

Journées du Réseau Naître et Devenir
22 novembre 2016

Déficiência intellectuelle – Point de vue du généticien

Klaus Dieterich
Génétique Clinique CHU Grenoble Alpes
Centres de Référence Anomalies du Développement et
Maladies Neuromusculaires
kdieterich@chu-grenoble.fr



(1) Définition

- **Fonctionnement intellectuel** significativement inférieur à la moyenne (QI < 70)
- Déficiences concomitantes ou altération des **capacités d'adaptation** dans au moins deux des domaines suivants :
 - communication, autonomie dans les actes de la vie quotidienne, vie à la maison, compétences sociales et interpersonnelles, l'utilisation des ressources de la communauté, prise de décision, compétences académiques fonctionnelles, travail, loisir, santé et sécurité
- Début des troubles **avant 18 ans**

(2) Enjeux

- Identifier la **cause**/ mettre un « nom » sur la maladie
- Mieux évaluer le **pronostic** (avec marge d'erreur...)

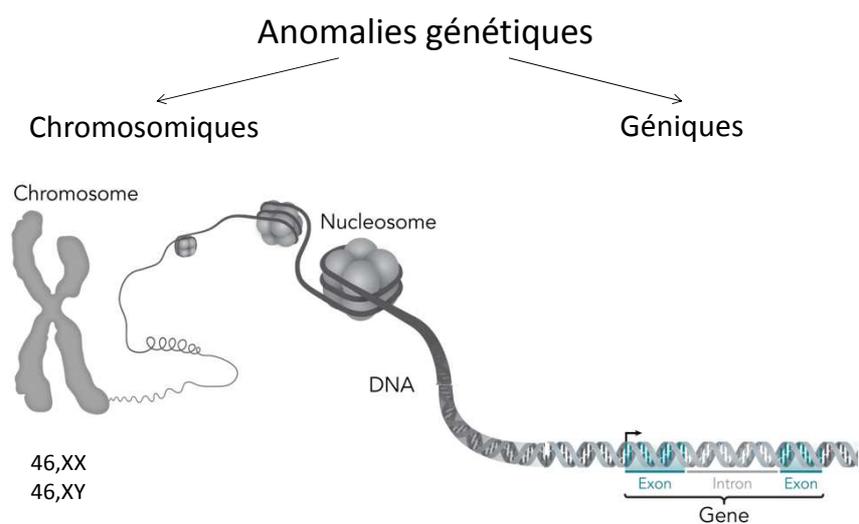
(2) Enjeux

- Identifier la **cause**/ mettre un « nom » sur la maladie
- Mieux évaluer le **pronostic** (avec marge d'erreur...)
- Préciser le **conseil génétique**
- Pouvoir proposer un **diagnostic anténatal**

(2) Enjeux

- Identifier la **cause**/ mettre un « nom » sur la maladie
- Mieux évaluer le **pronostic** (avec marge d'erreur...)
- Préciser le **conseil génétique**
- Pouvoir proposer un **diagnostic anténatal**
- Exceptionnellement, mettre en place un **traitement spécifique**

(3) Démarche diagnostique



(3) Démarche diagnostique

- Interrogatoire
 - Grossesse : Echos ? Mdcts ? Intoxications ?
 - Naissance : Terme ? RCIU ? Malformations ? Tonus ? Alimentation ?

(3) Démarche diagnostique

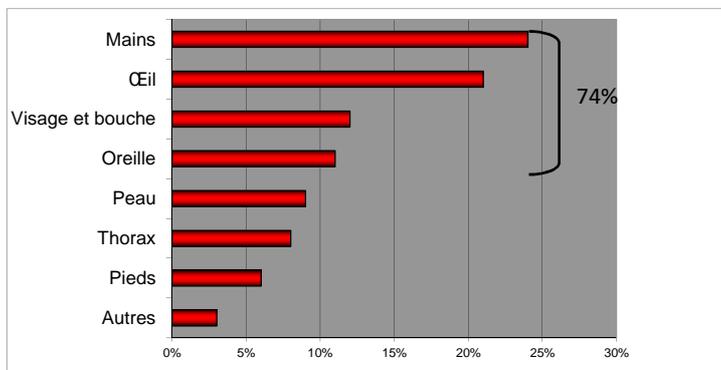
- Interrogatoire
 - Grossesse : Echos ? Mdcts ? Intoxications ?
 - Naissance : Terme ? RCIU ? Malformations ? Tonus ? Alimentation ?
 - Evolution :
 - 1^{er} signe d'alerte ?
 - Retard postural ? Retard d'éveil ?
 - Croissance staturo-pondérale ?
 - Alimentation, sommeil ?
 - Troubles du comportement ?
 - Arbre généalogique
 - Consanguinité ?
 - ATCD familiaux

