentation expliquerait en partie le dérèglement de l'hypothalamus à l'origine d'une sensation de satiété plus tardive. Une autre hormone, l'ocytocine, semble avoir un fonctionnement anormal (J. L. Miller et al. 2017). Les individus présentant un SPW présentent en effet une réduction significative du nombre de neurones producteurs d'ocytocine dans le noyau paraventriculaire hypothalamique. Cette hyposécrétion hypothalamique de l'ocytocine pourrait expliquer à la fois les troubles de succion/déglutition néonataux, puis l'absence de satiété dans l'enfance et certains troubles du comportement/des interactions sociales.

Syndrome de Prader-Willi et troubles alimentaires

L'obésité est aujourd'hui un problème majeur chez les patients avec syndrome de Prader-Willi. Les causes de décès les plus fréquemment rapportées sont les infections respiratoires, les complications de l'obésité : troubles cardiovasculaires, diabète, apnée du sommeil, hypertension, atteintes gastro-intestinales, fausses-routes, embolies pulmonaires, et les morts subites en lien avec un trouble de la régulation de la température corporelle. Les patients présentent une espérance de vie raccourcie avec une moyenne d'âge de décès estimée à 29.5 ans +/-16 ans selon la dernière étude (Butler et al. 2017). La prise en charge se focalise essentiellement sur les régimes, les thérapies comportementales et l'exercice physique même si leur efficacité à long terme n'a pas toujours été démontrée, notamment en raison des troubles du comportement alimentaires très importants chez ces patients (Vos et al. 2020). Malgré tout, une restriction calorique rigoureuse reste toutefois fortement recommandée chez ces enfants, en association avec une surveillance des accès aux réfrigérateurs et placards, un exercice physique quotidien, et la mise en place d'un cadre structuré pour les repas.

Thérapies

Un traitement par l'hormone de croissance (somatropine recombinante en injection sous-cutanée) peut être utilisé et ce dès la première année de vie (Butler, Miller, et Forster 2019; Sanchez-Ortiga, Klibanski, et Tritos 2012). Le traitement est poursuivi chez l'enfant et l'adolescent, en général jusqu'à la fin de la croissance. Dans certains cas, il peut être poursuivi à l'âge adulte. Il permet un développement pubertaire complet, une accélération de la vitesse de croissance, une amélioration de l'activité physique, une augmentation de la masse musculaire, de la densité osseuse et la dépense énergétique, et une diminution de la masse grasseuse. Certains auteurs ont montré un effet positif du traitement sur le développement psychomoteur et le QI total (Butler et al., 2019). Malheureusement, il n'existe à l'heure actuelle aucun traitement efficace pour faire face aux troubles du comportement alimentaire.

Parallèlement, plusieurs techniques de chirurgie bariatrique ont été testées chez des patients avec syndrome de Prader-Willi (Vos et al. 2020). Les résultats soulignent une efficacité de la perte de poids sur le court terme, notamment jusqu'à 3 ans post chirurgie, mais une plus grande susceptibilité à reprendre du poids après 4-5 ans de suivi, en comparaison avec les patients obèses sans syndrome de Prader-Willi. De plus des effets secondaires de type nécrose ou rupture gastrique ont été rapportés. Cette technique n'est donc pas recommandée dans cette pathologie à ce jour.

Enfin, de nouvelles molécules sont en cours d'essais en vue d'améliorer la prise en charge thérapeutique de ces patients avec notamment l'ocytocine et les analogues du GLP1 (Geets, Meuwissen, et Van Hul 2019). Des études préliminaires chez des souris et des humains ont étudié la capacité de l'ocytocine exogène à améliorer ces différents éléments cliniques et les résultats semblent prometteurs, toutefois des recherches supplémentaires sont encore nécessaires (J. L. Miller et al. 2017). Une étude clinique de phase III (Protocole OTBB3) évaluant la tolérance et l'efficacité d'un traitement par ocytocine administré par voie nasale chez les nourrissons de moins de 3 mois présentant un syndrome de Prader-Willi est actuellement en cours. Cette étude se situe dans la continuité d'une étude menée en 2013-2014 qui évaluait la tolérance de cette molécule et dont les résultats étaient prometteurs (J. L. Miller et al. 2017). Cette fois, l'objectif est de confirmer l'efficacité de ce traitement en injection intra-nasale sur 4 à 8 semaines chez des nouveau-nés et d'évaluer l'impact sur la succion, l'hyperphagie et les troubles du comportement jusqu'à l'âge de 4 ans au moins. Cette étude permettra également de préciser la durée d'administration nécessaire pour obtenir un meilleur rapport efficacité/tolérance. D'autres essais cliniques chez les enfants et adolescents (*OXYJEUNE*) et adultes (*PRADOTIM*) ont été réalisés et sont en cours d'analyse.

Le syndrome de Bardet Biedl

Un autre syndrome bien décrit dans la littérature est le syndrome de Bardet Biedl qui appartient au groupe des ciliopathies (Chennen et al. 2014; Vaisse, Reiter, et Berbari 2017). Il touche environ 1/125 000 à 1/175 000 naissances. Il s'agit d'un syndrome lié à des altérations bi-alléliques et plus de 20 gènes ont été décrits en association avec ce syndrome (*BBS1-BBS21*). Il associe à l'obésité, une déficience intellectuelle, une dystrophie rétinienne ou rétinite pigmentaire, des anomalies des extrémités de type polydactylie post axiale, un hypogonadisme hypogonadotrope chez les garçons et des malformations complexes génito-urinaires chez les filles, une atteinte rénale et une ataxie ou des troubles de la coordination. Par ailleurs des travaux suggèrent qu'il existe aussi une altération centrale hypothalamique, notamment sur la localisation du récepteur de la leptine dans cette pathologie (Mariman et al. 2016; Vaisse, Reiter, et Berbari 2017).

Le syndrome d'Alström

Autre ciliopathie responsable d'obésité, le syndrome d'Alström qui associe une obésité précoce débutant avant l'âge de 3 ans à de nombreuses atteintes d'organes. Sont décrits une dystrophie des cônes et des bâtonnets, une surdité, une insulino-résistance et/ou un diabète de type 2, une cardiomyopathie dilatée, une atteinte rénale et/ou hépatique, des infections pulmonaires récidivantes, un hypogonadisme chez les garçons et des dysménorrhées et/ou un hyperandrogénisme chez les filles. Un retard des acquisitions est également associé. Il s'agit d'une pathologie de transmission autosomique récessive, en lien avec des variations pathogènes du gène *ALMS1* situé en 2p13.

Autres syndromes responsables d'une obésité

Le syndrome WAGR ou WAGRO, le syndrome de l'X fragile, le syndrome de Cohen, le syndrome de Borjeson-Forssman-Lehmann et bien d'autres sont également associés à une obésité.

Il existe enfin de nombreux syndromes microdélétionnels à l'origine d'une obésité syndromique, comme notamment la délétion 16p11.2, la délétion 6q16, la délétion 2q37, ou la disomie uniparentale maternelle du chromosome 14 qui présente un chevauchement clinique avec le syndrome de Prader-Willi. Une étude récente, portant sur une large cohorte de patients ayant une délétion du chromosome 16p11.2, montre que des anomalies de la satiété précèdent l'augmentation de la corpulence, qui apparaît plus tardivement à l'adolescence, suggérant qu'un défaut central de régulation de la prise alimentaire serait à l'origine de l'obésité (16p11.2 European Consortium et al. 2016).

1.2.4.3 Gènes de description plus récente

Enfin, d'autres formes plus rares d'obésité syndromique, en lien avec des gènes impliqués dans le système nerveux central ont été rapportées ponctuellement chez des patients au cours des 15 dernières années. Ces gènes ont parfois été identifiés par le biais d'études réalisées sur de larges cohortes de patients avec obésité syndromique (D'Angelo et al. 2018). Parmi ces gènes figure notamment le gène *MYT1L*, dont la description chez des patients avec obésité syndromique a été rapportée pour la première fois en 2011 (Stevens et al. 2011).

En conclusion, il existe des similitudes entre les obésités de causes rares. Celles-ci sont très souvent en lien avec un défaut de régulation centrale de la balance énergétique par l'hypothalamus et s'apparentent donc à une pathologie globale neuroendocrine. Grâce aux avancées majeures des techniques d'analyses génomiques, de nouvelles variations et de nouveaux gènes d'obésité ont été

identifiés. Ces nouvelles descriptions moléculaires permettent de préciser la physiopathologie des maladies génétiques avec obésité avec l'espoir d'en améliorer la prise en charge thérapeutique. Malgré cela, encore trop peu de patients obèses accèdent à un diagnostic génétique et une cause génétique n'est identifiée que dans 5 % des cas.

1.3 Le gène *MYT1L*

1.3.1 Aspects biologiques fondamentaux

La découverte du gène *MYT1L*, de ses fonctions et de la localisation de son expression dans le corps humain ont fait l'objet de plusieurs publications depuis quasiment 30 ans. La Figure 6 présente de manière chronologique les articles ayant joué un rôle fondamental dans la description de ce gène.

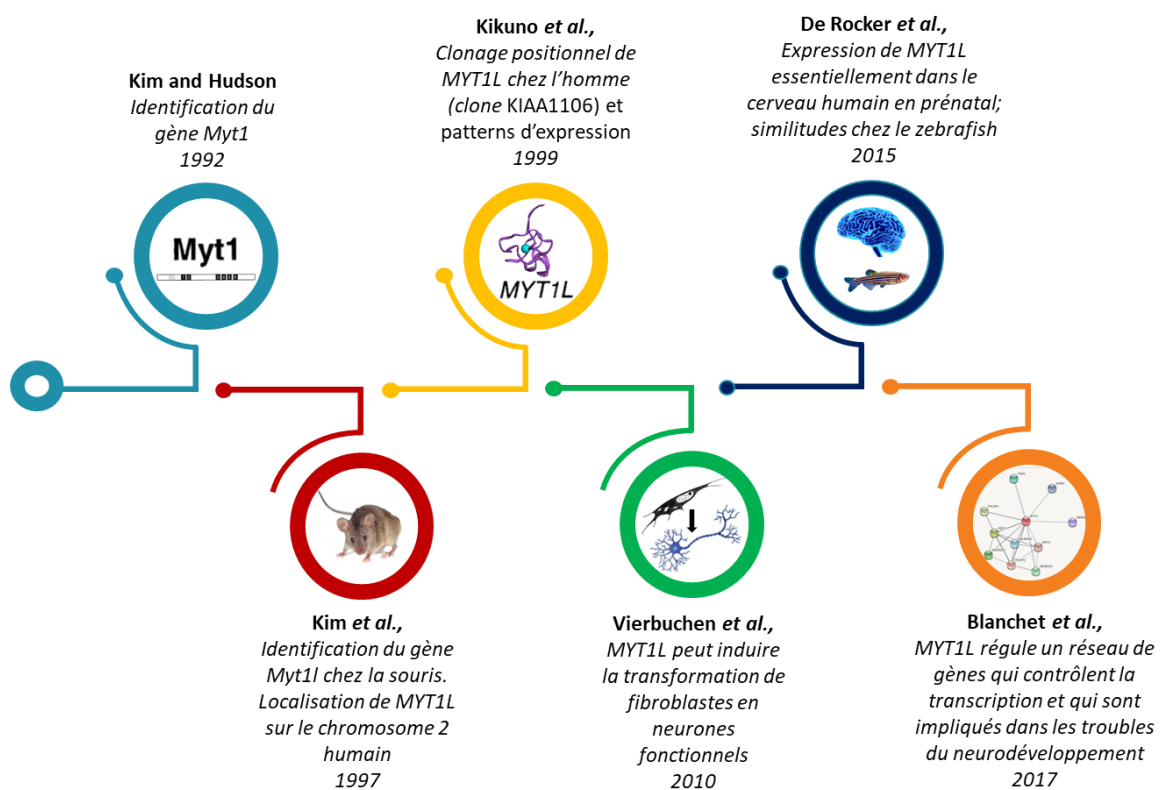


Figure 6 : Chronologie des différents articles de la littérature relatifs à l'identification, l'expression et la fonction du gène *MYT1L*

1.3.1.1 Identification du gène

La protéine *MYT1L*, codée par le gène *MYT1L* aussi appelé *NZF-1*, appartient en association avec la protéine *MYT1* ou *NZF-2* et la protéine *ST18* ou *NZF-3*, à la famille des facteurs de transcription de la myéline, décrite en 1996 (Jiang et al. 1996).

Le premier membre de cette famille à avoir été identifié et caractérisé était le gène *MYT1* en 1992, d'abord chez la souris puis chez l'homme (J G Kim et Hudson 1992; Armstrong, Kim, et Hudson 1995). Il a été suggéré à cette époque que le gène *MYT1* pourrait jouer un rôle dans le développement

précoce des oligodendrocytes et dans la production de myéline, d'où le nom de *myeline transcription factor* donné à cette nouvelle famille (Armstrong, Kim, et Hudson 1995).

La découverte d'un nouveau gène sur le chromosome 2, d'abord sous le nom de *NZF-1* en 1996 puis sous le nom de *MYT1L* en 1997 a permis de compléter les données de cette famille de facteurs de transcription (Jiang et al. 1996; Jin G Kim et al. 1997). Plusieurs chercheurs en ont déduit que la protéine Myt1l murine était composée de 1182 acides aminés, répartis en 6 à 7 motifs en doigts de zinc de type cys-cys-his-cys, extrêmement conservés au cours de l'évolution des espèces, leur permettant de créer des liaisons à l'ADN. La protéine humaine est homologue à 95 % à la protéine murine, avec 1186 acides aminés, et encore plus de similitudes au niveau des domaines doigt de zinc. La structure des transcrits de la protéine est présentée en Figure 7. Elle se compose de 6 domaines doigts de zinc C2HC. Le premier domaine se trouve à l'extrémité N-terminale, de la position 22 à 65. Deux des domaines doigts de zinc sont situés en tandem au milieu de la protéine entre la position 497 et 584, et 3 autres se situent proches de l'extrémité C-terminale. Il existe dans la base Refseq au 30/08/2020 10 transcrits pour le gène *MYT1L*, se différenciant notamment par leur 5'UTR et par la partie 3' terminale du gène. Le transcrit pleine longueur le plus exprimé est NM_015025.4 et se compose de 1186 acides aminés. Il constituera le transcrit de référence dans ce travail.

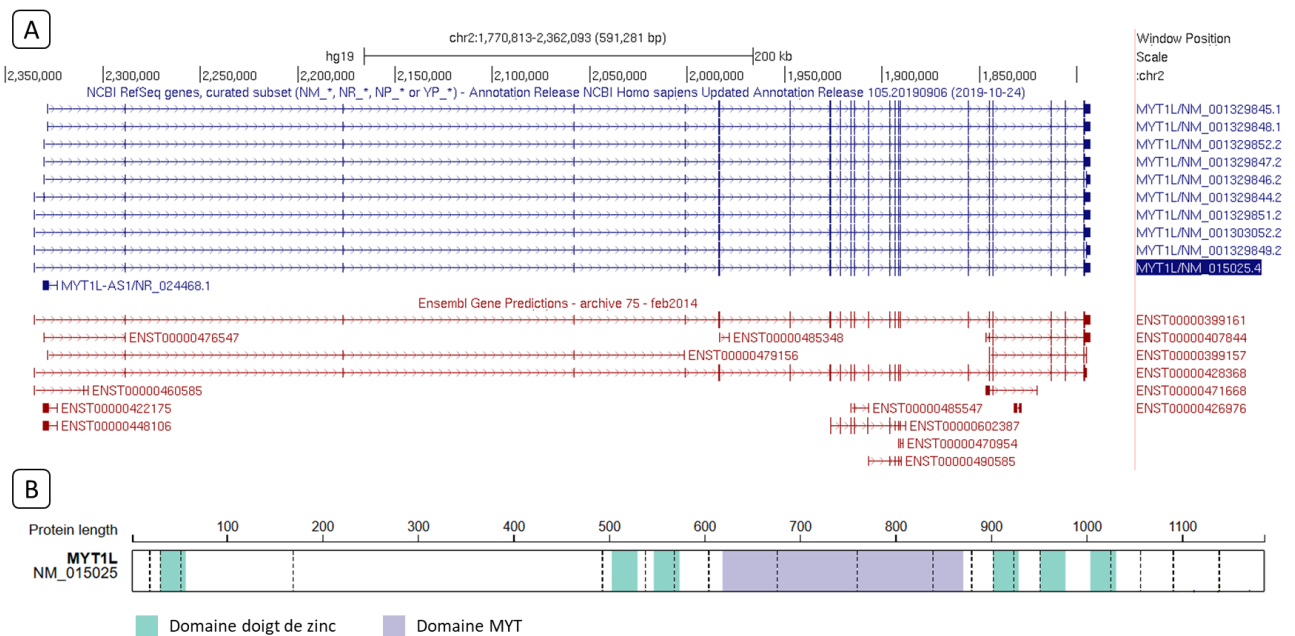


Figure 7 : MYT1L : structure du gène et de la protéine

A) Principaux transcrits dans les bases RefSeq et Ensembl. Le transcrit utilisé dans cette étude est surligné en bleu. Les régions fines avec flèches représentent les introns, les régions d'épaisseur intermédiaire représentent les régions exoniques non codantes, et les régions les plus épaisses représentent les exons codants. A noter la présence de 3 promoteurs distincts pouvant potentiellement participer à la régulation spatio-temporelle de l'expression de la protéine. B) Domaines protéiques de l'isoforme codée par NM_015025.4

1.3.1.2 Expression du gène

La figure 8 montre le pattern d'expression du gène *MYT1L* selon plusieurs sources et notamment la base de données d'expression GTEx (voir ressources web) (Jiang et al. 1996; Jin G Kim et al. 1997; De

Rocker et al. 2015) (Figure 8). Ces données montrent que *MYT1L* est exprimé de manière quasi exclusive au niveau du système nerveux central, et que son expression durant la période prénatale y est supérieure de plusieurs ordres de grandeurs à l'expression post-natale.

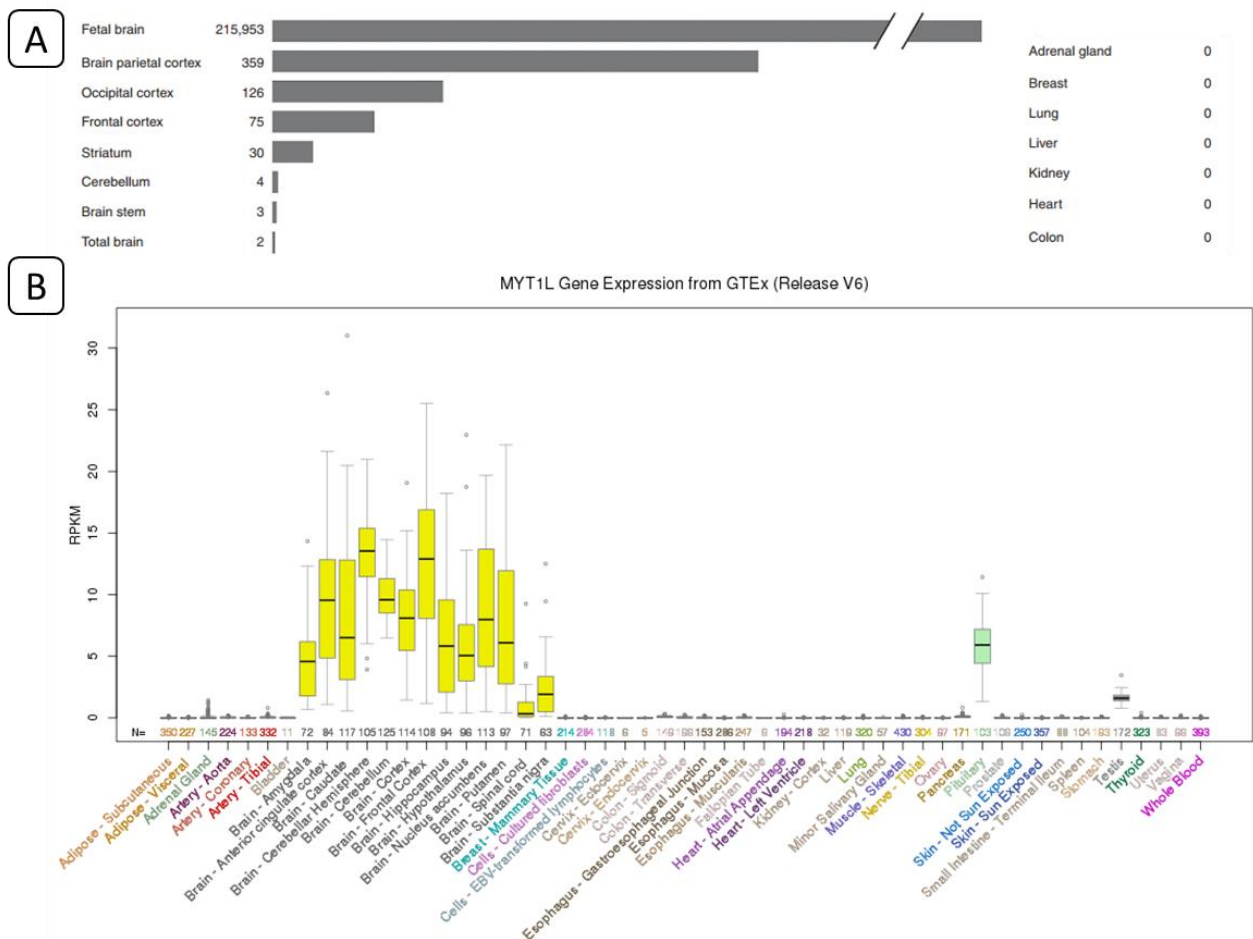


Figure 8 : Expression du gène *MYT1L*

A) Expression de l'ARN de *MYT1L* au sein de 15 tissus humains différents. Données obtenues à partir de la puce SurePrint G3 Human Gene Expression array version 2. Figure issue de (De Rocker et al. 2015). *MYT1L* est principalement exprimé dans le cerveau humain, et notamment dans le cerveau fœtal. B) Données issues de la base d'expression GTEx. Une expression dans la glande pituitaire et dans les testicules est également identifiable.

Il apparaît qu'à l'âge adulte, *MYT1L* est moins exprimé dans les noyaux gris centraux et l'hypothalamus, que dans le cortex. Toutefois, la situation prénatale est différente, et *MYT1L* est exprimé dans de nombreuses structures hypothalamiques vers 15-16 SA, avec une diminution significative de l'expression au-delà de 21 SA, qui suggère une action de *MYT1L* plutôt anténatale que post natale sur l'hypothalamus (Blanchet et al. 2017).

La décroissance progressive de l'expression de *MYT1L* en fonction de l'âge a été étudiée dans des modèles de souris et de rat (Jiang et al. 1996; Jin G Kim et al. 1997; Matsushita et al. 2014). *MYT1L* possède 2 orthologues chez le zebrafish : *myt1la* et *myt1lb*. Il a été mis en évidence une expression quasi-spécifique de *myt1la* et *myt1lb* dans le cerveau embryonnaire du zebrafish ainsi qu'un pic d'expression au 3^e jour post fécondation, en corrélation avec la neurogénèse primaire et secondaire chez le poisson zèbre (Figure 9). Une expression très faible dans la rétine a également été notée pour les deux orthologues ainsi que dans les testicules pour *myt1lb* (De Rocker et al. 2015).

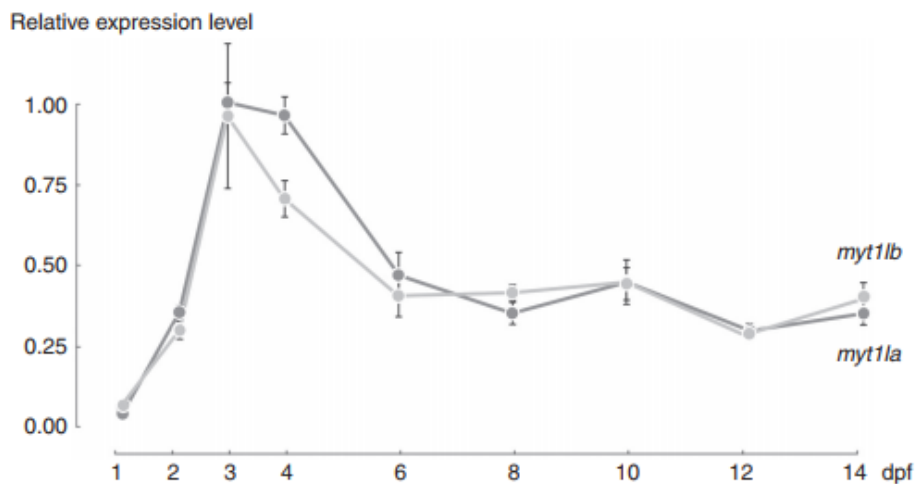


Figure 9 : Expression de *myt1la* et *myt1lb* chez l'embryon de zebrafish

En abscisse : nombre de jours post fécondation. En ordonnée : niveau d'expression des orthologues. Figure issue de (De Rocker et al. 2015). *Myt1la* et *myt1lb* montrent un modèle d'expression temporel similaire. L'expression de ces deux gènes augmente au cours des 3 premiers jours, avec un pic d'expression à 3 jours post fécondation. Les barres d'erreur reflètent les écarts-types par rapport aux moyennes de cinq réplicats biologiques regroupant 10 à 20 embryons par échantillon.

De façon intéressante, l'expression de *myt1la* commence dans le télencéphale, région cérébrale comprenant notamment le cortex cérébral, la substance blanche et les structures sous-corticales, et impliquée dans les hautes fonctions cérébrales comme la mémoire, les émotions de base et la communication (De Rocker et al. 2015). L'expression de cet orthologue se généralise à tout le cerveau du zebrafish au-delà de 72h.

1.3.1.3 Fonction du gène

La neurogénèse se définit par la formation de neurones fonctionnels et intégrés au sein du système nerveux. Elle comprend plusieurs étapes, tout d'abord, la différenciation d'une cellule souche ou pluripotente en neuroblaste (cellule progénitrice des neurones), puis la migration du corps cellulaire vers la zone d'accueil prédéterminée, le prolongement de l'axone vers sa structure cible, la formation des dendrites et la synaptogenèse, la maturation et enfin la plasticité neuronale, c'est-à-dire la modification constante des propriétés du neurone au cours de la vie adulte. Elle a principalement lieu lors du développement neuronal du cerveau chez l'embryon et l'enfant.

MYT1L présente un rôle central dans la neurogénèse, à la fois dans la transformation des cellules souches neurales en neurones matures, et dans la différenciation et la prolifération des cellules précurseurs des oligodendrocytes, cellules gliales à l'origine de la gaine de myéline qui entourent les axones neuronaux (Jiang et al. 1996; Jin G Kim et al. 1997; Shi et al. 2018). L'expression de *MYT1L* principalement en anténatal est cohérente avec son rôle dans le processus de neurogénèse.

Même si son rôle exact sur le plan cérébral demeure complexe, nous savons que la protéine *MYT1L* régule via son activité de facteur de transcription la différenciation neuronale en réprimant l'expression de gènes non-neuronaux ainsi que des régulateurs négatifs de la neurogénèse, comme notamment le gène *HES1* de la voie de signalisation Notch, et en favorisant l'action des gènes pro-

neuronaux (Kepa et al., 2017; Mall et al., 2017, Manukyan et al., 2018). *MYT1L* agit en se fixant au motif 5'-AAGTT-3' présent au niveau du promoteur de ses gènes cibles (et absent au niveau du promoteur des gènes neuronaux) et réprime la transcription en recrutant un complexe multiprotéique contenant la protéine SIN3B, qui à l'aide de la protéine HDAC1 est à l'origine d'une désacétylation des histones et donc d'une inactivation de nombreux gènes (Romm et al. 2005).

Plusieurs études fonctionnelles ont démontré que *MYT1L* était responsable en collaboration avec d'autres gènes, et notamment les gènes *ASCL1*, *POU3F2*, *BRN2* et *NEUROD1*, de la conversion de fibroblastes murins ou humains, embryonnaires et matures post-nataux, mais aussi de cellules souches pluripotentes humaines, en lignées neuronales fonctionnelles (Vierbuchen 2010 ; Pang 2011, Kameyama 2011).

De même, il a été démontré à partir d'une lignée HEK que l'extinction de *MYT1L* dérégulait l'expression de 955 gènes impliqués dans les troubles du neurodéveloppement. Ces données suggèrent que le gène *MYT1L* régule un réseau complexe de gènes.

Au total, *MYT1L* est un gène exprimé spécifiquement dans le système nerveux central, qui présente rôle majeur dans le développement cérébral via sa fonction clé dans la différenciation neuronale, ce qui rend plausible l'association des mutations de *MYT1L* aux troubles neurodéveloppementaux pas ou peu malformatifs.

1.3.1.4 Contraintes mutationnelles en population générale

Les données génomiques issues de population générale permettent d'étudier la contrainte mutationnelle à l'échelle des gènes, c'est-à-dire l'éventuel déficit en variations en population générale par rapport aux prédictions des modèles statistiques de mutabilité des gènes (Exome Aggregation Consortium et al. 2016). Ainsi, il est par exemple possible d'étudier la contrainte fonctionnelle des variations tronquantes grâce à la métrique de pLI (Probability of loss-of-function intolerance). Un gène avec $pLI > 0,9$ signifie que le gène est significativement appauvri en variations tronquantes en population générale, ce qui est le cas pour la grande majorité des gènes impliqués dans les maladies du développement sur un mode de transmission *de novo*/dominant. Les données de gnomAD v2.1.1 montrent la présence d'une unique variation tronquante dans *MYT1L*, contre 54,4 variations prédites par le modèle, indiquant une contrainte mutationnelle très forte ($pLi = 1$). De même, le nombre de variations faux sens observé est diminué de moitié environ. En résumé, le gène *MYT1L* est contraint en population générale, avec notamment une contrainte forte à l'encontre des variations tronquantes, ce qui en fait un possible gène candidat dans les maladies pédiatriques sévères. Le chapitre suivant relatif à l'identification de *MYT1L* en pathologie humaine, appuie cette hypothèse.

1.3.2 *MYT1L* et obésité syndromique

1.3.2.1 Association de *MYT1L* en pathologie humaine

Le gène *MYT1L* a été identifié comme responsable d'une forme de maladie du développement avec obésité à partir de 2011, initialement via des études en CGH-array (Stevens et al. 2011; De Rocker et al. 2015) puis grâce au séquençage d'exome (De Rocker et al. 2015; Blanchet et al. 2017; Al Tuwaijri et Alfadhel 2019; Windheuser et al. 2020). Ces différentes études et le phénotype des patients seront largement détaillés dans la partie suivante qui est dédiée à cette question.

1.3.2.2 Mécanismes physiopathologiques à l'origine de l'obésité

Comme nous l'avons expliqué précédemment, *MYT1L* est un facteur de transcription, qui s'exprime principalement au niveau cérébral (cortex, hippocampe, ganglions de la base et hypothalamus). Aucune expression significative dans les régions hypothalamiques en lien avec l'appétit et l'obésité n'a pu être démontrée dans le cerveau humain adulte. Toutefois, il a été montré que *MYT1L* était exprimé dans de nombreuses structures hypothalamiques (plusieurs noyaux) en anténatal et principalement entre 15-16 SA et 21 SA (Blanchet et al. 2017). La perte de fonction de *MYT1L* pourrait être responsable d'une surcharge pondérale par le biais d'un développement anormal des noyaux de l'hypothalamus. Des mécanismes similaires ont déjà été démontrés chez la souris pour le gène *sim1* où les délétions hétérozygotes de ce gène sont responsables d'une hypocellularité du noyau ventriculaire et d'une obésité avec hyperphagie (Michaud 2001).

Dans l'objectif de mieux comprendre le phénotype d'obésité de certains patients avec mutation de *MYT1L*, un modèle de zebrafish knock-down, c'est-à-dire responsable d'une baisse d'expression du gène a été développé par une équipe afin d'étudier l'impact de *MYT1L* sur l'hypothalamus neuroendocrine (Blanchet et al. 2017). Des morpholinos antisens ciblant *myt1la* ou *myt1lb* ont été utilisés et ont résulté en une disparition quasi complète d'ocytocine et de l'arginine vasopressine dans l'aire pré-optique neuroendocrine. L'expression d'arginine vasopressine dans l'hypothalamus ventral était conservée, suggérant que *myt1la* et *myt1lb* jouaient potentiellement un rôle spécifique dans le développement de l'aire pré optique neuro endocrine de manière isolée.

L'aire pré optique neuro endocrine représente l'équivalent chez l'homme du noyau paraventriculaire. Il s'agit d'un des onze noyaux principaux de l'hypothalamus qui en compte plus de quarante. Il contient plusieurs sous-populations de neurones qui sont activées par une variété de stimuli. Les lésions du noyau paraventriculaire ont été décrites à l'origine d'une obésité chez l'homme (Michaud 2001; Tolson et al. 2010).

Par ailleurs, nous avons vu précédemment que *MYT1L* régulait de nombreux gènes neuronaux et non neuronaux. Le mécanisme physiopathologique à l'origine de la surcharge pondérale et des troubles du comportement alimentaire est encore mal compris. Une étude réalisée chez le zebrafish a démontré que la perte de fonction du gène *sim1*, via l'action indirecte du gène *arnt2* était à l'origine d'une diminution de l'expression du gène *myt1la* (Blanchet et al. 2017). Chez l'homme, la protéine SIM1 est active lorsqu'elle se lie à la protéine ANRT2 dimérisée, au niveau hypothalamique, permettant ainsi de réguler le développement du noyau paraventriculaire. En inactivant *arnt2* chez le zebrafish, le complexe *arnt2-sim1* n'était plus fonctionnel, ce qui revenait à simuler une perte de fonction du gène *sim1a/b*. Cette inactivation du complexe *arnt2-sim1* était à l'origine d'une diminution de la détection de *myt1la* au niveau de l'aire neuroendocrine pré optique de l'hypothalamus en comparaison avec le zebrafish wild type où il était bien détectable. Ces méthodes expérimentales suggèrent que *myt1l* est

exprimé en réponse à ce complexe et qu'il se situe en aval du complexe *arnt2-sim1* dans la voie leptine-mélanocortine chez le zebrafish, et en amont du gène *oxt* responsable de la synthèse d'ocytocine (d'après le paragraphe précédent). Ces résultats n'ont pas été étudiés chez l'homme, toutefois nous pouvons faire l'hypothèse d'un mécanisme similaire chez ce dernier et donc, la perte d'ocytocine pourrait être un des mécanismes à l'origine de l'obésité génétique (Figure 10).

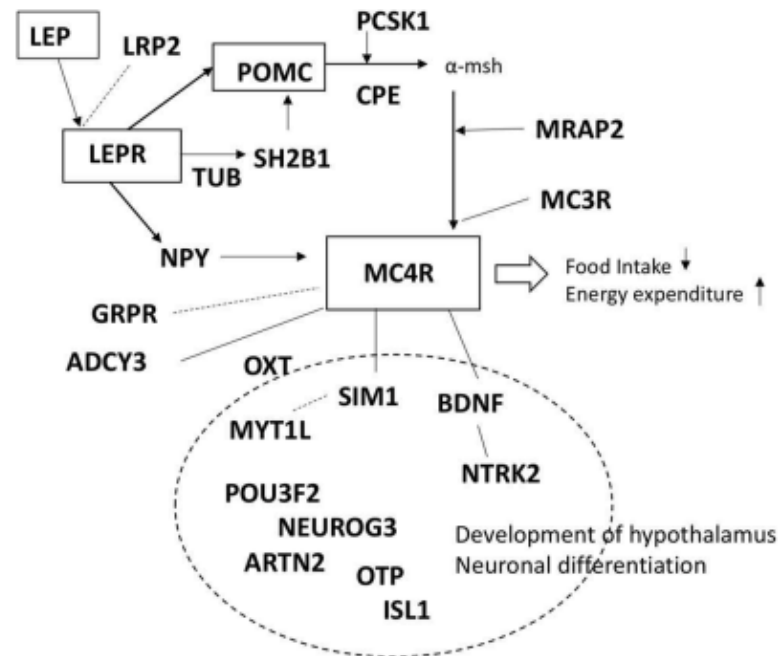


Figure 10 : Représentation de la voie leptine-mélanocortine et du gène *MYT1L* au sein de cette voie

Figure issue de (Loid et al. 2020). La leptine active les neurones POMC (proopiomélanocortine) dans le noyau arqué de l'hypothalamus. Ces derniers produisent l'α-MSH (α-melanocyte stimulating hormone) qui active le récepteur MC4R (récepteur de type 4 aux mélanocortines) dans le noyau paraventriculaire, à l'origine d'un signal de satiété. D'autres gènes ont été identifiées (notamment SIM1, MYT1L, BDNF, NTRK2) et semblent faire partie de cette voie de signalisation sans que les mécanismes d'action exacts soient totalement compris.

2 *MYT1L* en pathologie humaine, revue de la littérature

Dans cette partie, nous détaillons les connaissances actuelles sur les phénotypes associés aux variations du gène *MYT1L*. Après quelques éléments de méthodes relatives à l'identification et au traitement des données disponibles, nous présenterons dans un premier temps les relations génotypes-phénotypes associées aux délétions et aux variations de séquence du gène. Nous précisons que ces variations de séquence, nommées SNVs par souci de simplicité, comprennent également des insertions/délétions (indels). Puis, nous aborderons les duplications de *MYT1L*, qui comme nous le verrons correspondent à une entité clinique distincte des délétions/variations ponctuelles de *MYT1L*. La Figure 11 présente de manière chronologique les principales études qui seront traitées dans cette partie.

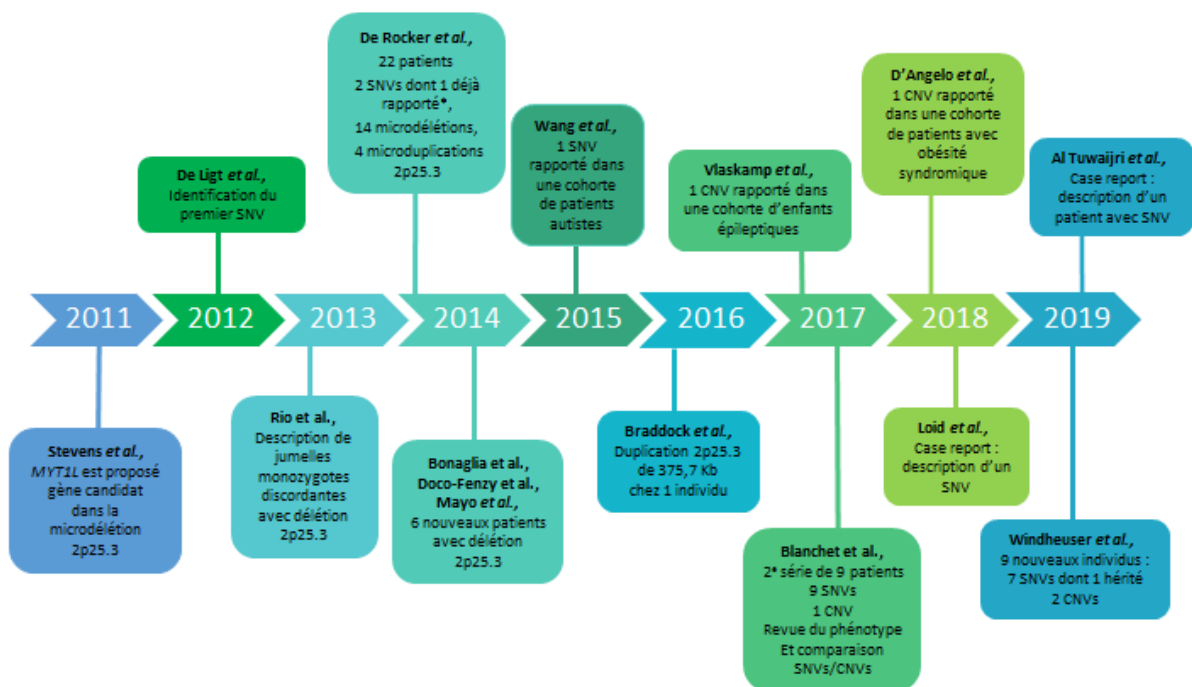


Figure 11 : Chronologie des principales études clinico-moléculaires associées au gène *MYT1L*

* 1^{er} cas rapporté dans l'article (de Ligt *et al.* 2012), sans description clinique.

