

La déficience intellectuelle et les troubles du langage sont fréquents et leurs causes sous-jacentes sont multiples. C'est ainsi que des anomalies à l'origine d'une déficience intellectuelle ont désormais été détectées dans plus de 700 gènes. Ces dernières années, l'identification des gènes spécifiquement impliqués dans les troubles du langage a connu une accélération fulgurante. L'un de ces «nouveaux» gènes est FOXP1. Voilà déjà longtemps que des mutations au niveau de ce gène ont été associées à une déficience intellectuelle et à des troubles du langage. Grâce à l'introduction de nouvelles techniques de diagnostic génétique (le fameux séquençage de nouvelle génération, *next-generation sequencing*), qui permettent une analyse rapide de grands panels de gènes, une mutation de FOXP1 a été détectée chez un nombre croissant de patients. Nous avons décrit une série de 25 nouveaux patients et de 23 patients précédemment rapportés, porteurs d'une anomalie du gène FOXP1. Il en ressort que les anomalies du gène FOXP1 donnent lieu à un tableau syndromique avec possibilité de malformations cardiovasculaires, urogénitales et ophtalmologiques. Le pronostic neurologique est très variable. Le nombre de patients rapportés augmente rapidement, ce qui laisse supposer que la prévalence est plus élevée que ce que l'on avait estimé précédemment.

LES CONSÉQUENCES DES MUTATIONS FOXP1

AU-DELÀ DE LA DÉFICIENCE INTELLECTUELLE ET DES TROUBLES DU DÉVELOPPEMENT DU LANGAGE



**Ilse Meerschaut^{1,2,3}
et Bert Callewaert^{1,2}**

¹ Groupe de travail

«Pédiatrie et Génétique», UGent

² Centre de Génétique médicale de Gand,
UZ Gent, UGent

³ Prinses Elizabeth Kinderziekenhuis,
UZ Gent, UGent

La déficience intellectuelle et les troubles du développement du langage sont des motifs fréquents et importants de consultation, notamment chez le généraliste, le pédiatre, le neurologue (pédiatrique), le (pédo)psychiatre et/ou le généticien clinique. Les causes potentielles de cette problématique sont légion, et un diagnostic étiologique constitue souvent un défi de taille pour les cliniciens concernés.

Dans l'intervalle, des mutations à l'origine d'une déficience intellectuelle ont été décelées dans plus de 700 gènes (1). L'identification des gènes impliqués dans des troubles spécifiques du développement du langage (*specific language impairment*) s'est avérée plus lente. Le premier gène impliqué dans les troubles du développement du langage, le gène FOXP2, a été identifié en 2001. Depuis lors, plusieurs variations du nombre de copies (*copy number variations*, CNV) et gènes ont été reliés à des troubles du langage et de la parole, notamment le gène FOXP1 (2-4).

Le gène FOXP1 (OMIM 605515) est situé sur la bande p13 du bras court du chromosome 3. Il code pour la protéine FOXP1, une protéine *forkhead box* qui, en tant que répresseur transcriptionnel, régule l'activité de plusieurs gènes dans toutes sortes de processus développementaux.

Le premier cas rapporté, décrit en 2009 par Pariani et al., concernait un patient souffrant d'une déficience intellectuelle et d'un retard de développement du langage, suite à une délétion nouvellement apparue (*de novo*) de FOXP1. (5) Par la suite, cette observation a été confirmée par le biais de la technique *microarray* (*array comparative genome*

Bien que le NGS représente une percée importante pour le diagnostic génétique, cette technique de séquençage avancée et rentable a un inconvénient important: l'analyse d'un grand nombre de gènes, pertinents ou non quant au tableau clinique, entraîne souvent la détection de variants dont la signification clinique n'est pas claire. Lors de la mise en évidence de tels variants, on ne sait pas s'ils sont effectivement la cause de l'affection ou s'il s'agit uniquement d'un variant rare, encore à peine constaté. Dans ces cas, un couplage sérieux avec le tableau clinique du patient se révèle essentiel pour l'interprétation de l'examen génétique.