(3) Démarche diagnostique

- Examen clinique :
 - Complet dont endobuccal et OGE
 - Recherche d'anomalies mineures et majeures

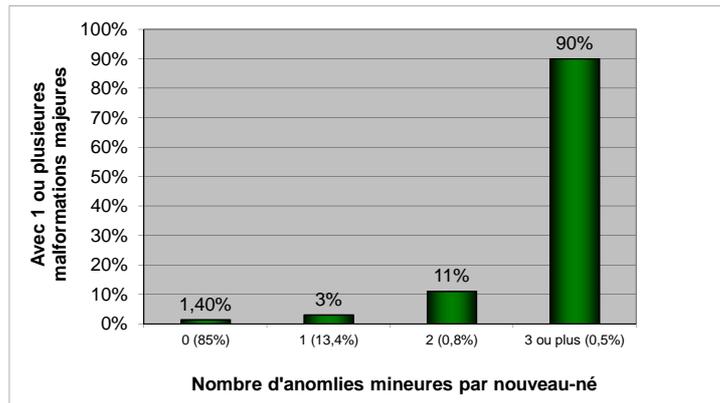
(3) Démarche diagnostique

- Examen clinique :
 - Complet dont endobuccal et OGE
 - Recherche d'anomalies mineures et majeures



(3) Démarche diagnostique

- Examen clinique :
 - Complet dont endobuccal et OGE
 - Recherche d'anomalies mineures et majeures



(3) Démarche diagnostique

- 2 situations de principe :
 - DI **sans** signes associés
 - DI **avec** signes associés
 - Malformations
 - Epilepsie
 - Micro-/ macrocéphalie
 - Anomalies sensorielles
 - Phénotypes comportementaux particuliers

(3) Démarche diagnostique

- 3 situations en pratique :
 - Orientation **ciblée** sur la clinique
 - DI **sans** orientation, **avec** signes associés
 - DI **sans** orientation, **sans** signes associés

(3) Démarche diagnostique

- Orientation ciblée sur la clinique
 - Ex.1 : César
 - DI légère
 - Rétrécissement pulmonaire, CIV + CIA opérées
 - Axe QRS droit

Sd de Noonan : *PTPN11* c.922 A>G (p.Asn308Asp) +/-

(3) Démarche diagnostique

- Orientation ciblée sur la clinique

- Ex.2 : Coralie

- DI légère
 - RCIU 38SA ; PN 2040, TN 44cm, PCN 31cm
 - Fente palatine + CIA + dextroposition cardiaque
 - Voix nasonnée malgré plastie du palais ; Scoliose à 12 ans
 - Primaire ordinaire avec aide, mais grosses difficultés collègue



FISH : Microdélétion 22q11 (environ 3 Mb et 30 gènes)

(3) Démarche diagnostique

- Orientation ciblée sur la clinique

- Ex.3 : Mélanie

- DI moyenne ; CLISS
 - CIV + RP de découverte anténatale
 - Marche 12M ; Retard de langage +++ à 4 ans
 - Strabisme divergent ; Prise de poids dès 6 ans
 - Multiples réveils avec lever précoce (5h)
 - Insensibilité à la douleur ; stéréotypies

(3) Démarche diagnostique

- Orientation ciblée sur la clinique

- Ex.3 : Mélanie

- DI moyenne ; CLISS
 - CIV + RP de découverte anténatale
 - Marche 12M ; Retard de langage +++ à 4 ans
 - Strabisme divergent ; Prise de poids dès 6 ans
 - Multiples réveils avec lever précoce (5h)
 - Insensibilité à la douleur ; stéréotypies

FISH : Microdélétion 17p11.2 – Sd de Smith Magenis

(3) Démarche diagnostique

- DI sans orientation clinique, avec signes associés :

