

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2021

N° 2021-236

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

(DES DE GENETIQUE MEDICALE)

par

CUINAT Silvestre

Né le 22/10/1994 à Montpellier

Présentée et soutenue publiquement le 21 octobre 2021

Des variants avec perte de fonction dans *SRRM2* sont responsables
d'un nouveau syndrome de déficience intellectuelle à transmission
autosomique dominante

Président du jury : Professeur Pierre Antoine GOURRAUD
Directeur de thèse : Docteur Benjamin COGNE

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury, dont la lecture de ce travail et la présence le jour de la soutenance seront pour moi un grand honneur. Au Professeur Pierre-Antoine GOURRAUD, Professeur Elise LAUNAY, Docteur Mathilde NIZON, Professeur Stéphane BEZIEAU et Docteur Benjamin COGNE, merci d'avoir accepté de constituer mon jury de thèse. Merci Stéphane pour tes retours suite à la lecture du manuscrit, et plus globalement pour ta confiance, ton précieux soutien et ton implication tout au long de ma formation. Merci Benjamin d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse, et pour bien d'autres raisons encore, à commencer par ta disponibilité et ta patience. Tu as toujours su avec la plus grande pertinence me réorienter lorsque trop souvent je m'éparpillais, et travailler avec toi est un plaisir.

Je remercie l'ensemble des membres du service de génétique médicale qui m'aident au quotidien à progresser petit à petit, certes à mon rythme, mais avec la même ferveur chaque jour. A Bertrand, Mathilde, Claire, Marie, Sandra, Marie-Line, Laura, Anastasia, Chantal, Ophélie, Suzanne merci pour m'avoir accueilli parmi les vôtres au plus près des patients dans cette activité clinique qui reste la plus belle à mes yeux. Merci Sandra pour m'avoir si souvent pris sous ton aile, pour ton tact, ta sensibilité et ta compréhension vis-à-vis des épreuves que je peux rencontrer.

A Thomas, Pierre, Olivier, Kamran, Philippe, Nadège, Virginie, Aurélie, Patricia, Gaëlle, Marie, Clémence, Corinne, Jessy, Fabrice, aux nombreux Sébastiens et à tous ceux qui rendent le monde du laboratoire un monde où il est si plaisant de travailler, je vous remercie d'avoir chaque jour entretenu ma passion pour notre discipline. Merci encore pour ces moments de détente et de rire y compris ceux que le contexte sanitaire avait tenté d'entacher (et à ce propos, merci au bureau de Sébastien d'y avoir hébergé la bonne humeur).

A Wallid, Martin, Xavier, Adeline, Leïla, Solène, Elise qui ont tracé cette route avant moi, et à Servane et Pierre-Louis qui me suivent de près, bien qu'éparpillés et parfois loin les uns des autres, nos moments passés ensemble n'en sont que plus précieux. Je souhaite que l'avenir nous permette de célébrer notre amitié autour d'un verre autant de fois qu'il le faudra pour rattraper le retard de ces deux dernières années.

A mes amis et ma famille, qu'un second volume de cette thèse ne suffirait pas à remercier assez, car votre contribution à mon épanouissement a commencé en effet il y a 26 ans de cela. Merci à mes parents, à mon frère et Caroline, à mes grands-parents et au reste de la famille. Je porte en moi et trop loin de vous ce caractère du sud de la France dans lequel j'ai grandi. Aux amis des Cévennes, de Fréjus, de Montpellier, de Nantes qui font ce que je suis, j'apprécie chaque instant passé avec vous. A Miriana, Camille, Jean, Jonathan, Mikha, Brigitte,

Evelyne, Hélène, Caroline, Agnès, Jean-Claude, Béatrice depuis la petite enfance. A Cédric, Benoit, Florent, Manu, Fred, Remy, Marie, Simon, Alej et bien d'autres. A Noémie, Laurie, Princy, Laurent, Amélie, Tanguy, Emma, Léo, Camille, Margaux, Emeline, Guillaume, Marjo entrés dans ma vie plus récemment mais pour longtemps. Je ne vous remercierai jamais assez d'être comme vous êtes.

Les dernières lignes te reviennent, Céline, pour avoir fait éclore dans ma vie plus de bonheur que je n'en aurai espéré. Nous traversons des moments parfois difficiles qui renforcent notre route, et je ne te remercierai jamais assez pour la façon dont tu l'éclaires.

Merci à vous.

PLAN DE THESE

INTRODUCTION.....	6
1. Les Maladies Rares	6
2. La Déficience Intellectuelle (DI)	7
3. Neurodéveloppement normal et pathologique	8
4. Les techniques diagnostiques en génétique médicale	9
4.1 Une brève histoire des techniques	9
4.2 L'impact du séquençage haut débit (SHD)	11
4.3 Les évolutions techniques actuelles et à venir	13
5. L'accroissement des connaissances en DI d'origine monogénique	14
6. Stratégie diagnostique actuelle	15
ARTICLE.....	18
DISCUSSION.....	34
1. Les questions qui en découlent pour la communauté scientifique	34
1.1 SRRM2 et épissage	34
1.2 SRRM2 et speckles	36
1.3 SRRM2 et transcription	37
1.4 Organisation tridimensionnelle du génome	37
1.5 Perspectives expérimentales	39
2. Les implications pour la communauté médicale :	39
2.1 Un encouragement à élargir les indications du Séquençage Haut Débit	39
2.2 Une illustration d'approches alternatives pour isoler les gènes candidats recherche	40
2.3 Un encouragement à réanalyser les données disponibles	41
3. Les apports concrets pour les patients	43
3.1 D'un point de vue médical	43
3.1.1 Un diagnostic plus précoce	43
3.1.2 Un pronostic plutôt rassurant	45
3.1.3 Une prise en charge et un suivi adéquat	46
3.1.4 Un conseil génétique adéquat	46
3.2 D'un point de vue social	47
CONCLUSION.....	49
BIBLIOGRAPHIE.....	50
REFERENCES WEB.....	56

LISTE DES ABREVIATIONS

ACPA	Analyse chromosomique sur puce à ADN
ACMG	American College of Medical Genetics
AD	Autosomique dominant
ADN	Acide DésoxyriboNucléique
AR	Autosomique Récessif
ARN	Acide RiboNucléique
ARNm	ARN messenger
ARNr	ARN ribosomal
CGH array	Comparative Genomic Hybridization Array
CIM	Classification Internationale des Maladies
CNV	Copy Number Variation
DI	Déficiência intellectuelle
DPI	Diagnostic préimplantatoire
DPN	Diagnostic prénatal
DSM 5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5
FISH	Fluorescence in situ hybridization
HiC	High-throughput Chromatin conformation capture
LoF	Loss of Function
NGS	Next Generation Sequencing
NHGRI	National Human Genome Research Institute
NMD	<i>Nonsense-Mediated Decay</i>
TAD	Domaines Topologiquement Associés
TND	Trouble du Neuro-Développement
PFMG 2025	Plan France Médecine Génomique 2025
PNMR	Plan National Maladies Rares
SA	Semaines d'Aménorrhée
SHD	Séquençage haut débit
snARN	Small nuclear Acide RiboNucléique
snoARN	Small nucleolar Acide RiboNucléique
SNV	Single Nucleotide Variation
WES	Whole Exome Sequencing
WGS	Whole Genome Sequencing
XL	Lié à l'X

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Etiologies de déficience intellectuelle	7
Figure 2	Neurogenèse physiologique	8
Figure 3	Evolution des technologies dans le diagnostic étiologique de la DI	9
Figure 4	Evolution des couts du séquençage du génome humain	11
Figure 5	Accroissement des connaissances en pathologies mendéliennes	15
Figure 6	Stratégie diagnostique actuelle en DI	17
Figure 7	Paralogues de SRRM2, et leurs domaines	35
Figure 8	SRRM2 et organisation tridimensionnelle de la chromatine en interphase	38
Figure 9	Rentabilité de la réanalyse d'exomes négatifs selon les différentes études.	42

INTRODUCTION

1. Les maladies rares

Les maladies rares sont définies par leur prévalence inférieure à 1/2000 en population générale. Elles sont d'origine génétique dans 80% des cas. Leur extrême diversité contrebalance leur rareté individuelle puisque la somme des 8000 maladies rares connues à ce jour toucherait près de 3 millions de personnes en France, soit 4.5% de la population. Les maladies rares sont aujourd'hui intégrées aux préoccupations majeures de Santé Publique : Il existe ainsi en France 23 Filières de Santé Maladies Rares (FSMR), 109 Centres Référents Maladie Rare (CRMR), 1 800 Centres de Compétence Maladies Rares (CCMR), et plus de 220 associations de malades recensées en 2018. Un troisième Plan National Maladies Rares **PNMR3 (2018 – 2022)** leur est dédié, (1) dont le premier axe a pour ambition de « Réduire l'errance et l'impasse diagnostiques ». En effet, d'après l'enquête ERRADIAG conduite par l'Alliance Maladies Rares en 2016, seule une personne atteinte de maladie rare sur deux dispose d'un diagnostic précis et la recherche du diagnostic dépasse 5 ans pour plus d'un quart des individus. (2)

L'errance diagnostique est le délai entre les premiers symptômes et le diagnostic. Elle peut être responsable d'une mauvaise reconnaissance du handicap, d'une incompréhension par l'entourage, de soins inappropriés, d'un gaspillage de ressources médicales par multiplication des consultations et des moyens paracliniques déployés, d'un retard dans le conseil génétique, voire de l'aggravation évitable de la maladie lorsque celle-ci est évolutive et traitable. Le PNMR3 vise à réduire l'errance en promouvant l'accès aux moyens diagnostiques qui reste encore restreint. Les actions envisagées sont donc d'inciter à la prise en charge de toutes les personnes suspectes ou atteintes de maladies rares dans les réseaux des CRMR via des campagnes de sensibilisation vis-à-vis des professionnels de santé et du grand public, et de promouvoir les réunions de concertations pluridisciplinaires au sein des services hospitaliers. L'un des objectifs du PNMR3 est de réduire à 1 an le délai entre la première consultation d'un spécialiste et l'aboutissement soit au diagnostic, soit à l'« impasse diagnostique » après déploiement de l'ensemble des moyens recommandés.

L'impasse diagnostique résulte de l'échec à définir la cause précise de la maladie après avoir mis en œuvre l'ensemble des investigations disponibles. Cette situation rend la prise en charge plus difficile et le caractère indéfini de la maladie est une source de souffrance supplémentaire. Le PNMR3 vise donc à intégrer les individus « sans diagnostic » à un registre

national en vue de réexaminer régulièrement leurs dossiers au fil de l'évolution des connaissances et des technologies.

2. La déficience intellectuelle

La Déficience Intellectuelle (DI) ou Trouble du Développement Intellectuel (TDI), est défini actuellement par le DSM-5 (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5eme version) comme l'association de limitations significatives dans les fonctions intellectuelles et adaptatives, apparaissant au cours de la période développementale. Elle y figure comme l'un des six Troubles du Neuro-Développement (TND), parmi les Troubles de la Communication, le Trouble Déficitaire de l'Attention et Hyperactivité (TDAH), les Troubles Moteurs, les Troubles Spécifiques des Apprentissages, et les Trouble du Spectre Autistique (TSA). (3) Bien que la DI ne soit pas définie par un seuil de Quotient Intellectuel (QI), cette échelle reste importante pour poser le diagnostic neuropsychologique (notamment éliminer les autres troubles du neurodéveloppement en guise de diagnostic différentiel) et classer sa sévérité selon l'ordre suivant : DI légère pour un QI entre 50 et 70, modérée entre 35 et 50, sévère entre 20 et 35 et profonde inférieure à 20. Syndromique ou isolée, la DI est aujourd'hui le premier motif de consultation en génétique pédiatrique. Elle représente un enjeu majeur de Santé Publique puisqu'elle touche 1 à 2% de la population, soit 700 000 individus en France d'après le rapport d'expertise de l'INSERM en 2016 (4). Bien que l'origine de la DI reste indéterminée dans 40% des cas, les causes génétiques représentent 45% des cas (soit 70% des causes identifiées), devant les causes environnementales (toxiques, infectieuses, traumatiques (15-20%)).

Complications de la prématurité	5 %
Causes environnementales	13 %
Anomalies chromosomiques	15 %
Maladies métaboliques	8 %
Syndromes reconnaissables	2 %
DI liées au chromosome X	10 %
Autres maladies monogéniques connues	10 %
DI idiopathiques	35-40 %

Figure 1 : Etiologies de DI d'après le rapport du groupe d'expert constitué par l'Inserm en 2016 (4)

Parmi les causes génétiques et notamment monogéniques, les gènes impliqués sont souvent ceux détenant un rôle au fil des diverses étapes du neurodéveloppement.

3. Neurodéveloppement normal et pathologique

Le neurodéveloppement physiologique comprend plusieurs étapes débutant tôt dans l'embryogenèse par la neurulation (différenciation du feuillet embryonnaire épiblastique en neuroépithélium) puis la prolifération et la migration des progéniteurs neuroblastiques des régions périventriculaires vers la région corticale le long de la glie radiaire (migration d'abord perpendiculaire au cortex pour les neurones excitateurs, puis tangentielle pour les neurones inhibiteurs). Les neurones prennent dans le cortex une organisation laminaire (6 couches histologiques) avec la mise en place des sillons et des circonvolutions (gyration), tandis que leurs prolongements axonaux forment la substance blanche par myélinisation progressive. Les connexions neuronales se créent et s'étoffent dans un équilibre dynamique de synaptogenèse (axonogenèse et dendritogenèse) et d'apoptose neuronale qui se poursuit des années après la naissance. (5,6) Il s'opère dès la naissance un élagage des connexions synaptiques, étroitement associé à la phase d'apprentissage et au développement neurocognitif de l'enfant, qui permet une sélection et un renforcement des réseaux neuronaux essentiels. (7) On parle ainsi depuis les travaux de G.Edelman dans les années 70 du Darwinisme Neuronal ou Théorie de Sélection des Groupes Neuronaux. (8) A l'échelle de la synapse un phénomène similaire s'opère par potentialisation à long terme LTP (Augmentation de l'efficacité de la transmission synaptique par stimulations brèves et répétitives) ou dépression à long terme LTD (Diminution de l'efficacité de la transmission synaptique par stimulations lentes et longues). (9)

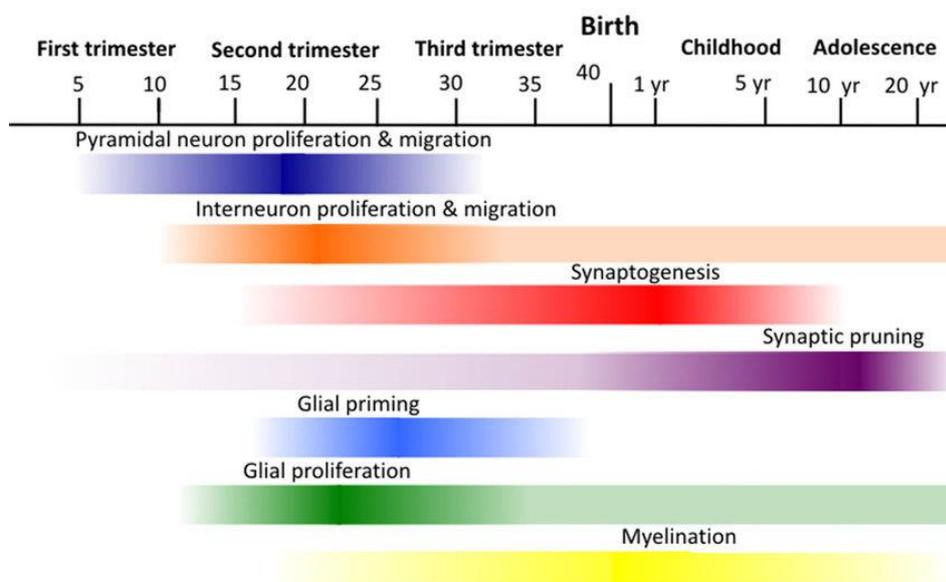


Figure 2 : Neurogenèse physiologique d'après Allswede et al. 2018 (10)

Pour une mutation dans un gène impactant le neurodéveloppement, le phénotype peut être étroitement corrélé avec l'étape altérée : **L'holoprosencéphalie** découle de l'altération du gradient morphogénétique de la ligne médiane du diencéphale, aux stades les plus précoces de l'embryogenèse du SNC. (11) **Les microcéphalies primaires** sont classiquement attribuées à une diminution de la prolifération ou une augmentation de l'apoptose des progéniteurs neuronaux. Les **hétérotopies** nodulaires périventriculaires témoignent d'un défaut de migration neuronale précoce, tandis que les hétérotopies en bande témoignent d'un défaut de migration plus tardif. Les **anomalies de gyration**, en excès (polymicrogyries) ou en défaut (pachygyries, lissencéphalies), sont dues à une anomalie de l'organisation corticale. Quant à la **DI et aux épilepsies** sans association avec les anomalies précédemment décrites, les causes génétiques retrouvées impactent souvent l'établissement final des réseaux neuronaux et leur différenciation, par altération de la neurotransmission chimique ou électrique. Il s'agit là d'atteinte des étapes de « finition » comme la synaptogenèse, la plasticité et le fonctionnement synaptique. (6)

La proportion des causes génétiques de DI s'accroît au fil de l'évolution des connaissances. D'après le **Human Protein Atlas**, parmi les 20 000 gènes du génome humain, plus de 16 000 gènes sont exprimés chez l'homme dans le tissu cérébral dont 14 000 dans le cortex. (12) En 2021 plus de 1000 gènes sont associés à des pathologies incluant la DI dans leur phénotype : la version 3.2 du panel DI de **PanelApp** comprend 2523 gènes, dont plus de 1000 à haut niveau de preuve pour leur implication en DI. (13) L'observation clinique de nouvelles entités pathologiques et la découverte de nouveaux gènes impliqués connaissent un véritable essor grâce à l'évolution des techniques diagnostiques.

