

# Avancées génétiques dans le bilan du retard mental

Pluradys, 4 Juin 2010

Pr Olivier-Faivre

Centre de Référence Maladies Rares Anomalies du Développement  
et Syndromes Malformatifs de l'Est

# Epidémiologie

- $QI < 70 = 2-10\%$  (3 %)
- $M > F : \times 1.5$  (RM grave) à 2 (RM léger)
- En réalité: 1 à 2.5% des enfants d'âge scolaire
  - Sous diagnostic du RM léger chez enfants jeunes
  - Incidence apparente augmente avec l'âge
- 1% des adultes avec de réels problèmes adaptatifs (Baroff 1991)

# Introduction

- Causes acquises
  - infectieuses (pré- ou postnatales) et traumatiques 10%
  - toxiques (SAF, PCU maternelle, valproate)
  - anoxie périnatale et prématurité extrême : 15 à 20 %
- Causes génétiques
  - chromosomiques : 10 % des cas (trisomie 21 : 1/750)
  - monogéniques : 5 à 30 %
  - autres mécanismes : microremaniements génomiques (sous-télomériques 7 à 8%), anomalies d'empreinte parentale ...
- Cause reste inconnue dans 50 à 60 % des RM légers et 20% à 30 % des RM sévères (Des Portes, 2002)

# Démarche diagnostique Déficience Intellectuelle

Retard mental

```
graph TD; A[Retard mental] --> B[Non spécifique]; A --> C[Syndromique  
RM associé à d'autres signes]; B --> D[Bilan « standard »]; C --> E[Bilan ciblé];
```

Non spécifique

Syndromique  
RM associé à d'autres signes

Bilan « standard »

Bilan ciblé

# Battaglia et al. 1999

- 120 patients RM en 1996
  - 77 M / 43 F
  - 47 léger, 31 modéré et 42 sévère
- Diagnostic 50/120 (41.6%)

– Chromosome	14
– FRAXA	4
– Syndromes	19
– FAS	1
– Neurométabolique	3
– Neurocutané (STB 2, NF1)	3
– Non génétique (SFA, encéphalite)	4
– Anomalie gyration	2
- L'examen clinique le plus efficace: 22 diagnostics cliniques (18.3%)

Caryotype standard  
XFRA  
Fish en f clinique  
Echo cœur, abdo  
Ex oph, ORL  
IRM-EEG  
Evaluation neuropsych

# Van Karnebeek, 2005



European Journal of Human Genetics (2005) 13, 6–25  
© 2005 Nature Publishing Group All rights reserved 1018-4813/05 \$30.00

www.nature.com/ejhg

## REVIEW

# Diagnostic investigations in individuals with mental retardation: a systematic literature review of their usefulness

Clara DM van Karnebeek<sup>1,2</sup>, Maaïke CE Jansweijer<sup>2</sup>, Arnold GE Leenders<sup>1</sup>, Martin Offringa<sup>1</sup>  
and Raoul CM Hennekam<sup>\*,1,2</sup>

Clinique + + +

Caryotype standard

Xfra (stt M)

Télomères

IRM si signes d'appels

Bilan métabolique si signes d'appel

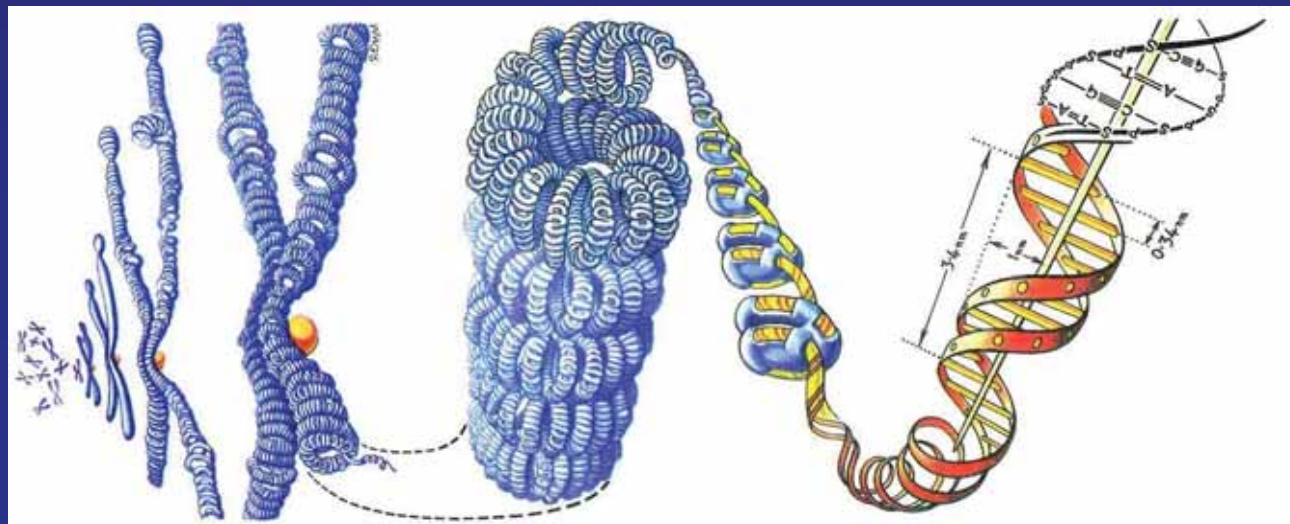
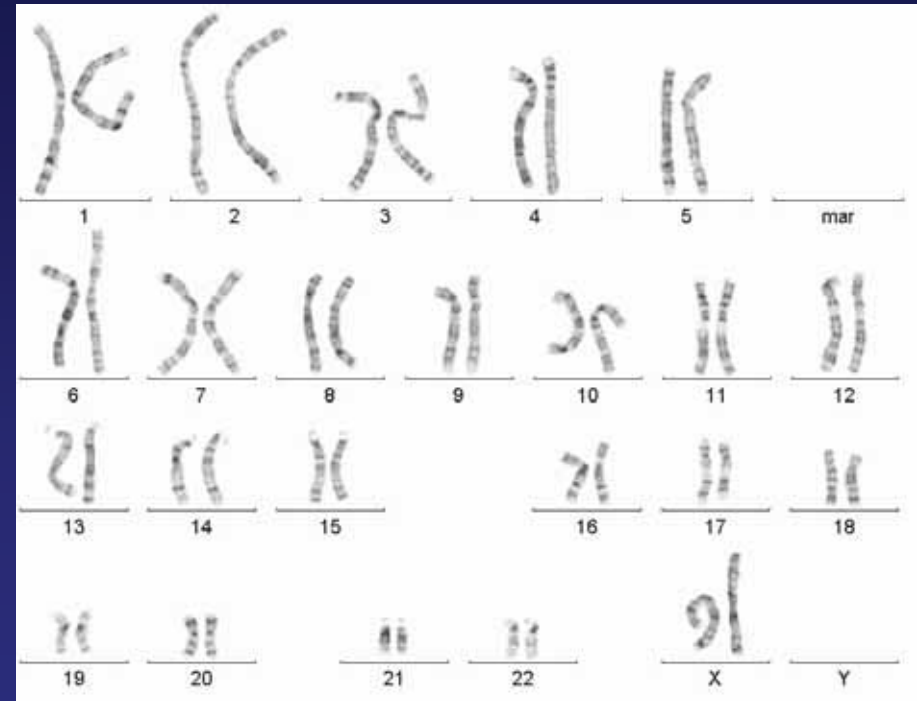
# La CGH-array: Une révolution