- Analyses génétiques de première intention

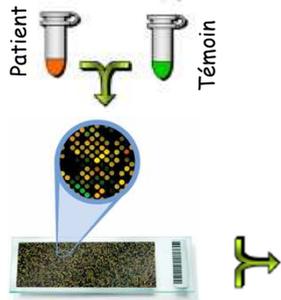
- Caryotype leucocytaire
 - Analyse Chromosomique sur Puce à ADN (ACPA)
 - *FMR1* (X fragile)

- Compléter selon le contexte

- Bilan métabolique (TSH + T4L, lactate, CAApl, CAOu, acylcarnitines, MPS+Osu, CPK)
 - Bilan malformatif (échos abdo + cœur, IRMc, ophtalmo)
 - EEG veille et sommeil

(3) Démarche diagnostique

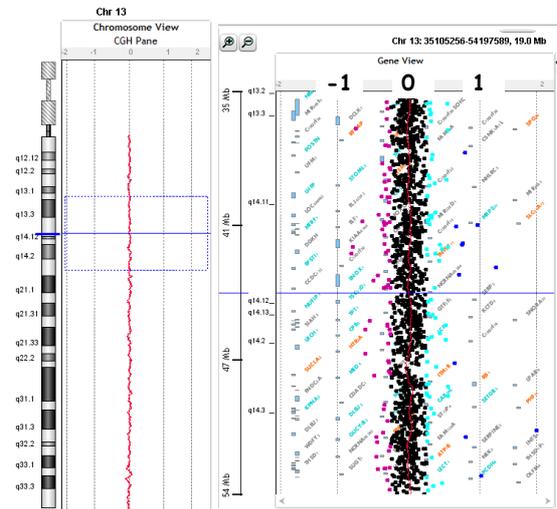
- Analyse Chromosomique sur Puce à ADN (ACPA)



Quantité d'ADN identique du patient et du témoin

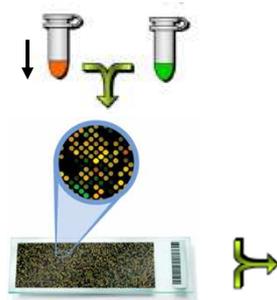
-2 copies / 2 copies

- ratio de fluorescence $\log_2(2/2) = 0$



(3) Démarche diagnostique

- Analyse Chromosomique sur Puce à ADN (ACPA)

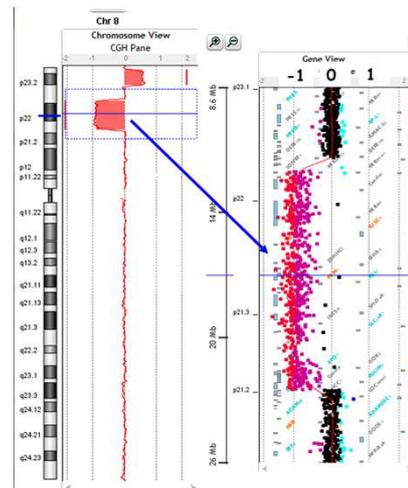


Quantité d'ADN moindre chez le patient par rapport au témoin

-1 copie / 2 copies

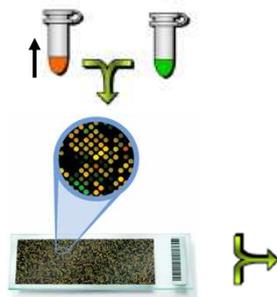
-**d**é**l**ét**ion** h**é**t**é**ro**z**ygote

- ratio de fluorescence $\log_2(1/2) = -1$



(3) Démarche diagnostique

- Analyse Chromosomique sur Puce à ADN (ACPA)

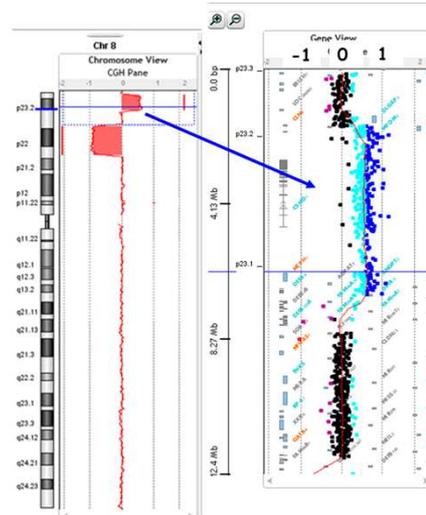


Quantité d'ADN supérieure chez le patient par rapport au témoin

-3 copies / 2 copies

-duplication

- ratio de fluorescence $\log_2(3/2) = 0,58$



(3) Démarche diagnostique

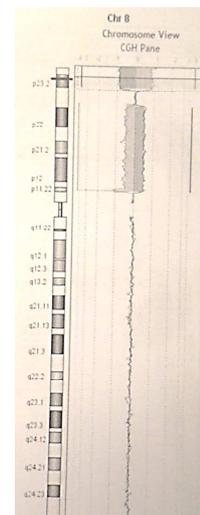
- DI sans orientation clinique, avec signes associés :