2.1 Méthodes

2.1.1 Extraction des données cliniques de la littérature et des bases de données

Dans le but d'identifier les patients avec altération de *MYT1L* présents dans la littérature, nous avons effectué à la date du 11/05/2020 une recherche sur Pubmed avec les termes suivants, dans le titre et/ou l'abstract : "*MYT1L*" (111 résultats) et "2p25.3" (60 résultats). 16 articles étaient présents dans les deux recherches, soit un total de 155 articles. Les articles ont été manuellement évalués afin

d'identifier les articles rapportant des cas de CNVs ou de SNVs chez des patients. 22 articles ont été retenus, parmi lesquels 15 articles rapportaient uniquement des données de CNVs (M. Bonaglia, Giorda, et Zanini 2014; M. C. Bonaglia et al. 2009; Braddock et al. 2017; Bulayeva et al. 2015; D'Angelo et al. 2018; Doco-Fenzy et al. 2014; Mayo et al. 2015; Meyer et al. 2012; Rio et al. 2013; Sherer et al. 2020; Stevens et al. 2011; Tu et al. 2014; Van Den Bossche et al. 2013; Vlaskamp et al. 2017; Vrijenhoek et al. 2008), 4 articles rapportaient uniquement des données de SNVs (Al Tuwajri et Alfadhel 2019; Loid et al. 2018; 2020; Wang et al. 2016) et 3 articles présentaient à la fois des données de CNVs et de SNVs (Blanchet et al. 2017; De Rocker et al. 2015; Windheuser et al. 2020).

De nombreux patients avec SNVs ou CNVs ont été identifiés par le biais d'autres méthodes d'analyses au sein de thématiques plus restrictives : cohortes de patients avec trouble du spectre autistique (De Rubeis et al. 2014), cohortes de patients atteints de troubles neurodéveloppementaux (Cooper et al. 2011; Coe et al. 2014; Kaplanis et al. 2019), cohortes de patients avec schizophrénie (Fernandez et al. 2019; Lee et al. 2012; W. Li et al. 2012; Mansfield, Constantino, et Baldrige 2020; Suktitipat et al. 2014; Walsh et al. 2008). Une étude récente concernant les duplications 2p25.3 nous a particulièrement été utile pour regrouper toutes les descriptions de duplications de *MYT1L* (Mansfield, Constantino, et Baldrige 2020).

Tous les articles ont été analysés pour savoir s'ils comprenaient des descriptions cliniques. Les articles sans information clinique précise ont été exclus. Par ailleurs, deux articles ont été exclus devant des variations de pathogénicité questionable (Loid et al. 2020, Sherer et al. 2020)). Dans le premier, il s'agissait d'une variation faux-sens pour laquelle la ségrégation n'était pas faite chez le père du cas index, et pour laquelle les logiciels de prédictions indiquaient un caractère bénin, et qui par la même occasion était présent dans la base de données gnomAD (Loid et al. 2020). Dans le deuxième article, il s'agissait d'une délétion d'un exon non codant du gène, identifiée en prénatal et héritée d'un parent asymptomatique (Sherer et al. 2020).

Au total, 21 patients avec SNVs, 34 patients avec délétion totale ou partielle du gène *MYT1L* et 17 patients avec duplication de *MYT1L* ont été exploités au sein de cette étude, représentant un total de 22 articles de la littérature. Les 15 articles majeurs relatifs aux délétions et mutations ponctuelles ont été indiqués sur la Figure 11.

2.1.2 Extraction des SNVs et CNVs de la littérature et des bases de données

2.1.2.1 CNVs :

Nous avons collecté les coordonnées génomiques des délétions et duplications 2p25.3 disponibles parmi les articles de Pubmed cités précédemment et après avoir converti si besoin ces coordonnées en GRCh39/hg19, nous les avons représentées sur le logiciel UCSC. De nombreuses variations du nombre de copies de *MYT1L* sont par ailleurs présentes dans diverses bases de données (DECIPHER, Clinvar, etc...), mais ces données n'ont pas été incluses dans cette revue centrée sur les variations de séquence du gène et sur le phénotype des patients, souvent peu accessible dans les bases de données de variations.

2.1.2.2 SNVs :

Nous avons extrait à la date du 11/05/2020 toutes les variations classées pathogènes ou probablement pathogènes de la littérature (Pubmed) c'est-à-dire 21 variations.

Afin d'enrichir cette liste de variants et pour avoir une vision plus fine de la répartition des variations pathogènes de *MYT1L*, nous avons inclus des variations provenant de diverses bases de données : ClinVar (voir ressources Web), ainsi que trois études ou bases de données de variations *de novo* chez des patients avec maladies du développement, à savoir les études de Satterstrom *et al*, Kaplanis *et al* et Turner *et al* (denovo-db ; voir ressources web) (Kaplanis et al. 2019; Satterstrom et al. 2020; Turner et al. 2017) :

En ce qui concerne la base de données ClinVar, pour laquelle nous avons connaissance de l'interprétation moléculaire, nous avons extrait tous les variants pathogènes et probablement pathogènes et de moins de 51 pb à la date du 6/08/2020, soit 26 résultats.

Concernant les trois études/bases de données de variations *de novo*, et étant donné que ces variations n'étaient pas interprétées, nous avons ajouté une étape de filtration des variations afin d'éliminer les variations *de novo* non pathogènes. Pour cela, nous avons retenu les variations tronquantes, et les variations faux-sens absentes de gnomAD et prédites délétères par les logiciels de prédiction. Pour cette deuxième catégorie, le logiciel Varsome a été utilisé (voir ressources web) à la date du 06/08/2020, afin de conserver les variations faux-sens réunissant les critères ACMG automatisés PM2 (absent de gnomAD) et PP3 (prédites délétères par plusieurs prédicteurs intégrés à Varsome).

Au total, nous avons comptabilisé 82 variations *de novo* du gène *MYT1L* rapportées dans la littérature, les bases de données et les grandes cohortes de patients. Du fait de la difficulté à identifier les duplicats entre plusieurs sources (par exemple un même patient dont la variation serait présente à la fois dans Clinvar et la littérature), nous n'avons conservé qu'un seul exemplaire de chaque variation. Nous avons ainsi collecté 56 variations uniques du gène *MYT1L*, soit 21 variants faux-sens et 35 variants tronquants.

Les variations ont été annotées par VEP en utilisant la version du génome GRCh37/hg19 (voir ressources web) afin d'harmoniser les nomenclatures sur un transcrit unique NM_015025.4.

2.2 Description du phénotype clinico-moléculaire associé à *MYT1L*

2.2.1 Délétions chromosomiques 2q25.3 : Implication du gène *MYT1L* en pathologie humaine et identification de la région minimale critique

La première association du gène *MYT1L* dans les maladies du neurodéveloppement a fait suite à l'identification en 2011 d'une délétion en 2p25.3 (2pter) par analyse chromosomique fine en CGH-array chez 6 patients présentant une déficience intellectuelle (Stevens et al. 2011). Parmi ces 6 patients, 3 d'entre eux provenaient d'une même famille. Les délétions identifiées variaient de 0,37 Mb à 3,13 Mb, et comprenaient entre 2 et 10 gènes : *FAM110C*, *SHY3YL1*, *ACP1*, *FAM150B*, *TMEM18*, *C2ORF90*, *SNTG2*, *TPO*, *PXDN*, et *MYT1L*. La plus petite délétion identifiée incluait uniquement les

gènes *PXDN* et *MYT1L*. Le gène *PXDN* était décrit pour être impliqué dans le développement du globe oculaire (Choi et al. 2015; Khan et al. 2011), sans lien particulier avec une pathologie du neurodéveloppement. Les 6 patients rapportés dans cette première étude présentaient tous une déficience intellectuelle modérée associée à des troubles du comportement très variés de type hyperactivité, troubles de l'attention, troubles de l'humeur, crises clastiques en situation de stress, autisme, hypersensibilité au bruit, fatigue. Une obésité (3/6) ou un surpoids (3/6) était rapporté chez les 6 patients, d'apparition précoce avant l'âge de 6 ans chez au moins deux d'entre eux. Une hyperphagie était rapportée chez 1 enfant. Une petite taille était décrite, avec un aspect plutôt trapu retrouvé chez 4 patients. 2 patients ont présenté des crises convulsives, qui se manifestaient soit par des convulsions fébriles avec anomalies à l'EEG soit par une épilepsie absence. Quelques traits dysmorphiques ont été rapportés chez ces patients : une brachycéphalie, un front large, des fissures palpébrales un peu courtes, un nez légèrement retroussé, de grandes oreilles, un strabisme et un cou court. Une hypotonie et une hyperlaxité ont également été décrites.

Dans cette même étude, des données concernant 2 patients supplémentaires avec des délétions similaires étaient disponibles dans la base DECIPHER. Ils présentaient selon les informations succinctes de DECIPHER une symptomatologie proche des patients décrits dans l'article : déficience intellectuelle avec dysmorphie et obésité chez le premier patient ; déficience intellectuelle et trouble du spectre autistique chez le second. A partir de ces 8 patients, les auteurs ont pu délimiter la plus petite région délétée commune, qui comprenait uniquement le gène *MYT1L*, encore connu à l'époque sous le nom de *NZF-1*. Devant la présence d'un phénotype commun assez similaire et d'une délétion impliquant un gène neuronal commune à tous les patients, il a été proposé que l'haploinsuffisance de *MYT1L* (incapacité de l'allèle wild type à produire une protéine fonctionnelle en quantité suffisante afin de compenser la perte de fonction du second allèle) soit finalement le mécanisme principal à l'origine de la symptomatologie retrouvée chez ces patients avec délétion récurrente en 2p25.3.

Suite à cette première étude, 28 autres patients avec des délétions 2q25.3 impliquant le gène *MYT1L* ont été décrites dans 9 études (Blanchet et al. 2017; M. Bonaglia, Giorda, et Zanini 2014; D'Angelo et al. 2018; De Rocker et al. 2015; Doco-Fenzy et al. 2014; Mayo et al. 2015; Rio et al. 2013; Vlaskamp et al. 2017; Windheuser et al. 2020).

Les délétions rapportées dans la littérature sont de tailles variables. Certaines peuvent aller jusqu'à 6 Mb, et comprendre jusqu'à une dizaine de gènes (De Rocker et al. 2015). Les gènes classiquement délétés sont les suivants : *FAM110C*, *SH3YL1*, *FAM150B*, *ACP1*, *TMEM18*, *SNTG2*, *TPO*, *PXDN* et *MYT1L*. La plus petite délétion rapportée est de 121 Kb (De Rocker et al. 2015).

Certains auteurs ont évoqué la possibilité que d'autres gènes délétés puissent jouer un rôle dans le phénotype des patients. Ils ont notamment émis l'hypothèse que la délétion 2p25.3 pouvait parfois être responsable d'un effet de position sur le gène *TMEM18*, qui serait lui-même à l'origine du phénotype d'obésité (Doco-Fenzy et al. 2014; Stevens et al. 2011). Le gène *TMEM18* est un gène d'expression cérébrale et notamment hypothalamique qui est associé à des troubles de la prise alimentaire chez la souris (Almén et al. 2010; Willer CJ 2009). Des polymorphismes de ce gène ont été mis en évidence chez des patients obèses par le biais d'études d'association génomiques (Willer CJ 2009). Toutefois, aucune implication de mutations rares de ce gène n'a finalement été confirmée dans l'obésité humaine. Par ailleurs, cette hypothèse a été réfutée lorsque des patients obèses avec délétion emportant uniquement certains exons du gène *MYT1L* ont été mis en évidence (De Rocker et al. 2015).

Plusieurs auteurs ont par la suite démontré que les délétions intragéniques étaient responsables d'un phénotype comparable aux délétions plus larges qui pouvaient emporter d'autres gènes (De Rocker et al. 2015; Mayo et al. 2015). La ressemblance phénotypique des différents patients, et ce quelle que

soit la taille de leur délétion 2p25.3, a permis de conforter le rôle central du gène *MYT1L* dans la délétion 2p25.3, et l'impact probablement minime des gènes adjacents. La Figure 12 présente 32 patients de la littérature avec délétion partielle ou complète du gène *MYT1L*. Les bornes exactes de la délétion d'un patient n'était pas disponibles (Blanchet et al. 2017), et une autre patiente présentait une délétion en mosaïque dans 1/3 des cellules associée à une duplication dans 1/3 des cellules et à 1/3 de cellules normales (Rio et al. 2013). Ces deux patients ne figurent donc pas sur cette figure. Cette patiente présente une sœur jumelle monozygote chez qui a été retrouvée une délétion 2p25.3 homogène *de novo*.

Sur les 34 patients colligés avec description clinique complète (les 2 patients de DECIPHER n'ont pas été inclus), 22 présentaient une délétion 2p25.3 *de novo*, 4 avaient hérité de la délétion d'un de leurs parents (dont un père symptomatique ayant transmis la pathologie à ses 3 enfants, et un père asymptomatique ayant transmis une translocation équilibrée à l'état déséquilibré), et pour finir, l'information n'était pas disponible ou la ségrégation non faite pour les 8 derniers patients.



Figure 12: Délétiens 2p25.3 chez 32 patients de la littérature

Seules les délétions pour lesquelles les bornes chromosomiques étaient disponibles ont été représentées.

2.2.2 Description des SNVs/indels de *MYT1L* dans la littérature

En 2012 a été publié le 1^{er} article qui relate de la présence d'une mutation ponctuelle, au niveau d'un site d'épissage du gène *MYT1L* (de Ligt et al. 2012). Il s'agissait d'une cohorte de 100 patients avec déficience intellectuelle, ayant bénéficié d'une analyse de l'exome en vue de l'identification de nouveaux gènes impliqués dans la déficience intellectuelle. Les auteurs ont mis en évidence 25 mutations *de novo* dans 24 gènes candidats, dont le gène *MYT1L*. La description de la variation moléculaire exacte et des caractéristiques cliniques de ce premier patient n'est pas rapportée au sein de cet article, mais seulement quelques années plus tard au sein d'une cohorte de patients présentant diverses variations dans le gène *MYT1L* (patient 14) (De Rocker et al. 2015).

Cette seconde étude publiée en 2015 rapporte la description de 20 nouveaux patients avec CNVs impliquant *MYT1L* et 2 patients avec mutation ponctuelle dont un nouvel individu (patient 15). Il s'agissait d'une variation tronquante, identifiée par technique de MIP ou *molecular inversion probe*. Le gène *MYT1L* faisait partie de 42 gènes candidats analysés chez 2491 patients déficients dans l'objectif d'identifier une cause à la déficience intellectuelle.

9 nouveaux patients âgés de 3 ans à 28 ans sont rapportés en 2017 au sein de la plus grande cohorte de patients avec variation ponctuelle du gène *MYT1L* (Blanchet et al. 2017). Les auteurs ont utilisé les données de séquençage d'exome en trio issues de l'étude Anglaise DDD menée chez des enfants avec anomalie du développement sans diagnostic (Deciphering Developmental Disorders study) (Deciphering Developmental Disorders Study 2017). 4 variations hétérozygotes du gène *MYT1L* ont été identifiées dans cette cohorte. En parallèle, 5 autres individus ont été identifiés grâce à la plateforme collaborative GeneMatcher (Sobreira et al. 2015). Au total, 6 variations faux-sens, 2 variations non-sens et 1 variation d'épissage ont été colligées. Les auteurs ont cherché à prouver que le phénotype entre les patients présentant une mutation et ceux présentant une délétion 2p25.3 impliquant une partie ou la totalité du gène était comparable. Ils ont confirmé à partir d'un test exact de Fischer qu'il n'y avait pas de différence significative entre les différents patients au sujet de plusieurs critères cliniques : déficience intellectuelle, retard moteur, retard de langage, autisme, surpoids/obésité ou hyperphagie, permettant ainsi de conforter leur hypothèse selon laquelle l'haploinsuffisance de *MYT1L* était à l'origine du phénotype lié à la délétion 2p25.3.

2 *case reports* rapportant la description de deux patients avec mutation dans le gène *MYT1L* identifiée respectivement par séquençage d'exome et de génome ont été publiés dernièrement (Al Tuwaijri et Alfadhel 2019; Loid et al. 2018). Il s'agissait d'une variation faux-sens et d'une variation tronquante, toutes deux *de novo*.

Plusieurs études de séquençage d'exome menées sur de larges populations ont été réalisées dans le cadre de l'autisme ou de la déficience intellectuelle, visant à identifier de nouveaux gènes à l'origine de ces pathologies (De Rubeis et al. 2014; Kaplanis et al. 2019). Ces articles ne précisent pas la pathogénicité des variants, ni les caractéristiques cliniques de leurs patients. 1 patient avec une mutation non-sens a été identifié dans le cadre d'une étude réalisée chez 1543 patients autistes d'origine Chinoise, dont l'objectif était de séquencer 189 gènes considérés comme à risque de TSA (Wang et al. 2016).

Enfin, la dernière cohorte publiée dans la littérature complète les données cliniques en apportant la description exhaustive de 7 patients âgés de 1.6 ans à 56 ans (Windheuser et al. 2020). Les patients ont été adressés en consultation de génétique en raison d'un retard de développement ou d'une déficience intellectuelle, de troubles du comportement, d'une microcéphalie, d'une épilepsie ou d'une obésité. Les patients 1 et 2 ont été analysés au sein d'une cohorte de 311 individus présentant une déficience intellectuelle sans cause identifiée. Cette étude visait à identifier de nouveaux gènes de déficience intellectuelle grâce au séquençage d'exome en trio. Les individus 3, 4, 5 ont bénéficié d'une analyse de l'exome en trio. Concernant les patients 6a et 6b, fils et père respectivement, un séquençage de leur exome a été réalisé, ainsi que celui de leur mère/épouse, sœur/fille. Les variants identifiés étaient 4 variations non-sens, 2 variations faux-sens et 1 variation d'épissage.

Au total, nous avons collecté les données clinico-moléculaires de 21 patients présentant une mutation du gène *MYT1L* issus de 6 articles de la littérature. L'analyse de ces données fait l'objet du prochain chapitre.

2.2.2.1 Description clinique des patients *MYT1L*

Généralités

Un phénotype clinique associant à des degrés divers déficience intellectuelle, surpoids ou obésité, et traits morphologiques particuliers a été rapporté chez les patients présentant une délétion 2p25.3 (Stevens et al. 2011) puis chez des patients avec mutation ponctuelle (de Ligt et al. 2012; De Rocker et al. 2015). A l'origine, ce syndrome a été comparé cliniquement au syndrome de Prader-Willi, et même dénommé par certains auteurs « syndrome Prader-Willi-like » (Doco-Fenzy et al. 2014). L'apport d'un plus grand nombre de descriptions cliniques dans la littérature a permis de compléter de manière plus exhaustive le phénotype en lien avec cette pathologie de développement pédiatrique et de montrer l'existence d'un phénotype globalement très proche entre les délétions 2p25.3 quelle que soit leur taille mais incluant au moins partiellement *MYT1L*, et les variations de séquence du gène (Blanchet et al. 2017; Windheuser et al. 2020). Comme expliqué précédemment dans la partie méthodes, nous avons à partir des données extraites de la littérature, réalisé deux cohortes de patients pour lesquels nous bénéficions de données cliniques : patients avec délétion 2p25.3 impliquant une partie ou la totalité de *MYT1L* (n=34) et patients avec variant ponctuel de *MYT1L* (n=21). 39 signes cliniques ont été comparés au sein de ces deux cohortes. Dans un souci de simplicité de lecture, et devant l'identification d'un phénotype commun, nous avons choisi de présenter les résultats sous la forme d'une table clinique commune résumant les signes cliniques associés aux délétions et aux variants ponctuels. Par la suite nous détaillons succinctement les différents types d'atteintes observés chez ces patients. Enfin, nous proposons un chapitre spécifique propre aux comparaisons phénotypiques entre CNVs et SNVs.

Le Tableau 3 résume le phénotype associé aux délétions et aux mutations du gène *MYT1L* décrites dans la littérature (n=55 patients).

Grossesse et période néonatale

Les patients sont dans la majorité des cas issus de grossesses sans particularité (95%), avec un accouchement à terme (92%), et des mensurations dans les normes (77%). Les nouveau-nés ne présentent habituellement pas de malformation néonatale ni de difficulté d'adaptation extra-utérine. Il a été rapporté 3 patients avec anomalie congénitale : spina bifida, hernie inguinale bilatérale et pieds bots bilatéraux (Blanchet et al. 2017; Windheuser et al. 2020). Une hypotonie néonatale a été rapportée chez 17 patients sur 46 (Doco-Fenzy et al. 2014; Windheuser et al. 2020; Blanchet et al. 2017).

Troubles du neurodéveloppement

Concernant l'aspect neurodéveloppemental, l'élément clinique le plus fréquent est la déficience intellectuelle de sévérité plutôt légère à modérée associée à un retard de développement prédominant sur le langage (Al Tuwajri et Alfadhel 2019; Blanchet et al. 2017; De Rocker et al. 2015; Loid et al. 2018; Wang et al. 2016; Windheuser et al. 2020; Doco-Fenzy et al. 2014). 98% des patients présentent une déficience intellectuelle, 100% un retard de langage et 85% un retard de développement moteur. Un seul enfant ne présentait pas de déficience intellectuelle mais des difficultés dans les apprentissages et concernant notamment l'expression orale. Des troubles de l'audition sans précision étaient notés chez ce même enfant. Parmi les patients pour lesquels des données étaient disponibles (29 individus), tous ont bénéficié d'une scolarité adaptée avec prise en charge paramédicale. Une hypotonie globale persistait dans l'enfance chez 21% des individus. Une certaine maladresse avec marche instable a été décrite chez plusieurs enfants (Blanchet et al. 2017; Loid et al. 2018; Windheuser et al. 2020). Par ailleurs, un cas de microcéphalie a été décrit chez un patient (Mayo et al. 2015).

Enfin, 92% des patients présentent un trouble du comportement (Al Tuwajri et Alfadhel 2019; Blanchet et al. 2017; De Rocker et al. 2015; Loid et al. 2018; Wang et al. 2016; Windheuser et al. 2020; M. Bonaglia, Giorda, et Zanini 2014; Doco-Fenzy et al. 2014; Stevens et al. 2011). En plus d'un trouble autistique retrouvé chez 44% d'entre eux, d'autres caractéristiques comportementales sont fréquemment notées : TDAH (44%), auto ou hétéro agressivité (31%), stéréotypies (25%), intolérance à la frustration (19%), caractère enjoué (8%), anxiété (4%). Ces éléments apparaissent parfois au premier plan du tableau clinique.

Anomalies neurologiques

42% des patients (19/45) présentent une épilepsie qui semble être très variable : crises convulsives hyperthermiques, crises focales, épilepsie absence (Blanchet et al. 2017; Wang et al. 2016; Windheuser et al. 2020) (De Rocker et al. 2015; Vlaskamp et al. 2017). Des anomalies à l'EEG sans épilepsie clinique sont également décrites (M. Bonaglia, Giorda, et Zanini 2014; De Rocker et al. 2015).

Sur le plan radiologique, une grande partie des patients a pu bénéficier d'une IRM cérébrale. La majorité des examens sont sans anomalie particulière. Seuls 7 patients sur 24 (29%) présentent des anomalies non spécifiques. Les premières anomalies à l'IRM cérébrale ont été identifiées chez une jeune fille âgée de 4 ans (M. Bonaglia, Giorda, et Zanini 2014). L'IRM retrouvait un élargissement des espaces sous duraux péri-encéphaliques au niveau frontal et un élargissement de la « citerne magna » sans signe de compression du 4^e ventricule ou du vermis cérébelleux. Une dilatation modérée des ventricules a été mise en évidence chez un autre patient (Doco-Fenzy et al. 2014) et un adénome pituitaire a été identifié chez un 3^e individu (D'Angelo et al. 2018). Nous avons également noté la

présence d'un amincissement de la substance blanche, d'une atrophie cérébrale et d'un corps calleux fin (Blanchet et al. 2017; Wang et al. 2016).

La notion de troubles du sommeil avec insomnie, réveils nocturnes, apnée du sommeil, revient fréquemment dans la littérature, avec notamment 33% des patients qui présentent des troubles envahissants (De Rocker et al. 2015; Doco-Fenzy et al. 2014).

Comportement alimentaire et prise de poids excessive

Sur le plan alimentaire, un surpoids ou une obésité ont été associés au phénotype chez 71% des patients de la cohorte (Al Tuwaijri et Alfadhel 2019; Blanchet et al. 2017; Loid et al. 2018; Stevens et al. 2011), avec plus précisément un surpoids chez 25% et une obésité chez 45% d'entre eux (Windheuser et al. 2020). La prise de poids était généralement précoce, avant l'âge de 6 ans, voire même vers l'âge de 1-2 ans chez certains enfants (Loid et al. 2018; Windheuser et al. 2020; Al Tuwaijri et Alfadhel 2019; M. Bonaglia, Giorda, et Zanini 2014; Rio et al. 2013). Nous n'avons pas noté de prise de poids apparaissant strictement à l'âge adulte.

Par ailleurs, 31% d'entre eux ont présenté des troubles du comportement alimentaire s'apparentant majoritairement à une hyperphagie compulsive. Cette hyperphagie pouvait s'accompagner d'une obsession alimentaire et d'une absence de satiété débutant parfois à un âge précoce (De Rocker et al. 2015; Doco-Fenzy et al. 2014). Un reflux gastro-œsophagien était parfois associé en période néonatale.

Enfin, 29% des patients (15/51) ont été rapporté avec un poids dans la norme.

Devant la ressemblance forte avec le syndrome de Prader-Willi au premier abord, 7 patients de ces différents articles ont été analysés à la recherche d'une anomalie de méthylation en faveur d'un syndrome de Prader-Willi, soit 14% de la cohorte.

Ophthalmologie

Sur le plan ophtalmologique, un strabisme ou une amblyopie ont été décrits chez plusieurs patients de la littérature (M. Bonaglia, Giorda, et Zanini 2014; Doco-Fenzy et al. 2014). Ont été également associés des troubles de la réfraction de type hypermétropie, astigmatisme, myopie. Une cataracte précoce a été identifiée chez un patient de 8 ans (De Rocker et al. 2015). Dans l'ensemble, 50% des patients de la cohorte ont signalé des troubles ophtalmologiques.

Autres symptômes de description plus rare

Plusieurs symptômes aspécifiques ont été rapportés de manière isolée : cryptorchidie, microorchidie, anomalies dentaires, hernie hiatale, mamelons inversés. Des troubles de la marche en lien avec une rotation anormale des tibias ont été retrouvés chez une patiente (M. Bonaglia, Giorda, et Zanini 2014). Par ailleurs certains patients pouvaient présenter une hyperlaxité, un pectus excavatum, une scoliose (De Rocker et al. 2015).

Certains traits cliniques plus rares ont été rapportés dans la dernière étude (Windheuser et al. 2020). Les auteurs ont souligné la présence de deux patients avec un périmètre crânien compris entre -1 et -1.7 DS, d'un seul individu avec un périmètre crânien à +2.1 DS, et d'une patiente avec une taille à +3.6 DS. 7/53 des patients de la littérature (13%) présenteraient également une petite taille.

Troubles endocriniens et métaboliques

Il a été rapporté chez un patient la notion d'un hirsutisme, et chez un second des lésions cutanées d'acanthosis nigricans (Windheuser et al. 2020). Enfin, les descriptions cliniques de 3 patients rapportent la notion d'une puberté précoce (Vlaskamp et al. 2017; Windheuser et al. 2020; Stevens et al. 2011).

Biologie

Sur le plan biologique, les bilans étaient classiquement normaux. Un taux élevé de leptine a été identifié chez un enfant (32.84ng/ml; N: 1.5–6) (Doco-Fenzy et al. 2014). Une élévation des triglycérides isolée sans anomalie du cholestérol total a été décrite (M. Bonaglia, Giorda, et Zanini 2014). Des anomalies de dosage thyroïdien (augmentation de la TSH avec T4 normale sans nécessité de mettre en place un traitement ou encore hypothyroïdie traitée par L-thyroxine) ont été mis en évidence chez 3 patients (Doco-Fenzy et al. 2014; Windheuser et al. 2020).

Particularités morphologiques

Enfin, malgré l'absence de dysmorphie commune aux différents patients, certains traits morphologiques particuliers ont été notés par les auteurs (chez 73% des patients de la cohorte) (Figure 13). Il a été décrit dans les premiers articles concernant la délétion 2p25.3 un aspect de « square shaped truncal », c'est-à-dire un aspect de tronc plutôt carré (M. Bonaglia, Giorda, et Zanini 2014; Stevens et al. 2011).

Il a été rapporté par ailleurs plusieurs traits non spécifiques à savoir : un visage lunaire, une brachycéphalie, un front haut et large, des joues pleines, des sourcils fins, des fentes palpébrales étroites possiblement en lien avec le surpoids, des anomalies d'orientation des fentes palpébrales, un hypertélorisme, un épicanthus bilatéral avec des fentes en amande, une énoptalmie, des sourcils épais et horizontaux, une pointe du nez large, des narines antéversées, une columelle courte, des lèvres épaisses ou fines, une petite bouche aux coins tombants, un philtrum court, des oreilles avec des lobules larges, un palais ogival, une implantation basse des cheveux, un cou court, un hirsutisme (D'Angelo et al. 2018; Windheuser et al. 2020; Doco-Fenzy et al. 2014; Stevens et al. 2011).

Les extrémités sont décrites comme normales ou courtes chez quelques patients, les doigts peuvent être fuselés, avec des phalanges distales d'orteils courtes. Une clinodactylie des 3e, 4e ou 5e orteils et une dystrophie des ongles a également été notée (Doco-Fenzy et al. 2014).

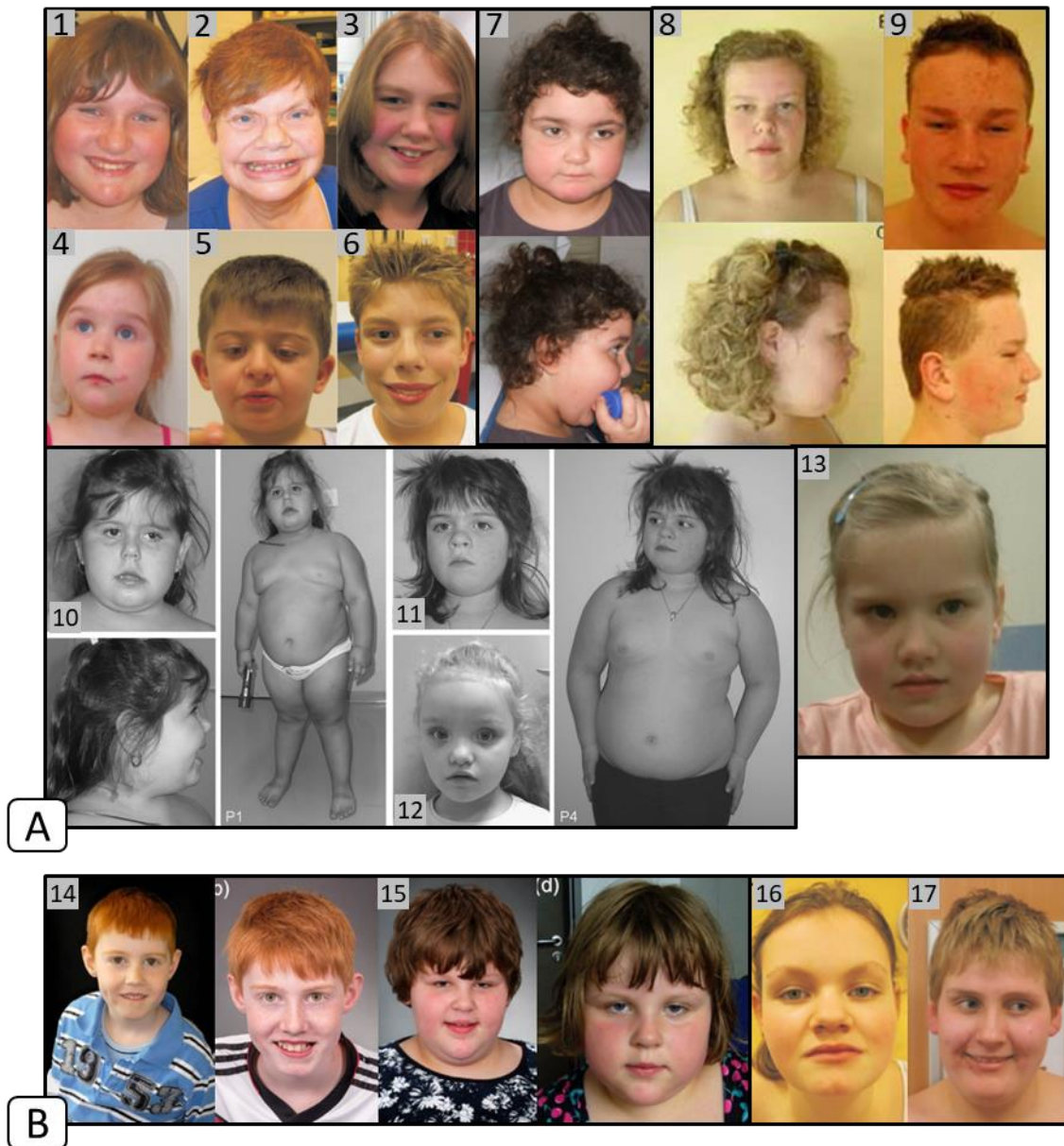


Figure 13 : Photographies des patients issus de la littérature (SNVs et CNVs)

A noter que certains patients dont les photographies étaient de mauvaise qualité ne figurent pas sur cette représentation. Les patients issus d'un même article ont été regroupés au sein d'un même encadré. A) Patients avec délétion 2p25.3. (1) Patient 1 de l'article de De Rocker (2015), 13 ans. (2) Patient 2 de l'article de De Rocker (2015), 50 ans. (3) Patient 3 de l'article de De Rocker (2015), 13 ans. (4) Patient 6 de l'article de De Rocker (2015), 4 ans. (5) Patient 7 de l'article de De Rocker (2015), 4 ans. (6) Patient 8 de l'article de De Rocker (2015), 13 ans. (7) Patiente de l'article de Bonaglia (2014), 4,4 ans. (8) Patiente 5 de l'article de Stevens (2011), âge non renseigné. (9) Patient 6 de l'article de Stevens (2011), 12 ans. (10) Patiente 1 de l'article de Doco Fenzy (2014), 4 ans. (11) Patiente 4 de l'article de Doco Fenzy (2014), 6 ans. (12) Patiente 5 de l'article de Doco Fenzy (2014), 4 ans. (13) Patiente 7 de l'article de Windheuser (2019), 9 ans. B) Patients avec SNV dans le gène MYT1L. (14) Patient 1 de l'article de Windhauser (2020), à 6 ans et 12 ans. (15) Patient 2 de l'article de Windhauser (2020), à 6 ans et 8 ans. (16) Patient 15 de l'article de De Rocker (2015), 12 ans. (17) Patient 16 de l'article de De Rocker (2015), 13 ans.

Ainsi, plusieurs grands aspects phénotypiques ressortent de ces articles : retard global de développement prédominant sur le langage, déficience intellectuelle de sévérité variable essentiellement de légère à modérée, troubles du comportement variés, surpoids ou obésité d'association fréquente à des troubles du comportement alimentaire, épilepsie et enfin, des traits morphologiques non spécifiques mais évocateurs d'une pathologie syndromique.

L'ensemble de ces symptômes a permis de préciser le phénotype associé aux délétions 2p25.3 et aux mutations ponctuelles du gène *MYT1L*.

2.2.1 Comparaison du phénotype entre CNVs et SNVs

A la suite de l'identification d'un variant pathogène dans le gène *MYT1L* chez des patients déficients intellectuels et en situation d'obésité, plusieurs auteurs ont cherché à comparer précisément par le biais de tests statistiques les caractéristiques cliniques des patients avec délétion 2p25.3 et avec mutation ponctuelle. Ils ont scindé les patients en deux groupes. Les microdélétions n'impliquant que le gène *MYT1L* étaient analysées en association avec les patients présentant une mutation ponctuelle et les délétions plus larges emportant le gène *MYT1L* et d'autres gènes adjacents constituaient le second groupe d'étude.

Aucune différence significative n'a été retrouvée après correction par tests de Bonferroni en ce qui concernait la déficience intellectuelle, le retard moteur, le retard de langage, l'autisme, le surpoids/obésité ou l'hyperphagie (Blanchet et al. 2017; Windheuser et al. 2020). D'autres aspects cliniques ont été comparés par la suite : présence ou absence d'une petite taille, microcéphalie, épilepsie (Windheuser et al. 2020). Certains traits phénotypiques semblaient être plus fréquents dans un des deux groupes, toutefois après correction par Bonferroni, les résultats n'étaient plus significatifs. Ces résultats montrent que les différences entre ces deux groupes sont très faibles si elles existent.

Enfin, à partir des données extraites de la littérature, nous avons-nous même comparé le phénotype des patients avec une délétion impliquant *MYT1L* à celui des patients avec mutation ponctuelle de *MYT1L*, selon 24 critères (Figure 14). Pour faire cela, nous avons utilisé deux tables cliniques établies à partir de la littérature, c'est-à-dire d'une part un groupe de patients avec délétion 2p25.3 emportant une partie ou la totalité de *MYT1L* et possiblement d'autres gènes, et d'autre part un groupe de patients avec mutation ponctuelle *de novo* dans le gène *MYT1L*. Nous avons comparé plusieurs critères déjà étudiés dans plusieurs articles (déficience intellectuelle, retard de langage, retard moteur, troubles du spectre autistique, épilepsie, surpoids/obésité, hyperphagie) et nous avons également cherché à comparer d'autres aspects cliniques comme la présence d'une hypotonie néonatale, de troubles ophtalmologiques, de troubles du sommeil, d'anomalies à l'IRM cérébrale, la présence d'une dysmorphie.