4. Les Techniques Diagnostiques en Génétique Médicale

4.1 Une brève histoire des techniques

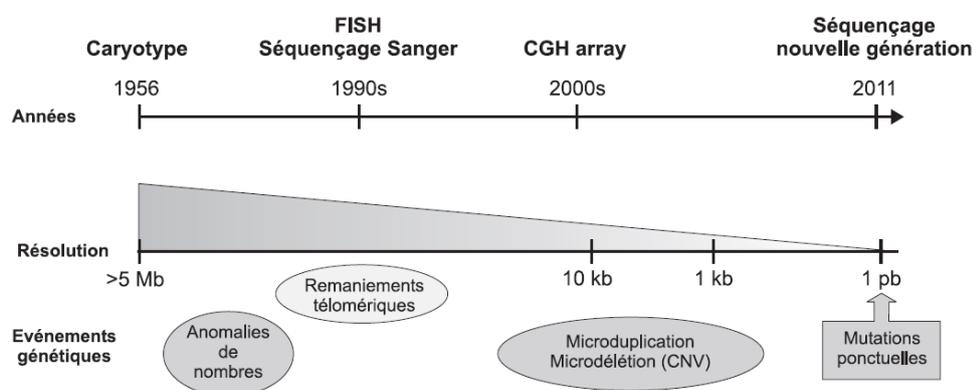


Figure 3 : Evolution des technologies dans le diagnostic étiologique de la DI. Rapport d'expertise Inserm, 2016 (page 165/1145) (4)

Dans les **années 70** le **caryotype** permet un diagnostic dans 15 % des cas de DI modérée à sévère, (14) correspondant au diagnostic de trisomie 21 dans deux tiers des cas et à de grands syndromes microdélétionnels dans un tiers des cas. Cette ancienne technique permet l'observation en structure et en nombre des chromosomes en métaphase, avec une résolution théorique d'une bande chromosomique soit environ 5Mb. Elle reste toujours indispensable, notamment pour l'observation des variants structuraux équilibrés.

La technique **FISH (hybridation in situ en fluorescence)** développée dans les **années 80** permet par l'utilisation de sondes d'ADN fluorescentes de marquer une séquence génomique avec une résolution de 150kb de façon ciblée.

Le séquençage **Sanger** développé à la même époque dispose de l'avantage considérable d'une résolution idéale à la base près. C'est cette technique qui permit le séquençage du premier génome humain dans le cadre d'une collaboration internationale (Human Genome Project). (15) Cette technique reste toutefois fastidieuse et ciblée, car elle nécessite la synthèse d'amorces spécifiques d'une région génomique restreinte à des fragments de 500pb environ. Il s'agit aujourd'hui d'une méthode de confirmation pour les variants génétiques observés en séquençage haut débit (SHD).

Après sa description clinique, le syndrome de l'X fragile fut initialement observé sous forme de point de fragilité au caryotype dans les années 70. Puis suite la découverte du mécanisme d'expansion de triplets dans les **années 90**, il fut diagnostiqué en routine par une technique ciblée de **PCR avec analyse de méthylation du locus FMR1**. Sa prévalence de 1/5000–7000 chez l'homme et 1/4000–6000 chez les femmes en fait la seconde cause de DI après la trisomie 21, et la première cause monogénique de DI héritée. (16) Cette technique de PCR, bien que très spécifique, a donc grandement contribué aux progrès diagnostiques de la génétique dans le champ de la DI au cours des 30 dernières années.

Au début des **années 2000**, la **CGH array** (Comparative Genomic Hybridization array) ou ACPA (Analyse Chromosomique sur Puce à ADN) prends rapidement une place de choix dans la stratégie diagnostique, puisqu'après le caryotype il s'agit de la seconde technique d'exploration pangénomique applicable en génétique médicale. La CGH array permet la mise en évidence de fragments délétés ou dupliqués comparativement à un génome témoin, avec une résolution de l'ordre du gène (50 – 100 kb), mais contrairement au caryotype celle-ci présente l'inconvénient de ne pas pouvoir détecter les variants structuraux équilibrés. Après un caryotype normal, la CGH array augmenterait le taux diagnostique dans la DI de 8 à 12%. Sa contribution fut majeure dans la découverte des nombreux syndromes microdélétionnels. (17)

4.2 L'impact du séquençage haut débit (SHD)

Le séquençage haut débit (SHD) ou Next Generation Sequencing (NGS) apparut dans la seconde moitié des années 2000 permet de séquencer rapidement de grandes quantités d'ADN jusqu'à obtenir la séquence de régions génomiques bornées par des sondes (séquençage ciblé comme le panel de gènes ou l'exome), voire la séquence d'un génome complet. La rapidité de cette technique permet une exploration beaucoup plus vaste du génome. Ainsi, le séquençage d'un génome entier nécessite aujourd'hui 2 jours et moins de 1000 dollars, contre 13 ans et 3 milliards de dollars pour le premier génome humain séquencé. (15,18)

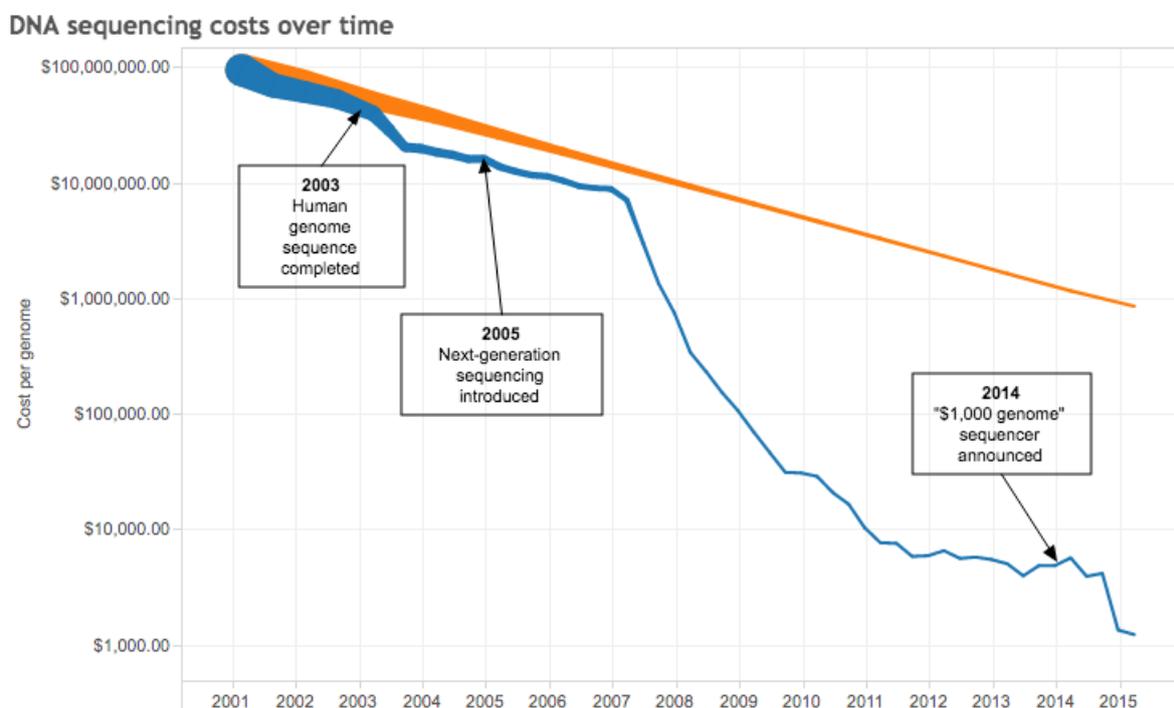


Figure 4 : Evolution des coûts du séquençage du génome humain d'après les données du NHGRI (National Human Genome Research Institute), rapporté à la décroissance des coûts attendue selon la loi de Moore dans le domaine informatique (www.genome.gov) (18)

L'enjeu principal face à cet afflux massif de données reste leur interprétation. En moyenne, un séquençage de l'exome génère 50 000 variants par individus, posant le problème de trouver lequel est responsable du phénotype pathologique d'un patient donné. Un pipeline bioinformatique permet le tri et l'annotation de ces variants, élimine un maximum de variants artéfactuels ou surreprésentés en population saine, réduisant ainsi la liste de façon

automatisée. Les derniers variants candidats sont analysés selon un faisceau d'arguments suivant les **recommandations ACMG de 2015** *American College of Medical Genetics* (19), récemment révisées et enrichies par le groupe NGS-diag (20) et font intervenir:

La pertinence clinique du gène impliqué: A l'aide de bases de données officielles telles que OMIM*, Orphanet* ou PubMed*.

La fréquence du variant en population saine (databases gnomAD*, Decipher*...) avec pour un gène donné l'estimation d'un ratio de variations observées en population rapporté aux variations attendues d'après la mutabilité naturelle du génome (score mis-Z pour les variants faux sens, pLI pour les variants tronquants, disponibles dans gnomAD*).

La présence du variant chez d'autres patients (ex : database ClinVar* pour les gènes connus en pathologie humaine, plateforme d'échange Genematcher* pour les gènes candidats recherche)

L'impact moléculaire du variant grâce à des outils informatiques de prédiction d'impact sur le gène (score GDI phred), l'ARN messenger (ex : spliceAI, NNsplice...) ou la protéine (ex : scores CADD*, Metadome*...)

La conservation inter-espèce de la séquence nucléotidique et protéique concernée.

Les études de ségrégation familiale (recherche de la variation chez les apparentés sains ou atteints).

* Voir *Références Web en fin de bibliographie*

Ces recommandations permettent l'établissement d'une classification pour chaque variant, sur la base de ce faisceau d'argument :

Classe 1 : Variant bénin

Classe 2 : Variant probablement bénin

Classe 3 : Variant de signification inconnue

Classe 4 : Variant probablement pathogène

Classe 5 : Variant pathogène.



A la frontière entre le diagnostic et la recherche, il peut être nécessaire lorsque la pathogénicité d'un variant reste inconnue (classe 3) de réaliser des études fonctionnelles pour évaluer son impact sur l'ARNm, la protéine, les voies de signalisation ou le métabolisme cellulaire.

Depuis l'application en routine clinique du Whole Exome Sequencing (WES) par NGS à partir des années 2010, le rendement diagnostique dans le champ de la déficience intellectuelle est selon les séries de 35% - 45% de diagnostic. (21,22) A Nantes le rendement diagnostique du WES a été estimé à 38,4% en 2018. (23)

Dans les pays avec un faible taux de consanguinité, les variants retenus comme pathogènes *sont de novo* dans 80% des cas, loin devant les modes de transmission lié à l'X (5-10 % (24)) et autosomique récessif (3-4 %). (25) L'étude de ségrégation familiale, pour les candidats de prédilection, est réalisée de façon quasi systématique lorsque le prélèvement des apparentés est disponible. Elle constitue lorsqu'elle est compatible avec l'histoire clinique, un argument fort en faveur de la pathogénicité notamment en ce qui concerne les variants *de novo*. L'intérêt du **séquençage de l'exome en « trio »** réside dans la mise en évidence immédiate des variants *de novo* ou hérités de parents symptomatiques. En dépit des coûts supplémentaires pour le séquençage des parents, il permet de limiter les études de ségrégation itératives par technique Sanger. D'après les résultats de l'étude DDD (Deciphering Developmental Disorders Study) publiés en 2015, l'analyse en trio des exomes chez 1133 familles avait apporté un gain de 10% de diagnostic par rapport à l'exome solo. (26) En revanche, l'approche en trio permettait de diviser par 10 le nombre de variants candidats en cas de parents sains, par 3 lorsqu'un parent est atteint et par 1,5 lorsque les 2 parents sont atteints. (27)

4.3 Les évolutions techniques actuelles et à venir

Avec le **Plan France Médecine Génomique 2025** (28), l'ère actuelle est au **Whole Genome Sequencing (WGS)** en trio, visant au séquençage de l'intégralité des données génétiques de l'individu, contre moins de 5% pour l'exome, mais le gain diagnostique en pratique courante reste encore à déterminer. Sur 50 patients avec DI profonde en 2014, le rendement diagnostique de la stratégie complète cumulant l'ACPA, l'exome et le génome dans la DI profonde atteignait 60%. (29) En 2018, une méta-analyse de 37 publications rassemblant 20.068 patients, comparait le rendement diagnostique de la CGH-array (10%), du séquençage de l'exome (36%) et du génome (41%). Le rendement de la CGH array était significativement plus bas mais la différence entre exome et génome n'était pas statistiquement significative. (30) Cette méta-analyse montrait également que le rendement diagnostique d'une technique donnée évolue dans le temps : Le rendement de l'exome et du génome augmentait de 16%/an entre 2013 et 2017 ce qui s'explique facilement par l'accroissement des connaissances dans le domaine des maladies monogéniques. En dépit de premiers chiffres de rendement mitigés en WGS, les outils bioinformatiques explorant les régions non-codantes du génome semblent être encore à leurs débuts. L'enjeu n'est alors plus tant dans l'aptitude technique à générer

des données mais dans nos capacités d'interprétation. Si l'annotation des données d'exome génère en effet 50 000 variants en moyenne par individu, un génome entier en génère 3 à 5 millions. (31) Le perfectionnement des outils d'analyse pour la gestion de ces nouvelles données devrait ainsi s'accompagner de l'essor du rendement diagnostique en WGS. A ce jour en France, différents centres participent aux multiples études pilotes visant à intégrer progressivement à la pratique clinique le séquençage du génome WGS en trio (projet DefiDIAG (32)) voire couplé au séquençage de l'ARN ou RNA-Seq (projet DIWA) et même en situation d'urgence néonatale (étude Discovery/FastGen (33)). De même, le Plan France Médecine Génomique PFMG 2025 s'intègre en synergie avec le PNMR3 dans la lutte contre l'impasse diagnostique en promouvant le développement de ces nouvelles technologies, en vue de leur utilisation non plus dans un cadre de recherche mais en pratique courante. Deux plateformes de séquençage génomique à très haut débit, **SeqOIA** en Ile-de-France pour le Nord et l'Ouest de la France, **AURAGEN** en région Auvergne-Rhône Alpes pour le Sud et l'Est de la France, sont d'ores et déjà opérationnelles et permettent le séquençage du génome entier à visée diagnostique dans le champ des maladies rares et cancers. Un groupe de travail piloté par la Haute Autorité de Santé (HAS) est chargé de prioriser les pré-indications dont la liste est encore évolutive.

5. L'accroissement des connaissances en DI d'origine monogénique

Tandis que la CGH-array a permis l'identification de la plupart des syndromes microdélétionnels connus actuellement, l'utilisation du SHD en routine a fait exploser le nombre de pathologies mendéliennes connues associées à des mutations ponctuelles. Depuis 50 ans, OMIM *Mendelian Inheritance in Man* (<https://omim.org>) collecte les données cliniques et moléculaires des affections génétiques mendéliennes connues. En 2004, OMIM comprenait 1500 entrées "OMIM Morbid", contre plus de 6000 en 2018. Entre 2004 et 2016, environ 250 nouveaux gènes pathogènes y étaient ajoutés chaque année. (34) Dans le domaine de la déficience intellectuelle, environ 50 nouveaux gènes impliqués étaient publiés chaque année entre 2010 et 2015. (35) Depuis 2015, cet accroissement se poursuit en dépit d'un plafonnement probable : dans Pubmed un plateau est observé dans le nombre de publications annuelles à partir de 2015 (exemple ici avec la recherche suivante dans pubmed : « intellectual disability genes » affiche 650 résultats en 2010 contre 950 résultats en 2015 et 1085 en 2019). En 2021, il resterait selon les modèles mathématiques de Kaplanis et al. **encore environ 1000 gènes à découvrir** impliqués dans les troubles du neurodéveloppement. (36)

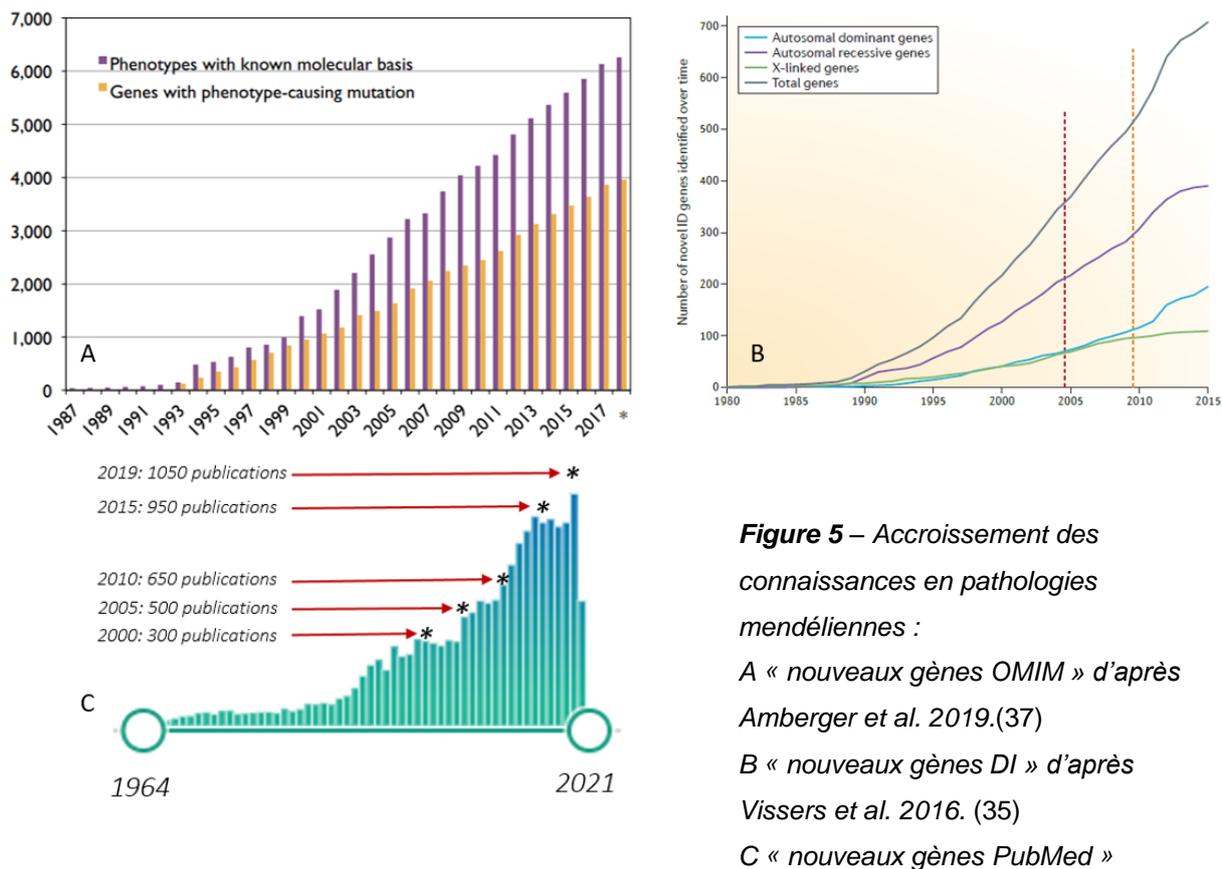


Figure 5 – Accroissement des connaissances en pathologies mendéliennes :

A « nouveaux gènes OMIM » d'après Amberger et al. 2019.(37)

B « nouveaux gènes DI » d'après Vissers et al. 2016. (35)

C « nouveaux gènes PubMed »

6. Stratégie diagnostique actuelle

Les points d'appel d'une déficience intellectuelle peuvent être multiples, et le cheminement des patients et de leur famille constitue souvent depuis les premiers doutes jusqu'au diagnostic une errance de plusieurs années. Devant la diversité des causes possibles il n'est pas rare que les premiers signes évocateurs ne soient pas ceux de la DI elle-même mais de symptômes associés révélateurs, qu'il s'agisse en période néonatale de malformations diverses, d'hypotonie ou d'épilepsie. Plus tardivement il peut s'agir de retard des acquisitions ou d'autres troubles du neurodéveloppement intriqués. Ce pourquoi, le parcours de ces patients au sein du système de soin jusqu'au diagnostic est souvent hétérogène. La famille est souvent la première à repérer des éléments d'alerte, bien qu'il puisse s'agir de tout autre acteur du cercle social, et les premiers professionnels de santé confrontés à ces éléments sont souvent les médecins généralistes et les pédiatres. L'anamnèse, l'examen clinique et les premiers bilans veilleront dans un premier temps à écarter les causes évidentes aux symptômes de l'enfant, notamment environnementales, ainsi que les diagnostics différentiels classiques, notamment les atteintes sensorielles. Un avis pédiatrique spécialisé est souvent requis, notamment auprès de pédopsychiatres et neuropédiatres, mais chaque spécialiste peut être sollicité selon le point d'appel. Afin d'harmoniser les pratiques de repérage et d'orientation des enfants avec TND, la HAS a émis de nouvelles recommandations en février 2020, (37) prévoyant des consultations

spécialisées en neurodéveloppement auprès de médecins référents pour les enfants identifiés à risque élevé. Lorsque la DI est objectivée, aucun examen complémentaire n'est systématique mais le bilan paraclinique est orienté selon les étiologies suspectées.

