

UNIVERSITE FRANÇOIS-RABELAIS  
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

---

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE  
DOCTEUR EN MÉDECINE

---

DES : Génétique Médicale

---

Présentée et soutenue publiquement  
par  
Aline VINCENT

Le 14 octobre 2019

**Description clinique et analyse de corrélation phénotype/génotype  
dans une cohorte de patients atteints d'une déficience intellectuelle  
liée à des mutations du gène *PAK3*.**

Directeur de thèse : Professeur TOUTAIN Annick

Président de thèse : Professeur BONNET-BRILHAULT Frédérique

Professeur CASTELNAU Pierre ; Docteur JEANNE Médéric

UNIVERSITE DE TOURS  
**FACULTE DE MEDECINE DE TOURS**

**DOYEN**

**Pr Patrice DIOT**

**VICE-DOYEN**

Pr Henri MARRET

**ASSESEURS**

Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*  
Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*  
Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens – relations avec l'Université*  
Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*  
Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*  
Pr Patrick VOUREC'H, *Recherche*

**RESPONSABLE ADMINISTRATIVE**

Mme Fanny BOBLETER

\*\*\*\*\*

**DOYENS HONORAIRES**

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966  
*Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962*  
Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972  
Pr André GOUAZE – 1972-1994  
Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004  
Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

**PROFESSEURS EMERITES**

Pr Daniel ALISON  
Pr Philippe ARBEILLE  
Pr Catherine BARTHELEMY  
Pr Gilles BODY  
Pr Jacques CHANDENIER  
Pr Alain CHANTEPIE  
Pr Pierre COSNAY  
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL  
Pr Dominique GOGA  
Pr Alain GOUDEAU  
Pr Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ  
Pr Gérard LORETTE  
Pr Roland QUENTIN  
Pr Elie SALIBA

**PROFESSEURS HONORAIRES**

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER – J.C. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUAZE – J.L. GUILMOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAIN – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – B. TOUMIEUX – J. WEILL

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

---

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis .....	Cardiologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique .....	Cardiologie
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe.....	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora.....	Pharmacologie clinique
BERNARD Anne .....	Cardiologie
BERNARD Louis .....	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle .....	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique .....	Physiologie
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
COLOMBAT Philippe.....	Hématologie, transfusion
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe .....	Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand.....	Neurologie
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe .....	Anatomie
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague .....	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
DUMONT Pascal.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan.....	Réanimation
FAUCHIER Laurent.....	Cardiologie
FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand .....	Gériatrie
FOUQUET Bernard.....	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle.....	Anatomie & cytologie pathologiques
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe.....	Rhumatologie
GRUEL Yves.....	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUYETANT Serge.....	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier.....	Urologie
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier .....	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis .....	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
LABARTHE François.....	Pédiatrie
LAFFON Marc .....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude .....	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent .....	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François .....	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain.....	Pneumologie
MARRET Henri .....	Gynécologie-obstétrique

MARUANI Annabel.....	Dermatologie-vénérologie
MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine.....	Pédiatrie
MORINIERE Sylvain.....	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa.....	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
ODENT Thierry.....	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi.....	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna.....	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric.....	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Dominique.....	Réanimation médicale, médecine d'urgence
PERROTIN Franck.....	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophthalmologie
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
REMERAND Francis.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline.....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab.....	Dermatologie-vénérologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria.....	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre.....	Pédiatrie
TOUTAIN Annick.....	Génétique
VAILLANT Loïc.....	Dermato-vénérologie
VELUT Stéphane.....	Anatomie
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé.....	Immunologie

### **PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

---

DIBAO-DINA Clarisse  
LEBEAU Jean-Pierre

### **PROFESSEURS ASSOCIES**

---

MALLET Donatien.....Soins palliatifs  
POTIER Alain.....Médecine Générale  
ROBERT Jean.....Médecine Générale

### **PROFESSEUR CERTIFIE DU 2<sup>ND</sup> DEGRE**

---

MC CARTHY Catherine.....Anglais

### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

---

BARBIER Louise.....Chirurgie digestive  
BERHOUEZ Julien.....Chirurgie orthopédique et traumatologique  
BRUNAUT Paul.....Psychiatrie d'adultes, addictologie  
CAILLE Agnès.....Biostat., informatique médicale et technologies de communication  
CLEMENTY Nicolas.....Cardiologie  
DENIS Frédéric.....Odontologie  
DOMELIER Anne-Sophie.....Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière  
DUFOUR Diane.....Biophysique et médecine nucléaire  
ELKRIEF Laure.....Hépatologie – gastroentérologie  
FAVRAIS Géraldine.....Pédiatrie  
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie.....Anatomie et cytologie pathologiques  
GATAULT Philippe.....Néphrologie  
GUILLEUX Valérie.....Immunologie  
GUILLON Antoine.....Réanimation  
GUILLON-GRAMMATICO Leslie.....Epidémiologie, économie de la santé et prévention  
HOARAU Cyrille.....Immunologie

IVANES Fabrice .....	Physiologie
LE GUELLEC Chantal .....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno .....	Pédiatrie
LEGRAS Antoine .....	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien .....	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine .....	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste .....	Radiologie pédiatrique
PIVER Éric .....	Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille .....	Médecine légale
ROUMY Jérôme .....	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte .....	Thérapeutique
TERNANT David .....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VIULLAUME-WINTER Marie-Laure .....	Génétique
ZEMMOURA Ilyess .....	Neurochirurgie

## **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**

---

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia .....	Neurosciences
BOREL Stéphanie .....	Orthophonie
NICOGLU Antonine .....	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald .....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile .....	Médecine Générale

## **MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES**

---

RUIZ Christophe .....	Médecine Générale
SAMKO Boris .....	Médecine Générale

## **CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA**

---

BOUAKAZ Ayache .....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
CHALON Sylvie .....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
COURTY Yves .....	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
ESCOFFRE Jean-Michel .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
GILOT Philippe .....	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice .....	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7001
GOMOT Marie .....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie .....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
MAZURIER Frédéric .....	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
MEUNIER Jean-Christophe .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
PAGET Christophe .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
SI TAHAR Mustapha .....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK Claire .....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253

## **CHARGES D'ENSEIGNEMENT**

---

### ***Pour l'Ecole d'Orthophonie***

DELORE Claire .....	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie .....	Praticien Hospitalier

### ***Pour l'Ecole d'Orthoptie***

MAJZOUB Samuel .....	Praticien Hospitalier
----------------------	-----------------------

### ***Pour l'Ethique Médicale***

BIRMELE Béatrice .....	Praticien Hospitalier
------------------------	-----------------------

## SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,  
de mes chers condisciples  
et selon la tradition d'Hippocrate,  
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur  
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,  
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux  
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira  
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas  
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,  
je rendrai à leurs enfants  
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime  
si je suis fidèle à mes promesses.  
Que je sois couvert d'opprobre  
et méprisé de mes confrères  
si j'y manque.

*« Les grandes idées sont plus souvent le fruit d'un grand cœur que d'une grande intelligence »*

*Fiodor Mikhaïlovitch Dostoïevski*

## REMERCIEMENTS

### **Au Professeur Frédérique BONNET-BRILHAULT,**

Vous me faites l'honneur de présider ce jury et de juger mon travail. Je vous remercie de votre bienveillance tout au long de mon stage dans votre service du CRA au CHU de Tours. Merci pour le temps que vous avez pris pour m'enseigner votre spécialité. Votre passion et vos connaissances me poussent à en apprendre toujours plus. Je vous remercie aussi pour votre confiance à mon égard tout au long du stage.

### **Au Professeur Annick TOUTAIN,**

Vous m'avez fait l'honneur de me proposer ce travail et de le diriger. Vous m'avez tout appris en génétique et m'avez donné l'envie de continuer à exercer la Génétique Clinique. J'ai encore beaucoup à apprendre, mais je sais que j'ai des bases solides grâce à vous. Merci aussi pour votre patience et vos réflexions constructives qui m'ont aidé au cours de ce travail.

### **Au Professeur Pierre CASTELNAU,**

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Je n'ai pas eu la chance au cours de mon cursus de passer dans votre service, mais la Neuropédiatrie est une spécialité très en lien avec la mienne et qui m'intéresse beaucoup.

### **Au Docteur Médéric JEANNE,**

Je te remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Merci aussi pour ta présence au long de mon internat car on peut parfois se sentir un peu seul dans notre spécialité et c'est rassurant d'avoir un co-interne. Merci pour tes bons conseils et tes quizz de génétique qui sont toujours intéressants.

Je remercie également tous les Clinicien Généticiens et les Médecins biologistes qui ont répondu à mon questionnaire et m'ont envoyé leurs données, notamment au **Dr Delphine HERON, Dr Bertrand ISIDOR, Dr Amélie PITON.**

Je vous remercie tout particulièrement **Dr Marion GERARD**, pour votre gentillesse. Vous n'avez pas hésité à répondre à toutes mes sollicitations pour cette thèse. J'ai hâte de venir travailler dans votre service.

Je remercie aussi le **Dr Jean-Vianney BARNIER**, merci à vous et à votre équipe pour toutes les informations que vous m'avez communiquées concernant les mutations du gène *PAK3*, elles ont été très utiles à ma thèse.

Je remercie le Dr Sophie BLESSON, merci pour ta patience et ta gentillesse. Merci aussi au Dr Stéphanie ARPIN et au Dr Edouard COTTEREAU pour votre accueil, votre humour et votre bonne humeur.

Je remercie toute l'équipe du service de Tours et notamment Nathalie RONCE avec qui j'ai pu discuter de la mutation de notre patient de Tours, ainsi que Marie-Laure VUILLAUME WINTER.

A Mme Viviane HIMILY, merci pour ta gentillesse, ce fut intéressant de pouvoir assister à tes consultations.

Merci aussi à Marie, Aurore et Céline, vous qui êtes toujours prêtes à m'aider quand je ne trouve pas les documents à remplir. Merci aussi à Bernadette et Graziella. A Lara, on n'a pas été co-internes longtemps mais j'ai été ravie de te connaître. Je remercie également toutes les autres personnes du service que j'aurais pu oublier.

Je remercie mes pétillantes co-internes Sarah et Aude. Vous avez été d'un grand soutien pour moi durant la rédaction de cette thèse et vous n'avez pas hésité à me laisser l'espace nécessaire pour que je puisse travailler. J'ai vraiment passé un très bon stage grâce à vous, #lateamdesainées.

Merci aussi à mes autres co-internes que j'ai eu un peu moins l'occasion de voir, Marion et Sophie.

Merci beaucoup à Clémence, pour tous tes conseils très avisés en cette fin d'internat. Merci pour nos repas ensemble qui m'ont permis de penser à autre chose. J'ai eu vraiment de la chance de tomber en stage sur une co-interne comme toi, que je peux maintenant considérer comme une vraie amie.

Merci à Maude, pour nos bons moments passés ensemble en cours ou en congrès. Même si tu n'es pas là aujourd'hui je sais que tu penses fort à moi. Merci à mes autres collègues de génétique, Godelieve, Virginie, Adeline et Benjamin.

Merci au groupe M2/thèse Paris-Diderot. Un grand merci tout particulier à Maria, grâce à qui j'ai passé de bons moments lors de mon master 2 et par la suite. J'espère qu'on pourra toujours garder contact ! Merci aussi à Chloé, Mai-Lan et Sundjiv, on n'a clairement pas le temps de s'ennuyer avec vous !

A mon groupe d'externe, avec qui j'ai passé 6 années de ces études difficiles et avec qui j'ai partagé plein de souvenirs : Eva, Fred, Lorène, Damien et Clarisse, merci à vous !

Je remercie ma petite Marlène, pour nos années ensemble au lycée et à la danse, pour nos discussions interminables. Même si la vie nous sépare géographiquement je sais que je peux compter sur toi.

Je remercie mes parents qui m'ont donné goût pour la science et m'ont poussée dans mes études pour que je sois au meilleur de moi-même. Je n'aurais pas pu réussir tout ça sans vous.

Merci à mes frères, Axel, Elliot et Maxime et à ma sœur Sabine. Merci pour les après-midi passés à faire des jeux de sociétés, à avoir des discussions passionnantes et pour votre présence en générale. C'est une chance d'avoir une famille soudée comme la nôtre.

Je remercie aussi toute ma belle-famille et tout particulièrement Anne et Camille pour votre accueil chaleureux.

Enfin et surtout, je remercie mon fiancé Pierre qui m'a soutenu pendant tout mon internat et la rédaction de cette thèse. Merci de m'avoir aidé à finaliser mes tableaux (ils n'auraient certainement pas été aussi parfaits sinon). Merci surtout pour ta patience et ton calme dans les temps difficiles, merci pour ta présence rassurante, j'ai hâte de pouvoir continuer cette belle aventure avec toi.

## RESUME

La prévalence de la déficience intellectuelle (DI) est estimée entre 2 à 3% de la population générale. Chez les individus de sexe masculin 5 à 10% des DI seraient liées à l’X. On connaît actuellement 146 gènes de DI sur le chromosome X. Le premier variant pathogène retrouvé dans le gène *PAK3* (*P21-Activated Kinase 3*) est un variant faux-sens identifié par Allen et al. en 1998 dans une famille de patients atteints d’une DI liée à l’X. Les patients, décrits comme peu dysmorphiques, avaient une microcéphalie et des troubles du comportement, hyperactivité dans l’enfance et hétéroagressivité à l’âge adulte. Notre étude multicentrique rétrospective avait pour objectif de décrire les caractéristiques cliniques des patients ayant une mutation dans le gène *PAK3* puis de faire une analyse de corrélation phénotype/génotype. Elle a porté sur dix patients recrutés en France et quarante-cinq patients de la littérature. Nous avons retrouvé une DI non spécifique associée à une hypotonie dans 92% des cas, un retard de langage dans 91%, une microcéphalie dans 46% et des réflexes vifs dans 32% des cas. Les troubles du comportement présents chez 97% des patients sont au-devant du tableau clinique avec une auto- ou une hétéroagressivité dans 58% des cas et une psychose dans 26% des cas. Sur le plan morphologique, il n’existe pas de caractères spécifiques, mais des oreilles longues sont retrouvées chez 60% des patients et un palais creux chez 71%. Enfin, une agénésie du corps calleux est retrouvée dans 42% des cas mais peu de patients ont eu une IRM cérébrale. Au total, 14 patients issus de 4 familles ont une mutation nulle et 40 patients issus de 12 familles ont une mutation faux-sens. Nous n’avons pas mis en évidence de corrélation génotype-phénotype significative, notamment les patients ayant une mutation nulle n’ont pas une atteinte clinique plus sévère que les autres. Une nouvelle étude avec un plus grand nombre de patients et davantage de données d’imagerie cérébrale serait intéressante pour évaluer la fréquence de l’agénésie du corps calleux et définir si elle est liée à certains types de mutations.

**Mots clés :** Mutations, *PAK3*, Déficience intellectuelle liée à l’X, Phénotype, Génotype, Clinique, Neurodéveloppement, Troubles du comportement, Microcéphalie, Agénésie du corps calleux

## ABSTRACT

Intellectual disability (ID) is a general public health concern. The prevalence of ID is estimated around 2 to 3% of the general population. Among males, X-linked ID (XLID) represents approximately 5 to 10% of cases. Currently, 146 genes are known to cause XLID. The first known pathogenic variant in the *PAK3* (*P21-Activated Kinase 3*) gene was found by Allen et al. in 1998 in a XLID family. No particular clinical characteristics were found except for microcephaly and behavioral problems such as hyperactivity in childhood and heteroagressivity in adulthood. Our multicenter and retrospective study was designed to describe the clinical characteristics of patients with a *PAK3* mutation, then to analyze the phenotype/genotype correlation of this condition. Ten patients were recruited in France and forty-five in the literature. We found a non-specific ID associated with hypotonia in 92% of the cases, a language delay in 91%, microcephaly in 46% and sharp reflexes in 32% of the cases. Behavioral problems, found in 97% patients, were the most frequent symptoms with auto and/or heteroagressivity in 58% of cases and psychosis in 26% of cases. There were no specific morphological features but, long ears were found in about 60% of the patients and a high and narrow palate was found in 71%. Finally, agenesis of the corpus callosum was found in about 42% of patients but only few of them had a brain MRI. A total of 14 patients from 4 different families had a null mutation and 40 patients from 12 families had a missense mutation. No significant phenotype/genotype correlation was found, notably the patients with a null mutation were not more severely affected than the others. Further studies with additional patients and more data on brain imaging would allow to evaluate the frequency of agenesis of the corpus callosum and to know whether it is associated with a particular type of mutations.

**Key words:** Mutations, *PAK3*, X-linked intellectual disabilities, Phenotype, Genotype, Clinical characteristics, Neurodevelopment, Behavioral problems, Microcephaly, Agenesis of the corpus callosum

## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>AAIDD</b>	American Association on Intellectual and Developmental Disabilities
<b>ACPA</b>	Analyse Chromosomique sur Puce à ADN
<b>ADN</b>	Acide Désoxyribonucléique
<b>AVC</b>	Accident Vasculaire Cérébral
<b>CHU</b>	Centre Hospitalier Universitaire
<b>CNV</b>	Copy Number Variants
<b>CRIB</b>	Cdc/Rac Interactive Binding
<b>DI</b>	Déficiences intellectuelle
<b>DI-AD</b>	Déficiences intellectuelle Autosomique Dominante
<b>DI-AR</b>	Déficiences intellectuelle Autosomique Récessive
<b>EEG</b>	Electroencéphalogramme
<b>IMG</b>	Interruption Médicale de Grossesse
<b>INSERM</b>	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
<b>IRM</b>	Image à Résonance Magnétique
<b>MRX30</b>	Mental Retardation X-linked 30
<b>NA</b>	Non adapté
<b>NC</b>	Non Connu
<b>NGS</b>	Next Generation Sequencing
<b>OGE</b>	Organes Génitaux Externes
<b>OMIM</b>	Online Mendelian Inheritance in Man
<b>OMS</b>	Organisation Mondiale de la Santé
<b>ORL</b>	Oto-Rhino-Laryngologie
<b>PAK3</b>	P21 Activating Kinase 3
<b>PC</b>	Périmètre Crânien
<b>PIX</b>	PAK-interacting Exchange Factor
<b>QD</b>	Quotient de développement
<b>QDG</b>	Quotient de développement global
<b>QI</b>	Quotient intellectuel
<b>SA</b>	Semaines d'Aménorrhée
<b>SNC</b>	Système nerveux central
<b>TSA</b>	Trouble du Spectre de l'Autisme
<b>VOUS</b>	Variants Of Unknown Signification
<b>WGS</b>	Whole Genome Sequencing
<b>X-LID</b>	X-linked Intellectual Disability

# TABLE DES MATIERES

<b>I. INTRODUCTION</b> .....	17
1. La déficience Intellectuelle .....	17
A. Définition .....	17
B. Echelles/Classification .....	18
C. Epidémiologie .....	19
D. Etiologies de la DI .....	19
2. Déficience intellectuelle liée à l’X (X-LID) .....	22
A. Epidémiologie.....	22
B. Gènes Impliqués .....	23
3. Implication du gène <i>PAK3</i> dans la déficience intellectuelle.....	26
A. Historique/découverte du gène .....	26
B. Fonction biologique des PAKs kinases.....	27
C. Ensemble des mutations du gène <i>PAK3</i> décrites dans la littérature. ....	30
4. Les objectifs de ce travail .....	33
<b>II. MATERIEL ET METHODE</b> .....	34
1. Type d’étude.....	34
2. Recueil des patients et inclusions.....	34
3. Recueil des bases de données et revue de la littérature .....	34
4. Création du questionnaire.....	35
5. Retours des questionnaires et classification des données.....	36
6. Ethique.....	37
<b>III. RESULTATS</b> .....	37
1. Description clinique des patients de la cohorte et de la littérature.....	37
A. Présentation des familles recensées en France .....	37
B. Grossesse et naissance .....	39
C. Troubles du neurodéveloppement précoces .....	40
D. Aspects neurologiques de la pathologie .....	43
E. Troubles du comportement .....	50
F. Déficiences sensorielles.....	53
G. Particularités cliniques .....	53
2. Description des mutations des patients de notre cohorte et de la littérature .....	59
A. Types de mutation.....	59
B. Conséquences fonctionnelles des mutations.....	62
3. Etude de corrélation génotype/phénotype.....	65
A. Patients ayant une mutation nulle .....	65
B. Patients ayant une mutation faux-sens.....	68
<b>IV. DISCUSSION</b> .....	74
1. Phénotype chez les sujets de sexe masculin ayant une mutation du gène <i>PAK3</i> .....	74
A. Données générales .....	74

B. Cas particuliers des patients ayant une macrocéphalie.....	74
C. Les hypoplasies du corps calleux : une exception ? .....	75
2. Cas des femmes hétérozygotes.....	75
3. Explications physiopathologiques connues.....	76
4. Biais et limites de l'étude .....	77
5. Perspectives de l'étude .....	78
<b>V. Conclusion .....</b>	<b>78</b>
<b>VI. Annexes.....</b>	<b>79</b>
<b>VII. Références.....</b>	<b>89</b>

## TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Gènes de X-LID syndromiques (D'après Greenwood Genetic Center, mise à jour, janvier 2019) .	24
Figure 2 : Gènes des X-LID non syndromiques (d'après Greenwood Genetic Center, mise à jour 2019).....	25
Figure 3 : a) Arbre généalogique de la famille MRX30 ( <i>Donnelly et al. 1996</i> ). b) Analyse par séquençage Sanger du gène <i>PAK3</i> .....	27
Figure 4 : Exemple de phosphorylation des protéines grâce aux MAP kinases. ....	28
Figure 5: Organisation de la protéine <i>PAK3</i> .....	29
Figure 6 : Mutations pathogènes de <i>PAK3</i> .....	30
Figure 7 : Arbres généalogiques des familles de patients DI avec mutation du gène <i>PAK3</i> , recrutées auprès des généticiens cliniciens en France. ....	38
Figure 8 : Nombre de patients de sexe masculin avec un retard de développement dans notre cohorte et dans la littérature .....	42
Figure 9 : Types d'anomalie du langage des patients de sexe masculin.....	43
Figure 10 : Nombre de patients de sexe masculin dans la cohorte et dans la littérature présentant une DI légère, modérée ou sévère ou une intelligence normale avérée. ....	45
Figure 11 : IRM cérébrale d'un des patients de la cohorte avec agénésie partielle du corps calleux.....	49
Figure 12 : Graphique représentant les différentes anomalies cérébrales retrouvées à la fois chez les patients de la cohorte et chez les patients de la littérature. ....	50
Figure 13 : Répartition des différents troubles du comportement.....	52
Figure 14 : Nombre de patients de sexe masculin dans la cohorte et dans la littérature avec soit un PC normal, soit une microcéphalie, soit une macrocéphalie. ....	55
Figure 15 : Variants pathogènes ou probablement pathogènes du gène <i>PAK3</i> retrouvés chez les patients de la cohorte et de la littérature .....	60
Figure 16 : Représentation et localisation des mutations retrouvées chez les patients.....	61
Figure 17 : Représentation des variations protéiques dans les différents domaines .....	62
Figure 18 : Altération de la morphologie des dendrites secondaire à l'expression de la protéine <i>PAK3</i> p.(Arg419*), d'après Boda et al. 2004.....	77

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Classification des niveaux de gravité de la DI (d'après INSERM, Expertises Collectives, 2016)...	18
Tableau II : Causes environnementales de DI.....	20
Tableau III : variations pathogènes du gène <i>PAK3</i> retrouvées dans les bases de données et la littérature..	30
Tableau IV : Présentation clinique des patients décrits dans la littérature.....	32
Tableau V : Aspects neurodéveloppementaux des patients de notre cohorte .....	42
Tableau VI : Résumé des caractéristiques neuropsychologiques et du niveau d'autonomie des patients de Tours et du patient de Paris. ....	46
Tableau VII : Aspects cliniques des patients de la cohorte. ....	58
Tableau VIII : Patients de sexe masculin de la littérature et de la cohorte ayant des mutations nulles.....	67
Tableau IX : Comparaison des patients ayant une mutation faux-sens touchant le domaine régulateur ....	71
Tableau X : Comparaison des patients ayant une mutation faux-sens touchant le domaine kinase.....	72

# I. INTRODUCTION

## 1. La déficience Intellectuelle

### A. Définition

La déficience intellectuelle (DI) connaît actuellement plusieurs définitions. Son concept a évolué avec le temps. C'est dans le « Droit Romain » qu'on trouve les premières mesures légales répondant aux « maladies de l'esprit ». Dès 451 avant JC figurent les premiers principes de tutelles et de curatelles. Au Moyen-Âge et jusqu'au XVIIème siècle, les « maladies de l'esprit » sont considérées comme secondaires aux péchés ou alors comme « bénis de Dieu » d'où provient le terme « benêt ». Dans les années 1600 Platter définit l'imbécillité congénitale comme « ce défaut d'intelligence qui, s'il est de cause interne est incurable » ; il soulignera que « les hommes intelligents et actifs engendrent des enfants semblables à eux, alors que les improductifs engendrent des enfants à l'esprit engourdi ». Finalement, il faudra attendre la fin du XIXème siècle et le début du XXème pour que s'amorce la construction de la première échelle métrique de l'intelligence qui se nomme « Binet-Simon », l'ancêtre des tests de Quotient Intellectuel (QI) actuels (*Bernadette Céleste, Contraste*).

Actuellement, il existe plusieurs définitions pour expliquer la « Déficience Intellectuelle ». Les autorités internationales impliquées dans la définition de la DI sont :

- L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) pour la Classification internationale des maladies (CIM-11, publiée en 2018) qui définit la déficience intellectuelle comme un « Arrêt ou développement incomplet du fonctionnement mental, caractérisé essentiellement par une altération, durant la période du développement, des facultés qui déterminent le niveau global d'intelligence, c'est-à-dire des fonctions cognitives, du langage, de la motricité et des capacités sociales. Le retard mental peut accompagner un autre trouble mental ou physique ou survenir isolément. »
- L'American Association on Intellectual and Developmental Disabilities (AAIDD) qui caractérise la DI comme « des limitations significatives au niveau du fonctionnement intellectuel (deux écarts types sous la moyenne du quotient intellectuel :  $QI < 70$ ) ainsi qu'au niveau du comportement adaptatif (habiletés communicatives, conceptuelles, sociales et pratiques) présentes avant l'âge de 18 ans »
- Enfin, l'American Psychiatric Association for Diagnostis and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5, 2013) définit la DI sur 3 critères principaux:
  - Présence de déficits touchant des fonctions intellectuelles telles que le raisonnement, la résolution de problèmes, la planification, la pensée abstraite, le jugement, l'apprentissage académique et l'apprentissage par expérience. Ces déficits sont confirmés par une évaluation clinique ainsi qu'une évaluation intellectuelle individualisée et standardisée.

- Présence de déficits du fonctionnement adaptatif qui entraînent une incapacité pour l'individu à répondre aux exigences développementales et socioculturelles d'indépendance personnelle et de responsabilité sociale. Sans soutien, les déficits d'adaptation limitent le fonctionnement dans un ou plusieurs domaines de la vie quotidienne tels que la communication, la participation sociale, les habiletés de vie autonome dans divers environnements, à domicile, dans le milieu scolaire, au travail ou dans la communauté.
- Les déficits touchant les habiletés intellectuelles et adaptatives doivent apparaître pendant la période développementale.

## B. Echelles/Classification

La classification de la DI fait souvent référence au degré de gravité de la déficience basé sur la notion de Quotient Intellectuel (QI).

**Tableau 1 : Classification des niveaux de gravité de la DI (d'après INSERM, Expertises Collectives, 2016)**

Niveau de gravité de la DI	DSM-IV en termes de QI	CIM-10 en termes de QI (âge mental)	En termes d'écart-type
Léger	50-55 à 70	50-69 (9-12 ans)	-2 à -3 DS
Moyen	35-40 à 50-55	35-49 (6-9 ans)	-3 à -4 DS
Grave	20-25 à 35-40	20-34 (3-6 ans)	-4 à -5 DS
Profond	< 20-25	< 20 (< 3 ans)	< -5 DS

Les scores de QI sont empiriques et suivent une loi de distribution Normale dans une population donnée, dont la moyenne est un score de 100. Cette loi peut être représentée par une courbe de Gauss.

Les tests de QI sont standardisés afin de pouvoir comparer des individus à d'autres individus d'une même population. Ils doivent donc être utilisés en fonction de l'âge et de la culture de la population dont fait partie l'individu testé.

Classiquement, les 2,2% d'individus ayant un score de QI inférieur à 70 sont considérés comme ayant une DI. Cependant, cette notion de seuil n'existe plus que dans la CIM-10, tandis qu'elle a disparu du DSM-5.

Les tests de QI comprennent 2 volets : l'un est verbal et l'autre porte sur les performances. Les résultats de ces 2 parties peuvent diverger. De nombreux tests de QI existent, les plus utilisés sont :

- « Wechsler Adult Intelligent Scale » (WAIS) : à partir de 16 ans.

- « Wechsler Intelligence Scale for children » (WISC) : entre 6 et 16 ans.
- « Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence » (WPPSI) : entre 3 et 7 ans.
- Echelle de Stanford-Binet : entre 2 ans et âge adulte. Ce test est plus ancien et on ne s'en sert plus communément.

Avant l'âge de 3 à 5 ans, on parle plutôt de Quotient de Développement (QD). Le QD peut se mesurer par l'échelle de Brunet-Lézine. On peut aussi se servir de l'échelle de Bayley (BSID) : le QD est égal au rapport de l'âge mesuré par le test sur l'âge réel. Ces tests peuvent également être utilisés chez des patients adultes en cas de DI très profonde.

### C. Epidémiologie

La prévalence de la DI est actuellement estimée à 2 à 3% de la population générale dans le monde selon la loi Normale. Une méta-analyse plus récente prenant en compte les études publiées entre 1980 et 2009 en Europe, retrouve une estimation globale de la DI d'environ 1% (*Maulick et al. 2011*).

Enfin, la prévalence exacte de la DI en France n'est pas connue à ce jour. En effet, il n'existe pas de recensement administratif français national des personnes avec DI. La prévalence de la DI légère serait estimée à 1 à 2% en France. Ce taux est similaire à celui retrouvé dans les pays européens ou aux Etats-Unis. Concernant la DI sévère, le taux est un peu plus précis, d'environ 0,3 à 0,4%, proche d'autres données internationales. Ces connaissances sont possibles grâce à deux registres de population française fournissant des éléments sur les DI sévères des enfants en âge scolaire. Ces registres sont le registre du département de l'Isère créé en 1991 et celui de la Haute Garonne créé en 1999. La principale source d'information est la Commission départementale de l'éducation spéciale (CDES). Les autres sources possibles sont les centres d'action médico-sociale précoce (CAMSP) et les services hospitaliers.

