



Fondation
Alcimed
pour les maladies rares


Mutation *de novo* sur le gène MEIS2 associée à des troubles du neurodéveloppement

Rapport public



Glossaire

 Enseignements clés

 Recommandations des experts

AA / aa : acide aminé

AMP : aide médicale à la procréation

CRMR : centre de référence des maladies rares

Dysarthrie : incapacité à articuler les mots normalement

DPI : diagnostic pré-implantatoire

Facteur de transcription : protéines qui reconnaissent et se lient à des séquences d'ADN spécifiques afin de réguler l'expression d'un gène donné en activant ou réprimant sa transcription

FIV : fécondation in-vitro

FSMR : filière santé maladies rares

Glossoptose : déplacement de la langue dans l'oropharynx et l'hypopharynx

Haploinsuffisance : situation dans laquelle le produit d'un seul allèle est synthétisé en quantité insuffisante

Homéogène : un homéogène (ou gène homéotique) contenant une boîte homéotique (séquence d'ADN) code une homéoprotéine possédant une séquence d'acides-aminés, appelée homéodomaine

Homéodomaine : séquence de 60 acides aminés caractérisée par une structure tridimensionnelle constituée de 3 hélices

Morphogénèse : développement des formes d'un organisme, première phase du développement de l'embryon

Mutation de novo : mutation « nouvelle » qui apparaît par hasard chez une personne

Mutation héréditaire : mutation transmise par un parent à la génération suivante

Mutation homozygote vs hétérozygote : un individu est **homozygote** pour une mutation lorsqu'il possède une copie du gène anormal sur chacun des deux chromosomes portant le gène et **hétérozygote** lorsqu'il n'en possède qu'une seule sur l'un de ces deux chromosomes.

Mutation pathogène : ou délétère, c'est-à-dire responsable d'une maladie

Paralogue : gène dont la structure ou la fonction ont changé au cours de l'évolution par rapport au gène ancestral dont il provient, que ce soit au sein d'une même espèce ou dans des espèces différentes

Rétrognathisme : position de la mâchoire inférieure rentrée par rapport au profil

RGO : reflux gastro-œsophagien

Variant : quand un gène dévie de la normalité, on dit qu'il est muté ou encore qu'il est porteur d'un variant

VSD : Défaut du septum ventriculaire (Ventricular septal defect), malformation congénitale présente dès la naissance entraînant un petit trou au niveau du cœur se refermant tout seul dans la majorité des cas ou par chirurgie

TDC : trouble développemental de la coordination

Notions clés de génétique (1/2)

CHROMOSOME

L'**information génétique** est répartie sur les 46 chromosomes (23 paires). Pour chaque paire, il y a un chromosome d'origine paternelle et un chromosome d'origine maternelle.

ADN

L'ADN constitue nos chromosomes, il porte les gènes (~20000). Il contient le **code génétique**, qui représente toutes les informations nécessaires au développement et au fonctionnement du corps.

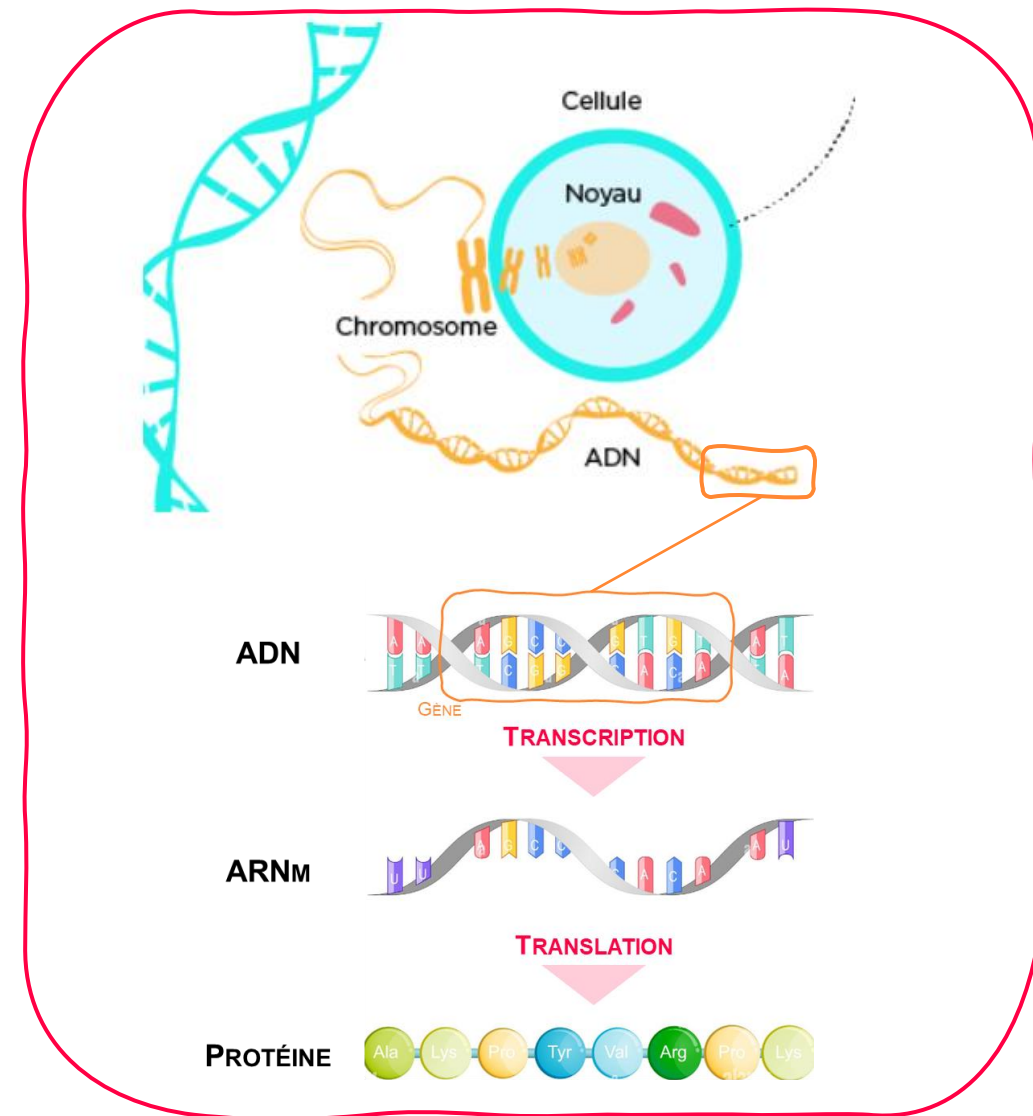
GÈNE

Le gène est un **morceau de cet ADN**, composé d'une séquence de **nucléotides** (ACTG), correspondant à une information génétique particulière qui **code pour une protéine unique**. Chaque gène est présent en **deux copies (allèles)**.

PROTÉINE

Une protéine est constituée d'une chaîne d'acides aminés (aa) : elle joue un rôle essentiel dans l'entretien et le renouvellement des tissus et remplit de nombreuses fonctions au niveau des cellules (construction, fonctionnement, défense, ...).

SYNTHÈSE DES PROTÉINES



Notions clés de génétique (2/2)

MUTATION GÉNÉTIQUE

Une mutation génétique est une **modification de la séquence de nucléotides** d'un gène qui peut **perturber la fabrication des protéines** (absence ou excès de fabrication, fabrication anormale). La protéine ne peut plus jouer son rôle, ce qui engendre une **maladie génétique**.

Elle peut être **héréditaire ou de novo**, c'est-à-dire apparue chez un individu alors qu'aucun de ses deux parents ne la possède dans son patrimoine génétique.

LES DIFFÉRENTS TYPES DE MUTATION

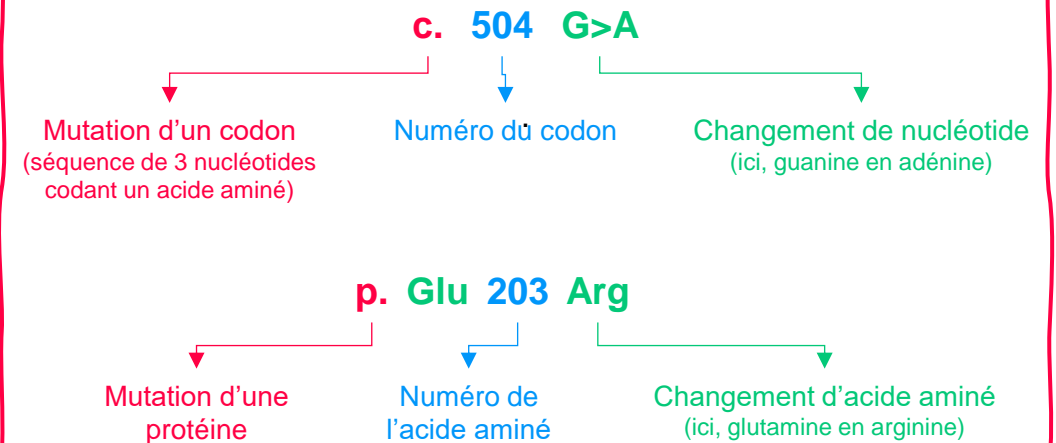
- **Mutation par substitution**, induisant le changement d'un nucléotide par un autre. Comprend:
 - **Mutation non-sens**, induisant un arrêt prématuré de la synthèse de la protéine
 - **Mutation faux-sens**, induisant la synthèse d'un acide aminé différent
 - **Mutation même-sens ou silencieuse**, ne modifiant pas la chaîne d'acides aminés
- **Mutation décalante** : addition (insertion) et/ou suppression (délétion) de nucléotides entraînant un décalage du cadre de lecture (**frameshift**) provoquant l'apparition prématurée d'une **instruction « stop »** et **l'arrêt de la synthèse** de la protéine concernée.

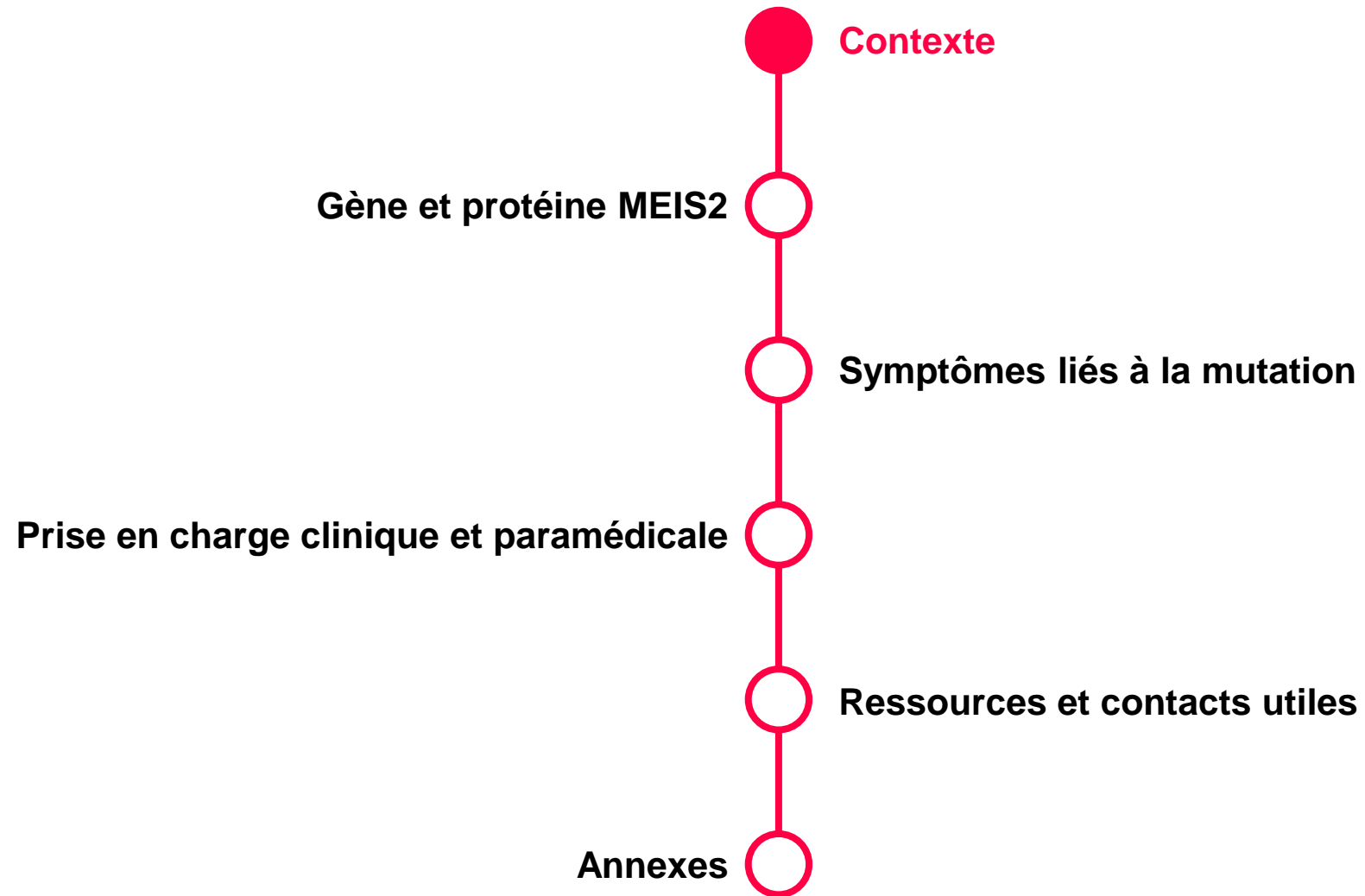
LIRE ET COMPRENDRE UNE MUTATION

Une mutation génétique peut être désignée de deux façons :

- Par la modification qu'elle induit sur la **séquence de nucléotides** du **gène** affecté ;
- Par la modification qu'elle induit sur la **séquence d'acides aminés** de la **protéine** codée.