Remarque : L'IRM cérébrale par exemple revient anormale dans 30 % des cas de DI, 40 % lorsqu'il y a une symptomatologie neurologique, mais dans moins de 15 % quand il n'y a pas de signe d'appel. Par ailleurs, les anomalies observées ne permettent un diagnostic étiologique que dans 2 à 4 % des cas. (38) Ce faible rendement ne laisse donc à l'IRM qu'une place restreinte qu'aux situations suivantes : Macro ou microcéphalie, épilepsie, régression, signes neurologiques, marche non acquise à 2 ans. (39)

Le généticien clinicien est sollicité par l'un de ses nombreux interlocuteurs potentiels, et au décours de l'anamnèse et de l'examen clinique, trois grandes stratégies paracliniques peuvent être envisagées :

- S'il est retrouvé des signes en faveur d'un syndrome reconnaissable, des analyses génétiques ciblées peuvent être demandées (FISH, Sanger... selon la pathologie évoquée).
- S'il n'est pas retrouvé d'argument en faveur d'une affection précise mais que celle-ci s'inscrit dans un groupe restreint de pathologies, il est possible de réaliser du SHD sur un panel restreint de gènes (exemple : panel épilepsie). Cette approche est de plus en plus limitée devant de coût décroissant de l'exome entier et les limitations en termes de réanalyse ultérieure. La place des panels est donc très variable entre les différents centres hospitaliers. Elle dépend des technologies à disposition et de l'activité qui y est localement développée.
- S'il n'est pas retrouvé de signes accompagnateurs de la DI ou que ceux-ci sont aspécifiques, la stratégie actuelle de première intention est à la fois probabiliste (analyse PCR du locus *FMR1* à la recherche d'un syndrome de l'X fragile) et pangénomique (CGHarray).

Le séquençage de l'exome (WES) vient aujourd'hui en seconde intention, mais cette place est remise en question puisque sa rentabilité diagnostique et la décroissance des coûts, tendent à en faire un examen de première ligne. Il est difficile d'établir des recommandations homogènes et durables tant la génétique médicale est une discipline évolutive.

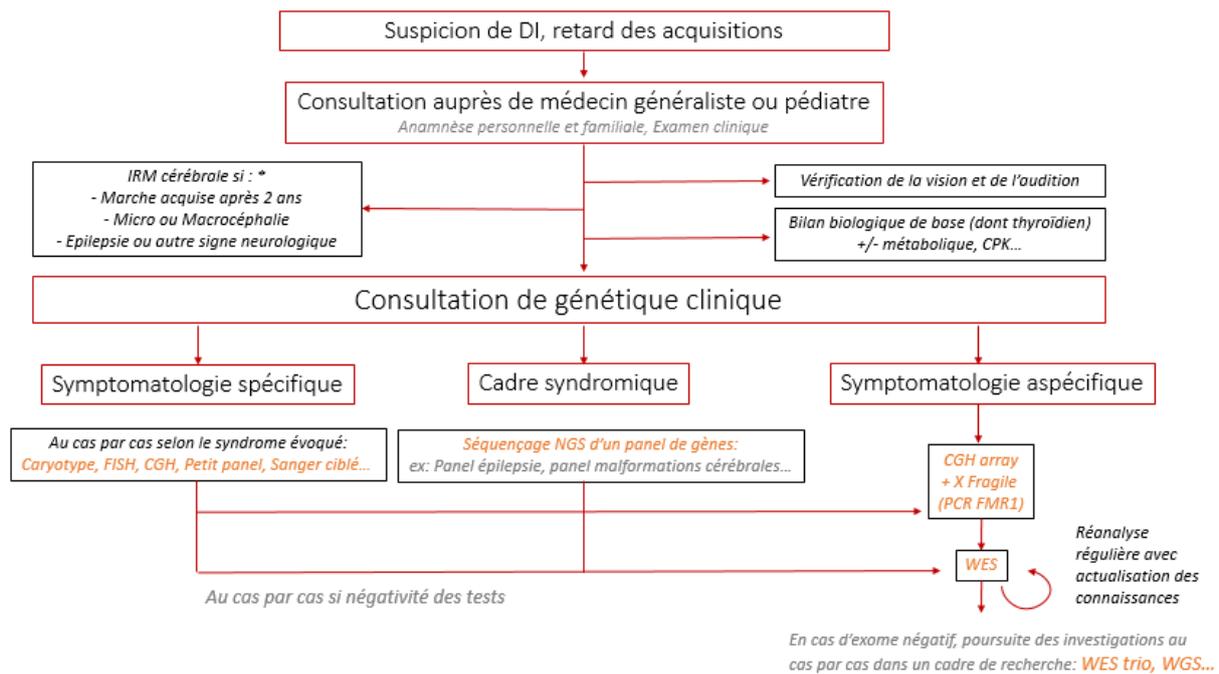


Figure 6 : Stratégie diagnostique actuelle en DI (*) d'après Des Portes et al. pour la SFNP, 2013 (39)

Au CHU de Nantes de 2016 à 2018, environ 500 WES à visée diagnostique dans une indication de déficience intellectuelle syndromique ou isolée ont été analysés. Le taux diagnostique (défini par la proportion d'exome avec variant rendu de classe 4 ou 5) était de 38,4% avec des variants de signification inconnue VUS (classe 3) identifiés dans 13,6% des cas et l'absence de candidat dans 48% des cas. Les pathologies *de novo* et de transmission autosomiques dominantes représentaient 68,7% des diagnostics, les pathologies autosomiques récessives 12,9% et les pathologies liées à l'X 18.4%. (23) En 2021, le nombre de WES analysés à Nantes devrait atteindre les 1000, mais environ la moitié des patients sont toujours sans diagnostic. Il reste toutefois possible de poursuivre les analyses dans un cadre de recherche, lorsque le prélèvement des deux parents est disponible. Le séquençage en trio de l'exome a pu être proposé à certains patients dans le cadre des projets pilotes **HUGODIMS 1 et 2** (Projet inter-régional Français des Hôpitaux du Grand Ouest pour l'exploration par approche exome des causes moléculaires de Déficience Intellectuelle isolée ou syndromique Modérée à Sévère), ou dans le cadre de collaboration avec le **Baylor UMC** (Houston, Texas, USA). Actuellement, un patient avec DI sans diagnostic après WES peut faire l'objet d'une inclusion au projet pilote **DEFIDIAG** (32) dans le cadre du PFMG 2025, en vue d'un séquençage du génome entier (WGS).

Toutefois l'idée de systématiser le séquençage du génome à tous les patients sans diagnostic retenu en WES est encore lointaine, tant du point de vue technique qu'économique. La réanalyse régulière des anciennes données de WES reste une stratégie pertinente vu le

rythme actuel d'accroissement des connaissances, puisque la publication de nouvelles pathologies monogéniques permet un certain nombre de diagnostics à posteriori et continue de réduire l'impasse diagnostique. Là est l'enjeu de ce travail de thèse : Partant de l'observation de deux patients Nantais et complétée par un appel à collaboration, nous présentons ici une cohorte de 18 patients atteints de déficience intellectuelle légère à modérée, avec variants perte de fonction dans le gène *SRRM2* retrouvés en analyse d'exome. Il s'agit ici des premiers éléments cliniques dont nous disposons pour entrevoir le spectre phénotypique de cette pathologie et nous espérons que ce travail permettra d'adapter au mieux le diagnostic, la prise en charge, le suivi et le conseil génétique pour ces patients et leur entourage.

ARTICLE

L'article qui suit doit être soumis comme Brief Communication dans Genetic in Medicine.

Loss-of-function Variants in *SRRM2* Cause a Neurodevelopmental disorder

Silvestre Cuiat¹, Mathilde Nizon^{1,2}, Bertrand Isidor^{1,2}, Alexander Stegmann^{3,4}, Richard H van Jaarsveld¹¹, Koen van Gassen¹¹, Jasper van der Smagt¹¹, Sarah Schuhmann¹², Georgia Vasileiou¹², Mohamed Khalifa⁵, Alaa A. Nugud⁵, Hemad Yasaei⁶, Lilian Bomme Ousager⁷, Charlotte Brasch-Andersen⁷, Wallid Deb^{1,2}, Thomas Besnard^{1,2}, Marleen Simon¹¹, Karin Huijsdens-van Amsterdam¹¹, Nienke E Verbeek¹¹, Dena Matalon⁹, Natalie Dykzeul⁹, Shana White⁹, Elizabeth Spiteri⁹, Koen Devriendt¹⁰, Anneleen Boogaerts¹⁰, Marjolein Willemsen^{3,4}, Han G Brunner^{3,4}, Margje Sinnema⁴, Bert B A De Vries³, Erica H Gerkes¹³, Rolph Pfundt³, Kosuke Izumi¹⁴, Irene Valenzuela¹⁵, Ivon Cusco^{15,16}, Eulàlia Rovira-Moreno^{15,16}, Yaping Yang¹⁷, Stéphane Bezieau^{1,2}, Benjamin Cogné^{1,2}

¹Service de Génétique Médicale, Centre Hospitalier Universitaire de Nantes, Nantes, France

²Université de Nantes, CNRS, INSERM, l'institut du thorax, F-44000 Nantes, France.

³Department of Human Genetics, Radboud University Medical Center, Nijmegen, The Netherlands

⁴Department of Clinical Genetics, Maastricht University Medical Center, Maastricht, The Netherlands.

⁵Genetic Department, Dubai Health Authority, Latifa Women and Children Hospital, Dubai, UAE

⁶Dubai Genetics Center, Pathology and Genetics Department, Dubai Health Authority, Dubai, UAE

⁷Department of Clinical Genetics, Odense University Hospital & Human Genetics, Department of Clinical Research, University of Southern Denmark, Odense, Denmark.

⁸Department of Clinical Genetics, Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands

⁹Stanford university and Health Care, Palo Alto, CA, USA

¹⁰Centre for Human Genetics, University Hospital Leuven, KU Leuven, Leuven, Belgium.

¹¹ Department of Genetics, University Medical Center Utrecht, Utrecht, The Netherlands.

¹²Institute of Human Genetics, Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU), Erlangen, Germany

¹³University of Groningen, University Medical Center Groningen, Department of Genetics, 9700 RB Groningen, the Netherlands

¹⁴Division of Human Genetics, Department of Pediatrics, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA, USA

¹⁵Department of Clinical and Molecular Genetics, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain.

¹⁶Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), 08035 Barcelona, Spain.

¹⁷Department of Molecular and Human Genetics, Baylor College of Medicine, Houston, Texas.

ABSTRACT

Purpose

SRRM2 encodes the SRm300 protein, a splicing factor of the "SR related proteins" family characterised by its serine and arginine enriched domains. It promotes interactions between mRNA and the spliceosome catalytic machinery. This gene, predicted to be highly intolerant to LoF and very conserved through evolution, has not been previously reported in constitutive human disease.

Methods

Among the 1000 probands studied with developmental delay and intellectual disability in our database, we found two patients with de novo loss-of-function variants in *SRRM2*. Additional families were identified via GeneMatcher.

Results

Here we report 18 patients with loss-of-function variants in *SRRM2* and provide a first

description of the phenotype. Molecular analysis identified 10 frameshift variants, 7 nonsense variants and one 270 kb microdeletion. The patients presented with a mild developmental delay predominant speech delay, autistic or ADHD features, overfriendliness, global hypotonia, overweight, and characteristic facial features. Intellectual disability is variable and mild when present.

Conclusion

We establish *SRRM2* as a gene responsible for a rare neurodevelopmental disease.

INTRODUCTION

RNA splicing is a highly conserved process that transforms pre-mRNAs into mature mRNAs. Constitutive splicing involves in removing intronic sequences, while alternative splicing modifies in a finely regulated way the exonic composition of transcripts, thus increasing the diversity of proteins produced. This process is accomplished by the spliceosome which includes five small nuclear ribonucleoprotein particles (snRNPs: U1 U2 U4 U5 and U6) and hundreds of other protein factors. (1) Among these, SR proteins are an evolutionarily conserved family characterized by one or two N-terminal RNA recognition motif (RRM) followed by a downstream “arginine and serine rich” region (RS domain, with at least 50 amino acids and 40% serine and arginine content). (2) This classification excludes many splicing factors containing RS domains but lacking RRM motif. Thus, these splicing factors are designated as “SR-related proteins”. SRm300, encoded by *SRRM2* gene « Serine Arginine Repetitive Matrix 2 » (MIM606032) is one of them.

SRRM2 encodes SRm300, a nuclear ubiquitous protein of 2752 amino-acids which forms a complex with SRm160 encoded by *SRRM1*. This complex is involved in pre-mRNA maturation as one of the main catalytic components of the spliceosome, and promotes interaction between pre-mRNA and splicing factors such as snRNPs. (3,4) *SRRM2* is highly conserved through evolution and has many orthologs, such as Cwc21p in yeast and Rsr-2 in *C. elegans*. (5–7)

SRRM2 shows a high probability of intolerance to loss-of-function (LoF) variants (pLI = 1, o/e = 0.06) in gnomAD database (v2.1.1), and belongs to the 0.1% most intolerant human protein-coding genes with a Residual Variation Intolerance Score of -4.5 (15th position among 17 000 genes). (8) Enrichment studies showed an increased number of de novo variants in large neurodevelopmental disorder cohorts. (9) Alhuzimi et al. published in 2017 (10) a list of 12 genes enriched in rare variants, with no associated known disease, representing strong new candidates. Likewise, Kaplanis et al. reported in 2020 a list of 28 new candidate genes for

neurodevelopmental disorder, identified by aggregating 31 058 exome trios from GeneDX, DDD and Radboud University Medical Center patients. (9) Those 28 genes were enriched in *de novo* variants and were not known to be associated with neurodevelopmental disorder. *SRRM2* belonged to these two lists, and thus was a strong candidate gene for neurodevelopmental disorder.

To date, no formal phenotype association has been reported with *SRRM2*. Here, we report 18 patients with LoF heterozygous variants in *SRRM2*, and we describe the phenotype associated to this spliceosomopathy.

MATERIALS AND METHODS:

Informed consents were obtained from the parents of the probands for molecular genetic analysis and publication of the clinical data. Clinical and genetics data were provided by individual physician co-authors in accordance with local research and ethics requirements. Exome sequencing was performed following protocols described in Supplemental data.

RESULTS

GENETIC RESULTS

Among the 1000 probands with developmental delay and intellectual disability in the clinical exome database from Nantes hospital, we found two patients with protein truncating variants in *SRRM2*. Given the high predicted LoF intolerance of *SRRM2* (NM_016333.3) ($pLI=1$; $O/e=0.06$ in *gnomAD* v2.1.1), we performed segregation analysis by Sanger and we showed that the two variants were *de novo* (maternity, paternity and the identity of the sample were confirmed by microsatellites analysis).

With the web-based tool genematcher (*see web resources*), 16 new patients with likely gene-disrupting variants in *SRRM2* were identified. Out of a total of 18 patients, 10 have frameshift variants, 7 have nonsense variants and one has a 270 kb microdeletion involving 13 genes (*arr*[GRCh37] 16p13.3 [2,763,528-3,032,566] x 1) of which *SRRM2* is the only one predicted to be haploinsufficient.

All these variants are absent from *gnomAD* database (v2.1.1). 16/18 were confirmed to be *de novo*, one is suspected to be at mosaic state in the asymptomatic mother (2 out of 108 reads) and parental segregation analysis is lacking for one patient. All the frameshift and nonsense

variants are located in the large exon 11/15 with a predicted degradation by nonsense mediated decay (figure 1.1).

PATIENT PHENOTYPE

Clinical phenotypes are summarized in Table 1, the detailed individual table is provided in supplemental data. All patients had developmental delay predominantly on language acquisition (12/15). The age of the first words ranged from 1 to 4y (mean of 22m), and the age of the first sentences ranged from 2 to 7y (mean of 3y6m). Motor delay was less common: 6/17 walked after 18 months, but none after 24 months. The mean age for walk acquisition was 18 months (12 to 24 months). When present and evaluable, intellectual disability (12/16) was mild and IQ ranged from 50 to 70. No moderate or severe ID was observed. Although autistic features seem frequent (8/18), some patients are reported with a friendly sociable personality (7/18), sometimes excessively. ADHD was also reported (3/18). Global hypotonia with hypomimia seems to be recurrent (8/18), sometimes present at birth (3/18) and then accompanied by neonatal feeding difficulties (5/15). Postnatal ponderal excess was observed in 11/18 patients, with obesity in 6/18, sometimes before 4 years of age. An eating disorder with hyperphagia, food obsession and lack of satiety was reported for 4 of them.

Mild dysmorphic features were observed, such as hypotonic face (4/18), epicanthus (3/18), deep set eyes (9/18), large everted ears (4/18) or low-set posteriorly rotated ears (4/18), uplifted horizontal ear lobule (4/18), broad bulbous nasal tip (7/18), smooth philtrum (5/18), thin upper lip (6/18), broad chin (4/18) and short neck (3/18). Other features included broad short hands (4/18) and feet (4/18), mild visual impairment with strabismus (4/18) or hypermetropia (3/18), and urogenital abnormalities with small testes and micropenis (1/15), shawl scrotum (1/15) and unilateral kidney hypoplasia (1/15). One patient had complex congenital heart defect and thoracic hemivertebra, but in this case, valproate exposure during pregnancy could be involved in this phenotype.

DISCUSSION

We identified a neurodevelopmental disorder caused by LOF variants in *SRRM2*. The individuals showed a mild developmental delay predominantly on language, autistic or ADHD features, overfriendliness, global hypotonia, overweight, and characteristic facial features. Intellectual disability is variable. The frequency of *SRRM2* LoF variations in our local exome database was 2/1000, but the prevalence of this syndrome remains to be determined.

