

Nouvelles perspectives dans l'atteinte spécifique du langage présentée par les patients ARX et la dysrégulation sous-jacente de FOXP1

Aurore Curie, Gaëlle Friocourt, Sophie Bertrand, Fanny Rochefort, Nadège Loaëc, Anne Reboul, Tatjana Nazir, Amandine Brun, Anne Cheylus, Gérald Bussy, et al.

▶ **To cite this version:**

Aurore Curie, Gaëlle Friocourt, Sophie Bertrand, Fanny Rochefort, Nadège Loaëc, et al.. Nouvelles perspectives dans l'atteinte spécifique du langage présentée par les patients ARX et la dysrégulation sous-jacente de FOXP1. 8èmes Assises de Génétique Humaine et Médicale, Feb 2016, Lyon, France. pp.CS28#3622. hal-01281755

HAL Id: hal-01281755
https://hal.science/hal-01281755

Submitted on 3 Mar 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution| 4.0 International License

Nouvelles perspectives dans l'atteinte spécifique du langage présentée par les patients *ARX* et la dysrégulation sous-jacente de FOXP1.

Aurore Curie[1,2,3,4,5]*, Gaëlle Friocourt[6,7,8]*, Sophie Bertrand[2], Fanny Rochefort[2], Nadège Loaëc[6], Anne Reboul[2], Tatjana Nazir[2], Amandine Brun[2], Anne Cheylus[2], Gérald Bussy[2], Yves Paulignan[2], Annick Toutain[9], Isabelle Mortemousque[9], Brigitte Gilbert-Dussardier[10], Fabienne Prieur[11], Renaud Touraine[11], Jian Kong[4], Nouchine Hadjikhani[4,12],Randy Gollub[4], Isabelle Bobillier-Chaumont[2] and Vincent des Portes[1,2,3].

*contributedequally

[1] Centre de Référence Déficiences Intellectuelles de Causes Rares, Hôpital Femmes Mères Enfants, Hospices Civils de Lyon, Bron, France

[2] CNRS UMR5304, Institut des Sciences Cognitives, Bron, France

[3] Université Claude Bernard Lyon1, France

[4] Athinoula A. Martinos Center for Biomedical Imaging, Massachusetts General Hospital/Harvard Medical School, Boston, MA, USA

[5]EPICIME-CIC1407/INSERM, Bron, France

[6] Inserm, UMR1078, Brest, France.

[7] Faculté de Médecine et des Sciences de la Santé, SFR ScInBioS, Brest University, Brest, France.

[8] Laboratory of Molecular Genetics and Histocompatibility, Centre HospitalierUniversitaire Brest, France.

[9] Service de génétique, Tours, France.

[10] Service de génétique, Poitiers, France.

[11] Service de génétique, Saint-Etienne, France

[12]Gillberg Neuropsychiatric Center, Gothenburg, Sweden

Le gène *ARX*(*AristalessRelatedhomeobox*) code pour un facteur de transcription dont les mutations ont été associées à plus de 10 syndromes différents allant de phénotypes caractérisés par des défauts de migration neuronale sévères tels que la lissencéphalie, à des formes plus modérées de Déficience Intellectuelle liée à l'X sans malformation cérébrale apparente, mais souvent associée à une dystonie ou à une épilepsie. Afin de mieux comprendre l'impact de la mutation la plus fréquente identifiée dans ce gène (c.429_452dup24), une duplication de 24 paires de bases qui conduit à une expansion de polyalanines, nous avons réalisé une étude clinique détaillée de tous les patients ARX identifiés en France sur une période de 5 ans (soit 27 patients issus de 12 familles différentes) (Curie et al., 2014). L'évaluation neuropsychologique et motrice a montré que la mutation c.429_452dup24 constitue un syndrome clinique reconnaissable, associant Déficience Intellectuelle, sans déficit moteur primaire mais avec une apraxie motrice distale des membres supérieurs avec une préhension pathognomonique. Les patients présentent également une atteinte du langage et une difficulté marquée à exécuter les praxies oro-linguales.

Afin de mieux caractériser les anomalies du langage présentées par les patients présentant la mutation c.429_452dup24du gène *ARX*, nous avons évalué 16 patients *ARX* français et 16 contrôles appariés en Quotient Intellectuel (QI) et en âge (patients X Fragiles). Nous avons montré que les patients ARX ont un trouble structurel du langage, à la fois dans les aspects réceptifs et expressifs du langage comparés aux patients X fragiles : la reconnaissance des traits phonétiques, les capacités morphosyntaxiques réceptives (test ECOSSE pour la compréhension des phrases) et expressives (TCG-R pour la production de phrases), les praxies oro-linguales étaient plus atteintes chez les patients ARX. Les patients X Fragiles énonçaient des mots plus complexes, et étaient moins gênés dans leur capacité à articuler des mots. Au contraire, l'analyse de la pragmatique du langage a montré que les patients ARX avaient de meilleures capacités interactionnelles que les patients X fragiles.

Comme l'atteinte du langage observée chez les patients présentant la mutation c.429_452dup24 du gène *ARX*était proche de celle constatée chez les patients présentant une mutation du gène *FOXP2*, nous avons recherché une éventuelle relation entre Arx et Foxp2. Nous avons montré qu'ARX n'a pas d'effet sur l'expression de Foxp2, mais en revanche active l'expression de *Foxp1*, un homologue qui s'hétérodimérise avec Foxp2 et a été également impliqué dans les troubles du langage. De plus, la mutation c.429_452dup24d'*ARX*altère l'expression de *Foxp1*. En conclusion, ces données révèlent un nouveau rôle d'ARX dans le développement du langage, probablement par le biais de la régulation de Foxp1.