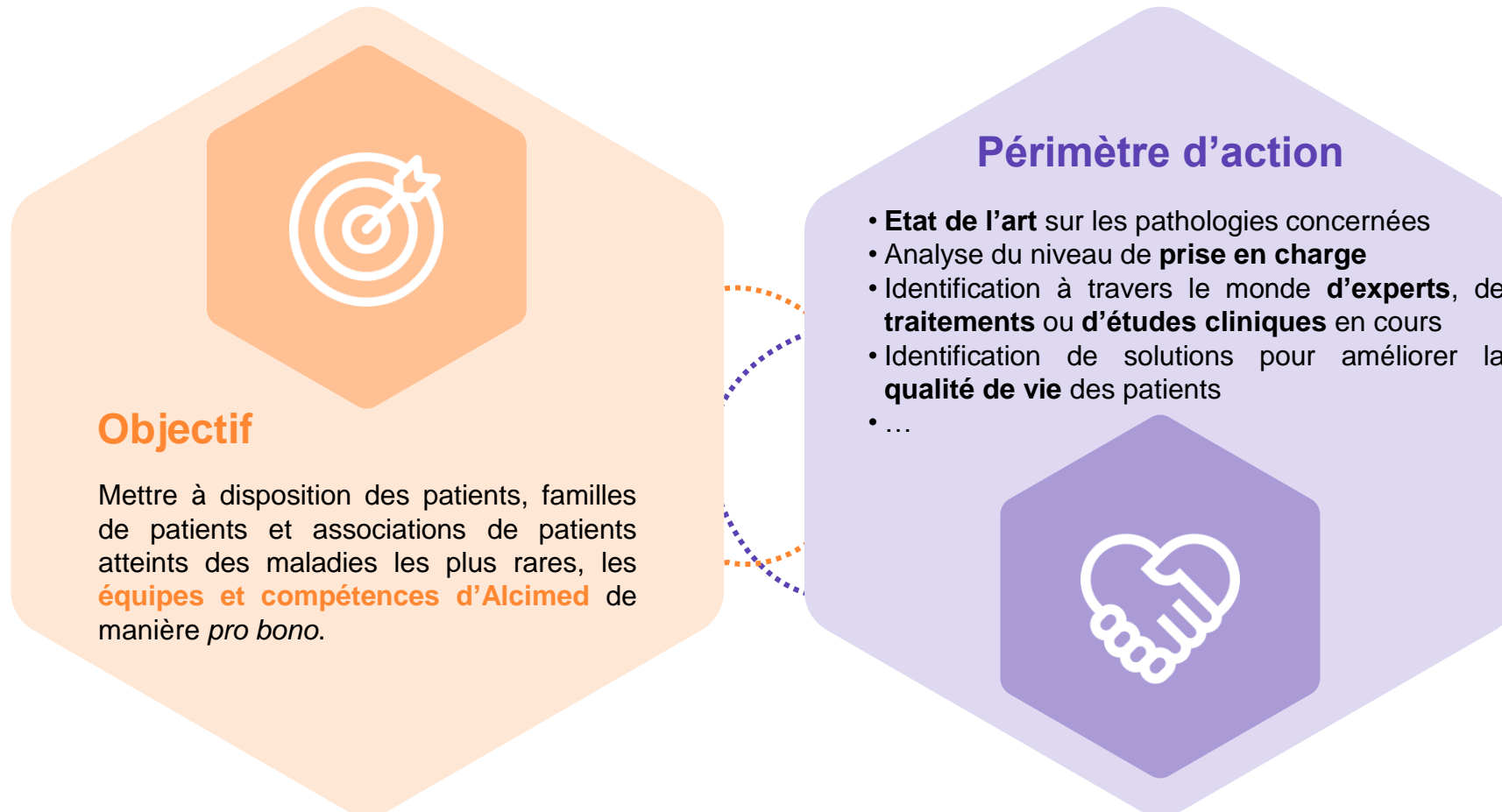
EXEMPLE :





La **Fondation** Alcimed

- En décembre 2023, Alcimed a créé la « **Fondation Alcimed pour les maladies rares** » avec pour objectif d'aider les patients, familles de patients et associations de patients atteints des maladies les plus rares.



Appel à candidatures

- Suite au premier **appel à candidatures publique** de la Fondation en février 2024, une pathologie génétique rare a été retenue.



PATHOLOGIE

Mutation frameshift *de novo* sur le gène **MEIS2** associée à une fente palatine et des **troubles du développement**.



CONTRIBUTION DE LA FONDATION

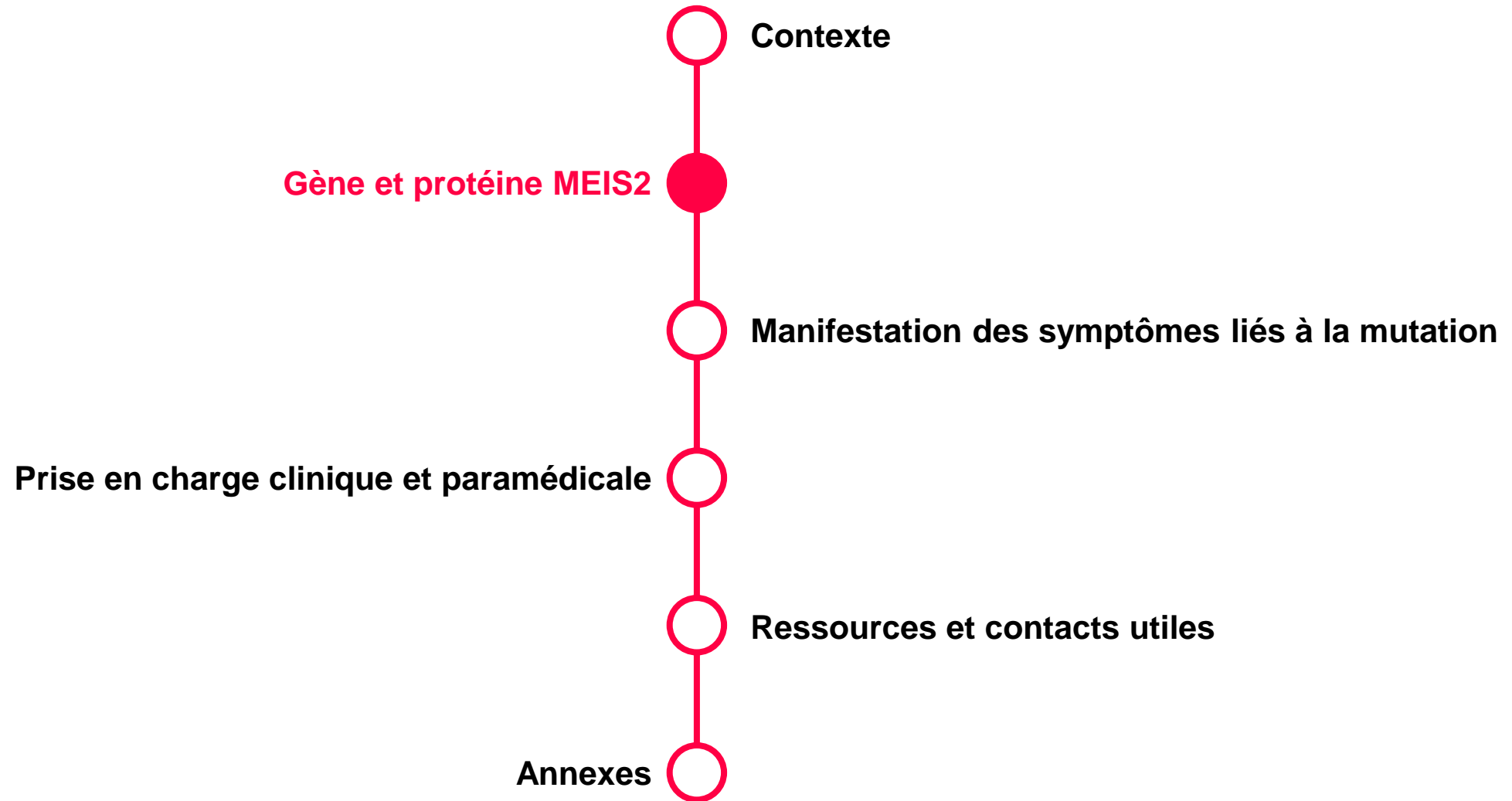
- Quel est le **rôle du gène MEIS2** et l'**impact** de sa mutation ?
- Quelles sont les **avancées scientifiques** et **médicales** concernant la **prise en charge** des symptômes ?
- Quels sont les acteurs impliqués dans la recherche et prise en charge ?

Disclaimer



Notre investigation a une visée purement **informative** sur la mutation et les différentes possibilités thérapeutiques. Elle **ne peut en aucun cas substituer un avis médical** qui doit être établi par les professionnels de santé concernés.





Gène MEIS2

- Le gène MEIS2 est un des 3 gènes de la **famille MEIS**, elle-même faisant partie de la super-famille des gènes homéotiques **TALE**, et est situé sur le **15e chromosome**.

SUPER-FAMILLE TALE

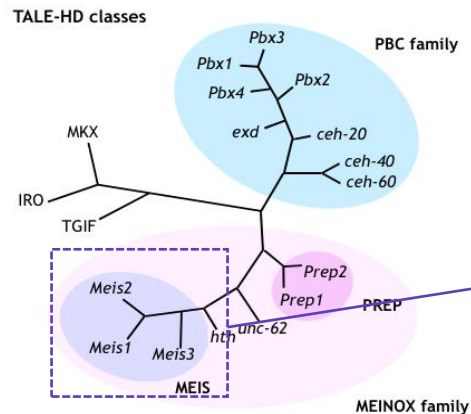
- Certains gènes homéotiques ont une **boucle** en plus s'appelant « three-amino-acid-loop extension » (TALE)
- La famille de protéines TALE est caractérisée par un **homéodomaine** très conservé, se liant avec l'ADN
- Les mutations d'un homéodomaine peuvent modifier les **caractéristiques anatomiques** à grande échelle

FAMILLE MEIS

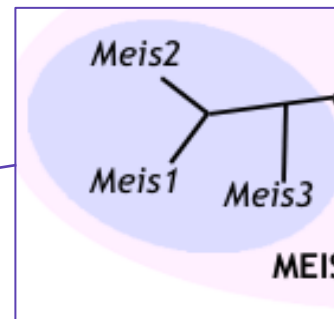
- **MEIS** signifie « Myeloid Ecotropic Insertion Site »
- La famille contient trois paralogues : MEIS1, **MEIS2** et MEIS3
- Ces gènes codent des protéines **facteurs de transcription**

GÈNE MEIS2

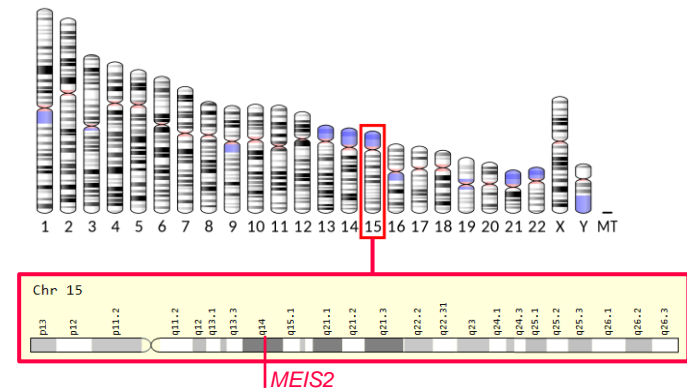
- **N° ID:** 4212
- **Symbole:** MEIS2
- **Nom complet :** Meis homeobox 2
- **Autres noms :** MRG1, CPCMR, HsT18361
- **Type de gène :** homéotique
- **Nombre d'exons :** 15
- **Localisation :** 15q14