### D. Etiologies de la DI

Les étiologies de la DI sont hétérogènes. Cependant, la DI est toujours la conséquence d'un évènement qui perturbe le développement cérébral soit en période prénatale, soit en période postnatale. Les causes possibles peuvent être d'origine environnementale ou génétique. Il n'y a pas d'étiologie spécifique retrouvée dans environ 40% des cas, notamment dans les cas de DI légères.

#### a) Environnementales

Les causes environnementales représentent environ 15 à 20% des étiologies des DI (*Expertise collective Inserm, 2016*). Cependant, les facteurs infectieux et toxiques sont devenus des causes moins prévalentes du fait de meilleures prises en charge anténatales. Les pathologies environnementales pouvant entraîner une DI peuvent se manifester à trois périodes différentes de la vie : en anténatal, périnatal ou postnatal (*cf tableau 2*).

**Tableau II : Causes environnementales de DI**

Période	Exemples de causes environnementales
Prénatale	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Carences, par exemple en iode</li> <li>- Malnutrition pendant la grossesse</li> <li>- Consommation de toxiques : alcool, cocaïne en début de grossesse</li> <li>- Exposition à des métaux lourds, produits chimiques, médicaments tératogènes (phénytoïne, thalidomide, valproate de sodium...)</li> <li>- Infections maternelles : rubéole, toxoplasmose, CMV</li> </ul>
Périnatale	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Maladies maternelles : atteintes cardiaques, rénales, diabète</li> <li>- Dysfonctionnement placentaire</li> <li>- Prématurité sévère, anoxie néonatale</li> <li>- Accouchement difficile ou complications</li> <li>- Septicémie, hypoglycémie</li> </ul>
Postnatale	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Infections cérébrales : encéphalite, tuberculose</li> <li>- Traumatisme crânien</li> <li>- Exposition chronique au plomb</li> <li>- Malnutrition sévère et prolongée</li> </ul>

### b) Génétiques

#### - Les anomalies chromosomiques

On peut attribuer environ 10% des causes génétiques de DI aux anomalies chromosomiques (*Friedman et al, 2006*). Il existe soit des anomalies de nombre (aneuploidies : par exemple, la trisomie) ou des anomalies de structure qui peuvent être microscopiques ou submicroscopiques.

La détection des anomalies chromosomiques microscopiques se fait facilement par l'étude d'un caryotype. Le caryotype standard a fait son apparition dans les années 1970, il permet d'observer les chromosomes au stade de métaphase. Le caryotype à haute résolution (1000 bandes) est apparu en 1976, il permet l'observation des chromosomes au stade de pro-métaphase.

La première anomalie chromosomique identifiée a été la trisomie 21 par l'équipe française de Jérôme Lejeune (*Lejeune, 1963*). Il s'agit d'une des anomalies chromosomiques de nombre les plus fréquentes suivie par la trisomie 18 et la trisomie 13. En effet, la trisomie 21 représenterait une fréquence de 12% chez les enfants atteints de DI (prévalence d'environ 1/750 à 1/800 dans la population générale). Les premiers outils de caryotype ne permettaient que la détection des anomalies de nombre et de structure de grande taille (supérieures à 25 Mb). Dans les années 1990, l'apparition de la FISH (Fluorescent In Situ

Hybridation) a rendu possible la caractérisation des premières anomalies sub-microscopiques (inférieures à 4 Mb). Elle se fonde sur l'hybridation, sur des chromosomes en métaphase ou en interphase, d'une sonde marquée par fluorescence à des séquences connues et complémentaires d'une région d'ADN ciblée. Elle est utilisable suite à un examen clinique détaillé des patients permettant de cibler un syndrome en particulier (par exemple, syndrome de Williams et Beuren, microdélétion 22q11...).

Dans les années 2000, l'avènement de la technique d'analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA) a rendu possible la mise en évidence de remaniements submicroscopiques entre 5 et 10 Mb, non visibles sur le caryotype et appelés CNVs (Copy Number Variants). La résolution de cette technique a beaucoup augmenté et permet de voir des anomalies de quelques Kb, ce qui peut parfois entraîner des problèmes d'interprétation (variants de signification inconnue ou VOUS). Les CNV sont associés à environ 15% des cas de DI idiopathique à caryotype normal (*Friedman et al. 2006, Jaillard et al. 2010*). Ces CNV ont été identifiés comme étant la cause principale de plusieurs DI spécifiques (*Mefford et al. 2009*) (exemple : microdélétion 17p11.2 responsable du syndrome de Smith Magenis).

#### - Les maladies monogéniques

Elles sont liées à des anomalies dans un seul gène. Il existe principalement 3 modes de transmission de ces maladies mendéliennes (car suivant les lois de Mendel) : autosomiques dominantes, autosomiques récessives et liées à l'X (X-LID).

- Les formes autosomiques dominantes (DI-AD)

Il existe des formes syndromiques ou non-syndromiques de la DI. Concernant les formes syndromiques, il s'agit la plupart du temps de cas sporadiques. Cela suggère la survenue d'une mutation *de novo* (*Ropers, 2010 ; De Ligt et al, 2012 ; Veltman et Brunner, 2012*), mais il est aussi possible qu'il s'agisse soit de mosaïques germinales parentales ou de mosaïques très faiblement représentées et non détectées chez un des parents.

Les premiers gènes de DI-AD ont été identifiés grâce à la cytogénétique, par l'analyse des points de cassure de translocations apparemment équilibrées à phénotype anormal ou secondairement au séquençage de gènes contenus dans des microdélétions. Cependant, seuls quelques gènes ont pu être identifiés par ces approches. Les développements technologiques en matière de séquençage de l'ADN et la mise au point des panels DI ont permis de nouvelles avancées sur les connaissances des étiologies génétiques des DI-AD.

- Les formes autosomiques récessives (DI-AR)

Une étude récente portant sur les troubles du développement chez 7448 patients DI a retrouvé des anomalies homozygotes chez 11,7% des patients avec un diagnostic moléculaire clairement établi (*Deciphering Developmental Disorders Study, Nature, 2017*). Cependant, la plus grosse proportion de ces anomalies a été retrouvée dans des familles consanguines. Dans le groupe des DI-AR, les maladies métaboliques occupent une place prépondérante. Ce sont des maladies caractérisées par des dysfonctions enzymatiques ou des dysfonctions de protéines impliquées dans le

métabolisme cellulaire. Plus de 400 maladies différentes sont connues chez l'enfant et ont une incidence globale entre 1/2000 et 1/4000. La méthode de cartographie par recherche d'homozygotie et l'analyse de ségrégation dans des familles consanguines a permis des avancées majeures dans le domaine des DI-AR, comme par exemple l'identification de 50 gènes dans une grande cohorte de familles iraniennes (*Najmabadi et al. 2011*).

Depuis 5 ans, la révolution génomique a conduit au développement du séquençage à très haut-débit (NGS pour Next Generation sequencing). Les séquenceurs de nouvelle génération ont permis de s'affranchir d'un certain nombre de biais du séquençage Sanger, comme la nécessité de cloner l'ADN. C'est grâce au séquençage en parallèle de plusieurs millions de séquences qu'il a été possible d'identifier de nombreux variants.

La majorité des mutations impliquées dans les maladies génétiques mendéliennes ont été trouvées dans les régions codantes (exons). L'exome correspond à l'ensemble des exons codants du génome ce qui représente 1 à 2% de notre ADN. Le séquençage du génome complet (WGS ou Whole Genome Sequencing) permet en plus de séquencer les mutations introniques profondes et les régions régulatrices de l'ADN, mais ces régions suscitent encore pour le moment beaucoup d'interrogations.

- Les autres causes génétiques

Actuellement, de nouveaux mécanismes sont en train d'être décrits. On peut citer par exemple, les pathologies polygéniques, les associations de CNVs à des mutations ponctuelles ou encore des anomalies de l'empreinte parentale (comme dans le syndrome de Prader-Willi).

## 2. Déficience intellectuelle liée à l'X (X-LID)

### A. Epidémiologie

Le ratio femme/homme de la DI retrouvé lors d'une méta-analyse datant de 2011 était compris entre 0,7 et 0,9 (*Maulik et al, 2011*) pour les adultes et a varié entre 0,4 et 1,0 chez les enfants et adolescents. Le syndrome de l'X-fragile causé par des mutations dans le gène *FMR1* [MIM : 300624] est l'étiologie la plus fréquente des DI liées à l'X et totalise à lui seul 10 à 12% des X-LID (*Mandel et Chelly, 2004 ; Kleefstra et Hamel, 2015*). Les études montrent que 5 à 10% des DI chez les individus de sexe masculin sont liées au chromosome X (*Ropers et Hamel, 2005, Lubs et al. 2011*).

On connaît actuellement à peu près 146 gènes de X-LID (*Greenwood Genetic Center, révisé en mai 2019*) et environ 183 syndromes génétiques liés à l'X (*Neri et al. 2018*). Cependant, quelques gènes sont sujets à discussion et pourraient ne pas être responsables de DI. Il existe différents types de transmission liée à l'X. Dans les DI récessives liées à l'X, les garçons hémizygotés sont atteints de la maladie et les femmes hétérozygotes sont asymptomatiques et sont dites « conductrices » de la pathologie. Il existe aussi des DI dominantes liées à l'X, avec létalité de l'hémizygoté où les femmes sont atteintes de la maladie (exemple :

syndrome de Rett). Cependant, les termes de « récessif » et « dominant » ne sont pas toujours adaptés dans les pathologies X-LID puisqu'il existe des femmes symptomatiques à divers degrés (exemple : Syndrome de l'X fragile). Cela peut être expliqué en partie par l'inactivation biaisée d'un chromosome X chez les femmes hétérozygotes. En effet, chez toutes les femmes, un des X est inactivé aléatoirement dans toutes les cellules.

## B. Gènes Impliqués

On distingue classiquement parmi les X-LID deux grands groupes de patients :

### a) Formes syndromiques

Elles sont cliniquement reconnaissables à cause d'anomalies associées morphologiques, neurologiques, viscérales et métaboliques (exemples : Syndromes de Coffin-Lowry, ATR-X, Menkes...). Dans ce cas, des signes cliniques, radiologiques et/ou biologiques spécifiques orientent le diagnostic moléculaire. De nombreux gènes en cause ont été identifiés (Cf. *figure 1*).

### b) Formes non syndromiques

Dans les formes non syndromiques, la DI est isolée sans anomalie clinique reconnaissable. Elles sont dites « non spécifiques » et ont longtemps été considérées comme plus fréquentes que les formes syndromiques. Cependant, une étude récente a montré que les formes syndromiques sont plus fréquentes (Piccione *et al*, 2013).

Le diagnostic de X-LID non syndromique peut être évoqué dans le cas d'une récurrence familiale touchant principalement les garçons. Cependant, une forme non syndromique de X-LID peut être due à l'apparition d'une mutation «*de novo*».

Sur le plan physiopathologique, il semble que la majorité des gènes de la DI non syndromique interviennent dans la régulation de la transcription, la dynamique du cytosquelette et le contrôle du développement des neurones (Chiurazzi *et al*, 2008 et Bassani *et al*. 2013). Les gènes connus comme impliqués dans les X-LID non syndromiques sont actuellement nombreux (Cf. *figure 2*).

**Syndromal XLID Genes**

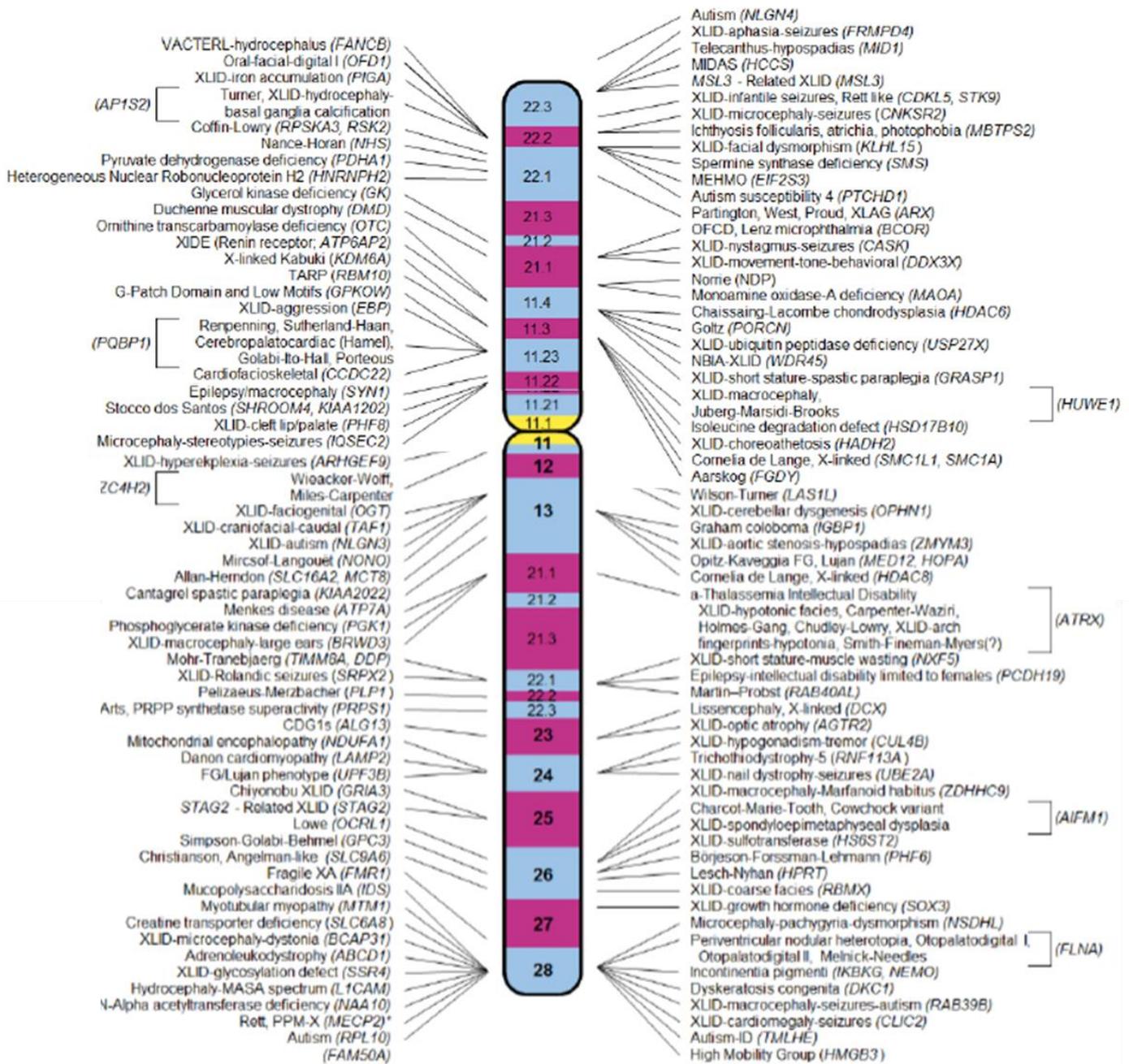
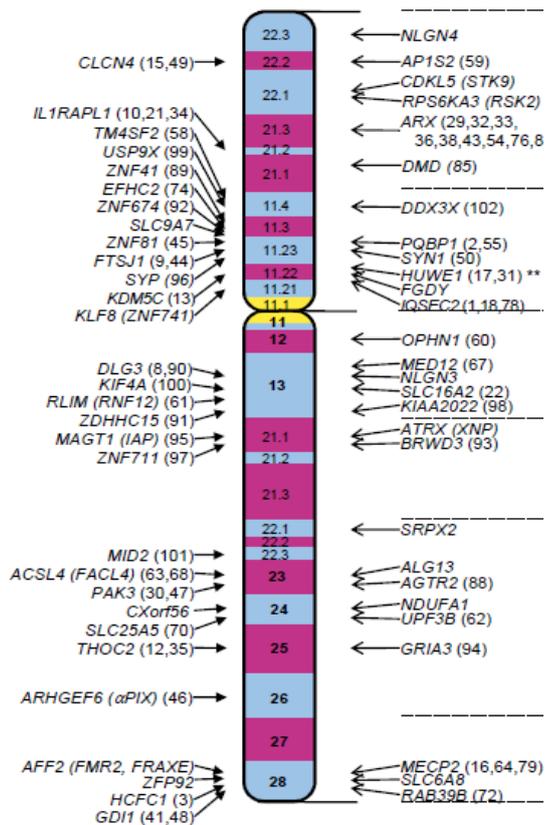


Figure 1 : Gènes de X-LID syndromiques (D'après Greenwood Genetic Center, mise à jour, janvier 2019)

**Nonsyndromal  
XLID (IDX)**



**Figure 2 : Gènes des X-LID non syndromiques (d'après Greenwood Genetic Center, mise à jour 2019)**

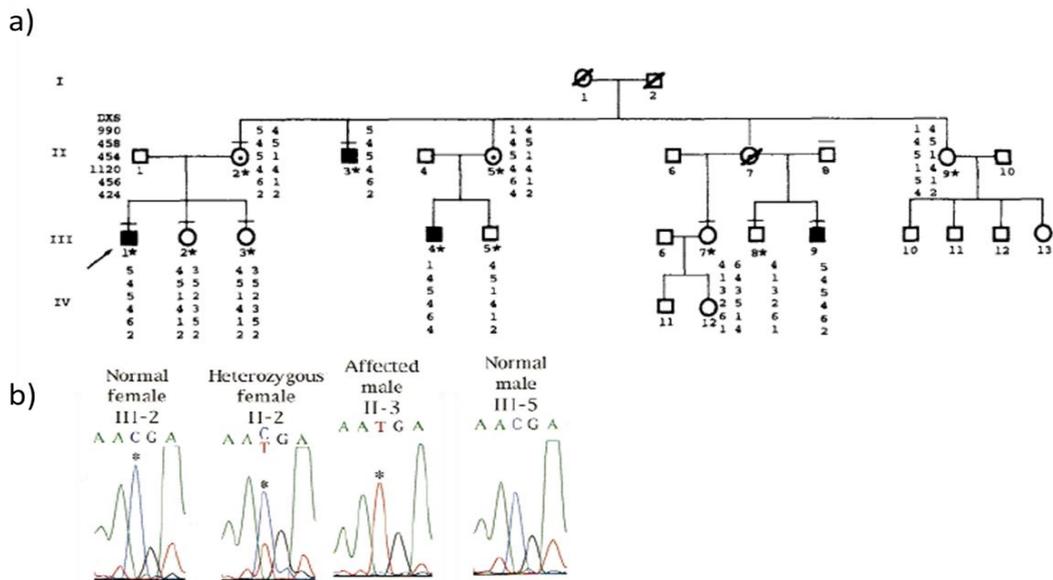
La limite entre syndromique et non syndromique n'est pas toujours très claire et il est parfois impossible de différencier les deux formes (*Frints et al, 2002*). En effet, certaines mutations entraînant une perte de fonction partielle d'une protéine peuvent conduire à une forme de DI non syndromique, alors que d'autres mutations entraînant une perte de fonction totale de la protéine seront associées à une forme syndromique de DI. C'est le cas par exemple des mutations du gène *RPS6KA3* (ribosomal protein S6 kinase, 90 kDa, polypeptide 3) qui code pour la protéine RSK2 (ribosomal S6 kinase 2), qui sont impliquées dans le syndrome de Coffin-Lowry mais aussi dans des formes de déficience intellectuelle non syndromiques (*Field et al. 2006*). En outre, des cas de DI non syndromiques, peuvent ensuite être reclassés en DI syndromique à la suite d'études prospectives ou rétrospectives mettant en lien le phénotype et le génotype. On peut citer l'exemple des mutations du gène de l'oligophrénine : *OPHN1* (OMIM 300486) initialement identifié comme étant responsable de DI non syndromique (MRX60 en 1998). A partir de 2003 ce gène a été impliqué dans une forme de DI syndromique associant une déficience intellectuelle à plusieurs signes cliniques notamment une épilepsie ou une hypoplasie du cervelet (*Billuart et al., 1998 ; Bergmann et al., 2003*).

### 3. Implication du gène *PAK3* dans la déficience intellectuelle

#### A. Historique/découverte du gène

Le premier variant pathogène du gène *PAK3* a été rapporté en 1998 (Allen et al. 1998). Il s'agit d'une mutation non-sens, p.Arg419\*, identifiée dans la famille MRX30 (pour Mental Retardation X-linked 30) qui avait précédemment été décrite dans une autre publication (Donnelly et al. 1996) et dont 4 membres étaient atteints (cf. figure 3a). Leur description phénotypique rapportait alors des patients peu dysmorphiques en dehors d'une microcéphalie (périmètre crânien (PC)  $\leq$  -2DS) observée chez 3 des 4 patients. Ils présentaient tous une hyperactivité dans l'enfance et l'un des patients a présenté une hétéroagressivité à l'âge adulte. Pour prouver la pathogénicité de ce variant une étude de liaison a été faite dans la famille en 1996. En effet, l'arbre généalogique semblait compatible avec une DI liée à l'X (Cf. figure 3a). L'analyse de ségrégation de marqueurs polymorphes a permis de montrer que le locus en cause devait se situer dans une région de 28 cM, entre Xq21.3 et Xq24.

En 1998, l'équipe de Allen a pu séquencer dans cette famille le gène *PAK3* qui est localisé dans cet intervalle, et a identifié un variant pathogène dans l'exon 12 du gène (c.1255C>T) qui ségrégeait avec la DI dans la famille (Cf. figure 3b). De plus, ce variant était absent chez 45 sujets contrôles. Une étude fonctionnelle a été effectuée retrouvant une protéine tronquée, sans activité kinase. En parallèle, les chercheurs ont retrouvé une expression de l'ARNm de *pak3* dans des cerveaux de rats. De même, des études par Western-blot ont retrouvé une expression de *PAK3* dans des tissus cérébraux humains au stade fœtal et chez l'adulte. Par la suite, plusieurs autres mutations de *PAK3* ont été retrouvées dans d'autres familles de X-LID.



**Figure 3 :** a) Arbre généalogique de la famille MRX30 (Donnelly et al. 1996). Les carrés noirs représentent les garçons atteints, les ronds avec un point représentent les femmes conductrices, les ronds et carrés blancs représentent les femmes et les hommes non atteints. Les ronds et carrés barrés représentent les individus décédés. b) Analyse par séquençage Sanger du gène *PAK3* chez une femme saine, une femme hétérozygote, un homme hémizygoté DI et un homme non muté, non DI.

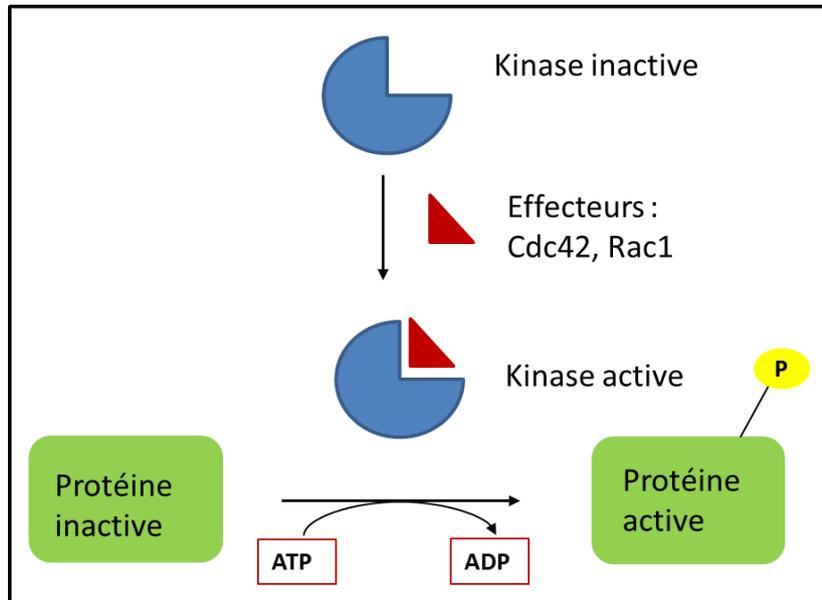
## B. Fonction biologique des PAKs kinases

### a) La phosphorylation et les protéines kinases.

La phosphorylation est une modification post-traductionnelle des protéines primordiale qui intervient dans un très grand nombre de processus cellulaires tels que la différenciation, la division, la prolifération et l'apoptose. Le processus de phosphorylation est connu depuis plus d'un siècle (Levene et Alsberg, 1906), la description de la phosphorylation d'une protéine ayant eu lieu plus tardivement (Burnett et Kennedy, 1954). La phosphorylation induit des modifications structurales et fonctionnelles de la protéine cible qui ont pour conséquences :

- une augmentation ou une inhibition de son activité enzymatique
- un changement de sa localisation cellulaire dans certains cas (facteurs de transcription par exemple).
- une association avec d'autres protéines.

Cette phosphorylation est médiée par les protéines kinases. Elles catalysent le transfert du groupe phosphate en position  $\gamma$  de l'ATP sur le groupement OH de la sérine, de la thréonine ou de la tyrosine (Cf. figure 4). Chez les eucaryotes, le taux de phosphorylation de la sérine, de la thréonine ou de la tyrosine est respectivement de 1000/100/1.



**Figure 4 : Exemple de phosphorylation des protéines grâce aux MAP kinases.**

Au départ, la protéine kinase est inactive. En présence de ses effecteurs (représentés ici par Cdc42 et Rac1 dans le cas des protéines PAKs) la kinase s'active ce qui permet en présence d'ATP la phosphorylation d'une autre protéine et donc son activation par exemple.

Les kinases sont classées en groupes, eux-mêmes contenant plusieurs familles. Les 27 familles des protéines kinases constituent l'une des plus vastes et importantes « super-familles » de protéines. Dans cette super-famille on trouve la famille des MAP kinases (« Mitogen-activated protein kinases » ou MAPK). Elles agissent par le biais d'un grand nombre de récepteurs (récepteurs couplés aux protéines G, récepteurs des cytokines, récepteurs des facteurs de croissance) et régulent de manière coordonnée la prolifération cellulaire, la différenciation, la mobilité et bien d'autres processus.

#### b) Fonctions biologiques des PAKs

Les protéines PAKs (p21-Activated Kinases) font partie de la super-famille des sérine/thréonine kinases et sont codées par 6 gènes chez l'être humain (PAK1-6). Elles sont retrouvées chez tous les eucaryotes connus séquencés (*Zhao et Manser, 2012*). Ces protéines ont été découvertes en 1992 (*Manser et al, 1998*) lors de la recherche de nouvelles protéines activant les GTPases (GAPs) pour les petites protéines Rho-G (p21s) : Cdc42 et Rac1. Elles peuvent être divisées en deux groupes :

- Les PAKs du groupe I qui sont exprimées très largement et qui sont nécessaires au développement et tout particulièrement pour le système immunitaire et le système nerveux. Ce groupe comprend : PAK1, PAK2 et PAK3.
- Les PAKs du groupe II qui demeurent plus énigmatiques. Cependant, leur présence aux jonctions cellulaires suggère qu'elles pourraient jouer un rôle dans la régulation du signal de ces jonctions. Ce groupe comprend les PAK4-6.

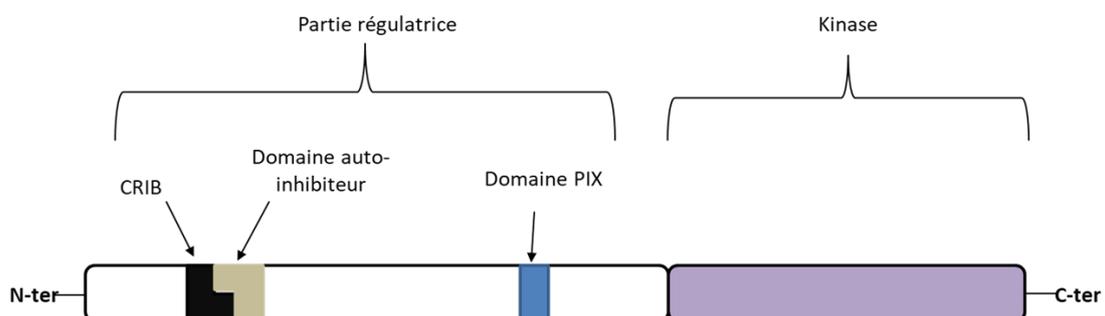
La protéine PAK3, qui fait donc partie du groupe I et dont nous allons parler plus en détail par la suite, est une sérine/thréonine kinase dont le gène *PAK3* se situe sur le chromosome X. Ce gène a été découvert en 1993 chez la levure (*Schricker et al, 1992*) et a été impliqué pour la première fois en pathologie humaine en 1998 dans la

déficience intellectuelle non-syndromique (Allen KM et al, 1998). A présent, il existe 9 variants et 1 délétion du gène, considérés comme pathogènes qui ont été décrits dans la littérature. Il existe différents tableaux de présentation phénotypique des patients mutés, que nous allons décrire par la suite.

### c) Structure de la protéine PAK3

La structure de la protéine PAK3 est semblable à celle des autres PAKs du groupe I. En effet, comme les autres protéines, elle comprend 3 domaines principaux : du côté C-terminal se trouve le domaine Kinase à proprement parler, qui a donc une activité catalytique, du côté N-terminal se trouve un domaine pour le recrutement des GTPases (domaine PBD pour P21 Binding Domain) et un domaine auto-inhibiteur, permettant la régulation de la kinase dans les cellules. Le domaine PBD comprend une séquence CRIB (Cdc/Rac Interactive Binding) qui permet de recruter les Rho-GTPases Cdc42 et Rac1. Enfin, la protéine PAK3 est dotée d'un domaine qui interagit avec les protéines PIX (PAK-interacting Exchange Factor) (cf figure 5). Ces protéines sont des facteurs d'échange des Rho-GTPases, c'est-à-dire qu'elles remplacent le GDP par du GTP ce qui permet leur activation (thèse de neuroscience de G. Combeau sous la direction de J-V Barnier, 2011).

Les Rho-GTPases semblent avoir de nombreuses fonctions cellulaires telles que la prolifération, la motilité, l'adhésion ou encore le développement neuronal (Bokoch, 2003). Elles régulent le cytosquelette d'actine ainsi que la formation des épines dendritiques. Depuis 1974, un lien est reconnu entre dysgénésie des épines dendritiques et DI. En effet, des autopsies cérébrales de 30 patients atteints de DI comparées à celles de 24 sujets sains ont permis de montrer des anomalies morphologiques de celles-ci chez les sujets DI comparés aux sujets sains (Purpura, 1974). Dans ce contexte, le rôle des mutations du gène *PAK3* dans la DI semble convainquant.