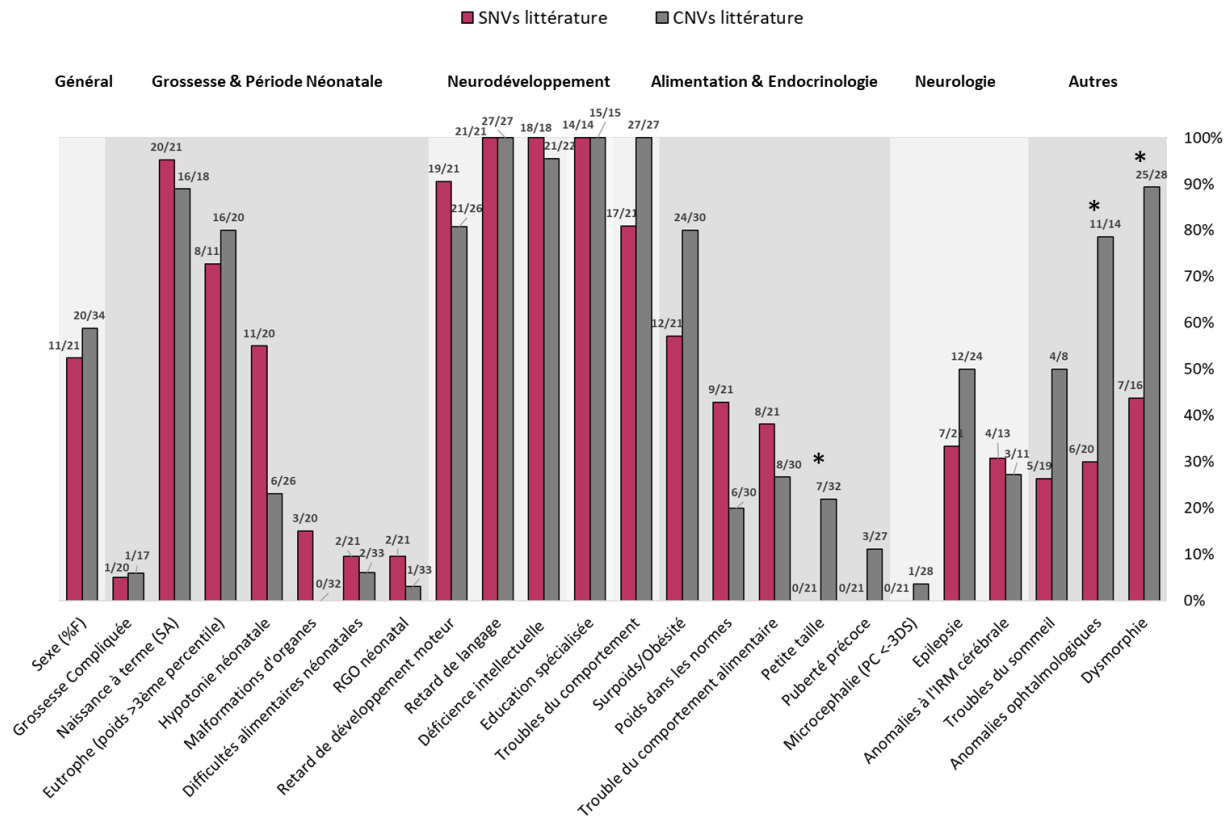


Figure 14 : Comparaison globale du phénotype des patients avec CNVs et SNVs dans la littérature
 Les patients avec SNVs sont représentés en rose, tandis que les patients avec CNVs sont représentés en gris.
 Les fractions de patients par signe clinique ont été notées au niveau supérieur des colonnes. * : résultats significatifs selon le test exact de Fisher $p < 0,05$. Il existe une différence significative pour les critères « petite taille » ($p=0.0034$), « troubles ophtalmologiques » ($p=0.013$) et « dysmorphie » ($p=0.0034$). A noter que ces différences n'étaient plus significatives après correction par la méthode de Bonferroni (nombre de tests égal à 24).

Pour certains traits cliniques (troubles alimentaires, sévérité de la déficience et troubles du comportement), nous avons comparé précisément différents sous-types cliniques, comme par exemple dans les troubles du comportement, la présence d'une agressivité, d'un autisme, de stéréotypies, d'une anxiété, d'un comportement enjoué, d'une intolérance à la frustration et d'une hyperactivité (Figure 15).



Figure 15 : Comparaisons phénotypiques entre SNVs et CNVs dans la littérature : points d'intérêts

A) Phénotype pondéral. B) Efficacité intellectuelle. C) Anomalies à l'IRM cérébrale. D) Troubles du comportement.

Ces comparaisons montrent, comme précédemment identifié dans la littérature, un phénotype globalement très proche entre les délétions 2p25.3 quelle que soit leur taille mais incluant au moins partiellement *MYT1L*, et les variations de séquence du gène. Si des différences étaient notées pour certains éléments (dysmorphie, troubles ophtalmologiques et petite taille), ces dernières n'étaient plus significatives après correction par le test de Bonferroni (nombre de tests égal à 24).

2.2.1 Caractéristiques moléculaires des SNVs identifiés dans la littérature

En combinant les données de la littérature, de Clinvar et de trois bases de données de variations *de novo* (Kaplanis et al. 2019; Satterstrom et al. 2020; Turner et al. 2017), nous avons identifié 56 variations distinctes de *MYT1L* probablement responsables de maladies du développement (voir chapitre 2.1.2.2).

Plusieurs types de variations nucléotidiques du gène *MYT1L* ont été identifiés : variations faux-sens, variations d'épissage, variations non-sens et frameshift. 21 variants étaient des variations faux-sens et 35 étaient des variations perte de fonction (variations non-sens, frameshift et variations d'épissage). Les variations faux-sens montraient une importante clusterisation au sein des 2^e et 3^e domaines en doigt de zinc de la protéine (Figure 16).

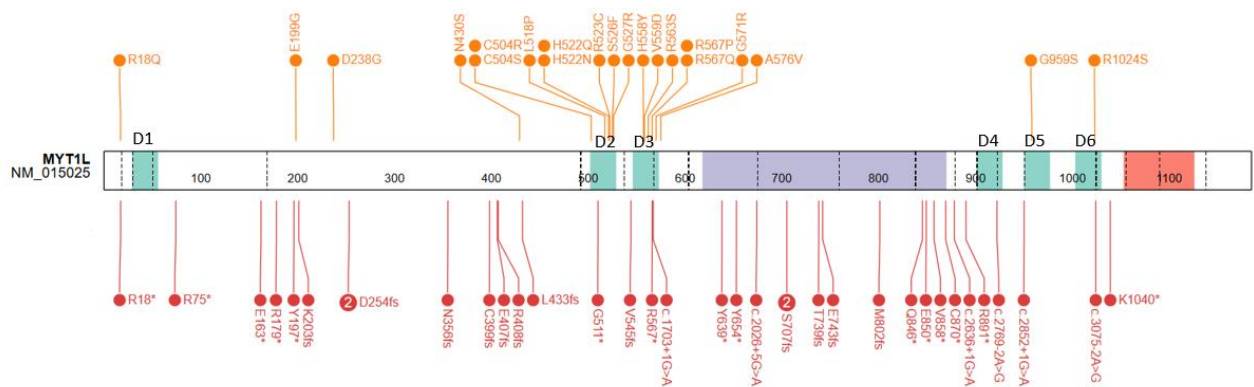


Figure 16 : Distribution des variations de la littérature et des bases de données

Représentation de la protéine *MYT1L* avec localisation des mutations faux-sens ($n=21$; en orange et situées en haut de la figure) et des mutations tronquantes ($n=35$; en rouge et situées en bas de la figure) issues de la littérature et des bases de données. Les domaines sont représentés par la lettre *D* et numérotés de 1 à 6. Représentation issue du site Protein Paint (voir ressources web).

En effet 15/21 variations faux-sens (71%) étaient situées au sein de ces deux petits domaines couvrants seulement 7% de la protéine totale. Plusieurs auteurs avaient déjà identifié cet enrichissement apparent des variations faux-sens au sein de ces 2^e et 3^e domaines en doigt de zinc. En effet, les 7 variations faux-sens décrites dans la littérature (identifiées chez 8 individus) étaient situées au sein de ces régions. Deux variations étaient strictement identiques, et apparaissent donc dans nos calculs comme une unique variation (NM_015025.4:c.1579G>A,p.Gly527Arg). Toutes ces variations ont été présentées sur une structure protéique 3D de ces deux domaines (Windheuser et al. 2020) (Figure 17), mettant en évidence un regroupement de ces variants dans les domaines 2 et 3 en doigt de zinc, et une plus grande probabilité d'interférer avec les liaisons à l'ADN.

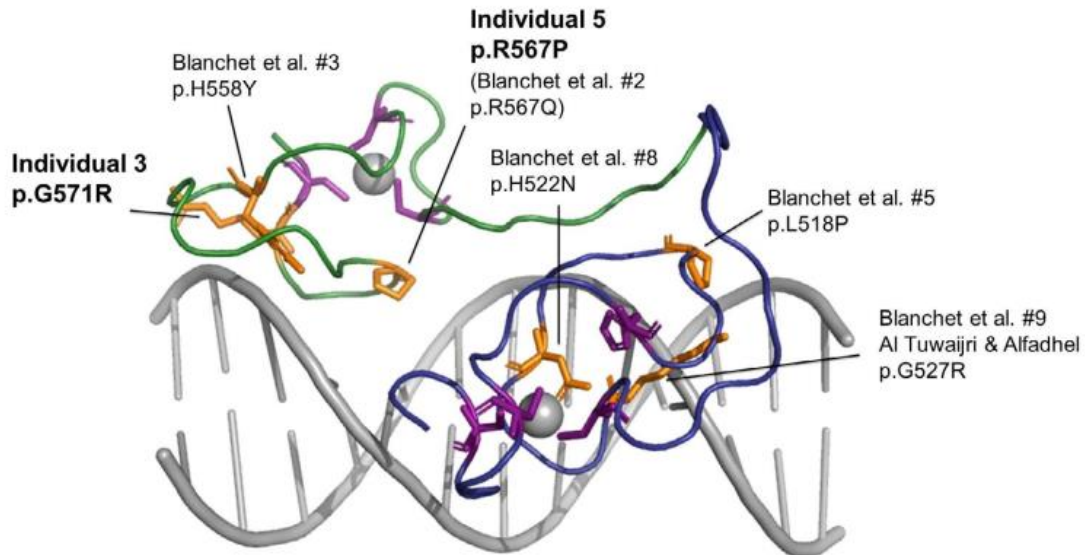


Figure 17 : Représentation 3D des variations pathogènes faux-sens du deuxième et troisième domaine doigt de zinc de la protéine MYT1L

Figure issue de l'article (Windheuser et al. 2020), obtenue à partir de la structure 2MF8 (MYT1, *mus musculus*, haute homologie avec MYT1L humain) par le logiciel Pymol Version 2.3. Les sphères grises représentent les molécules de zinc, avec en violet leurs domaines de liaison CCHC à l'ADN. Les deuxième et troisième domaines doigt de zinc sont représentés respectivement en bleu et vert. Les 8 variations faux-sens identifiées chez des individus de la littérature y sont représentées en orange et localisées dans ces deux domaines (Al Tuwajiri et Alfadhel 2019; Blanchet et al. 2017; Windheuser et al. 2020). Le variant faux-sens de l'individu 2 de Blanchet (2017) et le variant de l'individu 5 de Windhauser (2020) affectent le même acide aminé (position 567).

Au total, ces données moléculaires combinant la littérature, Clinvar et trois bases de données de variations *de novo* chez des patients avec maladies du développement au sens large, permettent d'identifier deux patterns mutationnels relativement distincts, avec d'une part un impact important des variations perte de fonction qui sont prépondérantes et concordantes avec la présence de grandes délétions sur un modèle haploinsuffisant, et d'autre part une clusterisation de variations faux-sens, d'impact fonctionnel mal déterminé. La comparaison du phénotype des patients porteurs des deux types de variations afin de rechercher des relations génotype-phénotype spécifiques fera l'objet d'un chapitre ultérieur (voir chapitre 4.2 page 104).

2.3 Duplications 2p25.3

2.3.1 Généralités

Tandis que les délétions 2p25.3 ont été associées à la déficience intellectuelle, aux troubles du comportement ainsi qu'aux troubles de la prise alimentaire, certaines duplications 2p25.3 ont été décrites comme à risque de troubles psychiatriques et notamment de schizophrénie (Van Den Bossche et al. 2013; Vrijenhoek et al. 2008).

Plusieurs études menées sur de larges cohortes ont évoqué l'association significative de schizophrénie avec ces duplications (Lee et al. 2012; W. Li et al. 2012; Vrijenhoek et al. 2008). Deux larges revues de la littérature regroupent les articles publiés à ce sujet (Lee et al. 2012; Mansfield, Constantino, et Baldrige 2020). Une prévalence plus élevée de cette duplication aurait été identifiée chez les patients avec schizophrénie de début infantile (Lee et al. 2012). A noter que de nombreuses duplications ont été identifiées lors d'une étude comparative par CGH array entre témoins et patients avec troubles du neurodéveloppement (Coe et al. 2014). Cette étude a permis d'identifier la présence de duplications chez les patients et chez les témoins, toutefois, la présence d'une duplication de *MYT1L* était significativement plus fréquente dans la cohorte de patients. Devant l'absence d'information clinique, ces patients n'ont pas été inclus dans notre étude.

Aucune variation responsable d'une perte de fonction du gène *MYT1L* n'a été identifiée comme responsable de ce phénotype dans la littérature (Mansfield, Constantino, et Baldrige 2020).

2 gènes sont classiquement impliqués dans ces duplications : *PXDN* et *MYT1L*. En effet, tous les patients de la littérature présentant une schizophrénie et dont les informations avaient pu être extraites présentaient une duplication qui chevauchait un large intervalle entre le 1^{er} intron du gène *PXDN* jusqu'à l'intron 22 du gène *MYT1L* (chr2: 1,716,437-1,815,909, hg19) (Mansfield, Constantino, et Baldrige 2020). Les duplications de *MYT1L* décrites chez 17 individus dans la littérature sont présentées sur la Figure 18.

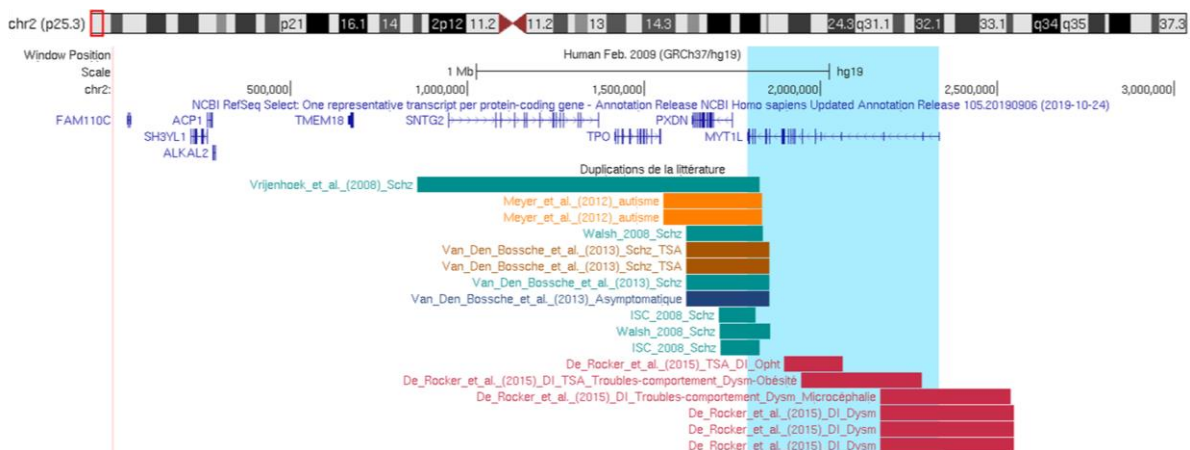


Figure 18 : Représentation des duplications 2p25.3 chez 17 patients issus de la littérature
Les noms des auteurs figurent à gauche de chaque duplication. En noir : représentation des gènes *MYT1L* et *PXDN*. En rouge : patients avec phénotype neurodéveloppemental s'apparentant au phénotype des variants pertes de fonction ; en vert : patients avec schizophrénie isolée ; en bleu : patient asymptomatique ; en orange : patients avec TSA isolée ; en marron : patients avec TSA et schizophrénie.

Les duplications partielles de la partie 3' de *MYT1L* et du gène *PXDN* semblent être à l'origine de ce phénotype psychotique. Le gène *MYT1L* est impliqué dans la prolifération et la différenciation des oligodendrocytes au niveau du système nerveux central par l'initiation de la transcription de gènes de la myéline. La schizophrénie est une pathologie neuropsychiatrique possiblement liée à des anomalies de la substance blanche (Gogtay et al. 2008; Mansfield, Constantino, et Baldrige 2020). Les auteurs émettent l'hypothèse qu'un fonctionnement anormal des oligodendrocytes pourrait potentiellement mener à des symptômes en lien avec ceux rencontrés dans la schizophrénie. Concernant le gène *PNDX*, il joue notamment un rôle dans le stress oxydatif, mécanisme qui semble également être important dans la physiopathologie de la schizophrénie (Do et al. 2009).

Certains auteurs ont également avancé l'hypothèse d'une augmentation du dosage génique en lien avec la conservation du gène, responsable d'un phénotype différent de celui lié aux variations perte de fonction (Lee et al. 2012; Mansfield, Constantino, et Baldrige 2020; Van Den Bossche et al. 2013). Cependant, aucune validation fonctionnelle biologique sur la fonction ou la quantité de *MYT1L* ou de *PXDN* n'ont été réalisées à notre connaissance, et il n'est pas clair par quel mécanisme une duplication de la partie 3' du gène pourrait engendrer une augmentation du dosage génique.

2.3.2 Troubles psychiatriques isolés

Des descriptions assez précises de certains patients sont présentes dans la littérature. Sont notamment rapportés : schizophrénie de type paranoïde avec hallucinations, manque d'énergie, désorganisation de la parole et de la pensée, symptômes catatoniques, syndromes dépressifs et psychoses postnatales, anxiété, trouble de la personnalité dépendante, agressivité, anhédonie (Meyer et al. 2012; Van Den Bossche et al. 2013; Vrijenhoek et al. 2008). À noter que certaines duplications ont été observées héritées de parents *a priori* asymptomatiques et donc potentiellement à l'origine d'une pénétrance incomplète (Meyer et al. 2012; Van Den Bossche et al. 2013). Concernant les 17 patients sélectionnés de la littérature, les duplications étaient héritées d'un parent asymptomatique chez 3 patients schizophrènes (dont 2 en association avec de l'autisme). Les ségrégations ne sont pas disponibles pour les autres patients avec une schizophrénie.

2.3.3 Anomalies du neurodéveloppement

Des troubles du spectre autistique, un retard de développement, une déficience intellectuelle, et d'autres troubles du comportement de type agressivité, troubles de l'humeur, hyperactivité ont par ailleurs été colligés dans la littérature (De Rocker et al. 2015; Meyer et al. 2012). Ce phénotype est très similaire à celui rapporté chez les patients avec mutation ou délétion du gène *MYT1L*. Plusieurs patients présentent également une obésité associée avec hyperphagie (Braddock et al. 2017; De Rocker et al. 2015).

Une dysmorphie peu spécifique mais bien décrite par les auteurs a été notée chez plusieurs patients : hypertélorisme, anomalies d'orientation des fentes palpébrales orientées, pointe du nez bulbeuse, bouche large aux coins tombants, joues pleines, hélix mal ourlés, doigts fuselés, strabisme (Figure 19). Ces patients présentaient des duplications intragéniques ou impliquant plutôt l'extrémité 5' de *MYT1L* (De Rocker et al. 2015).

Tous les patients avec un trouble du neurodéveloppement présentaient une variation *de novo*, sauf 2 enfants qui l'avait héritée d'un père symptomatique (De Rocker et al. 2015). 1 cas de mosaïque germinale a été rapporté (Meyer et al. 2012).



Figure 19 : Photographies des patients présentant une duplication 2p25.3 dans la littérature dans un contexte clinique d'anomalie du développement sans psychose

(1) Patient 20 de l'article de De Rocker (2015), et ses enfants (2 et 3) également porteurs (patients 21 et 22 de l'article de De Rocker et al., 10 et 6 ans respectivement). (4) Patient 13 de l'article de De Rocker (2015), 3 ans.

Nous pourrions émettre l'hypothèse d'un possible effet tronquant par décalage du cadre de lecture lié à la duplication intragénique, ainsi responsable d'un phénotype similaire à celui retrouvé dans les délétions et mutations de *MYT1L*.

Au total, l'impact fonctionnel des duplications reste aujourd'hui beaucoup plus difficile à prédire que celui des délétions étant donné l'absence de connaissance concernant la localisation et l'orientation de la région dupliquée. L'implication de la duplication du gène *MYT1L* dans la schizophrénie est moins certaine que pour la perte de fonction. D'autres études seront nécessaires pour préciser ces hypothèses et notamment la part précise du rôle de *PXDN* dans le mécanisme physiopathologique.

3 Etablissement d'une nouvelle cohorte

3.1 Introduction

3.1.1 Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude était de collecter les données clinico-moléculaires d'un plus grand nombre de patients avec mutation ponctuelle dans le gène *MYT1L*, que ceux déjà rapportés dans la littérature, afin d'approfondir les connaissances globales sur cette pathologie. Malgré la description ancienne du gène *MYT1L* et les nombreux articles concernant les délétions 2p23.3 impliquant ce gène, les articles relatifs aux mutations ponctuelles de ce gène restent assez récents et peu exhaustifs sur le plan clinique. En effet, nous avons pu colliger la description clinique de seulement 21 patients parmi les revues scientifiques publiées. Les éléments phénotypiques décrits dans la littérature sont finalement assez peu nombreux, se concentrant essentiellement sur la déficience intellectuelle, l'obésité et les troubles du comportement. Nous avons souhaité préciser le phénotype clinique d'une part en affinant la description des aspects cliniques déjà connus et d'autre part en essayant de mettre en évidence de nouveaux traits phénotypiques encore jamais rapportés ou bien mis de côté jusqu'à maintenant en raison de l'absence de récurrence de ces signes dans la littérature. Enfin, en collectant un plus grand nombre de données, nous avons cherché à mettre en évidence une relation génotype-phénotype, ou du moins à mieux comprendre les différents mécanismes mutationnels mis en jeu dans cette pathologie.

3.1.2 Constitution de la cohorte

Depuis 2018, dans le cadre de l'activité du laboratoire de Génétique moléculaire du CHU de Rouen et au sein du centre de référence « Anomalies du développement », des exomes à visée diagnostique ont été proposés aux patients avec anomalie du neurodéveloppement. Plusieurs séries d'analyse ont été effectuées, en collaboration avec l'équipe du CNRGH d'Evry. Parmi ces séries, 3 patients rouennais âgés de 22 ans, 8 ans et 2 ans et présentant une pathologie pédiatrique sévère sans diagnostic, ont pu bénéficier d'une analyse de leur exome après concertation entre cliniciens et biologistes. Ces derniers ont alors mis en évidence une variation pathogène ou probablement pathogène dans le gène *MYT1L*, permettant de conclure quant à l'origine de la pathologie des patients analysés. Toutefois, ces 3 patients présentaient des caractéristiques cliniques hétérogènes. Devant l'identification de 3 patients phénotypiquement différents avec une mutation dans un même gène, nous avons cherché à clarifier la question de la variabilité phénotypique dans cette maladie par l'établissement d'une nouvelle cohorte collaborative.

Cette cohorte initialement française s'est rapidement enrichie de patients américains, canadiens et belges.

3.2 Méthodes

Étant donné son caractère non interventionnel, cette étude a été soumise et validée par le CERNI (comité d'éthique pour les recherches non interventionnelles) du CHU de Rouen.

3.2.1 Identification des collaborateurs

Afin de regrouper un plus grand nombre de patients avec SNV dans le gène *MYT1L*, nous avons utilisé plusieurs méthodes collaboratives de collecte de données. D'une manière générale, ces laboratoires et organismes nous ont permis d'inclure des patients identifiés par le biais de l'investigation étiologique dans des contextes d'anomalies neurodéveloppementales ou d'obésité :

- La plateforme internet GeneMatcher,
- La filière AnDDI-Rares,
- Les laboratoires Français Biomnis et Cerba,
- Le laboratoire Américain GeneDx
- Le protocole de recherche sur les obésités syndromiques appelé OBEXOME mené par le Pr Poitou et le Pr Dubern.

3.2.1.1 GeneMatcher

Nous avons utilisé la plateforme internet GeneMatcher, site développé dans l'optique de mettre en contact des équipes de généticiens à travers le monde afin de collecter des données sur un gène d'intérêt (Sobreira et al. 2015) (voir ressources web). Nous avons contacté par mail les généticiens qui avaient précisé sur le site internet suivre un patient avec une variation dans ce gène, en leur expliquant notre projet : collecter un plus grand nombre de données de patients avec variation pathogène ou probablement pathogène dans le gène *MYT1L*, dans l'idée d'affiner la description phénotypique de ce syndrome et de mettre en évidence si cela était possible une corrélation génotype-phénotype.

3.2.1.2 Filière AnDDI-Rares

Nous avons lancé un appel à collaboration national par le biais de la filière AnDDI-Rares et de son espace internet dédié à la mise en commun de patients avec variations génétiques rares (voir ressources web).

3.2.1.3 GeneDx

Afin de collecter un plus grand nombre de données, nous avons contacté le laboratoire Américain GeneDX, avec qui nous avons pu échanger sur le sujet et qui s'est avéré être tout à fait favorable à une collaboration entre nos deux équipes. Ce laboratoire effectue dans le cadre du diagnostic des causes moléculaires de l'autisme et de la déficience intellectuelle des analyses de panels de gènes ou d'exome. Les cliniciens auxquels le laboratoire GeneDX avait rendu un résultat positif concernant *MYT1L* ont été informés de notre étude et ont pu nous contacter pour collaborer s'ils le souhaitaient. Une lettre d'informations à remettre aux familles leur a été fournie, de même que des consentements pour autorisation de publication des données et des photographies.

3.2.1.4 Laboratoires privés français

Nous avons également contacté à la suite d'un échange lors d'un congrès national, deux laboratoires Français privés CERBA et BIOMNIS, qui réalisent tous deux des analyses de l'exome à la demande de centres hospitaliers.

3.2.1.5 Programme hospitalier de recherche clinique interrégional : OBEXOME

Nous avons pris contact avec le Pr POITOU-BERNERT, endocrinologue à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière à Paris et le Pr DUBERN, pédiatre nutritionniste à l'hôpital Trousseau à Paris, qui ont dirigé un protocole de recherche (PHRCI) sur les obésités syndromiques nommé OBEXOME (voir ressources web). Cette étude observationnelle débutée en 2016 avait pour objectif d'identifier par séquençage d'exome de nouveaux gènes jouant un rôle prépondérant dans le phénotype de l'obésité syndromique. Après discussion avec les membres de l'équipe, nous avons pu collecter les données de nouveaux patients et participer par ailleurs à l'écriture d'un référentiel à l'intention des professionnels de santé (Protocoles nationaux de diagnostic et de soins ou PNDS) sur les obésités syndromiques en apportant nos connaissances sur la maladie associée au gène *MYT1L*.

3.2.2 Collecte des informations relatives au patient

Nous avons proposé aux équipes intéressées de compléter une trame de données cliniques en français ou en anglais. Nous avons choisi d'utiliser un support Power Point afin de permettre aux cliniciens une certaine liberté dans le format de transmission de leurs données. Plusieurs points étaient abordés : antécédents familiaux et personnels, grossesse et histoire néonatale précoce, développement neurologique et histoire de la maladie, existence d'un trouble alimentaire et/ou de troubles du comportement, description clinique et courbes de croissance, analyses moléculaires génétiques et résultats. Les photographies du cas index, les résultats des imageries (IRM cérébrales) et autres examens para cliniques (bilans neuropsychologiques, bilans orthophoniques, électroencéphalogrammes, bilans biochimiques) étaient également collectés.

Les cliniciens participant à l'étude ont été recontactés à plusieurs reprises au cours des 10 derniers mois afin de compléter les données manquantes, et ajouter de nouvelles informations cliniques concernant leurs patients.

Les courbes d'IMC ont été établies à partir des dernières courbes issues de l'Association Française de Pédiatrie Ambulatoire (mise à jour en 2019).

La présence ou absence d'une déficience intellectuelle et la sévérité de cette dernière ont été établies par les cliniciens référents qui nous ont adressés leurs patients. Nous n'avons pas collecté tous les bilans neuropsychologiques et ne sommes donc pas en possession des quotients intellectuels des patients. Nous nous sommes basés sur leurs informations subjectives pour classer les patients dans les différentes catégories de notre table clinique.

3.2.3 Inclusions cliniques

3.2.3.1 Critères d'inclusion

Nous avons choisi d'inclure dans notre étude, les patients qui présentaient :

- Une variation tronquante, toutes transmissions possibles
- Une variation déjà connue comme pathogène dans la littérature, toutes transmissions possibles
- Une variation faux-sens *de novo*, prédite pathogène par plusieurs algorithmes d'après le site Varsome (ressources web), et absente de gnomAD

Par ailleurs, seuls les patients pour lesquels nous avons suffisamment d'informations cliniques étaient inclus dans l'étude.

Enfin, les délétions ou duplications *de novo* du gène ou d'une partie du gène *MYT1L* n'ont pas fait l'objet d'un recueil de données en particulier et n'ont pas été incluses dans l'étude principale menée sur les SNVs. Leurs résultats sont présentés séparément.

3.2.3.2 Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Dans le cas de variants faux-sens non décrits : prélèvement indisponible d'un parent ou des deux parents (en cas d'adoption notamment) avec impossibilité d'effectuer l'étude de ségrégation du variant identifié chez le cas index
- Informations cliniques insuffisantes

3.3 Statistiques

La comparaison statistique des proportions observées a été réalisée via des tests de Fisher sur le site BiostaTGV (voir ressources web).

3.4 Résultats de l'étude

Des informations concernant 35 patients nous ont été transmises, parmi lesquels 31 ont pu être inclus dans notre cohorte, adressés par 22 collaborateurs. 4 patients ont été exclus car les prélèvements de leurs parents n'étaient pas disponibles (1 patient français, 1 patient canadien et 2 patients américains).

3.4.1 Caractéristiques démographiques de la cohorte

Les patients étaient âgés de 2 à 34 ans. Dix-sept étaient de sexe masculin (55%) et 14 de sexe féminin (45%). La moyenne d'âge se situait à 11,8 ans. Six d'entre eux étaient de nationalité Américaine, 1 patient était d'origine Belge, et 24 étaient de nationalité Française.

3.4.2 Méthodes d'analyses moléculaires

3.4.2.1 Patients issus du CHU de Rouen

Les 3 patients issus du CHU de Rouen ont été analysés par séquençage d'exome, réalisé en trio pour le premier patient et en solo pour les 2^e et 3^e patients. Après signature du consentement pour analyse génétique à visée médicale, un tube de sang EDTA de 5 µl a été envoyé au laboratoire. L'ADN a été extrait à partir des leucocytes du sang périphérique par les techniciens du laboratoire. Une fois l'extraction faite, un contrôle qualité était effectué. Pour les trois patients, l'ADN leucocytaire a été extrait selon des procédures standard. Pour deux des patients, l'exome a été préparé et séquencé par le Centre National de Recherche en Génomique Humaine (CNRGH) en utilisant le kit Agilent SureSelect

Human All Exon V6 ou V6 UTR sur une plateforme Illumina. Concernant le patient dont le séquençage a été effectué à Rouen, l'enrichissement a été réalisé avec un kit Agilent SureSelect Human All Exon V7 et le séquençage haut débit sur la plateforme Illumina NexSeq 500. Le traitement des données brutes a été effectué par l'équipe de bioinformatique de la plateforme de génomique du laboratoire. Brièvement, les séquences ont été alignées sur le génome de référence (build GRCh37/hg19) par l'outil BWA. La détection des variations de séquence et le réaligement autour des indels a été effectué grâce aux outils GATK et Picard et annotés par SnpEff. Enfin, l'outil CANOES a permis la détection de variations du nombre de copies basé sur le profil de profondeur de séquençage.

Concernant la méthode d'analyse, les variants ont été sélectionnés selon plusieurs scénarios de filtration et ont été interprétés selon les recommandations de l'ACMG (Richards et al. 2015). D'une manière générale, les variations analysées répondaient aux modes de filtration suivants (i) variations *de novo* (pour l'exome en trio), (ii) variations présentes et/ou pathogènes dans des bases de données issues de patients (Clinvar, Denovo-db), (iii) variations très rares en population générale et présentes dans des gènes associés à des maladies dominantes (scénario dominant/*de novo*), et (iv) présence de deux variations ou d'une variation homozygote dans un gène associé à des maladies récessives (scénario récessif).

Une confrontation clinico-biologique a été effectuée pour chaque variation d'intérêt, avec prise en compte de la description clinique des patients, étude des données de la littérature et comparaison avec nos patients. Les variants candidats ont été confirmés par une méthode indépendante (séquençage Sanger) chez les cas index et leurs parents.

Les résultats ont ensuite été rendus aux familles sous la forme d'une consultation d'annonce, qui a été l'occasion de refaire le point sur l'évolution clinique de patients.

3.4.2.2 Patients issus des centres collaborateurs

Les patients étaient adressés en consultation de génétique clinique ou de pédiatrie pour des anomalies variées du neurodéveloppement : retard psychomoteur ou déficience intellectuelle, épilepsie, autisme, surpoids ou obésité voire troubles du comportement alimentaire. Dans le cadre d'une démarche diagnostique, ils ont souvent bénéficié de multiples explorations génétiques, et notamment d'explorations pangénomiques par séquençage nouvelle génération. 12 patients ont été explorés par le biais d'analyses de panels de gènes impliqués dans les déficiences intellectuelles/l'autisme (comme par exemple, le panel de 450 gènes de déficience intellectuelle du laboratoire de génétique moléculaire de Strasbourg ou le panel de 2000 gènes Autism/ID extended de GeneDX). 18 patients ont bénéficié d'un séquençage de l'exome en solo ou en trio. 1 patient a été séquencé en génome trio.

Plus spécifiquement, les méthodes du laboratoire Américain GeneDX sur l'exome ont été décrites dans la référence suivante (130). Les critères de classification des variants utilisés par GeneDX sont disponibles publiquement sur leur page utilisateurs dans la ressource ClinVar (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/submitters/26957/>).

3.4.3 Description phénotypique de la cohorte

Nous rapportons les données phénotypiques des patients de la cohorte au sein d'une table clinique synthétique (Tableau 4) en association avec une description manuscrite exhaustive de l'ensemble de ces données disponible en annexe (Annexe 2 page 125).