Composition de la super-famille de gènes TALE, incluant la famille MEIS



Famille MEIS représentée par les gènes paralogues MEIS1, MEIS2 et MEIS3



Le gène MEIS2 se situe sur le 15^{ème} chromosome, sur la branche q au n°14

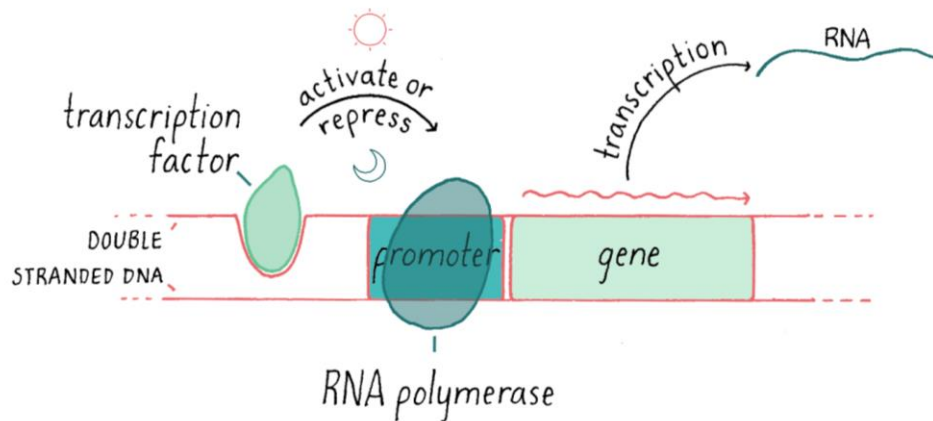
Protéine MEIS2 (1/3) – Rôle dans la morphogénèse

- La protéine MEIS2 est un facteur de transcription jouant surtout un rôle important dans la **morphogénèse**, lors de la **phase embryonnaire**, notamment pour la formation de la **crête neurale**.



UN FACTEUR DE TRANSCRIPTION...

- Les facteurs de transcription sont des protéines qui **reconnaissent** et **se lient** à des séquences d'ADN spécifiques afin de réguler l'expression d'un gène donné en activant ou réprimant sa transcription.



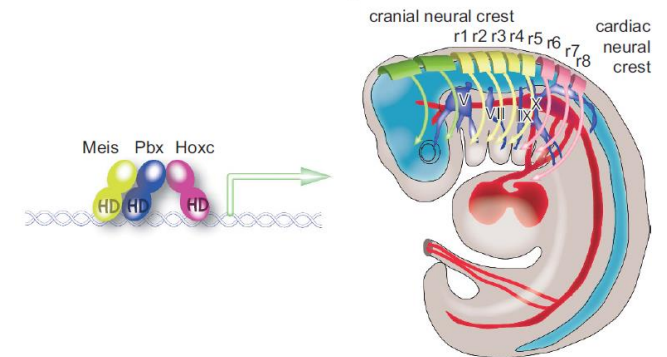
Le facteur de transcription agit comme un interrupteur qui permet la synthèse d'autres protéines. Si ce facteur est non fonctionnel, la production des protéines ciblées est perturbée.

... NÉCESSAIRE DANS LA MORPHOGENÈSE



- La protéine MEIS2 est un facteur de transcription crucial pendant la **morphogénèse** notamment dans le développement de la crête neurale crânienne et cardiaque permettant la **formation du cerveau, du palais, des membres et du cœur**.
- La protéine n'est pas directement liée à l'ADN : elle agit en tant que **co-facteur** des protéines PBX et HOX pour former des **complexes** dimères et trimères. Ces complexes augmentent la **spécificité et l'affinité de l'ADN**, et de ce fait, **régulent l'expression** des gènes ciblés.

La protéine MEIS2 se liant avec d'autres facteurs de transcription, Pbx et Hox, permettant de réguler l'expression des gènes formant la crête neurale crânienne et cardiaque.

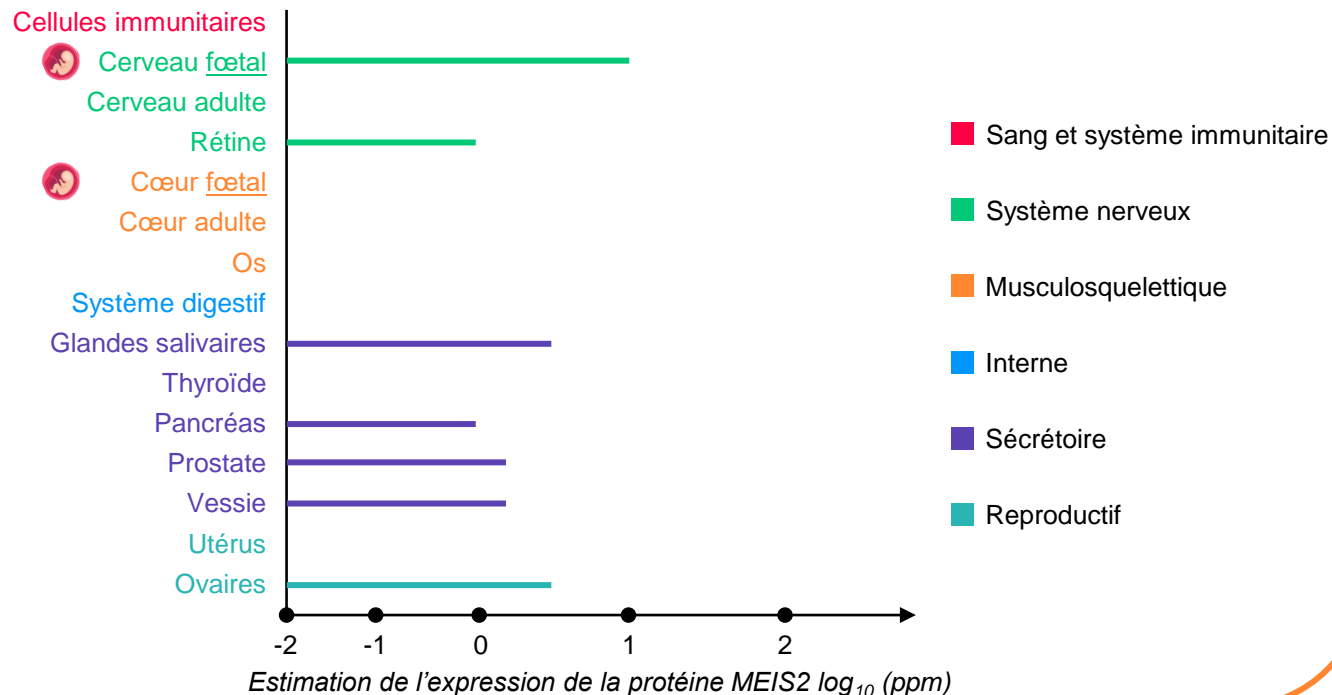


Protéine MEIS2 (2/3) – Expression post naissance

- Après la naissance, la protéine est exprimée dans certaines **zones sécrétoires**, comme les glandes salivaires, et **n'est plus exprimée au niveau du cerveau**.



ZONES D'EXPRESSION DE LA PROTÉINE



La protéine MEIS2 est cruciale pendant la formation de l'embryon, mais n'est plus aussi importante après la naissance : de nombreux autres gènes entrent en jeu dans les mêmes zones d'expression.

Selon les experts interrogés, il est peu probable que de nouveaux symptômes apparaissent après la petite enfance.

- Par exemple, si un enfant n'a pas de malformation cardiaque dès la naissance due à la mutation, il n'a à priori pas plus de risque qu'un autre enfant de développer des problèmes cardiaques dans le futur.

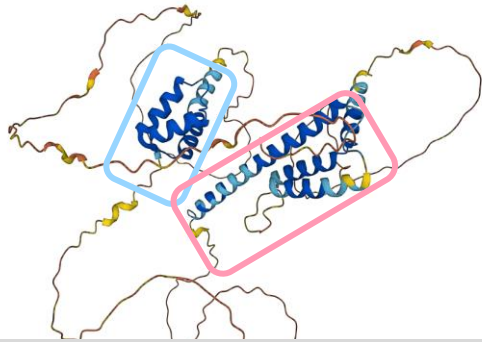
Il y a peu de données à ce jour sur les complications induites par les symptômes à l'âge adulte car la majorité des patients référencés dans la littérature sont encore enfants ou adolescents.



- “ Après la naissance, il n'y a pas de risque que MEIS2 perturbe les tissus ou les organes où elle est exprimée. Il y a tellement d'autres gènes, ce n'est pas obligatoire d'avoir 100% de protéines MEIS2 fonctionnelles ! ”
- 👤 Experte en génétique, Italie

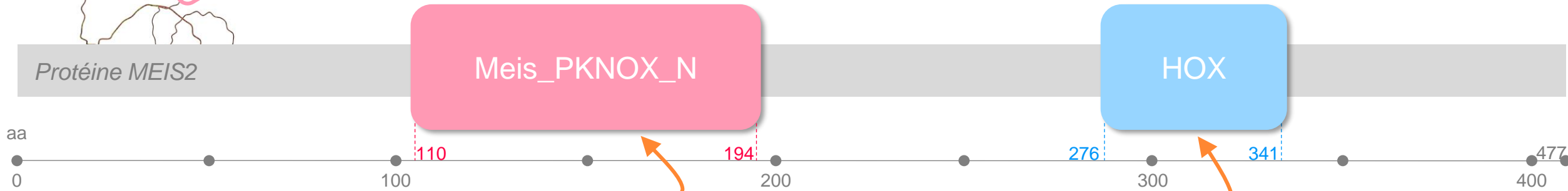
Protéine MEIS2 (3/3) – Domaines clés

- La protéine MEIS2 contient **deux domaines clés**, dont notamment **l'homéodomaine (HOX)** jouant un rôle très important dans la liaison à l'ADN et donc dans le bon fonctionnement de la synthèse des protéines.



Domaine retrouvé dans toutes les protéines **PKNOX** et **MEIS**

Facteur de **liaison à l'ADN** impliqué dans la **régulation de la transcription** des procédés clés du **développement**



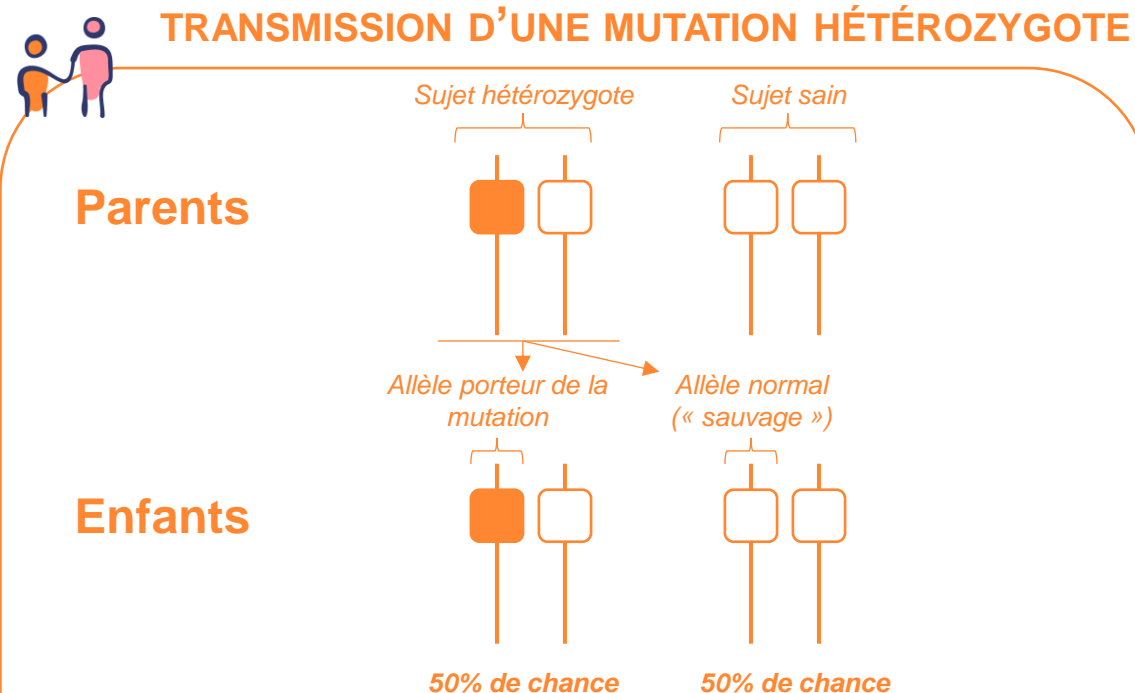
Protéine MEIS2

Taille : 477 acides aminés
Masse moléculaire : 51790 Da
N°ID : O14770

Pour que la protéine MEIS2 puisse se lier aux autres facteurs de transcription et **assurer sa fonction**, il est nécessaire que ces **deux domaines soient correctement exprimés**.