# Evolution des Techniques

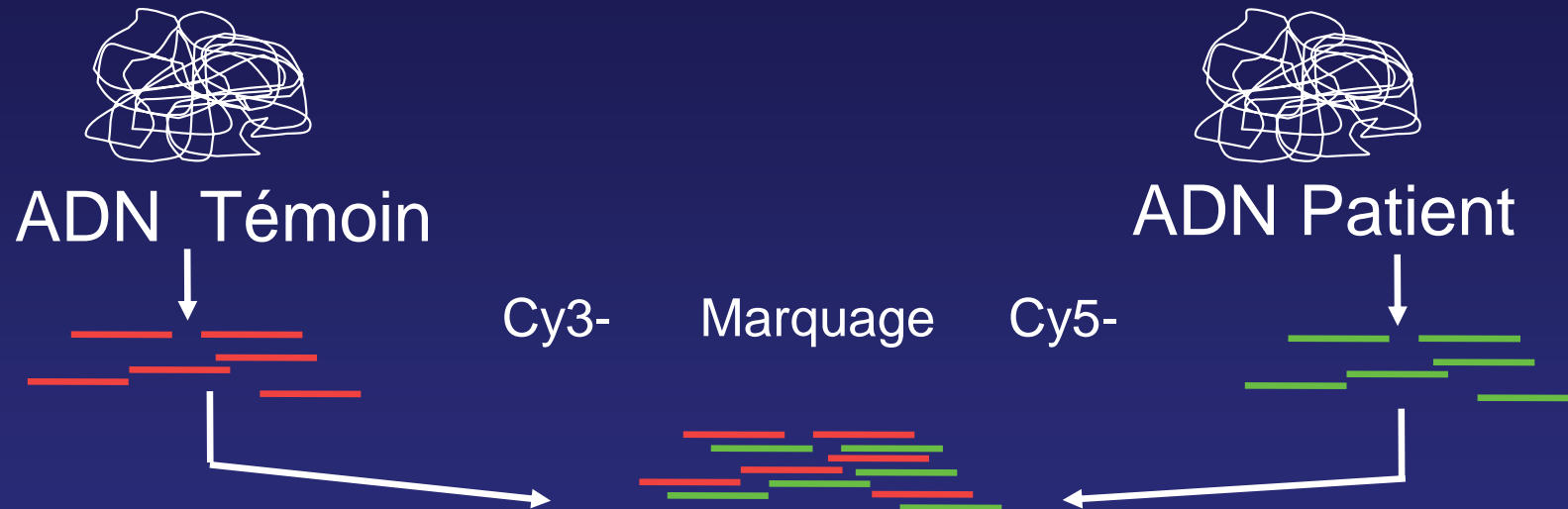
La caryotype permet la détection environ de 5% d'anomalies (RM)

Limite: faible niveau de résolution de 10 à 5 Mb

Les puces à ADN permettent une étude de tout le génome avec une haute résolution



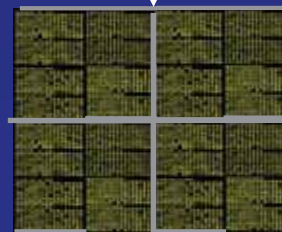
# Principe de la CGH-array: Hybridation Génomique Comparative sur puce à ADN