Tableau 4 : Données phénotypiques de 31 nouveaux patients avec variation du gène MYT1L

Général	Caractéristiques		% Moyenne		Total	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13	P14	P15	P16	
	Sexe (%F)	45%	14/31	M	M	F	F	M	M	F	M	M	M	M	F	M	M	F	M	F	F	
	Âge moyen à la dernière consultation (ans)	11,8	11,8	18	2,5	7	6,9	5,5	13,3	6	5,4	4,5	12	7	34	9,8	2	2,3	19			
Variation	Variation (NM_015025.4)		Type de variation			p.His728TrhrfsTer21	c.1712G>A p.Gly571Glu	c.1579G>A p.Gly527Arg	c.52C>T p.Arg18Ter	c.535C>T p.Arg179Ter	c.3070C>A p.Arg1024Ser	c.2234delC p.Pro745ArgfsTer4	c.1174dupC p.Arg392ProfsTer16	c.1700G>A p.Arg567Gln	c.1537G>T p.Gly513Cys	c.317delA p.Glu106GlyfsTer68	c.1700G>A p.Arg567Gln	c.1789C>T p.Gln597Ter	c.470_471delAG p.Glu157GlyfsTer31	c.2005delT p.Ser669ProfsTer33	c.272delG p.Gly907AlafsTer31	
Mode de transmission	Transmission (% de novo)	94%	29/31	+	+	+	+	+	hérité mère sympto.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Grossesse et période néonatale	Grossesse Complicquée	29%	9/31	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Naissance à terme (SA)	90%	27/30	40	40	40	40	39+6	41	39	41	41	40	37+4	41	40	40	39	39			
	Eutrophie (poids >3ème percentile)	97%	28/29	N/A	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
	Poids de naissance (g)	3253	N/A	3500	3560	3150	3620	3430	3890	3500	3990	3500	2350	3300	3245	3770	2596	3320				
	Taille de naissance (cm)	49,7	N/A	49,5	50	50	51	49,5	52	N/A	50	48	45	50	50,8	45,7	N/A					
	Périmètre crânien de naissance (cm)	34,3	33	34,5	34,5	34	34,5	36	36,5	N/A	36	34	32	33	33	N/A	33,5	34				
	Hypotonie néonatale	16%	5/31	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Troubles néonataux précoces	42%	13/31	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	
Développement psychomoteur	Malformations d'organes	6%	2/31	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Troubles alimentaires néonataux	74%	6/31	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Retard de développement moteur	74%	23/31	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
	Âge moyen de la station assise (mois)	11	11	N/A	15	9	N/A	12	N/A	N/A	N/A	13	N/A	13	N/A	N/A	N/A	N/A	9	10		
	Âge moyen de la marche (mois)	23,4	22	N/A	22	24	42	17	22	21	21	17,5	23	16	23	48	24	25				
	Trouble de la motricité fine	88%	22/25	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
	Hypotonie globale dans l'enfance	47%	14/30	-	+	+	+	+	+	-	+	-	N/A	-	-	+	+	+	+			
	Retard de langage	97%	29/30	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
	Âge moyen aux premiers mots (ans)	2,6	3	N/A	1	2	2	5	3	4	2	N/A	3,45	N/A	3	3	2	1,08				
	Âge moyen des premières phrases (ans)	5,9	8	N/A	4,16	4,5	5	N/A	6	5,4	4,5	N/A	N/A	14	6	N/A	N/A	N/A				
	Comportement	Difficultés scolaires sans déficience intellectuelle	36%	8/22	-	N/A	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Déficience intellectuelle	64%	14/22	+	N/A	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
		Légère	27%	6/22	+	N/A	N/A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Moyenne	27%	6/22	-	N/A	N/A	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
		Sévère	9%	2/22	+	N/A	N/A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Education spécialisée	93%	26/28	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
		IMP/IME/IMPra	43%	12/28	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
		ULIS	14%	4/28	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		AVS	36%	10/28	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-
		Scolarité classique	7%	2/28	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Alimentation & Endocrinologie	Prises en charges para-médicales	94%	29/31	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
	Troubles du comportement	100%	30/30	+	N/A	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
	TSA, diagnostic formel ou non	40%	12/30	-	N/A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Stéréotypies	60%	18/30	-	N/A	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
	Auto ou Hétéro-agressivité	37%	11/30	-	N/A	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	Impulsivité/intolérance à la frustration	43%	13/30	+	N/A	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
	TDAH	43%	13/30	-	N/A	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
	Anxiété	30%	9/30	-	N/A	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
	Comportement enjoué	13%	4/30	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Données à la dernière consultation	Reflux gastro-oesophagien néonatal	10%	3/31	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Surpoids/Obésité		55%	17/31	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		
Insuffisance pondérale		3%	1/31	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Poids dans les normes		42%	13/31	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+		
Surpoids		29%	9/31	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		
Obésité		26%	8/31	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		
Trouble du comportement alimentaire		42%	13/31	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		
Âge moyen à la prise de poids (ans)		3,5	7/31	N/A	N/A	3,5	4	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	3	N/A	4	2	N/A	N/A	N/A		
Difficultés à prendre du poids		23%	2/31	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Petite taille		6%	2/31	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		

Général	Caractéristiques		%	Moyenne	Total	P17	P18	P19	P20	P21	P22	P23	P24	P25	P26	P27	P28	P29	P30	P31
	Sexe (%F)	45%			14/31	M	F	F	M	M	M	F	F	M	F	M	F	M	M	F
	Âge moyen à la dernière consultation (ans)	11,8				4,2	4	28	3,8	10	12	15	8	13,5	30	33	13,5	13	8,7	14
Variation	Variation (NM_015025.4)					c.2026>3A>G	c.1642T>C	c.1579G>C	c.1510T>C	c.181delA	c.2924_2925ins22	c.2665_2666delAGinsT	c.3151C>T	c.2769-1G>T	c.1946dupA	c.1727C>T	c.505G>A	c.2824G>T	c.625G>C	c.625G>A
	Type de variation					p.?	p.Cys548Arg	p.Gly527Arg	p.Cys504Arg	p.Arg61Glu>Ter20	p.Cys976Arg>Ter92	p.Ile890Phe>Ter48	p.Gln10S1Ter	p.?	p.Tyr649Ter	p.Ala576Val	p.Glu169Lys	p.Glu942Ter	p.Gly209Arg	p.Gly209Ser
Mode de transmission	Transmission (% de novo)	94%		29/31		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Grossesse et période néonatale	Grossesse Complicquée	29%		9/31		-	-	+	+	+	-	-	-	-	+	+	-	+	+	+
	Naissance à terme (SA)	90%		27/30		37+4	41	42	41	39	36+6	39+2	36	N/A	40	37	41	38	38+1	36
	Eutropie (poids >3ème percentile)	97%		28/29		+	+	-	+	+	+	+	+	N/A	+	-	-	+	+	+
	Poids de naissance (g)		3253		2650	3175	2780	3200	3480	2340	2340	3580	2721	3000	3120	2200	4900	2800	3390	3520
	Taille de naissance (cm)		49,7		46	N/A	48	49	49	43	50,5	49	N/A	54	N/A	49	55	N/A	49	50
	Périmètre crânien de naissance (cm)		34,3		33,5	N/A	34	34	34	35	36	36	N/A	N/A	33	N/A	37	N/A	33	33,5
	Hypotonie néonatale	16%		5/31		-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Troubles néonataux précoces	42%		13/31		-	-	+	-	-	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+
	Malformations d'organes	6%		2/31		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Troubles alimentaires néonataux	19%		6/31		-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Développement psychomoteur	Retard de développement moteur	74%		23/31		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	Âge moyen à la station assise (mois)		11		N/A	11	8	15	N/A	N/A	8	8	9	N/A	N/A	N/A	9	N/A	13	N/A
	Âge moyen de la marche (mois)		23,4		50	24	19	24	22	19	20	18	14	21,5	20	18	N/A	27	14	
	Trouble de la motricité fine	88%		22/25		+	+	+	+	+	N/A	+	-	N/A	+	+	-	+	+	
	Hypotonie globale dans l'enfance	47%		14/30		+	+	+	+	-	-	-	+	-	-	-	+	-	+	
	Retard de langage	97%		29/30		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	Âge moyen aux premiers mots (ans)		2,6		N/A	3	3	1	2	4	4	4	1,5	3	N/A	3	2	N/A	2,25	1,08
	Âge moyen des premières phrases (ans)		5,9		N/A	N/A	N/A	N/A	4	5	6,5	2	5	N/A	N/A	4	N/A	10	N/A	
	Difficultés scolaires sans déficience intellectuelle	36%		8/22		N/A	N/A	-	N/A	-	-	+	-	-	+	-	-	+	+	
	Comportement	Déficience intellectuelle	64%		14/22		N/A	N/A	+	N/A	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+
Légère		27%		6/22		N/A	N/A	-	N/A	+	-	N/A	N/A	+	N/A	+	+	N/A	N/A	
Moderée		27%		6/22		N/A	N/A	+	N/A	-	+	N/A	N/A	-	N/A	+	-	N/A	N/A	
Sévère		9%		2/22		N/A	N/A	-	N/A	-	-	N/A	N/A	-	N/A	-	-	N/A	N/A	
Education spécialisée		93%		26/28		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
IMP/IME/IMPro		43%		12/28		-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+	+
ULIS		14%		4/28		-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	
AVIS		35%		10/28		+	-	+	+	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	
Scolarité classique		7%		2/28		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Prises en charges para-médicales		94%		29/31		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Alimentation & Endocrinologie	Troubles du comportement	100%		30/30		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	TSA, diagnostic formel ou non	40%		12/30		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	Séréotypies	60%		18/30		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	Auto ou Hétéro-agressivité	37%		11/30		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	Impulsivité/intolérance à la frustration	43%		13/30		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	TDAH	43%		13/30		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	Anxiété	30%		9/30		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	Comportement enjoué	13%		4/30		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Reflux gastro-oesophagien néonatal	10%		3/31		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Données à la dernière consultation	Surpoids/Obésité	55%		17/31		-	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Insuffisance pondérale		3%		1/31		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Poids dans les normes		42%		13/31		+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	+	+	
Surpoids		29%		9/31		-	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-	+	-	-	
Obésité		26%		8/31		-	-	+	-	+	+	-	-	+	+	-	-	-	-	
Trouble du comportement alimentaire		42%		13/31		-	-	+	-	+	-	-	-	+	+	-	+	-	-	
Âge moyen à la prise de poids (ans)			3,5		N/A	N/A	4,5	N/A	2,5	4,5	4,5	3	3,5	9	N/A	N/A	2	N/A	N/A	
Difficultés à prendre du poids		23%		7/31		-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	
Petite taille		6%		2/31		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Troubles endocriniens		13%		4/31		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Anomalies lipidiques	3%		1/31		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Neurologie	Poids moyen (kg)		41,1		14,5	18,9	81	14,9	50	54	65	96,6	80	74	62	82	32,4	25,5	31,4	
	Taille moyenne (cm)		130,7		94	100	156	103	145	138	160	135,5	169	157	161	174	140	127,5	144	
	Périmètre crânien moyen (cm)		51,8		48	49	N/A	50	52	54	N/A	N/A	57	54	56,5	N/A	N/A	55	52,5	
	Microcephalie (PC <3DS)	11%		3/28		-	-	N/A	-	-	-	-	-	-	-	-	N/A	N/A	-	
	Macrocephalie (PC >+3DS)	0%		0/28		-	-	N/A	-	-	-	-	-	-	-	-	N/A	N/A	-	
	IMC moyen (kg/m2)		21,5		16,5	19	33	14	24	28	25	20	28	30	24	27	16,5	15,8	15	
	Epilepsie	26%		8/31		-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	+	-	+	+	
	Anomalies à l'IRM cérébrale	22%		5/23		-	N/A	-	-	+	+	-	-	+	-	-	-	N/A	N/A	
	Anomalie de signal de la substance blanche	13%		3/23		-	N/A	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	N/A	N/A	
	Retard à la myélinisation	4%		1/23		-	N/A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	N/A	N/A	
Dilatation ventriculaire	4%		1/23		-	N/A	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	N/A	N/A		
Anomalies fosse postérieure	4%		1/23		-	N/A	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	N/A	N/A		
Anomalies du corps calleux	4%		1/23		-	N/A	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	N/A	N/A		
Autres éléments notables	Anomalies ophtalmologiques	32%		10/31		-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	
	Troubles du sommeil	25%		8/31		-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Dysmorphie	73%		22/30		-	-	+	+	-	-	-	-	+	+	+	+	N/A	+	
	Etude moléculaire du syndrome de Prader-Willi	39%		12/31		N/A	N/A	+	N/A	+	+	+	N/A	N/A	N/A	N/A	+	N/A	+	
	Analyse de l'exome ou du génome	61%		19/31		+	+	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	
Panel de gènes	39%		12/31		-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	

3.4.3.1 Grossesse et période néonatale

Tout d'abord, en ce qui concerne la période anténatale, 9 femmes sur les 31 ont été suivies pour des complications de gravité variable : diabète gestationnel, diminution des mouvements actifs fœtaux, retard de croissance intra utérin (RCIU), hémorragie au 4^e mois, hémorragie de la délivrance, hypertension artérielle (HTA) gravidique, menace d'accouchement prématuré. Concernant l'aspect malformatif, seulement 2 enfants présentaient une atteinte d'organe : des kystes rénaux chez l'un et une hernie de coupole diaphragmatique droite diagnostiquée à 23 SA chez le second.

27 nouveau-nés sur 30 (90%) sont nés à terme (>37SA) et 97% des enfants étaient eutrophes. 2 grossesses étaient gémellaires, marquées par des petits poids de naissance. Les jumeaux respectifs n'ont pas présenté d'anomalie du développement. L'Apgar moyen se situait proche de 10 à 1 ou 3 min, puis également proche de 10 à 5 minutes.

Une hypotonie néonatale a été observée dans 16% des cas. D'autres troubles néonataux peu spécifiques ont été identifiés dans 42% des cas. Ces troubles étaient assez variés : apparition de mouvements anormaux précocement, torticolis néonatal, hypoglycémies, comportement décrit comme trop calme, absence de gazouillement ou peu de contact oculaire, détresse respiratoire, malaise.

3.4.3.2 Neurodéveloppement

100 % des enfants ont présenté un retard de développement moteur ou de langage, avec une prépondérance des troubles du langage (97%) par rapport au retard moteur (74%).

Concernant la motricité, il s'agissait principalement d'un retard de la motricité globale, même si des difficultés de motricité fine accompagnaient le tableau clinique dans 88% des cas, avec notamment un retard pour faire ses lacets ou encore pour dessiner un cercle. Certains enfants étaient décrits comme un peu maladroits ou brutaux dans leur gestuelle. Dans notre cohorte, l'âge moyen à l'acquisition de la station assise était de 11 mois et l'âge moyen à l'acquisition de la marche libérée, de 23,4 mois. 47% des enfants présentaient encore dans l'enfance une hypotonie globale. L'acquisition de la propreté diurne et nocturne semblait un peu retardée.

Sur le plan du langage, le retard était sévère, avec des premiers mots prononcés vers l'âge de 2,6 ans en moyenne, et des phrases vers l'âge de 5,9 ans. Certains patients présentaient dans l'enfance un trouble phonologique majeur, avec jargon inintelligible, mimes, et monosyllabes. Les patients plus âgés ont eu accès au langage oral et écrit. Ils s'exprimaient par des phrases simples bien construites, avec une écriture et une lecture possible mais limitée.

Ce retard global psychomoteur a évolué chez 64% des patients vers une déficience intellectuelle de sévérité variable et chez 36% des patients vers des difficultés cognitives sans déficience intellectuelle ou à la limite selon les normes actuelles. La sévérité de la déficience intellectuelle a souvent été approximée cliniquement par les cliniciens, sans quantification psychométrique systématique. Tous ces patients présentaient des difficultés scolaires. 9 enfants sur les 31 patients de la cohorte ont un trop jeune âge pour la réalisation des tests neuropsychologiques et n'ont pas été inclus dans les calculs de déficience intellectuelle. Concernant les patients pour lesquels nous avons accès aux données, 27 % présentaient une déficience intellectuelle légère, 27% une déficience modérée et 9% une déficience sévère (Figure 20).

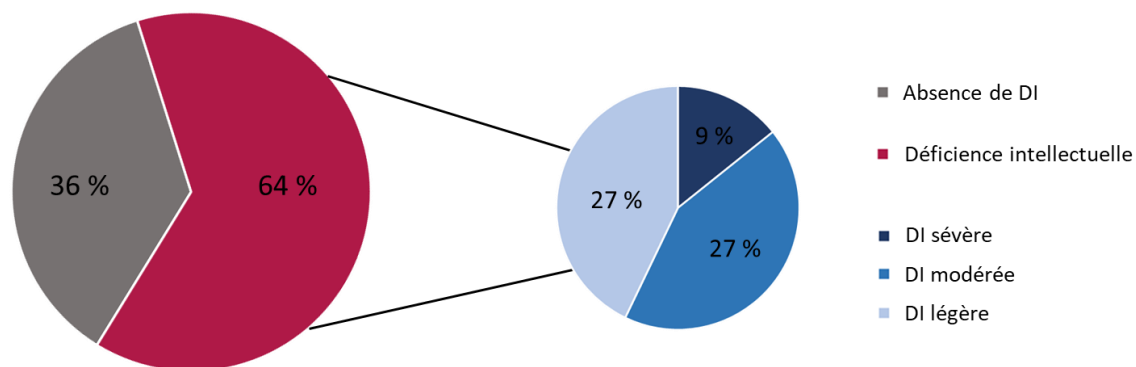


Figure 20: Sévérité de la déficience intellectuelle dans notre cohorte.

A noter que la sévérité de la déficience intellectuelle a été approximée cliniquement par les cliniciens, sans quantification psychométrique.

Nous avons cherché à préciser les compétences des patients sans déficience intellectuelle et avons mis en évidence des difficultés de sévérité variable, avec toutefois, la présence au premier plan d'un trouble du langage. L'écriture et la lecture était en général limitées à quelques phrases simples, mais bien construites. Le quotient intellectuel total était souvent impossible à calculer devant des résultats aux subtests assez hétérogènes. A partir des différents résultats que nous avons étudiés, plusieurs patients semblaient posséder un bon stock lexical et une compréhension verbale meilleure que les compétences visuospatiales, la vitesse de traitement, la mémoire de travail et le raisonnement fluide. Des contraintes des praxies oro-buco-faciales et phonologiques ont été fréquemment notées en association à ces difficultés. Un trouble de la mémoire de travail a été identifié, avec une vitesse de traitement des informations qui semblait être déficitaire. Les consignes complexes sont difficilement comprises. De même, nous avons souligné la présence de difficultés sur le plan du raisonnement visuo-constructif et visuo-spatial. Nous avons enfin noté une certaine fatigabilité chez certains enfants associée à de troubles visuo-attentionnels important (observée lors des tests du D2, du KT ou de la TEA-Ch), freinant leur rythme de progression et aggravant nettement leurs difficultés.

Ainsi, grâce aux différents renseignements obtenus des cliniciens, nous avons eu l'impression que les patients *MYT1L* présentaient un profil neuropsychologique assez particulier : compétences en compréhension verbale affaiblies mais meilleures que les autres domaines de compétences, qui sont eux globalement effondrés. En plus de cela, les patients semblaient être invalidés dans leurs apprentissages par un trouble attentionnel assez envahissant.

Nous avons repris les tests neuropsychologiques de 3 patients de la cohorte âgés lors des tests de 5 ans (Patiente 3), 24 ans (Patiente 26) et 11 ans (Patiente 28) (Figure 21). Plusieurs tests différents ont été réalisés chez ces patientes, une WAIS-IV (Wechsler Adult Intelligence Scale) chez la patiente de 24 ans, un WISC-V (Wechsler Intelligence Scale for Children) chez la jeune fille de 11 ans et une WPPSI-IV (Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence) chez la plus jeune de 5 ans. Nous avons repris chaque subtest de manière indépendante afin de comparer les résultats de chaque enfant en fonction des différents subtests réalisés. Nous avons réalisé une synthèse des résultats pour les 3 individus, nous permettant de visualiser l'aspect global de leurs difficultés. Les deux patientes les plus âgées

présentaient un profil neuropsychologique similaire, avec une compréhension verbale nettement meilleure que les compétences visuo-spatiales, le raisonnement fluide, la mémoire de travail et la vitesse de traitement. Pour la dernière patiente (patiente 3), les résultats étaient plus homogènes et déficitaires sur toutes les compétences.

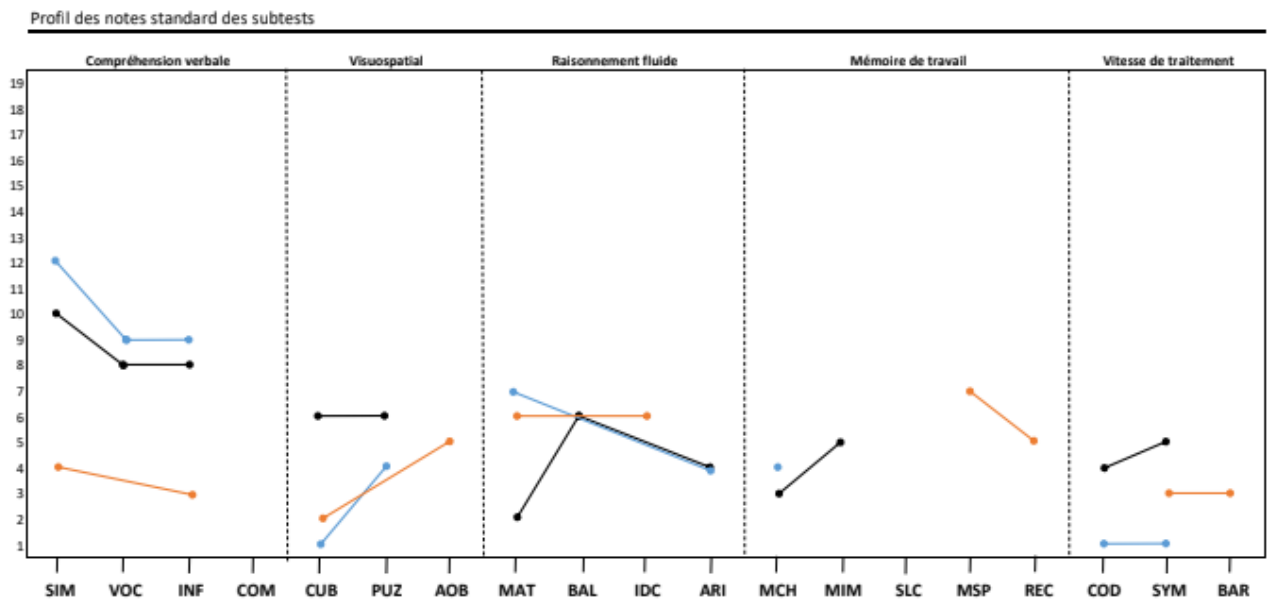


Figure 21 : Profil neuropsychologique de 3 patients

Les données issues de trois tests neuropsychologiques (WAIS-IV, WPPSI-IV, WISC-V) ont été reportées en fonction des notes obtenues aux différentes épreuves. En orange : patiente 3. En bleu : patiente 26. En noir : patiente 28. SIM : Similitudes ; VOC : Vocabulaire ; INF : Information ; COM : Compréhension ; CUB : Cubes ; PUZ : Puzzles ; AOB : Assemblage d'objets ; MAT : Matrices ; BAL : Balances ; IDC : Identification de concepts ; ARI : Arithmétique ; MCH : Mémoire des chiffres ; MIM : Mesure de l'identification des mots ; SLC : Séquence lettres/chiffres ; MSP : Mémoire spatiale ; REC : Reconnaissance des images ; COD : Code ; SYM : Symboles ; BAR : Barrage

Les difficultés scolaires étaient en général pointées dès la maternelle. 93% des enfants de notre cohorte bénéficiaient d'une scolarité adaptée, en général dès l'entrée en CP. 43% étaient scolarisés en institut médico-éducatif (IME), 14 % bénéficiaient d'une classe à effectif limité en ULIS, unité localisée pour l'inclusion scolaire, 36% étaient accompagnés par une AVS (Auxiliaire de vie scolaire) ou AESH (Accompagnant des élèves en situation de handicap) au sein de leur classe habituelle et 7%, soit deux patients ont eu une scolarité classique sans aide. Concernant les deux patients n'ayant bénéficié d'aucune adaptation scolaire, ils étaient âgés de 13 et 30 ans. La patiente âgée de 30 ans a présenté de grandes difficultés scolaires identifiées dès son plus jeune âge avec notamment une dyscalculie, dysgraphie, un trouble de la mémoire de travail. Elle a suivi une scolarité classique jusqu'à la classe de 5ème puis une classe technologique et obtenu son brevet des collèges avec 1/3 temps. Elle a ensuite complété son cursus par un CAP (certificat d'aptitude professionnelle) petite enfance. Le plus jeune des deux a été soumis à un test de Vineland, échelle d'évaluation du comportement socio adaptatif, qui était pathologique, mais nous n'avons pas plus d'information au sujet de ses difficultés scolaires.

Tous ces patients, y compris les deux enfants n'ayant pas bénéficié d'adaptation de leur scolarité, ont été pris en charge dès l'enfance en rééducation pluridisciplinaire, grâce à un suivi régulier en orthophonie, psychomotricité, ergothérapie, orthoptie ou encore par un suivi psychologique ou des

thérapies comportementales pour certains. Des bilans neuropsychologiques ont été réalisés chez la majorité de ces enfants, mais nous n'avons pas eu accès à tous les bilans.

Les patients de notre cohorte ont pu acquérir de nombreuses compétences en termes d'autonomie au quotidien. Plusieurs adolescents ou adultes pratiquent le sport régulièrement (piscine, vélo, course à pied). Nous avons connaissance que deux patients adultes vivent en foyer occupationnel. Un patient travaille en secteur protégé.

3.4.3.3 Troubles du comportement

De manière générale, tous les enfants de notre cohorte ont présenté des troubles du comportement, d'intensité variable. Les principaux symptômes sont représentés sur la Figure 22. Le trouble du spectre autistique était le trouble qui apparaissait au premier plan, avec des difficultés à comprendre les codes sociaux et à communiquer avec l'entourage, des intérêts restreints, une attirance pour les objets en mouvement, une hypersensibilité au bruit. 40 % des patients de notre cohorte ont eu un diagnostic d'autisme, formel ou non. Des stéréotypies ont été rapportées dans 60 % des cas, en association ou non avec l'autisme. Nous avons noté plusieurs types de stéréotypies : écholalies, mouvements stéréotypés des extrémités ou de la tête, mouvements répétitifs après le repas, balancement du corps, voix stéréotypée.

Nous avons souligné par ailleurs la présence de 37 % de patients avec une auto ou hétéro agressivité. Celle-ci pouvait se manifester par des automutilations des mains, par des chocs de la tête contre les murs, une agressivité ponctuelle envers l'entourage, l'introduction d'objets dans les oreilles. Nous avons noté chez plusieurs patients la notion de colères fréquentes en situation de frustration. En effet, 43 % des patients présentaient une impulsivité ou une intolérance à la frustration. Ces crises étaient rapportées comme exagérées en comparaison avec les situations qui les provoquaient et semblaient être un élément assez typique dans cette pathologie.

Nous avons mis également en avant une fatigue et un trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité chez 43% des patients de la cohorte. Une anxiété était décrite chez 30% des patients de l'étude. Plusieurs patients avec mutation de *MYT1L* apparaissaient comme des enfants calmes, timides, très amicaux avec les membres de leur entourage, sensibles et vulnérables. Un comportement enjoué était rapporté chez 13% d'entre eux. Enfin, de façon non spécifique certains patients présentaient un bruxisme dans l'enfance, une désinhibition, une insouciance avec absence de conscience du danger ou encore, des tics.

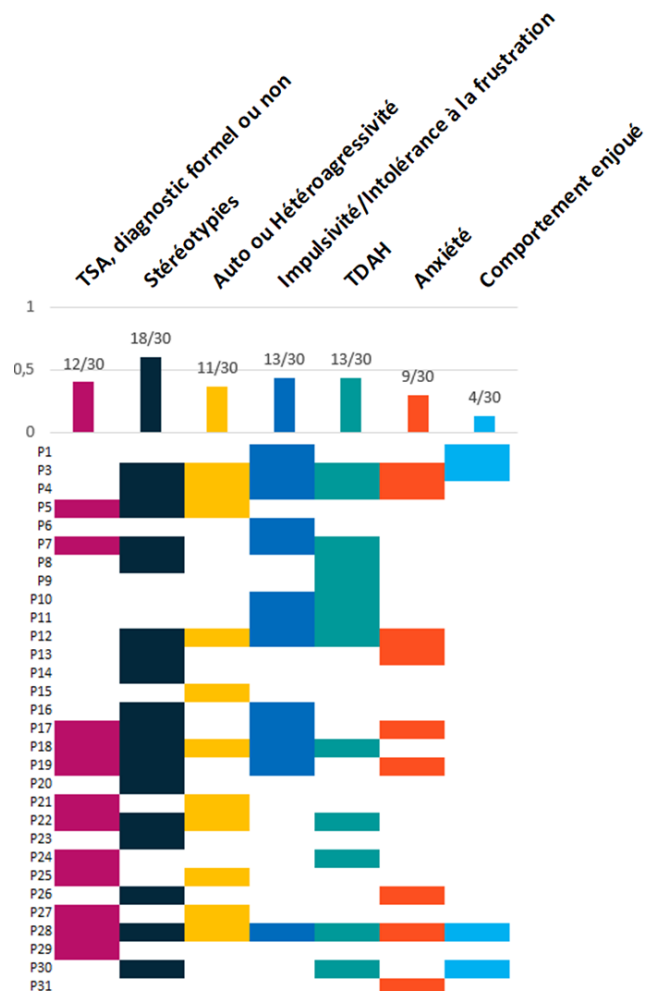


Figure 22 : Troubles du comportement au sein de notre cohorte (n=30)
Représentation des différents troubles du comportement et du profil par patient

3.4.3.4 Aspects neurologiques

Des mouvements anormaux ont été identifiés en période néonatale chez deux enfants. Ces deux enfants ont évolué vers une épilepsie myoclonique quotidienne et difficilement stabilisée sous trithérapie antiépileptique chez l'un, et vers une épilepsie généralisée tonico-clonique chez la seconde patiente. Six autres enfants, soit au total 26% des enfants pour lesquels nous bénéficions des informations présentaient une épilepsie. Cette épilepsie était assez variable entre les enfants, crises convulsives hyperthermiques, épilepsie absence, focale et akinétique, crises généralisées tonico-cloniques, ou encore présence d'anomalies à l'électroencéphalogramme sans crise clinique.

Plusieurs patients présentaient un trouble de la coordination avec équilibre instable et une démarche légèrement ataxique et maladroite. 1 patient présentait des mouvements anormaux de type choréique en situation d'excitation. Par ailleurs, une enfant a été décrite avec une paralysie cérébrale hypotonique.

Concernant les imageries cérébrales, 23 patients sur les 31 ont pu bénéficier d'une IRM cérébrale. Des anomalies peu spécifiques ont été retrouvées chez 5 d'entre eux, soit 22%. Nous avons noté la présence isolée d'un kyste de la fosse postérieure, un corps calleux fin et dysmorphique, un hypersignal

périvericulaire ou pariéto-occipital en T2/FLAIR chez trois patients, une dilatation des ventricules latéraux avec des cornes ventriculaires carrées, un retard à la myélinisation.

3.4.3.5 Troubles de l'alimentation

Comme nous l'avons vu précédemment, une obésité ou un surpoids ont été décrits dès les premières observations chez les patients avec mutation dans le gène *MYT1L*. Grâce aux données collectées au sein de notre cohorte, nous avons pu préciser le phénotype des patients. Des troubles précoces néonataux ont été identifiés chez 19 % des enfants de la série. Nous avons rapporté à la fois la notion de sensation de faim omniprésente, et de difficultés alimentaires avec trouble de la succion et lenteur pour boire. Parmi les 4 enfants ayant présenté un trouble de la succion, 2 ont évolué vers une surcharge pondérale, 1 enfant a évolué vers un poids dans les normes et le dernier a présenté des difficultés prolongées nécessitant la pose d'une sonde nasogastrique à l'âge de 1 an. Un reflux gastro-œsophagien a été noté chez 10 % des enfants en période néonatale.

55 % des patients de la cohorte ont présenté un surpoids ou une obésité (Figure 23). 29% des patients étaient décrits en situation de surpoids et 26% en situation d'obésité. Treize des 31 patients de notre cohorte présentaient un poids dans les normes (soit 42%) et 1 patient était en situation d'insuffisance pondérale, sans trouble alimentaire rapporté dans l'enfance.

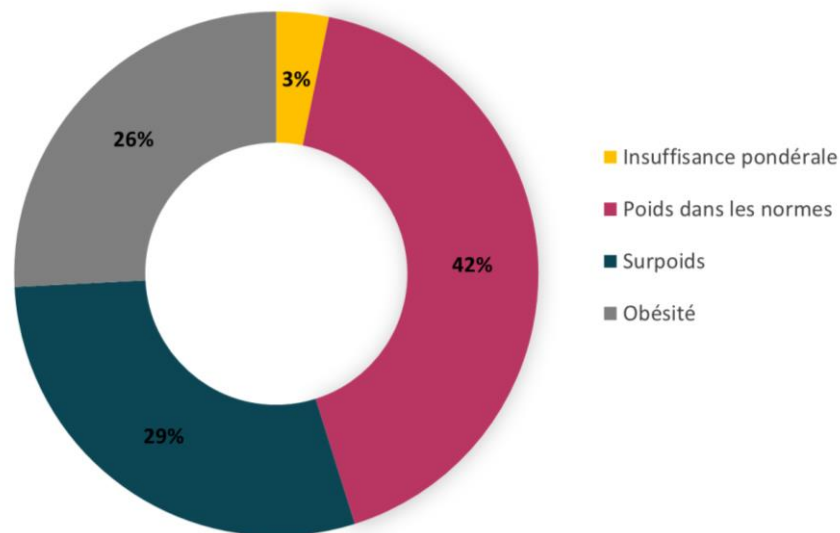


Figure 23 : Phénotype pondéral des patients de notre cohorte (n=31)

Parmi les 9 patients en situation d'obésité, 6 avaient moins de 18 ans. Afin de préciser l'évolution à long terme du poids de nos patients, nous avons représenté des courbes d'IMC pour les filles et les garçons de notre cohorte (Figure 24). Ces courbes ont été élaborées pour tous les patients de la cohorte pour lesquels nous bénéficions d'au moins 3 données de poids et de taille. Nous avons noté chez 4 patients à partir de l'adolescence, une capacité à mieux contrôler la prise alimentaire et un changement de couloir sur la courbe de poids ou l'IMC, avec passage d'une obésité à un surpoids, ou bien d'un surpoids à un poids normal. Ces changements pondéraux semblaient être obtenus au prix d'un régime strict et durable avec surveillance parentale. L'IMC moyen chez les adultes était de 27,4 (n=5). Une patiente âgée de 14 ans présentait un IMC se situant dans la zone d'insuffisance pondérale.

Le rebond d'adiposité apparaissait précocement, en moyenne vers l'âge de 3,5 ans. Cette donnée a été calculée à partir des informations disponibles de 12 patients ayant présenté un trouble pondéral (Tableau 4 page 77).

Nous avons rapporté 7 patients ayant présenté des difficultés à prendre du poids dans l'enfance, soit 23% de la cohorte. Ces troubles pouvaient être présents dès la naissance et nécessiter précocement un soutien alimentaire par enrichissement alimentaire, sonde nasogastrique, voire la pose d'une gastrostomie. Malgré ces troubles alimentaires, les poids de ces enfants sont tous restés dans les normes. Des vomissements intermittents et un retard staturo-pondéral ont été notés. Des fausses routes et un trouble de l'oralité étaient présents chez trois patients.

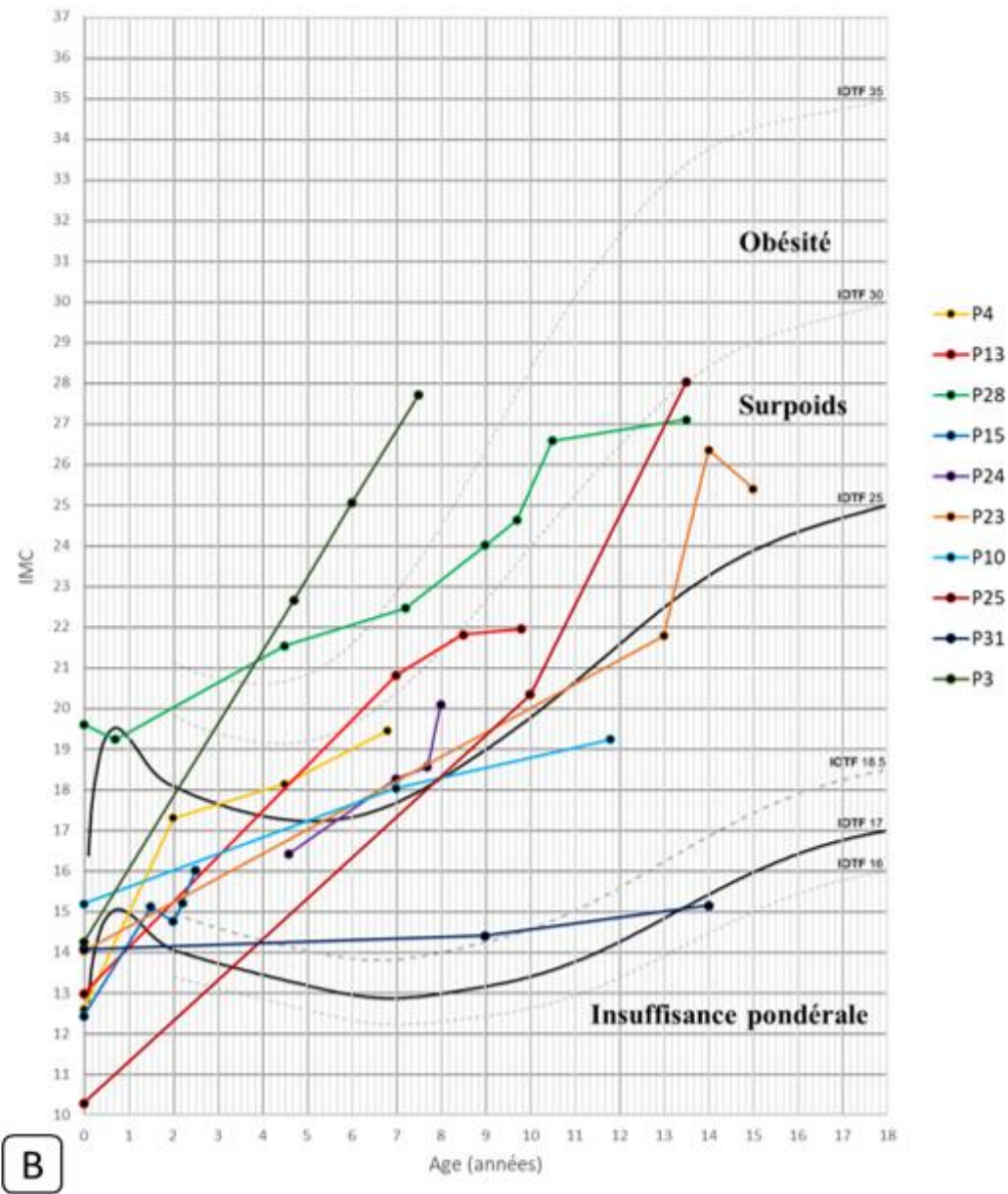
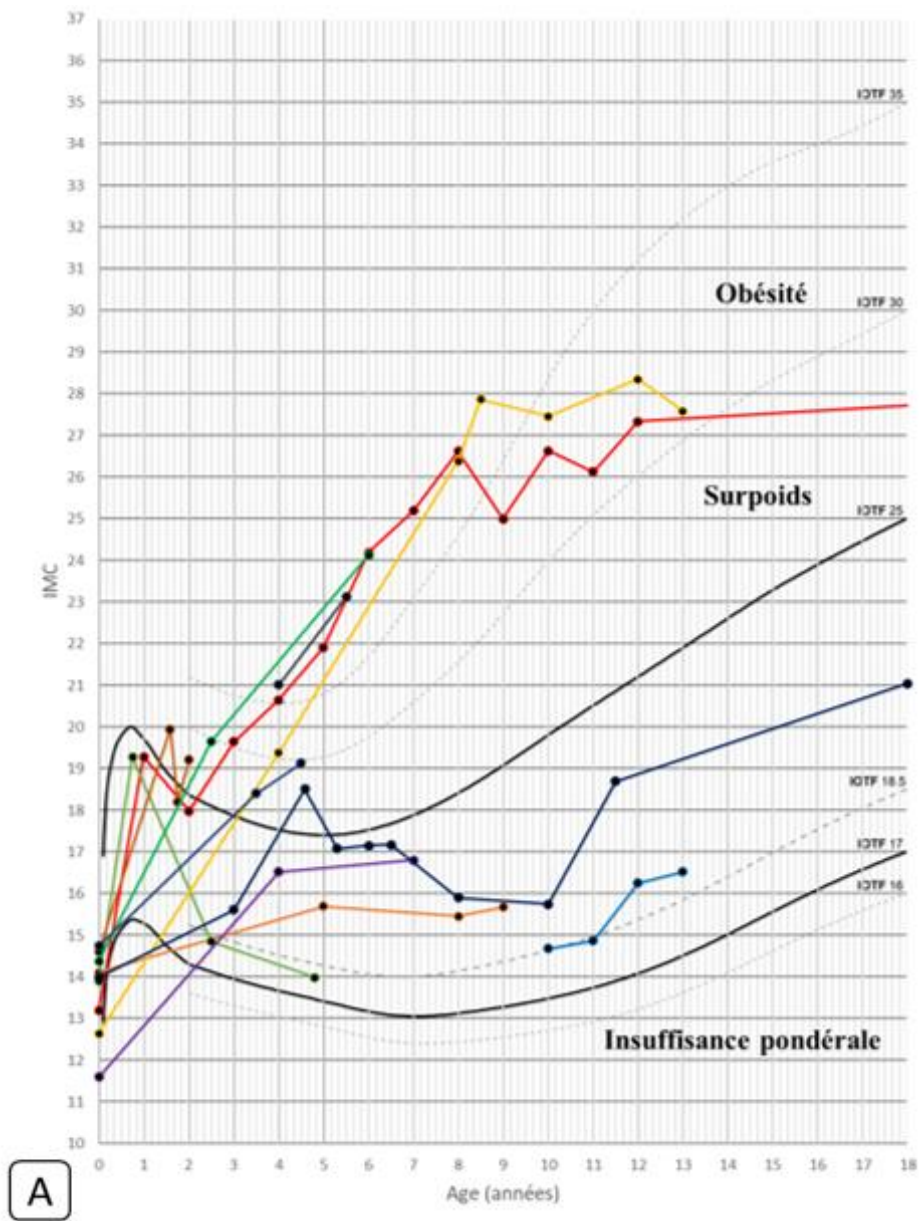


Figure 24 : Evolution de l'indice de masse corporelle des patients de la cohorte

A) Courbes d'IMC de la naissance à l'âge de 18 ans (kg/m²) chez les garçons. B) Courbes d'IMC chez les filles. Source des courbes d'IMC : AFPA

Des troubles du comportement alimentaires étaient observés chez 42% des patients avec variation du gène *MYT1L*, et chez 65% des patients avec surpoids/obésité. 2 patients étaient décrits avec un trouble du comportement alimentaire mais sans anomalie pondérale. Le premier patient bénéficiait d'un régime strict et le second était âgé de 8 ans et présentait un PICA (trouble du comportement qui consiste à ingérer des substances non nutritives et non comestibles), mais aussi des particularités comportementales comme celles de cacher des aliments sous son oreiller et chaparder de la nourriture dans le réfrigérateur ou la poubelle. Ainsi, une hyperphagie était fréquemment retrouvée au sein de la cohorte, associée parfois à une tachyphagie et une impulsivité alimentaire. Certains patients décrivaient également un très bon appétit, voire une sensation de faim omniprésente ainsi que des grignotages fréquents.