**Figure 5: Organisation de la protéine PAK3.**

En position C-terminale se trouve le domaine kinase, en position N-terminale se trouve la partie régulatrice comprenant le CRIB (Cdc/Rac Interactive Binding), le domaine auto-inhibiteur et le domaine PIX (PAK-Interacting exchange factor)

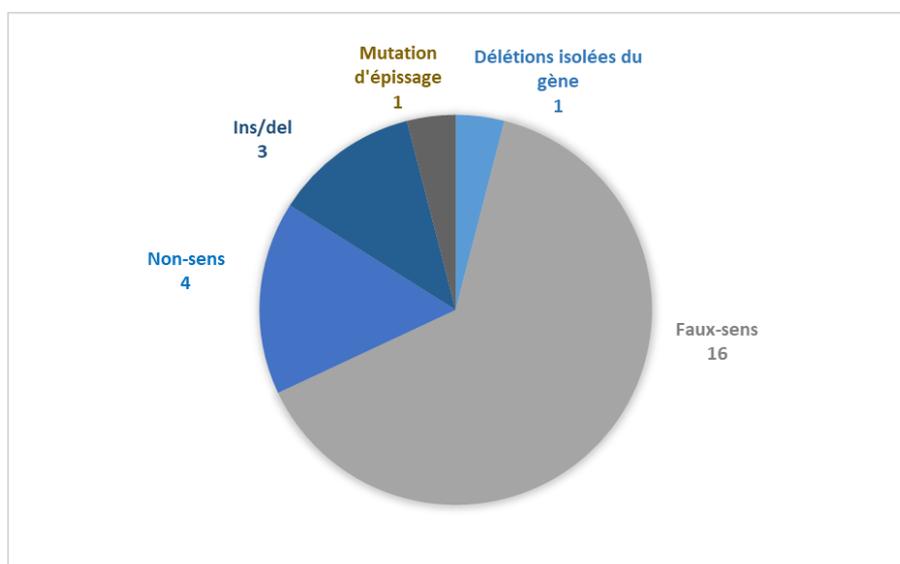
C. Ensemble des mutations du gène *PAK3* décrites dans la littérature.

a) Variants pathogènes décrits dans les bases de données

Actuellement, dans les différentes bases de données et dans la littérature (Decipher, Clinvar, 1000genomes, LOVD, pubmed), 25 variants pathogènes et probablement pathogènes du gène *PAK3* (classes 4 et 5) sont rapportés. On peut notamment citer : 1 délétion isolée du gène (*Cartwright et al, 2017*), 16 mutations faux-sens, 4 mutations non-sens, 1 mutation d'épissage et 3 délétions d'une paire de base causant un décalage du cadre de lecture avec apparition d'un codon stop précoce. Ces variations sont rapportées dans le tableau III et dans la *figure 6*.

**Tableau III : variations pathogènes du gène *PAK3* retrouvées dans les bases de données et la littérature.**

	Délétion du gène	Faux-sens	Non-sens	Ins/del	Mutation d'épissage
Variants de classes 4 ou 5	1	16	4	3	1



**Figure 6 : Mutations pathogènes de *PAK3***

Actuellement, dans la littérature on peut dénombrer 12 variants pathogènes décrits chez des patients souffrant de déficience intellectuelle, soit de survenue *de novo* (non hérités de la mère), soit hérités. La première mutation pathogène a été rapportée par l'équipe de Allen en 1998, comme expliqué précédemment. La deuxième mutation mise en évidence p.(Arg67Cys) (*Bienvenu et al. 2000*) est particulière car elle se trouve dans le domaine auto-inhibiteur de la protéine. De plus, tous les patients de cette famille (6 individus au total) semblent présenter une DI modérée à sévère désignée par le terme de MRX47 (Mental Retardation X47; *Des Portes et al. 1997*). Cependant une description phénotypique précise n'a pas été effectuée pour ces patients. Les publications suivantes rapportent 9 mutations faux-sens du gène *PAK3* (p.(Ala365Glu), *Gedeon et al. 2003*; p.(Trp446Ser), *Peippo et al. 2007*; p.(Lys389Asn), *Magini et al. 2014*; p.(Arg493Cys) et p.(Met100Ile), *McMichael et al. 2015*; p.(Tyr427His), *Hertecant et al. 2017*; p.(Val294Met), *Muthusamy et al. 2017*; p.(Ser527Gly), *Horvath et al. 2018*; p.(Trp428Arg), *Iida et al. 2019*). Un article rapporte une mutation d'un site d'épissage entraînant un décalage du cadre de lecture et l'apparition d'un codon stop à partir de l'acide aminé 128 (*Rejeb et al. 2008*). Enfin, un seul article décrit une délétion isolée du gène *PAK3*, de 90 Kb apparue *de novo* chez 1 individu (*Cartwright et al. 2017*).

Les patients décrits dans ces articles présentent tous une DI légère à sévère. Plusieurs patients semblent présenter des comportements hétéroagressifs, hyperactifs et des troubles psychotiques. Deux patients ont présenté un trouble du spectre de l'autisme. Concernant l'examen clinique, il ne semble pas y avoir de caractéristique commune, plusieurs individus présentent un PC normal ou une microcéphalie. Seuls 2 patients décrits dans la littérature, deux jumeaux, présentent une macrocéphalie (PC  $\geq$  +2 DS). C'est pourquoi en l'absence de tableau clinique reconnaissable, les patients mutés dans le gène *PAK3* ont longtemps été décrits comme atteints d'une DI liée à l'X non syndromique. Les mutations des patients ainsi que leurs caractéristiques cliniques sont résumées dans le tableau IV.

#### a) Cas des femmes hétérozygotes pour une mutation du gène *PAK3*.

Selon les bases de données et les articles publiés pour le moment, il semble que la plupart des femmes conductrices pour les variants pathogènes du gène *PAK3* ne soient pas atteintes de DI. Cependant, un article (*Peippo et al. 2007*), rapporte une famille comportant 4 femmes hétérozygotes dont 3 présentent une DI légère avec en particulier une hypotonie dans l'enfance et la nécessité par la suite d'une scolarisation en milieu adapté. Elles semblent toutes présenter une dysgraphie et des troubles de l'attention dans l'enfance. Dans ce cadre, une étude clinique approfondie des femmes porteuses d'une mutation dans le gène *PAK3* semble nécessaire.

**Tableau IV : Présentation clinique des patients décrits dans la littérature.**  
 NC : Non connus, TSA : Trouble du Spectre de l'Autisme

Référence	Donnelly et al. (1998) et Allen et al. (1998)	Des Portes et al. (1997) et Bienvenu et al. (2000)	Gedeon et al. (2003)	Peippo et al. (2007)	Rejeb et al. (2008)	Maggi et al. (2014)	McMichael et al. (2015)	Hertecant et al. (2017)	Muthusamy et al. (2017)	Tanja 2017 et Horvath et al. (2018)	Iida et al. (2019)	Cartwright et al. (2017)
Mutation	Tronquante c.1255 C>T p. R419X	Faux-sens c.199 C>T p. R67C	Faux-sens c.1094 C>A p. A365E	Faux-sens c.1337G > C p. W446S	Site d'épissage c.2764A>G	Faux-sens c.1167G > T p. K389N	2 faux-sens c.1477C>T p. R493C Et c.300G>A p. M100I	Faux-sens c.1279T > C p. V427H	Faux-sens c.880G>A p. V294M	Faux-sens c.1579A>G p. Ser527Gly	Faux-sens c.1282T>A p. Trp428Arg	Déletion 90 kb, Xq23
Nombre de patients	4	6	13	9 Dont 4 femmes	3	2 et 1 fœtus	2	2	3	1	2	1
Retard dev psychomot (retard à la marche)	NC	NC	3/13	5/9 garçons	2/3	2/2	NC	2/2	3/3	1/1	2/2	0/1
Déficience intellectuelle	Connue : 1/4, légère	Moderée à sévère	Légère	Légère à modérée	Légère à modérée	Sévère	NC	Sévère	Moderée	Moderée	Sévère	Légère
Langage	Pauvre, inarticulé	Pauvre, ordres simples, pas d'écriture, ni de lecture	Apparition retardée, pauvre, lecture et écriture élémentaire pour 2 patients	Retardé, phrases courtes, inarticulé, sauf chez les femmes (bon niveau de langage)	Retardé (6 ans), compréhension, inarticulé (1/2)	Très peu de langage (1/2), voire absent (1/2)	NC	Absent	Retard langage (3/3) sans précision	Retard langage sévère	Pas de langage (2/2)	Pauvre, inarticulé
Comportement	Hyperactivité : 3/4 Hétéroagressivité : 1/4	NC	Hétéroagressif : 1/13 Schizophrénie paranoïde : 2/13 Dépression : 1/13	TDAAH : 8/9 Agressivité : 4/9 Schizophrénie paranoïde : 1/9	TDAAH : 1/3 Agressivité : 3/3 Psychose : 1/3	NC	NC	TSA : 2/2	TDAAH : 2/3 Agressivité : 1/3	TSA et auto-agressivité	Traits d'autisme	TSA
Périmètre crânien	Microcéphalie	Normal	Normal	1/9 microcéphalie, reste normal	Microcéphalie	1/3 microcéphalie	NC	Macrocéphalie	Microcéphalie	NC	Microcéphalie progressive	Normal
Morphologie	Non spécifique	Oreilles longues (>75 <sup>mm</sup> p) 5/13	Oreilles longues	Oreilles longues : 4/9 Palais haut et creux : 8/9 Racine nasale haute : 9/9 Enophtalmie : 2/9	Oreilles longues : 2/3 Palais haut et creux : 2/3 Dents larges et irrégulières : 2/3	Epicanthus : 2/2 Nez bulbeux : 2/2 Hypertrophie gingivale : 1/2 Dents hypoplasiques : 1/2 Oreilles longues : 2/2 Icthyose congénitale : 2/2	NC	Non spécifique	Oreilles longues, synophrys, cou court, Micropénis, cryptorchidie	Silhouette marfanoid asymétrique faciale, partie médiane du visage longue, grand menton Syndactylie cutanée, doigts longs	NC	Oreilles basses implantées, nez bulbeux, enophtalmie
Examen neurologique	NC	NC	NC	Hypotonie : 4/9 Epilepsie : 1/9 Raideur : 1/9	Hypotonie : 1/3 Epilepsie : 1/3 Maladresse motrice : 1/3 Réflexes vifs : 1/3	Hypotonie : 2/2 Epilepsie : 2/2 Hyperréflexie : 1/2	Hémiplégie : 2/2 Epilepsie : 1/2 Dystonie : 1/2	Hypotonie : 2/2	NC	Hypotonie Epilepsie	Hypotonie : 2/2 Quadriplégie spastique : 2/2 Nystagmus horizontal : 1/2	Normal
EEG	Non	Non	Non	Ondes lentes postérieures, pas de décharges épileptiques	EEG chez 1 patient : normal	Non	NC	Non	NC	Dysrythmie de fond Ondes delta partie occipito-temporales droite, pas de décharge épileptique	NC	Non
Imagerie cérébrale	1 patient : petit cerveau sans anomalie de structure.	Non	Non	hydrocéphalie et anomalie de gyration : 1/9 calcifications intracraniales : 1/9 Non fait : 7/9	Non	Agénésie du corps calleux : 3/3 Hypoplasie du cervelet : 2/3 Hypoplasie des voies pyramidales : 1/3	Hémorragie intraventriculaire grade IV : 1/2 Infarctus artère cérébrale gauche : 1/2	Normale	NC	Ventriculomégalie Corps calleux fins nerfs optiques fins Espaces multifocaux de substance blanche	Corps calleux fin : 2/2 Atrophie cérébrale : 2/2 Retard de myélinisation : 1/2	Non
Anomalie sensorielle (visuelle ou auditive)	NC	NC	NC	Normal : 1/9 Strabisme : 1/9	NC	Strabisme : 1/3	NC	Audition normale : 1/3	NC	Audition normale ophtalmique : nerfs optiques endommagés	NC	Myopie et astigmatisme

## 4. Les objectifs de ce travail

Il n'y a pas eu pour le moment de revue relatant les différents aspects cliniques des patients avec mutation du gène *PAK3*. Dans ce contexte, l'objectif principal de ma thèse consiste à décrire plus précisément ces patients, et à décrire les aspects neuro-développementaux, comportementaux, sensoriels et morphologiques de leur pathologie.

Pour répondre à cet objectif j'ai d'abord cherché à rassembler les cas de patients DI et ayant une mutation du gène *PAK3* en France. Pour cela, j'ai envoyé un questionnaire aux Cliniciens Généticiens qui ont reçu en consultation des patients avec ces mutations. Ensuite, j'ai effectué une revue systématique de la littérature afin de pouvoir rapporter tous les cas décrits précédemment et afin de pouvoir rechercher s'il existe des similitudes entre les patients décrits dans la littérature et ceux que j'aurai pu rassembler dans ma cohorte.

Dans un second temps, j'ai regardé s'il existe des corrélations génotype/phénotype évidentes au spectre des mutations du gène *PAK3*. Cela pourrait permettre de mettre en évidence des aspects phénotypiques spécifiques aux mutations de ce gène et ainsi permettre aux cliniciens d'avoir des pistes pour diagnostiquer cette pathologie. En outre, cette étude pourrait permettre à l'avenir d'aider à l'interprétation du caractère pathogène ou non de nouveaux variants identifiés dans le gène *PAK3*. En effet, à l'ère du séquençage à haut-débit, de nouveaux variants vont être trouvés dont la signification ne sera pas toujours évidente (variants de classe 3 ou VOUS) et ce ne sera que grâce à une bonne description phénotypique suite à la découverte de ces variants, ce qu'on appelle le « phénotypage inverse », que l'on pourra savoir si ces variants sont responsables ou non des symptômes décrits chez les patients.

Cette étude pourrait aussi permettre de mettre en place une prise en charge adaptée pour les patients à la fois sur le plan éducatif mais aussi sur le plan médical, notamment s'il est avéré qu'ils développent par la suite des symptômes de maladies, par exemple cardiovasculaires ou psychiatriques.

## II. MATERIEL ET METHODE

### 1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle descriptive de cohorte, rétrospective et multicentrique. Elle se base sur une enquête par questionnaire auprès des cliniciens généticiens de France ayant reçu en consultation des patients ayant une mutation du gène *PAK3* classée comme pathogène ou probablement pathogène.

Cette enquête a été réalisée de janvier 2019 à août 2019, après contact des différents services de Génétique Clinique français.

Les données recueillies ont été comparées en parallèle à celles publiées grâce à une revue extensive de la littérature.

### 2. Recueil des patients et inclusions

Les patients présentant un variant pathogène dans le gène *PAK3* ont pu être recensés grâce à la filière AnDDI-Rares, ainsi qu'avec l'aide de monsieur Jean-Vianney BARNIER, chercheur au CNRS et travaillant à l'Institut des Neurosciences de Paris-Saclay. En effet, il étudie les mutations du gène *PAK3* et leurs aspects fonctionnels au sein de son laboratoire ce qui permet de conforter les conclusions concernant la pathogénicité ou non des différents variants.

Tous les patients inclus dans cette étude ont soit une mutation connue du gène *PAK3*, référencée dans les bases de données, soit un nouveau variant, non publié à ce jour mais dont l'effet est prévu délétère ou pour lequel une étude fonctionnelle a pu être mise en œuvre retrouvant des anomalies de l'ARN messager ou de la protéine.

### 3. Recueil des bases de données et revue de la littérature

Les bases de données principales permettant de trouver les patients porteurs d'une mutation du gène *PAK3* et décrits dans la littérature sont PubMed et OMIM.

Les autres bases de données permettant de retrouver tous les variants (classes 1, 2, 3, 4 et 5) avec ou sans description clinique des patients sont : Clinvar, Decipher, 1000Genomes et LOVD. Il existe certaines mutations non publiées du gène *PAK3* considérées comme probablement pathogènes voire pathogènes mais pour lesquelles aucune description phénotypique des patients n'est fournie. La base de données Decipher a également permis de répertorier les CNV (délétions et duplications) incluant le gène *PAK3*. En-dehors d'un CNV rapporté dans la littérature (*Cartwright et al. 2017*), deux autres délétions isolées du gène sont rapportées dans Decipher mais l'une d'elles, de 379 pb, est considérée comme un variant de signification inconnue, les symptômes du patient étant causés par une mutation dans un autre gène connu, et l'autre est considérée comme bénigne.

## 4. Création du questionnaire

Notre étude a pour but de décrire cliniquement les patients ayant une mutation certaine du gène *PAK3* qui explique leur déficience intellectuelle. Une corrélation phénotype-génotype est recherchée parmi ces sujets.

Les données ont été recueillies de façon rétrospective à l'aide d'un questionnaire que nous avons rédigé dans le service de Génétique du CHU de Tours. Ce questionnaire a été établi en particulier à partir des symptômes décrits chez les patients de la littérature, ainsi que les symptômes décrits chez nos patients dans le service de génétique clinique du CHU de Tours.

Nous avons recueilli pour chaque patient quand l'information était disponible :

### **Les données démographiques :**

- l'âge à l'inclusion
- le sexe
- le centre de recueil
- le laboratoire dans lequel avait eu lieu l'analyse génétique
- la date de la dernière consultation

### **Les antécédents familiaux :**

- enquête généalogique avec recherche de déficience intellectuelle dans la famille
- description si nécessaire des apparentés

### **Les antécédents personnels du patient :**

- déroulement de la grossesse avec notamment recherche de prise de toxiques (effets environnementaux ?) et recherche d'anomalies échographiques nécessitant par la suite une ponction de liquide amniotique avec réalisation d'examens génétiques anténataux.
- déroulement de la naissance et de la période néonatale, Apgar, paramètres staturo-pondéraux de naissance.
- développement neuropsychomoteur précoce (développement du tonus, de la marche, développement du langage, de l'écriture)

### **Les principales caractéristiques cliniques du patient lors de la dernière consultation :**

- aspects neurologiques de la pathologie : hypotonie, syndrome pyramidal, anomalie cérébelleuse, épilepsie connue, type d'épilepsie, âge de début des crises.
- présence ou absence de troubles du comportement : type trouble du spectre de l'autisme, hyperactivité avec déficit attentionnel, psychose à l'âge adulte.
- atteinte d'autres organes : anomalie abdominale, cardiaque, aspect des organes génitaux externes, examen cutané, anomalie des articulations, anomalie des extrémités, scoliose.
- recherche de malformations congénitales.
- pathologie générale autre (type cancer ?).
- examen morphologique détaillé : mensurations le jour de l'examen, aspect de la silhouette, aspect du crâne (crâniosténose ?), aspect des oreilles, espacement des yeux

(hyper ou hypotélorisme), aspect de la bouche, du palais. Si possible recueil de photographies des patients avec leur consentement.

- présence de troubles visuels ou auditifs

**Description des examens complémentaires effectués :**

- EEG si doute sur une épilepsie : rythme de fond, présence d'anomalies intercritiques, analyse éventuelle du sommeil.

- imagerie cérébrale : microcéphalie, anomalie de la gyration, anomalie de la fosse postérieure (agénésie ou hypoplasie du corps calleux ?).

**Le décès éventuel du patient et ses conditions :**

- âge de décès

- cause

**Les examens génétiques effectués :**

- type d'examen

- résultat de l'examen

- cas sporadique ou familial

- étude fonctionnelle associée ou non

- En cas d'absence d'étude fonctionnelle : pour les mutations non publiées, nous avons calculé le score prédictif de pathogénicité en utilisant les logiciels sift et polyphen2. Le logiciel polyphen2 détermine un score allant de 0 à 1, 1 étant le score de pathogénicité maximale. Le logiciel sift détermine un score allant de 1 à 0, le score 0, étant le score de pathogénicité maximale.

Les questionnaires ont été adressés au format PDF par message électronique (messagerie professionnelle du CHU) aux différents généticiens cliniciens de France qui comptaient parmi leurs patients des sujets ayant une mutation dans le gène *PAK3* (Annexe 1).

## 5. Retours des questionnaires et classification des données

**Réponses au questionnaire :**

Les questionnaires ont été laissés à la disposition des professionnels de santé, cliniciens généticiens sur une période de 8 mois (de janvier 2019 à août 2019), pendant laquelle ils pouvaient y répondre à l'aide des dossiers médicaux des patients, et si possible à l'occasion d'une consultation récente avec ceux-ci.

J'ai de mon côté aussi répondu au questionnaire à l'aide des dossiers médicaux des patients pour ceux du CHU de Tours et ceux de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière à Paris.

Les documents ont été récupérés au format PDF par messages électroniques sécurisés.

### Traitement des données :

Les données ont été analysées à l'aide du logiciel EXCEL version 2013.

L'analyse des données a été majoritairement descriptive au vu de l'effectif de la population étudiée. En effet, les mutations du gène *PAK3* semblent être très rares dans la population des sujets DI.

## 6. Ethique

- L'ensemble des données a été anonymisé.
- Le consentement des patients ou de leurs parents/tuteurs légaux a été recueilli lors des consultations de génétique.
- Les résultats des analyses génétiques ont été recueillis après l'accord des prescripteurs.
- Le projet d'étude ne rentrant pas dans le cadre de la recherche biomédicale, de par son caractère rétrospectif, son examen par le comité de protection des personnes n'a pas été nécessaire.

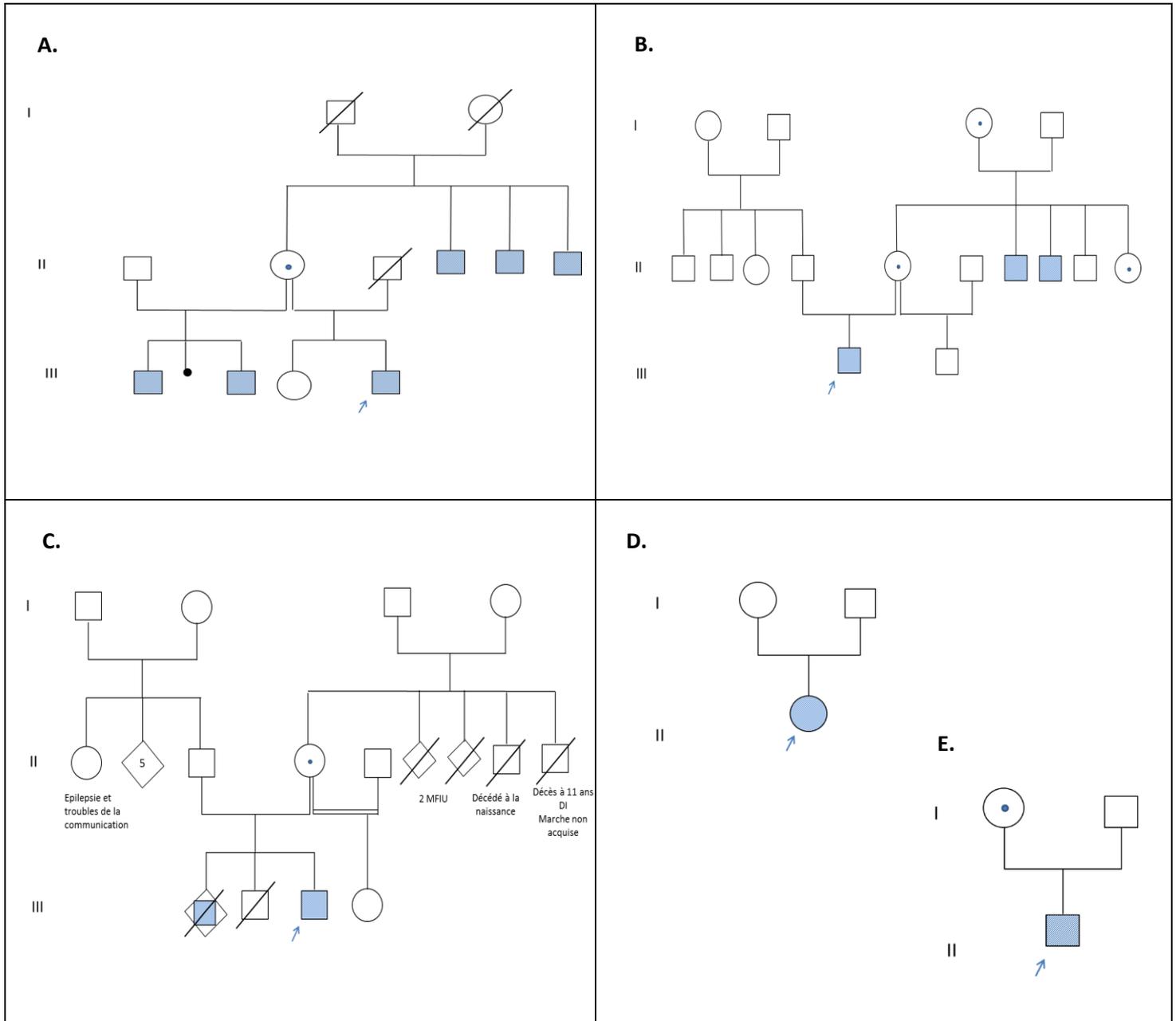
## III. RESULTATS

### 1. Description clinique des patients de la cohorte et de la littérature

#### A. Présentation des familles recensées en France

Au total, 5 familles de patients DI avec mutation dans le gène *PAK3* ont été rassemblées : 1 famille à Tours (6 patients), 1 famille à Caen (1 patient), 2 familles à Nantes (1 patiente et 1 patient) et 1 famille à Paris (1 patient et 1 fœtus). Pour une des familles de Nantes, il s'agissait d'une femme présentant une DI, avec une mutation sporadique « *de novo* ». Cela représente 10 patients en tout. En outre, le fœtus a pu être examiné avec attention lors d'un examen anatomopathologique suite à une IMG à 34 SA, il a donc été ajouté dans la cohorte des patients de cette étude. Les arbres généalogiques des différentes familles sont représentés dans la *figure 7*.

Le patient le plus jeune de cette petite cohorte avait 5 ans et le plus âgé avait 44 ans. Au total, 4 sujets de sexe masculin étaient mineurs, 5 patients étaient majeurs et la seule femme de la cohorte était elle aussi mineure. Tous les patients étaient d'origine française sauf pour la famille parisienne qui était originaire du Maroc.



**Figure 7 : Arbres généalogiques des familles de patients DI avec mutation du gène *PAK3*, recrutées auprès des généticiens cliniciens en France.**

- A. Famille de Tours, 6 sujets de sexe masculins atteints de DI, sur 3 générations
- B. Famille de Caen, 3 sujets atteints, seul le sujet III.1 a été examiné au CHU de Caen
- C. Famille de Paris (la Pitié Salpêtrière), 1 sujet atteint vivant et 1 fœtus pour lequel a été faite une IMG à 34 SA.
- D. Famille de Nantes, 1 femme atteinte de DI, mutation « *de novo* »
- E. Famille de Nantes, 1 sujet de sexe masculin atteint de DI, sa mère est conductrice de la mutation.

Les symboles carrés représentent des sujets de sexes masculins, les ronds des femmes, les hachures bleues signifient qu'une mutation de *PAK3* a été retrouvée chez l'individu et que le patient est atteint d'une DI, un point bleu dans un rond signifie qu'il s'agit d'une femme conductrice, un losange signifie qu'il s'agit d'un fœtus, un symbole barré signifie que la personne est décédée, un point noir signifie qu'il s'agit d'une fausse-couche spontanée précoce.

## B. Grossesse et naissance

Etant donné que 5 des patients étaient âgés de plus de vingt ans, et qu'ils vivaient en foyer pour certains, il a été difficile de récupérer les données concernant leur naissance et le déroulement de la grossesse.

### a) Patients de la cohorte

#### - Sujets de sexe masculin

Nous avons des données pour 4 patients au total. Les mouvements actifs fœtaux et la quantité de liquide amniotique étaient normaux pour tous les patients.

Concernant les échographies anténatales, seul un des patients a présenté à 24 SA une agénésie partielle du corps calleux qui était court et épais. Dans la fratrie de ce patient, un fœtus également de sexe masculin et ayant également hérité de la mutation de *PAK3*, a présenté une hydrocéphalie majeure avec agénésie subtotale du corps calleux et dysgénésie du septum.

Nous avons des données sur leur naissance pour 7 des 10 patients. Ils sont tous nés à terme sauf un. Concernant les paramètres de naissance, un patient a présenté une hypotrophie (taille de naissance au 10<sup>ème</sup> percentile et poids au 3<sup>ème</sup> percentile) et un seul patient est né macrosome. Le fœtus de la cohorte avait aussi des paramètres en rapport avec son terme au moment de l'IMG. Les périmètres crâniens (PC) de naissance étaient tous compris entre le 25<sup>ème</sup> et le 75<sup>ème</sup> percentile sauf pour le patient précédemment cité qui était hypotrophe de façon harmonieuse et dont le PC était également au 10<sup>ème</sup> percentile. Aucun des patients n'a présenté d'hypotonie néonatale ou de difficultés alimentaires à la naissance. Seul un des patients a présenté un ictère néonatal transitoire.

#### - Sujet de sexe féminin

La grossesse de cette patiente s'est déroulée normalement. Elle est cependant née hypotrophe (taille de naissance < au 3<sup>ème</sup> p, poids au 10<sup>ème</sup> p) avec un PC normal (entre le 25<sup>ème</sup> et le 50<sup>ème</sup> p). Elle a en outre présenté une hypotonie et des difficultés alimentaires en période néonatale.

### b) Patients de la littérature

#### - Sujets de sexe masculin

La plupart des patients de la littérature étaient également adultes et peu de données concernant leur grossesse ou leur naissance sont disponibles. Sur les 45 patients, nous ne disposons de données concernant la période néonatale que pour 13 patients et des données anténatales seulement pour 1 fœtus (le seul de la cohorte). Parmi ces 13 patients, 4 ont présenté une hypotonie néonatale et 2 ont présenté des difficultés alimentaires (sans plus de précisions). Des mensurations de naissance étaient disponibles pour 6 patients et étaient normales sauf pour un patient qui avait une microcéphalie (PC à - 2 DS). Il faut signaler que les deux jumeaux avaient des paramètres élevés (taille et poids entre les 75<sup>ème</sup> et 95<sup>ème</sup> percentiles, PC de naissance au 90<sup>ème</sup> percentile).

Concernant le fœtus, il appartient à une famille comprenant 2 autres sujets ayant une mutation dans *PAK3* (Magini et al. 2014) et a présenté à 21 SA, une agénésie complète du corps calleux

et du septum pellucidum, ainsi qu'une hypoplasie des voies pyramidales gauches et des olives bulbaires malformées.

- Sujets de sexe féminin

Il y avait des données pour 3 des 4 femmes de la littérature. L'une d'elles a présenté une hypotonie en période néonatale.