Transmission de la mutation

- Dans le cas d'une **mutation hétérozygote**, le porteur a une chance sur deux de transmettre la mutation à sa descendance et peut avoir recours à la FIV afin d'éviter cette hérédité.



Une mutation hétérozygote signifie qu'un des deux chromosomes **porte un allèle avec la mutation**.

Dans ce cas-là, la personne portant la mutation a **une chance sur deux de transmettre la mutation** à sa descendance.

FÉCONDATION IN VITRO ET DPI



Avoir recours à la **FIV** permet d'éviter la transmission de la mutation à la descendance, notamment grâce au **diagnostic pré-implantatoire (DPI)** :

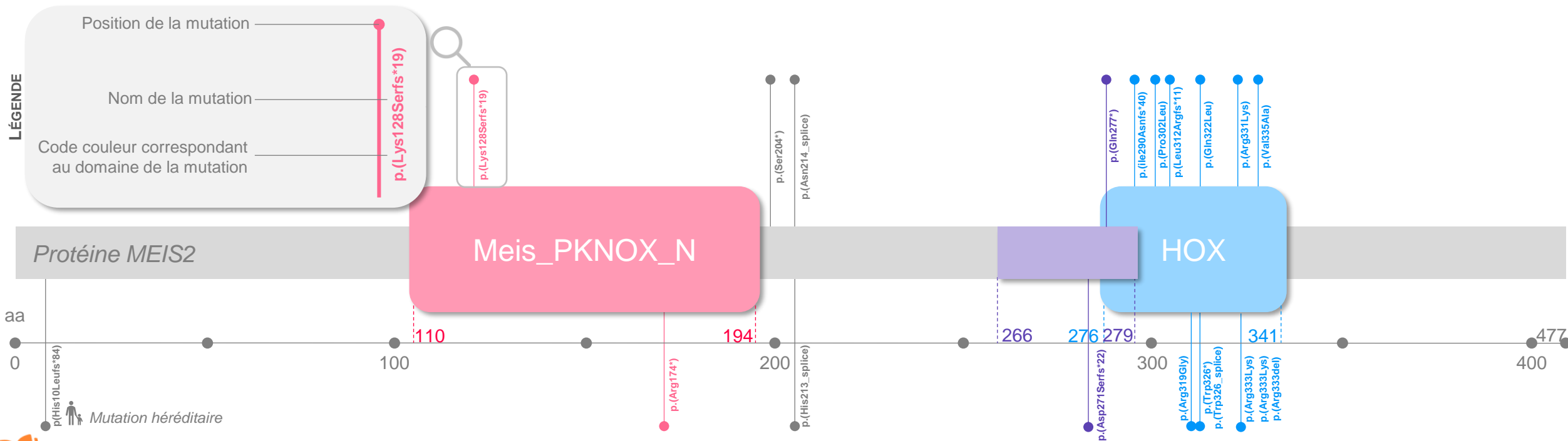
- ❖ Le diagnostic pré-implantatoire est proposé aux couples ayant « une forte probabilité de donner naissance à un enfant atteint d'une maladie génétique d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic » (*Article L2131-4 du code civil*)
- ❖ Il consiste à réaliser un **diagnostic génétique à partir de cellules prélevées** (biopsie) sur un **embryon obtenu par fécondation in vitro (FIV)**. Il représente depuis 2000 une alternative au diagnostic prénatal dont le seul recours était l'interruption médicale de grossesse, en cas d'atteinte du fœtus.
- ❖ Le DPI est réalisé dans des **centres spécialisés** dans les domaines de la génétique et de l'aide médicale à la procréation (AMP).

💬 Il y a une chance sur deux de transmettre la mutation, en sachant que le phénotype et l'évolution des symptômes peuvent être complètement différents entre le parent et l'enfant. Le moins risqué est donc d'envisager une FIV. 💬


👤 Expert en génétique, Belgique


Vue d'ensemble des cas de mutations référencés

- Une **cinquantaine de cas** de mutations sur le gène MEIS2 chez des nouveau-nés, incluant les mutations *de novo* et héréditaires, ont été reportés dans la littérature dont une vingtaine ont été détaillés cliniquement.



- Chaque mutation est **unique** (position, type de mutation), à une exception près (deux occurrences de p.(Arg333Lys)), mais avec des symptômes différents → **il n'est pas pertinent de comparer les cas cliniques entre eux** ⚠️ (plus de détails concernant les symptômes diapositive 18)
- Même si la majorité des mutations décrites se trouvent sur l'**homéodomaine**, il ne semble pas y avoir de corrélation entre la localisation de la mutation (domaine, début/fin de la protéine) et la sévérité des symptômes. En revanche, le **type de mutation** (non-sens, frameshift,...) pourrait avoir un impact sur la pathogénicité.
- Les cas décrits dans la littérature correspondent aux **mutations pathogènes** : des cas asymptomatiques peuvent exister mais ne sont pas forcément diagnostiqués.

La raison pour laquelle la plupart des cas décrits dans la littérature est sur l'homéodomaine est que la majorité sont des mutations non-sens et sont donc pathogènes. 

 Expert en génétique, Belgique

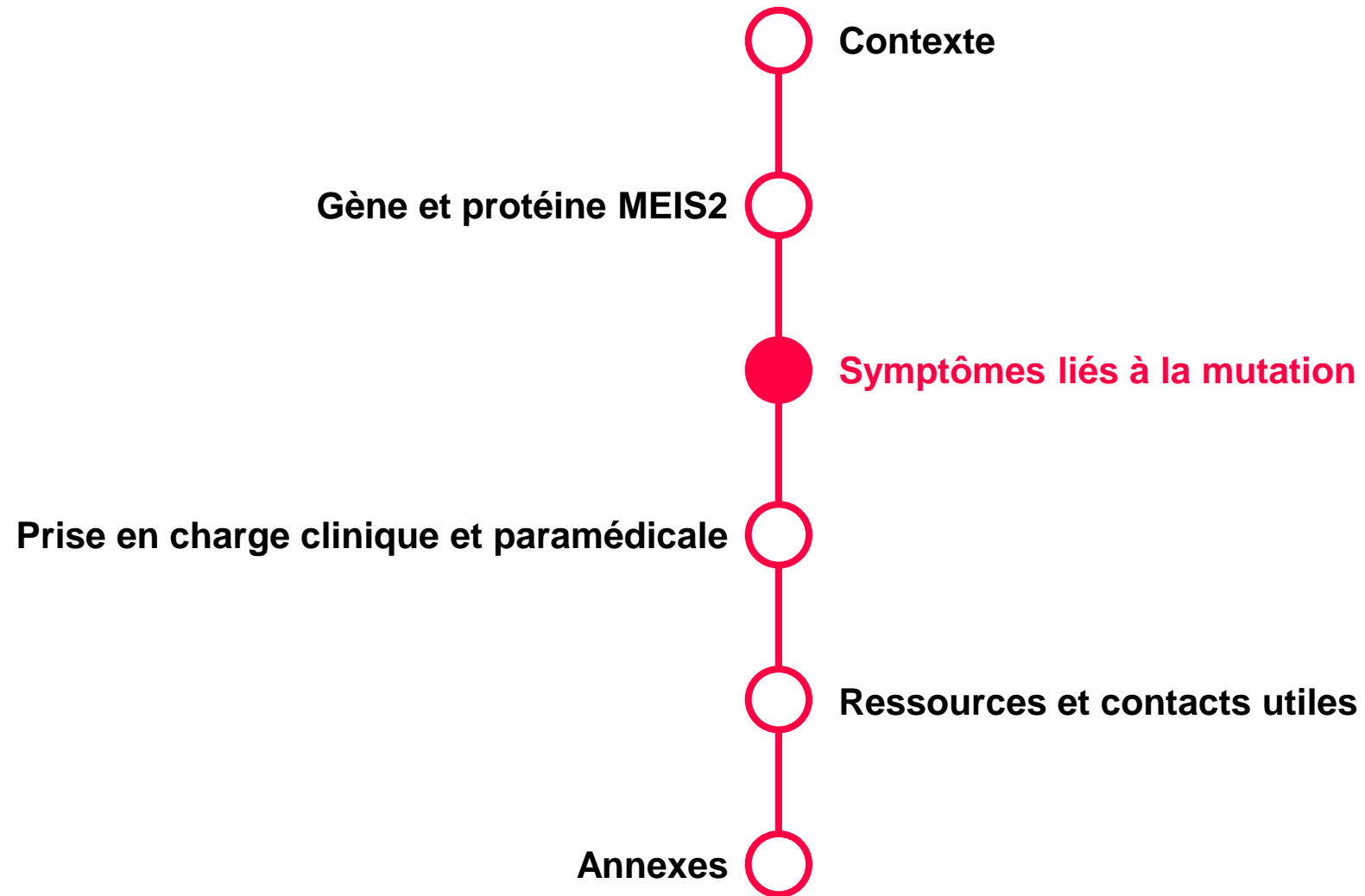
Synthèse de l'investigation sur le gène et la mutation

RÔLE DU GÈNE ET DE LA PROTÉINE MEIS2

- Le gène MEIS2 est fortement impliqué lors de la phase d'embryogénèse, notamment dans la **formation de la crête neurale** (cerveau, crâne) et du **palais**.
- Une mutation sur ce gène explique donc la **présence d'une fente** vélaire, palatine ou labio-palatine, chez les enfants atteints, ainsi que des **troubles neurodéveloppementaux**.
- Son rôle n'est plus aussi important après la naissance car de nombreux autres gènes entrent en jeu dans les mêmes zones d'expression.
- Selon les experts interrogés, il est peu probable que de **nouveaux symptômes** apparaissent pendant et après l'enfance.

MUTATION SUR LE GÈNE

- Une **cinquantaine de cas** de mutation *de novo* sur le gène MEIS2 ont été référencés dans la littérature et correspondent aux **mutations pathogènes** : des cas asymptomatiques peuvent exister mais ne sont pas forcément diagnostiqués.
- Il n'y a pas de corrélation entre la localisation de la mutation (domaine, début/fin de la protéine) et la sévérité des symptômes. En revanche, le **type de mutation** (non-sens, *frameshift*,...) pourrait avoir un impact sur la pathogénicité.
- Les **phénotypes et les symptômes sont similaires** entre les différents patients, mais leur **sévérité est très variable** (ex. type de mutation sur la pathogénicité). Plus de détails sur les symptômes se trouvent diapositive 18.
- Dans le cas d'une mutation hétérozygote, le porteur a **une chance sur deux de transmettre la mutation** à sa descendance et peut avoir recours à une FIV puis un diagnostic pré-implantatoire afin d'éviter cette hérédité.



Prévalence des symptômes

- Chez les enfants porteurs d'une mutation sur le gène MEIS2, les symptômes les plus fréquents sont les **troubles moteurs** et les **troubles du langage**, souvent associés à un **retard cognitif** et une **fente palatine**.

SYMPTÔME	~ PRÉVALENCE* (%)
Troubles moteurs	100
Troubles de la parole et du langage	90
Retard cognitif <i>Dont spectre du trouble autistique</i>	91 50
Fente palatine	73
Malformation cardiaque congénitale	45
Problèmes d'ouïe et/ou infections fréquentes	20
Problèmes de vue	21

AUTRES SYMPTÔMES FRÉQUENTS :

- Troubles de **succion-déglutition** (alimentation difficile, RGO, ...)
- Paramètres **dysmorphiques** (rétrognathie, sourcils arqués, ...)
- **Hypotonie** et/ou **hypertonie** des muscles du corps et du visage

SYMPTÔMES PLUS RARES :

- *Apnée du sommeil*
- *Cryptorchidies*
- *Problèmes comportementaux*
- *Dermatite*
- *Epilepsie*
- *Insuffisance respiratoire*
- *Scoliose*



Il y a peu de données à ce jour sur l'évolution des symptômes à l'âge adulte car la majorité des patients référencés dans la littérature sont encore enfants ou adolescents.