We did not identify pathogenic missense variants in *SRRM2* in this study. *SRRM2* has a low genetic constraint regarding missense variants in gnomAD (v2.1.1) with Z score of -6.28 ($O/e=1.43$). Indeed, SRm300 contains serine-arginine enriched “RS” domains, involved in splicing regulation by promoting protein-protein and protein-RNA interactions, with a poorly conserved structure. (11) However, SRm300 also contains a “cwf21” conserved domain that seems to promote interaction between mRNA and the spliceosome catalytic machinery. “Cwc21p” ortholog in *S. cerevisiae* is made of only 135 amino acids, and “Rsr-2” in *C.elegans* is made of 425 amino acids. Both contain the cwf21 domain. (5–7) Although we only identified LoF variants in *SRRM2*, it is not excluded that missense variants in this conserved cwf21 domain could alter protein function.

We identified four C to T transition at Arginine codon CGA leading to premature stop codon. Arginine is encoded by six different codons of which four are hypermutable due the presence of CpG dinucleotide, including the CGA codon. As *SRRM2* is enriched in arginine codons, it's not surprising to identify such events in this gene. K.V. Schulze et al. observed that arginine substitutions underlie 20.0% of all pathogenic single-nucleotide variants (SNVs), making arginine the most commonly substituted amino acid. (12) In their list of 18295 genes, *SRRM2* appears to be the 3rd most enriched in CGA codon, reinforcing the hypothesis that *SRRM2* may be a high-risk gene for nonsense variants.

SRRM2 haploinsufficiency is not the first model of « spliceosomopathy » in human genetics in which LoF is the pathomechanism. Intellectual disability in spliceosomopathies can be the main symptom, with the example of heterogeneous nuclear ribonucleoproteins hnRNPs related disorders [MIM300986, MIM617391, MIM616580]. Several hnRNPs are involved in neuronal proliferation, differentiation, and plasticity (13). RNA-sequencing data from patients with *HNRNPR* variants showed aberrant intronic retention in multiple *HOX* genes, considered as fundamental regulators of embryonic development. (14) Paradoxically other spliceosomopathies are non-syndromic and organ-specific, such as isolated retinitis pigmentosa 18 (*PRPF3* [MIM607301]), non-syndromic deafness DFNB109 (*ESRP1* [MIM618013]) or spinal muscular atrophy (*SMN1* [MIM 253300]).

SRm300 is known as a splicing factor, but unlike SRm160, it does not appear to be essential for constitutive splicing. (4) However, the early embryonic lethality shown in knock-out mice and *C. elegans* (7) indicates *SRRM2* as an important gene during development. SRm300 appears to be involved in the final phase of the splicing process (initiation of the second trans-

esterification step) (15) and was the only SR-related protein found at the heart of the spliceosome catalytic complex after purification. (16) Its interaction with Prp8p and U5-snRNP could allow precise selection of 3' splice sites and provide fine control of alternative splicing by promoting the use of weak 3' splice sites. (15) RNA-Seq studies, searching for abnormally spliced transcripts, might help to understand why *SRRM2* LoF appears to specifically affect neurodevelopment, without other major visceral manifestations.

Another interesting pathway to consider is SRm300 interaction with SON (*SON DNA binding protein*). *SON* haploinsufficiency is responsible for a syndromic neurodevelopmental disorder and splicing aberrations have been found in these patients. (17) As well as SRm300, *SON* seems to act as an alternative splicing facilitator, preferentially for weak splice sites, interacting with SR-proteins and RNA polymerase. But it should be considered that splicing alteration may not be the only mechanism involved. Together, *SON* and SRm300 structure the nuclear speckles, (18) a subtype of nuclear bodies in interchromatin domain, enriched in pre-mRNA splicing factors, and whose functions remain unclear. In a recent study, disruption of nuclear speckles by knocking down *SRRM2* orthologue in mouse hepatocytes reduced chromatin interactions, mostly in the highly active compartments, leading to a wide dysregulation of gene expression. (19) Moreover, SRm300 interacting with Cactin and Dhx8 could also be involved in sister chromatid cohesion and cell division cycle, by promoting Sororin (*Cdca5*) splicing. (20) That is why it would be interesting to investigate speckles integrity and chromatid cohesion by microscopy in patients with *SRRM2* LoF.

This study presents the first molecular and clinical description of a neurodevelopmental disorder caused by LoF variants in *SRRM2*, and aims to provide a molecular diagnosis for these patients based on exome or genome data. Further molecular and functional studies will be necessary to characterize the pathophysiology of the disease, estimate its prevalence and to identify potential pathogenic missense variants. To improve the identification and management of this syndrome, the clinical data need to be enriched, in particular concerning the neurocognitive profile and the long-term outcome of these patients.

WEB RESOURCES

gnomAD : <https://gnomad.broadinstitute.org/>

OMIM : <https://www.omim.org/>

Proteinpaint : <https://proteinpaint.stjude.org>

GeneMatcher : <https://genematcher.org/>

REFERENCES

1. Wahl MC, Will CL, Lührmann R. The Spliceosome: Design Principles of a Dynamic RNP Machine. *Cell*. févr 2009;136(4):701-18.
2. Manley JL, Krainer AR. A rational nomenclature for serine/arginine-rich protein splicing factors (SR proteins). *Genes Dev*. 1 juin 2010;24(11):1073-4.
3. Sawada Y, Miura Y, Umeki K, Tamaoki T, Fujinaga K, Ohtaki S. Cloning and characterization of a novel RNA-binding protein SRL300 with RS domains. *Biochim Biophys Acta BBA - Gene Struct Expr*. juin 2000;1492(1):191-5.
4. Blencowe BJ, Baurén G, Eldridge AG, Issner R, Nickerson JA, Rosonina E, et al. The SRm160/300 splicing coactivator subunits. *RNA*. janv 2000;6(1):111-20.
5. Grainger RJ, Barrass JD, Jacquier A, Rain J-C, Beggs JD. Physical and genetic interactions of yeast Cwc21p, an ortholog of human SRm300/SRRM2, suggest a role at the catalytic center of the spliceosome. *RNA*. 1 déc 2009;15(12):2161-73.
6. Khanna M, Van Bakel H, Tang X, Calarco JA, Babak T, Guo G, et al. A systematic characterization of Cwc21, the yeast ortholog of the human spliceosomal protein SRm300. *RNA*. 1 déc 2009;15(12):2174-85.
7. Fontrodona L, Porta-de-la-Riva M, Morán T, Niu W, Díaz M, Aristizábal-Corrales D, et al. RSR-2, the *Caenorhabditis elegans* Ortholog of Human Spliceosomal Component SRm300/SRRM2, Regulates Development by Influencing the Transcriptional Machinery. *Maizels N, éditeur. PLoS Genet*. 6 juin 2013;9(6):e1003543.
8. Petrovski S, Wang Q, Heinzen EL, Allen AS, Goldstein DB. Genic Intolerance to Functional Variation and the Interpretation of Personal Genomes. *Williams SM, éditeur. PLoS Genet*. 22 août 2013;9(8):e1003709.
9. Deciphering Developmental Disorders Study, Kaplanis J, Samocha KE, Wiel L, Zhang Z, Arvai KJ, et al. Evidence for 28 genetic disorders discovered by combining healthcare and research data. *Nature*. 29 oct 2020;586(7831):757-62.
10. Alhuzimi E, Leal LG, Sternberg MJE, David A. Properties of human genes guided by their enrichment in rare and common variants. *Hum Mutat*. mars 2018;39(3):365-70.
11. Jeong S. SR Proteins: Binders, Regulators, and Connectors of RNA. *Mol Cells*. 31 janv 2017;40(1):1-9.

12. Schulze KV, Hanchard NA, Wangler MF. Biases in arginine codon usage correlate with genetic disease risk. *Genet Med.* août 2020;22(8):1407-12.
13. Bain JM, Cho MT, Telegrafi A, Wilson A, Brooks S, Botti C, et al. Variants in HNRNPH2 on the X Chromosome Are Associated with a Neurodevelopmental Disorder in Females. *Am J Hum Genet.* sept 2016;99(3):728-34.
14. Duijkers FA, McDonald A, Janssens GE, Lezzerini M, Jongejan A, van Koningsbruggen S, et al. HNRNPR Variants that Impair Homeobox Gene Expression Drive Developmental Disorders in Humans. *Am J Hum Genet.* juin 2019;104(6):1040-59.
15. Gautam A, Grainger RJ, Vilardell J, Barrass JD, Beggs JD. Cwc21p promotes the second step conformation of the spliceosome and modulates 3' splice site selection. *Nucleic Acids Res.* 31 mars 2015;43(6):3309-17.
16. Konarska MM. A purified catalytically competent spliceosome. *Nat Struct Mol Biol.* mars 2008;15(3):222-4.
17. Kim J-H, Shinde DN, Reijnders MRF, Hauser NS, Belmonte RL, Wilson GR, et al. De Novo Mutations in SON Disrupt RNA Splicing of Genes Essential for Brain Development and Metabolism, Causing an Intellectual-Disability Syndrome. *Am J Hum Genet.* sept 2016;99(3):711-9.
18. Ilik IA, Malszycki M, Lübke AK, Schade C, Meierhofer D, Aktaş T. SON and SRRM2 are essential for nuclear speckle formation. *eLife.* 23 oct 2020;9:e60579.
19. Hu S, Lv P, Yan Z, Wen B. Disruption of nuclear speckles reduces chromatin interactions in active compartments. *Epigenetics Chromatin.* déc 2019;12(1):43.
20. Zanini IMY, Sonesson C, Lorenzi LE, Azzalin CM. Human cactin interacts with DHX8 and SRRM2 to assure efficient pre-mRNA splicing and sister chromatid cohesion. *J Cell Sci.* 15 févr 2017;130(4):767-78.

FIGURES

Patients	
Gender	Male (11/18) Female (7/18)
Age at the time of study	4 to 28 yo (mean = 11y6m)
Neurodevelopment and Behavior	
Developmental delay	(18/18)
Language delay	(12/15)
Walking delay	(6/17)
Intellectual disability	(12/16)
Autistic features	(8/18)
ADHD features	(3/18)
Hypersociability / Friendliness	(7/18)
Anxiety	(2/18)
Hyperphagia	(4/18)
Feeding difficulties	(4/18)
Other neurological findings	
Neonatal hypotonia	(3/18)
Hypotonia at the time of the study	(8/18)
Distal hyperlaxity	(4/18)
Coordination trouble / dyspraxia	(3/18)
Growth	
Ponderal excess	(11/18)
Obesity	(6/18)
Tall stature	(3/18)
Morphological features	
Facial Dysmorphism	(16/18)
Small/short hands and feet	(5/18)
Ophtalmologic abnormalities	
Strabismus	(4/18)
Hypermetropia	(3/18)
Other visceral and skeletal abnormalities	
Unilateral hypoplastic kidney	(1/18)
Complex congenital heart defect	(1/18)
Micropenis, small testes	(1/18)
Spina bifida	(1/18)
Scoliosis with hemivertebra	(1/18)

Table 1: Clinical findings of individuals with SRRM2 LoF variants

Figure 1: (1) – Genetic Findings of Individuals with SRRM2 Variants. A schematic view of SRRM2 exon sequence and the effects of variants identified in this study. Domain representation: *cwf21* domain in red, Rich Serine and Arginine Domain 1 and 2 in green. The amino acid numbering is based on PeCan Data of St. Jude Children's Research Hospital. (see web resources) **(2) – Images of individuals with SRRM2 LoF.** Patient 1 at 3y ½ (A), 8y ½ (B, C), patient 2 at 4y (D) and 6y ½ (E, F), patient 10 at 13 yo (G,H)

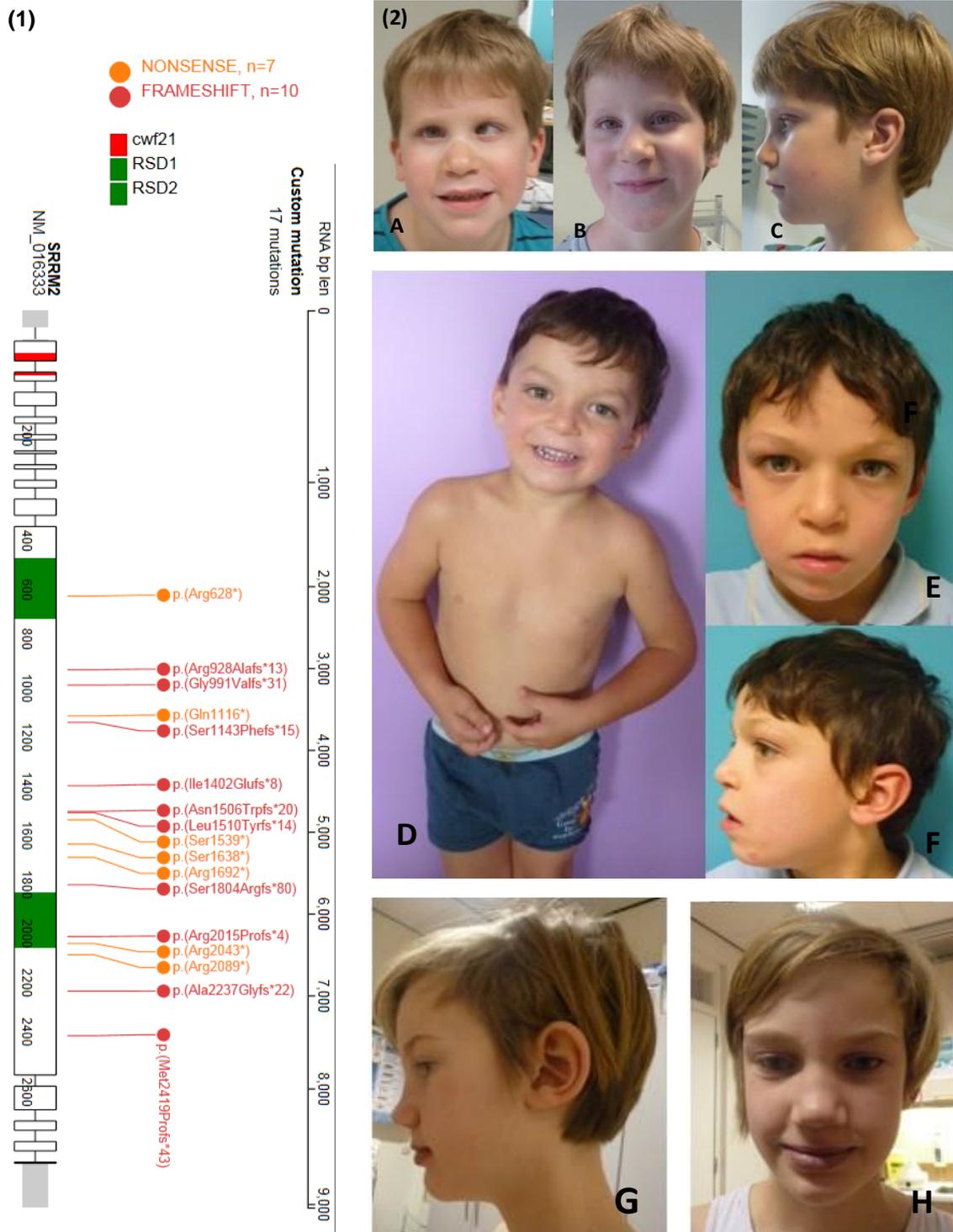
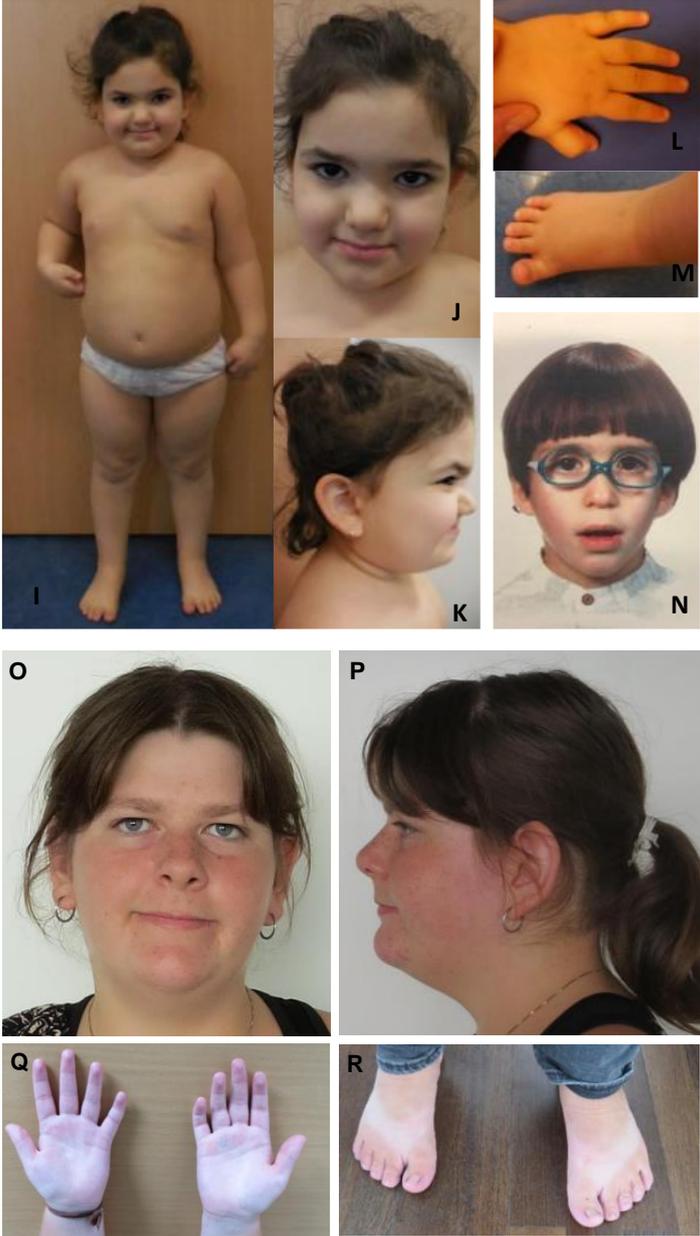


Figure 1: (2) Suite: Patient 7 at 4y (I – M), patient 3 at 4y (N) and patient 14 at 19y (O – R). Note the deep-set eyes, bulbous nasal tip, smooth philtrum, short broad hands and feet which are among the most recurrent characteristics in our cohort.