## C. Troubles du neurodéveloppement précoces

### a) Développement neuromoteur

- Patients de la cohorte :

Sujets de sexe masculin

Les données n'étaient connues que pour 5 des 9 patients. Au total, 2/5 patients se sont tenus assis après l'âge de 9 mois ; 3/5 patients ont présenté un retard de marche<sup>1</sup>. Un des patients avait une démarche instable et n'a pu marcher seul de façon autonome qu'à partir de l'âge de 4 ans. Un patient a présenté un trouble de la coordination motrice à la marche et un patient n'a marché qu'à partir de l'âge de 19 mois (*Cf. figure 8A*). Les différents aspects neurodéveloppementaux de nos patients sont rapportés dans le tableau V.

Sujet de sexe féminin

L'âge de la position assise n'est pas connu pour cette patiente. Elle n'a pas présenté de retard à la marche (la marche a été possible à partir de 16 mois).

- Patients de la littérature :

Sujets de sexe masculin

Seul l'âge de la marche est connu pour 16 patients/43. Parmi les hommes, 13/16 ont présenté un retard à la marche ; 2 d'entre-eux ont eu besoin d'aide à la marche tardivement (jusqu'à 6 ans et 8 ans respectivement) ; 2 patients n'ont jamais acquis la marche (paraplégie spastique) ; 4 patients ont quant à eux présenté un léger décalage dans l'âge de la marche (*Cf. figure 8A*).

Sujets de sexe féminin

L'âge de la marche était connu pour 2/4 femmes hétérozygotes et atteintes de DI. Elles n'ont pas présenté de retard ou de décalage à la marche.

### b) Développement du langage

- Patients de la cohorte :

Sujets de sexe masculin

- L'âge des premiers mots était connu pour 7 patients. Au total, 6/7 patients ont présenté un retard de langage<sup>2</sup>, 2/6 n'ont d'ailleurs jamais développé de langage et s'expriment par des bruits qui parfois peuvent ne pas être dirigés ou par des

---

<sup>1</sup> Une position assise est considérée comme retardée après un âge de 9 mois. Un retard de marche est considéré lorsque la marche est acquise après 24 mois (ou non acquise). Un décalage dans l'âge de la marche est considéré après 18 mois.

<sup>2</sup> Un retard de langage est considéré lorsque les premiers mots sont apparus après l'âge de 2 ans

monosyllabes. Le 7<sup>ème</sup> patient n'a dit ses premiers mots qu'à l'âge de 24 mois (Cf. *figure 8B*).

- La description de leur langage, rapporte souvent des anomalies : 2/6 patients semblent avoir un langage pauvre, avec peu d'associations de mots aux âges de 8 et 9 ans, 1 patient présente des stéréotypies verbales et des propos incohérents par moment (selon le bilan médico-psychologique), 1 patient articulerait mal. Finalement, 1 patient aurait un langage parfaitement normal (Cf. *Figure 9A*).
- Sur le plan de la lecture et de l'écriture, nous avons des données pour 7/9 patients ; 5 d'entre eux n'ont jamais acquis la lecture et l'écriture ; 2/9 ont appris la lecture mais semble ne pas maîtriser l'écriture.

#### Sujet de sexe féminin

- La seule patiente de cette cohorte a également présenté un retard de langage car ses premiers mots sont apparus à l'âge de 3 ans. À l'âge de 9 ans, elle ne pouvait associer que 2 mots.
- A 14 ans il semble que la lecture ait été acquise pour cette patiente, cependant elle n'a jamais acquis l'écriture.

#### - Patients de la littérature :

##### Sujets de sexe masculin

- Pour ces sujets, l'âge des premiers mots n'est connu que pour 16/43 patients : 15/16 patients ont présenté un retard de langage avéré et documenté par un âge de début des premiers mots. Cependant, les articles relèvent un « retard » de langage sans précision dans 19 cas supplémentaires. Dans ce cas, on pourrait considérer que 34/43 patients ont présenté un retard de langage (Cf. *figure 8B*).
- La description de leur langage rapporte un champ lexical pauvre pour 11 patients ; 3 sujets sont décrits comme articulant mal ; 5 patients n'ont développé aucun langage (Cf. *figure 9*).
- Concernant la lecture et l'écriture des données sont disponibles pour 12 patients : 9/12 patients n'ont acquis ni la lecture, ni l'écriture, 3 patients savent lire au niveau élémentaire et 2 savent écrire de façon rudimentaire (par exemple leur nom et quelques mots).

##### Sujets de sexe féminin

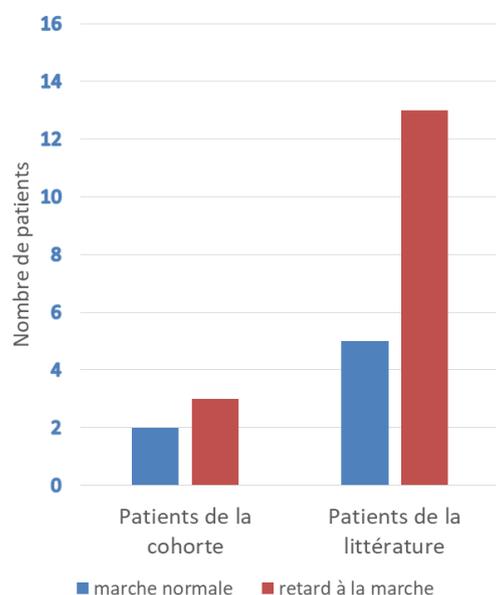
- Le langage est aisé pour 3 des 4 femmes atteintes de DI, l'une d'elles présenterait des difficultés légères sans plus de précisions.
- 2/4 seraient lentes à la lecture et à l'écriture ; 1/4 peut lire normalement mais présente une certaine lenteur à l'écriture ; 3/4 ont été décrites comme ayant une dysgraphie.

**Tableau V : Aspects neurodéveloppementaux des patients de notre cohorte :**

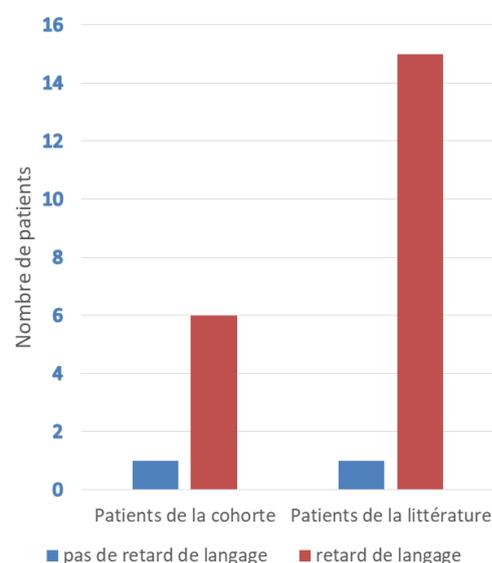
M, signifie masculin, F : féminin, NC : Non Connu, NA : Non acquis.

Patients	Tours (A. Toutain)						Paris (D. Héron)	Caen (M. Gérard)	Nantes (B. Isidor)	Nantes (B. Isidor)
	II.1	II.2	II.3	III.1	III.2	III.3	III.3	III.1	II.1	II.1
<b>Sexe</b>	M	M	M	M	M	M	M	M	M	F
<b>Tenue assise</b>	NC	NC	NC	NC	NC	> 9 mois	2 ans ½	9 mois	9 mois	NC
<b>Marche</b>	2 ans ½	NC	NC	NC	NC	19 mois	4 ans	16 mois	27 mois	16 mois
<b>1ers mots</b>	Aucun	Aucun	NC	NC	NC	4 ans	7 ans et 3 mois	2 ans ½	24 mois	3 ans
<b>Troubles du langage</b>	Pas de langage verbal	Pas de langage verbal	Langage pauvre, niveau de compréhension limité	Non	Informatif et structuré. Débit haché, prosodie monotone	Stéréotypies verbales	Environ 10 mots à 8 ans	Oui, type NC	Mauvaise articulation	Associe 2 mots à 9 ans
<b>Lecture/ écriture</b>	NA	NA	NA	Lecture acquise	Alphabet connu, lecture de 2 mots	NA	NA	NC	NC	Lecture acquise à 14 ans, pas d'écriture

**A.**



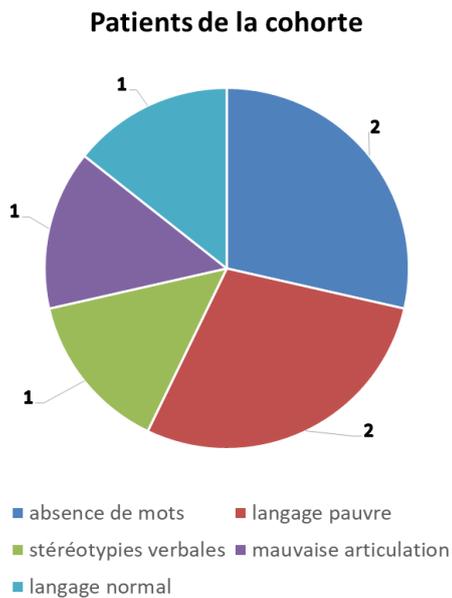
**B.**



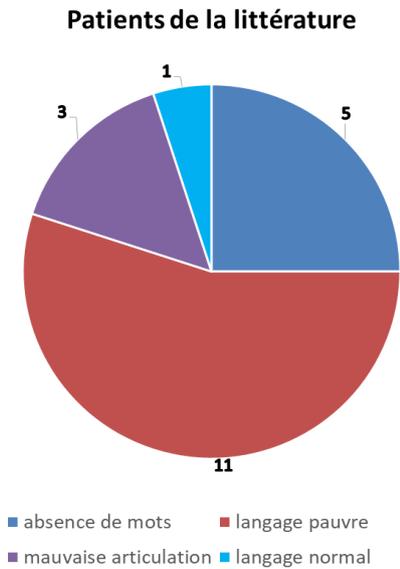
**Figure 8 : Nombre de patients de sexe masculin avec un retard de développement dans notre cohorte et dans la littérature**

- A. Nombre de patients présentant un retard à la marche dans la cohorte et dans la littérature.
- B. Nombre de patients présentant un retard avéré de langage dans la cohorte et dans la littérature.

A.



B.



**Figure 9 : Types d'anomalie du langage des patients de sexe masculin**

A. Patients de la cohorte

B. Patients de la littérature

Les chiffres signifient le nombre de patients par catégorie

## D. Aspects neurologiques de la pathologie

### a) Evaluation neuropsychologique des patients

- Patients de la cohorte :

#### Sujets de sexe masculin

J'ai pu avoir accès à des tests neuropsychologiques pour 7 des 9 patients. Seuls 3 d'entre eux ont pu avoir un test avec mesure du QI à des âges adultes. L'un d'entre eux a eu un test de QD à l'âge de 10 ans. Le patient parisien de la cohorte n'a pas eu d'évaluation de QI ou de QD, mais un test de Vineland a pu être fait auprès de ses parents<sup>3</sup>. Une DI modérée a été diagnostiquée chez 2/3 des patients ayant eu un test de QI (QI à 45 à 28 ans et QI à 53 à 30 ans) et une DI légère chez 1/3 des sujets (QI à 61 à 25 ans). Une DI modérée a été retrouvée chez le patient ayant passé un test de QD (QDG à 40). Le sujet qui a été testé par l'échelle de Vineland a quant à lui présenté un décalage entre son âge réel (6 ans) et l'âge du test dans tous les domaines (entre 1 et 2 ans). Ce patient semble lui aussi avoir une DI modérée. Concernant les 4 autres patients, 2 d'entre eux ont eu une consultation avec une neuropsychologue. Malgré l'absence de test de QI, ils ont pu avoir un diagnostic de « DI sévère/grave » (cf. figure 10). Enfin, 2 autres patients ont reçu un diagnostic de DI modérée,

<sup>3</sup> Cette échelle permet une évaluation du comportement adaptatif, c'est-à-dire l'étude de « l'ensemble des habiletés conceptuelles, sociales et pratiques apprises par la personne et qui lui permettent de fonctionner au quotidien » (définition de l'AAMR American Association of Mental Retardation, 2003)

mais aucun test de QI ou bilan neuropsychologique ne sont disponibles pour eux. Les caractéristiques cliniques ayant conduit aux différents diagnostics de DI sont résumés dans le tableau VI.

#### Sujet de sexe féminin

Cette patiente est décrite comme ayant une DI hétérogène, de modérée à sévère. En effet, un bilan neuropsychologique a été fait chez elle aux âges de 5 ans et 9 ans. A l'âge de 5 ans, ses acquisitions correspondaient à celles d'un enfant de 2-3 ans en perception-motricité et ses compétences cognitives étaient du niveau d'un enfant de 15-18 mois. Une échelle de Vineland a retrouvé ces faibles niveaux de développement (moyenne d'âge de 16 mois). A l'âge de 9 ans, son profil psycho-éducatif donnait des capacités hétérogènes avec de meilleurs compétences dans les domaines moteurs.

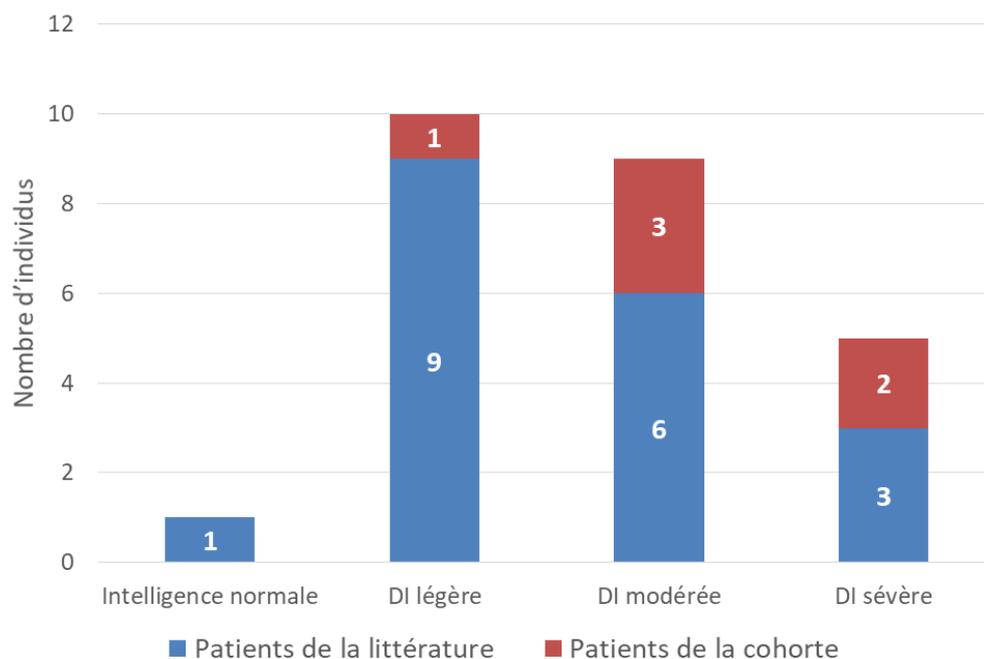
- Patients de la littérature :

#### Sujets de sexe masculin

Parmi les 43 patients de la littérature, 19 ont pu bénéficier d'un test neuropsychologique et 13 d'entre eux ont eu un test de QI. Ainsi, une DI légère a été diagnostiquée chez 9/13 patients et 3/13 ont une DI modérée. Un patient n'a pas de DI (QI = 80 à l'âge de 8 ans) selon ce test mais il est précisé dans l'article qu'il a poursuivi sa scolarité dans un milieu spécialisé. Parmi les autres patients ayant bénéficié d'un test neuropsychologique, 3 sont considérés comme ayant un « retard modéré » et 3 comme ayant une DI sévère (*cf. figure 10*). L'un de ces patients a eu un test de Bayley à l'âge de 4 ans avec un âge de développement non verbal aux alentours de 11-12 mois et un âge de développement verbal d'environ 15-19 mois. Une échelle de Vineland a également été faite chez lui retrouvant un score à 64 (*Horvath et al. 2018*). Deux patients ont eu une évaluation de leur QD (âge 5 ans et 1 an ½). Quatorze autres patients sont décrits dans la littérature comme ayant une DI sans qu'il ait été fait de bilan neuropsychologique chez eux : 3 ont une DI légère, 6 ont une DI modérée et 5 ont une DI sévère.

#### Sujets de sexe féminin

Un bilan neuropsychologique avec test de QI a été effectué chez les 4 femmes de la même famille retrouvées dans la littérature : 3/4 présentent une DI légère (QI à 61, 68 et 72) et 1/4 n'a pas de DI (QI à 80).



**Figure 10 : Nombre de patients de sexe masculin dans la cohorte et dans la littérature présentant une DI légère, modérée ou sévère ou une intelligence normale avérée.**

La catégorie DI légère est majoritaire dans la littérature.

#### b) Scolarisation et autonomie des patients

- Patients de la cohorte :

##### Sujets de sexe masculin

- Concernant l'autonomie des patients, les données n'étaient disponibles que pour les patients de Tours (6 patients/9) : 2 patients n'avaient aucune autonomie personnelle, 1 patient devait être assisté pour sa toilette. Les 3 patients restants étaient autonomes pour les gestes de la vie courante et 2 d'entre eux pouvait faire leurs courses seuls. Au total 4/9 patients étaient sous tutelle et 2 étaient sous curatelle. Trois patients étaient encore mineurs au moment de l'examen et ne nécessitaient donc pas de tutelle ou de curatelle.
- Sur le plan de la scolarité, nous avons des données pour 7 des 9 patients. Parmi eux, 5 ont été en IME et 2 ont été dans une école spécialisée sans plus de précision. Concernant leur mode de vie actuel, 4/9 patients vivent dans une structure adaptée, foyer ou MAS (maison d'accueil spécialisée), 3 des 5 patients adultes travaillent en CAT et l'un d'entre eux travaille dans un parc animalier avec son père (*cf. tableau VI*).

##### Sujet de sexe féminin

Aucune donnée n'a pu être retrouvée concernant l'autonomie de cette patiente. Elle a été scolarisée en IME jusqu'à l'âge de 9 ans.

- Patients de la littérature :

##### Sujets de sexe masculin

- 8/43 patients avaient une DI sévère et n'étaient pas autonomes. Aucune donnée n'était disponible concernant les éventuelles tutelle/curatelle des patients.

- Sur le plan de la scolarisation, nous avons des données pour 9/38 patients. Parmi eux, 7 ont été dans une école adaptée, 2 sont très peu allés à l'école (y seraient allés jusqu'au collège) et 8 patients travaillent dans un milieu spécialisé, l'un d'entre eux travaille en tant qu'ouvrier.

#### Sujets de sexe féminin

Concernant les 4 femmes de la littérature, 3/4 sont allées dans une école spécialisée et parmi elles, 2 n'ont pas travaillé et 1 a travaillé en milieu adapté. La dernière femme de la littérature qui n'a pas de DI a pu être scolarisée normalement puis a arrêté rapidement l'école pour travailler en tant qu'agent d'entretien et ouvrière.

**Tableau VI : Résumé des caractéristiques neuropsychologiques et du niveau d'autonomie des patients de Tours et du patient de Paris.**

M : masculin, NC : non connu, NA : non adapté, QDG : quotient de développement global.

Patients	Tours (A. Toutain)						Paris (D. Héron)
	II.1	II.2	II.3	III.1	III.2	III.3	III.3
<b>Sexe</b>	M	M	M	M	M	M	M
<b>QI</b>	NC	NC	53	61	45	QDG = 40	NC
<b>Type de DI</b>	sévère	sévère	modérée	légère	modérée	modérée	NC
<b>Niveau de compréhension</b>	Ordres simples	Ordres simples	Ordres simples	Compréhension d'un niveau de 13 ans et 5 mois	Compréhension d'un niveau de 10 ans et 4 mois	correct	1 an et 5 mois à 6 ans (d'après Vineland)
<b>Expression verbale</b>	Pas de langage verbal	Pas de langage verbal	Langage pauvre, niveau de compréhension limité	Niveau de langage correct	Informatif et structuré. Débit haché, prosodie monotone	Stéréotypies verbales	Environ 10 mots à 8 ans
<b>Autonomie</b>	Aucune autonomie personnelle	Aucune autonomie personnelle	Autonome pour les gestes de la vie courante	Fait les courses seul, bon niveau d'autonomie	Niveau d'autonomie et d'adaptation sociale correct	Toilette doit être assistée	1 an et 8 mois à 6 ans (d'après Vineland)
<b>Scolarisation/insertion professionnelle</b>	Vit en structure adaptée (MAS). Scolarisé en IME	Vit en structure adaptée (MAS). Travaille à mi-temps en CAT. Scolarisé en IME	Vit en foyer, travaille en CAT. Scolarisé en IME.	Travaille dans un parc animalier, vit chez son père	Vit en appartement, travaille en CAT. Scolarisé en IME	Vit en foyer, école spécialisée	En milieu spécialisé, IME
<b>Curatelle/tutelle</b>	tutelle	tutelle	tutelle	curatelle	NC	tutelle	NA

### c) Examens neurologiques des patients

- Patients de la cohorte

#### Sujets de sexe masculin

Des données ont pu être obtenues pour les 9 patients : 4 d'entre eux avaient des réflexes ostéo-tendineux vifs à l'examen ; 2/9 avaient un examen neurologique normal ; 2/9 ont une instabilité au niveau de la motricité fine. L'un des patients avait une hémiplégie droite au moment de l'examen. L'un des patients était difficilement examinable en raison d'une agitation motrice permanente, des réflexes ostéo-tendineux normaux ont pu être retrouvés chez ce patient. Un des patients est hypotonique de manière certaine.

#### Sujet de sexe féminin

Elle avait un examen neurologique normal.

- Patients de la littérature :

#### Sujets de sexe masculin

Un examen neurologique a été fait chez 13 patients et 12 d'entre eux étaient hypotoniques ; 2 d'entre eux sont décrits comme ayant une « marche à petit pas et une raideur à la marche ». Trois patients avaient des réflexes vifs. Deux patients sont décrits comme ayant une quadriplégie spastique, l'un d'entre eux a également un nystagmus horizontal. Un autre patient a également présenté une hémiplégie droite. Un article dans lequel la clinique est peu détaillée, relate le cas de 2 patients ayant un variant dans *PAK3* et qui sont hémiplegiques en raison d'un AVC en période néonatale, l'un en raison d'un AVC ischémique de l'artère cérébrale moyenne gauche et le deuxième en raison d'un AVC hémorragique intraventriculaire de grade IV dans un contexte de prématurité (*McMichael et al. 2015*).

#### Sujets de sexe féminin

Une seule des patientes semble avoir eu un examen neurologique. Comme la majorité des hommes elle était hypotonique. Aucune autre particularité neurologique n'a été retrouvée chez elle.

### d) Crises convulsives et électroencéphalogrammes

- Patients de la cohorte :

#### Sujets de sexe masculin

- Du point de vue clinique, 1 des 9 patients a présenté des trémulations à l'âge de 1 mois ½ ; il n'a pas présenté de crises ultérieurement. Les 8 autres patients n'ont jamais présenté de crises convulsives.
- Un EEG a été fait chez 2 patients retrouvant dans les deux cas des pointes ondes lentes temporales (pendant le sommeil pour l'un des patients). L'EEG montrait aussi un tracé de fond rapide, peu structuré avec des polypointes centrales chez l'un des patients. Pour celui-ci, les anomalies pouvaient peut-être être secondaires à son traitement médicamenteux (neuroleptique appartenant à la famille de phénothiazines).

#### Sujet de sexe féminin

La seule femme de la cohorte n'a pas présenté d'épilepsie et n'a jamais eu d'EEG.

- Patients de la littérature :

#### Sujets de sexe masculin

- Nous avons des données pour 36/43 patients. Seuls 5 d'entre eux étaient épileptiques. Parmi ces 5 patients, tous ont présenté des crises convulsives généralisées tonico-cloniques, l'un d'entre eux a également présenté des absences courtes et répétées. L'un des patients a présenté ses premières crises à 1 mois de vie et est décédé à l'âge de 8 ans suite à un état de mal épileptique avec arrêt cardio-respiratoire. L'âge d'apparition des crises convulsives est assez variable chez les autres patients : 1 an, 7 ans, 9 ans et 13 ans ½.
- 6/36 patients ont eu un EEG. Les EEGs de 4/6 patients appartenant à la même famille (*Peippo et al. 2007*) ont montré des ondes lentes postérieures sans décharge épileptique ; 2 de ces 4 patients font partie de ceux qui sont épileptiques. Un patient a eu un EEG normal. Un patient a eu deux EEG, le premier à l'âge de 7 ans montrant une dysrythmie de fond, un ralentissement bifrontal et pas de décharge épileptique, le deuxième à l'âge de 14 ans et 10 mois montrant en plus de la dysrythmie de fond, des ondes delta de la partie occipito-temporale droite et de grandes ondes au niveau du lobe temporal de l'hémisphère droit.

#### Sujets de sexe féminin

Aucune des 4 femmes n'a présenté de crises convulsives. L'une d'elles a cependant eu un EEG (*Peippo et al. 2007*) qui a montré des ondes lentes au niveau occipital comme pour les sujets masculins de sa famille.

**Au total**, ce qui a été le plus fréquemment retrouvé chez nos patients et ceux de la littérature sont des pointes-ondes lentes temporo-occipitales. Celles-ci peuvent être, par exemple, les témoins d'une phase post-critique (peuvent être présentes jusqu'à plusieurs jours après une crise). Elles peuvent aussi être présentes dans certaines démences. Enfin, elles peuvent être présentes de manière physiologique lors de phases de somnolence.

#### e) **Imageries cérébrales**

- Patients de la cohorte :

#### Sujets de sexe masculin

Seuls 2/9 patients ont eu une IRM. Chez un patient, elle a montré une agénésie partielle du corps calleux, avec un corps calleux court et épais (patient de Paris) (*Cf. figure 11*) aux âges de 1 an et de 6 ans. Pour l'autre patient, la conclusion de l'examen à l'âge de 14 ans était « IRM à la limite de la normale » qui ne montrait pas d'anomalie de signal, de gyration ou du cervelet.

#### Sujet de sexe féminin

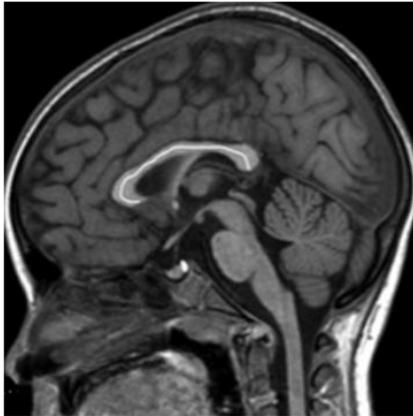
Elle a eu une IRM cérébrale à l'âge de 2 ans qui a montré une asymétrie de gyration au niveau du lobe temporal gauche.

#### Cas du fœtus

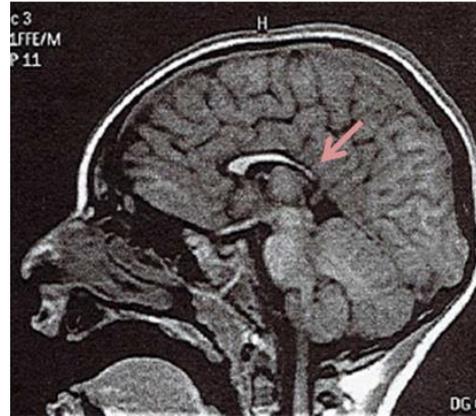
Le fœtus qui appartient à la même famille que le patient parisien avait également une agénésie subtotale du corps calleux à 28 SA. Une IMG a eu lieu à 34 SA, ainsi qu'un examen anatomopathologique retrouvant un « gros cerveau (> 95ème p) avec agénésie

subtotale/dysgénésie du corps calleux et dysgénésie du septum associée à une dilatation triventriculaire ».

A.



B.



**Figure 11 : IRM cérébrale d'un des patients de la cohorte avec agénésie partielle du corps calleux.**

- A. Exemple d'imagerie cérébrale avec corps calleux normal
- B. Agénésie partielle postérieure du corps calleux (flèche rose)

- Patients de la littérature :

#### Sujets de sexe masculin

Une IRM cérébrale a été faite chez 8/43 patients :

- Elle était normale chez 2 patients de la même famille (jumeaux ayant une macrocéphalie à +3 DS) (*Hertecant et al. 2017*).
- Un patient avait un « petit cerveau sans anomalie de structure ».
- Pour 2/8 patients de la même famille (*Magini et al. 2014*), l'IRM a montré une agénésie du corps calleux avec élargissement des cornes occipitales des ventricules latéraux, une hypoplasie du cervelet avec léger élargissement de la grande citerne et une réduction de taille du tronc cérébral pour l'un des patients, et une hypoplasie du corps calleux et du cervelet pour le deuxième.
- Un patient a eu une première IRM à l'âge de 3 ans montrant une ventriculomégalie non spécifique. A l'âge de 15 ans il a eu une deuxième IRM montrant une ventriculomégalie augmentée, un corps calleux fin, des nerfs optiques fins et des lésions de cavitation multiples de la substance blanche. Ces anomalies étaient probablement secondaires aux traumatismes cérébraux dans la petite enfance (contexte d'autoagressivité) (*Bartel 2017 et Horvath et al. 2018*).
- Enfin, l'IRM retrouve un corps calleux fin et une atrophie cérébrale pour 2 autres patients (*Iida et al. 2019*). L'un des patients présente également un retard de myélinisation.

En outre, un scanner cérébral a été fait chez 3/43 patients. Il était normal dans 2/3 cas et dans 1/3 cas il a retrouvé un élargissement des ventricules latéraux et du 3ème ventricule ainsi que des anomalies de gyration.