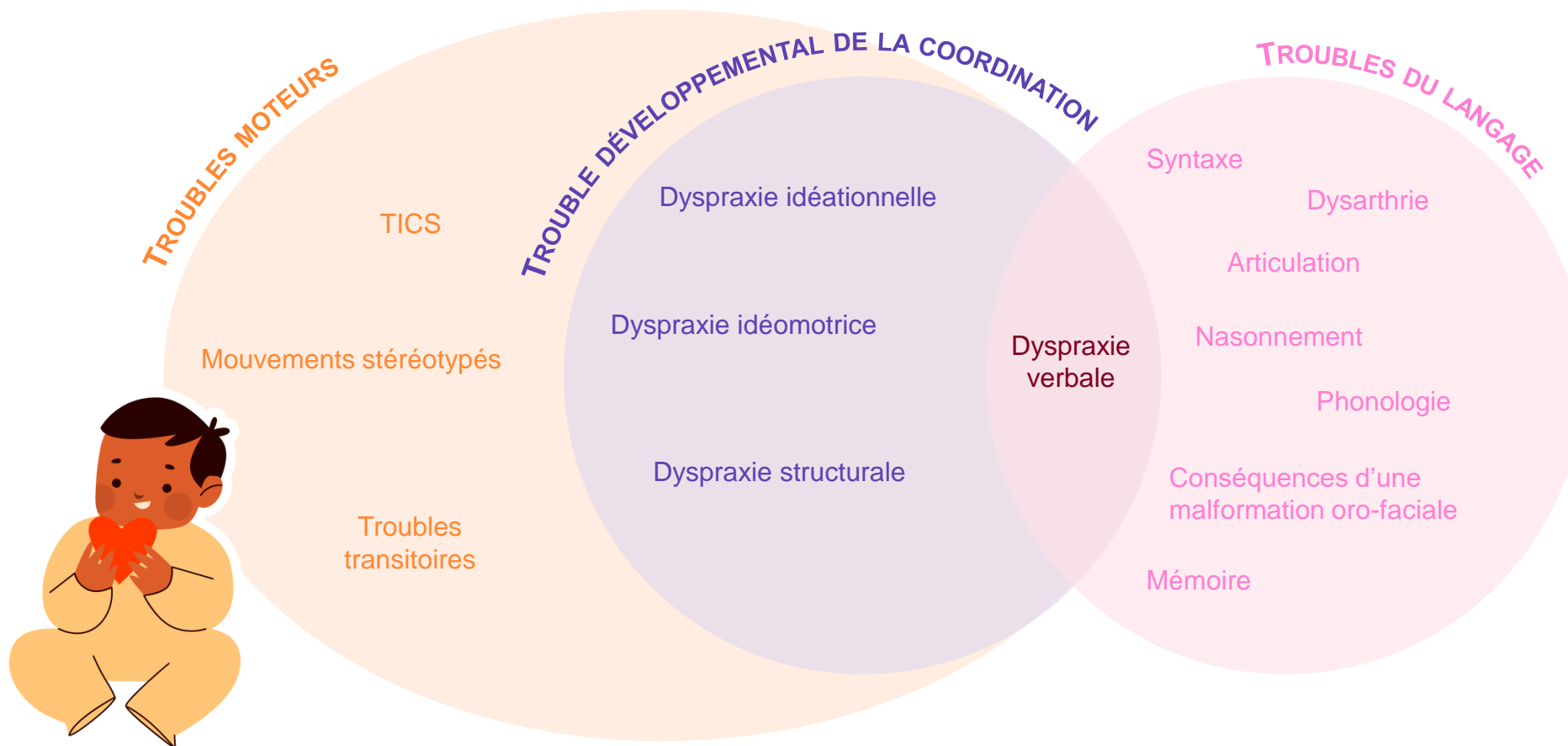


Les symptômes **se repèrent pour la majorité dès la naissance et la petite enfance**, notamment concernant les **troubles moteurs et troubles du langage** (retard dans le quatre-patte et la marche, peu de babillage, retard de la parole, ...).

- ▶ **Les troubles moteurs et troubles de la parole et du langage ayant la plus forte prévalence chez les enfants atteints d'une mutation sur le gène MEIS2, nous avons focalisé notre investigation sur les prises en charge possibles pour ces symptômes.**

Les troubles moteurs et troubles du langage

- Les troubles moteurs et du langage, prédominant chez les enfants atteints d'une mutation sur le gène MEIS2, regroupent un **ensemble de symptômes** étroitement liés et pouvant **co-exister** chez un même individu.



Un diagnostic plus précis permettrait **d'identifier** les troubles spécifiques mis en cause et ainsi :

- D'avoir plus de visibilité sur les **aires d'apprentissage non impactées**
- D'optimiser la **prise en charge** pluridisciplinaire et la **coordination** des soins
- De faciliter la **recherche d'information** (avec les médecins, associations de patients, ...).

Sources : entretiens Fondation Alcimed, [17]

Le trouble développemental de la coordination (TDC)

- Le trouble développemental de la coordination (TDC), ou dyspraxie, englobe plusieurs **aires cognitives et motrices** différentes, plus ou moins impactées en fonction des enfants et de leurs autres symptômes.

BON À SAVOIR

TROUBLE DÉVELOPPEMENTAL DE LA COORDINATION

Dyspraxie idéationnelle

Planifier une séquence de mouvements nécessaires pour réaliser une action

Dyspraxie idéomotrice

Suivre une séquence de mouvements nécessaires pour réaliser une action

Dyspraxie verbale

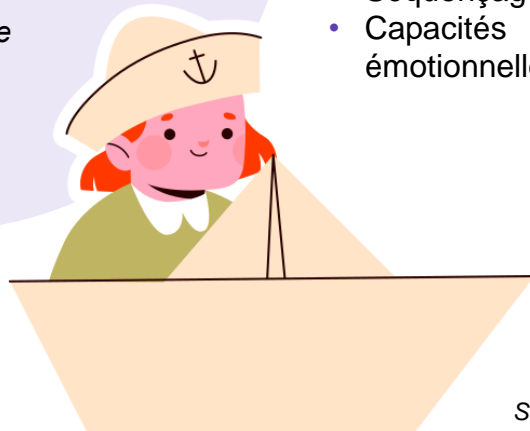
Voir plus bas

Dyspraxie structurale

Se repérer dans l'espace

❖ AIRES IMPACTÉES

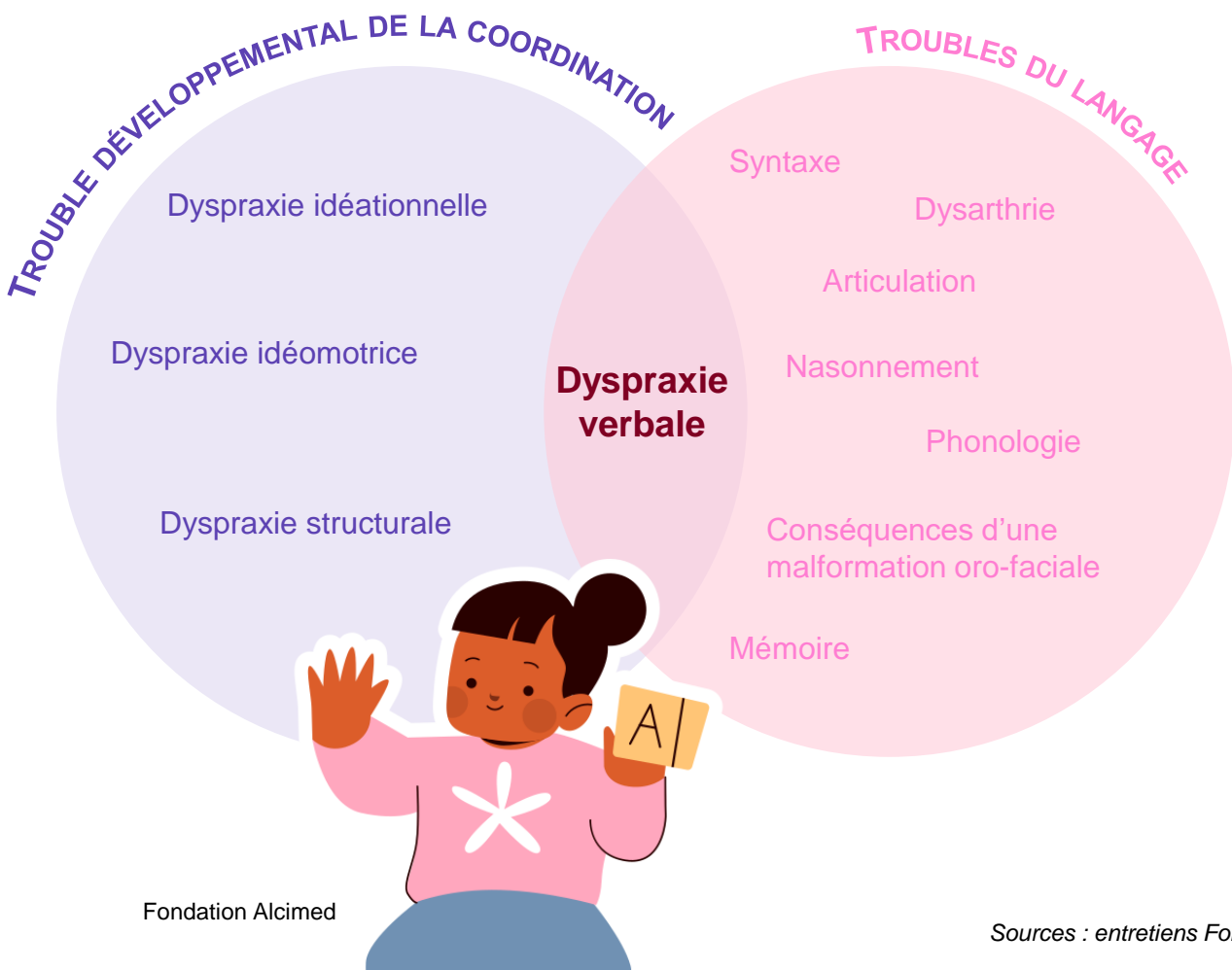
- Motricité fine et globale
- Capacité organisationnelle
- Coordination et équilibre
- Planification
- Mémoire
- Parole
- Séquençage
- Capacités sociales et émotionnelles



- Il existe une grande **hétérogénéité** dans les différentes capacités cognitives et motrices chez les enfants diagnostiqués avec un TDC : certains enfants peuvent être limités dans une seule activité (ex. graphisme) et d'autres dans plusieurs activités, notamment de la **vie quotidienne** (se moucher, se brosser les dents, faire ses lacets, ...).
- Pour les enfants avec un TDC, le **développement d'automatismes peut-être difficile**, et donc, malgré des **exercices répétés**, la tâche à exécuter est souvent **perçue comme une première fois**.
- Leurs difficultés motrices et visuo-spatiales **s'aggravent avec la fatigue** ce qui peut entraîner une **surcharge cognitive**.
- Plus de la moitié des enfants avec un TDC sont **dysgraphiques** (trouble de l'écriture manuscrite).
- Les personnes présentant un TDC pourraient développer secondairement des **troubles psychopathologiques** (anxiété, trouble émotionnel, ...) souvent dus à une estime de soi dégradée et/ou au regard des autres. Ces facteurs pourraient également avoir des répercussions sur la **qualité du sommeil**.
- L'impact sur la qualité de vie, notamment dans le cadre scolaire, est moindre chez les individus en situation de choisir leurs activités et loisirs en **fonction de leurs capacités et de leurs goûts**.

Zoom sur la dyspraxie verbale

- La dyspraxie verbale engendre différents symptômes chez les enfants et peut être causée par une mutation sur un gène, dont **MEIS2** qui a été identifié comme ayant une **relation de cause à effet directe**.



CAUSES

La dyspraxie verbale peut être **isolée** ou causée par une **condition génétique** dans 1 cas sur 3. Plus de 30 gènes ont été identifiés comme pouvant avoir une relation de **cause à effet directe** avec la dyspraxie verbale, dont le **gène MEIS2**.

SYMPTÔMES POSSIBLES

Chez les jeunes enfants :

- Difficultés à se nourrir
- Babillent moins ou jouent moins avec des sons que les autres enfants
- Utilisent une gamme limitée de sons lorsqu'ils commencent à parler
- Ont plus de facilité à comprendre les autres qu'à parler eux-mêmes
- Lutent visiblement pour parler, tâtonnent ou cherchent des sons
- Difficulté à se faire comprendre, même par ses proches.

