



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

❖ Rôle du gène MEIS2 et impact d'une mutation

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.

Une **cinquantaine de cas** de mutations *de novo* sur le gène MEIS2 ont été recensés dans le monde et une vingtaine de **mutations pathogènes** ont été décrites dans la littérature : des cas asymptomatiques peuvent exister mais ne sont pas forcément diagnostiqués.

A priori, il n'y aurait pas de corrélation entre la localisation de la mutation (domaine, début/fin de la protéine) et la sévérité des symptômes, ce serait plutôt le **type de mutation** (non-sens, *frameshift*,...) qui pourrait avoir un impact sur la pathogénicité et donc sur les symptômes et leur sévérité.

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 fécondation in-vitro 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** (100%), les **troubles du langage** (90%), le **retard cognitif** (91%) et la **fente palatine** (70%).¹

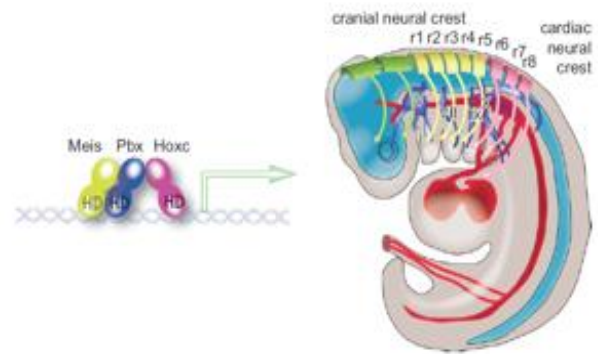


Figure 1 : La protéine MEIS2 se lie avec d'autres facteurs de transcription, Pbx et Hox, afin de réguler l'expression des gènes formant la crête neurale crânienne et cardiaque.

¹ Estimation selon résultats de l'investigation.



Tableau 1 : prévalence des symptômes chez les enfants porteurs d'une mutation de novo sur le gène MEIS2

Symptômes	~ 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

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 babilllements, retard de la parole, ...).

Selon les experts interrogés, il est **peu probable que de nouveaux symptômes apparaissent** pendant et après l'enfance.

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.

❖ 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.

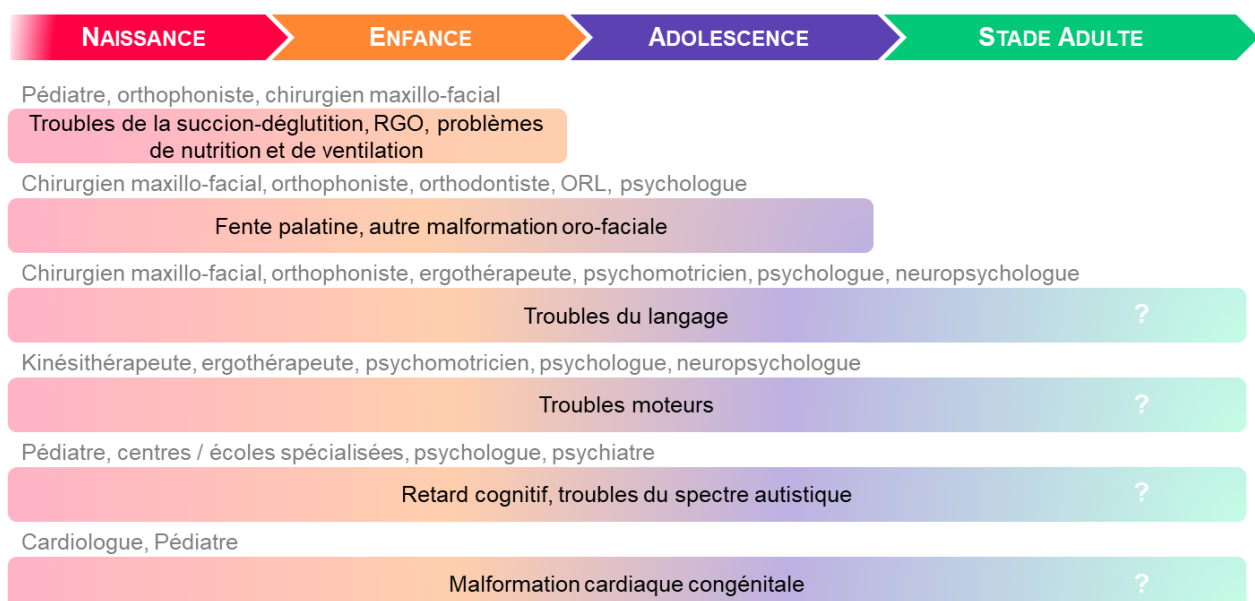


Figure 2 : représentation du parcours de soins des enfants porteurs d'une mutation de novo sur le gène MEIS2



❖ Zoom sur les troubles moteurs et troubles du langage

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

Ces troubles 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**.

A noter : selon la classification DSM-V, parmi les autres troubles neurodéveloppementaux, en plus des troubles moteurs et du langage, se trouvent : les troubles de l'attention (TDAH), les troubles du spectre autistique et les troubles spécifiques de l'apprentissage (dyslexie, dyscalculie, dysorthographe).