– Ex.1: Léna

- Chondromes prétragien vus en anténatal
- 37SA; PN 3070g, TN 49cm, PCN 34,5cm
- Position assise à 12M
- Hypotonie axiale et faciale ; Myoclonies et tb oculomoteurs
- IRMc et EEG N ; Bilan ophtalmologique N



ACPA : del8p23.1, dup8p23.3p11.2



(3) Démarche diagnostique

- DI sans orientation clinique, avec signes associés :

- Ex.2: Thibault

- Grossesse + Naissance : RAS
- 1ers signes à 2-3M : difficultés à capter le regard, « trop » calme, hypotonie
- RPM : marche à 24M, 1ers mots à 4 ans
- Bilan malformatif négatif (IRMc, échos abdo + cœur)
- Caryotype + ACPA + *FMR1* nég.

ATRX p.R218* hémizygote

(3) Démarche diagnostique

- DI sans orientation clinique, sans signes associés :

- Ex.1: Kévin et Dany

- DI léger/ moyenne
- Développement postural normal, hyperactivité, tb de la concentration
- PC N, reste de l'examen N
- Caryotype + ACPA N

FMR1 expansion CGG > 200 + méthylation

(3) Démarche diagnostique

- DI sans orientation clinique, sans signes associés :

– Ex.2: Raphaël 8 ans

- DI légère
- Marche 18M, tb de la concentration
- Redoublement GSM
- CSP N, reste de l'examen N
- Caryotype + FMR1 N

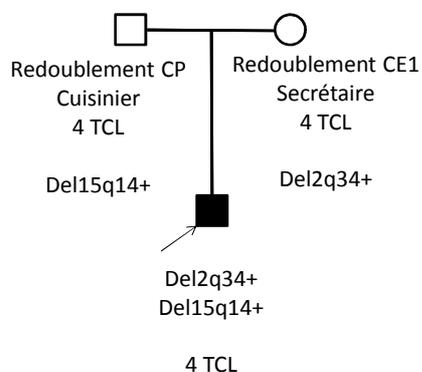
ACPA

- del2q34 maternelle (SCN7A, SCN9A)
- del15q14 paternelle (SPRED1)

(3) Démarche diagnostique

- DI sans orientation clinique, sans signes associés :

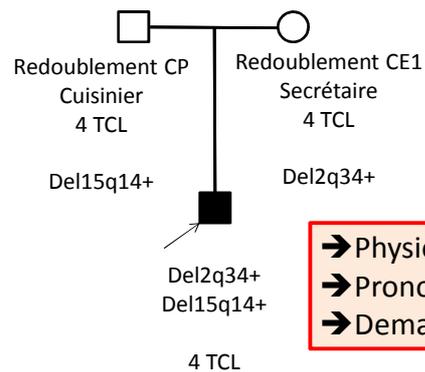
– Ex.2: Raphaël 8 ans



(3) Démarche diagnostique

- DI sans orientation clinique, sans signes associés :

– Ex.2: Raphaël 8 ans



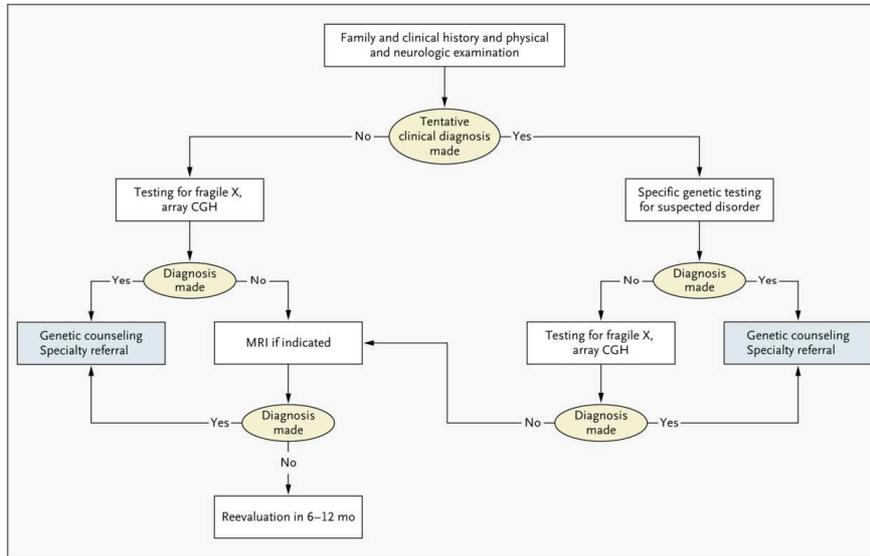
- Physiopathologie RM : effet cumulatif ?
- Pronostic : épilepsie ? Quel risque ?
- Demande de nouvelle grossesse : DPN ?