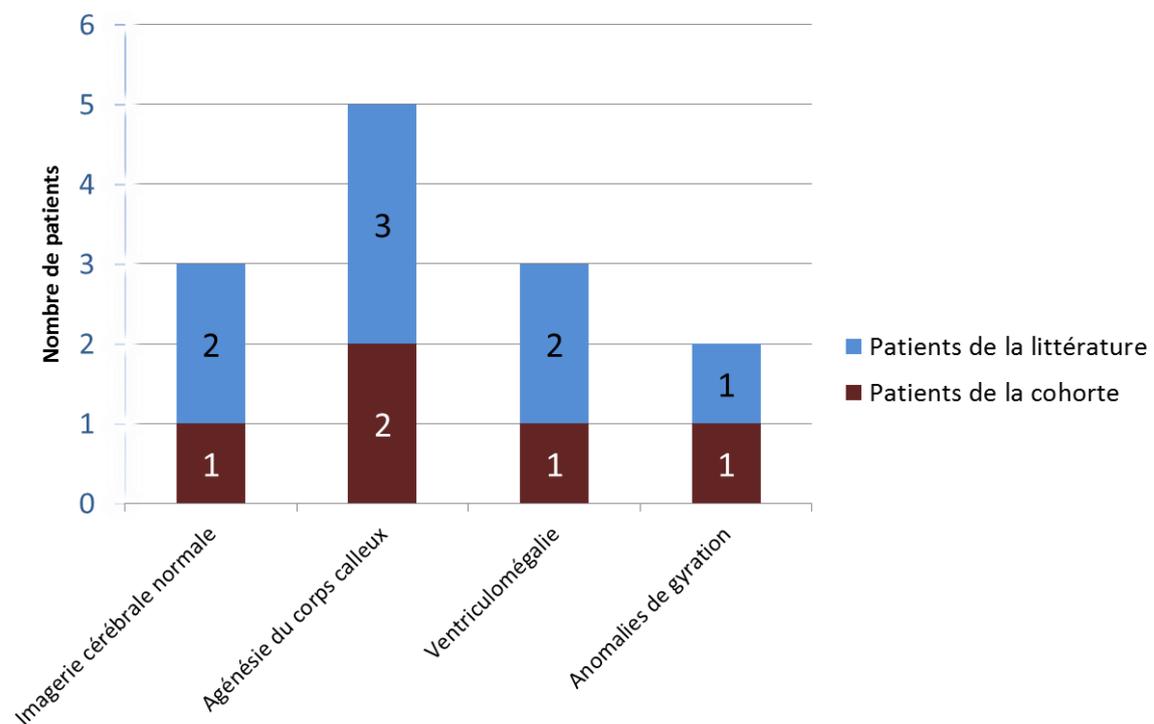
#### Sujets de sexe féminin

Aucune des femmes atteintes de DI décrite dans la littérature n'a fait l'objet d'une IRM ou d'un scanner cérébral. Cependant, une des femmes a eu une radiographie du crâne retrouvant des calcifications intracrâniennes (Peippo et al. 2007).

#### Cas du fœtus

Pour le seul fœtus de la littérature (Magini et al. 2014), l'examen anatomopathologique à 21SA a retrouvé une agénésie complète du septum pellucidum et du corps calleux, une hypoplasie des voies pyramidales gauches et des olives bulbaires malformées.

**Au total**, une imagerie cérébrale a été effectuée chez très peu de patients. En comptant l'examen anatomopathologique des 2 fœtus, on connaît la structure cérébrale de 13 patients. L'anomalie la plus fréquente est l'agénésie du corps calleux (n = 5), puis la ventriculomégalie (n = 3). La structure cérébrale semble normale dans 3 cas (cf. figure 12).



**Figure 12 : Graphique représentant les différentes anomalies cérébrales retrouvées à la fois chez les patients de la cohorte et chez les patients de la littérature.**

## E. Troubles du comportement

### a) Patients de la cohorte

#### - Sujets de sexe masculin

Tous les patients ont présenté des troubles psychiatriques. Malheureusement, le compte-rendu de psychiatrie d'un seul patient était disponible. Les comportements les plus fréquemment retrouvés ont été (Cf. figure 13A) :

- une auto (3/9) et/ou une hétéroagressivité (7/9) dans 8/9 cas.

- une psychose dans 4/7 cas (2 patients pour lesquels les données sont non connues). Parmi ces patients, 2 ont une psychose déficitaire et une psychose déficitaire infantile précoce a été diagnostiquée chez l'un d'entre eux (CRA, CHU de Tours). Un des patients aurait une psychose paranoïde (notion d'un épisode de bouffée délirante aiguë). Pour le dernier patient, le type de psychose n'est pas précisé.
- un trouble du spectre de l'autisme (TSA) diagnostiqué dans 4/9 cas, un comportement de type autistique a aussi été retrouvé chez 2 autres patients (inhibition, évitement du regard).
- des stéréotypies motrices chez 5/9 patients et des stéréotypies verbales chez 1 de ces 9 patients.
- 5 patients ont présenté une anxiété importante
- 3/9 patients ont été hospitalisés en psychiatrie.

Concernant le sommeil, sa qualité était connue pour 3 patients : 2/3 ont présenté des difficultés d'endormissement et 2/3 des réveils nocturnes fréquents.

- Sujet de sexe féminin

La seule femme de la cohorte a également présenté un TSA ainsi que des comportements répétitifs (maniérismes moteurs), des intérêts sensoriels (aux bruits et au tact). De plus, elle avait aussi des troubles du sommeil (non précisés) puisqu'elle a bénéficié d'un traitement initialement par Mélatonine, puis par Tercian<sup>®</sup> (neuroleptique).

b) Patients de la littérature

- Sujets de sexe masculin

Les aspects comportementaux étaient connus pour 25/43 patients. Parmi eux, 24 ont présenté des troubles psychiatriques au cours de leur vie (*Cf. figure 13B*).

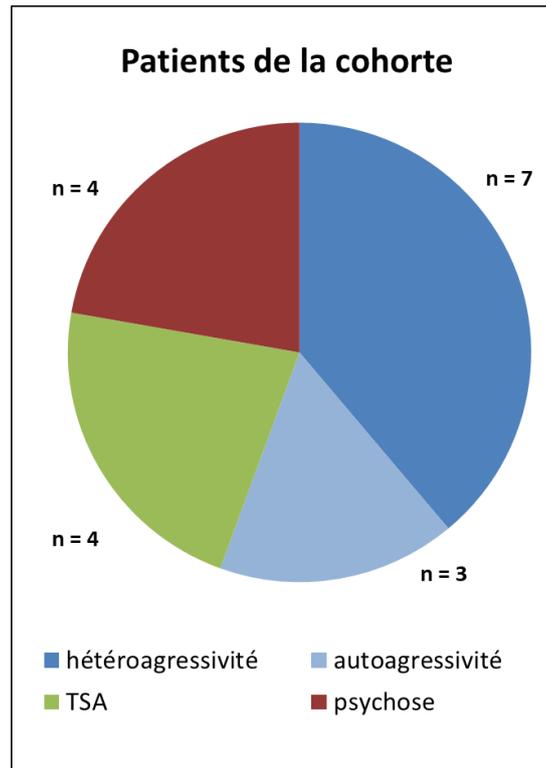
- 5/24 ont présenté une hyperactivité dans l'enfance. De plus, des troubles de l'attention sont rapportés chez 5/24 autres patients.
- Une auto (2/24) ou une hétéroagressivité (9/24) a été retrouvée chez 11/24 patients.
- Une psychose a été rapportée dans 4/24 cas. Il s'agissait d'une schizophrénie paranoïde dans 3/4 cas ; le type de psychose n'est pas connu pour 1 des cas.
- Un TSA a été diagnostiqué chez 4/24 patients. Deux autres patients sont également décrits comme ayant des troubles appartenant au TSA.
- Des stéréotypies ont été relevées dans 3/24 cas.

Concernant la qualité de sommeil de ces patients, elle était connue seulement pour 4/43 patients : 2/4 n'ont pas présenté de troubles du sommeil et 2/4 ont présenté des réveils nocturnes fréquents, voire une insomnie.

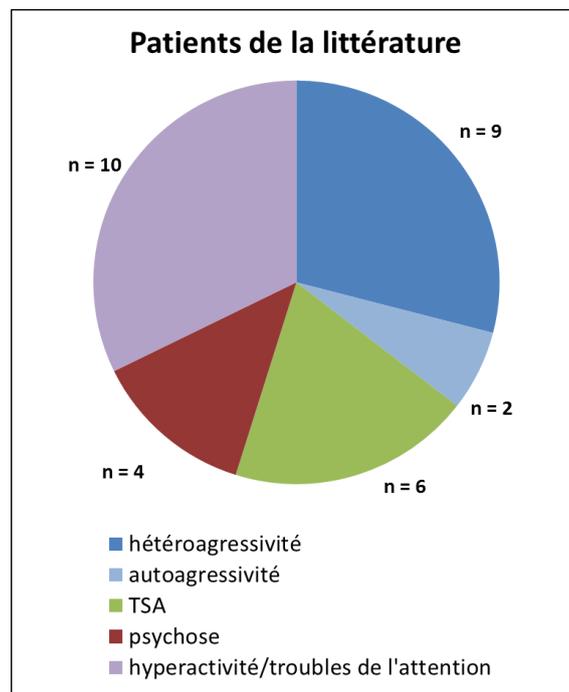
- Sujets de sexe féminin

Les aspects comportementaux étaient connus chez 3/4 femmes. Elles ont toutes présenté un trouble de l'attention. L'une d'entre elles a en plus présenté une hyperactivité et une immaturité.

A.



B.



**Figure 13 : Répartition des différents troubles du comportement chez :**

A. Les patients de la cohorte

B. Les patients de la littérature

n représente le nombre de patients par catégorie

## F. Déficiences sensorielles

### a) Patients de la cohorte

#### - Sujets de sexe masculin

- Un examen ophtalmologique a été fait chez 6/9 patients. Parmi eux, 2 avaient un examen normal (aux âges de 1 an et 39 ans), 1/6 présente une amblyopie de l'œil gauche, 2/6 ont un strabisme divergent et 1/6 a un astigmatisme.
- Seuls 3/9 patients ont eu un examen par un ORL : 1/3 a eu un examen normal, 2/3 présentaient des otites à répétition dans l'enfance et 1/3 a été opéré des végétations à l'âge de 8 ans en raison de ronflements.

#### - Sujet de sexe féminin

La patiente n'a pas présenté de troubles ophtalmologiques ou ORL.

### b) Patients de la littérature

#### - Sujets de sexe masculin

Dans la littérature nous avons également très peu de données concernant les déficiences sensorielles des patients.

- Seuls 4/43 ont eu un examen ophtalmologique : 1/4 avait un examen normal, 1/4 avait un strabisme convergent, 1/4 une myopie et un astigmatisme et 1/4 présentait des nerfs optiques endommagés (secondaire à la ventriculomégalie ?).
- Sur le plan ORL, des données sont connues concernant l'audition pour 3/43 patients. Ils avaient tous une audition normale.

#### - Sujets de sexe féminin

Une femme a eu un examen ophtalmologique retrouvant un strabisme divergent, ainsi qu'une dégénérescence maculaire de l'œil droit à l'âge de 1 an ½ qui n'a pas progressé par la suite (nouvel examen à l'âge de 9 ans).

## G. Particularités cliniques

### a) Malformations congénitales

#### - Patients de la cohorte :

#### Sujets de sexe masculin

Aucun patient n'a présenté de malformations squelettiques. En revanche, 5/6 des patients adultes présentaient soit une cyphose, soit une scoliose. Un patient a présenté une duplication rénale droite et un patient une fossette lombo-sacrée borgne. Les examens cardiaque et abdominal de tous les patients étaient normaux. L'examen des organes génitaux externes (OGEs) était connu pour 8/9 patients. Il était normal pour 4/8 patients et 3/8 patients présentaient un retard pubertaire (famille de Tours). Un patient a eu une hydrocèle et un patient un testicule oscillant unilatéral.

### Sujet de sexe féminin

Elle n'a présenté ni malformation viscérale, ni malformation squelettique. Les examens cardiaque et abdominal étaient normaux à l'âge de 14 ans et 2 mois. Ses OGEs étaient normaux.

- Patients de la littérature :

### Sujets de sexe masculin

Aucune malformation squelettique n'a été rapportée chez eux. Une cyphose dorsale a été rapportée chez un patient (*Bartel 2017 et Horvath et al. 2018*). Une hernie ombilicale large a été rapportée chez un patient. Les OGE ont été examinés pour 6 patients et ils étaient normaux sauf pour un patient qui avait un micropénis et des bourses de petites tailles.

### Sujets de sexe féminin

Un examen clinique a été fait chez 3/4 patientes et il n'a été rapporté pour aucune d'entre elles de malformations viscérales ou squelettiques. En revanche, une patiente était traitée pour une hypothyroïdie.

## b) Mensurations des patients

- Patients de la cohorte :

### Sujets de sexe masculin

- Concernant la taille des patients, 8/9 avaient une taille normale et 1/9 patient avait une taille à  $-2$  DS. Concernant le poids, il était connu pour 8/9 patients : 5/8 patients ont un poids dans la norme, 1/8 est en surpoids ( $+4$  DS) et 2/8 ont un poids inférieur à la moyenne ( $-2$  DS et  $-2,5$  DS)<sup>4</sup>.
- Les périmètres crâniens des patients sont connus et 4/9 ont un PC normal et 5/9 patients ont une microcéphalie<sup>5</sup>. Ces données sont rapportées plus en détail dans le tableau VII.

### Sujet de sexe féminin

- Cette patiente a présenté une petite taille (entre  $-2$  et  $-3$  DS) et un petit poids ( $-3$  DS).
- Son PC était dans la moyenne. Nous ne connaissons pas les mensurations de ses parents.

### Cas du fœtus

Il avait une taille et un poids au 25<sup>ème</sup> percentile par rapport à son terme. Son PC était lui aussi dans la moyenne.

- Patients de la littérature :

### Sujets de sexe masculin

Les données concernant les mensurations des patients étaient décrites dans 25/43 cas :

- La taille des patients était normale dans 23/25 cas. Un patient avait une taille  $\geq +2$  DS. Un patient avait une taille  $\leq -2$  DS. Le poids des patients était connu dans 20/40

---

<sup>4</sup> La taille et le poids des patients étaient considérés comme en-dessous de la norme s'ils étaient  $\leq -2$  DS et au-dessus de la norme s'ils étaient  $\geq +2$  DS.

<sup>5</sup>On parle de microcéphalie pour un périmètre crânien (PC)  $\leq -2$  DS et de macrocéphalie pour un PC  $\geq +2$  DS.

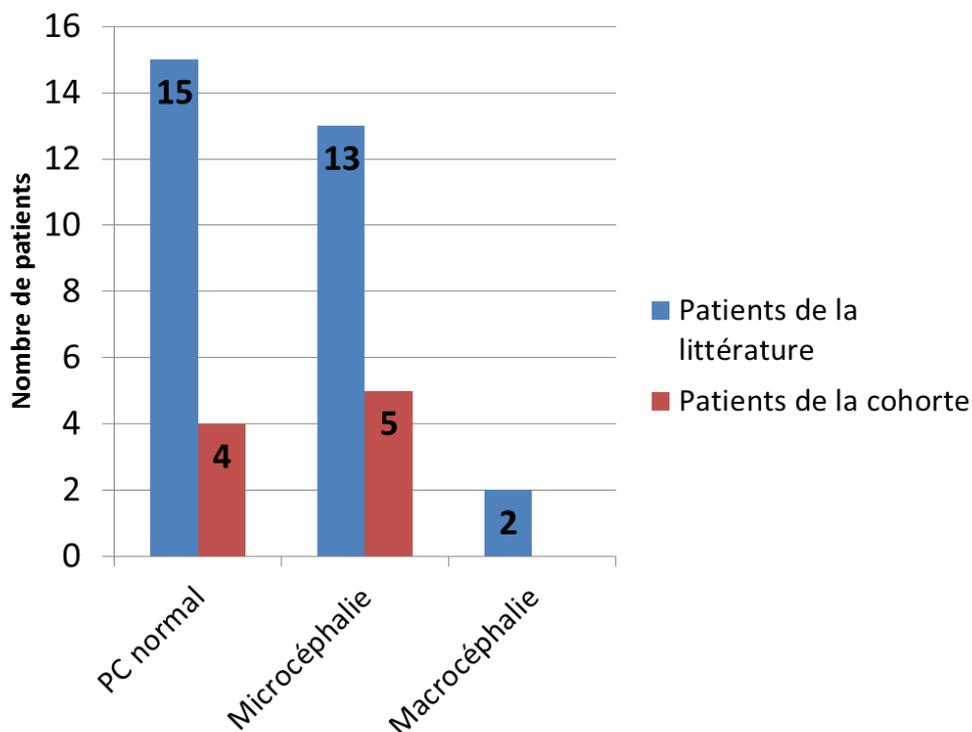
cas. Il était normal dans 16/20 cas, 4/20 patients sont décrits comme ayant une obésité.

- Concernant la mesure des PC, elle était connue chez 30/43 patients. Le PC des patients était normal dans 15/30 cas. Dans 13/30 cas les patients présentaient une microcéphalie. Deux des patients sont décrits comme ayant une microcéphalie progressive. Deux patients de la même famille (*Hertecant et al. 2017*) ont une macrocéphalie ( $PC \geq + 3 DS$ ).

#### Sujets de sexe féminin

La taille est connue pour 3/4 patientes :

- 2/3 patientes ont une taille normale et 1 patiente a une taille à  $- 2 DS$ . Le poids des patientes n'est pas connu.
- Elles ont toutes un PC dans la norme.



**Figure 14 : Nombre de patients de sexe masculin dans la cohorte et dans la littérature avec soit un PC normal, soit une microcéphalie, soit une macrocéphalie.**

**Au total**, dans la littérature, plus de patients semblent avoir un PC dans la norme comparativement à notre cohorte. Cependant, pour plusieurs patients il est simplement précisé que les mensurations sont « normales » sans détails des mesures. Dans notre cohorte, il y a presque autant de patients microcéphales que de patients avec un PC normal (*cf. figure 14*).

### c) Particularités morphologiques

- Patients de la cohorte :

#### Sujets de sexe masculin

- **Aspects de la silhouette et du thorax** : sur les 9 patients, 3 avaient une silhouette normale, 3 avaient une silhouette longiligne, leur donnant un aspect marfanoïde, 1 des patients était plutôt trapu à l'inverse et 2 patients se présentaient plutôt avec une attitude cyphotique. La forme du thorax est décrite chez 8/9 patients : 2/8 ont un aspect du thorax normal, 2/8 un pectus excavatum, 2/8 ont un creux sternal bas, 1/8 un aspect bombant du thorax en haut et 1/8 une voussure de l'hémithorax droit.
- **Aspects du crâne et du visage** :
  - Formes du crâne et du visage : 8/9 ont un crâne d'aspect normal et 1/9 a une suture métopique saillante ; 2/9 patients, adultes, ont un visage long et émacié avec un nez étroit et fin.
  - Aspect des oreilles : il était connu pour 6/9 patients et 4 d'entre eux présentaient des oreilles longues ( $\geq 7$  cm, soit  $\geq + 3$  DS) et 2 d'entre eux des oreilles semblant longues à l'examen clinique.
  - Aspect des fentes palpébrales : il était connu chez 8/9 patients. Elles étaient normales dans 7/8 cas et un des patients présentait des fentes palpébrales en bas et en dehors. Un patient avait un hypotélorisme.
  - Forme de la bouche : un des patients est décrit comme ayant des lèvres épaisses et un autre comme ayant une lèvre inférieure charnue et éversée. Un des patients est décrit comme ayant une légère rétrognathie et un autre comme ayant une mâchoire marquée et carrée.
  - Aspect du palais : il est connu chez 8/9 patients et 4/8 patients ont un palais normal, 2/8 ont un palais étroit et 3/8 ont un palais creux.
- **Aspects des extrémités** : elles sont décrites comme normales dans 6/9 cas. Un patient a des doigts longs et fins. Au contraire, 1/9 patient a une brachymétopie des 4<sup>èmes</sup> et 5<sup>èmes</sup> doigts. Un patient a une brièveté des 5<sup>èmes</sup> orteils.
- **Articulations** : 4/9 patients ont une hyperlaxité des interphalangiennes et 2/9 patients ont à l'inverse une raideur des articulations des doigts, voire une camptodactylie pour l'un d'entre eux.
- **Examen cutané** : il existe une hyperpilosité chez l'un des patients et une tache café au lait chez un autre. Les 7 autres patients avaient un examen cutané parfaitement normal.

#### Sujet de sexe féminin

Son examen morphologique est parfaitement normal en dehors de sa petite taille. La longueur de ses oreilles n'est en revanche pas connue.

- Patients de la littérature :

#### Sujets de sexe masculin

L'aspect morphologique de 24/43 patients est décrit dans la littérature. Certains sont moins détaillés que d'autres.

- **Aspects de la silhouette et du thorax** : un patient sur 24 semble avoir une silhouette marfanoïde. La silhouette des autres patients n'est pas décrite. Concernant l'aspect du thorax, un pectus excavatum a été décrit chez 2 patients.
- **Aspects du crâne et du visage** :
  - Formes du visage et du crâne : ils avaient tous une forme de crâne normale. Un patient avait une asymétrie faciale, 4 patients avaient un visage plutôt allongé.
  - Forme des oreilles : 14/24 patients sont décrits comme ayant des oreilles longues ( $\geq + 3$  DS) et 3/24 comme ayant des oreilles relativement longues.
  - Aspect du nez : parmi 12 patients décrits plus en détail, 6 ont une racine nasale haute et un nez proéminent. A l'inverse, 4 d'entre eux ont une racine nasale basse et un nez plutôt court et antéversé.
  - Aspect des yeux : 3 patients sont décrits comme ayant une enophtalmie. Un hypertélorisme a été retrouvé chez un patient. Un patient présente un épicanthus gauche et un ptosis bilatéral. Trois patients ont un synophris.
  - Forme de la bouche : 5 patients de la même famille (*Peippo et al. 2007*) sont décrits comme ayant une lèvre supérieure fine et 2 patients, de 2 familles différentes, sont au contraire décrits comme ayant des lèvres pleines ; 2 patients de la même famille présentent une microrétrognathie (*Magini et al. 2014*).
  - Aspect du palais : il est décrit chez 9 patients qui semblent avoir un palais haut et creux. Un patient de ce même article (*Peippo et al. 2007*) avait une hypertrophie gingivale et un autre avait une hypoplasie des dents.
- **Aspect des extrémités** : elles étaient décrites chez 10 patients : 5/10 patients d'une même famille (*Peippo et al. 2007*) sont décrits comme ayant des foetal pads, 1 patient a une camptodactylie, 1 patient a des doigts longs, 2/10 patients présentent une syndactylie cutanée et 3/10 patients ont des pieds plats.
- **Examen cutané** : il retrouve une ichtyose congénitale du tronc et des membres chez 2 patients d'une même famille (*Magini et al. 2014*). L'examen des phanères retrouve un pattern anormal au niveau des cheveux (alternant zones de cheveux/zones d'alopecie) pour 2 patients d'une même famille (*Peippo et al. 2007*).

#### Sujets de sexe féminin

Concernant les femmes de la littérature :

- 3/4 des femmes décrites ont des oreilles de taille normale et un palais haut et creux
- 2/3 ont une racine nasale haute
- 1/3 a des fentes palpébrales en haut et en dehors et la présence de zones d'alopecie récurrentes jusqu'à l'adolescence.

**Au total**, Les caractéristiques cliniques des patients sont assez variables. Celles qui sont le plus fréquemment retrouvées sont :

- la microcéphalie qui est retrouvée chez 5 de nos 9 patients et chez 13 des 30 patients de la littérature
- les oreilles longues chez 4 de nos 9 patients et 14/24 patients de la littérature

- un palais étroit ou creux chez 5/8 patients dans la cohorte et 9 patients de la littérature.
- Concernant les femmes, aucune caractéristique clinique spécifique précise ne semble être retrouvée.

**Tableau VII : Aspects cliniques des patients de la cohorte.**

M : masculin, F : féminin, T : taille, P : poids, PC : périmètre crânien, NC : non connus

Patients	Tours (A. Toutain)						Paris (D. Héron)	Caen (M. Gérard)	Nantes (B. Isidor)	Nantes (B. Isidor)
	II.1	II.2	II.3	III.1	III.2	III.3	III.3	III.1	II.1	II.1
<b>Sexe</b>	M	M	M	M	M	M	M	M	M	F
<b>Âge lors de l'examen</b>	44 ans	41 ans	41 ans	24 ans et 10 mois	28 ans	14 ans et 7 mois	8 ans	10 ans et 3 mois	5 ans et 4 mois	14 ans et 2 mois
<b>Mensurations</b>	T = 178 cm (+0,6 DS) P = 43 kg (avec vêtements) (-2 DS) PC = 51 cm (-4,5 DS)	T = 165 cm (-1,6 DS) P = 48 kg (-0,8 DS) PC = 54 cm (-2 DS)	T = 176 cm (-0,25 DS) P = NC PC = 54 cm (-2 DS)	T = 185 cm (+1,75 DS) P = 87 kg (0 DS) PC = 56 cm (-0,6 DS)	T = 173 cm (0 DS) P = 86,5 kg (+4 DS) PC = 56,8 cm (0 DS)	T = 157 cm (-0,9 DS) P = 39 kg (-1 DS) PC = 51 cm (-3 DS)	T = 112 cm (-1,5 DS) P = 19 kg (0 DS) PC = 48 cm (-3 DS)	T = 135 cm (-0,5 DS) P = 31 kg (0 DS) PC = 49,5 cm (-1,5 DS)	T = 100 cm (-2 DS) P = 19,6 kg (0 DS) PC = 49 cm (-1 DS)	T = 143 cm (-3 à -2 DS) P = 32 kg (-3 DS) PC = 55 cm (0 DS)
<b>Silhouette</b>	Aspect marfanoïde	Attitude cyphotique	Attitude cyphotique	Silhouette longiligne	Silhouette trapue	Marfanoïde	Normale	Normale	Normale	Normale
<b>Examen du thorax</b>	Déformation thoracique (voussure hémithorax droit, creux sternal médian)	Discret pectus excavatum	Déformation thorax (bombant, creux sternal bas)	Légère voussure sternale	Creux sternal bas	Pectus excavatum	Normal	Normal	NC	Normal
<b>Scoliose ou cyphose</b>	Cypho-scoliose	Cyphose	Cyphose	Scoliose	Légère cyphose dorsale	Non	Non	Non	Non	Non
<b>Aspect du visage</b>	Visage allongé, nez long et étroit, menton marqué et carré	Visage très long et émacié	Normal	Normal	Discrète rétrognathie	Normal	Normal	Notion d'asymétrie faciale à la naissance et jusqu'à 2 ans	Normal	Normal
<b>Aspect des oreilles</b>	Oreilles longues : 7,5/7,5 cm (> + 3 DS)	NC	oreilles grandes = 7,5 cm/7,5 cm (> + 3 DS)	Longues 7 cm/7 cm (> + 3 DS)	longues 7 cm/7 cm (> + 3 DS)	Relativement longues : 6 cm/6 cm	NC	NC, semblent longues en rotation postérieure	NC	NC
<b>Aspect des yeux</b>	Normaux	Normaux	Hypotélorisme	Normaux	Normaux	Fentes palpébrales en bas et en-dehors	NC	Normaux	Normaux	Normaux
<b>Aspect des lèvres</b>	Philtrum court, lèvres normales	Normales	Normales	Normales	Normales	Lèvre inférieure charnue et éversée	NC	Lèvres épaisses	NC	Normales
<b>Palais</b>	Palais étroit et creux	Normal	Normal	Creux	Creux	Ogival	NC	Normal	Normal	Normal
<b>Anomalies des extrémités</b>	Brachymétacarpié IIVèmes et Vèmes doigts	Camptodactylies	Camptodactylies	Hyperlaxité	Brièveté des Vèmes orteils, hyperlaxité	Doigts longs et fins, hyperlaxité	Non	Non	Non	Non
<b>Anomalies cutanées</b>	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Hyperpilosité dos	1 tache café au lait	Non	Non

## 2. Description des mutations des patients de notre cohorte et de la littérature

### A. Types de mutation

#### a) Patients de la cohorte

Les analyses génétiques faites dans les familles de nos patients ont retrouvé : 3 mutations faux-sens, 1 mutation non-sens et 1 mutation d'épissage (cf. *figure 15*). Ces différentes mutations du gène *PAK3* ont été retrouvées par séquençage à haut débit : par analyse d'exome pour les patients de Tours, Nantes et Paris (plateforme de recherche Biogen Ouest et laboratoire de Génétique Moléculaire du CHU Pitié-Salpêtrière), et par séquençage d'un panel de 450 gènes de DI pour le patient de Caen (laboratoire du CHU de Strasbourg).

Pour le patient de Caen il s'agit d'une mutation faux-sens : c379G>T, p.(Asp127Tyr) (située dans l'exon 4). De même pour les patients de Paris : c.1270G>A, p.(Gly424Arg) (exon 12) et la patiente de Nantes : c.1511T>G, p.(Ileu504Arg) (exon 14). Un variant non-sens a été retrouvé chez le sujet de sexe masculin de Nantes : c.1363C>T, p.(Arg455\*) (exon 14). Enfin, une mutation d'épissage, entraînant un décalage du cadre de lecture et l'apparition d'un codon STOP précoce ayant pour conséquence, soit la synthèse d'une protéine tronquée, soit l'absence de protéine, a été retrouvée chez tous les patients de la famille de Tours : c.874+2T>C, p.(Ile237Glufs\*3) (exon 12).

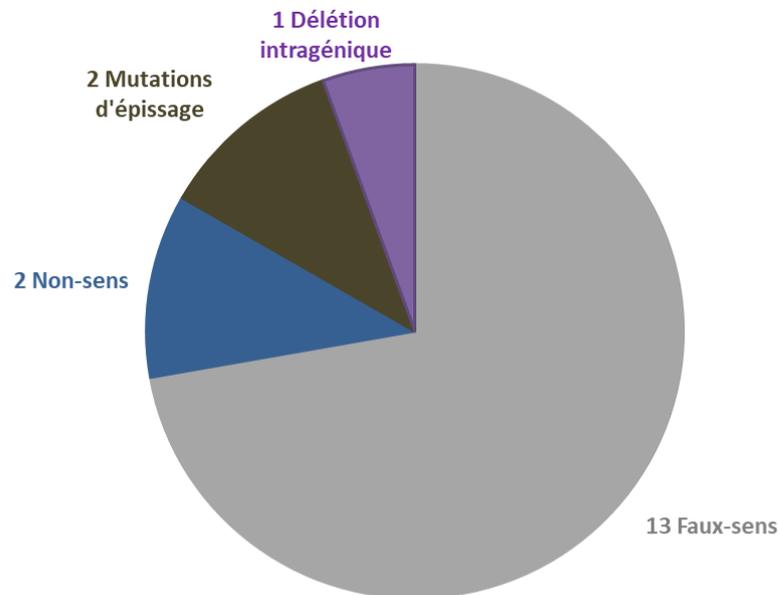
Concernant la localisation des mutations, 4 d'entre elles se situent au niveau de la région codant le domaine kinase (exons 10 à 15 inclus) et une d'entre elles semble se situer au niveau de la région régulatrice, près du CRIB (exons 2 à 5 inclus). Ces mutations et leur localisation sont représentées dans les *figures 16A* et *17*.