Supplementary Table: Mutations and Clinical Findings For Individuals with SRRM2 LoF

Individual	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Mutation Information										
Variant (gRNA) (gDNA)	Chr16:g:2813875 C>T	Chr16:g:2813499 _2813500del	Chr16:g:2815442 C>G	Chr16:g:2817238 dupg	Chr16:g:2816656 C>T	Chr16:g:2815145 C>A	Chr16:g:2813311 _2813314del	Chr16:g:2815057 _2815058del	Chr16:g:2815041 _2815107del	Chr16:g:2817783 _2817786del
	Variant NM_016333.3 (cDNA/p)	c.3346C>T: p.(Gln116*)	c.2970_2971del: p.(Gly991Valfs*31)	c.4913C>G: p.(Ser1638*)	c.6709dup: p.(Ala2237Glyfs*22)	c.6127C>T: p.(Arg2043*)	c.4616C>A: p.(Ser1539*)	c.2782_2785del: p.(Arg928Alafs*13)	c.4528_4529del: p.(Leu1510Tyrfs*14)	c.4512_4578del: p.(Asn1506Trpfs*20)
Inheritance	de novo	de novo	de novo	de novo	de novo	de novo	de novo	de novo	de novo	de novo
Patient information										
Gender	M	M	M	F	F	M	F	M	F	F
Age at the time of study	8y6	10y4m	9y	5 yr old	9y	4y	4y0m	14y	28 y	13 y
Term birth	42w	38+2w	38w	NA	NA	NA	39+5w	NA	NA	36+5 w
Clinical Features: Growth										
Height at birth	54	46	NA	NA	NA	NA	NA	56	NA	normal
Weight at birth	3900	2840	NA	3770	NA	3900	3040	3535	3000-3500 g (normal)	2450 g at (P10-P50)
Head circumference at birth	36	33	NA	NA	NA	NA	NA	35	NA	32 cm (-2.5 SD)
IUGR	(-)	(-)	NA	NA	NA	NA	(-)	(-)	NA	(-)
Head circumference for age	(+1 SD)	(-1.5 SD)	(+2 SD)	(-0.5 SD)	(+1.5SD)	(+0 SD)	(+0.2 SD)	(+1.7 SD)	(-1SD)	(-2 SD)
Height for age	(+2 SD)	(-0.5 SD)	(+1 SD)	(+1 SD)	(-1.5 SD)	(-1 SD)	(+0.5 SD)	(+1SD)	(-1SD)	(-0.5 SD)
Weight for age	p90	p75	p95	p98	p50	p85	p99	p99	p97	p1
BMI (percentile)	18 (85 p)	18,3 (72 p)	18,7 (90e p)	18,3 (95.5 p)	19,2 (95.7 p)	16 (64.5 p)	23 (99.9 p)	30 (98 p)	29 (92 p)	13 (0.1 p)
Neurodevelopment										
Hyperphagia	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Feeding difficulties	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)
Neonatal hypotonia	(-)	(-)	(-)	NA	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	NA
Developmental delay	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Age first words	1y	3y	2y	1y	2y	2y	1.5y	2y	1y	2y
Age first sentences	3.5y	5y	4y	4y	4y	3y	NA	2.5y	3y	3y
Language delay	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	NA	(+)	(-)	(+)
Age of walking	15m	13m	15m	21m	NA	24m	15m	16m	24m	24m
Walking delay	(-)	(-)	(-)	(+)	NA	(+)	(-)	(-)	(+)	(+)

Individual	11	12	13	14	15	16	17	18	TOTAL
Mutation Information									
Variant (gRCh37) (gDNA)	Chr16:g:2816794 C>T	Chr16:g:2814728_2814728>GAGC	chr16:g:2813955_2813955TTdel	Chr16:g:2812411 C>T	Chr16:g:2763528_3032566del	Chr16:g:2815603 C>T	Chr16:g:2815939_2815940dup	Chr16:g:2816571_2816572del	
Variant NM_016333.3 (cDNA/p)	c6265C>T: p.(Arg2089*)	c4200_4203dup: p.(Ile1402Glnfs*8)	c3426_3427delTT: p.(Ser1143Phefs15)	c1882C>T: p.(Arg628*)	270 kb deletion including SRBM2	c5074C>T p.(Arg1692*)	c5410_5411dupAG: p.(Ser1804Argfs*80)	c6042_6043delAC: p.(Arg2015Profs*4)	
Inheritance	de novo	maternal mosaicism suspected	de novo	de novo	de novo	de novo	NA (duo WES)	de novo	
Patient information									
Gender	M	M	M	F	M	M	M	F	(11/18)M (7/18)F
Age at the time of study	8.2yrs	4y 9 mo	10 y	19 y	7 y	26y	9y8m	18y4mo	4 to 28 yo (mean = 11y6m)
Term birth	NA	39w	NA	NA	36+4 w	38 w	36w	40w	
Clinical Features: Growth									
Height at birth	NA	54 cm (p 85)	NA	54 cm	normal	NA	NA	49.5 cm	
Weight at birth	NA	3650 g (p 69)	3.2kg	3700 g	2500 g at (P10-P50)	3300 gram	2.807 kg	3180g	
Head circumference at birth	NA	36 cm (p84)	NA	37 cm	33 cm	NA	NA	34 cm	(0/10) IUGR
IUGR	NA	(-)	NA	(-)	(-)	NA	(-)	(-)	
Head circumference for age	(+0.5 SD)	(-0.5 SD)	(+2 SD)	(+0 SD)	(-1 SD)	(+1.4 SD)	(+1 SD)	(-1.5 SD)	
Height for age	(+2.5 SD)	(+0 SD)	(+1.5 SD)	(+1 SD)	(-0.2 SD)	(+1.5 SD)	(+2 SD)	(-0.5SD)	(3/18) Tall stature
Weight for age	p99	p30	p99	p99	p30	NA	p99.5	p97	
BMI (percentile)	22.5 (98 p)	14.5 (16.4 p)	27.5 (99 p)	31 (97 p)	14 (2.6 p)	NA (overweight)	29.4 (99.2 p)	25 (83 p)	(11/18) In ponderal excess of which (6/18) obese
Neurodevelopment									
Hyperphagia	(+)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	(+)	(-)	(4/18)
Feeding difficulties	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(4/18)
Neonatal hypotonia	(+)	(+)	NA	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(3/18)
Developmental delay	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(18/18)
Age first words	NA	2y	NA	1.5y	1y	1y	4y	NA (late)	1 to 4 yo (mean = 22m)
Age first sentences	2y	NA	NA	2.5y	3y but stagnation	NA	7 years	NA	2 to 7 yo (mean = 3y6m)
Language delay	NA	(+)	NA	(-)	(+)	(-)	(+)	(+)	(12/15)
Age of walking	15-18m	24m	18m	21m	17m	12-18m	18m	16m	12 to 24 months (mean = 18m)
Walking delay	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(6/17)

Supplementary Table: Continued

Individual	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Intellectual disability / Severity / IQ	No / Borderline / heterogen	No / Borderline / heterogen	Yes / NA / NA	NA	Yes / Mild / IQ 55	Yes / Mild / NA	NA	Yes / Mild / IQ 67	No / Borderline / IQ ~80	Yes / Mild / NA
Artistic features	(-)	(-)	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)
ADHD features	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Hypersociability / Friendliness	(+)	(+)	(+)	(+)	NA	(+)	NA	NA	NA	(+)
Other behavioural problems	anxiety, sensitive	NA	NA	NA	Shy, sensitive	NA	NA	NA	NA	social and emotional retardation
Generalized hypotonia	(+)	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	(-)	(-)
Distal hyperlaxity	(-)	(+)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)
Coordination problems, dyspraxia	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Other neurological findings	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	Atypical febrile convulsions	(-)	Dyspraxia, ataxia, muscle pain/cramps in the legs, fatigue	Cortical blindness
Facial Dysmorphism	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	(+)	(-)	(+)	(+)
Hands and feet abnormalities	(-)	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)
Brain MRI	normal	normal	dysplastic ventricular system	aspecific white matter hypersignals	NA	NA	NA	normal	normal	18m: occipital infarction after heart surgery
Other findings										
Optalmologic abnormalities	strabismus, hypermetropia	(-)	strabismus, hypermetropia	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Other visceral abnormalities	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	Unilateral hypoplastic kidney	(-)	Complex congenital heart defect
Other skeletal abnormalities	(-)	short hands	cavus varus feet	(-)	(-)	(-)	short broad hand and feet	(-)	small hands and feet with short fingers and toes	pes planovalgus, scoliosis, hemivertebra T13
Other affection	(-)	(-)	(-)	Hearing loss caused by homozygous deletion involving STRC, IGA deficiency	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	Prenatal exposure to valproate

Individual	11	12	13	14	15	16	17	18	TOTAL
Intellectual disability / Severity / IQ	Yes / Mild / IQ 55	Yes / NA / NA	Yes / NA / NA	Yes / Mild / NA	Yes / Mild / IQ 55	Yes / Mild / NA	Yes / Mild / IQ 65	No / Borderline / IQ ~ 80	(12/16)
Artistic features	(-)	(+)	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(8/18)
ADHD features	(+)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	(3/18)
Hypersociability / Friendliness	NA	(-)	NA	(+)	(-)	NA	NA	(-)	(7/18)
Other behavioural problems	NA	NA	NA	Shy	NA	social and emotional retardation	NA	anxiety	(8/18)
Generalised hypotonia	(+)	(+)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(4/18)
Distal hyperflexity	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(3/18)
Coordination problems / dyspraxia	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	(+)	(16/18)
Other neurological findings	Broad based gait, dysarthria	(-)	(-)	numerous febrile seizures	(-)	seizures at age 1.5-2 years	(-)	(-)	(16/18)
Facial Dysmorphism	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(16/18)
Hands and feet abnormalities	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	(-)	(16/18)
Brain MRI	Asperitic white matter hypersignals, mild cerebral atrophy	normal	normal	normal	NA	normal	NA	normal	(16/18)
Other findings									
Ophthalmologic abnormalities	(-)	hypermetropia astigmatism	(-)	(-)	(-)	strabismus	(-)	strabismus	Strabismus (4/18) Hypermetropia (3/18)
Other visceral abnormalities	(-)	(-)	Micropenis, small testes	S1 spina bifida	(-)	(-)	(-)	(-)	
Other skeletal abnormalities	(-)	(-)	(-)	Short broad hands and feet	(-)	(-)	Short toes	(-)	
Other affection	Para-infectious encephalopathy, with status epilepticus at 23 months	(-)	(-)	(-)	Xp22.33 dup inherited from father with ADHD ChrX(GRCh37): (60,814-627,853)	(-)	(-)	(-)	

DISCUSSION

Dans cet article nous avons rapporté 18 patients atteints de troubles neurodéveloppementaux avec des variants « perte de fonction » dans *SRRM2*. Il s'agit de la première fois que ce gène est rapporté en pathologie humaine constitutionnelle. Cette cohorte permet un premier regard sur une nouvelle entité clinico-biologique et pourrait permettre des avancées à différentes échelles, qu'il s'agisse de nouvelles interrogations **pour la communauté scientifique**, de nouvelles connaissances **pour la communauté médicale**, et enfin de diagnostic et prise en charge **pour les patients et leur entourage**.

1. Les questions qui en découlent pour la communauté scientifique :

Les arguments de pathogénicité des variants LoF dans *SRRM2* sont les suivants :

- Une forte prédiction d'haploinsuffisance avec une pLI = 1 dans gnomAD, ainsi qu'un score RVIS « *Residual Variation Intolerance Score* » de - 4.5, positionnant *SRRM2* en 15ème position sur 17 000 gènes et l'intégrant aux 0.1% des gènes les plus intolérants à la perte de fonction. (40)
- Des études d'enrichissement en variants rares et *de novo* positionnant *SRRM2* comme un candidat recherche robuste. (36,41)
- Un phénotype entre les patients peu spécifique mais relativement homogène.
- Dans GTEx, une expression prédite ubiquitaire, dont cérébrale.
- La présence d'orthologues jusque dans les espèces unicellulaires et des modèles animaux *SRRM2-ko* non-viables, notamment chez la souris (42) et *C.elegans*. (43)
- La contribution de ce gène dans des processus essentiels du fonctionnement cellulaire tel que l'épissage (44–47)

Cependant notre publication rencontre la principale limite de ne pas disposer d'études fonctionnelles, laissant en suspens de nombreuses questions qu'il serait intéressant d'explorer en vue d'une meilleure compréhension physiopathologique.

1.1 *SRRM2* et épissage

Les données actuelles laissent penser que *SRRM2* détient un rôle dans le fonctionnement du spliceosome en tant que protéine régulatrice de l'épissage, et notamment de l'épissage alternatif.

SRm300, protéine codée par *SRRM2*, fait partie des SR-Related Protein. Elle contient un domaine « cwf21 » d'interaction protéique, conservé jusque chez *S. cerevisiae* (*CWC21P*) (47)

et *C.elegans* (*RSR2*) (43), et deux domaines RS avec séquences répétées et peu conservées promouvant les interactions protéine-protéine et ARN-protéine. (48) Son fonctionnement au sein de la machinerie d'épissage n'est pas complètement élucidé. SRm300 aurait un rôle à la fois dans la phase initiale (formation du **complexe - A**) et dans la phase terminale de l'épissage (formation du **complexe - C**) :

- Le complexe SRm160/300 est connu comme coactivateur de l'épissage, interagissant avec les snRNPs U1, U2 et d'autres protéines SR dans l'assemblage du **complexe-A**, mais il a été observé qu'à cette étape SRm300 (*SRRM2*) n'était pas indispensable, tandis que SRm160 (*SRRM1*) semblait suffire seul à initier l'épissage in vitro. (45,46)

- SRm300 était en revanche la seule « SR-related protein » retrouvée dans le cœur catalytique du spliceosome après purification du **complexe-C** (49). A défaut d'avoir un site propre de fixation à l'ARNm, SRm300 pourrait via son domaine cwf21 promouvoir l'interaction entre l'ARNm et les protéines catalytiques du spliceosome, principalement U5 et Prp8p (43–45) d'ores et déjà connus comme impliqués en pathologie humaine (dysostose mandibulofaciale type Guion Almeida pour U5-116KD, codée par *EFTUD2*, et rétinite pigmentaire pour Prp8p codée par *PRPF8*). Le complexe U5-Prp8-SRm300 permettrait d'initier la seconde transestérification au cours de l'épissage, notamment par le choix du site 3' d'épissage et le positionnement précis de U5 sur le site en question. (47) L'une des hypothèses est que SRm300 agisse préférentiellement comme facilitateur sur les sites 3' faibles et donc comme promoteur de l'épissage de type plutôt alternatif que constitutif.

Toutefois, il est important de noter que les conséquences de la déplétion de SRm300 sur l'épissage sont encore mal objectivées :

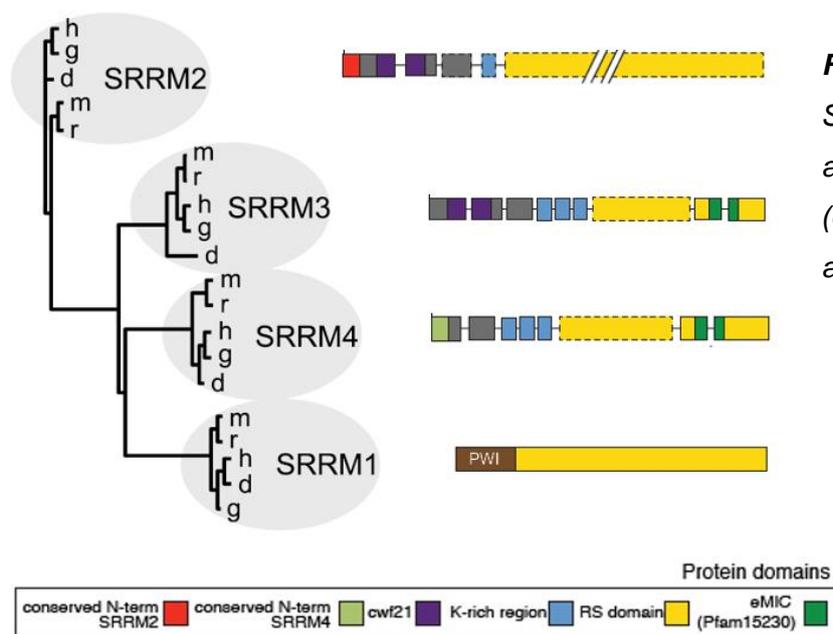
- Chez *C.elegans* le modèle *RSR2* knock-down ne mettait pas en évidence de transcrits avec épissage alternatif aberrant. (43)

- Chez *S. cerevisiae*, la délétion de *CWC21* entraînait des modifications dans le choix des sites 3' préférentiellement faibles, principalement en condition de stress thermique. (47)

- Chez l'homme, nous disposons seulement d'observations indirectes : Les analyses neuropathologiques post-mortem chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer et sur modèle murin ont montré une protéine SRm300 anormalement inactivée par hyperphosphorylation, et de nombreux transcrits aberrants dans le tissu cérébral. Parmi ceux-là, nombreux sont issus de gènes impliqués dans le fonctionnement synaptique. (50)

- Enfin, ses paralogues *SRRM3* et *SRRM4* sont des acteurs majeurs de l'épissage alternatif neuro-spécifique. Il existe une homologie de séquence entre *SRRM1*, *SRRM2*, *SRRM3* et

SRRM4 qui suggère des événements de duplication d'un gène *SRRM* ancestral. (51) *SRRM3* et *SRRM4* contiennent un domaine eMIC « enhancer of microexons », qui promeut l'inclusion de microexons neurospécifiques. Ces microexons modifient la structure et l'expression de nombreuses protéines impliquées dans le neurodéveloppement, et représentent actuellement une piste importante dans la modélisation de la physiopathologie de l'autisme. (52,53) Si *SRRM2* n'a pas hérité du domaine eMIC « enhancer of microexons » au fil de l'évolution chez l'homme, il n'est pas exclu que ce rôle persiste *in vivo* de façon indirecte et cette hypothèse pourrait contribuer à expliquer la prévalence de troubles du spectre autistique dans notre cohorte. Toutefois l'activité eMIC était expérimentalement inchangée *in vitro* sur modèle *SRRM2 knock-down*. (54)



1.2 *SRRM2* et speckles

L'impact de la perte de fonction de *SRRM2* sur l'épissage pourrait aussi être indirect, par le biais d'une déstructuration des « **speckles** ». Il s'agit de corpuscules nucléaires présents dans l'espace inter-chromatinien au nombre de 15 à 50 par noyaux, impliqués dans le stockage et l'assemblage de facteurs d'épissage comme les snRNPs, les protéines SR et SR-related. (55) La déplétion *in vitro* des protéines SON et/ou SRm300 aboutissait à la déstructuration voire à la dissolution des speckles. (56) **SON** est une protéine concentrée dans les speckles qui possède un domaine RS, des domaines de liaison à l'ARN et à l'ADN. Comme SRm300, SON semble essentielle à la constitution et au maintien architectural des speckles, et favorise également l'utilisation de sites d'épissage alternatifs faibles en y facilitant le recrutement du spliceosome. L'haploinsuffisance de *SON* est déjà connue comme responsable d'un syndrome

neurodéveloppemental et polymalformatif (Syndrome ZTTK, MIM617140). (57) Des analyses par RNA-Seq avaient permis de mettre en évidence un épissage aberrant de plusieurs transcrits de gènes impliqués dans l'organisation corticale et la migration neuronale. Des malformations corticales sont justement observées dans le syndrome ZTTK, mais pas dans notre cohorte jusqu'à présent. (58)

1.3 *SRRM2* et transcription

Il existe des arguments dans la littérature en faveur d'un rôle de *SRRM2* dans la transcription, indépendant de l'épissage. Chez *C.elegans*, l'orthologue de SRm300 "Rsr-2", interagit avec le domaine C-terminal de l'ARN polymérase II, responsable de l'élongation de la transcription. (43) Le knock-down de Rsr-2 par ARN interférent semble augmenter l'état de phosphorylation du domaine C-terminal de l'ARN pol-II en faveur de sa forme active. Cette observation va plutôt en faveur d'un effet répresseur de Rsr-2 sur la transcription. Sur modèle murin les récentes données de RNA-Seq vont dans ce sens avec l'observation de 844 gènes uprégulés contre 438 gènes downrégulés après knock-down de *SRRM2* par ARN interférent. (59) A noter que les speckles sont aussi enrichis en facteurs de transcription et concentrent des formes inactives d'ARN pol-II. (60) On peut donc émettre l'hypothèse que *SRRM2* limite globalement la transcription en favorisant une forme inactive de l'ARN pol-II.