(3) Démarche diagnostique

- DI sans orientation clinique, sans signes associés :

– Rendement si caryotype, ACPA, FMR1 nég, est très faible (bilan métabolique, imagerie)

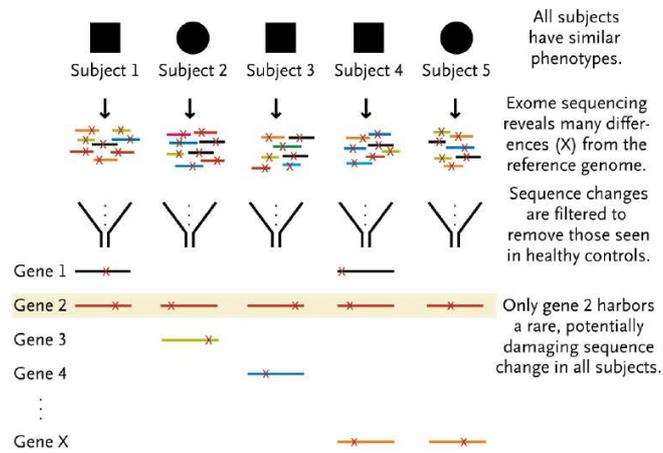
(3) Démarche diagnostique



Mefford et al, NEJM 2012

(4) Nouvelles stratégies

- Séquençage nouvelle génération/ NGS



Mefford et al, NEJM 2012

(4) Nouvelles stratégies

- Séquençage nouvelle génération/ NGS
 - Panels de gènes (20, 40, 80, 300...) par pathologie
 - Orientation clinique requise
 - Délai de rendu de résultats plus rapide (quoique...)
 - Peu de variants potentiellement pathogènes

(4) Nouvelles stratégies

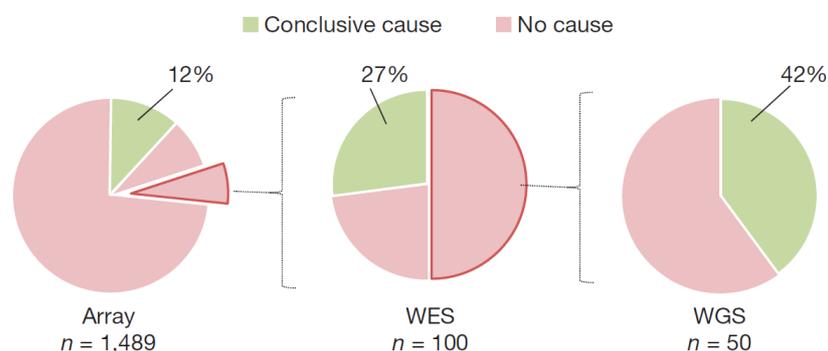
- Séquençage nouvelle génération/ NGS
 - Panels de gènes (20, 40, 80, 300...) par pathologie
 - Orientation clinique requise
 - Délai de rendu de résultats plus rapide (quoique...)
 - Peu de variants potentiellement pathogènes
 - Tous les gènes codants = exome/ WES
 - Sans orientation clinique
 - Plus pour longtemps du domaine de la recherche
 - Beaucoup de variants potentiels et nécessité de filtrer

(4) Nouvelles stratégies

- Séquençage nouvelle génération/ NGS
 - Panels de gènes (20, 40, 80, 300...) par pathologie
 - Orientation clinique requise
 - Délai de rendu de résultats plus rapide (quoique...)
 - Peu de variants potentiellement pathogènes
 - Tous les gènes codants = exome/ WES
 - Sans orientation clinique
 - Plus longtemps du domaine de la recherche
 - Beaucoup de variants potentiels et nécessité de filtrer
 - Tout le génome humain = genome/ WGS
 - Sans orientation clinique
 - Purement pour la recherche actuellement
 - 100x plus de variants qu'avec le WES...