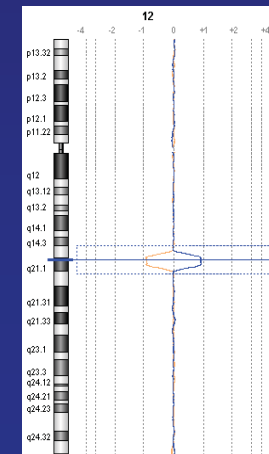
Hybridation sur puce



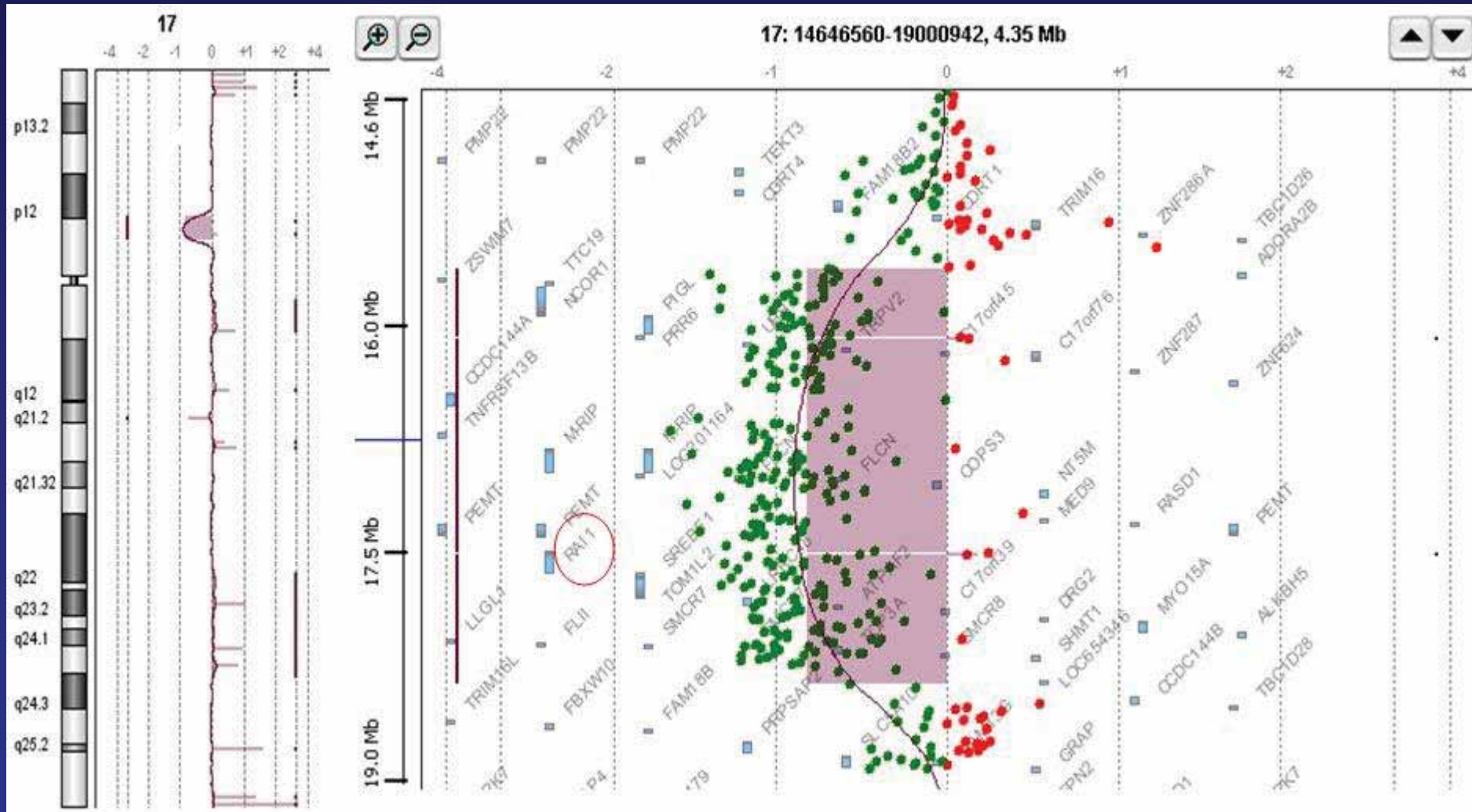
Détection par un scanner



Analyse de la lame ratio Cy5/Cy3

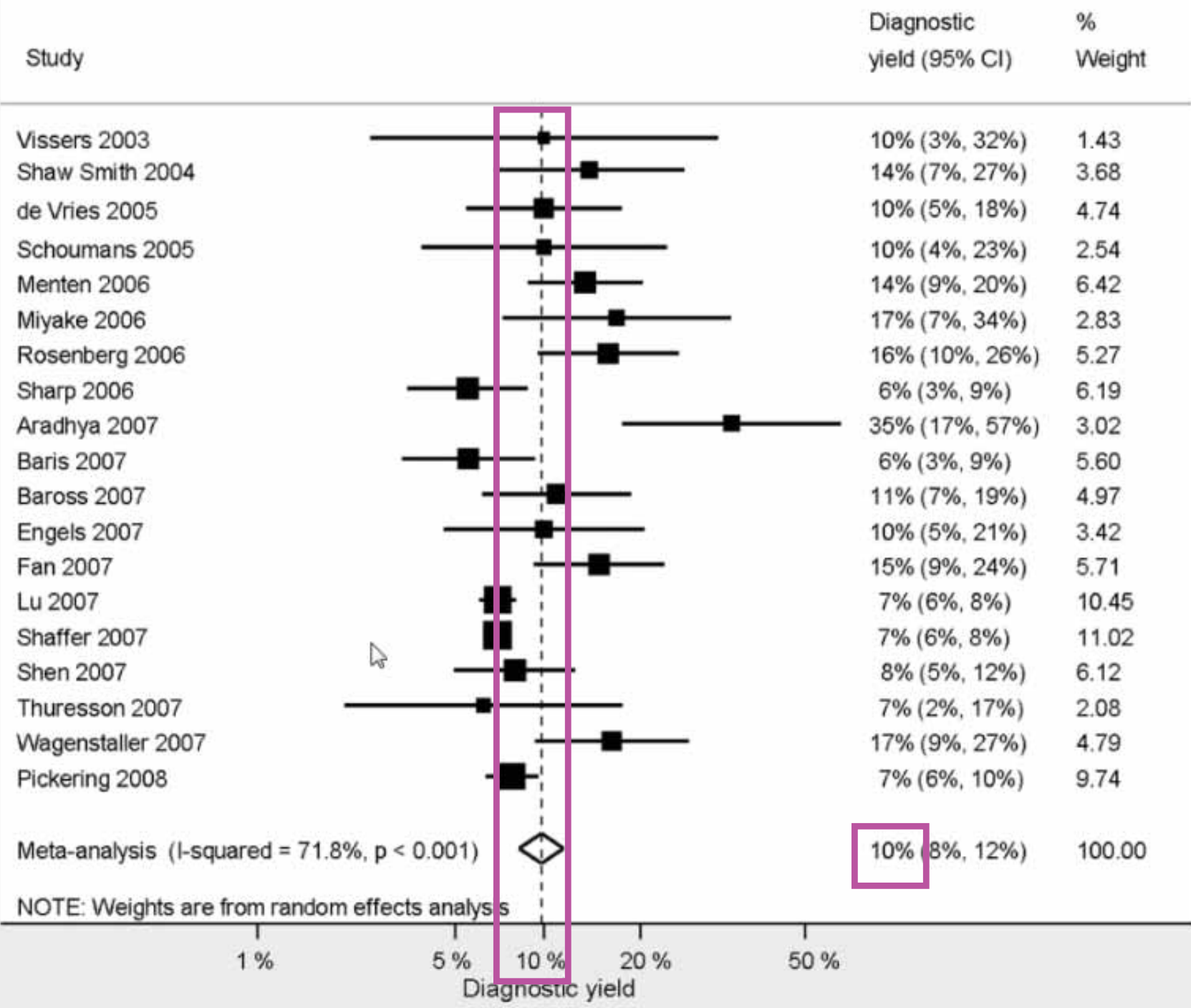


# Exemple de délétion 17p11.2, puce 105K (Agilent)

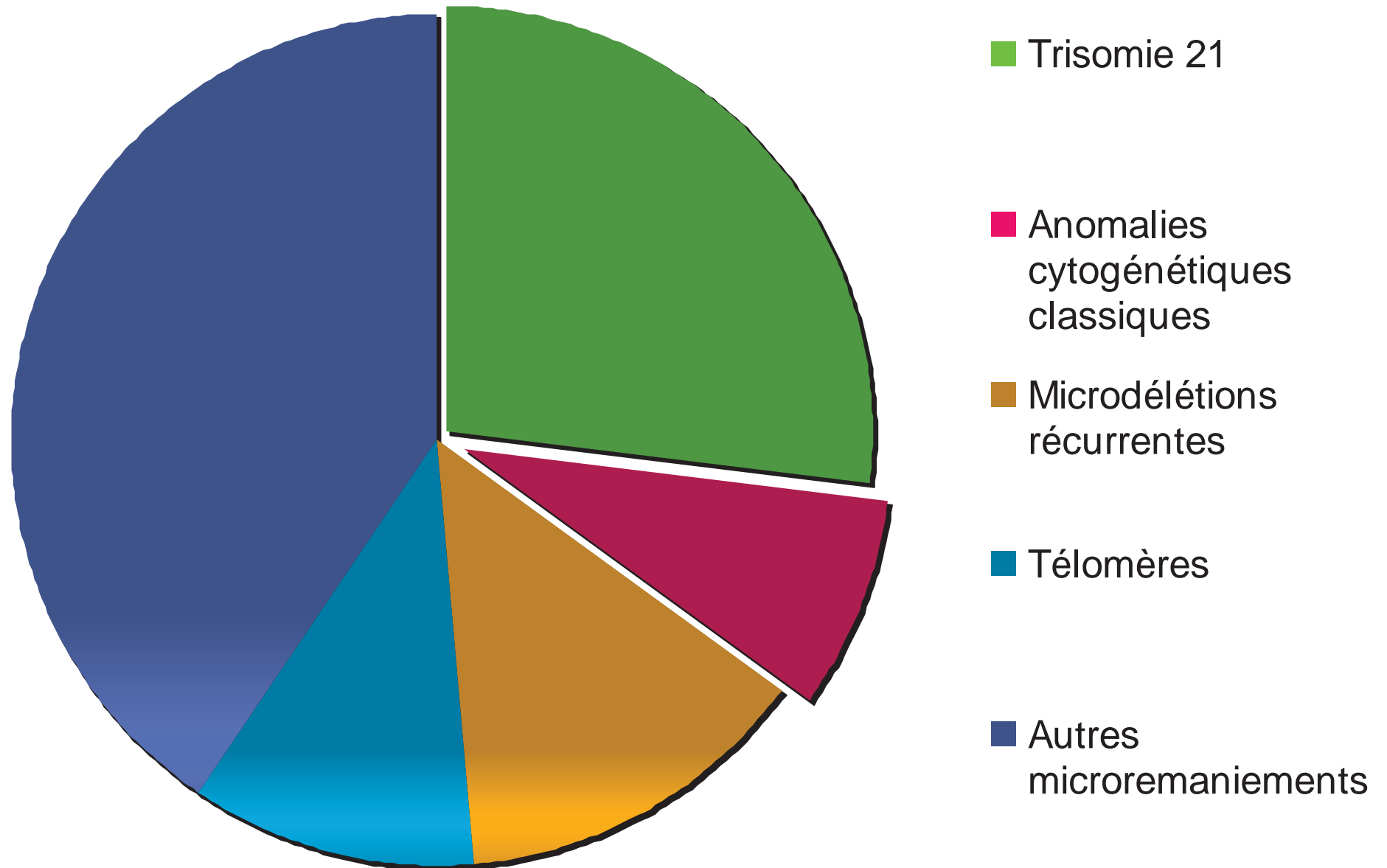


# CGH array en pratique

- Approche pangénomique « aveugle »
- Désormais un examen de routine
  - 11 labos financés par la DHOS en 2007
  - Coût analytique : 500 € / test
- ADN parental souvent indispensable
- Résolution variable selon puce
  - Ne permet pas de détecter les remaniements équilibrés
  - Difficultés avec les mosaïques faibles (<20%)
- Interprétation délicate: Polymorphismes +++