Un questionnaire visant à quantifier l'hyperphagie a été utilisé chez une patiente (patiente P19) (Dykens et al. 2007). Ce test mettait en évidence un score d'hyperphagie pathologique chez cette patiente. Ce questionnaire d'hyperphagie a été développé à l'origine pour les patients présentant un syndrome de Prader-Willi. Il évalue 11 aspects de la vie quotidienne en relation avec l'alimentation et cherche à préciser la sévérité du trouble du comportement alimentaire (il est pathologique au-delà de 12 points) (Annexe 1). Il est réalisé par l'entourage du patient dès l'instant où il existe une déficience intellectuelle avec un trouble du comportement alimentaire.

Du fait de similarités avec le syndrome de Prader Willi (trouble de l'alimentation et trouble du comportement alimentaire, retard de développement et déficience intellectuelle, colères et intolérance à la frustration), 39 % des patients de la cohorte ont bénéficié de la recherche moléculaire de cette pathologie. Les signes cliniques se rapprochant du syndrome de Prader-Willi étaient principalement l'obésité précoce, les troubles du comportement et les difficultés cognitives. A la différence du SPW, il n'existait pas systématiquement chez les patients *MYT1L* de période néonatale avec hypotonie précoce et troubles de la succion, éléments caractéristiques du SPW. Par ailleurs, l'hypogonadisme hypogonadotrope n'était pas un signe particulièrement retrouvé dans notre cohorte.

Sur le plan endocrinologique, nous avons rapporté 4 patients avec troubles aspécifiques : thyroïdite d'Hashimoto, anomalie de la tige pituitaire avec dosage de la prolactine abaissé, un hypogonadisme et des hypo/hyperglycémies. Un trouble du bilan lipidique a été retrouvé chez un enfant. 1 patient présenterait un micropénis et 3 autres auraient été opérés pour une cryptorchidie uni ou bilatérale. Enfin, deux patients étaient suivis pour une petite taille pour laquelle nous n'avons pas obtenu plus d'information.

3.4.3.6 Ophtalmologie

Nous avons retrouvé au sein de notre cohorte une fréquence importante de troubles ophtalmologiques. 10 patients sur les 31 présentaient une atteinte ophtalmique, soit 32% de la cohorte. Certains, comme c'est le cas du strabisme, étaient notés dès la naissance. Les troubles de la réfraction étaient l'atteinte la plus fréquemment identifiée (8/31 soit 26% des patients de la cohorte). Une hypermétropie était retrouvée chez 6 individus (soit 75% des patients avec trouble de la réfraction). Tous les patients de la cohorte présentant un trouble ophtalmologique étaient âgés de plus de 4 ans (plus de 5 ans pour l'hypermétropie de manière isolée), en dehors d'un enfant âgé de 2 ans qui était suivi pour un nystagmus et une apraxie oculomotrice. Quatre patients présentaient un astigmatisme associé ou isolé, et enfin 1 patient était myope (P13). 3 autres présentaient un strabisme persistant après l'âge physiologique et 2 enfants une apraxie oculomotrice. Nous avons rapporté comme expliqué précédemment 1 unique patient avec un nystagmus.

3.4.3.7 Autres aspects notables

L'âge moyen à la dernière consultation était de 12.6 ans. 3 patients présentaient une microcéphalie <- 3DS et aucun patient n'était macrocéphale (>+ 3DS).

Nous avons noté des troubles du sommeil chez environ 26% des patients, de type difficultés d'endormissement, réveils nocturnes, terreurs nocturnes. Un syndrome d'apnée du sommeil a été identifié chez 2 patients dont un qui ne présentait aucune surcharge pondérale.

D'autres signes cliniques ont été rapportés : cyphose ou scoliose, hyperlaxité ligamentaire, entorses, hypotonie axiale, sacralisation de la vertèbre L5, hernie inguinale. Le patient ayant présenté une hernie de couple diaphragmatique présentait dans l'enfance une hypertension artérielle pulmonaire sévère en lien avec sa pathologie.

Sur le plan dermatologique, il a été rapporté chez un seul patient la présence de zones hyper et hypopigmentées, de taches café au lait, de bandes pigmentées blaschkolinéaires, d'un acanthosis nigricans, de multiples papules pigmentées d'allure naeviques et d'une tache achromique sur le tronc.

3.4.3.8 Caractéristiques morphologiques des patients

Nous avons noté la présence d'une dysmorphie chez 73% des patients de notre cohorte (22/30). Ce chiffre reste subjectif étant donné que nous nous sommes basés sur l'appréciation des cliniciens et que nous n'avons pas pu obtenir les photographies de tous les patients. Les photographies de 15 patients nous ont été adressées et figurent ci-dessous (Figure 25). Certains traits phénotypiques semblaient ressortir du tableau et ont été rapportés à plusieurs reprises par différents cliniciens. Nous soulignons ainsi la présence d'une énoptalmie avec des yeux en amande, un nez un peu bulbeux aux narines légèrement antéversées, des joues pleines et tombantes, une lèvre supérieure avec un arc de cupidon marqué chez certains patients, des oreilles avec des lobes parfois épais et attachés.

Les photographies n'apparaissent pas dans la version en ligne.

Figure 25 : Photographies de 15 patients de notre cohorte

(1) patient 1 de face à l'âge de 6 ans ; de face et de profil à l'âge de 10 ans ; de face et de profil à l'âge de 14 ans ; de face et de profil à l'âge de 17 ans ; (2) patiente 3 de face et de profil à l'âge de 6 ans ; de face et de profil à l'âge de 7,5 ans ; (3) patiente 6 de face et de profil à l'âge de 13 ans ; (4) patient 7 de face et de profil à l'âge de 7 ans ; (5) patient 8 de face à l'âge de 7 ans ; (6) patient 11 de face à l'âge de 7,5 ans ; (7) patient 12 de face et de profil à l'âge de 34 ans ; (8) patiente 13 de face et de profil à l'âge de 8 ans ; (9) patiente 16 de face à l'âge de 8 mois ; de face et de profil à l'âge de 18 mois ; de face à l'âge de 28 mois ; (10) patiente 26 de face et de profil à l'âge de 30 ans ; (11) patient 27 de profil à l'âge de 33 ans ; (12) patient 30 de face et de profil à l'âge de 9 ans ; (13) patient 14 de 3/4 et de profil à l'âge de 4.5 ans ; (14) patiente 19 de face et de profil à l'âge de 28 ans ; (15) patient 2 de face et de profil à l'âge de 30 mois.

3.4.3.9 Détails cliniques sur les patients avec double diagnostic mutationnel

Deux patients avec double diagnostic mutationnel d'apparition *de novo* dans des gènes impliqués dans les pathologies du neurodéveloppement ont été inclus dans notre étude. Il paraît difficile d'établir la part de chaque mutation dans les différents signes cliniques, toutefois il est difficile de ne pas tenir compte du rôle du gène *MYT1L* dans le phénotype de ces deux patients.

Le patient P27 nous a été adressé à la suite du diagnostic d'une mutation d'apparition *de novo* dans le gène *MYT1L* et dans le gène *AGO1*. Concernant la variation dans le gène *MYT1L*, il s'agissait d'un variant faux-sens, dans les 2ème et 3ème domaines doigt de zinc, absent de gnomAD et prédit pathogène par les logiciels de prédiction. Concernant le variant dans le gène *AGO1*, il s'agissait d'un variant faux-sens dont nous ne connaissons ni la fréquence dans gnomAD, ni la prédiction des logiciels. La plupart des symptômes de ce patient ont été attribués par les cliniciens du centre au variant faux-sens hétérozygote de *AGO1*, toutefois il est impossible d'établir précisément la part des symptômes propres à *MYT1L* étant donné la ressemblance clinique importante de ces deux pathologies sur le plan neurodéveloppemental. Ce patient était né à terme avec un retard de croissance intra utérin et un poids inférieur au 3e percentile à la naissance. Il a présenté une détresse respiratoire néonatale et des troubles de la succion. Par la suite, un retard global de développement prédominant sur le langage a été constaté. Il a évolué avec une déficience intellectuelle et une scolarisation en IME. Il présentait un autisme et une hétéro-agressivité. Il n'a pas été noté de trouble alimentaire, ni de trouble du sommeil, en revanche il présentait un hypogonadisme pour lequel nous n'avons pas plus d'information. Il a été pris en charge pour une épilepsie généralisée tonico-clonique et l'IRM cérébrale serait normale. L'ensemble de ces symptômes est tout à fait compatible avec les symptômes décrits chez les patients avec variation de séquence de *MYT1L*. Une dysmorphie avec un front large, une énoptalmie et des oreilles mal ourlées a été signalée.

Le gène *AGO1* a été associé récemment à un trouble du développement pédiatrique associant une déficience intellectuelle (100%), une hypotonie (64%), un retard moteur (80%) et de langage (100%) (Données non publiées). Des troubles du comportement semblent présents, avec un trouble du spectre autistique, une hyperactivité, une anxiété et une agressivité. Des troubles du sommeil et de l'alimentation sont également rapportés. Des calcifications progressives du globus pallidus ont été rapportées chez un patient (Sakaguchi et al. 2019). Enfin, nous notons des traits morphologiques particuliers avec notamment un front proéminent, un télécanthus, des yeux en amande, une racine du nez aplatie avec un nez bulbeux et une lèvre supérieure fine (Sakaguchi et al. 2019). Les variants moléculaires rapportés dans cette pathologie sont des variations faux-sens *de novo* retrouvées sur l'ensemble du gène ou des délétions chromosomiques impactant *AGO1* (Sakaguchi et al. 2019; Martínez et al. 2017; Tokita et al. 2015). Il s'agit toutefois d'un syndrome de description clinique très récente avec encore assez peu de patients rapportés dans la littérature. Ainsi, il est tout à fait envisageable que les gènes *AGO1* et *MYT1L* soient tous les deux impliqués dans les symptômes présentés par le patient P27.

La seconde patiente (P26) présentait avec variation *de novo* dans le gène *MYT1L* et deux variations hétérozygotes composites dans le gène *THOC6*. La variation présente dans le gène *MYT1L* était une variation tronquante, tandis que les variations présentes dans le gène *THOC6* étaient deux variants faux-sens. Nous n'avons pas obtenu d'information précise relative aux variants de *THOC6*. La patiente P26 était suivie pour un retard de développement psychomoteur prédominant sur le langage ayant évolué vers des difficultés scolaires, avec dysgraphie et dyscalculie, sans déficience intellectuelle. Les difficultés auraient été mises en évidence dès la maternelle, mais la scolarité a pu être poursuivie en secteur classique jusqu'en classe de 5e, puis la patiente a été scolarisée en classe technologique avec

tiers temps et enfin elle a pu obtenir un diplôme CAP petite enfance. Elle travaillerait actuellement dans un ESAT. Par ailleurs, elle présentait une obésité, une anxiété et un trouble de l'équilibre et de la coordination. On notait quelques traits dysmorphiques avec une énoptalmie et des fentes palpébrales orientées vers le bas.

Les mutations bi alléliques du gène *THOC6* sont à l'origine du syndrome de Beaulieu-Boycott-Innes (OMIM #613680) responsable d'un retard de développement avec déficience intellectuelle modérée à sévère associée à une microcéphalie, une dysmorphie (énoptalmie, implantation haute des cheveux, nez long, columelle longue), des troubles dentaires, des malformations cardiaques, des anomalies génito-urinaires de type insuffisance ovarienne prématurée, agénésie rénale unilatérale etc. Après concertation avec le médecin clinicien, il semble que la déficience intellectuelle et le retard puissent être attribués aux deux pathologies, même si la déficience intellectuelle semble être plus sévère dans le syndrome de Beaulieu-Boycott-Innes (Amos et al. 2017). La dysmorphie semble être plus compatible avec *MYT1L*, tout comme l'obésité. Certains signes cliniques habituellement retrouvés dans le syndrome de Beaulieu-Boycott-Innes, comme notamment la microcéphalie et les malformations cardiaques ou uro-génitales n'ont pas été retrouvées chez la patiente. Ainsi, le phénotype de la patiente et les caractéristiques du variant de *MYT1L* nous font dire que le gène *MYT1L* est au moins responsable d'une partie du phénotype de la patiente P26.

3.4.4 Résultats moléculaires

3.4.4.1 Types de variations

Selon les critères d'inclusion établis dans le cadre de notre étude, nous avons collecté les données clinico-moléculaires de 31 patients. 31 variations ont été identifiées, correspondant à 13 variations faux-sens et 18 variations tronquantes (voir Tableau 4 page 77).

3.4.4.1.1 Variations faux-sens

Nous rapportons 13 variations faux-sens chez les patients de l'étude. Nous avons noté la présence d'une même variation (NM_015025.4:c.1700G>A, p.Arg567Gln) chez deux patients de notre cohorte, le patient P9 et le patient P12. Deux autres patients (P3 et P19) présentaient une variation nucléotidique différente mais sur le même nucléotide, menant au même changement d'acide aminé p.(Gly527Arg). Ces deux variations affectant les acides aminés 567 et 527 étaient déjà décrites dans la littérature. Enfin, deux autres patients de la cohorte (patients 30 et 31) présentaient une substitution différente du même nucléotide (nucléotide G en position 625), mais menant à deux substitutions faux-sens différentes (respectivement p.Gly209Arg et p.Gly209Ser).

Parmi ces 13 variants faux-sens, 10 étaient situés dans un des six domaines doigt de zinc de la protéine, et précisément 9 dans les domaines 2 et 3. Trois variants étaient donc présents en dehors de ces deux domaines (P28, P30, P31). Les variations faux-sens et tronquantes de notre étude ont été présentées dans la Figure 26.

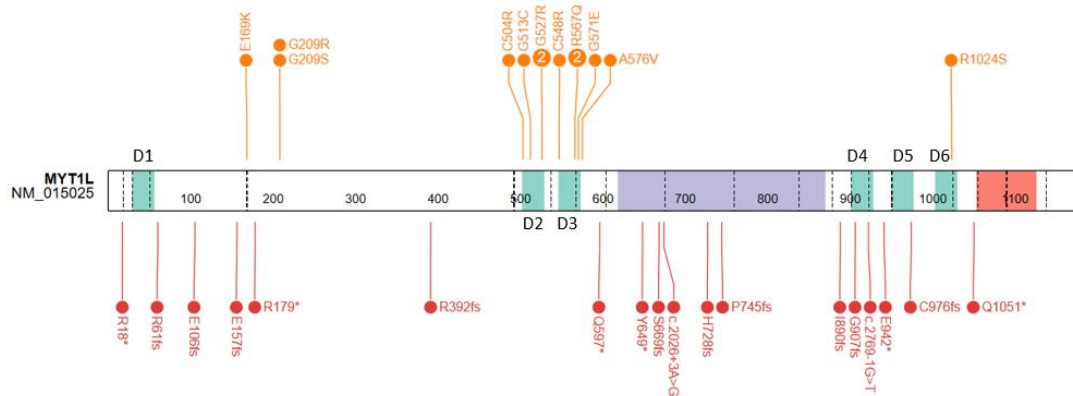


Figure 26 : Distribution des variations faux-sens et tronquantes détectées chez les patients de notre cohorte

Les variants faux-sens sont représentés en orange ($n=13$; situées en haut de la figure) et les variants tronquants en rouge ($n=18$; situées en bas de la figure). Les domaines sont représentés par la lettre D et numérotés de 1 à 6. Représentation issue du site Protein Paint (voir ressources web).

3.4.4.1.2 Variations tronquantes

18 variants tronquants ont été identifiés au sein de notre étude. Ces variants tronquants ne présentaient pas de localisation préférentielle et siégeaient tout le long de la protéine, à la fois à l'intérieur et à l'extérieur des domaines doigt de zinc. Ces variations comprenaient 11 indel frameshift, 5 mutations non-sens, une variation dans un site canonique accepteur d'épissage, et une variation d'épissage en position +3.

3.4.4.2 Transmission des variants

Nous rapportons un cas de transmission autosomique dominante : le patient P5 présentait un variant hérité de sa mère également symptomatique. Cette patiente n'a pas été incluse dans la cohorte en raison de données cliniques insuffisantes. Nous avons seulement connaissance qu'elle présentait une déficience intellectuelle probablement légère sans retard sur le plan moteur avec une marche acquise entre 13 et 15 mois. Elle a été scolarisée en IME et travaille désormais en secteur protégé. Elle sait un peu lire et écrire, a son permis de conduire. Son IMC est de 28. Son périmètre crânien se situe dans les normes.

Nous rapportons également un patient (P24) ayant hérité d'une variation trouvée à l'état de mosaïque dans moins de 1% des cellules du sang chez son père asymptotique, par le biais du panel de gènes de déficience intellectuelle du laboratoire GeneDX (analyse effectuée en trio).

Les 29 autres patients présentaient une variation *de novo* dans le gène *MYT1L*.

3.4.5 Patients avec duplication 2p25.3

En dehors de la série de patients avec mutations ponctuelles du gène qui constitue notre cohorte principale, nous avons pu obtenir des données cliniques concernant deux patients avec des duplications partielles du gène *MYT1L* (Tableau 5).

	ID	P32	P33
Général	Sexe (M/F)	M	M
	Age	14a6m	3a
Variation	Bornes duplication	arr 2p25.3(1866918_2298567)x3	arr 2p25.3(1950858_2284083)x3
	Transmission	de novo	de novo
Grossesse et période néonatale	Grossesse Complicquée	+	+
	Naissance à terme (SA)	38	40
	Poids de naissance (g)	4560	3890
	Taille de naissance (cm)	52,5	51,5
	Périmètre crânien de naissance (cm)	36,5	34,5
	Score d'Appgar à 1 ou 3 min/5 min	10/10	10/10
	Hypotonie néonatale	+	-
	Troubles néonataux précoces	Pleurs et troubles du sommeil précoces	-
	Malformations d'organes	-	-
	Trouble de l'appétit néonatal	-	-
Neurodéveloppement	Retard de développement moteur	-	+
	Âge à la station assise (mois)	10	10
	Âge de la marche (mois)	16	16
	Trouble de la motricité fine	-	+
	Hypotonie globale	-	+
	Retard de langage	+	+
	Âge aux premiers mots	N/A	14m
	Âge des premières phrases	N/A	Phrases non acquises
	Retard global de développement / Difficultés scolaires sans DI / Déficience intellectuelle	Retard global de développement et difficultés scolaires	Retard global de développement
	Sévérité de la déficience intellectuelle / Caractéristiques du retard de développement	Difficultés attentionnelles, trouble de la mémoire à court terme et d'organisation dans l'espace	N/A
	Education spécialisée	ULIS	Non scolarisé pour le moment
	Tests neuropsychologiques	N/A	+
	Compétences / Autonomie à l'âge adulte	N/A	difficultés en communication, socialisation, motricité, perception visuelle, langage expressif
Prises en charges para-médicales	SESSAD	psychomotricité, orthophonie	
Comportement	Troubles du comportement	+	+
	Trouble du spectre autistique, diagnostic posé ou évoqué	+	+
	Stéréotypies	+	-
	Auto ou Hétéro-agressivité	+	-
	Impulsivité/intolérance à la frustration	+	-
	Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité	-	-
	Anxiété	+	-
	Comportement enjoué	+	-
	Autres particularités comportementales identifiées	Troubles psychiatriques : schizophrénie en cours de diagnostic	-
	Alimentation	Reflux gastro-oesophagien néonatal	+
Poids dans les normes/surpoids/ obésité		Surpoids	Poids dans les normes
Troubles du comportement alimentaire		Hyperphagie	-
Âge à la prise de poids		3a	-
Difficultés à prendre du poids		-	-
Autres troubles alimentaires		-	-
Troubles endocriniens objectifs		-	-
Anomalies lipidiques objectivées	-	-	
Données à la dernière consultation	Âge à la dernière consultation	9a	2a
	Poids (kg)	71	12
	Taille (cm)	173	82
	Périmètre crânien (cm)	N/A	47
	Microcephalie	N/A	-
Neurologie	IMC	24	18
	Epilepsie	-	-
	Autres troubles neurologiques	-	-
	Anomalies à l'IRM cérébrale	+	N/A
	Anomalie de signal de la substance blanche	Petits hyper signaux péri ventriculaires supra et infra tentorial	N/A
	Anomalies de gyration	-	N/A
	Retard à la myélinisation	-	N/A
Dilatation ventriculaire	-	N/A	
Autres éléments	Anomalies ophtalmologiques	-	-
	Troubles du sommeil	Troubles majeurs sous mélatonine	Réveils nocturnes avant l'âge de 2 ans
Dysmorphie	Dysmorphie	+	-
	Front	bombant	-
	Sourcils	-	-
	Paupières	-	-
	Yeux	amande	-
	Nez	narines antéversées	-
	Oreilles	larges	-
	Philtrum	marqué	-
	Lèvre supérieure	-	-
	Bouche	chapeau de gendarme	-
	Dents	-	-
	Joues	joues pleines	-
	Menton	-	-
	Cou	-	-
	Doigts	-	-
	Mains	dernière phalange courte	-
	Pieds	-	-
Explorations	Anomalies cutanées	-	-
	Recherche du syndrome de l'X fragile Recherche du syndrome de Prader Willi	N/A	Réalisée et négative

Tableau 5 : Détails cliniques des patients avec duplication 2p25.3 de notre étude

3.4.5.1 Phénotype clinique des patients

Développement

Nous rapportons deux patients âgés de 14,5 ans (patient 32) et 3 ans (patient 33) présentant une duplication intragénique *de novo* de *MYT1L*. Tous deux sont nés à terme, eutrophes, d'une grossesse sans particularité. Un des patients a présenté des pleurs et des troubles du sommeil dès la période néonatale. Les deux patients ont acquis la marche à l'âge de 16 mois. Un retard de développement sur le plan du langage a été identifié précocement. Le patient P33 âgé de 3 ans n'est pas encore scolarisé. Il est pris en charge en rééducation périscolaire pour un retard global et des difficultés en communication, socialisation, motricité, perception visuelle et en langage expressif. Le patient P32, âgé de 14,5 ans est actuellement scolarisé en classe ULIS et présente des difficultés attentionnelles, un trouble de la mémoire à court terme et d'organisation dans l'espace.

Neurologie

Nous n'avons pas mis en évidence d'épilepsie chez ces patients. De petits hyper signaux péri-ventriculaires en supra et infra tentorial ont été identifiés à l'IRM cérébrale chez le patient P32.

Alimentation

Sur le plan alimentaire, le patient P32 présentait un surpoids associé à une hyperphagie. Son IMC était de 24. La prise de poids était notée vers l'âge de 3 ans. Le patient P33 ne présentait à l'âge de 3 ans aucun trouble alimentaire. Aucun trouble endocrinien ou lipidique n'a été noté chez les deux patients.

Comportement

Enfin, sur le plan comportemental, nous avons mis en avant chez le patient P32 la présence de troubles psychiatriques récents qui ont fait suspecter une schizophrénie, sans diagnostic formel pour le moment. Il était également rapporté un trouble du spectre autistique, des stéréotypies, une agressivité, une intolérance à la frustration, et une anxiété. Quant au patient P33, âgé de 3 ans à ce jour, il présentait un trouble du spectre autistique isolé.

Autres éléments notables :

Nous n'avons pas rapporté de trouble ophtalmologique. Tous deux présentaient des troubles majeurs du sommeil.

Dysmorphie

Une dysmorphie a été rapportée chez le patient P32 avec la présence d'un front bombant, des yeux en amande, des narines antéversées, de grandes oreilles, un philtrum bien dessiné, des joues pleines et tombantes et la dernière phalange des mains un peu plus courte (Figure 27). Les photographies du patient P33 ne sont pas disponibles.

Les photographies n'apparaissent pas dans la version en ligne.

Figure 27 : Photographies des patients avec duplication intragénique de *MYT1L*

(1) Photographies du patient 32 à l'âge de 3 ans et 2 mois ; et à l'âge de 8 ans (de face et de profil)

3.4.5.2 Génotype des patients

Les duplications des deux patients étaient uniquement intragéniques. Elles sont présentées sur la Figure 28. Le patient P32 présentait une duplication de 431 kb impliquant les exons 2 à 18, et le patient P33 une duplication de 333 kb impliquant les exons 3 à 8 de *MYT1L*.

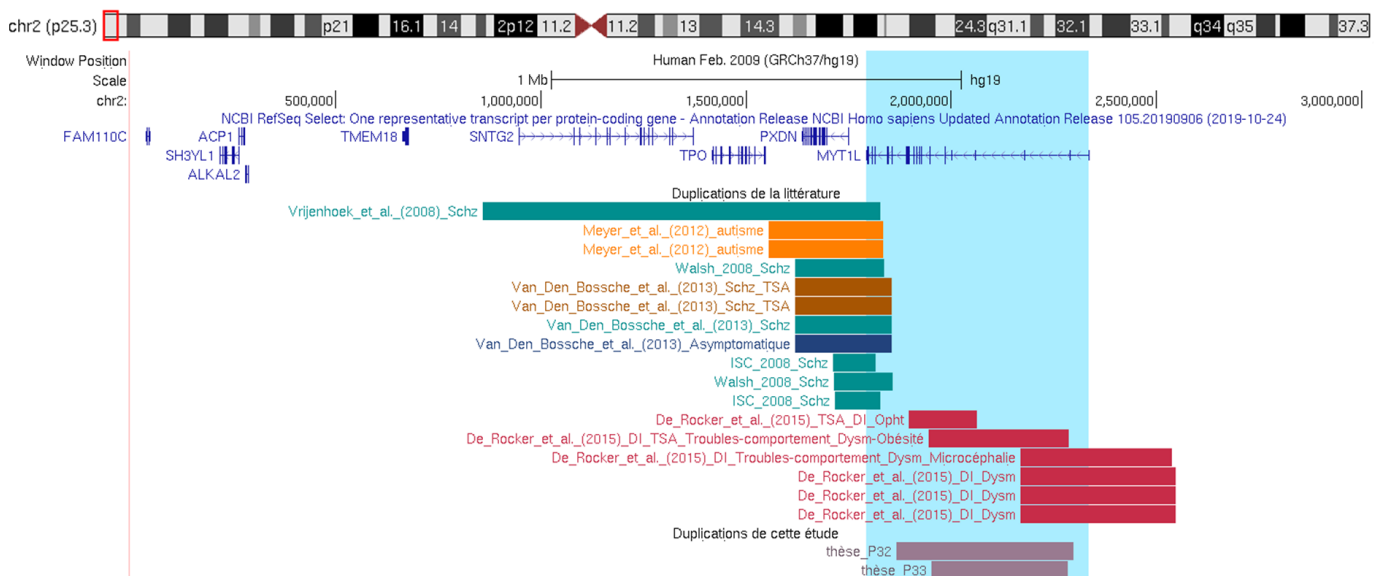


Figure 28 : Duplications de notre cohorte en comparaison avec 17 duplications de la littérature

Les duplications de notre cohorte apparaissent en violet. Les noms des auteurs figurent à gauche de chaque duplication. En rouge : patients avec phénotype neurodéveloppemental s'apparentant au phénotype des variants pertes de fonction ; en vert : patients avec schizophrénie isolée ; en bleu : patient asymptomatique ; en orange : patients avec TSA isolé ; en marron : patients avec TSA et schizophrénie.

Ainsi, nous rapportons au sein de cette étude deux nouveaux patients présentant des signes cliniques assez proches de ceux décrits chez les patients avec perte de fonction de *MYT1L*. Pour la première fois une schizophrénie semble s'associer au trouble développemental chez un des deux patients, questionnant le mécanisme physiopathologique et remettant en cause la distinction entre les phénotypes associés aux variations pertes de fonction d'une part et aux duplications d'autre part (voir chapitre 2.2.2 et discussion).

4 Discussion

Nous rapportons au sein de cette étude, 31 nouveaux patients présentant une mutation ponctuelle dans le gène *MYT1L*, dont 18 variants tronquants et 13 variants faux-sens. Notre étude augmente le nombre total de patients avec mutation ponctuelle rapporté dans la littérature à 52 patients. Afin de mieux comprendre le phénotype clinique associé à la perte de fonction de ce gène et d'identifier de nouveaux signes cliniques, nous avons comparé les signes cliniques entre les patients de notre cohorte et celui des patients déjà décrits dans la littérature avec SNV. Dans un deuxième temps, nous avons cherché de potentielles relations génotype-phénotype en comparant notamment le phénotype des patients avec allèle perte de fonction à celui des patients avec variations faux-sens dans les 2^{ème} et 3^{ème} domaines doigt de zinc.

4.1 Comparaison des données à la littérature

Nous avons comparé le phénotype clinique des patients de notre cohorte et celui des SNVs de la littérature selon 27 critères. Ces comparaisons nous ont permis de mettre en avant certaines similitudes ou différences, et de noter la présence de nouveaux signes cliniques au sein de notre cohorte.

Les résultats ont été représentés sous la forme d'une graphique global comparatif (Figure 29), puis de graphiques plus spécifiques en fonction des symptômes.

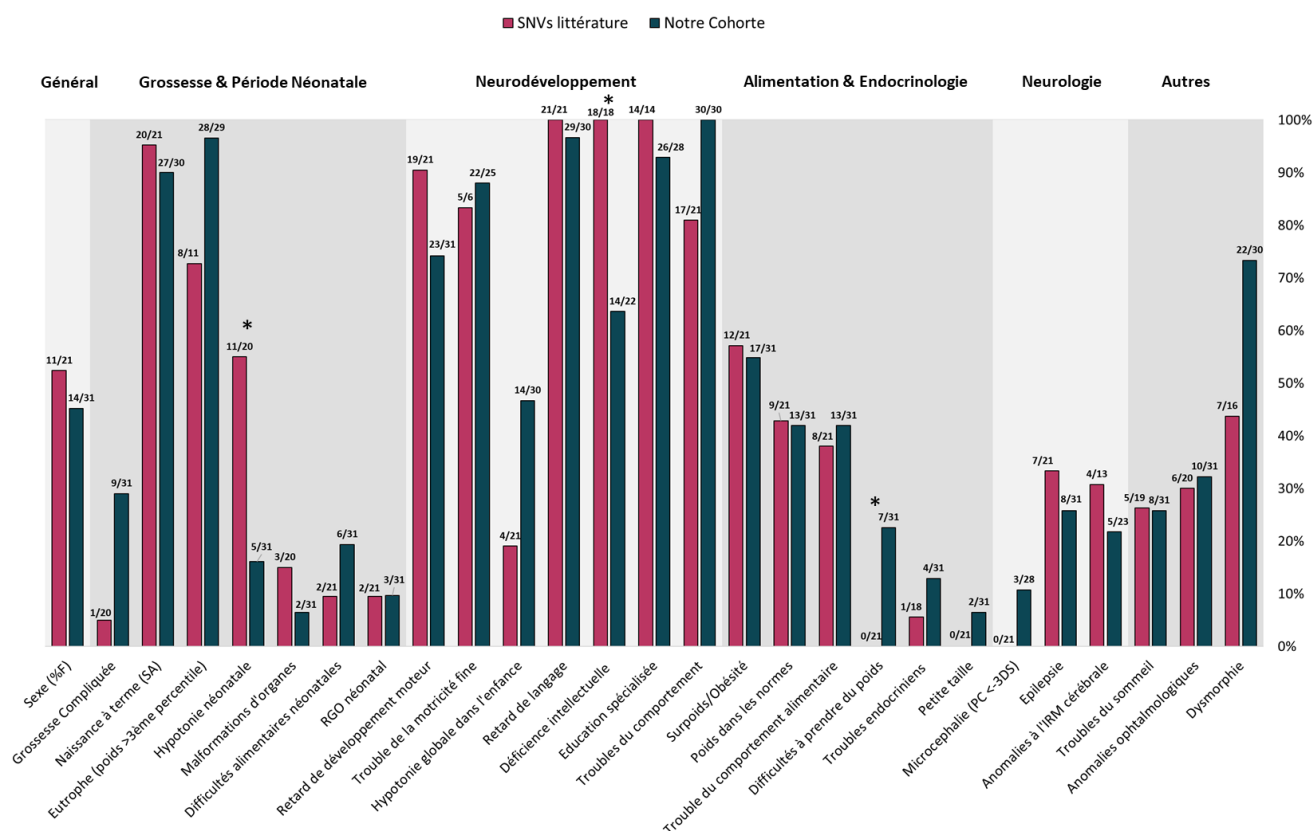


Figure 29 : Comparaison des principaux signes cliniques dans notre cohorte et dans la littérature
Nos patients sont représentés en noir, tandis que les patients de la littérature sont représentés en rose. Les fractions de patients par signe clinique ont été notées au niveau supérieur des colonnes. * : résultats significatifs selon le test exact de Fisher $p < 0,05$. Il existe une différence significative pour les critères « déficience intellectuelle » ($p=0.0047$), « hypotonie néonatale » ($p=0.0055$) et « difficultés à prendre du poids » ($p=0.033$). A noter que ces différences n'étaient plus significatives après correction par la méthode de Bonferroni (nombre de tests égal à 27).

4.1.1 Validation des données de la littérature

D'une manière générale, les données de notre cohorte sont proches des données décrites dans la littérature, avec des proportions et une sévérité équivalente concernant les différentes atteintes. Nous précisons ici quelques points d'intérêt.

Confirmation d'une atteinte ophtalmologique fréquente

Les anomalies ophtalmologiques semblent être communes chez les patients avec variation du gène *MYT1L*. Il est admis qu'environ 20 % des individus de la population générale en France présentent un trouble de la réfraction selon les dernières données du gouvernement français. A noter qu'une hypermétropie est fréquente physiologiquement chez l'enfant avant 4-5 ans, mais que la prévalence de l'hypermétropie forte dans la population européenne adulte se situe entre 1 et 2% selon la société Française d'Ophtalmologie Pédiatrique. Au sein de notre cohorte nous avons noté une fréquence importante de troubles ophtalmologiques avec 10 patients sur les 31 qui présentaient une atteinte ophtalmique, soit 32% de la cohorte. 8 de ces 10 patients, soit 26% des patients présentaient un trouble de la réfraction, dont 6 présentaient une hypermétropie, les six patients étant âgés de plus de 5 ans. De même, dans la littérature, 30 % (6/20) des patients de la cohorte rapportaient un trouble ophtalmologique de type : amblyopie bilatérale et astigmatisme (1/20), strabisme (4/20), astigmatisme et hypermétropie (1/20). Les troubles ophtalmologiques semblent donc être un élément à part entière du phénotype associé au gène *MYT1L* et doivent être dépistés chez les patients.

Normocéphalie et lésions cérébrales non spécifiques

La microcéphalie est définie par un périmètre crânien inférieur à -3DS selon la société française de pédiatrie. Il n'a pas été décrit de microcéphalie ou de macrocéphalie (supérieure à +3DS) chez les patients de la littérature. Nous rapportons deux patients de notre cohorte avec un périmètre crânien <-3DS et aucun avec une macrocéphalie. Concernant les anomalies à l'IRM cérébrale, celles-ci sont peu spécifiques, et plusieurs types d'anomalie ont été rapportés à la fois dans notre cohorte et dans la littérature, (respectivement 22% versus 31%), sans mise en évidence d'un signe récurrent ou spécifique.

Absence d'éléments malformatifs

3 patients de la littérature ont été décrits avec des malformations d'organes (hernie inguinale bilatérale, anomalie de fermeture du tube neural avec paraparésie spastique séquellaire, pieds bots bilatéraux). Nous rapportons un patient avec une hernie de coupole diaphragmatique droite de diagnostic anténatal et des kystes rénaux chez un second patient. Au total, le gène *MYT1L* semble assez peu pourvoyeur de malformations congénitales.

4.1.2 Nouveaux aspects cliniques identifiés chez les patients *MYT1L*

Patients sans déficience intellectuelle

Le taux de déficience intellectuelle semble être plus faible dans notre étude (14/22) en comparaison avec les SNVS de la littérature (18/18) ($p=0.0047$).

Nous rapportons en effet dans cette cohorte les premiers patients sans déficience intellectuelle. Parmi les 22 patients dont les compétences neuropsychologiques pouvaient être analysées, 8 ne présentaient pas de déficience intellectuelle. Ces patients ont toutefois des difficultés scolaires, de sévérité variable, essentiellement sévères et invalidantes au quotidien. Tous ces patients sauf 2 d'entre eux ont également bénéficié d'adaptations scolaires, comme la mise en place d'auxiliaires de vie scolaire ou de classes à effectifs réduits (classes ULIS). Le profil neuropsychologique de ces patients n'a pas été étudié précisément par manque d'informations mais certains aspects ressortent toutefois avec la présence d'un trouble complexe des apprentissages pouvant associer dysphasie, dyspraxie, dyscalculie, dysgraphie et trouble déficitaire de l'attention. Bien entendu, les données neuropsychologiques détaillées des 3 patientes évoquées dans le chapitre précédent (3.4.3.2) sont insuffisantes pour conclure à un quelconque profil neuropsychologique et des données d'un plus grand nombre de patients seront nécessaires pour préciser ces troubles. Une étude visant à étudier le profil neuropsychologique des patients est actuellement en cours par des collaborateurs et devraient nous apporter des réponses prochainement.

La sévérité de la déficience entre nos patients et ceux de la littérature était similaire, avec des formes légères à modérées prépondérantes, et des formes sévères plus rares (Figure 30).

Sur le plan neurologique, nous rapportons plusieurs patients pour lesquels les cliniciens soulignent la présence d'une maladresse ou d'une ataxie. Cet aspect ne semble pas résulter d'une anomalie neurologique spécifique et pourrait être expliqué en partie par les troubles praxiques et les difficultés visuo-spatiales des patients.

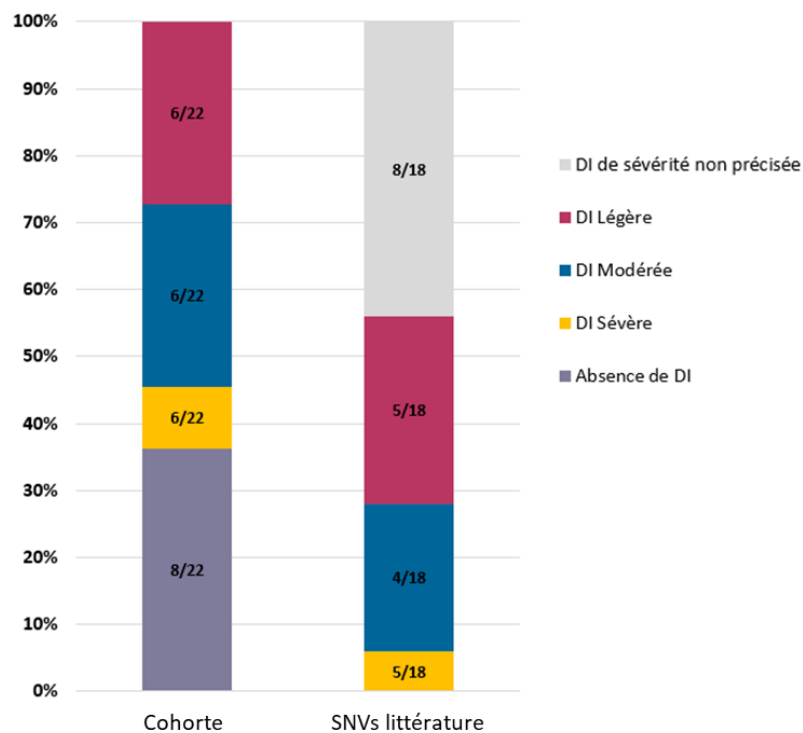


Figure 30 : Comparaison du degré de déficience intellectuelle entre notre cohorte et la littérature

Erratum : 2/22 patients de notre cohorte présentent un déficience intellectuelle sévère

Identification de patients ayant des difficultés à prendre du poids et de patients en insuffisance pondérale

Sur le plan alimentaire, nous avons confirmé la fréquence élevée des patients avec un surpoids ou une obésité (55% dans notre cohorte versus 57% dans la littérature) (Figure 31). Nous soulignons également la présence de 42 % d'individus dans notre cohorte qui présentent un poids dans les normes selon les courbes de l'association française de pédiatrie (AFPA). Ce résultat est extrêmement proche de celui que nous retrouvons dans la littérature et qui est de 43%.