1.4 *SRRM2* et organisation tridimensionnelle du génome

SRRM2 pourrait être impliqué dans l'organisation tridimensionnelle du génome à plusieurs niveaux :

1.4.1 En interphase : De récents travaux ont étudié le rôle des speckles dans les interactions chromatinienne en utilisant une technique HiC « high-throughput chromatin conformation capture » sur un modèle d'hépatocyte murin *SRRM2-knockdown*. L'ARN interférent occasionnait comme attendu la dissolution au moins partielle des speckles. Au sein des sous-catégories de compartiments chromatiniens, les plus actifs (euchromatine) contenaient significativement moins d'interactions chromatiniennes, tandis que les moins actifs (hétérochromatine) en contenaient plus. Ces résultats vont en faveur d'une perte de la spécificité des interactions chromatiniennes et d'une désorganisation globale du génome. Ce phénomène peut contribuer à expliquer la dérégulation pan-transcriptomique observée en RNA-Seq dans le modèle *SRRM2-knockdown*. (59)

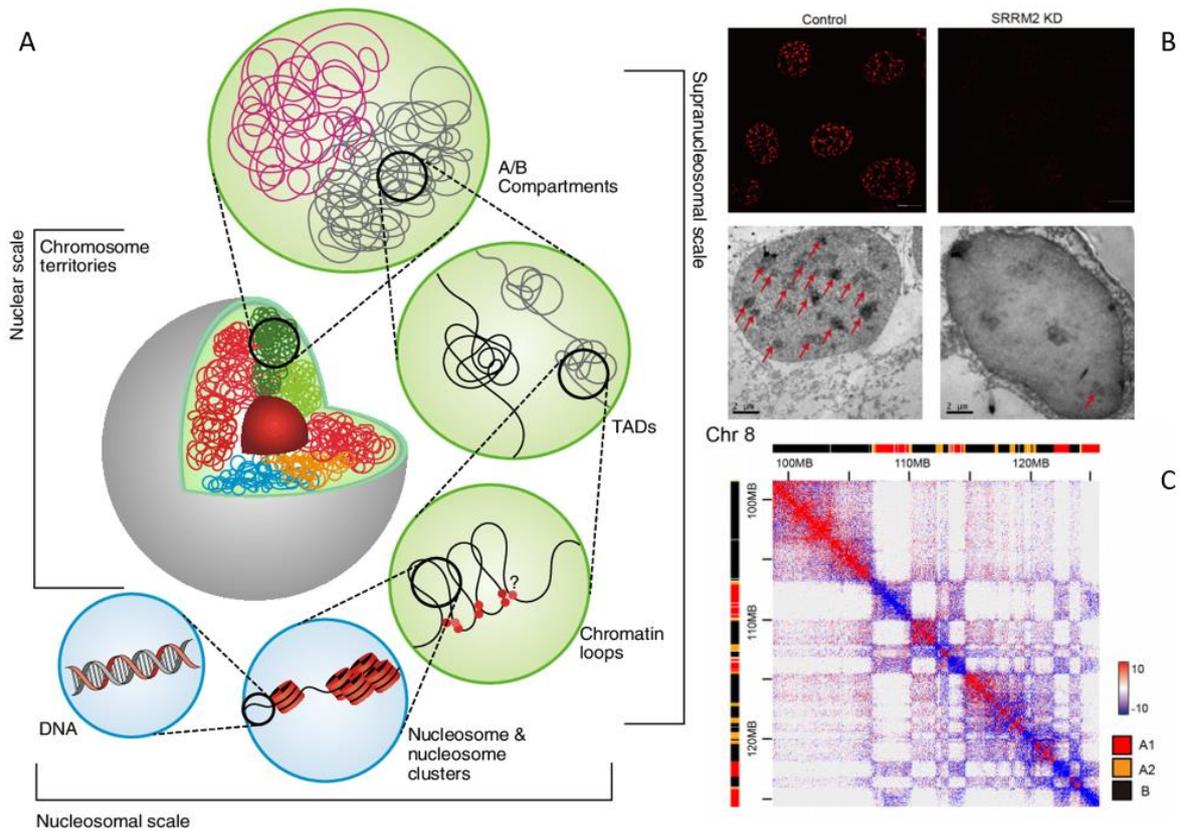


Figure 8 :

(A) - Organisation tridimensionnelle de la chromatine en interphase, d'après Doğan et al. 2018.

Compartiments A = Actifs ; B = Inactifs. TADs = Topologically Associating Domains.

(B) - Speckles nucléaires, et leur déstabilisation sous l'effet d'un ARN interférent ciblant SRRM2, en immunofluorescence (Marquage anti-SC35) et en microscopie électronique, d'après Hu et al. 2019

(C) - Après inhibition de SRRM2 par ARN interférent, les anomalies d'interactions chromatiniennes en Hi-C dépendent du compartiment considéré (exemple ici du chromosome 8) d'après Hu et al. 2019.

1.4.2 En mitose : SRm300 interagit avec la Cactine (*C19orf29*) qui appartient aussi au complexe-C du splicéosome. Le complexe Cactin-Dhx8-SRm300 semble nécessaire à l'épissage du pre-mRNA de la Sororine (cohesin associated factor *CDCA5*). La Sororine est une protéine clef régulatrice de la cohésion des chromatides sœurs jusqu'au checkpoint métaphasique (surveillance de l'attachement correct des chromosomes au fuseau mitotique). Un modèle cactine-knockdown (par ARN interférent in vitro sur lignée HeLa) montre ainsi un défaut d'épissage du pré-mRNA de la Sororine, entraînant une disjonction prématurée des chromatides soeurs en mitose et un arrêt du cycle cellulaire. (61) Toutefois cette étude se focalise essentiellement sur le rôle de la Cactine, et l'implication de *SRRM2* dans le contrôle du cycle cellulaire n'est qu'une hypothèse qu'il reste à étudier.

1.5 Perspectives expérimentales

Nous avons vu comment *SRRM2* pourrait contribuer au fonctionnement cellulaire par son implication dans les processus fondamentaux tels que l'épissage, la transcription, l'organisation du génome, voire éventuellement le cycle cellulaire. Ces pistes concernent des systèmes si fondamentaux et ubiquitaires qu'il est difficile d'entrevoir pourquoi la perte de fonction de *SRRM2* affecterait assez spécifiquement le neurodéveloppement. Des études fonctionnelles seraient pertinentes à visée de compréhension physiopathologique, et il pourrait être intéressant de commencer par objectiver chez nos patients des aberrations d'épissage. Certains transcrits de gènes cibles pourraient être étudiés en **RT-PCR**, technique facile de réalisation, d'interprétation, et peu couteuse. Toutefois, les anomalies quantitativement faibles auraient de grandes chances de passer inaperçues, et le choix de gènes cibles pertinents est rendu difficile dans l'hypothèse d'une dysrégulation pan-transcriptomique. Une approche par **RNA-Seq** pourrait permettre d'isoler plus précisément des groupes de gènes dysrégulés ainsi que d'éventuels transcrits à épissage aberrant. Par cette même technique la contribution de *SRRM2* dans l'épissage alternatif neuro-spécifique pourrait être explorée par une approche tissu-spécifique/**single-cell** sur **modèle animal** *SRRM2* haploinsuffisant. Il serait également intéressant de comparer les profils d'interactions chromatinienne en **HiC (High-throughput Chromatin Conformation Capture)** entre le modèle cellulaire *SRRM2*-knockdown publié et nos patients. Enfin des analyses par **microscopie électronique** ou **immunofluorescence** pourraient rechercher des anomalies de structure des speckles chez nos patients.

2. Les implications pour la communauté médicale :

Au-delà de l'approche scientifique fondamentaliste, la communauté médicale bénéficie également de l'accroissement du nombre de gènes connus dans les maladies monogéniques, et de la facilitation à l'accès aux données génétiques. Si cette cohorte illustre les changements dans la pratique clinique par l'évolution des indications du SHD, elle relativise à l'inverse la nécessité d'accroître toujours plus les données en permettant de nouveaux diagnostics à partir d'anciennes données d'exome.

2.1 Un encouragement à élargir les indications du Séquençage Haut Débit :

Le progrès technique, la réduction des coûts et des délais dans le SHD permettent de maximiser le nombre d'analyses réalisées et d'élargir les indications aux formes plus modérées de DI. En 2018 à Nantes, le bilan réalisé par B. Cogné sur les 424 exomes analysés en 2 ans retrouvait un taux diagnostique plus faibles chez les patients avec DI légère, retard psychomoteur léger, troubles du comportement et troubles autistiques isolés (25% contre 38.4

% sur l'ensemble de la cohorte). A l'inverse les taux diagnostics avoisinaient 60% pour la DI sévère, le retard psychomoteur profond, et les formes syndromiques. (23) Les données de la littérature mettant en corrélation la sévérité des symptômes avec le rendement diagnostique en WES semblent limitées. L'appréciation de la sévérité est souvent subjective et les limites d'accès au bilan neuropsychologique et aux tests psychométriques pourraient en être l'explication. Toutefois il existe probablement une sous-représentation des formes légères et paucisymptomatiques de DI dans les cohortes d'exome, sachant que celles-ci sont largement majoritaires (la DI légère touche 1.5% de la population, contre 0.5% de la population pour les formes modérées, sévères et profondes). (62) Ainsi, en dépit d'une rentabilité diagnostique plus faible, il est possible que les gènes impliqués dans les formes modérées de DI, à expressivité variable ou à pénétrance incomplète soient les plus nombreux parmi ceux qui restent à découvrir. Ce biais pourrait expliquer que les patients avec perte de fonction de *SRRM2* n'aient jusqu'alors pas été rapportés dans la littérature. Ceci incite donc à poursuivre l'élargissement des indications du SHD au fil de l'évolution des connaissances vers les formes plus légères de troubles neurodéveloppementaux.

2.2 Une illustration d'approches alternatives pour isoler les gènes candidats recherche

La « voie classique » de la découverte à la publication d'une nouvelle pathologie monogénique commence habituellement par l'observation clinique d'un patient chez qui il est retrouvé un variant candidat recherche. Cette approche « *phenotype-first* » se trouve limitée lorsque la clinique est variable, inconstante ou discrète. De plus en plus de travaux parviennent à contourner cette limite par approche « *genotype-first* ». Ces études sondent le génome par approche statistique, bioinformatique et moléculaire à la recherche de régions critiques et de gènes candidats sans qu'ils aient préalablement été observés en situation clinique. Nous pouvons citer les **études d'enrichissement** suivantes qui intégraient d'ores et déjà dans leurs résultats *SRRM2* comme candidat recherche robuste :

A partir des données extraites de ExAC, ClinVar et UniProt, Alhuzimi et al. (41) ont isolé trois groupes de gènes, respectivement enrichis en variants connus bénins (282 gènes), enrichis en variants connus pathogènes (800 gènes), et enrichis en variants rares non décrits (32 gènes). Ces 32 gènes partagent les propriétés biologiques des gènes enrichis en variants pathogènes, notamment les voies de signalisation et les partenaires d'interaction, et 12 d'entre eux dont *SRRM2* n'étaient alors pas connus en pathologie humaine. Kaplanis et al (36) ont également publié en 2020 une liste de 28 nouveaux gènes candidats pour les troubles du

neurodéveloppement (TND) issu des données de 31 000 trios regroupant les cohortes de GeneDX, l'étude DDD et du Radboud University Medical Center. Parmi ces trios, réalisés dans une indication de TND, 285 gènes étaient significativement enrichis en variants *de novo*, dont 28 n'étaient pas connus comme associés aux TND. *SRRM2* fait aussi partie de cette liste là.

Ces approches constituent aujourd'hui de précieux outils pour continuer à découvrir de nouveaux gènes impliqués dans les maladies rares. Toutefois elles ne permettent pas d'entrevoir les phénotypes associés aux variants dans ces gènes candidats, et c'est là l'une des principales limites de ces études purement statistiques. Ainsi, les descriptions cliniques de cohortes de patients ne sont plus toujours à l'origine de l'identification d'une maladie génétique, mais elles n'en restent pas moins indispensables pour caractériser le phénotype et adapter la prise en charge.

2.3 Un encouragement à réanalyser les données disponibles

Si l'ère actuelle est au séquençage complet du génome (WGS), celui-ci multiplie par 20 l'étendue de la région génomique couverte et génère 100 fois plus de variants qu'un séquençage d'exome (WES). L'approche en trio restreint les candidats mais l'interprétation des variants introniques dit « profonds » (à plus de 100 bases des exons) reste un défi majeur. Ce nouvel afflux de données rencontre donc des limites d'interprétation, si bien qu'il est pour le moment difficile d'évaluer le bénéfice du WGS par rapport au WES. Dans les études pilotes, le rendement diagnostique du WGS était de 42% chez 50 patients dans l'étude de Gilissen et al. en 2014 (29), et 32% chez 197 patients dans l'étude de Hamdan et al en 2017 (63) ce qui reste actuellement superposable au WES. En 2018, une méta-analyse faisant le point sur les performances diagnostiques en CGH, WES et WGS n'avait pas permis de mettre en évidence une différence significative entre WES et WGS (avec respectivement 36% et 41% de rendement). (30) Le gain diagnostique du génome par rapport à l'exome semble principalement dû à la détection de variants structuraux et à la découverte de variants non-couverts par exome. Toutefois, plusieurs cas publiés de variants pathogènes découverts en génome l'auraient été par réanalyse d'exome après actualisation des connaissances. Alfares et al. en 2018 font mention de ces limites: Sur une cohorte de 108 patients sans diagnostic après WES et inclus pour WGS, 10 patients (9%) ont finalement eu un diagnostic, mais parmi ces 10 diagnostics 7 d'entre eux auraient été permis par simple relecture de l'exome. Dans cette série, le gain diagnostique du génome après exome négatif n'était donc que de 3%. (64)

Il est certain que le développement d'outils pour l'analyse de ces nouvelles données massives apportera une avancée diagnostique majeure, mais il importe de ne pas oublier les données déjà disponibles. Dans ce référentiel dynamique de connaissances, de nombreux auteurs ont déjà écrit sur la nécessité de réanalyse régulière des anciennes données d'exome, aboutissant à 10 - 22% de diagnostic supplémentaire. (31,34,65,66) Dans la série de 2250 exomes réanalysés publiée par Liu et al., plus des deux tiers des diagnostics retenus après réanalyse furent permis par l'actualisation des connaissances, les gènes causaux ayant été publiés dans l'intervalle de temps entre la première et la seconde analyse d'exome. Les autres causes étaient la mise à jour des données cliniques des patients et de leurs apparentés, la reclassification des variants grâce à l'évolution des outils bioinformatiques, et la découverte de variants structuraux. (65)

	Wenger et al. 2017	Nambot et al. 2018	Wright et al. 2018 (Cohorte DDD)	Liu et al. 2019	Liu et al. 2019
Nombre de WES réanalysés	40 exomes	156 exomes	827 exomes	250 exomes	2000 exomes
Délai entre première lecture et réanalyse	2,5 ans	3 ans	3 ans	5 ans	4 ans
Gain diagnostique	+10%	+15%	+12%	+22%	+11.5%

Figure 9 : Résultats et rentabilité de la réanalyse des exomes négatifs selon les différentes études. D'après Wenger et al. 2017 (34), Nambot et al 2018 (66), Wright et al. (cohorte DDD) 2018 (31) Liu et al. 2019 (65)

Cette approche reste d'actualité puisque le projet européen SolveRD "Solving the Unsolved Rare Diseases" (inclusions de 2018 à 2022) vise à identifier un diagnostic génétique pour toutes les maladies rares parmi les cas non résolus (notamment après WES ou WGS) en commençant par une réanalyse systématique des données préexistantes, éventuellement complétée par une approche multiomique. (67)

La réanalyse complète des exomes à intervalle de temps donné est donc une stratégie efficace dont le bénéfice est probablement proportionnel à l'ancienneté des données. Bien qu'elle dispense de surcoût technique, le caractère chronophage de cette approche nécessite des ressources humaines importantes. A Nantes la base de données dispose d'une interface permettant une requête par gène, notamment parmi les exomes annotés comme non-résolus (environ 600). Il est ainsi possible d'y rechercher sélectivement les variants dans les gènes nouvellement publiés, et il serait intéressant d'automatiser cette méthode afin de l'intégrer à une pratique de routine. Un modèle pertinent est l'alerte hebdomadaire proposée par PubMed

correspondant aux termes MeSH enregistrés pour les nouvelles publications sorties dans la semaine. Celle-ci s'avère cependant très imparfaite en dépit de la multitude de filtres proposés pour affiner la sélection.

La recherche ciblée dans les bases de données d'exome des variants dans les nouveaux gènes publiés tels que *SRRM2* pourrait contribuer à accroître le gain diagnostique de l'exome sans surcoût technique supplémentaire, et pour un temps investi nettement inférieur à une relecture systématique des WES négatifs. En dépit d'une clinique faiblement spécifique, le mécanisme par perte de fonction de *SRRM2* en fait un diagnostic facile sur le plan moléculaire. La prévalence de cette affection reste à estimer, mais à la suite de cette publication, les patients concernés pourraient désormais être rapidement diagnostiqués, notamment ceux ayant déjà bénéficié d'un séquençage de l'exome sans diagnostic retenu jusqu'alors.