# Etiologie chromosomique du RM



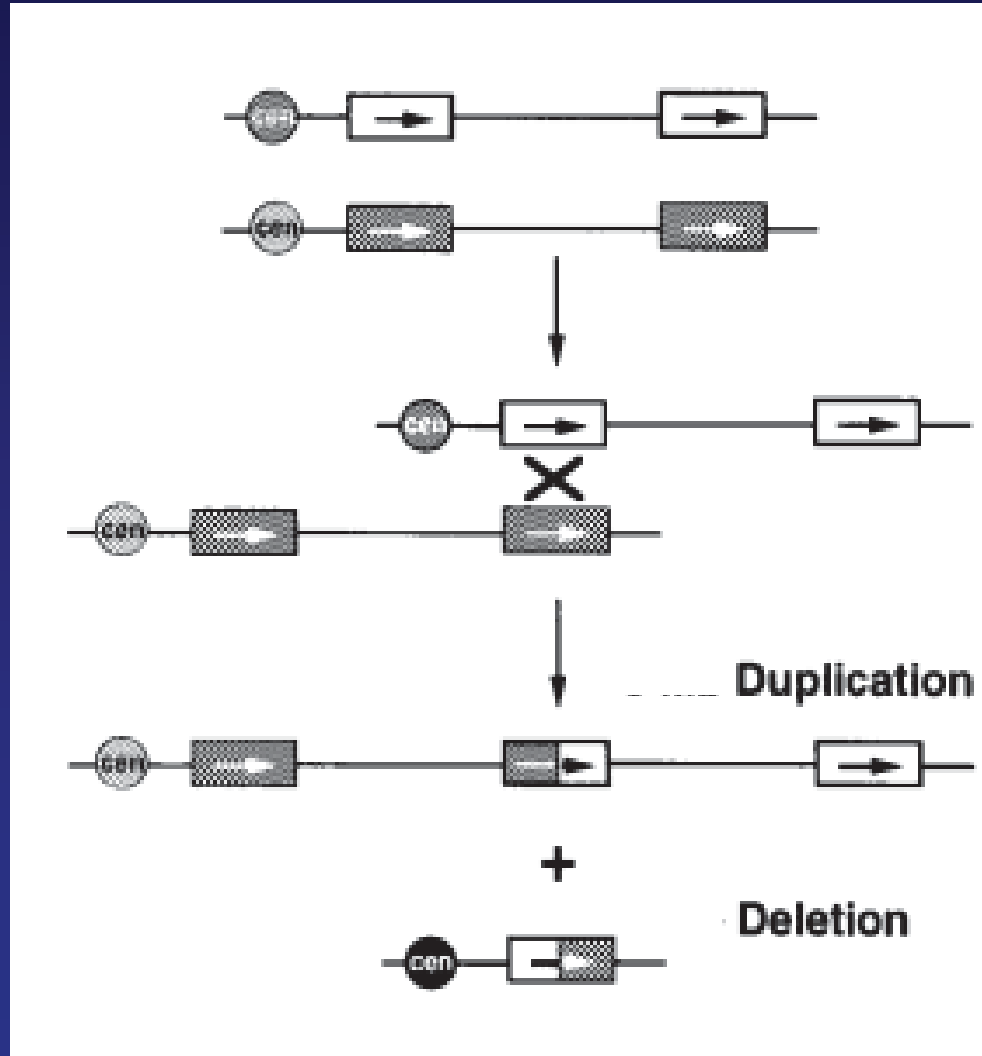
# Meta-analyse 2003-2008 (Sagoo 2009)

**Table 2** Genetic abnormalities identified by array CGH in idiopathic learning disability and congenital anomalies

Author (year)	Resolution	Patients	Patients with noncausal abnormality	False-positive yield (%)	Patients with casual abnormality	Diagnostic yield (%)
Visser et al. (2003)	1 Mb	20	1	5.0	2	10.0
Shaw-Smith et al. (2004)	1 Mb	50	5	10.0	7	14.0
de Vries et al. (2005)	50 Kb	100	5	5.0	10	10.0
Schoumans et al. (2005)	1 Mb	41	NS <sup>a</sup>	NS <sup>a</sup>	4	9.8
Menten et al. (2006)	1 Mb	140	9	6.4	19	13.6
Miyake et al. (2006)	1.4 Mb	30	20	66.7	5	16.7
Rosenberg et al. (2006)	1 Mb	81	7	8.6	13	16.0
Sharp et al. (2006)	Targeted	290	7	2.4	16	5.5
Aradhya et al. (2007)	35 Kb	20	3	15.0	7	35.0
Baris et al. (2007)	1 Mb	234	12	5.1	13	5.6
Baross et al. (2007)	30 Kb	100	1	1.0	11	11.0
Engels et al. (2007)	0.5 Mb	60	1	1.7	6	10.0
Fan et al. (2007)	30–35 Kb	100	1	1.0	15	15.0
Lu et al. (2007)	Targeted	2444	231	9.5	171	7.0
Shaffer et al. (2007)	Targeted	8789	445	5.1	604	6.9
Shen et al. (2007)	35 Kb	211	9	4.3	16	7.6
Thureson et al. (2007)	1 Mb	48	2	4.2	3	6.3
Wagenstaller et al. (2007)	23.6 Kb	67	13	19.4	11	16.4
Pickering et al. (2008)	1 Mb	1101	47	4.3	86	7.8

<sup>a</sup>Not stated: a total of 151 copy number polymorphisms (CNP) detected in the cohort; number of patients with CNPs not stated.

# NAHR



1/1 000  
naissances

Description de  
nouveaux syndromes

17q 21.31

16p11-12.1

15q24

2p15-16.1

1q41-1q42

9q22.3

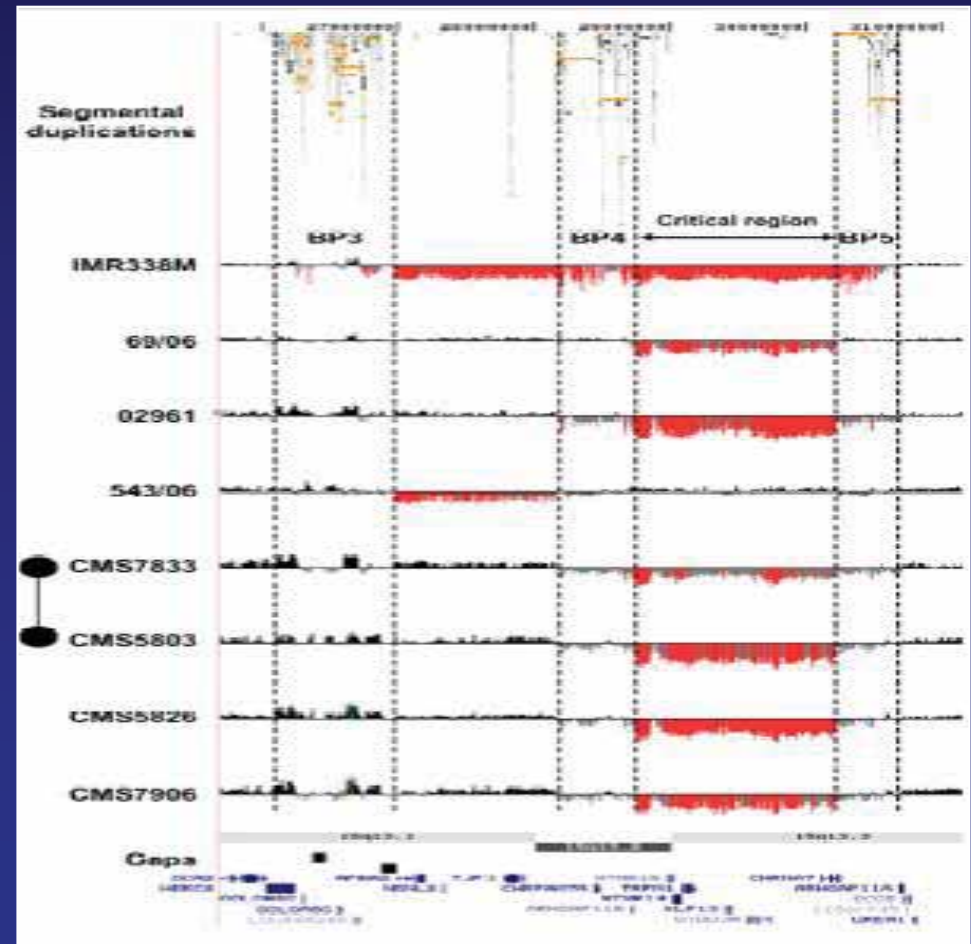
...