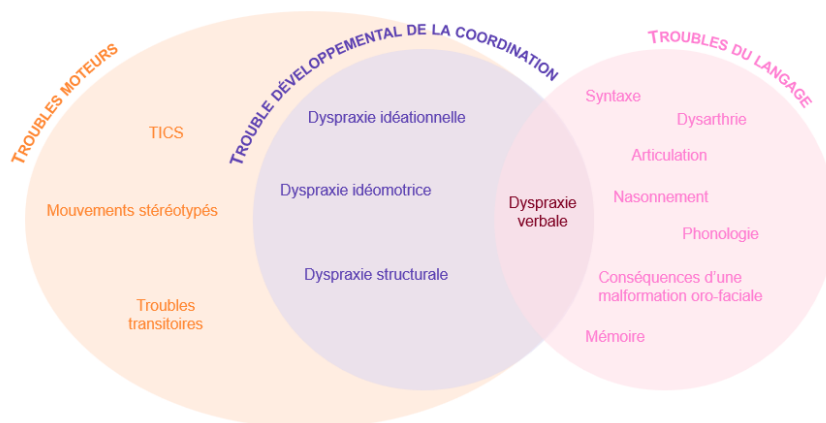


Figure 3 : représentation schématique d'une partie des troubles neurodéveloppementaux comprenant les troubles moteurs (incluant le TDC) et les troubles du langage. La dyspraxie verbale se trouve à l'interface de ces deux sphères.

Le TDC comprend plusieurs types de dyspraxies :

- **Dyspraxie idéationnelle** : impact sur la capacité à planifier une séquence de mouvements nécessaires pour réaliser une action,
- **Dyspraxie idéomotrice** : impact sur la capacité à suivre une séquence de mouvements nécessaires pour réaliser une action,
- **Dyspraxie structurale** : impact sur la capacité à se repérer dans l'espace,
- **Dyspraxie verbale** : difficulté à prononcer des mots et à articuler.

Les enfants avec un trouble développemental de la coordination peuvent présenter 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.

Il est possible de retrouver plusieurs dyspraxies différentes chez un même enfant. Notamment, les enfants avec une dyspraxie verbale ont souvent des difficultés avec la motricité fine et globale.

La dyspraxie verbale peut être **isolée** ou causée par une **condition génétique** dans un cas sur trois. 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**.

❖ **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 :

- **Rapid Syllable Transition Treatment (ReST)** : utilisation de mots « non-sens » pour que l'enfant se concentre sur les mouvements et la coordination. Pour les enfants à difficultés modérées et/ou plus âgés (> 7 ans).
- **Nuffield Dyspraxia Programme 3rd edition (NDP3)** : utilisation d'images pour représenter les consonnances et les voyelles. Pour les enfants à difficultés sévères et/ou jeunes enfants.
- **Dynamic Temporal and Tactile Cueing (DTTC)** : travail sur le mouvement de la bouche et la proprioception. Pour les enfants à difficultés sévères et/ou jeunes enfants.
- **Prompts for Restructuring Oral Muscular Phonetic Targets (PROMPT)** : approche tactile et kinesthésique se focalisant sur le toucher et les sensations. Pour 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,...). Pour les enfants à difficultés modérées et/ou plus âgés (> 7 ans).
- **Ultrasound biofeedback** : visualisation en temps réel des mouvements de la langue. Pour les enfants à difficultés modérées et/ou plus âgés (> 7 ans).

❖ **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 les troubles du langage (orthophoniste, kinésithérapeute, ergothérapeute, psychomotricien ...). D'autres spécialités peuvent également être particulièrement pertinentes, comme 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 d'accompagner l'enfant dans ses efforts et ses progrès.



❖ **Contacts utiles :**

L'investigation réalisée par la Fondation Alcimed a une visée purement informative sur les mutations de novo sur le gène MEIS2 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.

Les filières de Santé Maladies Rares (FSMR) :



La Filière de Santé des Malformations de la tête, du cou et des dents (TETECOUCO) est composée de professionnels de santé, de chercheurs et d'associations de malades et contribue à améliorer la prise en charge, l'accompagnement, la formation, l'information, la recherche pour les malformations de la tête, du cou et des dents.



La filière de santé maladies rares DéfiScience rassemble et coordonne des réseaux de centres experts dans les maladies rares du neurodéveloppement et leur prise en charge.

- <https://www.tete-cou.fr/>
- <https://defiscience.fr/>

Les centres de référence Maladies Rares (CRMR) :



Le réseau de centres de référence de maladies rares SPRATON rassemble des équipes hospitalières pluridisciplinaires médico-chirurgicales et pluriprofessionnelles, compétentes dans le domaine des soins, de la recherche et de l'enseignement pour les syndromes de Pierre Robin ainsi que les autres situations plus variées et complexes où les enfants présentent, dans les premières semaines de vie, des troubles de succion-déglutition-ventilation.



Les Centres de Référence Maladies Rares des fentes et malformations faciales (MAFACE) prennent en charge les patients, de l'anténatal jusqu'à l'âge adulte, au sein d'équipes pluridisciplinaires et expérimentées. Ils sont partie prenante du Réseau Européen de Référence (ERN) CRANIO.

- <https://www.tete-cou.fr/spratton/qui-sommes-nous>
- <https://www.tete-cou.fr/offre-de-soins/reseau-maface>

❖ **À propos de la Fondation Alcimed pour les Maladies Rares**

En décembre 2023, Alcimed a lancé sa fondation d'entreprise « Fondation Alcimed pour les Maladies Rares » destinée à aider les patients, les familles de patients et les associations de patients atteints des maladies les plus rares, en leur faisant bénéficier gratuitement de l'expertise de son équipe. En février 2024, les administrateurs de la Fondation Alcimed ont sélectionné deux dossiers issus d'un appel à candidatures public. La Fondation Alcimed a ainsi décidé de répondre à la demande d'une famille pour réaliser un travail de recherche et d'analyse sur les mutations de novo sur le gène MEIS2 associées à des troubles du développement.