#### b) Patients de la littérature

Concernant les patients de la littérature, 10 mutations faux-sens ont été trouvées, 1 variant non-sens, 1 mutation d'épissage et 1 délétion intragénique. Ces différents variants ont été identifiés par étude de liaison puis séquençage des gènes de la région Xq21.4-Xq24 pour les cas les plus anciens (*Allen et al. 1998, Bienvenu et al. 2000, Gedeon et al. 2003, Peippo et al. 2007 et Rejeb et al. 2008*), par séquençage de tous les exons du chromosome X pour l'une des familles (*Magini et al. 2014*) et par séquençage d'exome pour les patients les plus récents (*McMichael et al. 2015, Hertecant et al. 2017, Muthusamy et al. 2017 et Horvath et al. 2018, Iida et al. 2019*). La délétion intragénique a été retrouvée en CGH-array (*Cartwright et al. 2017*) (Cf. *figure 15*).

Trois de ces mutations sont localisées au niveau de la région codant le domaine régulateur CRIB : c.199C>T, p.(Arg67Cys) (exon 2) (*Bienvenu et al. 2000*); c.300G>A p.(Met100Ile) (exon 4) (*McMichael et al. 2015*) et c.276+4A>G, p.(Gly92Valfs\*35) (exon 5) (*Rejeb et al. 2008*). Les autres variants sont tous localisés dans les régions codant le domaine kinase de la protéine : c.880G>A, p.(Val294Met) (exon 8) (*Muthusamy et al. 2017*); c.1167G>T, p.(Lys389Asp) (exon 11) (*Magini et al. 2014*); g.1094C>A, p.(Ala365Glu) (exon 11) (*Gedeon*

et al. 2003) ; c.1337G>C, p.(Trp446Ser) (exon 12) (Peippo et al. 2007) ; g.1255C>T, p.(Arg419\*) (exon 12) (Allen et al. 1998) ; c.1279T>C, p.(Tyr427His) (Hertecant et al. 2017) ; c.1282T>A, p.(Trp428Arg) (exon 12) (Iida et al. 2019) ; c.1477C>T, p.(Arg493Cys) (exon 13) (McMichael et al. 2015) et c.1579A>G, p.(Ser257Gly) (exon 14) (Horvath et al. 2018). Ces mutations et leur localisation sont représentées dans les figures 16B et 17.



**Figure 15 : Variants pathogènes ou probablement pathogènes du gène PAK3 retrouvés chez les patients de la cohorte et de la littérature**

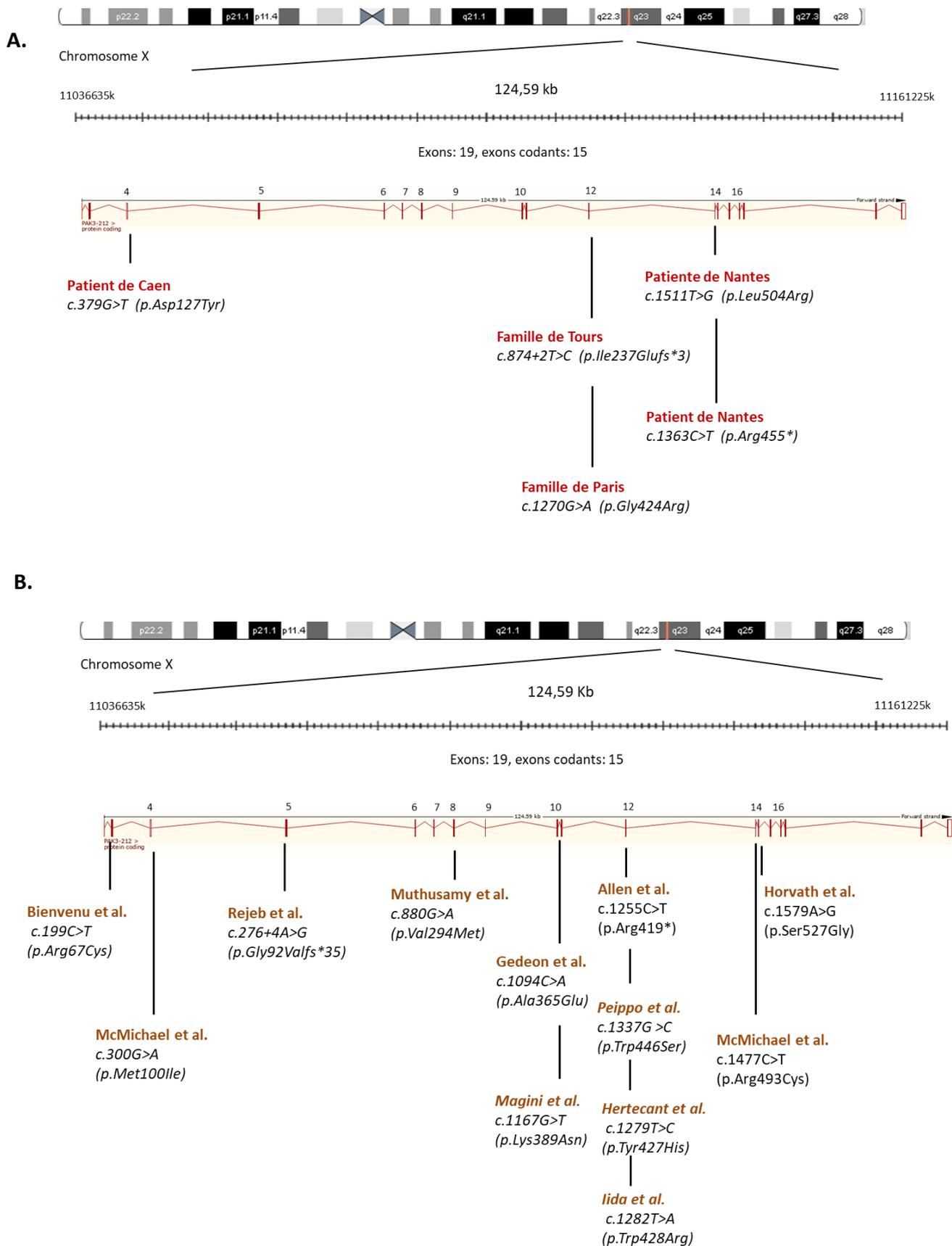
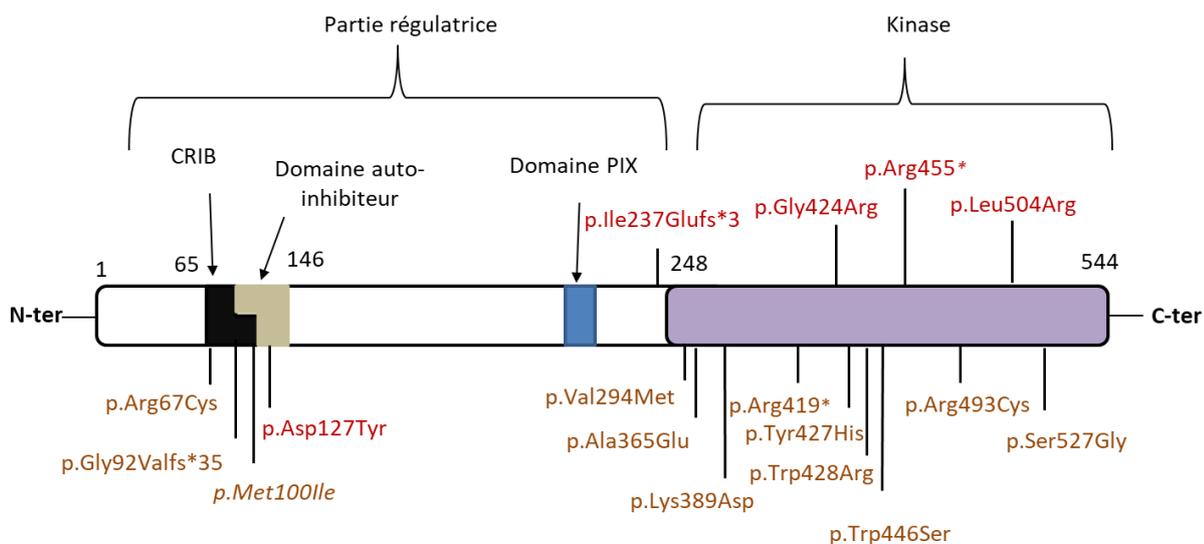


Figure 16 : Représentation et localisation des mutations retrouvées chez les patients :

- A. De la cohorte
- B. De la littérature



**Figure 17 : Représentation des variations protéiques dans les différents domaines**

En rouge, pour les patients de la cohorte ; en marron, pour les patients de la littérature. On voit que les mutations se situent soit au niveau du CRIB, soit dans la partie kinase de la protéine.

## B. Conséquences fonctionnelles des mutations

### a) Patients de la cohorte

Le variant c.379G>T, p.(Asp127Tyr) a été classé comme probablement pathogène par l'équipe du Dr A. Piton ayant effectué l'analyse à Strasbourg. Il est prédit comme délétère par les logiciels SIFT (score : 0,02), MutTaster (score à 1) et Polyphen2 (score à 0,984). Un test fonctionnel de la kinase a été effectué par l'équipe de M. J-V. Barnier qui était normal. Néanmoins, des études de stabilité du mutant et de ses liaisons aux GTPases sont encore en cours. De plus, cette mutation se situe dans le domaine codant le CRIB. Il semble donc plus probable que l'effet modificateur de cette mutation se fasse au niveau du domaine régulateur de la protéine. On peut se demander par exemple s'il existe une anomalie de liaison aux GTPases ou une dimérisation permanente de la protéine.

Les autres variants, se situent tous dans le domaine kinase. Une souris Knock-in (KI) pour la mutation c.1270G>A, p.(Gly424Arg) présente un microcéphalie et est encore en cours d'étude (donnée non publiée). Pour rappel, le patient parisien ayant cette mutation a également une microcéphalie, de plus il a une agénésie partielle du corps calleux. La variation est aussi prédite comme délétère par SIFT (score à 0), MutTaster (score à 1) et Polyphen2 (score à 1). Le patient de sexe masculin de Nantes a pour mutation c.1363C>T, p.(Arg455\*). Ce variant ressemble fortement à la mutation g.1255C>T, p.(Arg419\*) (Allen *et al.* 1998), puisqu'il s'agit aussi d'une mutation tronquante affectant le domaine kinase de la protéine. Or l'équipe d'Allen a pu prouver la pathogénicité de cette mutation grâce à une étude de l'activité kinase de la protéine montrant son absence d'activité. En outre,

l'étude de liaison dans cette famille montrait bien que la mutation ségrégeait avec la DI. Nous pouvons donc considérer, bien qu'il n'y ait pas eu d'étude fonctionnelle pour ce patient de notre cohorte, qu'il s'agit bien d'un variant pathogène. Pour la patiente de Nantes en revanche, c.1511T>G, p.(Leu504Arg), il n'y a pas eu d'étude fonctionnelle. Cependant, un acide aminé non polaire (leucine) est remplacé par un acide aminé polaire positivement (arginine), on peut donc imaginer que cela aura une incidence fonctionnelle au niveau du domaine kinase de la protéine. De plus, cette mutation est prédite comme pathogène par SIFT (score à 0), MutTaster (score à 1) et Polyphen2 (score à 1).

Enfin, pour la famille de Tours, il s'agit d'une mutation d'épissage : c.874+2T>C, p.(Ile237Glufs\*3). Cette mutation a des conséquences sur l'ARN. En effet, une étude du transcrit a été faite dans le laboratoire de Génétique du CHU de Tours, retrouvant une bande d'amplification de taille inférieure à la taille attendue et l'absence de l'exon 12. Dans ce contexte, et puisque la mutation ségrége avec la DI dans cette famille, il a été conclu que ce variant est pathogène.

#### b) Patients de la littérature

Les variants de la littérature sont souvent décrits comme pathogènes en raison de la ségrégation des mutations avec la DI et leur localisation, soit dans le domaine CRIB, soit dans le domaine kinase. De plus, les logiciels de prédiction utilisés, les notifient comme pathogènes.

- Une étude fonctionnelle a pu être faite pour deux mutations : c.1255C>T, p.(Arg419\*) (*Allen et al. 1998*), dont nous avons parlé précédemment et c.276+4A>G, p.(Gly92Valfs\*35) (*Rejeb et al. 2008*). Pour cette dernière, le séquençage du transcrit après RT-PCR<sup>6</sup> a montré une insertion de 4 paires de base entre les exons 6 et 7. Grâce à des outils de prédiction, les auteurs expliquent que cette mutation crée un nouveau site d'épissage entraînant l'apparition d'un codon STOP précoce en position 128 et donc une protéine tronquée. Cette mutation et ses conséquences au niveau du transcrit sont semblables à celle retrouvées chez notre patient de Tours. Cependant elle est située dans la région du domaine régulateur contrairement à celle de notre patient située dans le domaine kinase. Aucune étude fonctionnelle n'a été faite pour la mutation c.300G>A, p.(Met100Ile) (*McMichael et al. 2015*). Pour le dernier variant se situant dans le domaine CRIB, c.199C>T, p.(Arg67Cys) (*Bienvenu et al. 2000*), il n'y a pas eu non plus d'étude fonctionnelle. Cependant, les auteurs se basent sur une précédente étude (*Knaus et al. 1998*) montrant que le remplacement d'un acide aminé basique par un acide aminé neutre réduit la liaison des Rho-GTPases (Cdc42 et Rac) à PAK et donc, réduit voire abolit l'activation des PAKs par celles-ci. Dans ce contexte, et, une nouvelle fois en raison de l'analyse de ségrégation, les auteurs concluent au caractère pathogène de cette mutation.

---

<sup>6</sup> La RT-PCR est une technique qui permet de faire une PCR (réaction en chaîne par polymérase) à partir d'un échantillon d'ARN. L'ARN est tout d'abord rétrotranscrit grâce à une enzyme appelée transcriptase inverse, qui permet la synthèse de l'ADN complémentaire (ADNc).

- Pour les mutations faux-sens, situées dans la région codant le domaine kinase : g.1094C>A, p.(Ala365Glu) (*Gedeon et al. 2003*), c.1337G>C, (p.Trp446Ser) (*Peippo et al. 2007*), c.880G>A, p.(Val294Met) (*Muthusamy et al. 2017*), c.1579A>G, p.(Ser527Gly) (*Horvath et al. 2018*), c.1279T>C, p.(Tyr427His) (*Hertecant et al. 2017*), c.1477C>T, p.(Arg493Cys) (*McMichael et al. 2015*) et c.1282T>A, p.(Trp428Arg) (*Iida et al. 2019*), il s'agit de mutations affectant des acides aminés très conservés. De plus, le changement de nature des acides aminés (de non polaire (Ala) à chargé négativement (Glu) ou de non polaire (Trp) à polaire (Ser) par exemple) a un effet sur le repliement de la protéine et donc sur l'activation du domaine kinase. Avec l'aide d'outils de prédiction tels que Polyphen2, ces variants ont pu être prédits comme pathogènes. Enfin, dans tous les cas ils sont absents d'un nombre conséquent d'individus ( $\geq 100$ ) testés en parallèle.
- La mutation c.1167G>T, p.(Lys389Asn) (*Magini et al. 2014*) est décrite comme particulière par ses auteurs. En effet, une étude fonctionnelle a montré que l'activité catalytique de la protéine est diminuée. Puis, une étude sur modèle animal (poisson zèbre) a montré que la surexpression de la protéine PAK3 mutée entraînait l'apparition de défauts osseux avec un raccourcissement du crâne et de la mâchoire qui rappelait la microcéphalie et la microrétrognathie présentes chez les patients. Des anomalies du SNC ont aussi été retrouvées telles que la réduction de taille du tectum optique, du cervelet et la perte des axones connectant les deux hémisphères, rappelant les anomalies anatomiques constatées chez les patients. Les auteurs ont pu corriger les anomalies crânio-faciales et du SNC grâce à l'injection d'un inhibiteur de la voie MAPK chez les poissons, ce qui leur a ensuite permis de conclure que cette mutation induit également un effet dominant négatif sur cette voie, indépendant de l'activité kinase.
- Enfin, la délétion intragénique de 90 kbp de *PAK3* (*Cartwright et al. 2017*) est considérée comme pathogène en raison de son caractère « *de novo* ». Elle emporte les exons 4 à 15 du gène et affecte donc aussi bien le domaine CRIB que le domaine kinase de la protéine.

**Au total**, nous avons pu montrer aussi bien chez les patients de notre cohorte que chez ceux de la littérature, que les variants retrouvés peuvent être considérés comme probablement pathogènes ou pathogènes.

### 3. Etude de corrélation génotype/phénotype

Cette analyse n'a été faite que pour les patients de sexe masculin car il existe trop peu de femmes ayant une mutation de *PAK3* et atteintes de DI (3 dans la littérature et 1 dans notre cohorte). En outre, leurs phénotypes sont variables, sans doute en raison de l'inactivation aléatoire des chromosomes X.

#### A. Patients ayant une mutation nulle

Nous comptabilisons 4 familles, comprenant 14 patients, qui ont une mutation nulle : 2 familles de la littérature (*Donnelly et al. 1996, Allen et al. 1998 et Rejeb et al. 2008*) (7 patients) et 2 familles de notre cohorte (patients de Tours et de patient de Nantes, 7 patients au total).

##### a) Aspects neurologiques

- L'âge de la marche n'est connu que pour 5 patients, avec un retard de la marche pour 4 d'entre eux.
- Le langage est altéré pour 9 patients et un seul a un niveau de langage normal. On peut cependant constater que les troubles du langage sont très différents d'un patient à l'autre. En effet, 2 patients n'ont pas du tout de langage (patients de Tours) alors que d'autres peuvent avoir un champ lexical pauvre, un trouble de l'articulation ou simplement un débit haché de parole. Malheureusement nous n'avons pas de données pour 5 patients.
- La DI est décrite pour 11 patients, 5 patients ont une DI légère (ou légère à modérée pour le patient de Nantes), 5 patients ont une DI modérée (ou légère pour le patient de Nantes) et 2 patients ont une DI sévère.
- L'examen neurologique a retrouvé une hyperréflexie chez 4 patients, une hypotonie chez 2 patients, une maladresse chez un des patients et une instabilité de la motricité fine chez un autre. Une hémiplégie a été retrouvée chez un des patients les plus âgés (41 ans).
- Seul un patient a eu 2 crises tonico-cloniques dans l'enfance mais les EEGs à ce moment-là étaient normaux.
- Des IRMs ont été faites pour 3 patients seulement et elles étaient toutes normales.

##### b) Troubles du comportement

Des troubles du comportement ont été retrouvés chez tous les patients :

- Une auto ou une hétéroagressivité chez 9 patients sur 14
- Une psychose est rapportée chez 5 patients
- Une hyperactivité chez 4 patients
- Un TSA chez un patient

### c) Examen morphologique

Sur le plan de la clinique, peu d'aspects communs ressortent. On peut néanmoins citer la microcéphalie retrouvée chez 9 patients sur 14. En revanche, 4 patients ont un PC normal. Il est difficile de reconnaître un phénotype commun, notamment parce que des variations intra-familiales sont retrouvées. En effet, parmi nos patients de Tours, 2 ont un PC normal, alors que les 4 autres présentent une microcéphalie. De même, parmi les patients d'*Allen et al.* 3 ont une microcéphalie et un d'eux a un PC normal. Les autres traits cliniques qui semblent ressortir sont des oreilles longues chez 5 patients et un palais étroit ou creux chez 5 patients. Il n'existe cependant pas de traits communs spécifiques entre tous ces patients.

### d) Mutations

Les mutations sont très similaires entre les patients de la littérature et ceux de notre cohorte. En effet, le patient de Nantes a une mutation non-sens (c.1363C>T ; p.Arg455\*) très proche de celle décrite dans l'article d'*Allen et al.* (c.1255C>T ; p.Arg419\*). Au niveau protéique, l'article d'*Allen et al.* a montré que cette mutation entraînait une absence de l'activité kinase ; on peut donc penser que le même effet a lieu pour le patient de Nantes. Quoiqu'il en soit, aucun trait phénotypique particulier commun n'est retrouvé chez ces patients.

Les patients de Tours et ceux de *Rejeb et al.* ont une mutation d'épissage créant un décalage du cadre de lecture et l'apparition d'un codon Stop précoce. Dans ces deux cas, on peut penser que la protéine obtenue n'aura pas d'activité kinase ou bien qu'elle ne sera pas produite du fait d'une dégradation de l'ARN messager par la voie des NMD (Nonsense Mediated Decay) qui élimine les transcrits contenant un codon Stop précoce. Cependant, en dehors de l'agressivité retrouvée chez tous les patients, aucun autre symptôme n'est retrouvé de manière constante.

**Au total**, on peut conclure que l'absence d'activité kinase ou l'absence de protéine PAK3 secondaire à une mutation nulle entraîne de façon constante des troubles du comportement mais qui sont variables comme la sévérité de la DI. L'agressivité des patients semble tout de même fréquente et une psychose est retrouvée chez certains patients adultes.

Les données concernant ces patients sont décrites dans le tableau VIII.

**Tableau VIII : Patients de sexe masculin de la littérature et de la cohorte ayant des mutations nulles**

NA : non adapté, NC : non connu, \* tracé de fond rapide, peu structuré, existence de pointes et polypointes centrales, bouffées d'ondes lentes centrales et centro-temporales (sous traitement LARGACTIL)

	Rejb et al. 2008				Donnelly et al. 1996				Tours				Nantes		
	II.8	III.1	III.2	III.3	III.1	III.4	III.9	III.1	III.2	III.3	III.11	III.4	III.4	P	
	Développement neurologique														
Âge de la marche	NC	3 ans	Retard-âge NC	NC	NC	2 ans 1/2 pas de coordination	NC	NC	NC	NC	19 mois	27 mois			
Langage	NC	Langage compréhensible à partir de 6 ans	1ers mots à 6 ans	NC	NC	Pas de langage	NC	NC	NC	NC	4 ans	24 mois/troubles d'articulation			
DI	Légère	Moderée	NC	Légère QI= 63	NC	Sévère	Moderée QI= 53	Non	Légère QI= 61	Moderée QI= 54	Moderée ODG= 40	Légère à modérée			
Epilepsie	NC	2 crises tonico cloniques dans l'enfance, EEG normaux	Non	Non	NC						Non*	Non			
Examen neurologique	NC	Hypotonie, hyperreflexie, maladresse		NC	NC	ROT présents exam neuro difficile	Hémiplegie droite	Hyperreflexie	Hyperreflexie	Instabilité motricité fine	Instabilité motricité fine	Normal			
Imagerie cérébrale	NC	NC	Petit cerveau, structure normale conservée	NC	NC							IRM à la limite de la normale (pas d'anomalie de gravité du cervellet ou de signal)		IRM normale	
	Troubles du comportement														
	Agressivité, psychose à l'adolescence	Episodes clastiques d'agressivité cris dans l'enfance	Hyperactivité agressive	Hétéroagressivité	Hyperactivité dans l'enfance	Hétéroagressivité, psychose, évitement regard, repli sur soi	Auto et hétéro agressivité, psychose, repli sur soi, évitement du regard	Psychose paranoïde, inhibition sociale, fuit le regard, additions	Hétéro agressivité, inhibition sociale majeure, fuit le regard, additions	Aggressivité, inhibition sociale	Auto et hétéro agressivité, psychose infantile précoce	TSA			
PC	NC	Microcéphalie progressive (-2 DS)	Microcéphalie (-3,7DS)	Normal	Microcéphalie (-2 DS)	Microcéphalie (-3 DS)	Normal	Microcéphalie (-2 DS)	Microcéphalie (-4,5 DS)	Normal					
Aspect du visage	NC	Visage plat (?), front bas, FP en haut en dehors, nez court et narines antéversées, oreilles longues, Grande bouche, lèvre supérieure épaisse, palais haut et creux, dents larges et irrégulières.	NC	NC	FP en bas en dehors, lèvre inférieure charnue, palais ogival	Oreilles longues (> +3 DS), palais profond, discrètes rétrogathie	Oreilles longues (> +3 DS), palais creux	Oreilles longues (> +3 DS), hypo télérisme	Visage très long et émacié	Oreilles longues (> +3 DS), palais étroit, visage allongé, nez long et étroit, menton marqué et carré	Normal				
Aspect du thorax	NC	NC	Voissure et creux sternal bas	NC	Voissure et creux sternal bas	Creux sternal bas	Légère voissure sternale	Thorax bombant, creux sternal bas	Discret pectus excavatum	Pectus excavatum	Normal				
Aspect des extrémités	NC	NC	Brachyactylie IVème et Vème doigts, hyperlaxité	NC	NC	Raideur des doigts, hyperlaxité	Camptodactylie	Hyperlaxité	Brièveté des Vèmes orteils, hyperlaxité	Doigts longs et fins, hyperlaxité	Normal				
Examen dermatologique	NC	NC	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal					
	Patients décédés														
	Diagnostic moléculaire														
	c.2764A>G (exon 5) p.G1922Valfs*35				c.1255C>T (exon 12) p.Arg419*				c.874+21>C (exon 12) p.Ile237GluFs*3				c.1363C>T (exon 14) p.Arg455*		

## B. Patients ayant une mutation faux-sens

Au total, 40 patients ont une mutation faux-sens. Trois patients de notre cohorte, dont un fœtus et 37 patients dans la littérature, dont un fœtus. Parmi ces familles, 3 (8 patients) ont une mutation touchant le domaine régulateur de la protéine (patient de Caen, *Bienvenu et al. 2000* et *McMichael et al. 2015*). Les 32 patients restants ont une mutation se situant au niveau du domaine kinase.

### a) Aspects neurologiques

#### - Patients ayant une mutation dans le domaine régulateur

- L'âge de la marche n'est connu que pour un seul patient qui a marché normalement à partir de 16 mois.
- Pour 5 patients un retard de langage est noté avec un champ lexical pauvre rapporté pour 4 patients. Un seul comprend les ordres complexes.
- La sévérité de la DI est connue pour 6 patients : 4 d'entre eux ont une DI modérée et 2 ont une DI sévère.
- Aucun patient n'a fait de crises épileptique.
- Les examens neurologiques étaient normaux pour tous les patients.
- Aucun patient n'a eu d'imagerie cérébrale.

#### - Patients ayant une mutation dans le domaine kinase

- L'âge de la marche est connu pour 16 patients. Un retard dans l'âge de la marche a été remarqué chez 12 patients.
- Tous les patients ont un retard de langage ; 5 patients n'ont pas de langage (*Hertecant et al. 2017*, *Iida et al. 2019* et patient de Paris) ; 2 patients ont acquis la lecture de mots simples (*Gedeon et al. 2003*) ; 4 patients ont un trouble de l'articulation et parlent hâtivement (*Peippo et al. 2007*).
- Le niveau de DI est connu chez 21 patients. Elle est variable d'un patient à l'autre au sein d'une même famille (*Peippo et al. 2007*, *Gedeon et al. 2003*) et entre les différentes familles : 9 patients ont une DI légère, 3 patients ont une DI modérée et 8 patients ont une DI sévère. Étonnement un patient a un QI normal bas (QI= 80).
- Seuls 5 patients sont épileptiques. Dans tous les cas les EEGs n'ont pas enregistré d'épilepsie mais des ondes lentes postérieures (*Peippo et al. 2007*), une dysrythmie de fond ainsi que des ondes anormales au niveau occipital et temporal. Des ondes lentes postérieures ont également été retrouvées chez 2 patients de la littérature qui n'ont jamais eu d'épilepsie. Enfin, le patient parisien de notre cohorte a eu des épisodes de trémulation à 1 mois ½ mais il n'était pas épileptique par la suite.
- Des examens neurologiques ont été faits chez 13 patients. La particularité la plus fréquemment retrouvée est une hypotonie dans 7 cas. Une hyperréflexie est rapportée dans 2 cas et une démarche à petits pas associée à une raideur dans 2 cas. En-dehors des 2 patients ayant fait un AVC en période néonatale (*McMichael et al. 2015*) un seul patient présente une hémiplégie (*Horvath et al. 2018*). Enfin, une quadriplégie spastique est rapportée chez 2 patients (*Iida et al. 2019*).

- Une imagerie cérébrale a été faite dans 11 cas seulement. En outre, un examen anatomopathologique du cerveau des 2 fœtus a été pratiqué. Dans 5 cas une agénésie partielle voire totale du corps calleux est rapportée. Dans 3 cas une hypoplasie du cervelet y est associée. Chez 2 patients, un corps calleux fin est rapporté. Un autre patient a également un corps calleux fin mais cette anomalie est expliquée par une importante ventriculomégalie secondaire à des traumatismes répétés de l'enfant (contexte d'auto-agressivité) (*Bartel 2017* et *Horvath et al. 2018*). Quatre patients ont une imagerie cérébrale normale. Des anomalies de gyration ainsi qu'une hydrocéphalie sont retrouvées chez un patient. Une atrophie cérébrale est retrouvée chez 2 patients. Un patient a également un retard de myélinisation (*Iida et al. 2019*).

#### b) Troubles du comportement

- Patients ayant une mutation dans le domaine régulateur :

- Le comportement n'est connu que pour 2 patients. L'un d'eux a un bon comportement social et l'autre présente un repli relationnel ainsi qu'une hétéroagressivité.

- Patients ayant une mutation dans le domaine kinase :

Le comportement a été décrit pour 18 patients :

- Un comportement agressif est présent chez 8 patients.
- Une schizophrénie est décrite chez 3 patients.
- 5 patients ont un trouble de l'attention et 4 ont un TDAH (Trouble de l'attention avec hyperactivité).
- Un TSA a été diagnostiqué chez 3 patients. Cependant, 2 autres patients présentent également des traits autistiques.
- Un des patients a été hospitalisé en psychiatrie mais les causes de cette hospitalisation ne sont pas décrites (*Gedeon et al. 2003*).

#### c) Examens morphologiques

- Patients ayant une mutation dans le domaine régulateur :

Tous les patients ont un PC normal. Aucune particularité morphologique n'est retrouvée chez les patients en dehors d'oreilles légèrement en rotation postérieure chez le patient de Caen.

- Patients ayant une mutation dans le domaine kinase :

Le PC est connu pour 18 patients : 9 ont un PC normal, 10 ont une microcéphalie et 2 ont une macrocéphalie. Les autres traits fréquemment rapportés sont des oreilles longues dans 14 cas, un palais haut et creux dans 5 cas. Au niveau des extrémités, des foetal pads sont rapportés dans 5 cas (*Peippo et al. 2007*), une syndactylie cutanée dans 2 cas et des extrémités normales dans 4 cas. Enfin, sur le plan cutané, une ichtyose congénitale des membres et du tronc est rapportée chez tous les patients de *Magini et al.* ce qui n'est pas décrit par ailleurs chez d'autres patients.

#### d) Mutations

- Patients ayant une mutation dans le domaine régulateur :

On peut penser que ces mutations auront principalement un effet sur l'attachement des Rho-GTPases à la protéine et donc sur son activation. Comme nous l'expliquerons plus loin, il se peut que ces mutations empêchent la dédimérisation de la protéine et donc l'activation de la kinase. Il se peut au contraire qu'elles entraînent une activation permanente de la protéine. En outre, il se peut aussi que ces mutations modifient le site d'ancrage des Rho-GTPases ce qui, par exemple, pourrait entraîner l'accrochage à d'autres petites protéines similaires et donc d'autres effets non connus à ce jour de la protéine.