NAHR : Non-Allelic Homologous Recombination

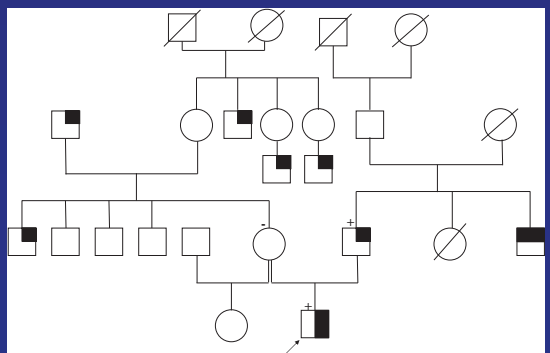
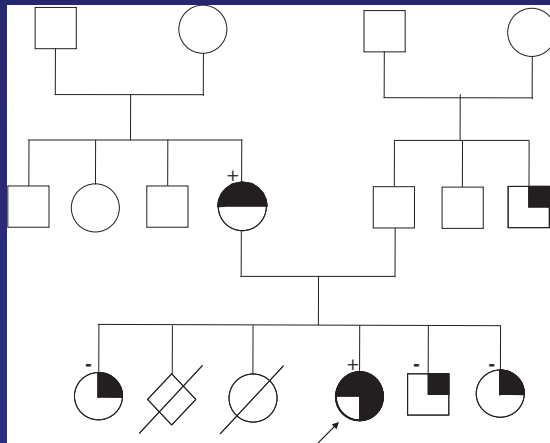
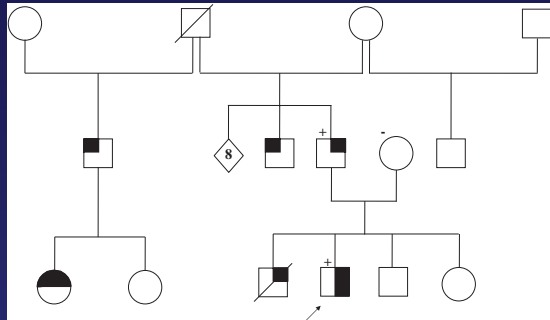
# Nouveaux syndromes, nouveaux concepts

## Exemple de la microdélétion 15q13.3

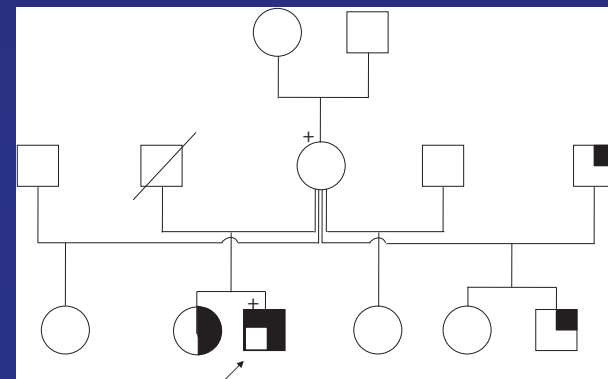
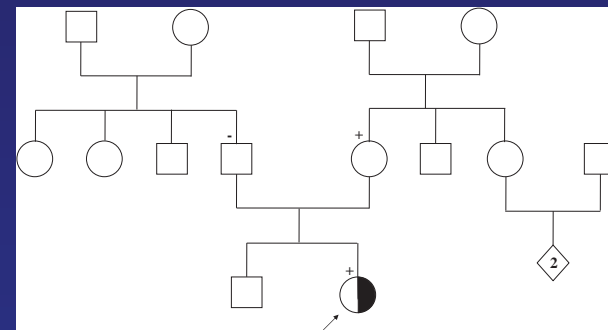
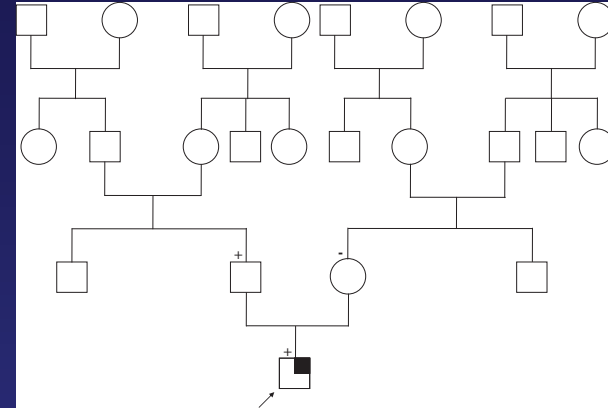
- Screening de 2 082 patients (RM non étiqueté): 6 patients microdélétion 1,5 Mb
- Héritéité
  - 2 *de novo* (allèle pat ou mat)
  - 2 héritées de parents atteints
  - 2 origine inconnue
- Pas de microdélétion dans la population témoin (n=2962)
- Fréquence estimée= 0,29% des RM (incidence= 1/ 40 000)



# Pénétrance incomplète



Vs



Et finalement, quel bilan?  
Argumentaire

# Bilan déficience intellectuelle isolée

## 1<sup>ère</sup> intention

- Caryotype
- X Fragile (sauf microcéphalie et polyhandicap)
- Créatine et GAA
- T3 T4 TSH
- CPK
- Bilan polymalformatif si anomalies morphologiques même mineures
- OPH + otoémissions