Pour les enfants plus âgés :

- Ont du mal à prononcer des mots ou des phrases plus longs
- Suppriment ou ajoutent des sons aux mots ou remplacent des sons par des sons inattendus
- Disent le même mot de plusieurs façons différentes
- Soulignent la mauvaise partie d'un mot ou d'une phrase, ce qui donne à leur discours un air « robotique » ou « accentué »
- Rencontrent des difficultés avec la motricité fine et globale (autres dyspraxies)

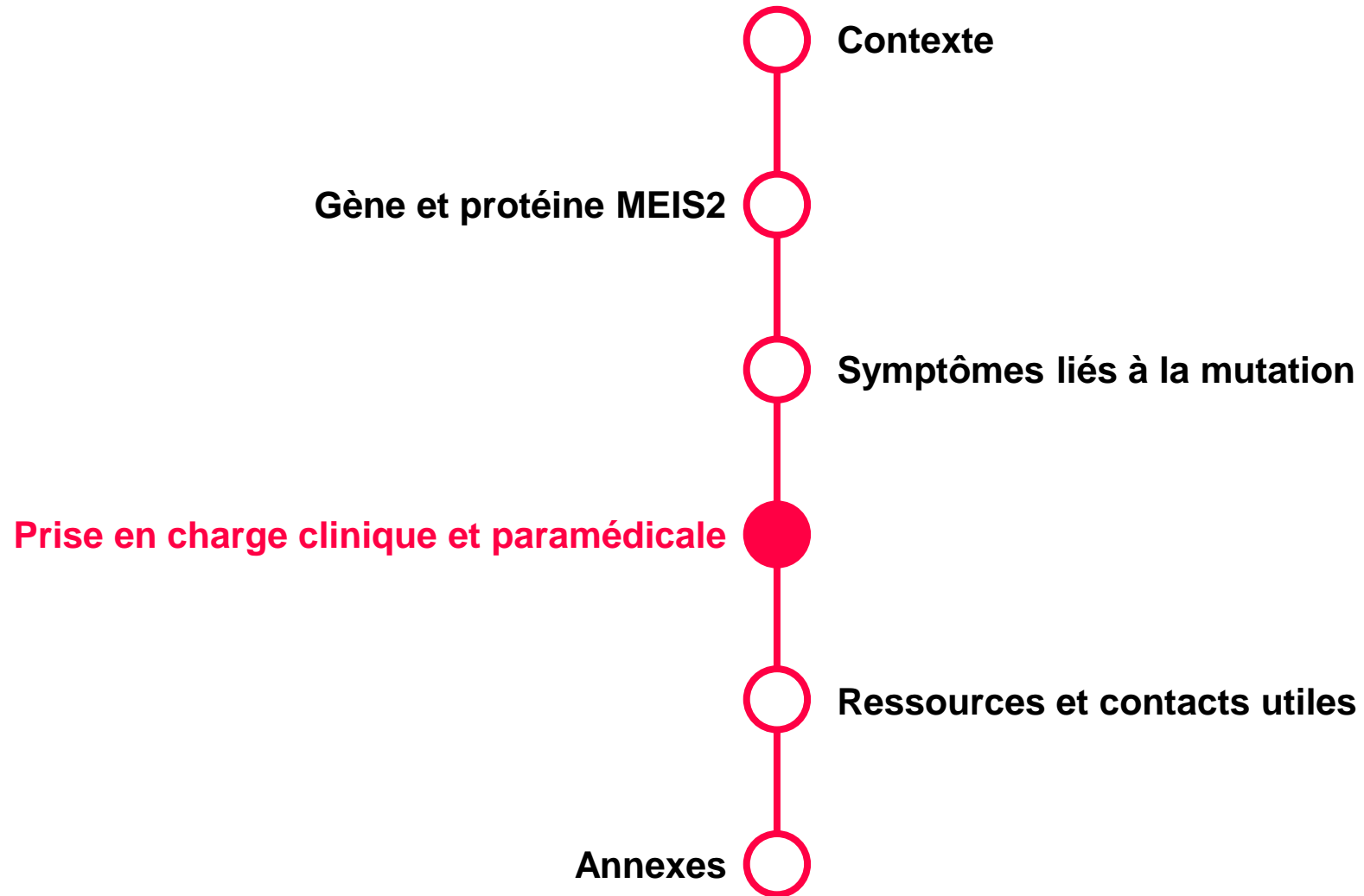
Synthèse de l'investigation sur les symptômes

PRÉVALENCE DES SYMPTÔMES

- Chez les enfants porteurs d'une mutation sur le gène MEIS2, les symptômes les plus fréquents sont : les **troubles moteurs** (100%), les **troubles du langage** (90%), le **retard cognitif** (91%) et la **fente palatine** (70%).
- Les symptômes **se repèrent pour la majorité dès la naissance** et la petite enfance, notamment concernant les troubles moteurs et troubles du langage (retard dans le quatre-patte et la marche, peu de babillage, retard de la parole, ...).
- Il y a **peu de données à ce jour sur l'évolution des symptômes à l'âge adulte** car la majorité des patients référencés dans la littérature sont encore enfants ou adolescents.

LES TROUBLES MOTEURS ET TROUBLES DU LANGAGE

- Les troubles moteurs et du langage, prédominant chez les enfants atteints d'une mutation sur le gène MEIS2, regroupent un ensemble de symptômes étroitement liés et pouvant **co-exister** chez un même individu, dont notamment le **trouble développemental de la coordination** (TDC) et la **dyspraxie verbale**.
- Les enfants avec un TDC présentent des difficultés très hétérogènes en fonction des **aires cognitives et motrices impactées** (mémoire, motricité fine et globale, coordination) qui peuvent **s'aggraver avec la fatigue** (risque de surcharge cognitive). Ils peuvent également rencontrer des difficultés à développer des automatismes lors de l'apprentissage de nouvelles compétences.
- La dyspraxie verbale, se trouvant à l'interface entre le TDC et les troubles du langage, a une **relation de cause à effet directe avec le gène MEIS2**. Les enfants avec une dyspraxie verbale ont souvent comme symptômes des difficultés avec la motricité fine et globale (TDC).



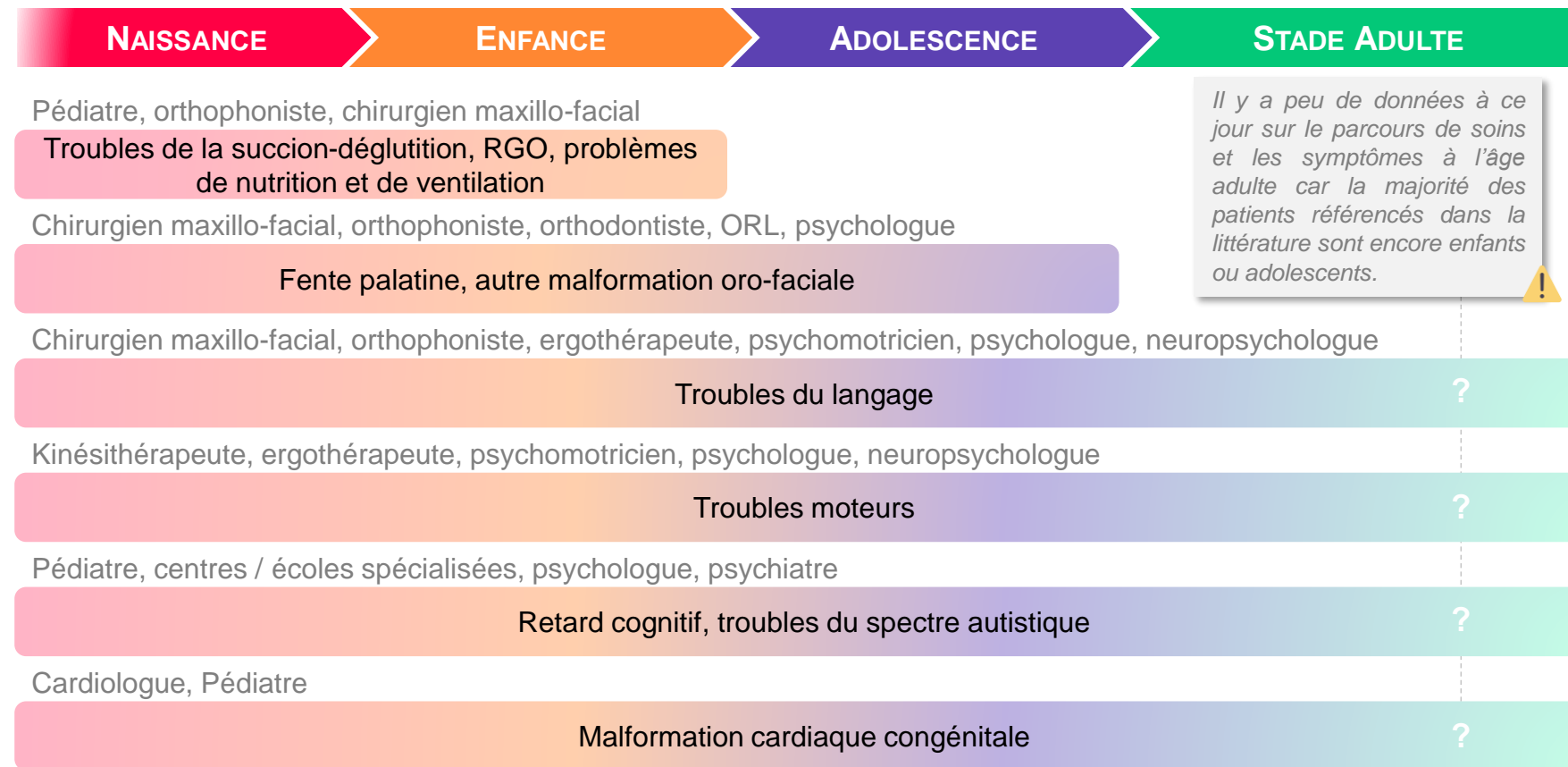
Evolution du **parcours de soins et acteurs impliqués**

- Il n'y a **pas de parcours de soins et de thérapies spécifiques** aux mutations sur le gène MEIS2 : la prise en charge est symptomatique et implique de nombreux acteurs de la santé.



Il n'y a **pas de parcours de soins et de thérapies spécifiques** pour les enfants porteurs d'une mutation sur le gène MEIS2.

La prise en charge se fait de manière **symptomatique** et par **une équipe pluridisciplinaire** dès la naissance.



Thérapies spécifiques à la dyspraxie verbale


- Différentes thérapies ont émergé ces dernières années dans la prise en charge de la dyspraxie verbale avec un **niveau de preuve** variable, la recherche étant toujours en progression.





Cliquez sur chaque thérapie pour plus d'information


Niveau de preuve


+


Rapid Syllable Transition Treatment (ReST) – Utilisation de mots « non-sens » pour que l'enfant se concentre sur les mouvements et la coordination
 *difficultés modérées, enfants plus âgés (> 7 ans)*

Nuffield Dyspraxia Programme 3rd edition (NDP3) – Utilisation d'images pour représenter les consonnances et les voyelles
 *difficultés sévères, jeunes enfants*

Dynamic Temporal and Tactile Cueing (DTTC) – Focalisation sur le mouvement de la bouche et la proprioception
 *difficultés sévères, jeunes enfants*

Prompts for Restructuring Oral Muscular Phonetic Targets (PROMPT) – Approche tactile et kinesthésique se focalisant sur le toucher et les sensations
 *tous les enfants avec une dyspraxie verbale*

Integrated Phonological Awareness (IPA) – Approche combinée (production de la parole, conscience phonologique, connaissance des lettres et des sons,...)
 *enfants à difficultés modérées et/ou enfants plus âgés (> 7 ans)*

Ultrasound biofeedback – Visualisation en temps réelle des mouvements de la langue.
 *enfants à difficultés modérées et/ou enfants plus âgés (> 7 ans)*



Selon les experts, il est important de considérer que la durée de traitement recommandée est de 4 fois par semaine pendant 12 à 16 sessions avec une pause de 4-6 semaines avant tout nouveau cycle, avec un encadrement par un professionnel de santé.



Prises en charge complémentaires (1/2) – CAA

- Dans le cas où l'enfant rencontre des difficultés à s'exprimer oralement, des **solutions de communication améliorée et alternative (CAA)** existent afin de **réduire sa frustration et faciliter le dialogue avec les autres.**

DÉFINITION

La **communication améliorée et alternative (CAA)** fait référence à toutes les façons dont une personne peut communiquer en dehors de la parole. La CAA peut « augmenter » ou assister la parole, ou être utilisée comme une alternative à la parole. Les exemples de CAA comprennent les gestes, la langue des signes et les dispositifs de communication *low tech* et *high tech* :

- ✓ **CAA sans assistance** : sans utilisation d'outils externes. Inclut par exemple les gestes et langage des signes.
- ✓ **CAA avec assistance** :
 - *Low tech* : communication avec des images et livre de pictogrammes, par exemple le système PECS (Système de Communication par Echange d'Image).
 - *High tech* : dispositifs de communication digitaux, par exemple les applications sur tablette (ProLoQuo, LAMP Words For Life).

BON À SAVOIR

- Il est possible de faire des **mix** entre les différents types de CAA.
- Ces méthodes peuvent être utilisées sans **diagnostic médical** et à n'importe quel moment par l'enfant **à la maison** et **à l'école**.
- Ces méthodes sont **complémentaires du travail chez l'orthophoniste** et ne le remplace en aucun cas
- Tous les enfants présentant des troubles du langage, et plus généralement qui ont du mal à s'exprimer, sont **éligibles**.
- Les études montrent que ces méthodes permettent **d'étendre les capacités de communication** malgré la crainte fréquente des parents à une tendance inverse (régression de l'enfant).