(4) Nouvelles stratégies

- Augmentation du rendement diagnostique

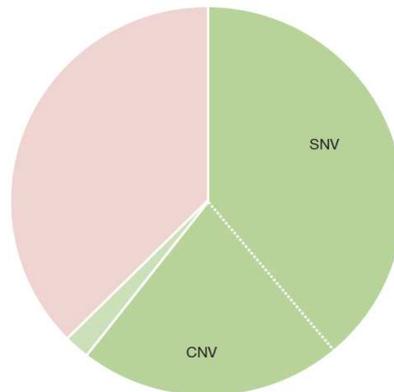


Gilissen et al, Nature 2015

(4) Nouvelles stratégies

- Augmentation du rendement diagnostique

■ Conclusive dominant *de novo* cause (60%)
■ Conclusive inherited cause (2%)
■ No cause (38%)



Gilissen et al, Nature 2015

(4) Nouvelles stratégies

- Corolaire de l'évolution technologique
 - (1) Emergence de « nouveaux » phénotypes
 - Plusieurs phénotypes pour un gène donné
 - Révélation de mutations en dehors des « fenêtres diagnostiques classiques »

(4) Nouvelles stratégies

- Corolaire de l'évolution technologique
 - (1) Emergence de « nouveaux » phénotypes
 - Plusieurs phénotypes pour un gène donné
 - Révélation de mutations en dehors des « fenêtres diagnostiques classiques »
 - (2) Plus grande rapidité diagnostique pour les causes de DI traitables (surtout métaboliques)

(4) Nouvelles stratégies

- Corolaire de l'évolution technologique
 - (1) Emergence de « nouveaux » phénotypes
 - Plusieurs phénotypes pour un gène donné
 - Révélation de mutations en dehors des « fenêtres diagnostiques classiques »
 - (2) Plus grande rapidité diagnostique pour les causes de DI traitables (surtout métaboliques)
 - (3) Découverte de nouveaux mécanismes moléculaires
 - Topological domain boundaries disruption

Conclusion

- Bilan génétique de base *actuel* pour **tout patient avec DI** :
 - Caryotype, *FMR1*, ACPA
- Evolution :
 - Panels de gènes (aujourd'hui)
 - WES diagnostique (2-3 ans)
 - WGS (5-6 ans)

Conclusion

- Trois principes même en période post-NGS :
 - Réévaluer cliniquement à la recherche de nouveaux signes d'orientation
 - Réévaluer les données moléculaires (accumulation de nouvelles données)
 - Discussion avec les autres professionnels impliqués (neuropédiatres et radiologues surtout)
- Toute DI n'est pas génétique ! Ne pas oublier les formes acquises +++
 - Syndrome d'alcoolisation fœtale
 - Embryofetopathie médicamenteuses ou virales (valproate, CMV...)

Merci.

(1) Définition

- CIM 10 : Retard mental
- Arrêt ou développement incomplet du fonctionnement mental, caractérisé essentiellement par une altération, durant la période du développement, des facultés qui déterminent le niveau global d'intelligence (fonctions cognitives, langage, motricité, capacités sociales).
- RM léger : QI 50 – 69
- RM moyen : QI 35 – 49
- RM sévère : QI 20 – 34
- RM profond : QI <20

(1) Définition

- DSM V : trouble du développement intellectuel
- Des déficiences dans les aptitudes mentales générales
 - raisonnement, la résolution de problèmes, la planification, la pensée abstraite, le jugement, les apprentissages académiques et les apprentissages par l'expérience
 - avec un QI inférieur de deux ou plusieurs déviations standards par rapport à une population de même âge et culture (QI < 70).
- Ces déficiences altèrent suffisamment le fonctionnement en limitant la participation et les performances dans un ou plusieurs domaines de la vie quotidienne :
 - communication, la participation sociale, le fonctionnement à l'école ou au travail, ou autonomie à la maison ou à les institutions.
 - Ces limitations indiquent un nécessaire soutien à l'école, au travail ou pour mener une vie autonome.
- Survenue lors de la période développementale.