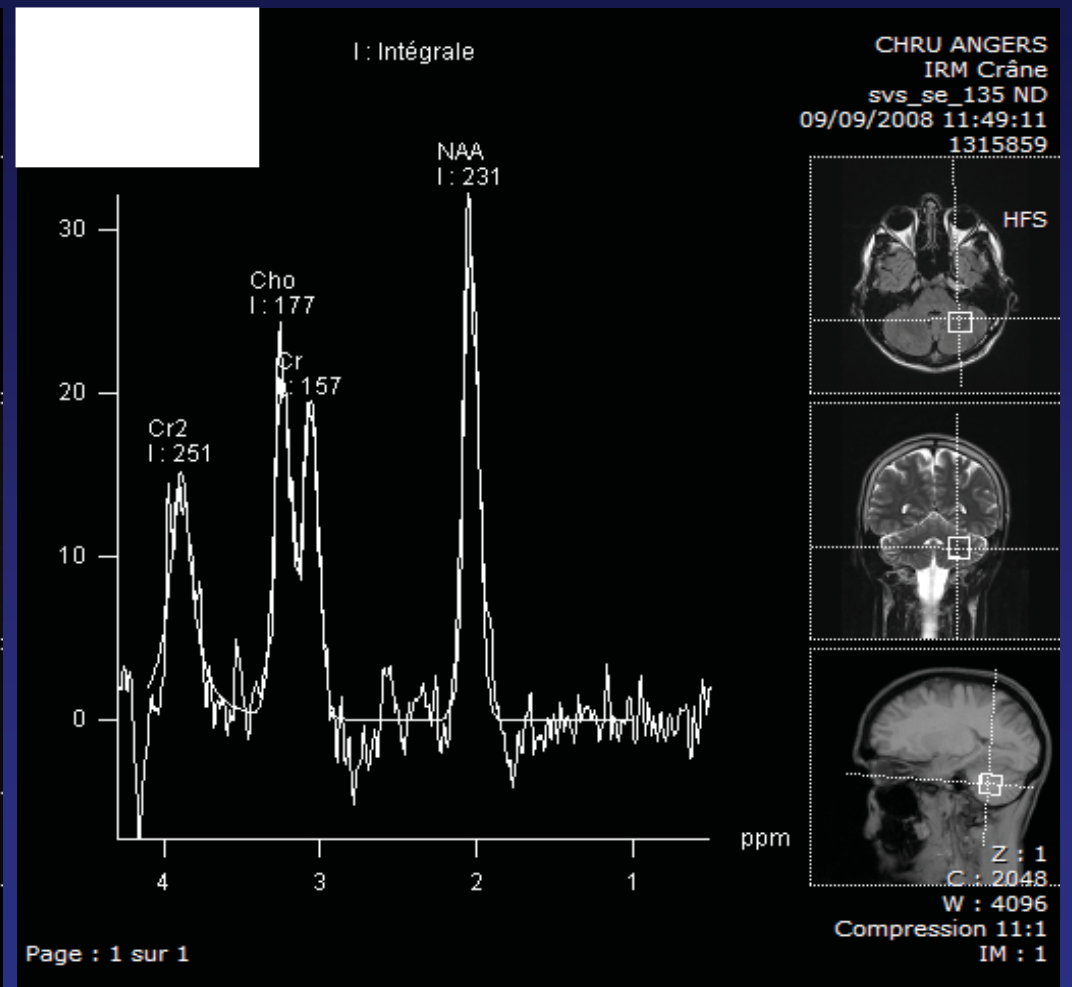
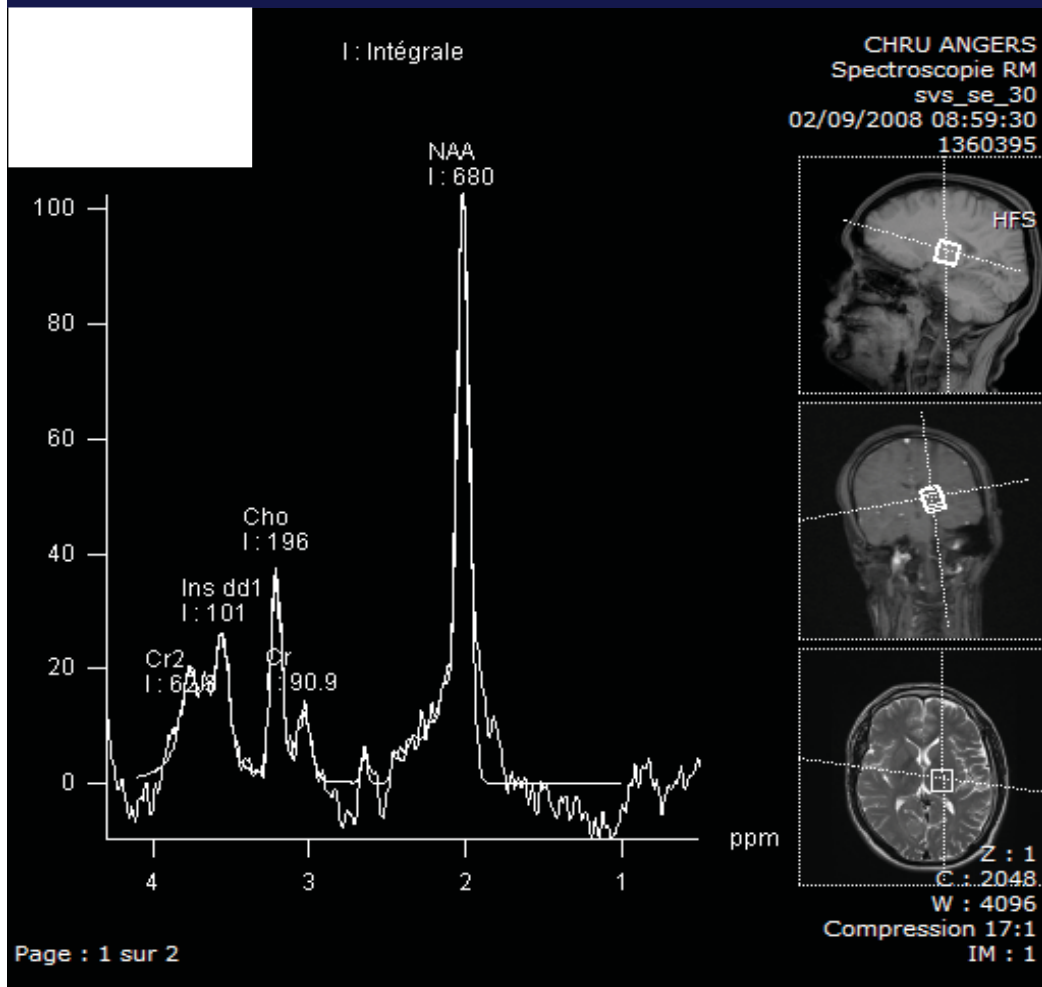
# Van Karnebeek et al., 2005

**Table 4** Crosstables summarising diagnostic yield of the specific investigations per degree of MR and per type of setting

	<i>Borderline–mild</i>	<i>Moderate–profound</i>	<i>Unknown</i>	<i>Total</i>	<i>Gender</i>
<i>(B3) Frequency of all detected anomalies<sup>c,d</sup></i>					
Institution	$n = 3^{53,72,75}$ 0%/0%	$n = 6^{60,62,72,75,78,84}$ 6.5%/0.8–13.0%	$n = 4^{45,49,55,72}$ 4.7%/0–7.5%	$n = 10$ 5.4%/0–13.0%	$n = 10$ m:f = 4.6%:0%
Outpatient clinic	$n = 6^{57,64,65,83,89,93}$ 1.0%/0–9.0%	$n = 5^{57,64,65,83,93}$ 2.7%/0–4.9%	$n = 2^{79,91}$ 15.9%/3.1–28.6%	$n = 8$ 2.5%/0–28.6%	$n = 6$ m:f = 3.2%:0%
School	$n = 5^{47,74,86,87,92}$ 1.0%/0.6–3.0%	$n = 5^{47,50,74,86,92}$ 4.1%/0–11.8%	$n = 3^{44,85,91}$ 2.0%/0–5.0%	$n = 9$ 2.4%/0–11.8%	$n = 9$ m:f = 2.0%:0.9%
Population survey	$n = 2^{59,70}$ 5.7%/5.4–5.9%	$n = 1^{59}$ 2.6%	$n = 4^{76,77,80,82}$ 6.3%/3.9–13.6%	$n = 6$ 5.4%/2.6–13.6%	$n = 4$ m:f = 9.3%:3.4%
Mixed	$n = 1^{73}$ 3.0%	$n = 2^{73,75}$ 12.6%/4.5–20.7%	$n = 4^{73,81,88,94}$ 1.5%/0–4.1%	$n = 5$ 4.0%/0–20.7%	$n = 5$ m:f = 4.0%:0.9%
Total	$n = 17$ 1.0%/0–9.0%	$n = 19$ 4.1%/0–20.7%	$n = 17$ 3.9%/0–28.6%	$n = 38$ 4.1%/0–28.6%	$n = 34$ m:f = 3.9%:0.2%

# Anomalies de la synthèse de créatine

- RM non spécifique, +/- épilepsie
- Screening biochimique “simple” (spectromètre TMS):  
Créatinine, créatine, guanidinoacétate, ratios
- Confirmation : spectro-IRM
- Traitement par créatine P.O. peu efficace
- 3 formes, 2 AR, 1 XLR (2% XLMR)
- La plus fréquente, mutations du gène SLC6A8 en Xq28  
qui code pour un transporteur de créatine  
=> incapacité à générer ATP à partir de phosphocréatine



Disparition du pic de créatine et phosphocréatine dans le cerveau

# Bilan thyroïdien pour dépistage d'une nouvelle entité

- Retard moteur marqué (pas de marche)
- Retard mental sévère, pas de langage
- Faiblesse musculaire, amyotrophie
- Spasticité à l'âge adulte
- Ataxie, dysarthrie, dystonie, mouvements athétoïdes
- Mutation gène MCT8
  - T3↑↑↑, T4↓, TSH normale
  - MCT8: transporteur intraneuronal de T3
  - Pas de signes de dysfonction thyroïde
  - Non amélioré par le ttt hormonal

# Bilan déficience intellectuelle isolée

## 2<sup>ème</sup> intention

- IRM cérébrale + spectroscopie (ou en 1<sup>ère</sup> intention si signes neurologiques, macro/microcéphalie, marche > 2 ans, épilepsie)
  - Rendement 30% si signe d'appel
  - Mais 0.9-3% % sans signe d'appel
- CGH-array