Par la même occasion, nous avons colligé dans cette cohorte les premiers patients ayant présenté des difficultés à prendre du poids en période néonatale et dans l'enfance. Ces difficultés étaient parfois associées à des troubles de l'oralité, des fausses routes ou des vomissements, et pouvaient nécessiter un geste thérapeutique (sonde nasogastrique, gastrostomie, régime hypercalorique). Elles ont évolué favorablement puisqu'aucun enfant ayant présenté de tels troubles ne se trouvait en insuffisance pondérale par la suite. Un patient de notre cohorte présentait une insuffisance pondérale à l'âge de 14 ans, avec un IMC égal à 15, sans autre élément particulier. Cette jeune fille était née à 36 SA avec des mensurations au-dessus des normes (3520g, 50cm) et avait présenté des hypoglycémies néonatales. Il s'agit d'un symptôme clinique encore jamais rapporté chez les patients présentant une mutation dans le gène *MYT1L*, et pour lequel nous avons donc peu de recul.

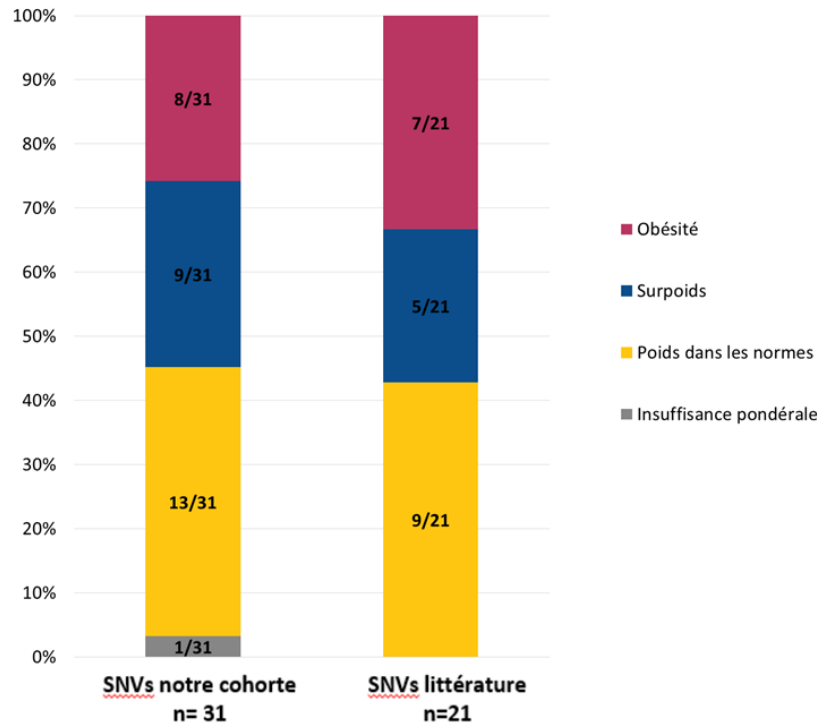


Figure 31 : Comparaison du phénotype pondéral entre notre cohorte et la littérature

Nous avons étudié l'âge à la prise de poids des patients dans notre cohorte et retrouvons un âge moyen de 3,5 ans. Cette donnée a été calculée à partir des informations de 12 enfants sur les 19 ayant présenté un trouble pondéral et nous permet de confirmer l'existence d'un rebond d'adiposité précoce dans cette pathologie. Cette donnée est très similaire à celle que nous avons calculée dans la littérature grâce aux données disponibles et que nous estimons à environ 4 ans. Cet âge est probablement supérieur à la réalité, car les informations étaient dans l'ensemble peu renseignées ou peu précises dans les articles (par exemple : pour la notion de « prise de poids avant l'âge de 5 ans » nous avons pris comme valeur 5 ans). Nous n'avons pas intégré dans nos calculs les seules informations « prise de poids précoce dans l'enfance ». Nous avons essayé de comprendre quels étaient les mécanismes sous-jacents à cette prise de poids et avons effectué des comparaisons génotypes-phénotypes qui seront développées dans la discussion de cette étude (chapitre 4.2).

Nous rappelons également la présence de quatre patients supplémentaires qui ont bénéficié d'un régime strict avec surveillance rigoureuse de la prise alimentaire par les parents, ayant permis un retour à la normale du poids ou un passage de l'obésité au surpoids, ou encore une stabilité dans la prise de poids. Cet aspect est fondamental pour la prise en charge thérapeutique des patients avec SNVs dans le gène *MYT1L* puisqu'il pourrait permettre de diminuer le risque de morbi-mortalité lié à la surcharge pondérale chez ces patients.

Élargissement du phénotype comportemental (alimentaire et autres troubles du neurodéveloppement)

Concernant les troubles du comportement alimentaire, nous élargissons le spectre clinique avec la notion d'hyperphagie, de tachyphagie, de tendance à avaler les morceaux sans les mâcher, de chapardage alimentaire, de sensation de faim permanente, d'obnubilation envers les aliments, de

trouble PICA, de camouflage d'aliments ou de recherche d'aliments dans la poubelle. 42 % des patients de la cohorte présentent des troubles de ce spectre, de sévérité très variable en fonction des individus.

La présence de stéréotypies et d'une anxiété a été retrouvée de manière significativement plus fréquente dans notre cohorte en comparaison avec la littérature ($p = 0.02$ et 0.03 respectivement) (Figure 32). Cette différence peut être expliquée par des modalités de recueil de données différentes. La présence de stéréotypies a pu également être intégrée dans le trouble du spectre autistique dans la littérature. Nous avons noté un plus grand nombre de patients avec une intolérance à la frustration mais cette différence n'était pas significative. Les enfants faisant des crises de colère présentent des QI de tous niveaux, mettant en avant le fait que la présence de ce trouble ne peut pas être entièrement mise sur le compte des difficultés à s'exprimer verbalement. De façon inattendue malgré les colères et la frustration, nous rapportons plusieurs patients au caractère enjoué et décrits comme très amicaux envers leur entourage.

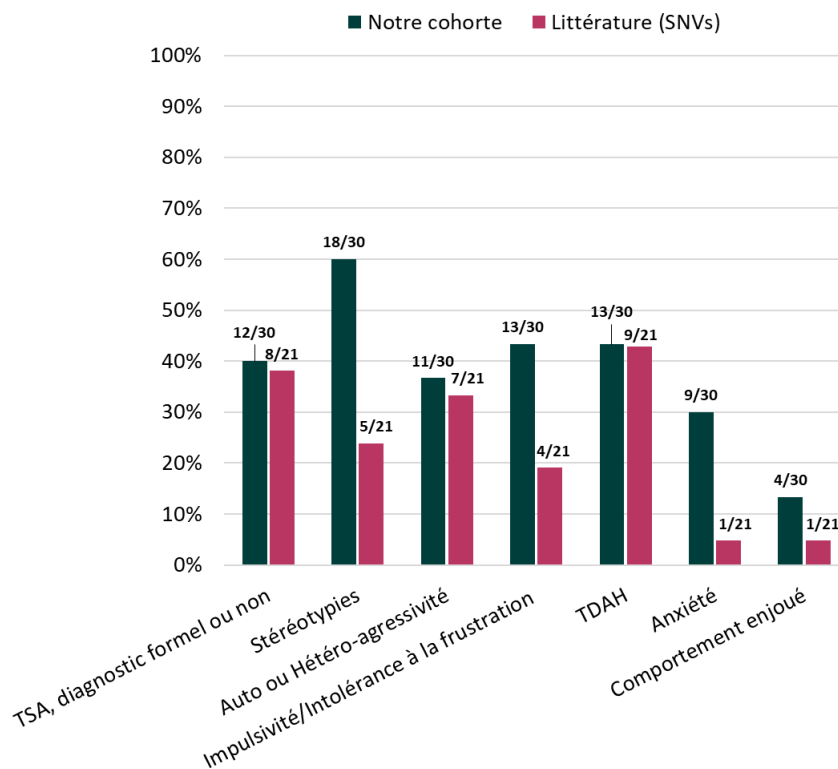


Figure 32 : Comparaison des différents troubles du comportement entre notre cohorte et la littérature

Identification d'une dysmorphie faciale

Une dysmorphie particulière tend à se dessiner chez certains patients de notre cohorte (22/30). Nous avons pu récupérer les photographies de 14 des 22 patients et à partir de 11 patients pour lesquels nous bénéficions de photographies de bonne qualité, nous avons établi un portrait-robot représentatif de la dysmorphie liée à la perte de fonction du gène *MYT1L* (Figure 33). Ce masque a été réalisé grâce au programme de recherche du site internet Face2gene (voir ressources web). Face2gene est une application en ligne de reconnaissance faciale capable d'établir un diagnostic rapide de maladies rares en se basant sur les caractéristiques du visage du patient. Les résultats ne sont pas toujours fiables, toutefois l'obtention de ce portrait *MYT1L* permet de mettre en avant certains traits

morphologiques comme l'énophtalmie, les yeux en amande, une pointe du nez large aux narines antéversées et des joues tombantes.



Figure 33 : Visage type associé à la perte de fonction du gène *MYT1L*.
Ce portrait a été obtenu à partir de 11 photographies de patients de notre cohorte.

Grâce aux photographies et aux éléments cliniques décrits par les cliniciens collaborateurs, il nous a semblé que certains signes cliniques étaient partagés par les patients de la cohorte et de la littérature. Les caractéristiques les plus communément identifiées étaient la présence d'une énophtalmie avec des yeux en amande, d'un nez un peu bulbeux et légèrement antéversé, de joues pleines et tombantes, d'une lèvre supérieure avec un arc de cupidon plutôt marqué et de lobes d'oreilles attachés et épais. Des photographies de face (Figure 34) et de profil centrées sur les oreilles (Figure 35) de patients de notre cohorte et de la littérature présentant ces caractéristiques sont présentées ci-dessous.

Les photographies n'apparaissent pas dans la version en ligne.

Figure 34 : Photographies des patients avec éléments dysmorphiques notables au sein de notre cohorte et de la littérature

A) patients issus de notre cohorte. (1) patient 1 de face à l'âge de 6 ans et 10 ans ; (2) patiente 3 de face à l'âge de 6 ans et de 7,5 ans ; (3) patient 7 de face à l'âge de 7 ans ; (4) patient 8 de face à l'âge de 7 ans (5) patiente 13 de face à l'âge de 8 ans ; (6) patiente 16 de face à l'âge de 8 mois ; 18 mois ; et 28 mois. B) patients issus de la littérature avec SNVs et délétions 2p25.3. (7) Patiente 2 de l'article de Windhauser (2020), 6 ans et 8 ans ; (8) patiente 7 de l'article de Windhauser (2019), 9 ans ; (9) patiente 4 de l'article de Doco Fenzy (2014), 6 ans ; (10) patiente 5 de l'article de Doco Fenzy (2014), 4 ans ; (11) patiente 5 de l'article de Stevens (2011), âge non renseigné. C) patients avec duplication 2p25.3. (12) patient P32 de notre cohorte, à l'âge de 3 ans et 8 ans ; (13, 14 et 15) patient 20 et ses enfants patients 21 et 22, 10 et 6 ans respectivement (De Rocker et al. 2015).

Figure 35 : Profil et morphologie des oreilles des patients issus de notre cohorte

A) Photographies de profil des patients de notre cohorte. B) Photographies centrées sur les oreilles des patients. Notez la présence au niveau des oreilles de lobules épais, parfois attachés. (1) patient 1 de profil à l'âge de 10 ans ; (2) patiente 3 de profil à l'âge de 6 ans (3) patiente 6 de profil à l'âge de 13 ans ; (4) patiente 26 de profil à l'âge de 30 ans ; (5) patient 12 de profil à l'âge de 34 ans ; (6) patient 7 de profil à l'âge de 7 ans ; (7) patient 32 de profil à l'âge de 3 ans et 8 ans ; (8) patient 14 de profil à l'âge de 4,5 ans ; (9) patiente 19 de profil à l'âge de 28 ans ; (10) patiente 16 de profil à l'âge de 18 mois ; (11) patiente 13 de profil à l'âge de 8 ans ; (12) patient 30 de profil à l'âge de 9 ans ; (13) patient 2 de profil à l'âge de 30 mois

Nous avons noté précédemment d'après les données de la littérature une plus grande proportion de patients avec une dysmorphie chez les patients présentant une délétion 2p25.3 comparativement aux patients avec un SNV du gène *MYT1L*, suggérant que les éléments dysmorphiques pourraient être en partie liés à un autre gène que *MYT1L* (Figure 14 page 64). Notre cohorte, ne comprenant que des patients avec SNVs, montre un taux élevé de patients décrits comme dysmorphiques, se rapprochant du taux observé chez les patients avec une délétion, remettant en question cette distinction entre SNVs et CNVs.

Il est à noter que le patient P32 rapporté dans notre cohorte avec une duplication intragénique de *MYT1L* présente également les mêmes traits morphologiques (Figure 34C), tout comme plusieurs patients décrits dans la littérature (De Rocker et al. 2015). Cet aspect nous conforte dans l'hypothèse de l'existence d'un spectre clinique associé aux duplications plus large que celui rapporté dans la littérature.

Finalement, l'ensemble de ces données confirme qu'il semble bien exister une dysmorphie chez les patients *MYT1L*, avec délétion ou variation ponctuelle, même si celle-ci n'est pas spécifique et ne concerne pas tous les patients.

Pour finir, nous pourrions retenir comme éléments notables : l'énophtalmie et les yeux en amande, le nez un peu bulbeux aux narines antéversées, les joues pleines et tombantes, une lèvre supérieure avec un arc de cupidon plutôt marqué et des lobes d'oreilles épais parfois attachés. Bien entendu il s'agit pour le moment d'une simple analyse morphologique et ces éléments ne permettent pas à l'heure actuelle d'évoquer un syndrome lié au gène *MYT1L* en se basant sur la simple dysmorphie, comme cela est parfois le cas pour d'autres syndromes génétiques.

Résumé du phénotype associé à l'haploinsuffisance du gène *MYT1L*

Au total, grâce à cette étude, nous avons pu confirmer les signes cliniques typiques de ce syndrome et apporter de plus amples informations concernant certains éléments phénotypiques. La Figure 36 présente de manière résumée ce phénotype, d'après l'association de nos données et de la littérature (SNVs).

Ainsi, nous retrouvons au premier plan dans 97% des cas un retard de langage et dans 74% des cas un retard moteur. Une déficience intellectuelle de sévérité variable s'associe au tableau dans 64% des cas, et nous ne retrouvons pas de déficience intellectuelle chez 36% des patients. Des troubles du comportement sont présents chez 100% des patients, et sont d'aspects très variés avec par exemple un trouble du spectre autistique chez 40 % des individus et une impulsivité avec intolérance à la frustration chez 43% des patients. Il existe par ailleurs une surcharge pondérale ou une obésité chez 55% des individus, associée à des troubles compulsifs alimentaires dans 42% des cas. Une épilepsie est présente dans 26% des cas et des anomalies à l'IRM cérébrale sont identifiées chez 22% des patients. Enfin, nous notons un trouble du sommeil et des troubles ophtalmologiques chez respectivement 26%

et 32% des patients. Pour terminer, une dysmorphie peu spécifique est mise en évidence chez 73% des individus.

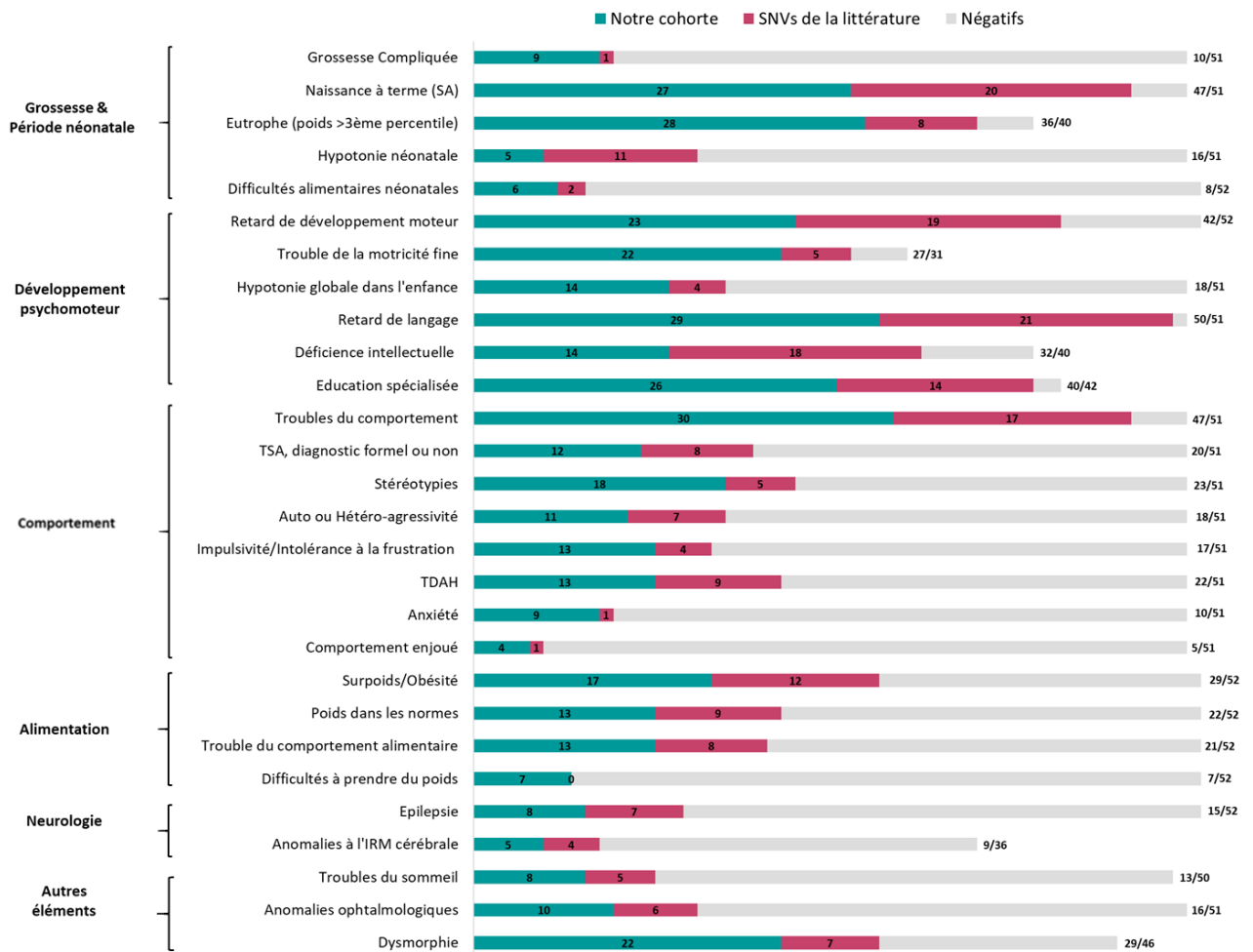


Figure 36 : Résumé des principaux signes cliniques identifiés chez les patients *MYT1L*, à la fois dans notre cohorte et dans la littérature (SNVs)

4.2 Relation génotype-phénotype des SNVs

Étant donné la présence de variations tronquantes et délétions du gène en cause chez un grand nombre de patients, il paraît indiscutable que l'haploinsuffisance de *MYT1L*, et donc probablement le dosage génique fin de ce facteur de transcription, est responsable du phénotype observé. En revanche, en plus de ces variations perte de fonction, un pattern mutationnel particulier concernant les variations faux sens a été depuis longtemps observé. En effet, que ce soit dans la littérature ou dans nos données, la grande majorité des variations faux-sens à tendance à clusteriser dans les 2^{ème} et 3^{ème} domaines doigt de zinc, qui médient l'interaction de *MYT1L* à l'ADN et plus précisément au niveau du motif 5'-AAGTT-3' présent dans le promoteur des gènes cibles (Figure 37). Nous avons étudié spécifiquement le phénotype de ces patients avec variation faux-sens au sein de ces deux domaines afin de rechercher des différences attribuables à un mécanisme de pathogénicité potentiellement non-haploinsuffisant concernant ces variations.

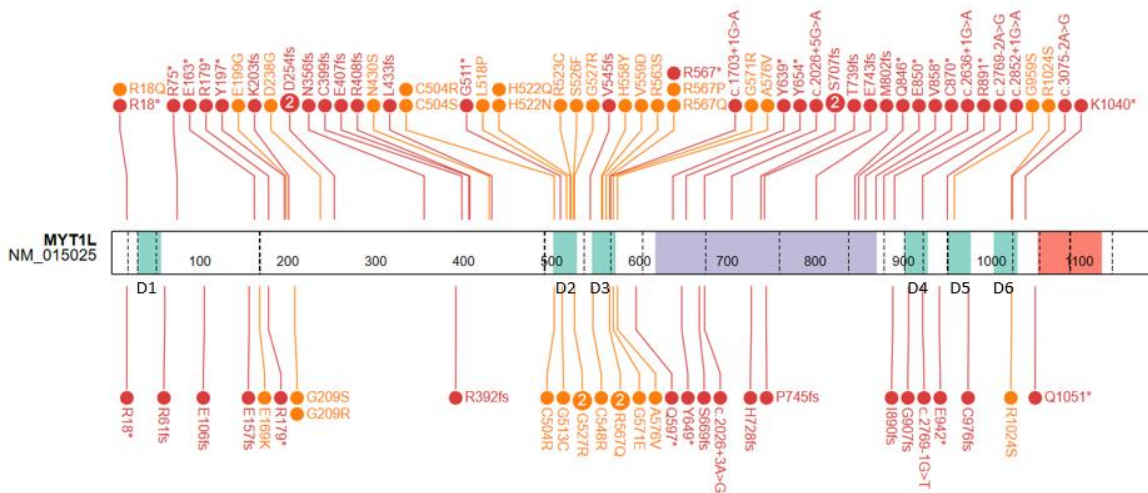


Figure 37 : Clusterisation des variations faux-sens au sein du 2^{ème} et 3^{ème} domaine doigt de zinc.
 Cette figure présente la localisation des variants issus de la littérature ($n=56$; partie haute) et des variants issus de notre cohorte ($n=31$; partie basse). Les variants faux-sens sont représentés en orange et les variants tronquants en rouge. Les domaines doigt de zinc sont représentés en vert. Représentation issue du site Protein Paint (voir ressources web).

Les patients avec faux-sens dans le 2^{ème} et 3^{ème} domaine doigt de zinc ont un phénotype classique

À partir des données de notre cohorte, nous avons comparé le phénotype des patients avec faux-sens dans les deux domaines doigt de zinc ($n=9$) avec celui des patients avec variation tronquante ($n=18$). De façon générale, nous n'avons pas retrouvé de différence entre ces deux groupes (Figure 38). Nous n'avons retrouvé aucune anomalie à l'IRM cérébrale chez les patients avec variation faux-sens, ni aucun reflux gastro-œsophagien ou malformation néonatale, mais ces résultats ne sont pas significatifs et il pourrait s'agir d'un biais lié au plus faible échantillon de patients.

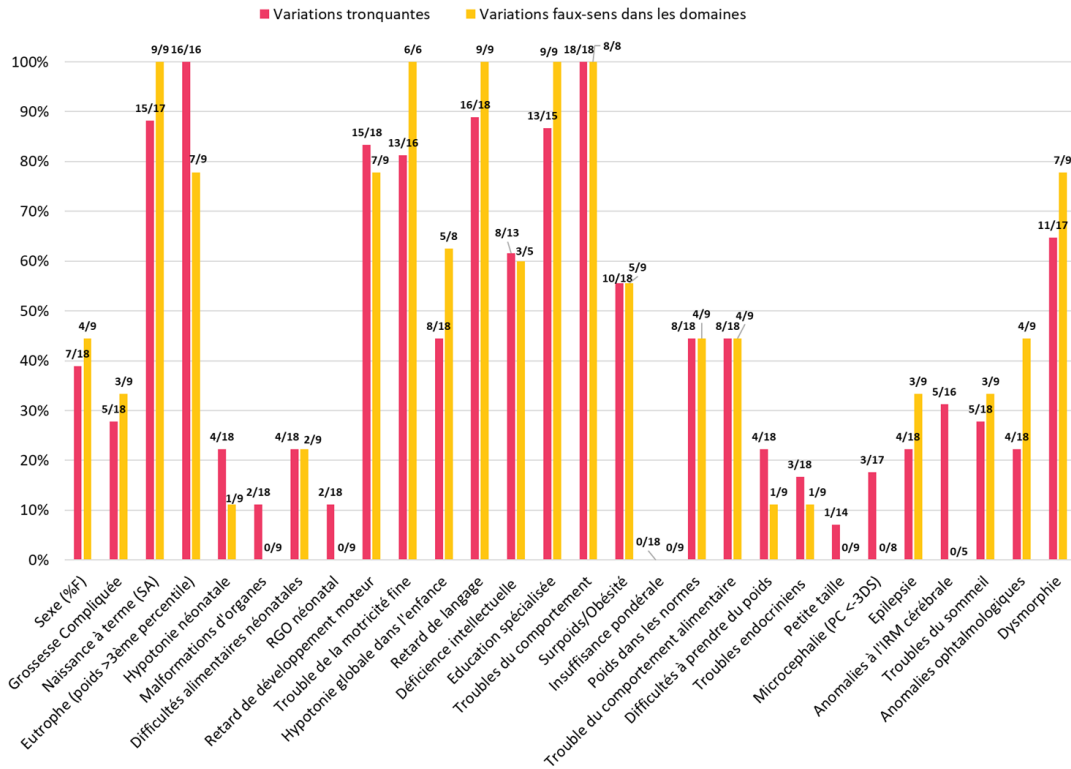


Figure 38 : Comparaison du phénotype entre le groupe de patients avec variations faux-sens dans les 2^e et 3^e domaines doigt de zinc et celui avec variations tronquantes.
 En rose : variants tronquants ; en jaune : variants faux-sens présents dans les domaines 2 et 3 en doigt de zinc.

Nous n'avons retrouvé aucune différence lorsque nous avons étudié de manière plus spécifique les différents troubles alimentaires (Figure 39).

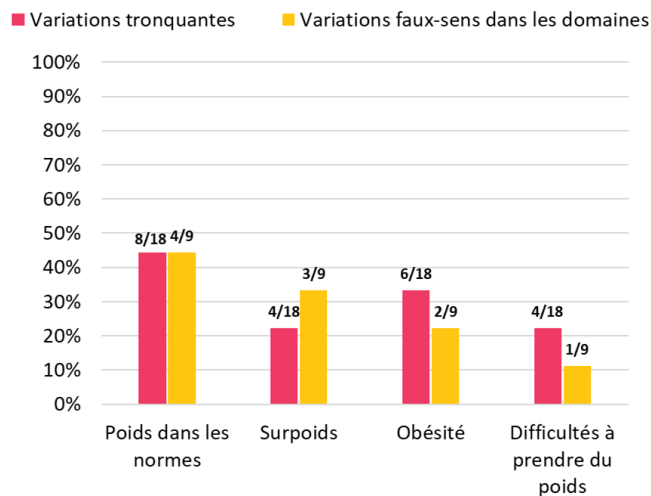


Figure 39 : Comparaison des troubles alimentaires entre le groupe de patients avec variations faux-sens dans les 2^e et 3^e domaines doigt de zinc et celui avec variations tronquantes.
 En rose : variants tronquants ; en jaune : variants faux-sens présents dans les domaines 2 et 3 en doigt de zinc.

Enfin, concernant la dynamique de la prise de poids, nous avons modifié les courbes d'IMC présentées préalablement (Figure 24, page 86) afin qu'elles renseignent sur le type de variations (Figure 40). Nous avons observé des cas d'obésité/surpoids et des patients de poids normal pour les faux-sens présents dans les domaines comme pour les variants tronquants. Malgré le faible nombre de patients dans chaque catégorie, notamment du fait de la séparation de la cohorte en deux en fonction du sexe, il ne semble pas y avoir de différence importante concernant la dynamique de l'IMC en fonction du type de variation.

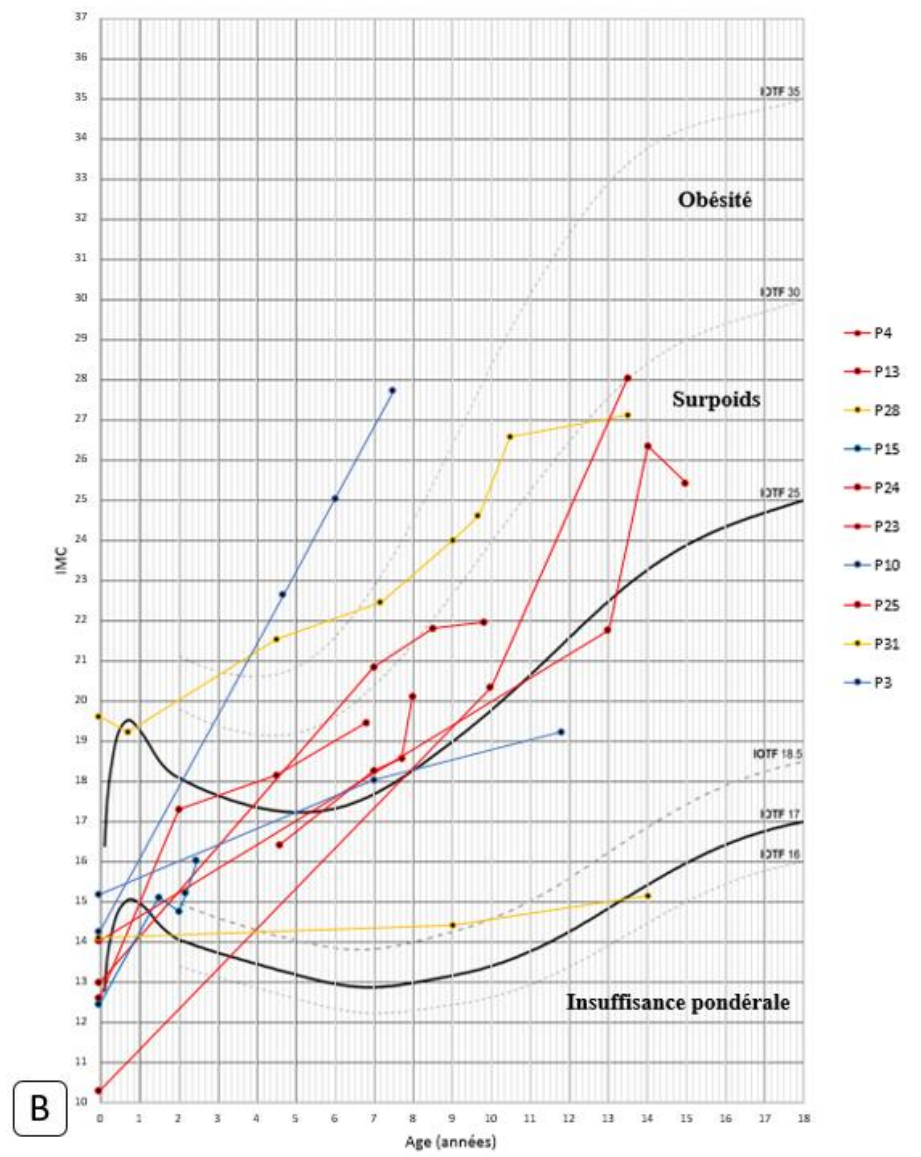
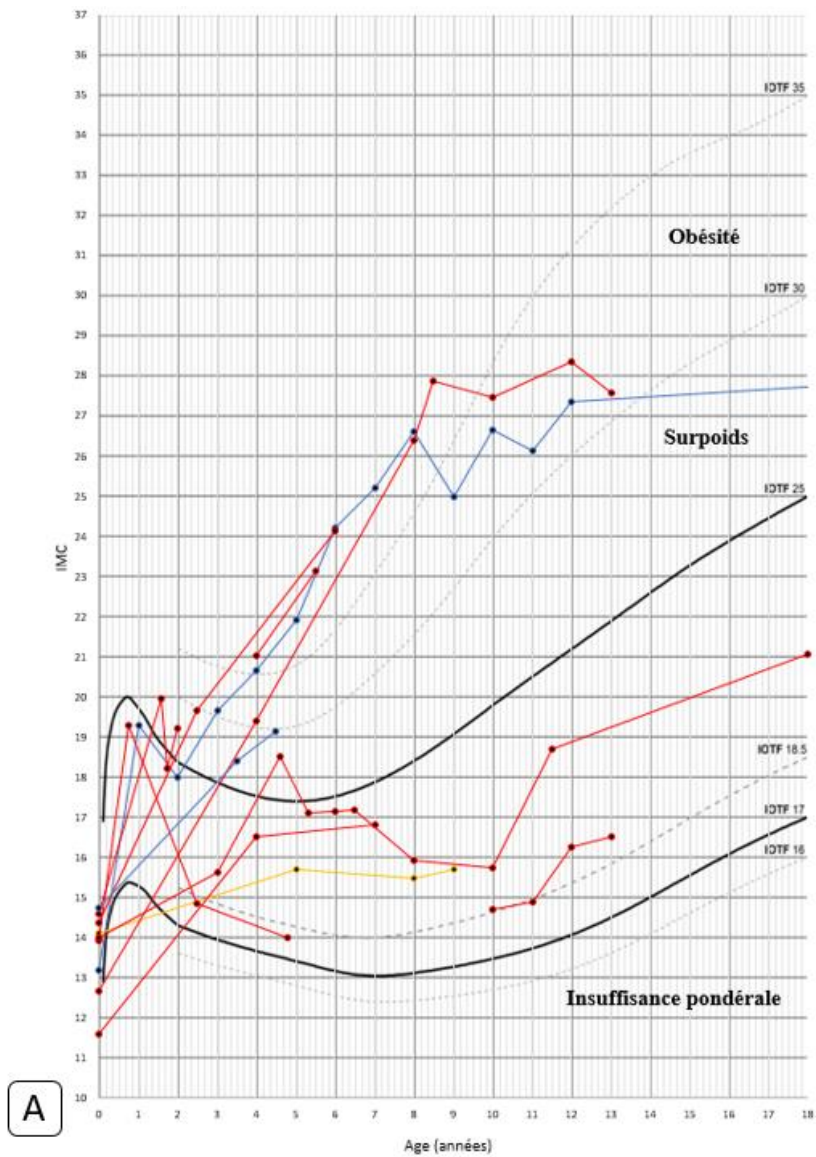


Figure 40 : Indice de masse corporelle des garçons (A) et des filles (B) de la cohorte de la naissance à l'âge de 18 ans (kg/m²)
 Représentation en rouge des variants tronquants, en bleu des variants faux-négatifs présents dans les domaines 2 et 3, et en jaune variants faux-négatifs présents hors domaines.

De même, aucune différence n'était retrouvée concernant les troubles du comportement ou la sévérité de la déficience intellectuelle (Figure 41).

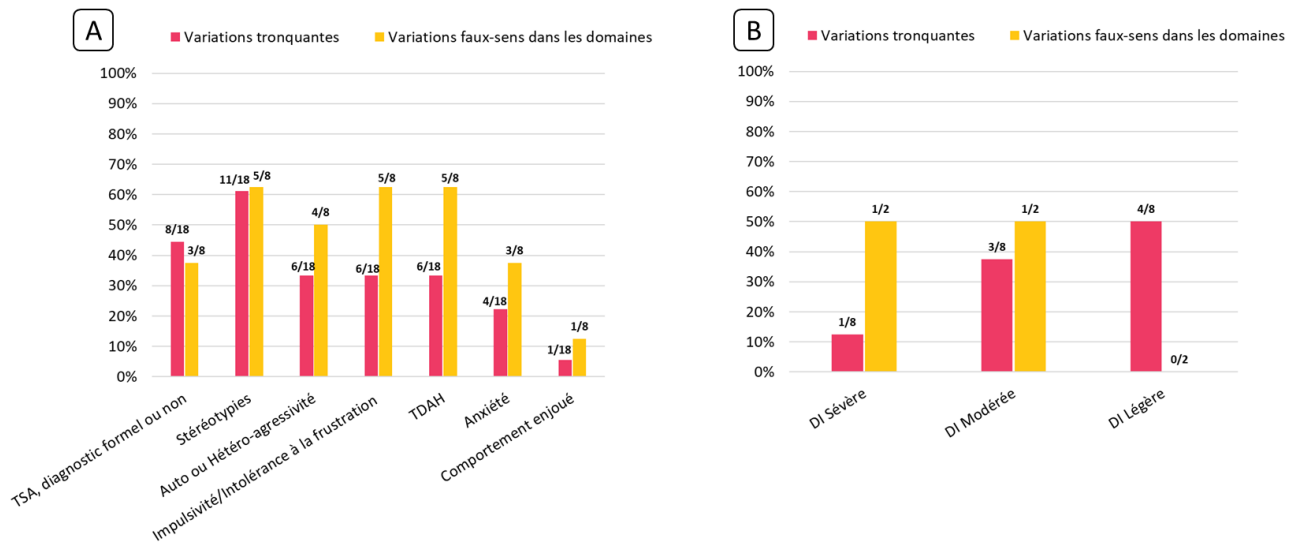


Figure 41 : Comparaisons entre le groupe de patients avec variations faux-sens dans les 2^e et 3^e domaines doigt de zinc et celui avec variations tronquantes : détails concernant les troubles du comportement et efficacité intellectuelle

A) Représentation des troubles du comportement. B) Représentation des différents degrés de déficience intellectuelle.

Les variations faux-sens en dehors des 2^{ème} et 3^{ème} domaines doigt de zinc peuvent résulter en un phénotype classique.

Aucun variant faux-sens en dehors des domaines 2 et 3 n'a été rapporté dans la littérature. Pour cette raison, la pathogénicité de ce type de variations a été questionnée, et certains collaborateurs nous ayant adressé des patients avec ce type de variations faisaient preuve de prudence et avaient rendu les variations en classe 3 (variation de signification inconnue). Notre étude apporte 4 patients avec mutation faux-sens *de novo* en dehors des deux domaines doigt de zinc, dont le phénotype n'était globalement pas différent du phénotype des autres patients, avec notamment un surpoids identifié chez 2 patients, 1 patient avec un poids dans les normes (et ayant présenté des difficultés à la prise de poids) et 1 patient avec une insuffisance pondérale. De même on notait un retard de langage chez 4/4 individus, des troubles du comportement chez 4/4, une épilepsie chez 1/4, des troubles ophtalmologiques chez 2/4, une dysmorphie chez 4/4. Les données ne sont pas présentées de manière spécifique du fait du petit nombre d'individus, toutefois il serait intéressant de poursuivre cette étude à l'avenir afin de préciser ces données.