Les anomalies FOXP1 provoquent un retard généralisé du développement avec déficience intellectuelle, retard du développement moteur et troubles du développement du langage.

hybridisation analysis, *arrayCGH*), avec l'identification de cas similaires présentant une délétion complète ou partielle du gène FOXP1, parfois dans le cadre d'une délétion 3p plus étendue. Peu de temps après, des mutations ponctuelles *de novo* additionnelles ont également été constatées dans le gène FOXP1, par le biais d'analyses de mutations ciblées au moyen du séquençage Sanger. Il semble que la principale accélération dans l'identification des patients porteurs d'une anomalie FOXP1 soit due à l'introduction de la technologie NGS (*next-generation sequencing*). Cette technologie nous permet en effet d'analyser en un temps record un panel de plusieurs gènes, voire la totalité de l'exome (partie codante du génome) ou du génome (totalité de la séquence d'ADN, codant et non codant). Ainsi, on a publié dans la littérature plus de 20 cas de patients souffrant d'une déficience intellectuelle et de troubles du développement du langage, suite à une délétion interstitielle 3p *de novo* ou à une anomalie monogénique FOXP1.

Dans une étude récente, nous avons essayé de mieux dresser la carte du syndrome FOXP1, au moyen de la génétique dite inverse. (6)

Caractéristiques cliniques

Sur la base des observations cliniques chez 23 patients FOXP1 précédemment décrits et 25 patients FOXP1 nouvellement identifiés, la carte des anomalies neurologiques, des caractéristiques dysmorphiques et de l'atteinte multisystémique a été dressée

plus en détail. La plupart des patients ont été identifiés ces 3 dernières années, ce qui indique que les anomalies FOXP1 sont vraisemblablement plus fréquentes que ce qu'on avait estimé précédemment sur la base des rares cas rapportés.

Les anomalies FOXP1 provoquent un retard généralisé du développement avec déficience intellectuelle, retard du développement moteur et troubles du développement du langage. Tant la déficience intellectuelle que le retard du développement moteur sont de sévérité variable. Les troubles du développement du langage sont plus marqués sur le plan du langage expressif. Certains patients (1/3) ne développent aucune forme de parole, tandis que les autres (2/3) ont une grammaire limitée et des problèmes d'articulation. Ces derniers s'inscrivent partiellement dans le cadre d'une dysfonction bucco-motrice, qui cause également des problèmes alimentaires (morsures, formation d'un bolus) chez une partie des patients. Il arrive souvent que les patients aient du mal à avancer les lèvres. Outre le lien précédemment rapporté avec l'autisme, on a également constaté une fréquence accrue d'autres problèmes comportementaux, parmi lesquels l'agressivité, l'hyperactivité, les troubles obsessionnels-compulsifs et les fluctuations de l'humeur. À l'examen neurologique clinique, on a pu observer des anomalies du tonus musculaire, une spasticité et des contractures. Une partie des patients a développé de l'épilepsie, et on a découvert des anomalies cérébrales structurelles chez environ la moitié d'entre eux.

Figure 1: Photos cliniques des patients FOXP1.



Tableau 1: Caractéristiques cliniques.

Caractéristiques neurologiques

- Déficience intellectuelle
- Retard du développement moteur
- Troubles du développement du langage
- Problèmes comportementaux
- Spasticité et contractures

Caractéristiques crânio-faciales

- Front large et proéminent
- Fentes palpébrales obliques avec ptosis
- Nez court avec bout large
- Plis nasolabiaux marqués
- Bouche large avec lèvres pleines, rouge vif et commissures pendantes

Malformations cardiaques

- Essentiellement anomalies du septum interauriculaire

Anomalies urogénitales

- Cryptorchidie fréquente
- Possibilité de malformations rénales

Anomalies ophtalmologiques

- Essentiellement strabisme et troubles de la réfraction

La comparaison des photos cliniques des patients porteurs d'une anomalie FOXP1 révèle la présence de certaines caractéristiques dysmorphiques récidivantes. Parmi les observations fréquentes, citons un front proéminent, des fentes palpébrales obliques avec ptosis, un nez court avec un bout large, des plis nasolabiaux marqués et une bouche large avec des lèvres pleines, rouge vif et des commissures pendantes. Ces caractéristiques sont illustrées sur les photos cliniques de 3 patients (Figure 1).