# Bilan déficience intellectuelle isolée

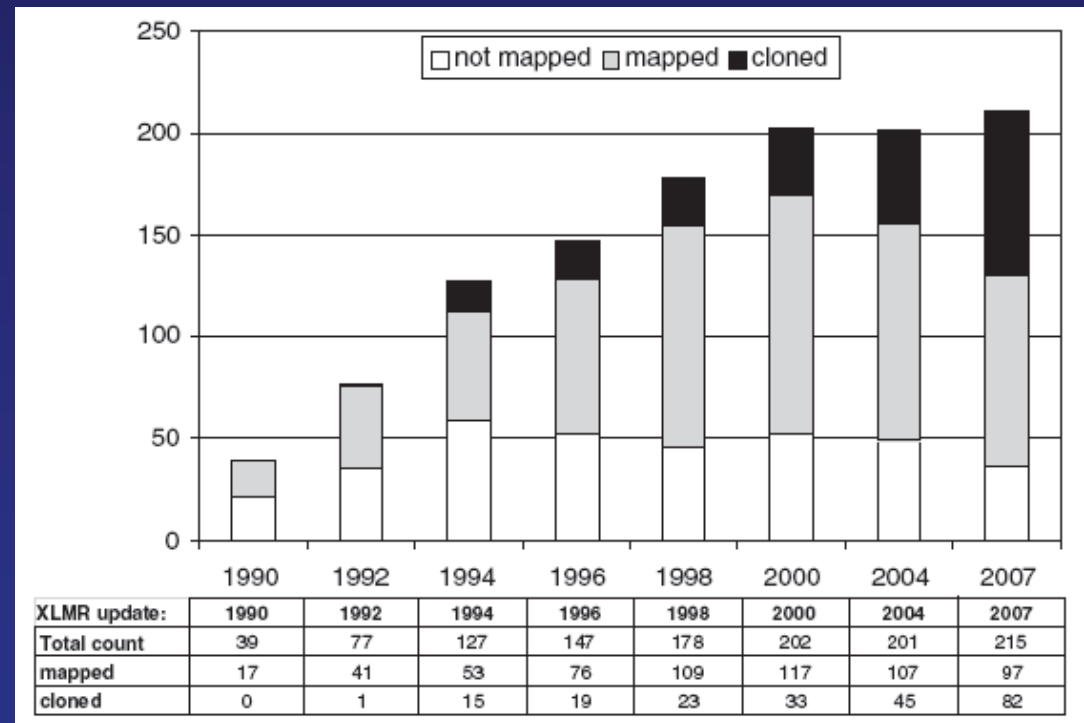
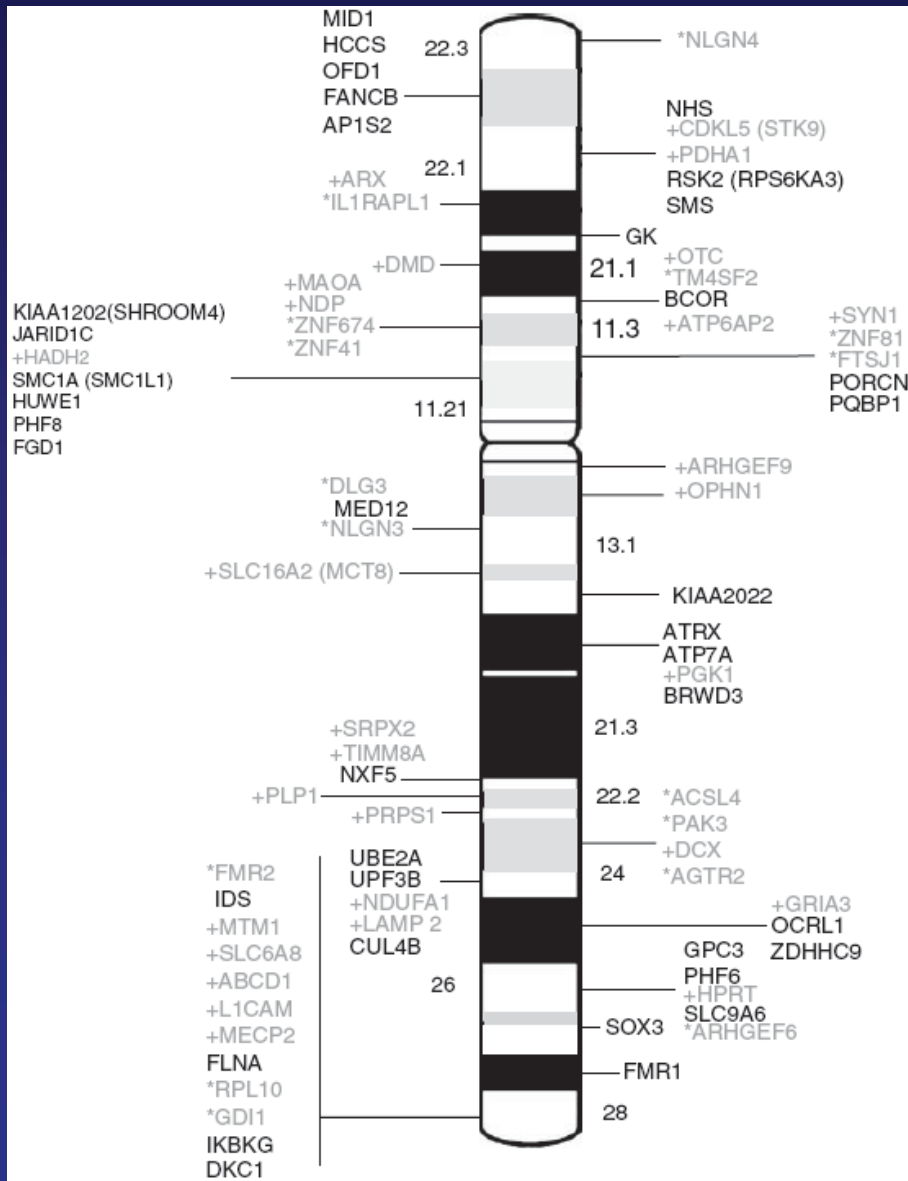
## 3<sup>ème</sup> intention

- CAA CAO (en 1<sup>ère</sup> intention si consanguinité)
- NH<sub>3</sub> (difficulté d'interprétation)
- N (Ix, Ig, Ik) et O Glycosylation (surtout si RM sévère, microcéphalie, épilepsie, retard de croissance, cutis laxa) sur sérum, plasma ou buvard

## Le bilan métabolique: Faut-il continuer ?

- La plupart des malades déjà détectés par le screening néonatal
- Exceptionnellement positif en cas de RM isolé sans trouble neurologique : < 1%
- Mais
  - Curabilité potentielle
  - « Entré dans les mœurs » → aspect médico-légal ?