Beaucoup de parents craignent que la CAA puisse freiner le développement du langage, mais au contraire. Ça donne un moyen aux enfants de dire ce qu'ils veulent dire sans frustration.



Experte en thérapie du langage, Australie



Exemples de ressources et sites utiles pour se renseigner [diapositive 35](#)

Prises en charge complémentaires (2/2) – DTx

- Plusieurs études ont démontré l'efficacité des **thérapies digitales** pour le traitement ou la prévention des troubles du neurodéveloppement chez les enfants, sans cibler spécifiquement la dyspraxie verbale.

Les **thérapies digitales**, ou DTx pour *digital therapeutics*, sont des interventions thérapeutiques fondées sur des **preuves scientifiques** et pilotées par des logiciels numériques afin de prévenir, gérer ou traiter un trouble médical ou une maladie. Ils peuvent être soumis à prescription médicale et remboursés.

Exemples de DTx pour les enfants atteints de troubles du neurodéveloppement :

- **POPPINS** : traitement et rééducation des troubles de l'apprentissage (troubles dys, TDAH) pour les enfants entre 7 et 11 ans. *Possibilité de l'obtenir gratuitement en France avec une mutuelle partenaire.*
- **EndeavorRx** : approuvé par la FDA, traitement des troubles de l'attention (TDAH) chez les enfants entre 8 et 17 ans. *Coût de 99\$ pour 30 jours, sous prescription médicale aux USA.*


➤ THÉRAPIES DIGITALES (DTx)



DTx Poppins

AUTRES SOLUTIONS DIGITALES ◀

“ La gamification de l'apprentissage chez les enfants améliore fortement leur engagement. En revanche, je conseillerais surtout de se fier aux DTx qui ont une preuve d'efficacité. ”

 *Experte en thérapie du langage, Australie*

A noter que de nombreuses autres plateformes digitales et applications sont disponibles pour le support thérapeutique des enfants avec des troubles du neurodéveloppement. Elles n'ont pas le statut de « DTx » car il n'y a **pas de preuves scientifiques** de leur efficacité : elles ne sont ni soumises à prescription médicale, ni remboursées. De ce fait, elles ne sont pas spécialement recommandées par les experts.

Exemples non exhaustifs:

- *Volo Bla Bla: troubles du langage et de l'apprentissage*
- *Mightier : gestion des émotions*
- *Tali : troubles de l'attention et de la concentration*
- *Nabook : plateforme de lecture pour enfants de 7 à 14 ans incluant un mode « dys »*

Suivi paramédical complémentaire (1/3)

- Différentes méthodes thérapeutiques paramédicales ont été identifiées dans le parcours de soins des enfants avec troubles moteurs et troubles du langage.



Thérapie du langage

Travail avec un orthophoniste des différents troubles du langage ainsi que des troubles associés à la compréhension du langage oral et écrit et à son expression.

Objectif : prévenir, évaluer et prendre en charge le plus tôt possible.



Kinésithérapie

Travail sur la posture, l'équilibre, la coordination, la motricité fine et globale et la force musculaire.

Objectif : améliorer et développer les capacités motrices.



Ergothérapie

Travail sur l'adaptation de l'environnement en fonction des capacités motrices et cognitives de l'enfant.

Objectif : améliorer et développer les capacités fonctionnelles de l'enfant sur lesquelles les troubles moteurs et du langage ont un impact.



Thérapie psychomotrice

Travail sur les capacités psychomotrices de l'enfant et son autonomie.

Objectif : harmoniser le développement psychomoteur, mieux comprendre les difficultés, accompagner la scolarité, soutenir les parents.

Suivi paramédical **complémentaire** (2/3) – Neuropsychologie

- Pour un enfant avec une dyspraxie verbale ou autre trouble de l'apprentissage, le suivi par un neuropsychologue permet de comprendre sa manière de penser et réfléchir, et ainsi de proposer des **méthodes de travail adaptées**.


DÉFINITION

Le psychologue clinicien spécialisé en neuropsychologie ou « neuropsychologue » peut intervenir auprès d'adultes, d'enfants et de personnes âgées présentant :

- Des lésions cérébrales acquises (traumatisme crânien, AVC, ...)
- Des **troubles neurodéveloppementaux** (troubles moteurs, troubles du langage, troubles des apprentissages)
- Des maladies neurodégénératives (Alzheimer, Parkinson, ...)
- Des **maladies génétiques**



“ Consulter un neuropsychologue pour un enfant avec une dyspraxie verbale est très important et très utile pour lui et les parents. Cela permet de comprendre comment l'enfant apprend, sur quelle capacité il travaille le plus (ex. type de mémoire) et ce qui marche le mieux pour lui. Il y a beaucoup d'hypothèses concernant la cognition de ces enfants, mais on ne peut pas comprendre son profil tant qu'on ne fait pas de test. ”

 Experte en thérapie du langage, Australie

OBJECTIF

Chez un enfant présentant un ou plusieurs troubles neurodéveloppementaux, l'objectif est de mieux **comprendre le développement cognitif** de l'enfant en identifiant les aires du cerveau activées, ses **capacités à communiquer**, à percevoir son environnement, à se concentrer ou se souvenir d'un événement, et ainsi de **mieux comprendre son profil** afin de lui apporter les aides nécessaires.

C'est une aide à la **réflexion diagnostique**, qui peut déterminer et appuyer une orientation scolaire et/ou **médico-sociale** et permet la mise en place **d'adaptations scolaires et dans le quotidien**.

RÉÉDUCATION

La prise en charge rééducative de l'enfant se traduit par des **séances d'entraînement** des capacités atteintes déterminées lors de l'évaluation.

Cela permet de comprendre ses **difficultés** (psychoéducation) et d'apprendre à les **compenser** en s'appuyant sur ses facultés (métacognition).

Exemples de jeux utilisés lors des sessions permettant de travailler sur la discrimination visuelle, le sens de l'observation et la concentration : Le Lynx, Clac clac, Dobble, les Sardines, les cubes mathlinks, ...

Suivi paramédical **complémentaire** (3/3) – Psychologie

- La **communication** et le **déliement de la parole** chez les enfants porteurs d'une fente, avec ou sans trouble du langage, peuvent être solidement améliorés par un suivi psychologique tout au long du parcours de soins.

QUAND ?

DANS QUEL BUT / QUELS SONT LES BIENFAITS ?



Naissance

- **Vécu des parents** : acceptation du diagnostic, diminution de l'appréhension et peur de la chirurgie
 - **Pour la mère** : gérer la difficulté avec l'allaitement, la relation avec le bébé (dépendance, rejet, dépression post-partum)

Acceptation



Enfance

- **Vécu de l'enfant** : discussion autour de la douleur, gestion des émotions (peur, colère, angoisse) induites par les chirurgies à venir, refus des actes médicaux, frustration due à leur inintelligibilité, lien social avec les autres (difficultés à l'école, ...)
- **Vécu des parents** : amélioration de la communication

Communication



Adolescence

- **Vécu de l'adolescent** : construction de l'image qu'ils ont d'eux même, gestion des relations sociales

Construction

QUI CONTACTER ?

Psychologue ou psychiatre spécialisé dans le suivi des enfants



Dans le parcours de soins des enfants porteurs d'une fente, ou avec un trouble du langage, la psychologie est très importante, surtout pour la communication avec les autres. ”



ORL, France



Ces enfants ont un vocabulaire, le langage s'est développé. Il faut pouvoir leur dire « Toi tu sais très bien parler, c'est ta bouche qui n'y arrive pas ». ”

Psychologue, France

Gestes du quotidien pouvant compléter la prise en charge

- En plus des thérapies et méthodes complémentaires pour prendre en charge le TDC et les troubles du langage, **certains gestes peuvent être implémentés au quotidien** par la famille et par le corps enseignant.

⚠ Ces recommandations sont **non-exhaustives** et ne possèdent pas de **preuve d'efficacité**. Elles ne peuvent substituer un suivi médical et paramédical adapté. ⚠



À l'école

- Aménager le **poste de travail** (tapis antidérapant, strict nécessaire sur le bureau, ...) et le **matériel** (surligner les interlignes, feuilles quadrillées, ...)
- Ecouter l'enfant et encourager sa **participation**
- Aménager les **consignes** (reformulation, temps supplémentaire, ...)
- Ne pas imposer des exercices : prendre en compte ses **préférences** et ses **points forts**
- **Tenir compte de sa fatigue** afin d'éviter une **surcharge cognitive**
- Aider au **séquençage** des tâches
- Privilégier une **place en face du tableau** afin de limiter les difficultés de repérage visuel et faciliter la prise d'informations
- **Surligner** (plutôt que souligner) les points importants, **encadrer**, utiliser autant que possible un **code couleur**
- Utiliser le **guide-ligne** (cache)
- Faciliter la représentation visuelle en passant par des **schémas** et **cartes mentales**
- Indiquer le **temps restant** pour finir un exercice (utilisation d'un minuteur)



À la maison

- Utiliser des **photos**, des **images** pour que l'enfant puisse étayer ses propos
- Lui **laisser le temps** de s'exprimer, ne pas lui couper la parole (sensibiliser les frères et sœurs)
- Favoriser les échanges verbaux autour de **jeux et livres** stimulant le **vocabulaire**, la **formulation**, la **logique**, la **mémoire**, **l'attention** et la **motricité** fine et globale :
 - *Lotos d'images, Dominos, Memory, jeu de 7 familles, Qui-est-ce, Où est Charlie, le Lynx, Dobble, puzzle, jeux de construction, ...*
 - *Jeux de fluence pour travailler la rapidité d'utilisation du vocabulaire (trouve 5 noms d'animaux en..., cite 5 activités que tu as fait hier, ...)*
- Créer un « **cahier de vie** » pour écrire la phrase ou le mot du jour, coller des images, ...
- L'encourager à faire des **activités physiques** en tenant compte de ses **préférences** : sports individuels (ex. sports de combat, course, natation, ...), sports collectifs (basketball, volleyball, football, ...).

→ Un répertoire de ressources utiles contenant plus de détails se trouve [diapositive 35](#)



Synthèse de l'investigation sur la prise en charge

PARCOURS DE SOINS

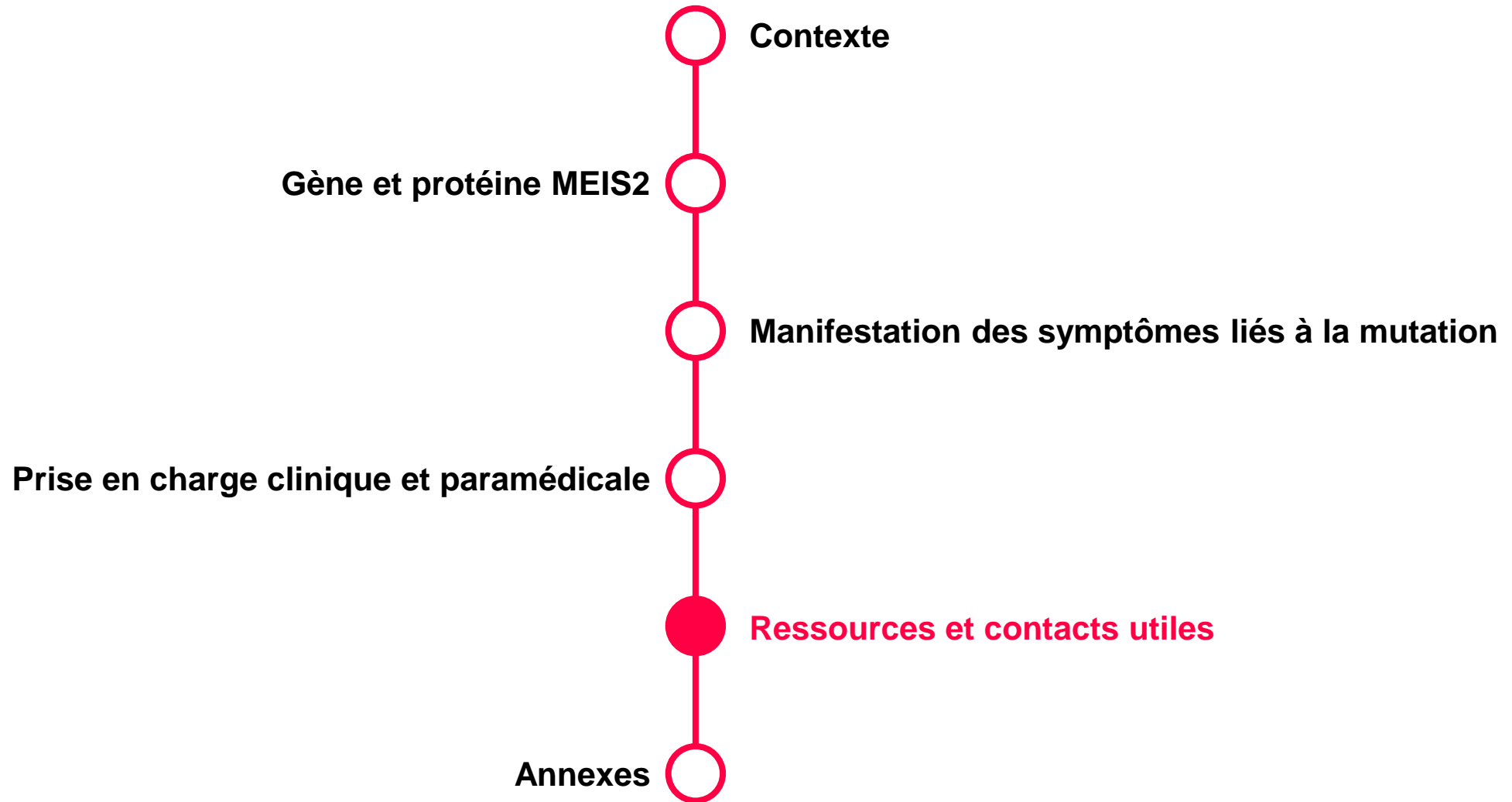
- Il n'y a **pas de parcours de soins et de thérapies spécifiques** pour les enfants porteurs d'une mutation sur le gène MEIS2. La prise en charge se fait de manière **symptomatique** et par une équipe **pluridisciplinaire** dès la naissance.