3. Intérêt pratique : Les apports concrets pour les patients

3.1 D'un point de vue médical :

3.1.1 Un diagnostic plus précoce :

L'article que nous présentons vise à permettre pour ces patients un diagnostic moléculaire avant tout, à partir de données d'exome, et le mécanisme par perte de fonction que nous rapportons à l'avantage de faciliter la classification de ces variants comme pathogènes. La spécificité des symptômes semble trop faible pour permettre un diagnostic orienté cliniquement, mais initialement pensé comme très aspécifique, ce nouveau syndrome s'est vu agrémenté au fil des inclusions d'observation de symptômes récurrents et d'une relative spécificité :

Une **discrète dysmorphie faciale** est renseignée pour 16/18 patients avec un faciès hypotonique (4/18), un télécanthus (3/18), une énoptalmie (9/18). Les oreilles sont parfois décrites larges et éversées (4/18), basses implantées et en rotation postérieure (4/18) avec un lobule charnu et horizontalisé (4/18). Une pointe du nez large et bulbeuse pourrait être l'un des éléments les plus constants (7/18), avec une lèvre supérieure fine (6/18), un philtrum lisse (5/18) et une bouche large (3/18). Les extrémités peuvent être larges et courtes aux mains (4/18) et aux pieds (4/18), les anomalies ophtalmologies rapportées étaient mineures de type strabisme (4/18) ou hypermétropie (3/18) et des anomalies urogénitales de type micropénis (1/18), scrotum en châte (1/18) et hypoplasie rénale unilatérale (1/18) ont été observées. Une malformation cardiaque complexe, ainsi qu'une scoliose sévère sur héli-vertèbre est observée chez le patient 10. Toutefois ces éléments pourraient être attribués à une exposition

anténatale au Valproate, plutôt qu'au variant perte de fonction dans *SRRM2*.

Si un **retard psychomoteur** était constant dans notre cohorte (18/18 patients), il semble globalement léger et prédominer sur l'acquisition du langage (12/15). L'âge des premiers mots était compris entre 1 et 4 ans (avec une moyenne de 22 mois), et l'âge des premières phrases sujet-verbe-complément entre 2 et 7 ans (moyenne de 3 ans ½). Le retard moteur était moins marqué que le retard de langage (6/17 patients seulement), avec une marche acquise entre 12 et 24 mois (moyenne de 18 mois). Aucun patient n'a acquis la marche après 24 mois. En période néonatale, certains présentaient une hypotonie (3/18) avec difficultés alimentaires (5/15). Plus tardivement une hypotonie globale (8/18) avec hyperlaxité distale (4/18), troubles de la coordination et de la motricité fine (3/18) ont été rapportés, si bien qu'une étiologie neuromusculaire avait été évoquée chez 2 patients : La patiente 14 âgée de 19 ans a bénéficié d'une analyse recherchant la maladie de Steinert pour hypomimie et hypotonie globale. La patiente 9 âgée de 29 ans a bénéficié d'un EMG dans un contexte de fatigabilité avec crampes musculaires. La déficience intellectuelle est inconstante (12/16 patients), et légère : Lorsque le QI total avait pu être estimé et suffisamment homogène pour être interprétable, sa valeur était contenue entre 50 et 80. Aucune DI modérée ou sévère n'est rapportée dans notre cohorte.

Un profil neuropsychologique et comportemental plus précis resterait à caractériser sur une plus grande population de patient, mais il semble d'ores et déjà que plusieurs patients (7/18) se manifestent très amicaux avec une **hyper-sociabilité**. Cette particularité n'est pas sans rappeler certaines affections comme le syndrome de Williams où ces traits sont si caractéristiques. D'autres troubles neurodéveloppementaux semblent souvent intriqués : 8/18 patients sont décrits avec des **traits autistiques**, 3/18 avec **troubles de l'attention et hyperactivité**, 2/18 avec **troubles anxieux**.

Un **excès pondéral post-natal** est observé chez 11/18 patients, dont 6/18 en état d'**obésité**, parfois avant l'âge de 4 ans (patient 7), et un **trouble du comportement alimentaire** avec hyperphagie, obsession alimentaire et défaut de satiété a été rapporté pour 4/18 d'entre eux. Il est encore trop tôt pour dire s'il s'agit de conséquences d'un trouble aspécifique de la régulation émotionnelle ou s'il s'agit d'un élément récurrent et d'une relative spécificité, comme nous pourrions le voir à l'extrême chez les patients avec syndrome de Prader-Willi. Ce syndrome constituerait un diagnostic différentiel d'autant plus notable avec l'association rapportée en période néonatale de difficultés alimentaires (5/15) avec hypotonie (3/15).

Notre cohorte dispose d'effectifs encore trop limités pour juger de la sensibilité et de la spécificité de ces particularités, mais ces éléments pourraient avoir un intérêt à être observés de plus près au cours de la constitution de cohortes de plus grande envergure, étoffant les données cliniques.

3.1.2 Un pronostic plutôt rassurant :

Les histoires cliniques et l'hétérogénéité des âges dans la cohorte tendent à nous rassurer quant à l'évolutivité de cette affection. Nous n'avons à ce jour pas la notion de processus neurodégénératif, ni d'aggravation ou de symptôme intercurrent au cours de la vie. La symptomatologie des patients dans notre cohorte semble stable dans le temps et l'atteinte intellectuelle semble légère, bien que nous disposions de peu de données psychométriques précises. Il est encore difficile d'affirmer que des éléments de sévérité devraient faire reconsidérer le diagnostic, mais il semble qu'une déficience intellectuelle sévère ou profonde ainsi que des éléments neurologiques, sensoriels ou malformatifs majeurs pourraient remettre en question l'hypothèse d'un diagnostic unique chez les patients avec perte de fonction de *SRRM2*. A titre d'exemple, certains patients de notre cohorte ont d'autres causes potentiellement explicatives de leurs symptômes : La surdité du patient 4 est actuellement expliquée par une délétion homozygote emportant le gène *STRC* (MIM606440). Le patient 10 après une grossesse sous Valproate est né avec une héli-vertèbre et une cardiopathie malformative complexe, dont l'intervention chirurgicale s'est compliquée d'AVC occipital. Il est donc ici compliqué de faire la part des choses entre le variant dans *SRRM2*, l'exposition au Valproate et l'AVC néonatal. Le patient 11 après un développement initialement normal a manifesté à 23 mois un état de mal épileptique puis une ataxie et une perte de la marche compatible avec une encéphalite post-infectieuse, pouvant expliquer les anomalies focales séquellaires à l'IRM. Après récupération sur le plan moteur, les particularités morphologiques, les troubles du comportement (obsession alimentaire) et l'atteinte cognitive de ce patient ont pu faire reconsidérer ce diagnostic unique, motiver les explorations génétiques et conduire à la découverte du variant LoF dans *SRRM2*.

La légèreté et l'inconstance de la déficience intellectuelle doit toutefois être interprétée avec prudence devant la fréquence des autres troubles neurodéveloppementaux associés. L'autonomie à l'âge adulte peut ainsi s'avérer inférieure à celle attendue au vu des ressources cognitives (cas des patientes 14 et 18).

3.1.3 Une prise en charge et un suivi adéquat :

Les difficultés présentées par ces patients doivent être considérées comme inhérentes à leur affection, et un retard des acquisitions bien que potentiellement léger ne doit pas être considéré comme passager. Ce diagnostic doit renforcer la conviction qu'une prise en charge

précoce est nécessaire, comportant au cas par cas psychomotricité, kinésithérapie, orthophonie ou ergothérapie. Il doit par ailleurs motiver un bilan neuropsychologique exhaustif, car nous constatons que différents types de troubles du neurodéveloppement semblent souvent intriqués, pouvant nécessiter des interventions spécifiques. D'après les données cliniques dont nous disposons, il semble qu'une attention toute particulière devrait être portée sur l'établissement du langage et la croissance pondérale, privilégiant des interventions orthophoniques et diététiques précoces.

3.1.4 Un conseil génétique adéquat :

Le mécanisme observé ici est la perte de fonction mono-allélique de *SRRM2*, entraînant son haploinsuffisance. La transmission est donc autosomique dominante avec 50% de risque de transmission à la génération suivante. Le variant survenait *de novo* pour 16/18 patients (étude de ségrégation familiale impossible pour le patient 17 et suspicion de mosaïque maternelle pour le patient 12). Dans ces situations le risque de récurrence pour une prochaine grossesse est habituellement estimé à 1 - 2 %, correspondant au risque moyen de mosaïque germinale. Pour certains gènes toutefois, ce risque semble plus élevé par exemple lorsque la mutation confère un avantage sélectif dans la lignée germinale. Il est difficile de se faire une idée concernant ces variants dans *SRRM2* au vu des connaissances physiopathologies encore limitées, mais un cas de mosaïque germinale suspecté dans notre cohorte motiverait ultérieurement à prêter attention à ce cas de figure : 2/108 *reads* comprenaient le variant c.4200_4203dup chez la mère asymptomatique du patient 12, incitant à une prudence particulière quant à l'estimation du risque de récurrence lors du conseil génétique.

La pénibilité du handicap intellectuel peut faire envisager une prise en charge en médecine anténatale, où l'indication de diagnostic prénatal DPN et préimplantatoire DPI est discutée au cas par cas dans un centre pluridisciplinaire (CPDPN / CPDPI) agréé par l'Agence de Biomédecine. Le but est d'éviter à l'enfant à naître « *une affection d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic* » selon les lois de bioéthique. (68). Dans le cas d'une grossesse en cours, si un parent était porteur (homogène ou mosaïque) d'un variant perte de fonction dans *SRRM2*, un diagnostic prénatal pourrait être proposé devant le risque de transmission de 50%. Dans la situation plus délicate d'une mutation semblant *de novo* chez un premier enfant, il s'agira de peser le risque théorique de mosaïque germinale contre le risque de fausse-couche de l'ordre de 0,2 à 1% inhérent au prélèvement. (69) Le DPI relève légalement des mêmes indications que le DPN. Il consiste à réaliser une fécondation in vitro suivi d'un diagnostic génétique sur cellule unique prélevée au stade 8 cellules de l'embryon, suivi d'une implantation d'un ou deux embryons non-porteurs de l'anomalie. Toutefois la procédure peut prendre plusieurs années, limitée par les délais et le taux de réussite par cycle plafonnant à 25%.

3.2 D'un point de vue social :

En permettant la compréhension et l'acceptation de la maladie par l'**entourage**, le diagnostic contribue à expliquer les difficultés de l'enfant, et notamment d'éventuels troubles comportementaux associés. Dans certains cas, le diagnostic peut lever la culpabilité des parents, doutant alors de la qualité de leur éducation. Ceci peut être d'autant plus vrai dans ces formes légères de troubles neurodéveloppementaux où le handicap, moins évident, est d'autant moins reconnu. En dépit des éléments cliniques plutôt rassurants chez les patients de notre cohorte, une DI légère n'exclut malheureusement pas des conséquences sociales lourdes et une qualité de vie altérée.

De nombreuses **associations** de patients œuvrent pour la reconnaissance sociale des maladies rares, pour la recherche médicale, l'accès au diagnostic et aux soins. Ces associations d'ampleur variable œuvrent tantôt pour des pathologies isolées (Association « Manger la vie » pour le Syndrome de Hao-Fountain associé à *USP7* (70), Association « Sourire avec Hadrien » pour le Syndrome de Cabezas associé à *CUL4B* (71)), tantôt pour plusieurs pathologies regroupées (Association « Xtraordinaire » pour les DI liées à l'*X* (72), « Valentin APAC » Association des Porteurs d'Anomalies Chromosomiques »(73)). Face à cette immense diversité, nombreuses sont ces associations qui tendent à s'unifier : L'Alliance Maladies Rares (74) regroupe ainsi plus de 230 associations de malades.

A l'échelle institutionnelle, le diagnostic favorise l'intégration aux **structures d'aides**, nombreuses mais bien souvent difficiles d'accès. La reconnaissance du handicap par la Maison Départementale des Personnes Handicapées MDPH est un prérequis pour l'accès à de nombreux dispositifs :

- **Des aides financières** visant à compenser le handicap (Allocation d'Education de l'Enfant Handicapé AEEH, Prestation de Compensation du Handicap PCH, Allocation Adulte Handicapé AAH)
- **Un accompagnement en milieu éducatif** ordinaire en première intention (mise en place d'un Projet Personnalisé de Scolarisation PPS, aide par Accompagnant d'Elève en Situation de Handicap AESH durant les heures scolaires, Services d'Education Spéciale et de Soins à Domicile SESSAD en complément des heures scolaires), ou bien au sein de structures éducatives spécialisées (Unités Localisées pour l'Inclusion Scolaire ULIS, Institut Médico-Educatif IME, Sections d'Enseignement Général et Professionnel Adapté SEGPA...)
- **L'inclusion à des dispositifs et des structures professionnelles** spécialisées (Reconnaissance de la Qualité de Travailleurs Handicapés RQTH, orientation en Etablissement et Service d'Aide par le Travail ESAT...)

D'autres dispositifs ne dépendent pas de la MDPH mais leur mise en place reste grandement facilitée lorsque le diagnostic médical est posé. On peut citer ici les dispositifs d'accompagnement dépendant de l'Éducation Nationale :

- Le Projet d'Accueil Individualisé PAI, rédigé par le médecin de l'Éducation Nationale permet un programme aménagé lorsque des exigences médicales le nécessitent.
- Le Plan d'Accompagnement Personnalisé PAP est élaboré par l'équipe pédagogique sur demande parentale ou avis du conseil de classe après avis du médecin de l'Éducation Nationale. Il est établi de façon durable et réévalué au moins annuellement.
- Le Programme Personnalisé de Réussite Educative PPRE est mis en place lorsque l'équipe éducative détecte chez un enfant des difficultés spécifiques qui risquent de le gêner dans sa scolarité. Il est établi de façon plus ponctuelle (pour quelques mois en général).

Face à la diversité de ces structures, l'errance diagnostique fait parfois place à l'errance institutionnelle, et en dépit des richesses de ce système la complexité administrative est bien souvent décriée. A ce titre nous ne pouvons qu'encourager les initiatives d'accueil, d'orientation et de conseil de proximité pour les patients et leur famille telles que PRIOR, la Plate-forme Régionale d'Information et d'Orientation des maladies Rares œuvrant dans les Pays de la Loire. (75)

Les troubles neurodéveloppementaux d'origine génétique illustrent bien la nécessité d'une continuité des soins qui s'étend au-delà du domaine de la santé. L'absence de cause traitable expose la science, la médecine et plus largement la société face à leurs limites. En découle la nécessité de déployer de nouvelles stratégies d'adaptation du patient à son environnement, et d'adaptation de l'environnement au patient.

CONCLUSION

Dans cet article nous rapportons 18 patients atteints de déficience intellectuelle avec des variants perte de fonction dans *SRRM2*, gène jusqu'alors non connu en pathologie mendélienne. Cette cohorte, constituée grâce à la contribution des patients, de leurs familles et de nos collaborateurs à l'échelle internationale, apporte un premier aperçu sur cette nouvelle entité clinico-biologique. Il ne s'agit que d'un travail préliminaire, puisque d'un point de vue médical de nombreuses observations restent nécessaires afin de mieux caractériser l'étendue du phénotype, et d'un point de vue scientifique de nombreuses questions physiopathologiques restent en suspens. Ce travail pourrait permettre à des patients, aussi rares soient-ils, d'accéder à un diagnostic génétique et ainsi de mettre fin pour certains à des années d'errance, d'attente et d'impasse. Le diagnostic permet à la maladie d'exister socialement, de devenir une entité concrète et reconnue auprès de l'entourage et du reste de la société. Notre époque est tout particulièrement celle où il devient plus que jamais possible de répondre à cette nécessité, car la génétique médicale connaît depuis les dernières décennies un essor historique sous l'impulsion des progrès technologiques, occasionnant l'accroissement des connaissances, des données et de notre aptitude à les exploiter. Les techniques s'accélèrent, les coûts chutent, et le nombre d'individu à même d'en bénéficier s'en voit maximisé. La révolution diagnostique se poursuit aujourd'hui par l'accès au séquençage du génome entier, demain peut-être par les approches multi-omiques, et semble suivie de près par une révolution thérapeutique dont les premiers essais en thérapie génique et édition génomique pourraient constituer les prémices. Toutefois, si la complexité des troubles du neurodéveloppement ne laisse entrevoir à l'heure actuelle que peu de perspectives thérapeutiques, les initiatives à mettre en place autour de ces patients sont nombreuses. Lorsque la médecine ne parvient pas à réadapter l'individu à la société en l'extrayant de sa maladie, conclure à l'impasse serait réducteur car la société s'adapte elle aussi autour de l'individu, refaçonne ses propres normes jusqu'à réinterroger parfois la définition du normal et du pathologique.

BIBLIOGRAPHIE

1. plan_national_maladies_rares_2018-2022.pdf.
2. Erradiag [Internet]. calameo.com. [cité 10 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.calameo.com/read/003972817bb7d085cce09>
3. American Psychiatric Association (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). Washington.
4. Inserm. Déficiences intellectuelles. Synthèse et recommandations. Collection Expertise collective. Montrouge : EDP Sciences, 2016, XVI-140 p. - <http://hdl.handle.net/10608/6717> [Internet]. [cité 11 févr 2021]. Disponible sur: https://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/6817/expcol_2016_DI_fascicule.pdf?sequence=1
5. Chiurazzi P, Pirozzi F. Advances in understanding – genetic basis of intellectual disability. *F1000Research*. 7 avr 2016;5:599.
6. Hu WF, Chahrour MH, Walsh CA. The Diverse Genetic Landscape of Neurodevelopmental Disorders. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 31 août 2014;15(1):195-213.
7. Chechik G, Meilijson I, Ruppin E. Neuronal regulation: A biologically plausible mechanism for efficient synaptic pruning in development. 1999;7.
8. Saulnier B. Le darwinisme neuronal de Gerald M. Edelman. :17.
9. Sweatt JD. Neural plasticity and behavior - sixty years of conceptual advances. *J Neurochem*. oct 2016;139:179-99.
10. Allswede DM, Cannon TD. Prenatal inflammation and risk for schizophrenia: A role for immune proteins in neurodevelopment. *Dev Psychopathol*. août 2018;30(3):1157-78.
11. Dubourg C, Bendavid C, Pasquier L, Henry C, Odent S, David V. Holoprosencephaly. *Orphanet J Rare Dis*. déc 2007;2(1):8.
12. The human brain - The Human Protein Atlas [Internet]. [cité 29 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.proteinatlas.org/humanproteome/brain>
13. Intellectual disability (Version 3.981) [Internet]. [cité 29 mars 2021]. Disponible sur: <https://panelapp.genomicsengland.co.uk/panels/285/>
14. Rauch A, Hoyer J, Guth S, Zweier C, Kraus C, Becker C, et al. Diagnostic yield of various genetic approaches in patients with unexplained developmental delay or mental retardation. *Am J Med Genet A*. 1 oct 2006;140A(19):2063-74.
15. International Human Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*. 15 févr 2001;409(6822):860-921.