- Patients ayant une mutation dans le domaine kinase :

L'effet des différents faux-sens sur la kinase ne peut être prédit sans test fonctionnel de celle-ci. Il semble dans tous les cas que ces mutations auront un effet sur l'activité de la protéine (secondaire à un mauvais repliement de celle-ci par exemple) qui peut être une absence complète de son activité, ou simplement une activité réduite. Dans tous les cas, on peut constater que pour la majorité des familles les mutations se situent dans les exons 11 (*Gedeon et al. 2003* et *Magini et al. 2014*) ou 12 (*Peippo et al. 2007*, *Hertecant et al. 2017*, sujets parisiens) du gène. Il se peut qu'il existe un hot-spot mutationnel à ce niveau, sachant que ces 2 exons ne sont pas d'une taille significativement différente des autres (une taille plus importante de ces exons aurait pu expliquer que des variants soient plus fréquemment retrouvés à ce niveau-là). Seul le patient publié par *Horvath et al.* a une mutation dans l'exon 15 du gène et les 3 patients publiés par *Muthusamy et al.* ont une mutation dans l'exon 8. Enfin, il est intéressant de noter que dans leur étude, *Magini et al.* parlent d'un double effet de la mutation de leur patient, c.1167G>T, p.(Lys389Asn), à la fois en inhibant l'activité kinase de la protéine et en sur-activant par un autre mécanisme la voie MAPK. Ces patients ayant une agénésie du corps calleux, il serait intéressant de voir si les autres patients avec agénésie du corps calleux ont des mutations qui ont aussi ce double effet.

#### **Au total :**

- Pour les patients ayant une mutation dans le domaine régulateur : aucune particularité ne semble être retrouvée chez les patients. Ils ont en tout cas tous un examen neurologique et morphologique normal (*cf. tableau IX*).

- Pour les patients ayant une mutation dans le domaine kinase : un retard de langage de sévérité variable est retrouvé chez tous les patients. La DI est elle aussi variable. L'épilepsie ne semble pas être un caractère prépondérant de la maladie. Une hypotonie est retrouvée fréquemment à l'examen neurologique. Des troubles du comportement sont aussi retrouvés de façon constante avec une agressivité au premier plan. Les traits morphologiques les plus fréquemment rapportés sont des oreilles longues et un palais creux mais il ne s'agit pas de signes dysmorphiques spécifiques. Enfin, il est intéressant de noter que tous les patients avec agénésie du corps calleux ont un faux-sens dans le domaine kinase (*cf. tableau X parties 1 et 2*).

**Tableau IX : Comparaison des patients ayant une mutation faux-sens touchant le domaine régulateur**

Le patient de *McMichael et al.* n'est pas repris dans ce tableau car trop peu de données cliniques sont disponibles le concernant. NC : non connu, PC : périmètre crânien. En vert, les caractères cliniques normaux ; en orange, les signes cliniques modérés ; en rouge, les signes cliniques sévères.

	Des Portes et al. 1997 et Bienvenu et al. 2000					CHU de Caen	
	III.2	III.4	III.10	IV.7	IV.8	IV.9	III.1
<b>Développement neurologique</b>							
<b>Âge de la marche</b>	NC					16 mois	
<b>Langage</b>	Langage pauvre, comprend les ordres simples	NC	Langage pauvre, comprend les ordres complexes	NC	Langage pauvre, comprend les ordres simples	Premiers mots à 2 ans ½	
<b>DI</b>	Sévère	Modérée	Sévère	NC	Modérée	Modérée	
<b>Epilepsie</b>	Non					Non	
<b>Examen neurologique</b>	Normal					Normal	
<b>Imagerie cérébrale</b>	NC					NC	
<b>Troubles du comportement</b>							
	NC			Bon comportement social		Repli relationnel, hétéroagressivité	
<b>Examen morphologique</b>							
<b>PC</b>	Normal					Normal	
<b>Aspect du visage</b>	Normal					Oreilles légèrement longues en rotation postérieure	
<b>Aspect du thorax</b>	Normal					Normal	
<b>Aspect des extrémités</b>	Normal					Normal	
<b>Examen dermatologique</b>	Normal					Normal	
<b>Patients décédés</b>							
	Non	Oui, âge NC	Non			Non	
<b>Diagnostic moléculaire</b>							
	c.199C>T (exon 2) p.Arg67Cys					c.379G>T (exon 4) p.Asp127Tyr	

**Tableau X (partie 1) : Comparaison des patients ayant une mutation faux-sens touchant le domaine kinase**  
 NC : non connu ; NA : non adapté ; PC : périmètre crânien ; en vert : les caractères normaux ; en jaune : DI légère ; en orange : DI modérée ; en rouge : DI sévère ; en rose : caractères cliniques anormaux

	Gedeon et al. 2003												Bartel Tanja 2017 Horvath et al. 2018	Iida et al. 2019		
	III.16	III.20	IV.8	IV.10	IV.20	V.1	V.2	V.7	V.9	V.11	V.13	VI.13	VI.22	P	II.1	II.2
<b>Développement neurologique</b>																
Âge de la marche	NC					20 mois		NC			4 ans	NC	22 mois	28 mois, à 2 ans ½ courtes distances	Marche non acquise	
Langage	Retard. Lecture possible	NC	1ers mots à 2 ans	NC	Retard. Lecture possible	retard	1ers mots à 2 ans	NC	Langage peu fluctuant jusqu'à 7 ans	NC	langage compréhensible à partir de 6 ans	Retard		1ers mots à 3 ans, pas de progression	Pas de langage	
DI	NC		Légère		NC	Légère QI=70	Légère QI= 65	NC	Légère QI = 66	NC	Légère QI= 71	QI= 80	Sévère	Sévère QD = 12	Sévère QD= 10	
Epilepsie	Non												Oui EEG= dysrythmie de fond, ondes delta occipito-temporales droites, grandes ondes au niveau du lobe temporal de l'hémisphère droit	Non	Non	
Examen neurologique	NC												Hémiplégie droite	Hypotonie, quadriplégie spastique, nystagmus horizontal	Hypotonie, quadriplégie spastique	
Imagerie cérébrale	NC												IRM : ventriculomégalie augmentée, Corps Calleux fin, nerfs optiques fins cavitation de SB multifocales anomalies probablement secondaires aux traumatismes cérébraux	IRM : Atrophie de la SB, corps calleux fin	IRM : atrophie cérébrale, retard de myélinisation, corps calleux fin	
<b>Troubles du comportement</b>																
	NC			Hospitalisation en psychiatrie, pas plus d'infos	NC	Comportement hétérogressif et antisocial	NC	Schizophrénie et dépression post AVP à l'âge 21 ans	NC	Schizophrénie paranoïde chronique (institut psy à 18 ans) sous haloperidol	NC	Schizophrénie paranoïde chronique (institut psy à 18 ans) sous haloperidol	TSA, autoagressivité, réveils nocturnes	Traits autistiques	Stéréotypies	
<b>Examen morphologique</b>																
PC	NC		Normal		NC	Normal			NC				NC	Microcéphalie progressive (- 2,6 DS)	Microcéphalie progressive (- 2,3 DS)	
Aspect du visage	nez proéminent, oreilles longues (> 57ème p), palais haut	Front fuyant, oreilles relativement grandes	NC	Oreilles longues (>75ème p)	nez proéminent, oreilles relativement longues	Oreilles longues (>75ème p)	NC					Oreilles longues (>75ème p)	Asymétrie faciale, partie médiane du visage longue, menton long, lèvres pleines	NC	NC	
Aspect du thorax	NC												Normal	NC	NC	
Aspect des extrémités	NC												Doigts longs, syndactylie cutanée	NC	NC	
Examen dermatologique	Normal												Normal	NC	NC	
<b>Patients décédés</b>																
	Non												Non	Non	Non	
<b>Diagnostic moléculaire</b>																
	c.1094C>A (exon 11) p.A1a365Glu												c.1579A>G (exon 15) p.Ser527Gly	c.1282T>A (exon 12) p.Trp428Arg		

**Tableau X (partie 2) : Comparaison des patients ayant une mutation faux-sens touchant le domaine kinase**  
 NC : non connu, NA : non adapté, PC : périmètre crânien, en vert : les caractères normaux, en jaune : DI légère, en orange : DI modérée, en rouge : DI sévère, en rose : caractères cliniques anormaux

	Peippo et al. 2007					Hertecant et al. 2017		Muthusamy et al. 2017			Magini et al. 2014			Paris (La Pitié Salpêtrière)		
	II.1	II.4	III.2	III.3	IV.1	J1	J2	III.2	IV.2	IV.4	III.2	III.4	III.5 (foetus)	III.1 (foetus)	III.3	
<b>Développement neurologique</b>																
<b>Âge de la marche</b>	28 mois	27 mois	3 ans	22 mois	21 mois	2 ans	2 ans 9 mois	NC			Jamais possible sans aide		NA	NA	A partir de 4 ans	
<b>Langage</b>	30 mois, phrases courtes, troubles de l'articulation	1ers mots : 3 ans, parlé hâtivement, langage peu compréhensible	1ers mots : 5 ans, langage peu compréhensible	1ers mots : 28 mois, phrases courtes	1ers mots : 21 mois, troubles de l'articulation, logorrhée	Pas de langage		NC, retard			Pas de langage		Quelques mots	NA	NA	Premiers mots à 7 ans, puis environ 10 mots à 8 ans
<b>DI</b>	Modérée QI= 42	Modérée QI= 49	Légère QI= 60	Légère QI= 55	Modérée QI entre 35 et 49	Sévère		Modérée			Sévère		NA	NA	Sévère	
<b>Epilepsie</b>	Non, ondes lentes postérieures		Oui EEG = ondes lentes postérieures		Non		Non		Non			Oui		NA	NA	Trémulations à 1 mois 1/2 ; pas d'autres crises
<b>Examen neurologique</b>	Position penchée en avant, marche à petits pas	Position penchée en avant, marche à petits pas, fauchage, démarche raide	Maladresse, hypotonie	Hypotonie	Maladresse, hypotonie	Hypotonie		NC			Hypotonie, hyperréflexie	Hypotonie	NA	NA	Hyperreflexie	
<b>Imagerie cérébrale</b>	Scanner normal	Scanner: hydrocéphalie, anomalie de gyration	NC	Scanner normal	NC	IRM normale		NC			Agénésie du corps calleux, hypoplasie cervelet, réduction de taille du tronc cérébral	Hypoplasie du corps calleux, agénésie du splénium, hypoplasie cervelet	Agénésie complète septum pellucidum et du corps calleux, hypoplasie voies pyramidales gauches, olives bulbaires malformées	Gros cerveau (> 95ème p) avec agénésie subtotale/dysgénésie du corps calleux et dysgénésie du septum associée à une dilatation triventriculaire	Corps calleux court et épais	
<b>Troubles du comportement</b>																
	Trouble de l'attention, agressivité, anxiété	Agressivité, trouble de l'attention, schizophrénie paranoïde	Agressivité, trouble de l'attention, insomnie	TDAH, agressivité	TDAH	TSA		Agressivité	TDAH	TDAH	NC	NC	NA	NA	TSA, stéréotypies, autoagressivité	
<b>Examen morphologique</b>																
<b>PC</b>	Normal		Microcéphalie (-2,5 DS)	Normal	Microcéphalie (-2,5 DS)	Macrocéphalie (> +3 DS)		Microcéphalie variable			Microcéphalie	Microcéphalie	NC	Normal	Microcéphalie	
<b>Aspect du visage</b>	Oreilles longues (> +3 DS) front bas avec rides marquées, arête supraorbitale marquée, énoptalmie, racine nasale haute, lèvres sup fine, palais haut	Oreilles longues (> +3 DS) front bas, racine nasale haute, lèvres sup fine, palais haut et creux	Oreilles longues (> +3 DS) racine nasale haute, lèvres sup fine, palais haut et creux	Racine nasale haute, lèvres sup fine, palais haut et creux	Normal	Oreilles longues et/ou en rotation postérieure, synophrys, visage allongé			Epicanthus, ptosis bilat, racine nasale aplatie, pointe nez bulbeuse, palais haut, hypertrophie gingivale, microretrognathie, oreilles longues	Epicanthus, léger hypertélorisme, racine nasale basse et épaisse, narines hypoplasiques, palais creux, dents hypoplasiques, rétrognathie, oreilles longues	NC	Fentes palpébrales horizontalisées, épicanthus bilat, ensellure nasale plate, oreilles larges	Notion d'asymétrie faciale à la naissance et jusqu'à 2 ans			
<b>Aspect du thorax</b>	Normal					Normal		Normal			Pectus excavatum		NC	NC	Normal	
<b>Aspect des extrémités</b>	Foetal pads					Normal		Pieds plats			Camptodactylie, syndactylie cutanée	Normal	NC	Normal		
<b>Examen dermatologique</b>	Normal					Normal		Normal			Ichtyose congénitale des tronc et des membres	Ichtyose congénitale des tronc et des membres	Ichtyose congénitale	Normal	Hyperpilosité du dos	
<b>Patients décédés</b>																
	Non					Non		Non			Oui, à 8 ans	Oui, à 6 ans	IMG à 21 SA	IMG à 34 SA	Non	
<b>Diagnostic moléculaire</b>																
	c.1337G>C (exon 12) p.Trp446Ser					c.1279T>C (exon 12) p.Tyr427His		c.880G>A (exon 8) p.Val294Met			c.1167G>T (exon 11) p.Lys389Asn		c.1270G>A (exon 12) p.Gly424Arg			

## IV. DISCUSSION

L'objectif principal de cette étude était de décrire précisément, d'un point de vue clinique les patients ayant une DI avec mutation dans le gène *PAK3*. Une cohorte française de 10 patients provenant de 5 familles différentes a pu être rassemblée et, grâce à une revue extensive de la littérature, 45 patients provenant de 12 familles différentes ont pu être étudiés. Parmi ces patients on peut dénombrer 5 femmes dont nous parlerons plus en détail par la suite.

### 1. Phénotype chez les sujets de sexe masculin ayant une mutation du gène *PAK3*

#### A. Données générales

Dans cette étude nous avons principalement retrouvé un tableau phénotypique non spécifique avec une variabilité inter- et intrafamiliale du degré de sévérité. En particulier, nous n'avons pas retrouvé de caractères morphologiques reconnaissables. Certains caractères cliniques sont tout de même retrouvés fréquemment. On peut citer, en premier lieu, les troubles du comportement tels que l'agressivité qui est retrouvée chez 58% des patients ainsi que des troubles psychiatriques plus spécifiques comme la psychose qui est retrouvée dans 26% des cas.

Etonnement, en classant les patients par type de mutations, il ne semble pas que les patients ayant une mutation nulle soient atteints de façon plus sévère que ceux qui ont une mutation faux-sens. Ce serait pourtant l'effet attendu, car dans le cas d'une mutation nulle on s'attend à ce que la protéine ne soit pas synthétisée, alors qu'un certain degré d'activité kinase pourrait subsister dans le cas d'une mutation faux-sens.

#### B. Cas particuliers des patients ayant une macrocéphalie

En majorité, les patients ont un PC normal, mais une microcéphalie est retrouvée dans un nombre non négligeable de cas (42%). Seuls 2 patients qui sont des jumeaux monozygotes, et qui ont une mutation faux-sens, présentent une macrocéphalie (*Hertecant et al. 2017*). Cela est très étonnant, d'autant plus que leur mutation c.1279T>C, p.(Tyr427His) (exon 12), ressemble très fortement à celle retrouvée par l'équipe de *Iida et al. c.1282T>A, p.(Trp428Arg) (exon 12)* et que ces mutations sont quasiment situées au même endroit. En outre, pour ces 2 mutations, un acide aminé non-polaire est remplacé par un acide aminé polaire et chargé. On s'attendrait donc à ce que les patients ayant ces mutations aient des caractéristiques cliniques similaires. Or les patients décrits par de *Iida et al.* ont une microcéphalie progressive et des anomalies cérébrales (corps calleux fin, atrophie cérébrale, retard de myélinisation) alors que les jumeaux décrits par *Hertecant et al.* ont une macrocéphalie et des IRM normales. Cette différence n'est pour l'instant pas expliquée. Néanmoins, certaines caractéristiques sont comparables entre ces patients, notamment la sévérité de la DI, l'absence de langage, les traits appartenant au TSA.

### C. Les hypoplasies du corps calleux : une exception ?

La publication de l'article de *Magini et al.* en 2014, a mis en exergue l'agénésie du corps calleux retrouvée chez leurs patients avec mutation du gène *PAK3*. Même si d'autres articles rapportent un corps calleux fin (*Iida et al. 2019*), aucune autre publication, à ce jour, ne rapporte de patients ayant cette malformation. Dans notre étude, nous rapportons le cas de 2 nouveaux patients ayant une agénésie du corps calleux. Dans tous les cas, les patients ont une mutation faux-sens dans le domaine kinase. Il s'agit d'une mutations dans l'exon 12 : c.1270G>A, p.(Gly424Arg) (*Magini et al. 2014*) et une dans l'exon 11 : c.1167G>T, p.(Lys389Asn) (patient parisien de notre cohorte). On peut se demander dans ce cas si la mutation faux-sens du patient de notre étude a les mêmes effets au niveau protéique que celle du patient de la littérature. D'autres malformations ou anomalies cérébrales ont aussi été retrouvées chez certains des patients : hypoplasie cérébelleuse notamment chez les patients de *Magini et al.*, atrophie cérébrale et retard de myélinisation chez les patients de *Iida et al.* par exemple. Cependant, beaucoup de patients n'ont pas eu d'imagerie cérébrale. D'autres études avec IRM systématique des patients ayant une mutation du gène *PAK3* sont nécessaires pour nous éclairer sur la prévalence des anomalies cérébrales. Ce, d'autant plus qu'un article récent (*Horvath et al. 2018*) a rapporté un niveau de dopamine bas dans le liquide céphalo-rachidien d'un patient avec une mutation de *PAK3* ayant un comportement autoagressif très important. Grâce à un traitement par L-Dopa et un précurseur de la sérotonine, les auteurs ont réussi à diminuer ses comportements autoagressifs, diminuer son anxiété et à améliorer son humeur.

## 2. Cas des femmes hétérozygotes

La plupart des femmes conductrices rapportées dans la littérature, ainsi que dans notre cohorte n'ont pas de DI. Cependant, 3 femmes décrites dans un article (*Peippo et al. 2007*) et une patiente de notre cohorte (patiente de Nantes) ont une DI. Les 3 femmes de la littérature ont une DI légère, alors que la patiente de Nantes a une DI modérée à sévère. Du point de vue du langage, les patientes de la littérature ont un langage aisé mais une dysgraphie. La patiente de notre cohorte n'a dit ses premiers mots qu'à 3 ans et ne pouvait associer deux mots qu'à 9 ans. La lecture a été acquise à 14 ans mais elle n'a jamais su écrire. Sur le plan neurologique, une patiente de la littérature était hypotonique. Cette patiente a eu un EEG retrouvant des ondes lentes au niveau occipital comme les autres membres de sexe masculin de sa famille. Elle a aussi eu une radiographie du crâne retrouvant des calcifications intracrâniennes. La patiente de notre cohorte a eu une IRM retrouvant une asymétrie de gyration au niveau du lobe temporal gauche. Concernant le comportement, les patientes de la littérature ont toutes un trouble de l'attention alors que notre patiente a un TSA. A ce stade, avec les données disponibles, il n'existe pas de phénotype particulier reconnaissable.

Toutes ces patientes ont une mutation faux-sens dans le domaine kinase : c.1337G>C, p.(Trp446Ser) (exon 12) et c.1511T>G, p.(Leu504Arg) (exon 13).

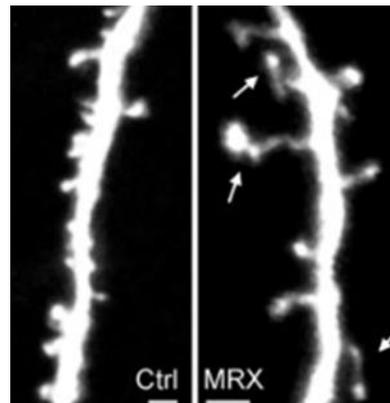
Cependant, d'autres sujets de sexe féminin hétérozygotes pour une de ces mutations n'ont pas de DI. Plusieurs hypothèses peuvent expliquer ces différences :

- Tout d'abord, il est possible qu'il y ait une inactivation biaisée des chromosomes X. En effet, de façon générale, chez les femmes, un X est inactivé dans chaque cellule de façon aléatoire (*Okamoto et al. 2011*). Cependant, il arrive parfois que cette inactivation se fasse de façon biaisée soit de l'X porteur de l'allèle normal, soit de l'X porteur de la mutation. Une étude d'inactivation de l'X a été faite pour 4 patientes de la littérature (*Peippo et al. 2007*). Le profil d'inactivation n'était pas informatif pour 2 patientes mais pour une des patientes atteinte de DI, il était biaisé (100% ; 0%). Le profil était également biaisé chez 2 autres femmes hétérozygotes sans DI (90% ; 10%). Il n'a pas été déterminé dans cette étude quel était l'X qui était inactivé (porteur de la mutation ou porteur de l'allèle normal).
- Une autre possibilité est qu'il puisse s'agir d'une mutation dominante à pénétrance variable. Cependant, le nombre de femmes atteintes de DI publiées n'est pas en accord avec cette hypothèse.
- Enfin, la dernière hypothèse est qu'il pourrait exister des facteurs modificateurs pouvant expliquer cette discordance phénotypique. Par exemple, il est possible que des variants dans d'autres gènes interagissant avec *PAK3* aient un effet se traduisant par un tableau clinique plus sévère. Dans ce cas, on se rapprocherait de maladies polygéniques. Certains facteurs environnementaux et notamment sociaux pourraient aussi jouer un rôle par exemple dans la DI légère des femmes décrites dans la littérature.

### 3. Explications physiopathologiques connues

Le rôle de la protéine PAK3 demeure encore mystérieux actuellement. On sait qu'elle a notamment un rôle au niveau cérébral en agissant sur les filaments d'actine formant le cytosquelette. En outre, elle intervient dans la voie des MAPK et donc dans la prolifération cellulaire (*Cf. Annexe 3*). Cette protéine intervient donc précocement dans le développement. PAK3 est localisée au niveau du corps cellulaire des neurones et dans les épines dendritiques (*Boda et al. 2004, Chen et al. 2007, Dubos et al. 2012, Kreis 2007, Kreis and Barnier 2007, Huang et al. 2011*). Plusieurs études ont d'ailleurs montré que les PAK du groupe I et en particulier PAK3, jouent un rôle très important dans la formation des épines dendritiques et la plasticité neuronale. En effet, la surexpression d'une protéine PAK3 sans activité kinase, et, plus particulièrement, une protéine kinase tronquée (*Allen et al. 1998*) diminue la densité des épines dendritiques et modifie leur morphologie (*Cf. figure 17*) (*Boda et al. 2004*). Enfin, une étude récente a montré que PAK3 est exprimée dans les oligodendrocytes et leurs progéniteurs (*Maglorius Renkilaraj et al. 2017*). De plus, grâce à l'étude de souris KO pour *Pak3*, les auteurs ont montré qu'il existait un retard de myélinisation, notamment au niveau du corps calleux chez les souris en développement. Cela est à rapprocher du fait que plusieurs patients ont des anomalies cérébrales (*Magini et*

al. 2014, Iida et al. 2019, patient parisien de notre étude) dont un retard de myélinisation à l'IRM. De plus, des retards de myélinisation ont aussi été retrouvés à l'IRM de patients atteints de troubles psychiatriques tels que la schizophrénie (notamment au niveau du genou du corps calleux) (Flynn et al. 2003). Ces troubles sont aussi retrouvés chez certains de nos patients ayant une mutation de *PAK3*. Bien que de nouvelles études soient nécessaires pour mieux expliquer les troubles présentés par nos patients, ainsi que leur variabilité, il est intéressant de voir que le rôle de *PAK3* au niveau cérébral peut en partie expliquer certains de leurs symptômes.



**Figure 18 : Altération de la morphologie des dendrites secondaire à l'expression de la protéine *PAK3* p.(Arg419\*), d'après Boda et al. 2004**

A gauche : dendrite normale

A droite : dendrite anormale avec des épines allongées (flèches blanches)

#### 4. Biais et limites de l'étude

La limite la plus importante de cette étude est qu'elle a été faite sur un nombre très limité de patients (10 sujets), probablement car les mutations de *PAK3* sont très rares et d'identification récente chez des patients atteints de DI (Allen et al. 1998). De plus, les techniques de NGS sont elles aussi récentes.

La seconde limite est le nombre important de données manquantes, notamment l'absence d'examen clinique détaillé, d'examen neuropsychologique et d'IRM chez un certain nombre de patients, plus fréquemment chez les patients adultes. Néanmoins, cela reflète, les conditions de travail et les difficultés rencontrées par les praticiens au cours de leur profession (refus de la part des patients de se faire examiner ou de faire une IRM par exemple, ou impossibilité d'avoir accès à un examen neuropsychologique).

Bien que les questionnaires que nous avons envoyés aux praticiens soient clairs et laissent le moins possible place à l'interprétation, nos données reposent sur des renseignements déclaratifs et elles peuvent donc être subjectives. En outre, pour certains dossiers qui sont anciens, il est possible que des données soient aussi manquantes.

## 5. Perspectives de l'étude

Nous n'avons pas pu mettre en évidence dans cette étude de corrélation phénotype/génotype chez les patients ayant une mutation du gène *PAK3*. Cependant, à l'ère du NGS et des nouveaux panels DI, il est certain que dans les années à venir, de nouveaux patients ayant une mutation de ce gène vont être identifiés. Cela permettra d'affiner notre étude et de confirmer peut-être que certaines caractéristiques cliniques sont vraiment retrouvées très fréquemment, comme par exemple les troubles du comportement (agressivité, psychose chez l'adolescent ou l'adulte).

En outre, de nouveaux patients ayant une mutation dans ce gène auront de façon plus systématique une IRM. En effet, puisque l'agénésie du corps calleux a été retrouvée dans 2 familles indépendantes, il serait intéressant de voir si elle n'est pas plus fréquente et surtout présente chez les patients ayant une mutation affectant le domaine kinase de la protéine. Des études fonctionnelles permettant d'apporter des réponses physiopathologiques sont encore en cours dans le laboratoire du Dr J-V Barnier (CNRS, UMR9197). Ces études permettront également de mieux connaître le rôle de *PAK3* et son implication dans le neurodéveloppement ainsi que dans diverses voies de signalisation biologiques (et notamment la voie MAPK).

## V. Conclusion

La DI est une pathologie fréquente rencontrée chez 2 à 3% de la population générale. Dans 5 à 10% des cas elle est liée à l'X chez les individus de sexe masculin. Plusieurs gènes de DI liés à l'X ont été découverts récemment et parmi ceux-ci, le gène *PAK3* qui a fait l'objet de notre étude.

Cette étude a montré qu'il n'existe pas de corrélation phénotype/génotype et que la DI causée par les mutations du gène *PAK3* est bien une DI aspécifique. Il faudra donc très probablement passer par des techniques de séquençage à haut débit pour faire le diagnostic chez les patients porteurs de mutation de ce gène. Néanmoins, cette étude a tout de même permis de faire ressortir un certain nombre de caractéristiques présentes fréquemment chez les patients ayant des mutations de ce gène. Parmi ces traits cliniques on peut citer la microcéphalie retrouvée dans un peu moins de la moitié des cas, un retard de langage et des troubles du comportement chez quasiment tous les patients.

L'identification d'un plus grand nombre de patients ayant une mutation du gène *PAK3* aura plusieurs conséquences. Cela permettra :

- La mise en place d'un suivi psychiatrique, car on sait que ces patients sont à risque d'avoir des conduites hétéroagressives ou encore de déclarer une psychose à l'âge adulte.
- Une meilleure connaissance de certaines caractéristiques de la pathologie (par exemple liaison de l'agénésie du corps calleux avec certaines mutations du domaine kinase)
- Un reverse phenotyping possible pour les cliniciens, suite à cette meilleure connaissance de la pathologie.

## VI. Annexes

### Annexe 1 : Questionnaire distribué aux Généticiens Cliniciens



### Questionnaire : phénotype des patients mutés PAK3

NOM : \_\_\_\_\_ PRENOM : \_\_\_\_\_ DATE DE NAISSANCE : \_\_\_\_\_

SEXE : M  F

**GROSSESSE :** \_\_\_\_\_ Non connu = NC

Mouvements actifs foetaux :	normaux <input type="checkbox"/>	diminués <input type="checkbox"/>		NC <input type="checkbox"/>
Liquide amniotique :	normal <input type="checkbox"/>	augmenté <input type="checkbox"/>	diminué <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>
Anomalies échographiques :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Si oui, préciser : Type : Terme de détection :	NC <input type="checkbox"/>
Examens faits :	Caryotype :	Oui <input type="checkbox"/> Si oui, anomalie détectée ? Laquelle ?	Non <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>
	CGH :	Oui <input type="checkbox"/> Si oui, anomalie détectée ? Laquelle ?	Non <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>
Autre : Préciser :				

#### **NAISSANCE :**

Terme de naissance : \_\_\_\_\_ SA

Mensurations : Taille = \_\_\_\_\_ cm Poids = \_\_\_\_\_ Kg PC = \_\_\_\_\_ cm NC

Apgar = \_\_\_\_\_ NC

Hypotonie néonatale = Oui  Non  NC

Difficultés alimentaires = Oui  Non  NC

Autre = \_\_\_\_\_

### DEVELOPPEMENT NEUROPSYCHOMOTEUR :

Age du sourire réponse :	Age =			NC <input type="checkbox"/>
Age de la position assise :	âge =			NC <input type="checkbox"/>
Age de la marche :	âge =			NC <input type="checkbox"/>
Age des premiers mots :	âge =			NC <input type="checkbox"/>
Trouble du langage : <i>âge de la dernière évaluation :</i>	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>		NC <input type="checkbox"/>
Type : <i>âge de la dernière évaluation :</i>	Absent <input type="checkbox"/>	trouble de l'articulation <input type="checkbox"/>	Dysphasie <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>
Lecture : <i>âge de la dernière évaluation :</i>	Acquise <input type="checkbox"/>	Non acquise <input type="checkbox"/>		NC
Dyslexie : <i>âge de la dernière évaluation :</i>	oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>		
Deficience Intellectuelle :	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>		NC <input type="checkbox"/>
<i>âge de la dernière évaluation :</i>	légère <input type="checkbox"/>	modérée <input type="checkbox"/>	sévère <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>
QI verbal = <i>âge de la dernière évaluation :</i>		QI non verbal =		NC <input type="checkbox"/>
Evaluation Neuropsychologique : (joindre au questionnaire)	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>		
Scolarisation = <i>âge de la dernière évaluation :</i>	normale <input type="checkbox"/>	spécialisée <input type="checkbox"/>		NC <input type="checkbox"/>
	Jusqu'à quel âge?			
Travail/occupation (adulte) = <i>âge de la dernière évaluation :</i>				
Sous curatelle :	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>		NC <input type="checkbox"/>
Sous tutelle :	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>		NC <input type="checkbox"/>

### NEUROLOGIE

Epilepsie  oui  non  NC

Age de début :

Absence  oui  non  NC

Crises tonico-cloniques généralisées  oui  non  NC

Autre (préciser) :

EEG Normal oui  non  NC   
*âge à l'examen:*

	Ondes lentes postérieures	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>
	Autre (préciser) :			
Examen neurologique <i>âge à l'examen:</i>	Normal :	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>
	Hypotonie :	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	
	Hyperréflexie :	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	
	Hémiplégie :	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	
	Bavage-bouche ouverte en permanence :	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	
	Autre (préciser) :			

### TROUBLES DU COMPORTEMENT :

Troubles du comportement <i>âge de la dernière évaluation :</i>		oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>
	Hyperactivité	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>
	Anxiété	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>
	Auto-agressivité	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>
	Hétéro-agressivité	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>
Psychose <i>âge de la dernière évaluation :</i>		oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>
	Paranoïde	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>
	Hallucinations	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>
	Psychose déficitaire	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>
Troubles du spectre Autistique <i>âge de la dernière évaluation :</i>		oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>
Stéréotypies <i>âge de la dernière évaluation :</i>		oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>
Autre (préciser) :				

### IMAGERIE CEREBRALE :

IRM <i>âge à l'examen :</i>	Normale	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>
	Agénésie du corps calleux	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	
	Hypoplasie cérébelleuse	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	
	Hydrocéphalie	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	
	Autre :			
Scanner <i>âge à l'examen :</i>	Normal	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>
	Si non, pourquoi?			