THÉRAPIES SPÉCIFIQUES À LA DYSPRAXIE VERBALE

- Différentes **thérapies** ont émergé ces dernières années dans la prise en charge de la dyspraxie verbale avec un niveau de preuve variable, la **recherche étant toujours en progression**.

PRISES EN CHARGE COMPLÉMENTAIRES

- D'autres solutions peuvent être envisagées afin de compléter et optimiser la prise en charge, comme la **communication améliorée et alternative** (CAA) et les **thérapies digitales** (DTx).
- De nombreux **acteurs du paramédical** peuvent être sollicités pour les troubles moteurs et troubles du langage (orthophoniste, kinésithérapeute, ergothérapeute, psychomotricien, ...). D'autres spécialités peuvent également être particulièrement pertinentes, notamment la **neuropsychologie** et la **psychologie**.
- Il existe différentes **ressources** pour les parents et les enseignants concernant les **gestes du quotidien** pouvant être mis en place afin de supporter l'enfant dans ses efforts et ses progrès.



Ressources utiles

❖ Troubles du langage

Dyspraxie verbale :

- [Site du centre translationnel pour les troubles du langage](#)
 - [Mémo sur la dyspraxie verbale \(anglais\)](#)
 - [Traitement ReST – information pour les parents \(anglais\)](#)
 - [Mémo sur la CAA \(anglais\)](#)
- [Questions-clés, points d'attention et repères pour faciliter les choix et l'utilisation de la CAA](#)
- [Site de l'association FFDys](#)

Troubles du langage et des apprentissages :

- [Parcours de soins des enfants et adolescents présentant des troubles du langage et des apprentissages](#)
- [Mémo sur les troubles de l'articulation \(anglais\)](#)
- [Mémo sur les troubles phonologiques \(anglais\)](#)
- [Mémo sur la dysarthrie \(anglais\)](#)
- [Bégaiement, troubles de l'articulation, retard de parole et dysphasie au quotidien](#)
- [Comment améliorer le parcours de santé d'un enfant avec troubles spécifiques du langage et des apprentissages ?](#)
- [Liste des centres référents pour le diagnostic des troubles du langage et des apprentissages](#)
- [L'évolution du langage de l'enfant, de la difficulté au trouble](#)
- [Trouble spécifique du langage oral \(TSLO\)](#)

❖ Trouble développemental de la coordination

- [Dyspraxie de l'enfant](#)
- [Troubles « dys » de l'enfant – guide ressource pour les parents](#)

Conseils pour les parents, matériel pédagogique adapté et ludique :

- [DysPositif](#)
- [HopToys](#)
- [MaterielDys](#)
- [Asco&Celda](#)
- [Cartable Fantastique](#)
- [Numéro 1 Scolarité](#)
- [Espace Orthophonie](#)
- [Groupe Facebook « Astuces pour enfants dys »](#)

❖ Séquence de Pierre Robin

- [Parcours de soins d'un enfant porteur d'une séquence de Pierre Robin](#)
- [Guide Pratique à destination des parents](#)
- [Le syndrome de Pierre Robin](#)
- [Protocole National de Diagnostic et de Soins \(PNDS\) – Séquence de Pierre Robin](#)
- [European Guideline Robin Sequence](#)
- [Site de la FSMR TETECOUCO](#)
- [Plaquette du réseau Spraton](#)
- [Podcasts « Mots de tête » à destination des parents](#)

Contacts utiles

❖ Filières Santé Maladies Rares (FSMR)



❖ Associations de patients



Association
Francophone
des Fentes Faciales



❖ Centres de Référence Maladies Rares (CRMR)



❖ Autres

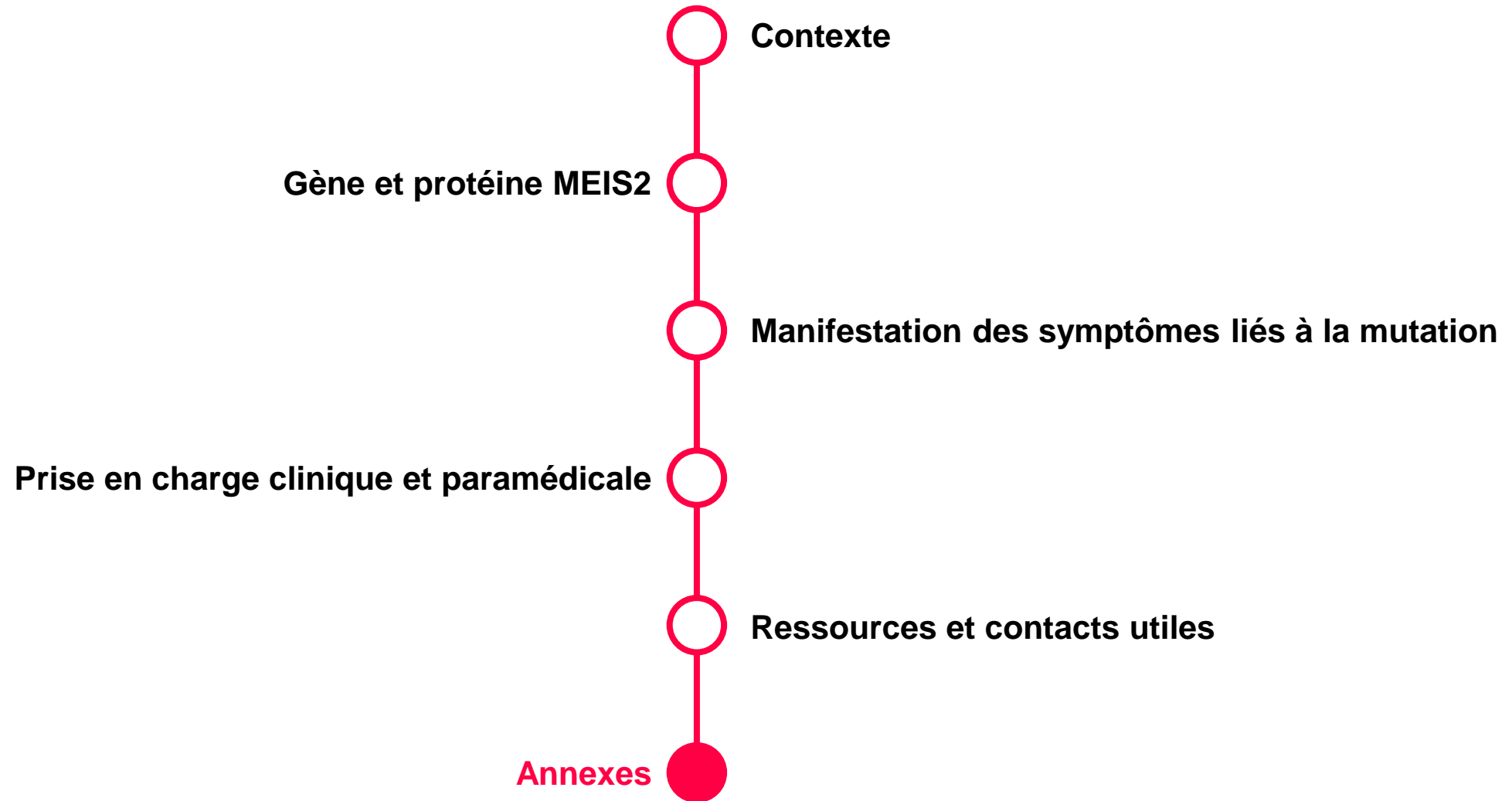


ERN CRANIO



**Translational Centre
for Speech Disorders**
Centre of Research Excellence





Annexes



**Fondation
Alcimed**
pour les maladies rares

Sources – Gène et protéine MEIS2

- [1] Heterozygous loss-of-function variants of MEIS2 cause a triad of palatal defects, congenital heart defects, and intellectual disability, Verheije et al., 2018
- [2] A commentary on de novo MEIS2 mutation causes syndromic developmental delay with persistent gastro-esophageal reflux, Takai et al., 2016
- [3] MEIS transcription factors in development and disease, Schulte et al., 2019
- [4] <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=MEIS2>
- [5] <https://explorebiology.org/bio-dictionary/transcriptionfactor>
- [6] <https://www.proteomicsdb.org/proteomicsdb/#human/proteinDetails/O14770/summary>
- [7] De novo MEIS2 mutation causes syndromic developmental delay with persistent gastro-esophageal reflux, Fujita et al., 2016
- [8] <https://alphafold.ebi.ac.uk/entry/O14770>
- [9] https://smart.embl.de/smart/show_motifs.pl
- [10] Le diagnostic préimplantatoire et vous, Agence de la biomédecine, 2022
- [11] A novel *MEIS2* mutation explains the complex phenotype in a boy with a typical *NF1* microdeletion syndrome, Santoro et al., 2021
- [12] Characterization of a 5.3 Mb Deletion in 15q14 by Comparative Genomic Hybridization Using a Whole Genome “Tiling Path” BAC Array in a Girl With Heart Defect, Cleft Palate, and Developmental Delay, Erdogan et al., 2006
- [13] De novo missense variants in MEIS2 recapitulate the microdeletion phenotype of cardiac and palate abnormalities, developmental delay, intellectual disability and dysmorphic features, Douglas et al., 2018
- [14] Intellectual disability associated with craniofacial dysmorphism, cleft palate, and congenital heart defect due to a de novo MEIS2 mutation: A clinical longitudinal study, Gangfuss et al., 2020
- [15] MEIS2 gene is responsible for intellectual disability, cardiac defects and a distinct facial phenotype, Gilberti et al., 2019
- [16] MEIS2 Involvement in Cardiac Development, Cleft Palate, and Intellectual Disability, Louw et al., 2015

Sources – Symptômes et prise en charge

- [17] <https://tnd.plateforme35.fr/quest-ce-quun-trouble-du-neurodeveloppement-tnd/>
- [18] <https://www.playstreet.in/2021/09/10/what-is-dyspraxia/>
- [19] <https://patient.info/childrens-health/dyspraxia-developmental-co-ordination-disorder>
- [20] <https://www.dyspraxia.ie/What-is-Dyspraxia-DCD>
- [21] Childhood Apraxia of Speech (CAS) fact sheet, Translational Centre for Speech Disorders
- [22] Genetic aetiologies for childhood speech disorder: novel pathways co-expressed during brain development, Hildebrand et al., 2022
- [23] Evidence Summary - Childhood Apraxia of Speech, McCabe et al., 2024
- [24] Augmentative and Alternative Communication (AAC) fact sheet, Translational Centre for Speech Disorders
- [25] <https://www.poppins.io/>
- [26] <https://onehealthvision.com/en/>
- [27] Game-based digital therapeutics for children and adolescents: Their therapeutic effects on mental health problems, Choi et al., 2022
- [28] <https://www.hello-merlin.com/2023/11/11/selection-dapplications-educatives-pour-enfants>
- [29] <https://www.ora-visio.fr/comment-ergotherapeute-aide-dyspraxiques/>
- [30] <https://www.asdclinic.co.uk/conditions/dyspraxia/occupational-therapy-for-dyspraxia.php>
- [31] <https://psychomot-math.fr/tdc-psychomotricien>
- [32] <https://www.bloghoptoys.fr/neuropsychologie-et-troubles-des-apprentissages>
- [33] Vécu de la fente vélo-palatine et effet possible sur le jeune enfant d'une inintelligence provisoire, P. Gavelle, 2019