Outre les problèmes de développement neurologique et les traits du visage typiques, la carte des anomalies organiques associées a également été dressée. À cet égard, on a constaté une fréquence accrue de malformations cardiaques congénitales légères, de malformations urogénitales et d'anomalies oculaires. Les plus fréquentes sont les communications interauriculaires de type *ostium secundum*, la cryptorchidie, le strabisme et les troubles de la réfraction. Récemment, des anomalies rénales structurales ont également été décrites. (7)

Tableau 2: Mise au point diagnostique et suivi.

Recherche d'atteinte multiorganique

- Examen clinique détaillé
- Échocardiographie
- Bilan ophtalmologique
- Évaluation de l'appareil urogénital avec échographie des reins
- EEG et IRM cérébrale en cas de convulsions

Suivi

- Suivi du développement intellectuel, neuromoteur et bucco-moteur
- Suivi du développement du langage
- Recherche de problèmes comportementaux
- Physiothérapie pour la prévention et le traitement des contractures
- Suivi des anomalies organiques associées spécifiques

Outre les problèmes de développement neurologique et les traits du visage typiques, on a constaté une fréquence accrue de malformations cardiaques congénitales légères, de malformations urogénitales et d'anomalies oculaires.

Le **Tableau 1** reprend un aperçu des principales caractéristiques cliniques des patients FOXP1.

Mise au point diagnostique et suivi

Sur la base des nouvelles notions récentes au sujet de la problématique neurologique et de l'atteinte multisystémique chez les patients porteurs d'une mutation FOXP1, une mise au point diagnostique approfondie semble indiquée chez les nouveaux patients. Par ailleurs, un suivi ultérieur des problèmes de développement et d'éventuelles anomalies organiques associées est nécessaire.

Le **Tableau 2** donne un aperçu des recommandations proposées pour la mise au point diagnostique et le suivi ultérieur.

Conclusion

Les anomalies FOXP1 constituent une cause fréquente de déficience intellectuelle et de troubles du développement du langage. Grâce à l'analyse d'un panel de gènes, le nombre de patients diagnostiqués a fortement augmenté. Sur la base des traits du visage typiques, le diagnostic peut toutefois déjà être suspecté cliniquement, ou il peut être validé rétrospectivement suite à la découverte de variants FOXP1 au moyen des données de NGS. Notre cohorte démontre également qu'une mise au point diagnostique approfondie et un suivi sont nécessaires pour dresser la carte des comorbidités.

Références

1. Vissers LE, Gilissen C, Veltman JA. Genetic studies in intellectual disability and related disorders. *Nat Rev Genet* 2016;17:9-18.
2. Lai CS, Fisher SE, Hurst JA, Vargha-Khadem F, Monaco AP. A forkhead-domain gene is mutated in a severe speech and language disorder. *Nature* 2001;413:519-23.
3. Condroy MC, White SA. Recent advances in the genetics of vocal learning. *Comp Cogn Behav Rev* 2014;9:75-98.
4. Barnett CP, van Bon BW. Monogenic and chromosomal causes of isolated speech and language impairment. *J Med Genet* 2015;52:719-29.
5. Pariani MJ, Spencer A, Graham JM, Jr., Rimoin DL. A 785kb deletion of 3p14.1p13, including the FOXP1 gene, associated with speech delay, contractures, hypertonia and blepharophimosis. *Eur J Med Genet* 2009;52:123-7.
6. Meerschaut I, Rochefort D, Revencu N, et al. FOXP1-related intellectual disability syndrome: a recognizable entity. *J Med Genet* 2017;54:613-23.
7. Bekheirnia MR, Bekheirnia N, Bainbridge MN, et al. Whole-exome sequencing in the molecular diagnosis of individuals with congenital anomalies of the kidney and urinary tract and identification of a new causative gene. *Genet Med* 2017;19:412-20.