16. Ciaccio C, Fontana L, Milani D, Tabano S, Miozzo M, Esposito S. Fragile X syndrome: a review of clinical and molecular diagnoses. *Ital J Pediatr.* déc 2017;43(1):39.
17. Sagoo GS, Butterworth AS, Sanderson S, Shaw-Smith C, Higgins JPT, Burton H. Array CGH in patients with learning disability (mental retardation) and congenital anomalies: updated systematic review and meta-analysis of 19 studies and 13,926 subjects. *Genet Med.* mars 2009;11(3):139-46.
18. DNA Sequencing Costs: Data [Internet]. Genome.gov. [cité 15 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.genome.gov/about-genomics/fact-sheets/DNA-Sequencing-Costs-Data>
19. ; on behalf of the ACMG Laboratory Quality Assurance Committee, Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* mai 2015;17(5):405-23.
20. Recommandations Professionnelles du réseau NGS-Diag [Internet]. [cité 5 sept 2021]. Disponible sur: <https://ffgh.net/index.php/presentation/les-reseaux-partenaires/reseau-ngs-diagnostic/182-reseaux/ngs/354-recommandations-professionnelles-du-reseau-ngs-diag>
21. Farwell KD, Shahmirzadi L, El-Khechen D, Powis Z, Chao EC, Tippin Davis B, et al. Enhanced utility of family-centered diagnostic exome sequencing with inheritance model-based analysis: results from 500 unselected families with undiagnosed genetic conditions. *Genet Med.* juill 2015;17(7):578-86.
22. Yang Y, Muzny DM, Xia F, Niu Z, Person R, Ding Y, et al. Molecular Findings Among Patients Referred for Clinical Whole-Exome Sequencing. *JAMA.* 12 nov 2014;312(18):1870.
23. Cogné B. Implémentation du haut débit dans l'identification des causes moléculaires de la déficience intellectuelle [Internet]. <http://www.theses.fr>. Nantes; 2019 [cité 11 févr 2021]. Disponible sur: <http://www.theses.fr/2019NANT1013>
24. Lubs HA, Stevenson RE, Schwartz CE. Fragile X and X-Linked Intellectual Disability: Four Decades of Discovery. *Am J Hum Genet.* avr 2012;90(4):579-90.
25. Martin HC, Jones WD, McIntyre R, Sanchez-Andrade G, Sanderson M, Stephenson JD, et al. Quantifying the contribution of recessive coding variation to developmental disorders. *Science.* 7 déc 2018;362(6419):1161-4.
26. The Deciphering Developmental Disorders Study. Large-scale discovery of novel genetic causes of developmental disorders. *Nature.* mars 2015;519(7542):223-8.
27. Wright CF, Fitzgerald TW, Jones WD, Clayton S, McRae JF, van Kogelenberg M, et al. Genetic diagnosis of developmental disorders in the DDD study: a scalable analysis of genome-wide research data. *The Lancet.* avr 2015;385(9975):1305-14.
28. Plan France Médecine Génomique 2025 [Internet]. PFMG 2025. [cité 12 févr 2021]. Disponible sur: <https://pfm2025.aviesan.fr/>

29. Gilissen C, Hehir-Kwa JY, Thung DT, van de Vorst M, van Bon BWM, Willemsen MH, et al. Genome sequencing identifies major causes of severe intellectual disability. *Nature*. juill 2014;511(7509):344-7.
30. Clark MM, Stark Z, Farnaes L, Tan TY, White SM, Dimmock D, et al. Meta-analysis of the diagnostic and clinical utility of genome and exome sequencing and chromosomal microarray in children with suspected genetic diseases. *Npj Genomic Med*. déc 2018;3(1):16.
31. on behalf of the DDD Study, Wright CF, McRae JF, Clayton S, Gallone G, Aitken S, et al. Making new genetic diagnoses with old data: iterative reanalysis and reporting from genome-wide data in 1,133 families with developmental disorders. *Genet Med*. oct 2018;20(10):1216-23.
32. Binquet C, Lejeune C, Guillemin F, Seror V, Gérard B, Frebourg T, et al. Faisabilité et efficience du séquençage du génome en première intention pour le diagnostic étiologique des déficiences intellectuelles : l'étude DEFIDIAG. *Rev DÉpidémiologie Santé Publique*. mai 2018;66:S171.
33. Une analyse rapide du génome aide au diagnostic d'enfants hospitalisés en réanimation néonatale [Internet]. Salle de presse | Inserm. 2019 [cité 14 avr 2021]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/une-analyse-rapide-du-genome-aide-au-diagnostic-denfants-hospitalises-en-reanimation-neonatale/37570/>
34. Wenger AM, Guturu H, Bernstein JA, Bejerano G. Systematic reanalysis of clinical exome data yields additional diagnoses: implications for providers. *Genet Med*. févr 2017;19(2):209-14.
35. Vissers LELM, Gilissen C, Veltman JA. Genetic studies in intellectual disability and related disorders. *Nat Rev Genet*. janv 2016;17(1):9-18.
36. Deciphering Developmental Disorders Study, Kaplanis J, Samocha KE, Wiel L, Zhang Z, Arvai KJ, et al. Evidence for 28 genetic disorders discovered by combining healthcare and research data. *Nature*. 29 oct 2020;586(7831):757-62.
37. Troubles du neurodéveloppement - Repérage et orientation des enfants à risque [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 14 avr 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3161334/fr/troubles-du-neurodeveloppement-reperage-et-orientation-des-enfants-a-risque
38. Verloes A, Héron D, Billette de Villemeur T, et al. Stratégie d'exploration d'une déficience intellectuelle inexpliquée. *Arch Pediatr*2012;19:194-207.
39. des_portes.pdf [Internet]. [cité 26 avr 2021]. Disponible sur: https://pap-pediatrie.fr/files/des_portes.pdf
40. Petrovski S, Wang Q, Heinzen EL, Allen AS, Goldstein DB. Genic Intolerance to Functional Variation and the Interpretation of Personal Genomes. Williams SM, éditeur. *PLoS Genet*. 22 août 2013;9(8):e1003709.
41. Alhuzimi E, Leal LG, Sternberg MJE, David A. Properties of human genes guided by their enrichment in rare and common variants. *Hum Mutat*. mars 2018;39(3):365-70.

42. Srrm2 Mouse Gene Details | serine/arginine repetitive matrix 2 | International Mouse Phenotyping Consortium [Internet]. [cité 19 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.mousephenotype.org/data/genes/MGI:1923206#phenotypesTab>
43. Fontrodona L, Porta-de-la-Riva M, Morán T, Niu W, Díaz M, Aristizábal-Corrales D, et al. RSR-2, the *Caenorhabditis elegans* Ortholog of Human Spliceosomal Component SRm300/SRRM2, Regulates Development by Influencing the Transcriptional Machinery. Maizels N, éditeur. PLoS Genet. 6 juin 2013;9(6):e1003543.
44. Grainger RJ, Barrass JD, Jacquier A, Rain J-C, Beggs JD. Physical and genetic interactions of yeast Cwc21p, an ortholog of human SRm300/SRRM2, suggest a role at the catalytic center of the spliceosome. RNA. 1 déc 2009;15(12):2161-73.
45. Khanna M, Van Bakel H, Tang X, Calarco JA, Babak T, Guo G, et al. A systematic characterization of Cwc21, the yeast ortholog of the human spliceosomal protein SRm300. RNA. 1 déc 2009;15(12):2174-85.
46. Blencowe BJ, Baurén G, Eldridge AG, Issner R, Nickerson JA, Rosonina E, et al. The SRm160/300 splicing coactivator subunits. RNA. janv 2000;6(1):111-20.
47. Gautam A, Grainger RJ, Vilardell J, Barrass JD, Beggs JD. Cwc21p promotes the second step conformation of the spliceosome and modulates 3' splice site selection. Nucleic Acids Res. 31 mars 2015;43(6):3309-17.
48. Jeong S. SR Proteins: Binders, Regulators, and Connectors of RNA. Mol Cells. 31 janv 2017;40(1):1-9.
49. Konarska MM. A purified catalytically competent spliceosome. Nat Struct Mol Biol. mars 2008;15(3):222-4.
50. Tanaka H, Kondo K, Chen X, Homma H, Tagawa K, Kerever A, et al. The intellectual disability gene PQBP1 rescues Alzheimer's disease pathology. Mol Psychiatry. oct 2018;23(10):2090-110.
51. Calarco JA, Superina S, O'Hanlon D, Gabut M, Raj B, Pan Q, et al. Regulation of Vertebrate Nervous System Alternative Splicing and Development by an SR-Related Protein. Cell. sept 2009;138(5):898-910.
52. Irimia M, Weatheritt RJ, Ellis JD, Parikshak NN, Gonatopoulos-Pournatzis T, Babor M, et al. A Highly Conserved Program of Neuronal Microexons Is Misregulated in Autistic Brains. Cell. déc 2014;159(7):1511-23.
53. Quesnel-Vallières M, Dargaei Z, Irimia M, Gonatopoulos-Pournatzis T, Ip JY, Wu M, et al. Misregulation of an Activity-Dependent Splicing Network as a Common Mechanism Underlying Autism Spectrum Disorders. Mol Cell. déc 2016;64(6):1023-34.
54. Torres-Méndez A, Bonnal S, Marquez Y, Roth J, Iglesias M, Permanyer J, et al. A novel protein domain in an ancestral splicing factor drove the evolution of neural microexons. Nat Ecol Evol. avr 2019;3(4):691-701.
55. Mao YS, Zhang B, Spector DL. Biogenesis and function of nuclear bodies. Trends Genet. août 2011;27(8):295-306.

56. Ilik ĀA, Malszycki M, Lübke AK, Schade C, Meierhofer D, Aktaş T. SON and SRRM2 are essential for nuclear speckle formation. *eLife*. 23 oct 2020;9:e60579.
57. Tokita MJ, Braxton AA, Shao Y, Lewis AM, Vincent M, Küry S, et al. De Novo Truncating Variants in SON Cause Intellectual Disability, Congenital Malformations, and Failure to Thrive. *Am J Hum Genet*. sept 2016;99(3):720-7.
58. Kim J-H, Shinde DN, Reijnders MRF, Hauser NS, Belmonte RL, Wilson GR, et al. De Novo Mutations in SON Disrupt RNA Splicing of Genes Essential for Brain Development and Metabolism, Causing an Intellectual-Disability Syndrome. *Am J Hum Genet*. sept 2016;99(3):711-9.
59. Hu S, Lv P, Yan Z, Wen B. Disruption of nuclear speckles reduces chromatin interactions in active compartments. *Epigenetics Chromatin*. déc 2019;12(1):43.
60. Xie SQ, Martin S, Guillot PV, Bentley DL, Pombo A. Splicing Speckles Are Not Reservoirs of RNA Polymerase II, but Contain an Inactive Form, Phosphorylated on Serine2 Residues of the C-Terminal Domain. *Mol Biol Cell*. 2006;17:11.
61. Zanini IMY, Sonesson C, Lorenzi LE, Azzalin CM. Human cactin interacts with DHX8 and SRRM2 to assure efficient pre-mRNA splicing and sister chromatid cohesion. *J Cell Sci*. 15 févr 2017;130(4):767-78.
62. Harris, M.D JC. Harris, J. C. (2006). *Developmental perspectives in psychiatry. Intellectual disability: Understanding its development, causes, classification, evaluation, and treatment*. Oxford University Press. Oxford, New York: Oxford University Press; 2005. 448 p. (Developmental Perspectives in Psychiatry).
63. Hamdan FF, Myers CT, Cossette P, Lemay P, Spiegelman D, Laporte AD, et al. High Rate of Recurrent De Novo Mutations in Developmental and Epileptic Encephalopathies. *Am J Hum Genet*. nov 2017;101(5):664-85.
64. Alfares A, Aloraini T, subaie LA, Alissa A, Qudsi AA, Alahmad A, et al. Whole-genome sequencing offers additional but limited clinical utility compared with reanalysis of whole-exome sequencing. *Genet Med*. nov 2018;20(11):1328-33.
65. Liu P, Meng L, Normand EA, Xia F, Song X, Ghazi A, et al. Reanalysis of Clinical Exome Sequencing Data. *N Engl J Med*. 20 juin 2019;380(25):2478-80.
66. Orphanomix Physicians' Group, Nambot S, Thevenon J, Kuentz P, Duffourd Y, Tisserant E, et al. Clinical whole-exome sequencing for the diagnosis of rare disorders with congenital anomalies and/or intellectual disability: substantial interest of prospective annual reanalysis. *Genet Med*. juin 2018;20(6):645-54.
67. Solve-RD – Solving the Unsolved Rare Diseases [Internet]. [cité 12 févr 2021]. Disponible sur: <http://solve-rd.eu/>
68. Arrêté du 1er juin 2015 déterminant les recommandations de bonnes pratiques relatives aux modalités d'accès, de prise en charge des femmes enceintes et des couples, d'organisation et de fonctionnement des centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal en matière de diagnostic prénatal et de diagnostic préimplantatoire - Légifrance [Internet]. [cité 30 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000030707965/>

69. Alfirevic Z, Navaratnam K, Mujezinovic F. Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 4 sept 2017 [cité 12 avr 2021]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003252.pub2>
70. Manger la Vie : maladie rare gène USP7 → Syndrome Hao-Fountain [Internet]. Manger la Vie - USP7. [cité 12 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.usp7.fr/>
71. Sourire avec Hadrien [Internet]. Sourire avec Hadrien. [cité 12 avr 2021]. Disponible sur: <https://sourire-avec-hadrien.fr/>
72. Xtraordinaire - Handicap mental lié au chromosome X - RMLX [Internet]. [cité 12 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.xtraordinaire.org/>
73. Accueil - VALENTIN APAC Association de Porteurs d'Anomalies Chromosomiques [Internet]. [cité 12 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.valentin-apac.org/>
74. Alliance Maladies Rares - Accueil [Internet]. [cité 12 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.alliance-maladies-rares.org/>
75. Carrasco R. Plate-forme régionale d'information et d'orientation des maladies rares Nantes/Angers (Prior) [Internet]. CHU de Nantes. [cité 12 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.chu-nantes.fr/plate-forme-regionale-d-information-et-d-orientation-des-maladies-rares-nantes-angers-prior>

REFERENCES WEB :

OMIM - <https://omim.org/>

Orphanet - <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=FR>

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

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

Decipher - <https://www.deciphergenomics.org/>

UCSC - <https://genome.ucsc.edu/>

gnomAD - <https://gnomad.broadinstitute.org/>

CADDv1.6 - <https://cadd.gs.washington.edu/snv>

Metadome - <https://stuart.radboudumc.nl/metadome/dashboard>

Human Protein Atlas - <https://www.proteinatlas.org/>

GTEEx - <https://gtexportal.org/home/>

GeneMatcher - <https://genematcher.org/>

VariantMatcher - <https://variantmatcher.org/>

Association Manger la Vie USP7 - Syndrome Hao-Fountain - <https://www.usp7.fr/>

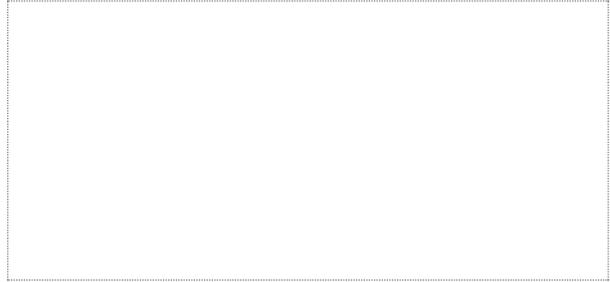
Association Syndrome de Cabezas CUL4B - <https://sourire-avec-hadrien.fr/>

Association de Porteurs d'Anomalies Chromosomiques - <https://www.valentin-apac.org/>

Association Xtraordinaire pour le retard mental lié au chromosome X -
<https://www.xtraordinaire.org/>

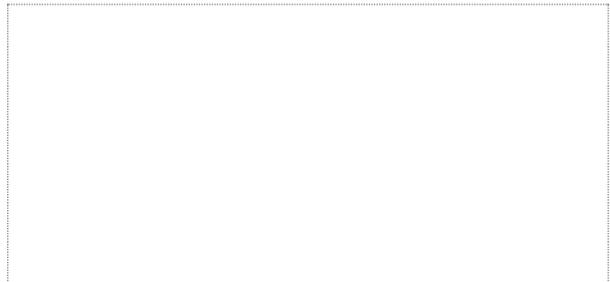
Plateforme PRIOR - <https://www.chu-nantes.fr/plate-forme-regionale-d-information-et-d-orientation-des-maladies-rares-nantes-angers-prior>

Vu, le Président du Jury,
(tampon et signature)



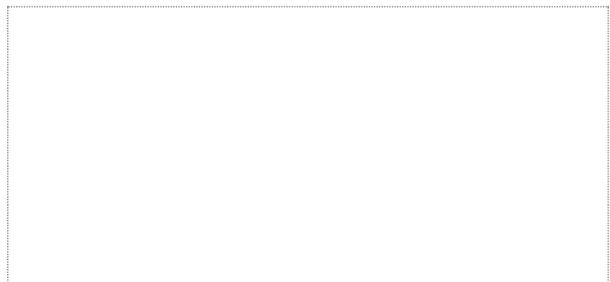
Pr Pierre Antoine GOURRAUD

Vu, le Directeur de Thèse,
(tampon et signature)



Dr Benjamin COGNE

Vu, le Doyen de la Faculté,



Professeur Pascale JOLLIET

Titre de Thèse : Des variants avec perte de fonction dans *SRRM2* sont responsables d'un nouveau syndrome de déficience intellectuelle à transmission autosomique dominante

RESUME

Objectif

SRRM2 code pour la protéine SRm300, un facteur d'épissage de la famille des "SR related proteins" favorisant les interactions entre l'ARNm et la machinerie catalytique du spliceosome. Ce gène prédit hautement haploinsuffisant et conservé au cours de l'évolution n'a jusqu'alors pas été décrit en pathologie constitutive humaine.

Méthodes

Parmi les 1000 patients avec troubles du neurodéveloppement dans la base de données d'exome clinique du CHU de Nantes, nous avons trouvé deux patients avec des variants de perte de fonction de novo dans *SRRM2*. 16 patients supplémentaires ont été identifiés à l'échelle internationale grâce à la plateforme GeneMatcher.

Résultats

Les patients avec perte de fonction dans *SRRM2* présentent un retard de développement léger, prédominant sur le langage. Des traits autistiques, une hyper-amicalité, une hypotonie globale, et une tendance au surpoids sont des éléments récurrents. Certains traits de la morphologie faciale semblent être évocateurs.

Conclusion

Nous rapportons 18 patients présentant les variants perte de fonction dans *SRRM2* et apportons une première description du phénotype associé à cette spliceosomopathie.

MOTS-CLES

SRRM2, SRm300, Variants « perte de fonction », Troubles du Neurodéveloppement, Déficience Intellectuelle, Autosomique Dominant, Epissage, Spliceosomopathie