# Cas particulier du garçon



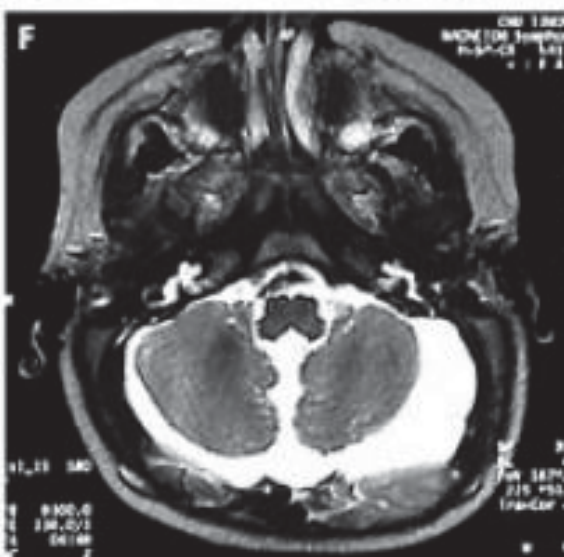
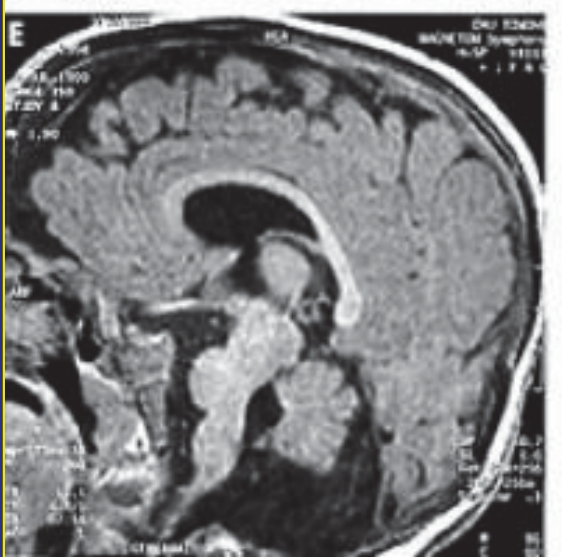
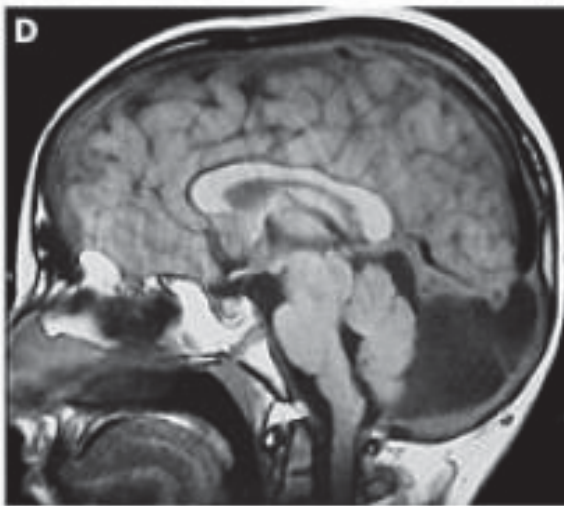
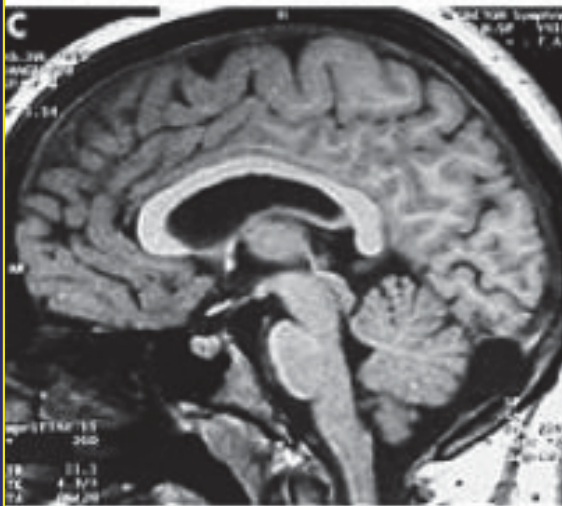
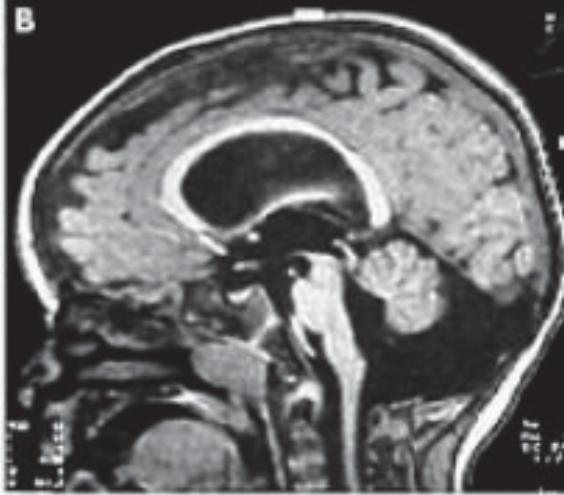
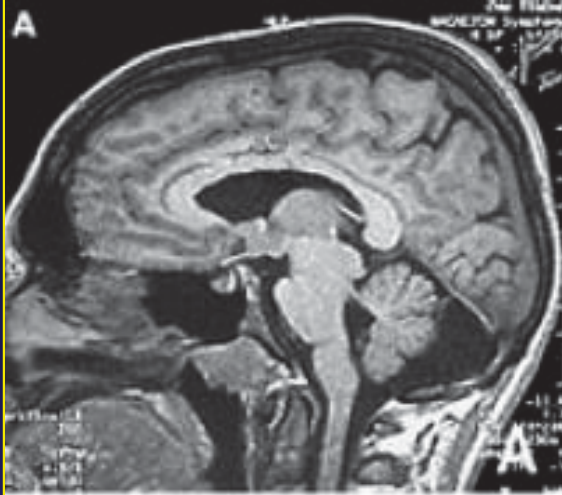
## Cas particulier du garçon

- Mutation A140V gène MECP2?
- Duplication intragénique commune du gène ARX
  - ACC
  - West
  - Dystonie des mains
  - Epilepsie myoclonique
- PQBP1 si petit PC + petite taille
- Oligophrénine si hypoplasie cérébelleuse



OPHN1

Atrophie cérébelleuse



# Bilan déficience intellectuelle et épilepsie

- AICAR-SAICAR
- Angelman si ataxie et absence langage
- *FOXP1*, *CDKL5*, *MECP2* si encéphalopathie convulsivante chez fille
- *SCN1A* si RM et convulsions fébriles
- *PCDH19* chez les filles avec épilepsie à début précoce et RM



**CENTRE DE REFERENCE**  
Anomalies du développement  
et syndromes malformatifs

## **Du neuf dans l'organisation: Qu'est ce qu'un Centre de Référence Maladies Rares?**

- **Plan national Maladies Rares 2004-2008** mené par le Ministère de la Santé
- 132 centres labellisés
- Mission « d'assurer l'équité pour l'accès au diagnostic, au traitement et à la prise en charge des personnes souffrant d'une maladie rare en France »
- Organisé autour d'une équipe spécialisée, définissant une stratégie de prise en charge thérapeutique, psychologique et d'accompagnement social



CENTRE DE REFERENCE  
Anomalies du développement  
et syndromes malformatifs

## Le Centre de Référence « Anomalies du développement et syndromes malformatifs » de l'Est: **Composition**

- **Coordination:** Pr Laurence Olivier-Faivre (Dijon)
  - *Personnel médical:* Dr Thauvin, Dr Masurel (Pédiatre – neuropédiatre)
  - *Personnel paramédical:* Lorraine Joly (psychologue), Emilie Schmitt (assistante sociale), Delphine Minot (neuropsychologue), Annick Steinmetz (infirmière puéricultrice), Fanny Coron (conseillère en Génétique), Pascale Mathely, Sylvie Briot, Claudine Laroche (secrétaires)
- **Centres associés:**
  - Nancy: Coordinateur local Pr Leheup (3 sites)
  - Strasbourg: Coordinateur local Dr Doray
  - Reims: Coordinateur local Pr Gaillard



**CENTRE DE REFERENCE**  
Anomalies du développement  
et syndromes malformatifs

## Le Centre de Référence « Anomalies du développement et syndromes malformatifs » de l'Est: **Missions**

- Aider les malades et leur famille dans:
  - Le diagnostic
  - Le conseil génétique et le diagnostic prénatal
  - La prise en charge médicale, sociale, psychologique
- Organisation et animation d'un réseau (structures de proximité, centres de compétences, consultations décentralisées)
- Formation dans le domaine des maladies rares
- Développer une information pour les malades, le grand public,
- Définir et diffuser des protocoles de prise en charge
- Surveillance épidémiologique: Outil informatique commun
- Participation à la recherche

# Conclusions

- Dans ½ des cas, aucune étiologie n'est identifiable actuellement
- Une prise de sang et une analyse d'urine suffisent
- Tenir compte de la demande parentale et demande de conseil génétique
- Progrès technologiques réguliers → réévaluation utile tous les 1 à 3 ans
- **Place prédominante de la CGH-array**
- Avenir:
  - CGH array en remplacement du caryotype?
  - whole genome sequencing?