**OPHTALMOLOGIE :**

Examen fait âge à l'examen :		oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>
	Anomalie du champ visuel (préciser si anormal) :	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>
	Acuité visuelle anormale : (préciser) :	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>
	Myopie :	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>
	Hypermétropie :	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>
	Strabisme :	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>
	Fond d'œil :	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>
	Résultat :			

**EXAMEN ORL :**

Fait âge à l'examen :		oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>
	Troubles de la déglutition	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>
	Fibroscopie	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>
Audiogramme		oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>
	normal	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>
	Si non, surdité préciser? (dB ?)	perception <input type="checkbox"/>	transmission <input type="checkbox"/>	

**EXAMEN MORPHOLOGIQUE :**

Age lors de l'examen	âge =			NC <input type="checkbox"/>
Mensurations <i>Mensurations de la mère</i> <i>Mensurations du père</i>	poids = kg poids = kg poids = kg	Taille = cm Taille = cm Taille = cm	PC = cm PC = cm PC = cm	NC <input type="checkbox"/> NC NC
Courbes de croissance (merci de joindre une copie au questionnaire)		oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	
Examen du thorax :	Normal <input type="checkbox"/>	Pectus excavatum <input type="checkbox"/>	Pectus carinatum <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>

Examen abdominal :	Normal (préciser)	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>
Organes génitaux externes :	Normaux :	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>
	Cryptorchidie :	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	
	Macro-orchidie :	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	
	Hypospadias :	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	
	Autre :			
Problème cutané :		Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>
	Ichtyose congénitale :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	
	Pigmentation anormale de la peau :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	
	Autre :			
Anomalie des extrémités :		Oui <input type="checkbox"/> Si oui, préciser :	Non <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>
Articulations :		Hyperlaxité <input type="checkbox"/>  Autre ? (précisez)	rétractions <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>
Scoliose :		Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>
Autres anomalies cliniques (préciser) :				

**MALFORMATIONS CONGÉNITALES (hors malformations cérébrales) :**

Malformation viscérale :		Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>
	Si oui, quel organe est atteint ?	Quelle malformation ?		
Malformation squelettique :		Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>
	Si oui, Malformation vertébrale ?	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	
	Malformation des membres :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	
	Si oui, préciser :			

**DYSMORPHIE :**

Silhouette	normale	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>
	marfanoïde	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	
	trapue	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	
Crâne :	craniosténose : si oui, type ?	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	
Longueur des oreilles	longueur =      cm	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>
	normale	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	
	relativement longues	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	
Enophtalmie		oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>
Hypertélorisme		oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>
Hypotélorisme		oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	
Palais haut et creux		oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>
Lèvre supérieure	fine <input type="checkbox"/>	épaisse <input type="checkbox"/>		NC <input type="checkbox"/>
Autre =				
Photos disponibles (Merci de les joindre si possible)		oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	

**PATHOLOGIES GÉNÉRALES :**

Pathologies autres Si oui préciser le type		oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>
Cancer : Si oui préciser le type Age de survenue		oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>

**PATIENT DÉCÉDÉ :**

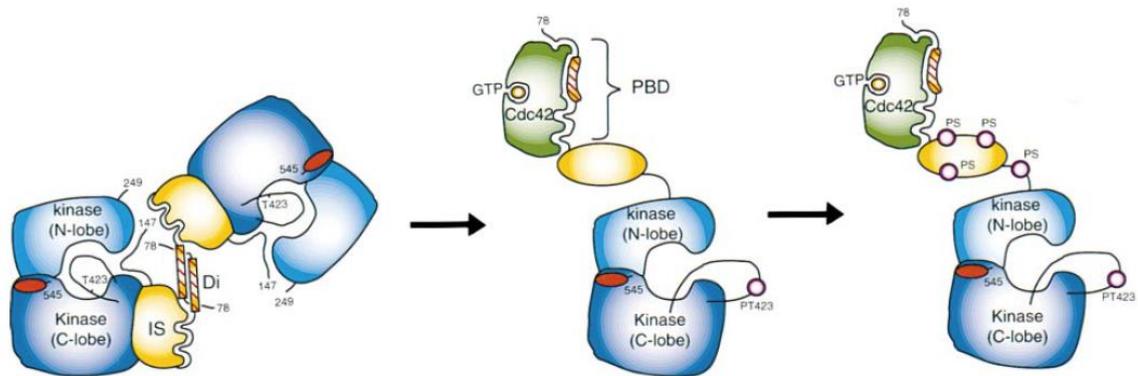
		oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>
Age de la mort =				
Cause :				

**EXAMENS GENETIQUES :**

Résultats du diagnostic moléculaire =			
Laboratoire ayant fait l'étude :			
Cas sporadique	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>
Autres cas familiaux	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>
Mère conductrice	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>
Arbre généalogique si cas familial (à joindre si possible)	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>
Etudes fonctionnelles (joindre résultat si disponible)	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>

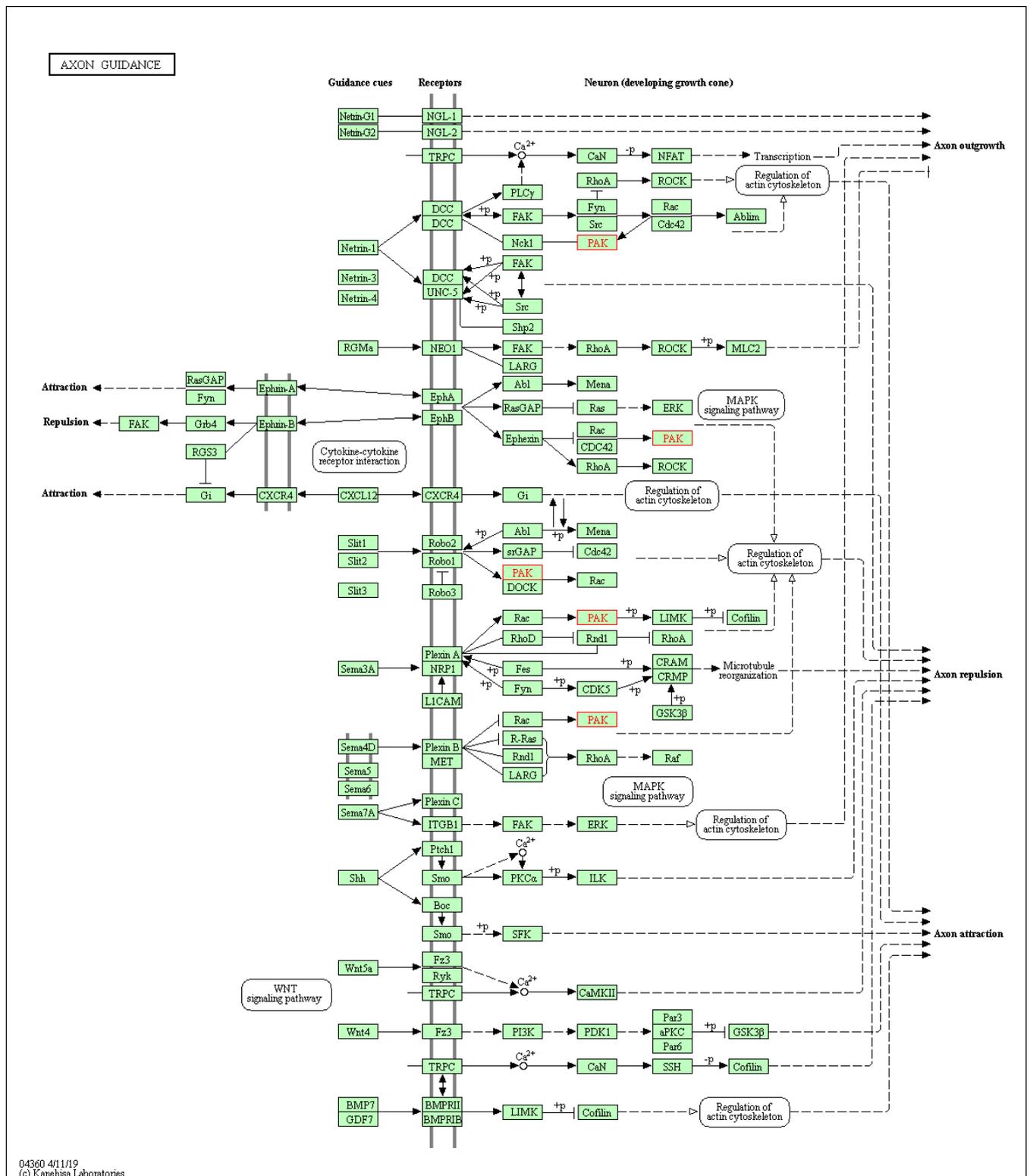
## **Annexe 2 : Dimérisation de la protéine PAK1 à l'état inactif et dédimérisation à l'état actif**

PAK1 est inactif sous forme dimérique puis est dissocié par Cdc42. L'état monomérique de PAK1 et la phosphorylation de la thréonine 423 permettent l'activation de chaque monomère qui phosphoryle alors son partenaire d'interaction. La forte identité de séquence entre les kinases PAK du groupe I permet d'extrapoler ce mécanisme à l'ensemble de ces kinases. Figure tirée de *Lei et al. 2000*.



### Annexe 3 : Rôles probables de PAK3 au niveau neuronal.

Il semble que PAK3 ait un rôle dans la régulation du filament d'actine et qu'elle intervienne également dans la voie MAPK (prolifération cellulaire) (source : genecards).



## VII. Références

- Allen, K. M., J. G. Gleeson, S. Bagrodia, M. W. Partington, J. C. MacMillan, R. A. Cerione, J. C. Mulley, and C. A. Walsh. 1998. "PAK3 Mutation in Nonsyndromic X-Linked Mental Retardation." *Nature Genetics* 20 (1): 25-30.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). Washington, DC: Publisher.
- Bartel, T. 2017. "Mystery Solved: Our Son's Autism and Extreme Self-Injury Is Genetic and Treatable." *American Journal of Medical Genetics. Part A* 173 (5): 1190–93.
- Bassani, S., J. Zapata, L. Gerosa, E. Moretto, L. Murru, and M. Passafaro. 2013. "The Neurobiology of X-Linked Intellectual Disability." *The Neuroscientist* 19 (5): 541–52.
- Bergmann, C., K. Zerres, J. Senderek, S. Rudnik-Schöneborn, T. Eggermann, M. Häusler, M. Mull, and V.T. Ramaekers. 2003. "Oligophrenin 1 (OPHN1) Gene Mutation Causes Syndromic X-linked Mental Retardation with Epilepsy, Rostral Ventricular Enlargement and Cerebellar Hypoplasia." *Brain* 126 (7): 1537–44.
- Bienvenu, T., V. des Portes, N. McDonell, A. Carrie, R. Zemni, P. Couvert, H. H. Ropers, et al. 2000. "Missense Mutation in PAK3, R67C, Causes X-Linked Nonspecific Mental Retardation." 298.
- Billuart, P., T. Bienvenu, N. Ronce, V. des Portes, M. C. Vinet, R. Zemni, H. Roest Crollius, et al. 1998. "Oligophrenin-1 Encodes a rhoGAP Protein Involved in X-Linked Mental Retardation." *Nature* 392 (6679).
- Boda, B., S. Alberi, I. Nikonenko, R. Node-Langlois, P. Jourdain, M. Moosmayer, L. Parisi-Jourdain, and D. Muller. 2005. "The Mental Retardation Protein PAK3 Contributes to Synapse Formation and Plasticity in Hippocampus." *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience* 24 (January): 10816–25.
- Bokoch, Gary M. 2003. "Biology of the p21-Activated Kinases." *Annual Review of Biochemistry* 72 (1): 743–81.
- Burnett, G., and E.P. Kennedy. 1954. "The Enzymatic Phosphorylation of Proteins." *Journal of Biological Chemistry* 211 (2): 969–80.
- Cartwright, A., K. Smith, and M. Balasubramanian. 2017. "Short Case Report: Xq23 Deletion Involving PAK3 as a Novel Cause of Developmental Delay in a 6-Year-Old Boy." *Clinical Dysmorphology* 26 (1): 38–40.
- Céleste, B. 2005. "Notes d'histoire sur un concept et des pratiques : la déficience intellectuelle." *Contraste*, no. 22 - 23: 81–97.
- Chen, L.Y., C.S. Rex, M.S. Casale, C.M. Gall, and G. Lynch. 2007. "Changes in Synaptic Morphology Accompany Actin Signaling during LTP." *Journal of Neuroscience* 27 (20): 5363–72.
- Chiurazzi, P., and F. Pirozzi. 2016. "Advances in Understanding – Genetic Basis of Intellectual Disability." *F1000Research* 5 (April).
- Chiurazzi, P., C.E. Schwartz, J. Gecz, and G. Neri. 2008. "XLMR Genes: Update 2007." *European Journal of Human Genetics* 16 (4).
- Combeau G. Etude des mécanismes de régulation de la kinase neuronale PAK3. *Neurosciences [q-bio.NC]*. Université Paris Sud - Paris XI, 2011. Français.

- Combeau, G., P. Kreis, F. Domenichini, M. Amar, P. Fossier, Véronique Rousseau, and J-V. Barnier. 2012. "The p21-Activated Kinase PAK3 Forms Heterodimers with PAK1 in Brain Implementing Trans-Regulation of PAK3 Activity." *The Journal of Biological Chemistry* 287 (36): 30084–96.
- De Ligt, J., M.H. Willemsen, B.W. M. van Bon, T. Kleefstra, H.G. Yntema, T. Kroes, A.T. Vulto-van Silfhout, et al. 2012. "Diagnostic Exome Sequencing in Persons with Severe Intellectual Disability." *The New England Journal of Medicine* 367 (20): 1921–29.
- Deciphering Developmental Disorders Study. Prevalence and architecture of de novo mutations in developmental disorders. *Nature*. 2017;542(7642):433–438.
- Des Portes, V., N. Soufir, A. Carrié, P. Billuart, T. Bienvenu, M. C. Vinet, C. Beldjord, et al. 1997. "Gene for Nonspecific X-Linked Mental Retardation (MRX 47) Is Located in Xq22.3-q24." *American Journal of Medical Genetics* 72 (3): 324–28.
- Donnelly, A. J., M. W. Partington, A. K. Ryan, and J. C. Mulley. 1996. "Regional Localisation of Two Non-Specific X-Linked Mental Retardation Genes (MRX30 and MRX31)." *American Journal of Medical Genetics* 64 (1): 113–20.
- Dubos, A., G. Combeau, Y. Bernardinelli, J-V. Barnier, O. Hartley, H. Gaertner, B. Boda, and D. Muller. 2012. "Alteration of Synaptic Network Dynamics by the Intellectual Disability Protein PAK3." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 32 (2): 519–27.
- Field, M, P Tarpey, J Boyle, S Edkins, J Goodship, Y Luo, J Moon, et al. 2006. "Mutations in the RSK2(RPS6KA3) Gene Cause Coffin–Lowry Syndrome and Nonsyndromic X-Linked Mental Retardation." *Clinical Genetics* 70 (6): 509–15.
- Flynn, S. W., D. J. Lang, A. L. Mackay, V. Goghari, I. M. Vavasour, K. P. Whittall, G. N. Smith, et al. 2003. "Abnormalities of Myelination in Schizophrenia Detected in Vivo with MRI, and Post-Mortem with Analysis of Oligodendrocyte Proteins." *Molecular Psychiatry* 8 (9): 811–20.
- Friedman, J. M., Agnes Baross, Allen D. Delaney, Adrian Ally, Laura Arbour, Linlea Armstrong, Jennifer Asano, et al. 2006. "Oligonucleotide Microarray Analysis of Genomic Imbalance in Children with Mental Retardation." *American Journal of Human Genetics* 79 (3): 500–513.
- Frints, Sgm, G Froyen, P Marynen, and J-P Fryns. 2002. "X-Linked Mental Retardation: Vanishing Boundaries between Non-Specific (MRX) and Syndromic (MRXS) Forms." *Clinical Genetics* 62 (6): 423–32.
- Gedeon, A.K., J. Nelson, J. Gécz, and J.C. Mulley. 2003. "X-Linked Mild Non-Syndromic Mental Retardation with Neuropsychiatric Problems and the Missense Mutation A365E in PAK3." *American Journal of Medical Genetics. Part A* 120A (4): 509–17.
- Hertecant, J., M. Komara, A. Nagi, O. Al-Zaabi, W. Fathallah, H. Cui, Y. Yang, et al. 2017. "A de Novo Mutation in the X-Linked PAK3 Gene Is the Underlying Cause of Intellectual Disability and Macrocephaly in Monozygotic Twins." *European Journal of Medical Genetics* 60 (4): 212–16.
- Horvath, G.A., M. Tarailo-Graovac, T. Bartel, S. Race, M.I. Van Allen, I. Blydt-Hansen, C.J. Ross, W.W. Wasserman, M.B. Connolly, and C.D.M. van Karnebeek. 2018. "Improvement of Self-Injury With Dopamine and Serotonin Replacement Therapy in a Patient With a Hemizygous PAK3 Mutation: A New Therapeutic Strategy for Neuropsychiatric Features of an Intellectual Disability Syndrome." *Journal of Child Neurology* 33 (1): 106–13.

- Huang, W., Z. Zhou, S. Asrar, M. Henkelman, W. Xie, and Z. Jia. 2011. "p21-Activated Kinases 1 and 3 Control Brain Size through Coordinating Neuronal Complexity and Synaptic Properties." *Molecular and Cellular Biology* 31 (3): 388–403.
- Iida, A., K. Takano, E. Takeshita, C.A Hatano, S. Hirabayashi, Y. Inaba, S. Kosugi, et al. 2019. "A Novel PAK3 Pathogenic Variant Identified in Two Siblings from a Japanese Family with X-Linked Intellectual Disability: Case Report and Review of the Literature." *Cold Spring Harbor Molecular Case Studies*, August.
- Inserm. Déficiences intellectuelles. Collection Expertise collective. Montrouge : EDP Sciences, 2016, XV-1157.
- Jaillard, S., S. Drunat, C. Bendavid, A. Aboura, A. Etcheverry, H. Journal, A. Delahaye, et al. 2010. "Identification of Gene Copy Number Variations in Patients with Mental Retardation Using Array-CGH: Novel Syndromes in a Large French Series." *European Journal of Medical Genetics* 53 (2): 66–75.
- Kleefstra, T, and Bcj Hamel. 2005. "X-Linked Mental Retardation: Further Lumping, Splitting and Emerging Phenotypes." *Clinical Genetics* 67 (6): 451–67.
- Knaus, U. G., Y. Wang, A. M. Reilly, D. Warnock, and J. H. Jackson. 1998. "Structural Requirements for PAK Activation by Rac GTPases." *The Journal of Biological Chemistry* 273 (34): 21512–18.
- Kreis P. La kinase neuronale PAK3 : Etude des trois mutations responsables de retard mental non syndromique et mise en évidence de deux nouveaux variants d'épissage. *Neurosciences [q-bio.NC].Université Paris Sud - Paris XI, 2007. Français.*
- Kreis, P., E. Thévenot, V. Rousseau, B. Boda, D. Muller, and J-V Barnier. 2007. "The p21-Activated Kinase 3 Implicated in Mental Retardation Regulates Spine Morphogenesis through a Cdc42-Dependent Pathway." *Journal of Biological Chemistry* 282 (29): 21497–506.
- Lei, M., W. Lu, W. Meng, M. C. Parrini, M. J. Eck, B. J. Mayer, and S. C. Harrison. 2000. "Structure of PAK1 in an Autoinhibited Conformation Reveals a Multistage Activation Switch." *Cell* 102 (3): 387–97.
- Levene, P. A., and C. L. Alsberg. 1906. "The Cleavage Products of Vitellin." *Journal of Biological Chemistry* 2 (1): 127–33.
- Lubs, H.A., Roger E. Stevenson, and C.E. Schwartz. 2012. "Fragile X and X-Linked Intellectual Disability: Four Decades of Discovery." *American Journal of Human Genetics* 90 (4): 579–90.
- Magini, P, T. Pippucci, I.-C. Tsai, S. Coppola, E. Stellacci, A. Bartoletti-Stella, D. Turchetti, et al. 2014. "A Mutation in PAK3 with a Dual Molecular Effect Deregulates the RAS/MAPK Pathway and Drives an X-Linked Syndromic Phenotype." *Human Molecular Genetics* 23 (13): 3607–17.
- Maglorius Renkilaraj, M.R.L, L. Baudouin, C.M. Wells, M. Doulazmi, R. Wehrlé, V. Cannaya, C. Bachelin, et al. 2017. "The Intellectual Disability Protein PAK3 Regulates Oligodendrocyte Precursor Cell Differentiation." *Neurobiology of Disease* 98: 137–48.
- Mandel, J-L, and J. Chelly. 2004. "Monogenic X-Linked Mental Retardation: Is It as Frequent as Currently Estimated? The Paradox of the ARX (Aristaless X) Mutations." *European Journal of Human Genetics: EJHG* 12 (9): 689–93.
- Manser, E, T. Han Loo, C. Gee Koh, Z.S. Zhao, X.Q Chen, L. Tan, I. Tan, T. Leung, and L. Lim. 1998. "PAK Kinases Are Directly Coupled to the PIX Family of Nucleotide Exchange Factors." *Molecular Cell* 1 (2): 183–92.

- Maulik, P.K., M.N. Mascarenhas, C.D. Mathers, T. Dua, and S. Saxena. 2011. "Prevalence of Intellectual Disability: A Meta-Analysis of Population-Based Studies." *Research in Developmental Disabilities* 32 (2): 419–36.
- McMichael, G., M. N. Bainbridge, E. Haan, M. Corbett, A. Gardner, S. Thompson, B. W. M. van Bon, et al. 2015. "Whole-Exome Sequencing Points to Considerable Genetic Heterogeneity of Cerebral Palsy." *Molecular Psychiatry* 20 (2): 176–82.
- Mefford, H.C., G.M. Cooper, T.Zerr, J.D. Smith, C. Baker, N. Shafer, E.C. Thorland, et al. 2009. "A Method for Rapid, Targeted CNV Genotyping Identifies Rare Variants Associated with Neurocognitive Disease." *Genome Research* 19 (9): 1579–85.
- Muthusamy, B., L.D.N. Selvan, T.T. Nguyen, J. Manoj, E.W. Stawiski, B.S. Jaiswal, W. Wang, et al. 2017. "Next-Generation Sequencing Reveals Novel Mutations in X-Linked Intellectual Disability." *Omic: A Journal of Integrative Biology* 21 (5): 295–303.
- Najmabadi, H., H. Hu, M. Garshasbi, T. Zemojtel, S.S. Abedini, W. Chen, M. Hosseini, et al. 2011. "Deep Sequencing Reveals 50 Novel Genes for Recessive Cognitive Disorders." *Nature* 478 (7367): 57–63.
- Neri, G., C.E. Schwartz, H.A. Lubs, and R.E. Stevenson. 2018. "X-Linked Intellectual Disability Update 2017." *American Journal of Medical Genetics. Part A* 176 (6): 1375–88.
- Okamoto, I, C. Patrat, D. Thépot, N. Peynot, P. Fauque, N. Daniel, P. Diabangouaya, et al. 2011. "Eutherian Mammals Use Diverse Strategies to Initiate X-Chromosome Inactivation during Development." *Nature* 472 (7343): 370–74.
- Peippo, M, A.M. Koivisto, T. Särkämö, M. Sipponen, H. von Koskull, T. Ylisaukko-oja, K. Rehnström, G. Froyen, J. Ignatius, and I. Järvelä. 2007. "PAK3 Related Mental Disability: Further Characterization of the Phenotype." *American Journal of Medical Genetics. Part A* 143A (20): 2406–16.
- Piccione, M., A. Vincenzo & Graziano, L., Consiglio, V., Salzano, E., Vecchio, D., Salvatrice L., Corsello, G. (2013). X-linked intellectual disability. *Acta Medica Mediterranea*. 29. 77. s. Part A 143A (20): 2406–16.
- Purpura, D. P. 1974. "Dendritic Spine 'Dysgenesis' and Mental Retardation." *Science (New York, N.Y.)* 186 (4169): 1126–28.
- Rejeb, I, Y. Saillour, L. Castelnaud, C. Julien, T. Bienvenu, P. Taga, H. Chaabouni, J. Chelly, L. Ben Jemaa, and N. Bahi-Buisson. 2008. "A Novel Splice Mutation in PAK3 Gene Underlying Mental Retardation with Neuropsychiatric Features." *European Journal of Human Genetics* 16 (11): 1358–63.
- Ropers, H-H. 2010. "Single Gene Disorders Come into Focus - Again." *Dialogues in Clinical Neuroscience* 12 (1): 95–102.
- Ropers, H.-H, and B.C. J. Hamel. 2005. "X-Linked Mental Retardation." *Nature Reviews. Genetics* 6 (1): 46–57.
- Schricker, R, V. Magdolen, and W. Bandlow. 1992. "A New Member of the Adenylate Kinase Family in Yeast: PAK3 Is Highly Homologous to Mammalian AK3 and Is Targeted to Mitochondria." *Molecular and General Genetics MGG* 233 (3): 363–71.
- Veltman, J.A., and H.G. Brunner. 2012. "De Novo Mutations in Human Genetic Disease." *Nature Reviews. Genetics* 13 (8): 565–75.
- Zhao, Z-S, and E. Manser. 2012. "PAK Family Kinases: Physiological Roles and Regulation." *Cellular Logistics* 2 (2): 59–68.

### Sites internet utilisés :

Greenwood Genetic Center : <https://www.ggc.org/xlid-genetic-research>

LOVD : <http://www.lovd.nl/>

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

Clinvar : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>

1000Genomes : <https://www.internationalgenome.org/>

Pubmed : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

Ensembl : <http://www.ensembl.org/index.html>

CIM 11 : <https://icd.who.int/browse11/Help/Get/Caveat/en>

Vu, le Directeur de Thèse

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Douton', written in a cursive style.

Vu, le Doyen  
De la Faculté de Médecine de Tours  
Tours, le

VINCENT Aline

90 pages – 10 tableaux – 18 figures – 3 Annexes

**Résumé :** La prévalence de la déficience intellectuelle (DI) est estimée entre 2 à 3% de la population générale. Chez les individus de sexe masculin 5 à 10% des DI seraient liées à l'X. On connaît actuellement 146 gènes de DI sur le chromosome X. Le premier variant pathogène retrouvé dans le gène PAK3 (P21-Activated Kinase 3) est un variant faux-sens identifié par Allen et al. en 1998 dans une famille de patients atteints d'une DI liée à l'X. Les patients, décrits comme peu dysmorphiques, avaient une microcéphalie et des troubles du comportement, hyperactivité dans l'enfance et hétéroagressivité à l'âge adulte. Notre étude multicentrique rétrospective avait pour objectif de décrire les caractéristiques cliniques des patients ayant une mutation dans le gène PAK3 puis de faire une analyse de corrélation phénotype/génotype. Elle a porté sur dix patients recrutés en France et quarante-cinq patients de la littérature. Nous avons retrouvé une DI non spécifique associée à une hypotonie dans 92% des cas, un retard de langage dans 91%, une microcéphalie dans 46% et des réflexes vifs dans 32% des cas. Les troubles du comportement présents chez 97% des patients sont au-devant du tableau clinique avec une auto- ou une hétéroagressivité dans 58% des cas et une psychose dans 26% des cas. Sur le plan morphologique, il n'existe pas de caractères spécifiques, mais des oreilles longues sont retrouvées chez 60% des patients et un palais creux chez 71%. Enfin, une agénésie du corps calleux est retrouvée dans 42% des cas mais peu de patients ont eu une IRM cérébrale. Au total, 14 patients issus de 4 familles ont une mutation nulle et 40 patients issus de 12 familles ont une mutation faux-sens. Nous n'avons pas mis en évidence de corrélation génotype-phénotype significative, notamment les patients ayant une mutation nulle n'ont pas une atteinte clinique plus sévère que les autres. Une nouvelle étude avec un plus grand nombre de patients et plus d'imageries cérébrales serait intéressante pour évaluer la fréquence de l'agénésie du corps calleux et définir si elle est liée à certains types de mutations.

**Mots clés :** Mutations, PAK3, Déficience intellectuelle liée à l'X, Phénotype, Génotype, Clinique, Neurodéveloppement, Troubles du comportement, Microcéphalie, Agénésie du corps calleux

**Jury :**

Président du Jury : Professeur Frédérique BONNET-BRILHAULT

Directeur de thèse : Professeur Annick TOUTAIN

Membres du Jury : Professeur Pierre CASTELNAU  
Docteur Médéric JEANNE

**Date de soutenance :** 14 octobre 2019