Au total, notre recherche de relations génotype-phénotype n'a pas montré de caractéristiques phénotypiques particulières en fonction de la position de la mutation, notamment en comparant les variations tronquantes et les variations faux-sens dans les 2^e et 3^e domaines doigt de zinc. Nous faisons l'hypothèse que ces variations faux-sens pourraient perturber l'interaction de MYT1L avec les motifs 5'-AAGTT-3', interaction étant à l'origine de la principale fonction connue de MYT1L, consistant à inhiber certains gènes non neuronaux dans le cerveau fœtal. Ainsi ces variations pourraient possiblement mener à la production d'une forme inactive de MYT1L, ayant des conséquences similaires à l'absence de MYT1L causée par les variations nulles.

4.3 Relation génotype-phénotype pour les duplications 2p25.3

Nous rapportons dans cette étude deux nouveaux patients avec duplication interstitielle de *MYT1L*. Le patient P32 présente un trouble schizophrénique en cours de diagnostic. Aucun patient schizophrène rapporté dans la littérature ne présente de duplication intragénique de *MYT1L*. Tous présentaient une duplication intéressant l'extrémité 3' du gène et une partie du gène *PXDN* (voir Figure 18 page 68). Face à l'identification de ce nouveau patient présentant à la fois une schizophrénie (spécifique aux duplications partielles de *MYT1L*) et un trouble neurodéveloppemental avec obésité, dysmorphie, difficultés scolaires et autisme (compatible avec une haploinsuffisance de *MYT1L*), nous évoquons la possibilité que les duplications de *MYT1L* puissent résulter en un phénotype hybride entre ces deux entités. Les connaissances sur les duplications de *MYT1L*, et notamment sur les mécanismes moléculaires de pathogénicité sont encore limitées et de nouvelles études seront nécessaires pour mieux comprendre cette possible entité clinico-biologique.

4.4 Limites de l'étude

Des biais dans le recueil des données cliniques sont à citer, notamment par manque d'informations et du fait de la multiplicité des intervenants. Nous avons essayé de diminuer les données manquantes en recontactant les cliniciens à plusieurs reprises. Certaines données étaient évaluées de manière subjective, notamment la cotation de la déficience intellectuelle, qui n'a majoritairement pas été réalisée par les tests psychométriques. Les tests neuropsychologiques étaient globalement peu disponibles.

L'analyse de la répartition des variations dans la littérature et des bases de données de mutations *de novo* a donné lieu à un biais, car nous n'avons gardé qu'un seul exemplaire de chaque variant du fait de la difficulté à distinguer les variations présentes de manière indépendantes chez plusieurs patients, et des variations artificiellement dupliquées entre plusieurs bases. De fait nous avons perdu l'information des variations récurrentes utiles pour identifier les patterns mutationnels.

Le petit nombre de patients peut être une limitation concernant certaines comparaisons au sein de sous-groupes de notre cohorte. En particulier, les relations génotype-phénotype chez les patients avec variations faux-sens étaient réalisées sur des petits effectifs et pourraient être plus pertinentes sur des cohortes plus importantes.

Enfin, nous citons un biais plus fondamental d'inclusion des patients. Les patients inclus avaient tous été investigués dans le cadre d'une anomalie neurodéveloppementale ou d'une obésité, ce qui ne reflète potentiellement pas tout à fait la réalité du spectre phénotypique entourant les variations pathogènes de *MYT1L*. Il paraît plausible que des formes plus légères voire pauci-symptomatiques puissent exister. Dans ce cas, notre étude aurait tendance à présenter un phénotype un peu plus sévère qu'il n'est réellement.

5 Perspectives

5.1 Episignatures

Les approches récentes d'analyse du génome humain ont permis l'identification de signatures de méthylation de l'ADN, également appelées épisignatures, chez des patients avec anomalie du neurodéveloppement (Aref-Eshghi et al. 2018). Les marques épigénétiques sont établies et maintenues par un réseau complexe de protéines à l'origine d'un ensemble appelé épigénome. Ces épisignatures, obtenues à partir de prélèvement sanguin périphérique, peuvent notamment aider à l'interprétation de résultats génétiques de signification inconnue. 42 épisignatures de pathologies du neurodéveloppement ont été identifiées à ce jour (Aref-Eshghi et al. 2020). Un projet de recherche est actuellement en cours au CHU de Rouen, avec pour objectif d'identifier de nouveaux profils de méthylation de l'ADN de gènes impliqués dans l'autisme, et notamment du gène *MYT1L*. Comme nous l'avons vu, *MYT1L* est d'expression majoritairement cérébrale, toutefois il n'est à ce jour pas clair si l'expression lymphocytaire d'un gène est un prérequis indispensable à l'identification d'une épisignature. Ce gène ne semble pas jouer de rôle direct sur la méthylation de l'ADN, mais il régule un très grand nombre de gènes très probablement impliqués dans la méthylation de l'ADN et la machinerie épigénétique. À ce jour, aucune relation concluante n'a été mise en évidence entre les fonctions précises d'un gène ou les signes cliniques d'un syndrome, et la présence d'une épisignature (Aref-Eshghi et al. 2020).

Si une épisignature de *MYT1L* était disponible, nous pourrions alors proposer ce test aux patients pour lesquels il n'a pas été possible jusqu'à maintenant de prouver l'implication de *MYT1L* dans le phénotype du patient, notamment les patients adoptés pour lesquels aucune ségrégation de la variation n'est réalisable. Les variants de ces patients sont à ce jour rendus comme étant de signification inconnue selon la classification ACMG, responsables d'une errance diagnostique persistante et d'une absence de conseil génétique envisageable.

5.2 Diagnostic anténatal

Le syndrome associé à la perte de fonction du gène *MYT1L* associe de multiples signes cliniques aspécifiques (retard de développement, épilepsie, obésité, trouble du comportement), qui ne sont pas retrouvés en anténatal, et ne permettent donc pas dans la grande majorité des cas de mettre en évidence cette pathologie avant la naissance de l'enfant. Ces troubles sont d'ailleurs plutôt mis en évidence aux alentours de 6-18 mois devant l'apparition d'un trouble /retard du neurodéveloppement. L'identification de malformations cérébrales en anténatal pourrait faire évoquer une pathologie neurologique éventuellement syndromique et mener à des investigations génétiques, mais encore une fois, les atteintes cérébrales dans ce syndrome ne sont pas du tout spécifiques ni sévères, ni fréquentes (22 % des patients seulement, soit 5/23 de notre cohorte), et les analyses de l'exome et/ou panels de gènes ne sont pas encore réalisées en anténatal en dehors de protocoles de recherches ou devant des signes très spécifiques. Seules les délétions 2p25.3 pourraient être identifiées par CGH-array en présence de malformations.

Un patient a été décrit dans la littérature très récemment, à la suite d'un diagnostic anténatal d'une délétion interstitielle 2p25.3 de 64.5 Kb emportant un seul exon de *MYT1L* ([hg19] 2p25.3(2,139,268-2,203,755)x1). Cette délétion, héritée d'une mère asymptomatique, a été mise en évidence par

technique de CGH-array devant la présence de signes morphologiques anormaux à l'échographie du 2^e trimestre de la grossesse (angle fronto-nasal aplati, os propres du nez verticaux, angle naso-labial aigu, convexité des aires maxillaires et globes orbitaires proéminents). La délétion a été considérée comme étant à l'origine des signes cliniques et un conseil génétique a été donné au couple. Toutefois, devant la présence de ces signes cliniques inhabituels, et de l'absence de symptôme chez la mère, nous nous sommes questionnés sur la pathogénicité de la variation et avons identifié une délétion emportant un exon UTR, c'est-à-dire un exon transcrit mais non traduit, et donc n'entraînant potentiellement pas de modification de la synthèse/fonction protéique. Nous pouvons donc penser que le phénotype du patient est lié à une autre cause génétique non identifiée. Ce cas clinique souligne la nécessité de rester prudent face à l'interprétation des variants, notamment en anténatal avec les conséquences qu'il en suit (interruption de la grossesse, angoisse, culpabilisation...), et souligne la difficulté d'interprétation des variants en l'absence de phénotype.

5.3 Pistes thérapeutiques

Actuellement, le traitement de cette affection est symptomatique. Aucune thérapie spécifique au gène *MYT1L* n'est pour l'instant disponible. Des équipes travaillent néanmoins sur des pistes thérapeutiques. Prenant pour modèle l'obésité, une équipe a généré des souris transgéniques grâce à la technique de CRISPR-Cas9, afin de tester s'il était possible de modifier le phénotype d'obésité chez des souris haploinsuffisantes pour le gène *Sim1* (Matharu et al. 2019). Afin d'augmenter l'expression de l'allèle wild-type de ce gène chez des souris hétérozygotes, les auteurs ont fusionné la protéine non fonctionnelle dCas9 avec un activateur de la transcription VP64. En ciblant le promoteur ou l'enhancer de *sim1*, les auteurs ont montré qu'ils parvenaient à réguler à la hausse l'expression de *sim1* et à éviter le phénotype d'obésité chez ces souris transgéniques, via des injections intrarachidiennes post-natales. Les résultats ont été similaires pour le gène *Mc4r*. Cette technique innovante souligne le potentiel thérapeutique de cette approche pour réguler d'autres gènes haploinsuffisants. Ces résultats semblent particulièrement intéressants dans les gènes responsables d'un phénotype post-natal, comme c'est le cas de l'obésité associée au gène *MYT1L*. Il semble moins évident que l'augmentation post-natale du dosage génique d'un gène haploinsuffisant puisse améliorer un phénotype cognitif par exemple.

Pour le moment, chez les patients avec mutation de *MYT1L*, les troubles alimentaires semblent difficiles à contrôler, notamment en raison de l'obsession et de la quête permanente de nourriture. Il semble nécessaire de veiller à exercer un contrôle strict de la prise alimentaire sur le long terme, et de surveiller l'accès des patients à la nourriture. Les régimes alimentaires ont été observés comme efficaces chez certains patients et sont donc à instaurer dès que possible chez les patients avec surpoids ou obésité afin de réduire au maximum les comorbidités.

Les troubles du comportement sont également difficiles à stabiliser et doivent être pris en charge en neuropédiatrie ou en pédopsychiatrie. Les sources de stress doivent être limitées au maximum et l'environnement doit être rassurant et stable autant que possible.

6 Conclusion

Nous avons analysé au sein de cette étude collaborative internationale 31 patients présentant un trouble du neurodéveloppement lié au gène *MYT1L*. Il s'agit de la plus grande cohorte de patients avec mutation ponctuelle de *MYT1L* à notre connaissance. Cette étude nous a permis à la fois de confirmer les signes majeurs connus dans ce syndrome comme le retard de développement, la présence d'une déficience intellectuelle de sévérité variable, d'un autisme, d'une hyperphagie et d'une épilepsie, et par la même occasion d'apporter de nouveaux éléments descriptifs. Nous rapportons ainsi les premiers patients sans déficience intellectuelle et les premiers patients présentant des difficultés alimentaires dans l'enfance et élargissons ainsi le phénotype associé à ce syndrome. Nous précisons les caractéristiques d'une dysmorphie faciale non constante.

Nous rapportons également deux nouveaux patients présentant une duplication intragénique de *MYT1L*, dont un patient avec un diagnostic récent de schizophrénie. Il s'agit du premier patient schizophrène avec duplication intragénique de *MYT1L* décrit.

Sur le plan moléculaire, nous décrivons 18 variations tronquantes et 13 variations faux-sens, dont 23 non encore décrites. Nous rapportons les premiers variants faux-sens de *MYT1L* présents en dehors des 2^{ème} et 3^{ème} domaines doigt de zinc de la protéine MYT1L. Aucune relation génotype-phénotype n'a été mise en évidence, en particulier nous observons un phénotype similaire entre les patients avec variations tronquantes, et ceux avec variation faux-sens dans les deux domaines doigt de zinc. Enfin, nous confirmons que les variations ponctuelles et les délétions 2p25.3 emportant une partie ou la totalité de *MYT1L* sont à l'origine de ce même phénotype clinique.

L'élaboration de cette cohorte de 31 patients nous permet d'apporter de plus amples connaissances concernant cette maladie rare dans l'objectif d'une meilleure prise en charge de ces patients au quotidien, à la fois sur le plan alimentaire mais également sur le plan neuropsychologique, et de pouvoir s'adapter dans la mesure du possible à leurs difficultés.

7 Bibliographie

- 16p11.2 European Consortium, A M Maillard, L Hippolyte, B Rodriguez-Herreros, S J R A Chawner, D Dremmel, Z Agüera, et al. 2016. « 16p11.2 Locus Modulates Response to Satiety before the Onset of Obesity ». *International Journal of Obesity* 40 (5): 870-76. <https://doi.org/10.1038/ijo.2015.247>.
- Al Tuwaijri, Abeer, et Majid Alfadhel. 2019. « MYT1L Mutation in a Patient Causes Intellectual Disability and Early Onset of Obesity: A Case Report and Review of the Literature ». *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 32 (4): 409-13. <https://doi.org/10.1515/jpem-2018-0505>.
- Alfares, Ahmed, Taghrid Aloraini, Lamia Al subaie, Abdulelah Alissa, Ahmed Al Qudsi, Ahmed Alahmad, Fuad Al Mutairi, et al. 2018. « Whole-Genome Sequencing Offers Additional but Limited Clinical Utility Compared with Reanalysis of Whole-Exome Sequencing ». *Genetics in Medicine* 20 (11): 1328-33. <https://doi.org/10.1038/gim.2018.41>.
- Almén, Markus Sällman, Josefin A Jacobsson, Jafar HA Shaik, Pawel K Olszewski, Jonathan Cedernaes, Johan Alsiö, Smitha Sreedharan, et al. 2010. « The Obesity Gene, TMEM18, Is of Ancient Origin, Found in Majority of Neuronal Cells in All Major Brain Regions and Associated with Obesity in Severely Obese Children ». *BMC Medical Genetics* 11 (1): 58. <https://doi.org/10.1186/1471-2350-11-58>.
- Al-Nabhani, Maryam, Samiya Al-Rashdi, Fathiya Al-Murshedi, Adila Al-Kindi, Khalid Al-Thihli, Abeer Al-Saegh, Amna Al-Futaisi, Watfa Al-Mamari, Fahad Zadjali, et Almundher Al-Maawali. 2018. « Reanalysis of Exome Sequencing Data of Intellectual Disability Samples: Yields and Benefits ». *Clinical Genetics* 94 (6): 495-501. <https://doi.org/10.1111/cge.13438>.
- Amberger, J., C. A. Bocchini, A. F. Scott, et A. Hamosh. 2009. « McKusick's Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM(R)) ». *Nucleic Acids Research* 37 (Database): D793-96. <https://doi.org/10.1093/nar/gkn665>.
- Amberger, Joanna S., Carol A. Bocchini, François Schiettecatte, Alan F. Scott, et Ada Hamosh. 2015. « OMIM.Org: Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM®), an Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders ». *Nucleic Acids Research* 43 (D1): D789-98. <https://doi.org/10.1093/nar/gku1205>.
- Amos, J.S., L. Huang, J. Thevenon, A. Kariminedjad, C.L. Beaulieu, A. Masurel-Paulet, H. Najmabadi, et al. 2017. « Autosomal Recessive Mutations in THOC6 Cause Intellectual Disability: Syndrome Delineation Requiring Forward and Reverse Phenotyping: Mutations in THOC6 Cause Intellectual Disability ». *Clinical Genetics* 91 (1): 92-99. <https://doi.org/10.1111/cge.12793>.
- Aref-Eshghi, Erfan, Jennifer Kerkhof, Victor P. Pedro, Mouna Barat-Houari, Nathalie Ruiz-Pallares, Jean-Christophe Andrau, Didier Lacombe, et al. 2020. « Evaluation of DNA Methylation Episignatures for Diagnosis and Phenotype Correlations in 42 Mendelian Neurodevelopmental Disorders ». *The American Journal of Human Genetics* 106 (3): 356-70. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2020.01.019>.
- Aref-Eshghi, Erfan, David I. Rodenhiser, Laila C. Schenkel, Hanxin Lin, Cindy Skinner, Peter Ainsworth, Guillaume Paré, et al. 2018. « Genomic DNA Methylation Signatures Enable Concurrent Diagnosis and Clinical Genetic Variant Classification in Neurodevelopmental Syndromes ». *The American Journal of Human Genetics* 102 (1): 156-74. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.12.008>.
- Armstrong, Regina C., Jin G. Kim, et Lynn D. Hudson. 1995. « Expression of Myelin Transcription Factor I (MyTI), a "Zinc-Finger" DNA-Binding Protein, in Developing Oligodendrocytes ». *Glia* 14 (4): 303-21. <https://doi.org/10.1002/glia.440140407>.
- Baldini, Giulia, et Kevin D Phelan. 2019. « The melanocortin pathway and control of appetite-progress and therapeutic implications ». *Journal of Endocrinology* 241 (1): R1-33. <https://doi.org/10.1530/JOE-18-0596>.

- Barat, Pascal, et Sophie Naudion. 2016. « Reconnaître les obésités syndromiques ». *Revue Pédiatrie Croissance, Endocrinologie & Diabète*. http://www.repop-aquitaine.org/sites/repop.cpm.aquisante.priv/files/u55/obesite_syndromique_pced1_p41_4.pdf.
- Barsh, Gregory S., I. Sadaf Farooqi, et Stephen O'Rahilly. 2000. « Genetics of Body-Weight Regulation ». *Nature* 404 (6778): 644-51. <https://doi.org/10.1038/35007519>.
- Blanchet, Patricia, Martina Bebin, Shaam Bruet, Gregory M. Cooper, Michelle L. Thompson, Benedicte Duban-Bedu, Benedicte Gerard, et al. 2017. « MYT1L Mutations Cause Intellectual Disability and Variable Obesity by Dysregulating Gene Expression and Development of the Neuroendocrine Hypothalamus ». Édité par Zornitza Stark. *PLOS Genetics* 13 (8): e1006957. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1006957>.
- Bonaglia, Maria Clara, Roberto Giorda, Angelo Massagli, Rita Galluzzi, Roberto Ciccone, et Orsetta Zuffardi. 2009. « A Familial Inverted Duplication/Deletion of 2p25.1–25.3 Provides New Clues on the Genesis of Inverted Duplications ». *European Journal of Human Genetics* 17 (2): 179-86. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2008.160>.
- Bonaglia, Maria, Roberto Giorda, et Sergio Zanini. 2014. « A New Patient with a Terminal *de novo* 2p25.3 Deletion of 1.9 Mb Associated with Early-Onset of Obesity, Intellectual Disabilities and Hyperkinetic Disorder ». *Molecular Cytogenetics* 7 (1): 53. <https://doi.org/10.1186/1755-8166-7-53>.
- Bonnefond, Amélie, Anne Raimondo, Fanny Stutzmann, Maya Ghossaini, Shwetha Ramachandrapa, David C. Bersten, Emmanuelle Durand, et al. 2013. « Loss-of-Function Mutations in SIM1 Contribute to Obesity and Prader-Willi-like Features ». *Journal of Clinical Investigation* 123 (7): 3037-41. <https://doi.org/10.1172/JCI68035>.
- Braddock, Adam, Miguel del Campo, Michael I. Reiff, et Martin T. Stein. 2017. « Disruptive Behavior, Global Developmental Delay, and Obesity in a 5-Year-Old Boy with a Chromosome Microduplication ». *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, décembre, 1. <https://doi.org/10.1097/DBP.0000000000000528>.
- Bulayeva, Kazima, Klaus-Peter Lesch, Oleg Bulayev, Christopher Walsh, Stephen Glatt, Farida Gurganova, Jamilja Omarova, Irina Berdichevets, et Paul M. Thompson. 2015. « Genomic Structural Variants Are Linked with Intellectual Disability ». *Journal of Neural Transmission* 122 (9): 1289-1301. <https://doi.org/10.1007/s00702-015-1366-8>.
- Burnett, Lisa C., Charles A. LeDuc, Carlos R. Sulsona, Daniel Paull, Richard Rausch, Sanaa Eddiry, Jayne F. Martin Carli, et al. 2016. « Deficiency in Prohormone Convertase PC1 Impairs Prohormone Processing in Prader-Willi Syndrome ». *Journal of Clinical Investigation* 127 (1): 293-305. <https://doi.org/10.1172/JCI88648>.
- Butler, Merlin G. 2016. « Single Gene and Syndromic Causes of Obesity: Illustrative Examples ». In *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 140:1-45. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2015.12.003>.
- Butler, Merlin G., Ann M. Manzardo, Janalee Heinemann, Carolyn Loker, et James Loker. 2017. « Causes of Death in Prader-Willi Syndrome: Prader-Willi Syndrome Association (USA) 40-Year Mortality Survey ». *Genetics in Medicine* 19 (6): 635-42. <https://doi.org/10.1038/gim.2016.178>.
- Butler, Merlin G., Naomi A. Matthews, Nidhi Patel, Abhilasha Surampalli, June-Anne Gold, Manaswitha Khare, Travis Thompson, Suzanne B. Cassidy, et Virginia E. Kimonis. 2019. « Impact of Genetic Subtypes of Prader-Willi Syndrome with Growth Hormone Therapy on Intelligence and Body Mass Index ». *American Journal of Medical Genetics Part A*, juillet, ajmg.a.61293. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61293>.
- Butler, Merlin G., Jennifer L. Miller, et Janice L. Forster. 2019. « Prader-Willi Syndrome - Clinical Genetics, Diagnosis and Treatment Approaches: An Update ». *Current Pediatric Reviews* 15 (4): 207-44. <https://doi.org/10.2174/1573396315666190716120925>.

- Chennen, Kirsley, Maria Julia Scerbo, Hélène Dollfus, Olivier Poch, et Vincent Marion. 2014. « Syndrome de Bardet-Biedl : cils et obésité: De la génétique aux approches int egratives ». *médecine/sciences* 30 (11): 1034-39. <https://doi.org/10.1051/medsci/20143011018>.
- Choi, Alex, Richard Lao, Paul Ling-Fung Tang, Eunice Wan, Wasima Mayer, Tanya Bardakjian, Gary M Shaw, Pui-yan Kwok, Adele Schneider, et Anne Slavotinek. 2015. « Novel Mutations in PXDN Cause Microphthalmia and Anterior Segment Dysgenesis ». *European Journal of Human Genetics* 23 (3): 337-41. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2014.119>.
- Coe, Bradley P, Kali Witherspoon, Jill A Rosenfeld, Bregje W M van Bon, Anneke T Vulto-van Silfhout, Paolo Bosco, Kathryn L Friend, et al. 2014. « Refining Analyses of Copy Number Variation Identifies Specific Genes Associated with Developmental Delay ». *Nature Genetics* 46 (10): 1063-71. <https://doi.org/10.1038/ng.3092>.
- Cole, T. J. 2000. « Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey ». *BMJ* 320 (7244): 1240-1240. <https://doi.org/10.1136/bmj.320.7244.1240>.
- Cooper, Gregory M, Bradley P Coe, Santhosh Girirajan, Jill A Rosenfeld, Tiffany H Vu, Carl Baker, Charles Williams, et al. 2011. « A Copy Number Variation Morbidity Map of Developmental Delay ». *Nature Genetics* 43 (9): 838-46. <https://doi.org/10.1038/ng.909>.
- D'Angelo, Carla Sustek, Monica Castro Varela, Claudia Irene Em ilio de Castro, Paulo Alberto Otto, Ana Beatriz Alvarez Perez, Charles Marques Lourenço, Chong Ae Kim, et al. 2018. « Chromosomal Microarray Analysis in the Genetic Evaluation of 279 Patients with Syndromic Obesity ». *Molecular Cytogenetics* 11 (1): 14. <https://doi.org/10.1186/s13039-018-0363-7>.
- De Rocker, Nina, Sarah Vergult, David Koolen, Eva Jacobs, Alexander Hoischen, Susan Zeesman, Birgitte Bang, et al. 2015. « Refinement of the Critical 2p25.3 Deletion Region: The Role of MYT1L in Intellectual Disability and Obesity ». *Genetics in Medicine* 17 (6): 460-66. <https://doi.org/10.1038/gim.2014.124>.
- De Rubeis, Silvia, Silvia De Rubeis, Arthur P. Goldberg, Christopher S. Poultney, Kaitlin Samocha, A. Ercument Cicek, Yan Kou, et al. 2014. « Synaptic, Transcriptional and Chromatin Genes Disrupted in Autism ». *Nature* 515 (7526): 209-15. <https://doi.org/10.1038/nature13772>.
- Deciphering Developmental Disorders Study. 2017. « Prevalence and Architecture of *de novo* Mutations in Developmental Disorders ». *Nature* 542 (7642): 433-38. <https://doi.org/10.1038/nature21062>.
- Dijk, Susan J. van, Ross L. Tellam, Janna L. Morrison, Beverly S. Muhlhausler, et Peter L. Molloy. 2015. « Recent Developments on the Role of Epigenetics in Obesity and Metabolic Disease ». *Clinical Epigenetics* 7 (1): 66. <https://doi.org/10.1186/s13148-015-0101-5>.
- Do, Kim Q., Jan H. Cabungcal, Anita Frank, Pascal Steullet, et Michel Cuenod. 2009. « Redox Dysregulation, Neurodevelopment, and Schizophrenia ». *Current Opinion in Neurobiology* 19 (2): 220-30. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2009.05.001>.
- Doco-Fenzy, Martine, Camille Leroy, Anouck Schneider, Florence Petit, Marie-Ange Delrue, Joris Andrieux, Laurence Perrin-Sabourin, et al. 2014. « Early-Onset Obesity and Paternal 2pter Deletion Encompassing the ACP1, TMEM18, and MYT1L Genes ». *European Journal of Human Genetics* 22 (4): 471-79. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2013.189>.
- European Organisation for Rare Diseases. 2005. « Rare Diseases: Understanding this Public Health Priority. » Eurodis.
- Ewen, Joshua B., Alison R. Marvin, Kiely Law, et Paul H. Lipkin. 2019. « Epilepsy and Autism Severity: A Study of 6,975 Children ». *Autism Research* 12 (8): 1251-59. <https://doi.org/10.1002/aur.2132>.
- Exome Aggregation Consortium, Monkol Lek, Konrad J. Karczewski, Eric V. Minikel, Kaitlin E. Samocha, Eric Banks, Timothy Fennell, et al. 2016. « Analysis of Protein-Coding Genetic Variation in 60,706 Humans ». *Nature* 536 (7616): 285-91. <https://doi.org/10.1038/nature19057>.
- Faivre, L. 2002. « Deletion of the SIM1 Gene (6q16.2) in a Patient with a Prader-Willi-like Phenotype ». *Journal of Medical Genetics* 39 (8): 594-96. <https://doi.org/10.1136/jmg.39.8.594>.

- Fernandez, Arnaud, Malgorzata Marta Drozd, Susanne Thümmler, Emmanuelle Dor, Maria Capovilla, Florence Askenazy, et Barbara Bardoni. 2019. « Childhood-Onset Schizophrenia: A Systematic Overview of Its Genetic Heterogeneity From Classical Studies to the Genomic Era ». *Frontiers in Genetics* 10 (décembre): 1137. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.01137>.
- Fusar-Poli, Laura, Natascia Brondino, Paolo Orsi, Umberto Provenzani, Andrea De Micheli, Stefania Ucelli di Nemi, Francesco Barale, et Pierluigi Politi. 2017. « Long-Term Outcome of a Cohort of Adults with Autism and Intellectual Disability: A Pilot Prospective Study ». *Research in Developmental Disabilities* 60 (janvier): 223-31. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2016.10.014>.
- Geets, E., M.E.C. Meuwissen, et W. Van Hul. 2019. « Clinical, Molecular Genetics and Therapeutic Aspects of Syndromic Obesity ». *Clinical Genetics* 95 (1): 23-40. <https://doi.org/10.1111/cge.13367>.
- Gogtay, Nitin, Allen Lu, Alex D. Leow, Andrea D. Klunder, Agatha D. Lee, Alex Chavez, Deanna Greenstein, et al. 2008. « Three-Dimensional Brain Growth Abnormalities in Childhood-Onset Schizophrenia Visualized by Using Tensor-Based Morphometry ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 105 (41): 15979-84. <https://doi.org/10.1073/pnas.0806485105>.
- Gonçalves, Juliana Pereira Lopes, Daniel Palmer, et Morten Meldal. 2018. « MC4R Agonists: Structural Overview on Antiobesity Therapeutics ». *Trends in Pharmacological Sciences* 39 (4): 402-23. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2018.01.004>.
- Goodarzi, Mark O. 2018. « Genetics of Obesity: What Genetic Association Studies Have Taught Us about the Biology of Obesity and Its Complications ». *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 6 (3): 223-36. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30200-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30200-0).
- Heymsfield, Steven B., et Thomas A. Wadden. 2017. « Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity ». Édité par Dan L. Longo. *New England Journal of Medicine* 376 (3): 254-66. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1514009>.
- Husson, Thomas, François Lecoquierre, Kevin Cassinari, Camille Charbonnier, Olivier Quenez, Alice Goldenberg, Anne-Marie Guerrot, et al. 2020. « Rare Genetic Susceptibility Variants Assessment in Autism Spectrum Disorder: Detection Rate and Practical Use ». *Translational Psychiatry* 10 (1): 77. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-0760-7>.
- Huvenne, Hélène. 2016. « Approches gène candidat et par séquençage d'exome dans les obésités syndromiques précoce. » Université Pierre et Marie Curie – Paris IV, 2015. <http://www.theses.fr/2015PA066458>.
- Huvenne, Hélène, Béatrice Dubern, Karine Clément, et Christine Poitou. 2016. « Rare Genetic Forms of Obesity: Clinical Approach and Current Treatments in 2016 ». *Obesity Facts* 9 (3): 158-73. <https://doi.org/10.1159/000445061>.
- « Inserm. Déficiences intellectuelles. » 2016. Collection Expertise collective.
- International Human Genome Sequencing Consortium. 2004. « Finishing the Euchromatic Sequence of the Human Genome ». *Nature* 431 (7011): 931-45. <https://doi.org/10.1038/nature03001>.
- Jiang, Youhang, Victor C. Yu, Frank Buchholz, Shawn O'Connell, Simon J. Rhodes, Carlos Candeloro, Yu-Rong Xia, Aldons J. Lusic, et Michael G. Rosenfeld. 1996. « A Novel Family of Cys-Cys, His-Cys Zinc Finger Transcription Factors Expressed in Developing Nervous System and Pituitary Gland ». *Journal of Biological Chemistry* 271 (18): 10723-30. <https://doi.org/10.1074/jbc.271.18.10723>.
- Jónsson, Hákon, Patrick Sulem, Birte Kehr, Snaedis Kristmundsdottir, Florian Zink, Eirikur Hjartarson, Marteinn T. Hardarson, et al. 2017. « Parental Influence on Human Germline *de novo* Mutations in 1,548 Trios from Iceland ». *Nature* 549 (7673): 519-22. <https://doi.org/10.1038/nature24018>.
- Kaplanis, Joanna, Kaitlin E. Samocha, Laurens Wiel, Zhancheng Zhang, Kevin J. Arvai, Ruth Y. Eberhardt, Giuseppe Gallone, et al. 2019. « Integrating Healthcare and Research Genetic Data Empowers the Discovery of 49 Novel Developmental Disorders ». Preprint. Genomics. <https://doi.org/10.1101/258723>.

- Kaur, Y., R. J. de Souza, W. T. Gibson, et D. Meyre. 2017. « A Systematic Review of Genetic Syndromes with Obesity: Genetic Syndromes with Obesity ». *Obesity Reviews* 18 (6): 603-34. <https://doi.org/10.1111/obr.12531>.
- Khan, Kamron, Adam Rudkin, David A. Parry, Kathryn P. Burdon, Martin McKibbin, Clare V. Logan, Zakia I.A. Abdelhamed, et al. 2011. « Homozygous Mutations in PXDN Cause Congenital Cataract, Corneal Opacity, and Developmental Glaucoma ». *The American Journal of Human Genetics* 89 (3): 464-73. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2011.08.005>.
- Kim, J G, et L D Hudson. 1992. « Novel Member of the Zinc Finger Superfamily: A C2-HC Finger That Recognizes a Glia-Specific Gene. » *Molecular and Cellular Biology* 12 (12): 5632-39. <https://doi.org/10.1128/MCB.12.12.5632>.
- Kim, Jin G, Regina C Armstrong, Claudia Wiese, James Nagle, et Lynn D Hudson. 1997. « Myelin Transcription Factor 1 (Myt1) of the Oligodendrocyte Lineage, along with a Closely Related CCHC Zinc Finger, Is Expressed in Developing Neurons in the Mammalian Central Nervous System », 20.
- Kublaoui, Bassil M., Terry Gemelli, Kristen P. Tolson, Yu Wang, et Andrew R. Zinn. 2008. « Oxytocin Deficiency Mediates Hyperphagic Obesity of Sim1 Haploinsufficient Mice ». *Molecular Endocrinology* 22 (7): 1723-34. <https://doi.org/10.1210/me.2008-0067>.
- Kühnen, Peter, Heiko Krude, et Heike Biebermann. 2019. « Melanocortin-4 Receptor Signalling: Importance for Weight Regulation and Obesity Treatment ». *Trends in Molecular Medicine* 25 (2): 136-48. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2018.12.002>.
- Lee, Yohan, Anand Mattai, Robert Long, Judith L. Rapoport, Nitin Gogtay, et Anjené M. Addington. 2012. « Microduplications Disrupting the MYT1L Gene (2p25.3) Are Associated with Schizophrenia »: *Psychiatric Genetics* 22 (4): 206-9. <https://doi.org/10.1097/YPG.0b013e328353ae3d>.
- Li, Jinliang, Kai Gao, Huifang Yan, Wenshu Xiangwei, Nana Liu, Tianshuang Wang, Han Xu, et al. 2019. « Reanalysis of Whole Exome Sequencing Data in Patients with Epilepsy and Intellectual Disability/Mental Retardation ». *Gene* 700 (juin): 168-75. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.03.037>.
- Li, Shengxu, Wei Chen, Sathanur R. Srinivasan, M. Gene Bond, Rong Tang, Elaine M. Urbina, et Gerald S. Berenson. 2003. « Childhood Cardiovascular Risk Factors and Carotid Vascular Changes in Adulthood: The Bogalusa Heart Study ». *JAMA* 290 (17): 2271. <https://doi.org/10.1001/jama.290.17.2271>.
- Li, W., X. Wang, J. Zhao, J. Lin, X.-Q. Song, Y. Yang, C. Jiang, et al. 2012. « Association Study of Myelin Transcription Factor 1-like Polymorphisms with Schizophrenia in Han Chinese Population ». *Genes, Brain and Behavior* 11 (1): 87-93. <https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2011.00734.x>.
- Liao, Xiang-Peng, Yamei Yu, Isabelle Marc, Lise Dubois, Nadia Abdelouahab, Luigi Bouchard, Yan-Ting Wu, Fengxiu Ouyang, Heng-Feng Huang, et William D. Fraser. 2019. « Prenatal Determinants of Childhood Obesity: A Review of Risk Factors ». *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 97 (3): 147-54. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2018-0403>.
- Licinio, J., S. Caglayan, M. Ozata, B. O. Yildiz, P. B. de Miranda, F. O'Kirwan, R. Whitby, et al. 2004. « Phenotypic Effects of Leptin Replacement on Morbid Obesity, Diabetes Mellitus, Hypogonadism, and Behavior in Leptin-Deficient Adults ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 101 (13): 4531-36. <https://doi.org/10.1073/pnas.0308767101>.
- Ligt, Joep de, Marjolein H. Willemsen, Bregje W.M. van Bon, Tjitske Kleefstra, Helger G. Yntema, Thessa Kroes, Anneke T. Vulto-van Silfhout, et al. 2012. « Diagnostic Exome Sequencing in Persons with Severe Intellectual Disability ». *New England Journal of Medicine* 367 (20): 1921-29. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1206524>.
- Liu, Chibo, Sihua Mou, et Yangqun Cai. 2013. « FTO Gene Variant and Risk of Overweight and Obesity among Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis ». Édité par Yi-Hsiang Hsu. *PLoS ONE* 8 (11): e82133. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082133>.

- Liu, Pengfei, Linyan Meng, Elizabeth A. Normand, Fan Xia, Xiaofei Song, Andrew Ghazi, Jill Rosenfeld, et al. 2019. « Reanalysis of Clinical Exome Sequencing Data ». *New England Journal of Medicine* 380 (25): 2478-80. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1812033>.
- Lloret-Linares, C, P Faucher, M Coupaye, R Alili, A Green, A Basdevant, K Clément, et C Poitou. 2013. « Comparison of Body Composition, Basal Metabolic Rate and Metabolic Outcomes of Adults with Prader Willi Syndrome or Lesional Hypothalamic Disease, with Primary Obesity ». *International Journal of Obesity* 37 (9): 1198-1203. <https://doi.org/10.1038/ijo.2012.228>.
- Loid, Petra, Riikka Mäkitie, Alice Costantini, Heli Viljakainen, Minna Pekkinen, et Outi Mäkitie. 2018. « A Novel *MYT1L* Mutation in a Patient with Severe Early-onset Obesity and Intellectual Disability ». *American Journal of Medical Genetics Part A* 176 (9): 1972-75. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.40370>.
- Loid, Petra, Taina Mustila, Riikka E. Mäkitie, Heli Viljakainen, Anders Kämpe, Päivi Tossavainen, Marita Lipsanen-Nyman, Minna Pekkinen, et Outi Mäkitie. 2020. « Rare Variants in Genes Linked to Appetite Control and Hypothalamic Development in Early-Onset Severe Obesity ». *Frontiers in Endocrinology* 11 (février): 81. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00081>.
- Loos, Ruth J. F., et Giles S. H. Yeo. 2014. « The Bigger Picture of FTO—the First GWAS-Identified Obesity Gene ». *Nature Reviews Endocrinology* 10 (1): 51-61. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.227>.
- Malan, V., et S. Romana. 2012. « Diagnostic des anomalies chromosomiques par CGH array en pathologie constitutionnelle : la fin du caryotype en première intention ». *Archives de Pédiatrie* 19 (4): 437-42. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2012.01.004>.
- Mansfield, Patricia, John N. Constantino, et Dustin Baldrige. 2020. « *MYT1L* : A Systematic Review of Genetic Variation Encompassing Schizophrenia and Autism ». *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* 183 (4): 227-33. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32781>.
- Mariman, Edwin C. M., Roel G. Vink, Nadia J. T. Roumans, Freek G. Bouwman, Constance T. R. M. Stumpel, Erik E. J. G. Aller, Marleen A. van Baak, et Ping Wang. 2016. « The Cilium: A Cellular Antenna with an Influence on Obesity Risk ». *British Journal of Nutrition* 116 (4): 576-92. <https://doi.org/10.1017/S0007114516002282>.
- Martínez, Francisco, Alfonso Caro-Llopis, Mónica Roselló, Silvestre Oltra, Sonia Mayo, Sandra Monfort, et Carmen Orellana. 2017. « High Diagnostic Yield of Syndromic Intellectual Disability by Targeted Next-Generation Sequencing ». *Journal of Medical Genetics* 54 (2): 87-92. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2016-103964>.
- Matharu, Navneet, Sawitree Rattanasopha, Serena Tamura, Lenka Maliskova, Yi Wang, Adelaide Bernard, Aaron Hardin, Walter L. Eckalbar, Christian Vaisse, et Nadav Ahituv. 2019. « CRISPR-Mediated Activation of a Promoter or Enhancer Rescues Obesity Caused by Haploinsufficiency ». *Science* 363 (6424): eaau0629. <https://doi.org/10.1126/science.aau0629>.
- Matsushita, Fumio, Toshiki Kameyama, Yuzo Kadokawa, et Tohru Marunouchi. 2014. « Spatiotemporal Expression Pattern of Myt/NZF Family Zinc Finger Transcription Factors during Mouse Nervous System Development: Expression of *NZF* S in Neural Development ». *Developmental Dynamics* 243 (4): 588-600. <https://doi.org/10.1002/dvdy.24091>.
- Maulik, Pallab K., Maya N. Mascarenhas, Colin D. Mathers, Tarun Dua, et Shekhar Saxena. 2011. « Prevalence of Intellectual Disability: A Meta-Analysis of Population-Based Studies ». *Research in Developmental Disabilities* 32 (2): 419-36. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2010.12.018>.
- Mayo, Sonia, Mónica Roselló, Sandra Monfort, Silvestre Oltra, Carmen Orellana, et Francisco Martínez. 2015. « Haploinsufficiency of the *MYT1L* Gene Causes Intellectual Disability Frequently Associated with Behavioral Disorder ». *Genetics in Medicine* 17 (8): 683-84. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.86>.

- Meyer, Kacie J., Michael S. Axelsen, Val C. Sheffield, Shivanand R. Patil, et Thomas H. Wassink. 2012. « Germline Mosaic Transmission of a Novel Duplication of PXDN and MYT1L to Two Male Half-Siblings with Autism »: *Psychiatric Genetics* 22 (3): 137-40. <https://doi.org/10.1097/YPG.0b013e32834dc3f5>.
- Michaud, J. L. 2001. « Sim1 Haploinsufficiency Causes Hyperphagia, Obesity and Reduction of the Paraventricular Nucleus of the Hypothalamus ». *Human Molecular Genetics* 10 (14): 1465-73. <https://doi.org/10.1093/hmg/10.14.1465>.
- Miller, David T., Margaret P. Adam, Swaroop Aradhya, Leslie G. Biesecker, Arthur R. Brothman, Nigel P. Carter, Deanna M. Church, et al. 2010. « Consensus Statement: Chromosomal Microarray Is a First-Tier Clinical Diagnostic Test for Individuals with Developmental Disabilities or Congenital Anomalies ». *The American Journal of Human Genetics* 86 (5): 749-64. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2010.04.006>.
- Miller, Jennifer L., Roy Tamura, Merlin G. Butler, Virginia Kimonis, Carlos Sulsona, June-Anne Gold, et Daniel J. Driscoll. 2017. « Oxytocin Treatment in Children with Prader-Willi Syndrome: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study ». *American Journal of Medical Genetics Part A* 173 (5): 1243-50. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38160>.
- Montague, Carl T., I. Sadaf Farooqi, Jonathan P. Whitehead, Maria A. Soos, Harald Rau, Nicholas J. Wareham, Ciaran P. Sewter, et al. 1997. « Congenital Leptin Deficiency Is Associated with Severe Early-Onset Obesity in Humans ». *Nature* 387 (6636): 903-8. <https://doi.org/10.1038/43185>.
- Norman, A.-C. 2005. « Influence of Excess Adiposity on Exercise Fitness and Performance in Overweight Children and Adolescents ». *PEDIATRICS* 115 (6): e690-96. <https://doi.org/10.1542/peds.2004-1543>.
- On behalf of the DDD Study, Caroline F Wright, Jeremy F McRae, Stephen Clayton, Giuseppe Gallone, Stuart Aitken, Tomas W FitzGerald, et al. 2018. « Making New Genetic Diagnoses with Old Data: Iterative Reanalysis and Reporting from Genome-Wide Data in 1,133 Families with Developmental Disorders ». *Genetics in Medicine* 20 (10): 1216-23. <https://doi.org/10.1038/gim.2017.246>.
- Onis, M. de, et T. Lobstein. 2010. « Defining Obesity Risk Status in the General Childhood Population: Which Cut-Offs Should We Use? ». *International Journal of Pediatric Obesity* 5 (6): 458-60. <https://doi.org/10.3109/17477161003615583>.
- Orphanomix Physicians' Group, Sophie Nambot, Julien Thevenon, Paul Kuentz, Yannis Duffourd, Emilie Tisserant, Ange-Line Bruel, et al. 2018. « Clinical Whole-Exome Sequencing for the Diagnosis of Rare Disorders with Congenital Anomalies and/or Intellectual Disability: Substantial Interest of Prospective Annual Reanalysis ». *Genetics in Medicine* 20 (6): 645-54. <https://doi.org/10.1038/gim.2017.162>.
- Oswal, Ashwini, et Giles Yeo. 2010. « Leptin and the Control of Body Weight: A Review of Its Diverse Central Targets, Signaling Mechanisms, and Role in the Pathogenesis of Obesity ». *Obesity* 18 (2): 221-29. <https://doi.org/10.1038/oby.2009.228>.
- Petrikina, Joshua E., Laurel K. Willig, Laurie D. Smith, et Stephen F. Kingsmore. 2015. « Rapid Whole Genome Sequencing and Precision Neonatology ». *Seminars in Perinatology* 39 (8): 623-31. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2015.09.009>.
- Pigeyre, Marie, Fereshteh T. Yazdi, Yuvreet Kaur, et David Meyre. 2016. « Recent Progress in Genetics, Epigenetics and Metagenomics Unveils the Pathophysiology of Human Obesity ». *Clinical Science* 130 (12): 943-86. <https://doi.org/10.1042/CS20160136>.
- Poitou, Pr Christine. 2018. « Obésités génétiques : diagnostic et prise en charge en 2019 ». JNDES. https://www.sfdiabete.org/files/files/JNDES/2019/3_mced95_poitou.pdf.
- Ramachandrappa, Shwetha, Anne Raimondo, Anna M.G. Cali, Julia M. Keogh, Elana Henning, Sadia Saeed, Amanda Thompson, et al. 2013. « Rare Variants in Single-Minded 1 (SIM1) Are Associated with Severe Obesity ». *Journal of Clinical Investigation* 123 (7): 3042-50. <https://doi.org/10.1172/JCI68016>.

- Reddon, Hudson, Jean-Louis Guéant, et David Meyre. 2016. « The Importance of Gene–Environment Interactions in Human Obesity ». *Clinical Science* 130 (18): 1571-97. <https://doi.org/10.1042/CS20160221>.
- Richards, Sue, Nazneen Aziz, Sherri Bale, David Bick, Soma Das, Julie Gastier-Foster, Wayne W. Grody, et al. 2015. « Standards and Guidelines for the Interpretation of Sequence Variants: A Joint Consensus Recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology ». *Genetics in Medicine* 17 (5): 405-23. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>.
- Rio, M, G Royer, S Gobin, Mc de Blois, C Ozilou, A Bernheim, M Nizon, et al. 2013. « Monozygotic Twins Discordant for Submicroscopic Chromosomal Anomalies in 2p25.3 Region Detected by Array CGH: Monozygotic Twins Discordant for CNV Profiles ». *Clinical Genetics* 84 (1): 31-36. <https://doi.org/10.1111/cge.12036>.
- Romm, Elena, Joseph A. Nielsen, Jin G. Kim, et Lynn D. Hudson. 2005. « Myt1 Family Recruits Histone Deacetylase to Regulate Neural Transcription: Neural Zinc Finger Proteins That Remodel Chromatin ». *Journal of Neurochemistry* 93 (6): 1444-53. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2005.03131.x>.
- Sakaguchi, Asami, Yukio Yamashita, Tomohiro Ishii, Tomoko Uehara, Kenjiro Kosaki, Takao Takahashi, et Toshiki Takenouchi. 2019. « Further Evidence of a Causal Association between AGO1, a Critical Regulator of MicroRNA Formation, and Intellectual Disability/Autism Spectrum Disorder ». *European Journal of Medical Genetics* 62 (6): 1035-37. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2018.09.004>.
- Sanchez-Ortiga, Ruth, Anne Klibanski, et Nicholas A. Tritos. 2012. « Effects of Recombinant Human Growth Hormone Therapy in Adults with Prader-Willi Syndrome: A Meta-Analysis: Growth Hormone Therapy in Prader-Willi Syndrome ». *Clinical Endocrinology* 77 (1): 86-93. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04303.x>.
- Satterstrom, F. Kyle, Jack A. Kosmicki, Jiebiao Wang, Michael S. Breen, Silvia De Rubeis, Joon-Yong An, Minshi Peng, et al. 2020. « Large-Scale Exome Sequencing Study Implicates Both Developmental and Functional Changes in the Neurobiology of Autism ». *Cell* 180 (3): 568-584.e23. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.12.036>.
- Schwartz, Michael W., Stephen C. Woods, Daniel Porte, Randy J. Seeley, et Denis G. Baskin. 2000. « Central Nervous System Control of Food Intake ». *Nature* 404 (6778): 661-71. <https://doi.org/10.1038/35007534>.
- Shashi, Vandana, Allyn McConkie-Rosell, Bruce Rosell, Kelly Schoch, Kasturi Vellore, Marie McDonald, Yong-Hui Jiang, Pingxing Xie, Anna Need, et David B Goldstein. 2014. « The Utility of the Traditional Medical Genetics Diagnostic Evaluation in the Context of Next-Generation Sequencing for Undiagnosed Genetic Disorders ». *Genetics in Medicine* 16 (2): 176-82. <https://doi.org/10.1038/gim.2013.99>.
- Sherer, David M., Vicky Hsieh, Freeda Granderson, Blessing Aroh, et Mudar Dalloul. 2020. « Mid-trimester Fetal Facial Dysmorphology Associated with 2p25.3 Microdeletion ». *Journal of Clinical Ultrasound*, mai, jcu.22863. <https://doi.org/10.1002/jcu.22863>.
- Shi, Yanqing, Qi Shao, Zhenghao Li, Ginez A. Gonzalez, Fengfeng Lu, Dan Wang, Yingyan Pu, et al. 2018. « Myt1L Promotes Differentiation of Oligodendrocyte Precursor Cells and Is Necessary for Remyelination After Lysolecithin-Induced Demyelination ». *Neuroscience Bulletin* 34 (2): 247-60. <https://doi.org/10.1007/s12264-018-0207-9>.
- Snyder, Eric E., Brandon Walts, Louis Pérusse, Yvon C. Chagnon, S. John Weisnagel, Tuomo Rankinen, et Claude Bouchard. 2004. « The Human Obesity Gene Map: The 2003 Update ». *Obesity Research* 12 (3): 369-439. <https://doi.org/10.1038/oby.2004.47>.
- Sobreira, Nara, François Schiettecatte, David Valle, et Ada Hamosh. 2015. « GeneMatcher: A Matching Tool for Connecting Investigators with an Interest in the Same Gene ». *Human Mutation* 36 (10): 928-30. <https://doi.org/10.1002/humu.22844>.

- Stevens, Servi J.C., Conny M.A. van Ravenswaaij-Arts, Jannie W.H. Janssen, Jolien S. Klein Wassink-Ruiter, Anthonie J. van Essen, Trijnie Dijkhuizen, Jeroen van Rheenen, et al. 2011. « MYT1L Is a Candidate Gene for Intellectual Disability in Patients with 2p25.3 (2pter) Deletions ». *American Journal of Medical Genetics Part A* 155 (11): 2739-45. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.34274>.
- Stunkard, A. J., T. T. Foch, et Z. Hrubec. 1986. « A Twin Study of Human Obesity ». *JAMA* 256 (1): 51-54.
- Suktitipat, Bhoom, Chaiwat Naktang, Wuttichai Mhuanong, Thitima Tularak, Paramita Artiwet, Ekawat Pasomsap, Wallaya Jongjaroenprasert, et al. 2014. « Copy Number Variation in Thai Population ». Édité par Jeong-Sun Seo. *PLoS ONE* 9 (8): e104355. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104355>.
- Tauber, Maithé, Muriel Coupaye, Gwenaelle Diene, Catherine Molinas, Marion Valette, et Veronique Beauloye. 2019. « Prader-Willi Syndrome: A Model for Understanding the Ghrelin System ». *Journal of Neuroendocrinology* 31 (7). <https://doi.org/10.1111/jne.12728>.
- Taylor, E. D. 2006. « Orthopedic Complications of Overweight in Children and Adolescents ». *PEDIATRICS* 117 (6): 2167-74. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-1832>.
- Thevenon, J., Y. Duffourd, A. Masurel-Paulet, M. Lefebvre, F. Feillet, S. El Chehadah-Djebbar, J. St-Onge, et al. 2016. « Diagnostic Odyssey in Severe Neurodevelopmental Disorders: Toward Clinical Whole-Exome Sequencing as a First-Line Diagnostic Test: Diagnostic Odyssey in Severe Neurodevelopmental Disorders ». *Clinical Genetics* 89 (6): 700-707. <https://doi.org/10.1111/cge.12732>.
- Thompson, J. R., B., Bryant, E. M., Campbell, eISSN 1944-7558 ISSN 1944-7515, et al. 2004. « Supports Intensity Scale. Washington, DC: American Association on Mental Retardation ».
- Tokita, Mari J, Penny M Chow, Ghayda Mirzaa, Nicola Dikow, Bianca Maas, Bertrand Isidor, Cédric Le Caignec, et al. 2015. « Five Children with Deletions of 1p34.3 Encompassing AGO1 and AGO3 ». *European Journal of Human Genetics* 23 (6): 761-65. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2014.202>.
- Tolson, Kristen P., Terry Gemelli, Laurent Gautron, Joel K. Elmquist, Andrew R. Zinn, et Bassil M. Kublaoui. 2010. « Postnatal Sim1 Deficiency Causes Hyperphagic Obesity and Reduced Mc4r and Oxytocin Expression ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 30 (10): 3803-12. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5444-09.2010>.
- Tu, Xiangdong, Jian Zeng, Xuewen Cong, Aizhen Yan, Yuxang Lin, Xiao Zhang, Liping Qiu, You Zhou, et Fenghua Lan. 2014. « [Genetic diagnosis and analysis of related genes for a pedigree with 2p25 and 12p13 cryptic rearrangements] ». *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi = Zhonghua Yixue Yichuanxue Zazhi = Chinese Journal of Medical Genetics* 31 (4): 444-48. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2014.04.007>.
- Turner, Tychele N., Qian Yi, Niklas Krumm, John Huddleston, Kendra Hoekzema, Holly A. F. Stessman, Anna-Lisa Doebley, Raphael A. Bernier, Deborah A. Nickerson, et Evan E. Eichler. 2017. « Denovo-Db: A Compendium of Human *de novo* Variants ». *Nucleic Acids Research* 45 (D1): D804-11. <https://doi.org/10.1093/nar/gkw865>.
- Vaisse, Christian, Jeremy F. Reiter, et Nicolas F. Barbari. 2017. « Cilia and Obesity ». *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 9 (7): a028217. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028217>.
- Van Den Bossche, Maarten J., Mojca Strazisar, Sophia Cammaerts, Anthony M. Liekens, Geert Vandeweyer, Veerle Depreeuw, Maria Mattheijssens, et al. 2013. « Identification of Rare Copy Number Variants in High Burden Schizophrenia Families ». *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* 162 (3): 273-82. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32146>.
- Vissers, Lisenka E. L. M., Christian Gilissen, et Joris A. Veltman. 2016. « Genetic Studies in Intellectual Disability and Related Disorders ». *Nature Reviews Genetics* 17 (1): 9-18. <https://doi.org/10.1038/nrg3999>.
- Vissers, Lisenka E.L.M., Kirsten J.M. van Nimwegen, Jolanda H. Schieving, Erik-Jan Kamsteeg, Tjitske Kleefstra, Helger G. Yntema, Rolph Pfundt, et al. 2017. « A Clinical Utility Study of Exome Sequencing versus Conventional Genetic Testing in Pediatric Neurology ». *Genetics in Medicine* 19 (9): 1055-63. <https://doi.org/10.1038/gim.2017.1>.

- Vlaskamp, Danique R. M., Petra M. C. Callenbach, Patrick Rump, Lucia A. A. Giannini, Trijnie Dijkhuizen, Oebele F. Brouwer, et Conny M. A. van Ravenswaaij-Arts. 2017. « Copy Number Variation in a Hospital-Based Cohort of Children with Epilepsy ». *Epilepsia Open* 2 (2): 244-54. <https://doi.org/10.1002/epi4.12057>.
- Vos, Niels, Sabrina M. Oussaada, Mellody I. Cooman, Lotte Kleinendorst, Kasper W. ter Horst, Eric J. Hazebroek, Johannes A. Romijn, Mireille J. Serlie, Marcel M. A. M. Mannens, et Mieke M. van Haelst. 2020. « Bariatric Surgery for Monogenic Non-Syndromic and Syndromic Obesity Disorders ». *Current Diabetes Reports* 20 (9). <https://doi.org/10.1007/s11892-020-01327-7>.
- Vrijenhoek, Terry, Jacobine E. Buizer-Voskamp, Inge van der Stelt, Eric Strengman, Chiara Sabatti, Ad Geurts van Kessel, Han G. Brunner, Roel A. Ophoff, et Joris A. Veltman. 2008. « Recurrent CNVs Disrupt Three Candidate Genes in Schizophrenia Patients ». *The American Journal of Human Genetics* 83 (4): 504-10. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2008.09.011>.
- Waalén, Jill. 2014. « The Genetics of Human Obesity ». *Translational Research* 164 (4): 293-301. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2014.05.010>.
- Walsh, T., J. M. McClellan, S. E. McCarthy, A. M. Addington, S. B. Pierce, G. M. Cooper, A. S. Nord, et al. 2008. « Rare Structural Variants Disrupt Multiple Genes in Neurodevelopmental Pathways in Schizophrenia ». *Science* 320 (5875): 539-43. <https://doi.org/10.1126/science.1155174>.
- Wang, Tianyun, Hui Guo, Bo Xiong, Holly A.F. Stessman, Huidan Wu, Bradley P. Coe, Tychele N. Turner, et al. 2016. « De novo Genic Mutations among a Chinese Autism Spectrum Disorder Cohort ». *Nature Communications* 7 (1): 13316. <https://doi.org/10.1038/ncomms13316>.
- Wardle, Jane, Susan Carnell, Claire MA Haworth, et Robert Plomin. 2008. « Evidence for a Strong Genetic Influence on Childhood Adiposity despite the Force of the Obesogenic Environment ». *The American Journal of Clinical Nutrition* 87 (2): 398-404. <https://doi.org/10.1093/ajcn/87.2.398>.
- Wenger, Aaron M., Harendra Guturu, Jonathan A. Bernstein, et Gill Bejerano. 2017. « Systematic Reanalysis of Clinical Exome Data Yields Additional Diagnoses: Implications for Providers ». *Genetics in Medicine* 19 (2): 209-14. <https://doi.org/10.1038/gim.2016.88>.
- Whitaker, Robert C., Jeffrey A. Wright, Margaret S. Pepe, Kristy D. Seidel, et William H. Dietz. 1997. « Predicting Obesity in Young Adulthood from Childhood and Parental Obesity ». *New England Journal of Medicine* 337 (13): 869-73. <https://doi.org/10.1056/NEJM199709253371301>.
- Willer CJ. 2009. « Six New Loci Associated with Body Mass Index Highlight a Neuronal Influence on Body Weight Regulation ». *Nature Genetics* 41 (1): 25-34. <https://doi.org/10.1038/ng.287>.
- Williams, Kevin W, et Joel K Elmquist. 2011. « Lighting up the Hypothalamus: Coordinated Control of Feeding Behavior ». *Nature Neuroscience* 14 (3): 277-78. <https://doi.org/10.1038/nn0311-277>.
- Windheuser, Isabelle C., Jessica Becker, Kirsten Cremer, Hela Hundertmark, Laura M. Yates, Elisabeth Mangold, Sophia Peters, et al. 2020. « Nine Newly Identified Individuals Refine the Phenotype Associated with *MYT1L* Mutations ». *American Journal of Medical Genetics Part A* 182 (5): 1021-31. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61515>.
- Wright, Caroline F., David R. FitzPatrick, et Helen V. Firth. 2018. « Paediatric Genomics: Diagnosing Rare Disease in Children ». *Nature Reviews Genetics* 19 (5): 253-68. <https://doi.org/10.1038/nrg.2017.116>.
- Xia, Qianghua, et Struan F.A. Grant. 2013. « The Genetics of Human Obesity: Genetics of Human Obesity ». *Annals of the New York Academy of Sciences* 1281 (1): 178-90. <https://doi.org/10.1111/nyas.12020>.
- Zhang, Yiying, Ricardo Proenca, Margherita Maffei, Marisa Barone, et Lori Leopold. s. d. « Positional Cloning of the Mouse Obese Gene and Its Human Homologue », 8.

8 Annexes

Annexe 1 : Questionnaire d'hyperphagie (Dykens E, Maxwell M, Pantino E, Kossler R, Roof E. Obesity 2007; vol 15 n°7; 1816-1826)

1. Jusqu'à quel point la personne est-t-elle contrariée par la restriction alimentaire ?

- A) pas du tout
- B) un peu
- C) assez contrariée
- D) très contrariée
- E) extrêmement contrariée

2. Combien de fois la personne essaie-t-elle de négocier ou de manipuler pour obtenir plus d'aliments à son repas ?

- A) quelques fois par an
- B) quelques fois par mois
- C) quelques fois par semaine
- D) plusieurs fois par semaine
- E) plusieurs fois par jour

3. Une fois l'obsession de nourriture en tête, est-ce facile de dévier son attention sur un autre point ?

- A) extrêmement facile, avec un effort minime
- B) facile, avec un petit effort
- C) assez difficile, il faut un effort
- D) très difficile, il faut beaucoup de travail pour le faire
- E) extrêmement difficile, il faut un effort soutenu

4) Combien de fois la personne fouille-t-elle dans les poubelles à la recherche de nourriture ?

- A) jamais
- B) quelques-fois par an
- C) 1-2 fois par mois
- D) 1-3 fois par semaine
- E) 4-7 fois par semaine

5) Combien de fois la personne se lève-t-elle la nuit à la recherche de nourriture ?

- A) jamais
- B) quelques nuits par an
- C) 1-2 nuits par mois
- D) 1-3 nuits par semaine
- E) 4-7 nuits par semaine

6) Jusqu'à quel point la personne persiste-t-elle à demander ou à rechercher de la nourriture après se l'être vu refuser ?

- A) renonce très rapidement et facilement
- B) renonce assez rapidement et facilement
- C) assez insistant sur les idées de nourriture
- D) très insistant sur les idées de nourriture
- E) extrêmement insistant sur les idées de nourriture

7) En dehors des repas, combien de temps passe la personne à parler de nourriture ou a des comportements centrés sur la nourriture ?

- A) moins de 15 min par jour
- B) entre 15-30 min par jour
- C) entre 30 min et 1 heure
- D) entre 1-3 heures par jour
- E) plus de 3 heures par jour

8) Combien de fois la personne essaie-t-elle de voler de la nourriture (et prise sur le fait) ?

- A) quelques fois par an
- B) quelques fois par mois
- C) quelques fois par semaine
- D) plusieurs fois par semaine
- E) plusieurs fois par jour

9) Quand d'autres essaient d'empêcher la personne de parler de nourriture ou de comportements associés à celle-ci, cela mène généralement à :

- A) pas de détresse ou de contrariété
- B) léger désarroi ou contrariété
- C) détresse ou contrariété modérées
- D) détresse ou contrariété importantes
- E) extrême détresse, on ne peut pas stopper les comportements

10) A quel point la personne est-elle habile ou rapide pour obtenir de la nourriture ?

- A) pas particulièrement rapide ou habile
- B) un peu
- C) assez
- D) très
- E) extrêmement

11) Jusqu'à quel point les pensées ou les comportements centrés sur la nourriture influencent la personne dans sa routine quotidienne, sa toilette, ses études, ses activités ou son travail ?

- A) pas d'influence
- B) influence légère, occasionnelle pour accomplir ces activités
- C) influence modérée, perturbent fréquemment l'accomplissement de ces tâches
- D) influence importante, perturbent presque quotidiennement
- E) influence extrême, souvent incapable d'accomplir ces tâches à cause de cette obsession

Points additionnels

12) Quel âge avait la personne quand elle a commencé à s'obséder pour la nourriture ?

13) Comment qualifier la préoccupation ou l'intérêt de la personne pour la nourriture ?

- A) varie rarement
- B) reste généralement la même
- C) croît et diminue occasionnellement
- D) varie beaucoup
- E) croît et diminue tout le temps

Annexe 2 : Description clinique détaillée des 31 patients de notre cohorte

Mutation	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	
Général	Variation (NM_015024.4)	c.1282G>C	c.1712G>A	c.1579G>A	c.532C>T	c.535C>T	c.3070C>A	c.1234G>C	c.1174dupC	c.1700G>A	c.1537G>T
	Variation p. His728H>R/Ter21	p.Gly571Glu	p.Gly577Arg	p.Arg179Ter	p.Arg179Ter	p.Arg1024Ser	p.Pro745Arg>Ter4	p.Arg332Pro>Ter16	p.Arg65>Cin	p.Gly613>Ys	
	Type de variation	Trouquant	FS dominants 2-3	FS dominants 2-3	Trouquant	Trouquant	FS hors dominants	Trouquant	Trouquant	FS dominants 2-3	FS dominants 2-3
Grossesse et périnatalité néonatale	Age à la dernière consultation	18a	30m	7a	6011m	33m	33m	33m	33m	46m	13a
	Complicé / Non compliqué	Non compliqué	Non compliqué	Non compliqué	Non compliqué	Diabète gestationnel équilibré	Non compliqué	Non compliqué	Non compliqué	Non compliqué	Non compliqué
	Terme en semaines d'aménorrhées (SA+ jours)	40	40	40	40	39w6	41	39	41	41	40
	Poids de naissance (kg)	N/A	3500	3500	3150	3320	3490	3890	3500	3990	3500
	Taille de naissance (cm)	N/A	49.5	50	50	51	49.5	52	N/A	52	48
	Périmètre crânien de naissance (cm)	33	34.5	34.5	34	34.5	36	36.5	N/A	36	34
	Score d'Apgar à 1 ou 3 min/5 min	10/10	N/A	9/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10
	Hypotonie néonatale	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
	Troubles néonataux précoce	-	Mouvements anormaux en postnatal (épilepsie)	-	Torticollis néonatal	-	-	Hypoglycémie	-	-	-
	Malformations d'organes	-	-	-	-	-	-	Kystes rénaux	-	-	-
Trouble de l'appétit néonatal	-	-	-	-	-	-	Sensation de faim fréquente	-	-	-	
Développement psychomoteur	Retard de développement moteur	N/A	15m	8m	4m	12m	N/A	N/A	13m	N/A	
	Age de la marche	22m	Non acquise	22m	2a	36m	17m	22m	21m	21m	
	Trouble de la motricité fine	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Hypotonie globale	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Retard de langage	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Age des premiers mots	3a	Non acquis	1a	2a	2a	5a	3a	4a	2a	
	Age des premiers phrases	8a	Non acquis	4a2m	4a6m	4a	N/A	6a	5a5m	4a6m	
	Retard global de développement / Difficultés scolaires sans DI / Difficulté intellectuelle	Difficulté intellectuelle	Retard global de développement	Difficultés scolaires sans déficience intellectuelle	Difficlé intellectuelle	Difficlé intellectuelle	Difficlé intellectuelle	Difficlé intellectuelle	Retard global de développement	Retard global de développement	Difficultés scolaires sans déficience intellectuelle
	Sévérité de la déficience intellectuelle / Compromis de retard de développement	DI légère	Retard de développement sévère	Trouble complexe du langage oral avec difficultés scolaires majeures	DI modérée	DI sévère	DI modérée	DI modérée	N/A	N/A	N/A
	Education spécialisée	IME	IAP	Petite classe, avec AVS et programme scolaire adapté	IME	IME	IME	ULIS	Scolarité classique avec AVS	Scolarité classique avec AVS	ULIS
Tests neuropsychologiques	N/A	N/A	Bons pré-requis cognitifs, trouble complexe du langage oral, contraintes attentionnelles, contraintes praxiques oro-bucco-faciales, déficit de flexibilité mentale, difficultés dans les interactions	Troubles de la syntaxe et de l'articulation	N/A	N/A	+	N/A	N/A	N/A	
	Compétences / Autonomie à l'âge adulte	Vivre et cours à pied en famille	Vocalise, se déplace assis sur les fesses depuis l'âge de 21 mois, puis passé de la station allongé sur le dos à la station assise de lui-même à l'âge de 30 mois	Peut faire un puzzle de 56 pièces	Fait du vélo à 6 ans, connaît ses couleurs, compte jusqu'à 30, fait un rond de grouteau	Peut sauter, monter les escaliers, préparer non acquis, ne grouteau pas	N/A	N/A	N/A	Ne discute pas de rond à 4.5 ans. Propriété non acquise à 3.5 ans	Sait lire et écrire, difficultés depuis la grande section de maternelle
	Prises en charges para-médicales	CAMP, orthophonie	Kinesithérapie, orthophonie, psychomotricité	Orthophonie, psychomotricité, psychologie, orthoptie	CMP	+	+	+	CAMP, psychomotricité, orthophonie	CAMP, psychomotricité, orthophonie	SESSAD
	Troubles du comportement	+	N/A	+	+	+	+	+	+	+	+
	Autres particularités comportementales identifiées	Critères des épisodes de frustration dans l'enfance	Bruitisme, assez peu dans l'interaction	Colères, crises, caféin, sensibilité marquée, écholalie, dans l'interaction et la recherche de communication, parfois désobéissant, difficultés envisant le quotidien, trouble attentionnel nausé	Difficultés face aux changements de repères	Hyperexcitabilité au bruit, bruissment	Inconscience, ICS, sous abilité avec bonne réponse	Sous hyperphagie avec absence d'efficacité	Comportement "trouquant" sous hyperphagie	-	-
Alimentation & Endocrinologie	Reflex gastro-oesophagien néonatal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Mâgeur / Poids normal / surpoids / obésité	Poids normal	Poids normal	Obésité	Surpoids	Poids normal	Surpoids	Obésité	Obésité	Surpoids	
	Troubles du comportement alimentaire (Hyperphagie, tachyphagie, chagardage)	Absence de satiété, tachyphagie, avale les aliments sans les mâcher	-	Hyperphagie, tachyphagie, aime manger	Hyperphagie modérée, tendance à avaler sans mâcher les morceaux	-	-	Hyperphagie	Hyperphagie	Hyperphagie	
	Age à la prise de poids	N/A	N/A	<4a	4a	N/A	N/A	<3a	N/A	N/A	
	Difficulté à prendre du poids	-	-	-	Retard de croissance staturale pondérale	-	-	-	-	-	
Phénotype	Autres troubles alimentaires	Tendance au surpoids en l'absence de contrôle de la part des parents	Fausse routes aux liquides	-	-	-	-	-	-	Poids >+3 DS pendant l'enfance puis est revenue sur sa courbe à 205, tendance au surpoids en l'absence de restriction par les parents, très bon appétit	
	Peste taille	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Troubles endocriniens	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Anomalies lipidiques	-	-	-	-	-	-	Prédiabète basse [糖化Hb]	Anomalie lipidique sans plus de prescription	-	-
	Taille (cm)	133	117	101	104	124	100	123.5	111	104.5	158
Neurologie	Type d'épilepsie	-	Crises myocloniques sous trithérapie, mal contrôlée	-	-	1 crise convulsive hyperthermique	-	-	-	-	
	Autres troubles neurologiques	-	-	-	-	Hypotonie	-	-	-	Equilibre instable, marche maladroite, légèrement ataxique	
	Anomalies à l'IRM cérébrale	-	-	-	-	-	N/A	+	-	N/A	
	Anomalie de signal de la substance blanche	-	-	-	-	-	N/A	Hyper signal bilatéral FLAIR/2 parties occipital	-	N/A	
	Retard à la myélinisation	-	-	-	-	-	N/A	+	-	N/A	
Autres éléments notables	Distention ventriculaire	-	-	-	-	-	N/A	-	N/A	N/A	
	Anomalie de la fosse postérieure	-	-	-	-	-	N/A	-	N/A	N/A	
	Anomalie du corps callosus	-	-	-	-	-	N/A	-	N/A	N/A	
	Anomalies ophtalmologiques	-	-	Agrésie oculomotrice	Hypermetropie	-	-	-	Hypermetropie	-	Hypermetropie
	Troubles du sommeil	Réveils précoces	-	-	-	-	-	-	Endormissement tardif	-	Réveils fréquents
Dysmorphie	Pieds plats, hyperarqué, emplosité micronale élève et énucléotie nocturne tardive, hyperlordose sans cyphose	-	Cyphose sans scoliose	Hyperlordose ligamentaire, mamelon surmuraire	Malocclusion	Asthme	-	Cryptorchidie bilatérale	Hypotonie axiale et hyperlordose articulaire	Sacrification de LS	
	Dysmorphie	-	-	+	+	+	+	+	+	+	
	Front	-	-	-	-	-	front bombant	-	-	-	
	Sourcils	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Poupières	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Yeux	en amande	-	exophthalmie	glaucome	bulbeux	bulbeux	exophthalmie	-	tentes courbées vers le bas	
	Nos	pointe de nez large	-	-	bulbeux	bulbeux	bulbeux	fin, colonne courte	-	région orbitaire	
	Oreilles	oreilles décollées	-	-	-	-	oreilles mal ourlées	-	-	naïves ambronnées	
	Philtrum	-	-	-	court	-	-	épais	-	-	
	Lèvre supérieure	-	-	en chapeau de gendarme	-	-	en chapeau de gendarme	-	-	fine	
	Bouche	large	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Dents	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Avant	pleines et tombantes	-	joues pleines et tombantes	-	-	-	joues pleines et tombantes	-	-	
	Menton	-	-	-	-	-	-	-	-	retrognathisme	prognathisme
	Cou	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Déglutir	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Mains	-	-	courtes, 1 ^{er} palmaire transverse unique	-	hyperlordose distale	-	courtes	-	-	-	
Pieds	-	-	courts, syndactylie	hypoplasie bilatérale des 5 ^e doigts	-	-	-	-	-	-	
Examen génétique	Anomalies cutanées	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Recherche du syndrome de FX fragile	Analyse effectuée et négative	Analyse effectuée et négative	Analyse effectuée et négative	Analyse effectuée et négative	Analyse effectuée et négative	Analyse effectuée et négative	Analyse effectuée et négative	Analyse effectuée et négative	Analyse effectuée et négative	
	CCH array	sans déséquilibre	sans déséquilibre	sans déséquilibre	sans déséquilibre	sans déséquilibre	sans déséquilibre	sans déséquilibre	sans déséquilibre	sans déséquilibre	
	Recherche du syndrome de Prader-Willi	N/A	N/A	Analyse effectuée et négative	N/A	N/A	N/A	N/A	Analyse effectuée et négative	Analyse effectuée et négative	N/A
	Séquençage d'exome / Séquençage de génome	Séquençage d'exome	Séquençage d'exome	Séquençage d'exome	Séquençage d'exome	Séquençage d'exome	Séquençage d'exome	Séquençage d'exome	Séquençage d'exome	Séquençage d'exome	Séquençage d'exome
Panel de déficience intellectuelle / Exome	Non fait ou négatif	Non fait ou négatif	Non fait ou négatif	Non fait ou négatif	Non fait ou négatif	Non fait ou négatif	Non fait ou négatif	Non fait ou négatif	Non fait ou négatif	Non fait ou négatif	

Résumé

Introduction

L'haploinsuffisance du gène *MYT1L*, en lien avec des délétions 2p25.3 ou des variations ponctuelles du gène, se caractérise par un trouble du neurodéveloppement commun (retard mental n°39, OMIM #[616521](#)) associant un retard de développement global prédominant sur le langage, une déficience intellectuelle de sévérité variable, une surcharge pondérale, des troubles du comportement et parfois une épilepsie. Cette pathologie, de transmission autosomique dominante, a été décrite dans la littérature chez environ 55 individus (34 délétions du gène et 21 variations ponctuelles). Nous nous sommes intéressés spécifiquement au phénotype associé aux variations ponctuelles, assez mal décrit dans la littérature, avec seulement deux cohortes de petite taille à ce jour, de 7 et 9 patients respectivement.

Objectifs

Les objectifs de ce travail étaient de proposer une version actualisée et précise de cette maladie causée par l'haploinsuffisance de *MYT1L*, tant sur le plan clinique que moléculaire. Pour cela, nous avons cherché à confirmer les signes cliniques caractéristiques et leur fréquence, d'élargir le phénotype, et enfin de rechercher de potentielles relations génotype-phénotype.

Méthodes

Dans un premier temps, nous avons colligé les descriptions cliniques de la littérature de manière exhaustive, chez les patients avec délétions et variations de séquence du gène. A la suite de cette revue, nous avons établi une nouvelle cohorte collaborative internationale de 31 patients présentant une variation pathogène du gène *MYT1L*.

Résultats

L'étude des données de la littérature a permis de confirmer que les variations ponctuelles et les délétions 2p25.3 emportant une partie ou la totalité de *MYT1L* sont à l'origine du même phénotype clinique que nous présentons en détail. Notre nouvelle cohorte nous a permis à la fois de confirmer les signes majeurs connus dans ce syndrome comme le retard de développement, la présence d'une déficience intellectuelle de sévérité variable, d'un autisme, d'un surpoids ou d'une obésité, d'une hyperphagie et d'une épilepsie, et par la même occasion d'apporter de nouveaux éléments descriptifs. Nous élargissons ainsi le phénotype associé à ce syndrome en rapportant les premiers patients sans déficience intellectuelle et les premiers patients présentant des difficultés alimentaires pendant l'enfance. Nous précisons les caractéristiques d'une dysmorphie faciale non constante. Sur le plan moléculaire, nous présentons 18 variations tronquantes et 13 variations faux-sens, dont 23 non encore décrites. Nous rapportons les premiers variants faux-sens de *MYT1L* présents en dehors des 2^{ème} et 3^{ème} domaines doigt de zinc de la protéine MYT1L, qui restent néanmoins les domaines cibles de la plupart des variations faux-sens pathogènes identifiées. Aucune relation génotype-phénotype n'a été mise en évidence, en particulier nous observons un phénotype similaire entre les patients avec variations tronquantes, et ceux avec variation faux-sens dans les deux domaines doigt de zinc, indiquant que ces faux-sens entraînent probablement une perte de fonction de la protéine.

Conclusion

En conclusion, l'élaboration de cette cohorte internationale de 31 patients nous permet d'apporter de plus amples connaissances concernant l'haploinsuffisance du gène *MYT1L*, dans l'objectif d'une meilleure prise en charge de ces patients au quotidien, à la fois sur le plan alimentaire mais également sur le plan neuropsychologique, et de pouvoir s'adapter dans la mesure du possible à leurs difficultés.

