



CENTRE DE REFERENCE
Anomalies du développement
et syndromes malformatifs

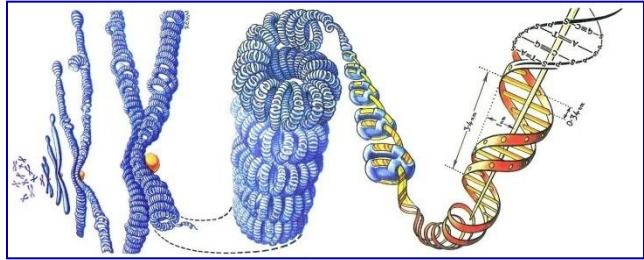
Troubles des apprentissages et Génétique

25 mai 2012

A Masurel

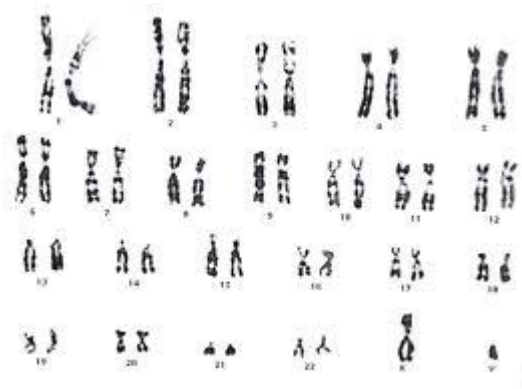
Centre de référence Anomalies du développement et syndromes malformatifs, CHU Dijon

Etiologies des RM

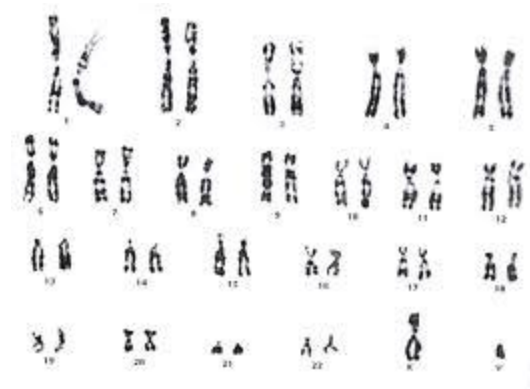
- Environnementales
 - Ischémies, infections, intoxications (alcool) périnatales 30 %
 - Chromosomiques
 - Empreintes
 - Monogéniques
- 30 %
- 
- Inconnues: Importance de la chronologie: si pas d'événement périnatal ou post natal évident: envisager une cause anténatale par défaut:
 - Acquis: embryofetopathie, anoxoischémie
 - Génétique: connue ou inconnue
 - 30% RM sévère, 50 % RM léger

Anomalies chromosomiques

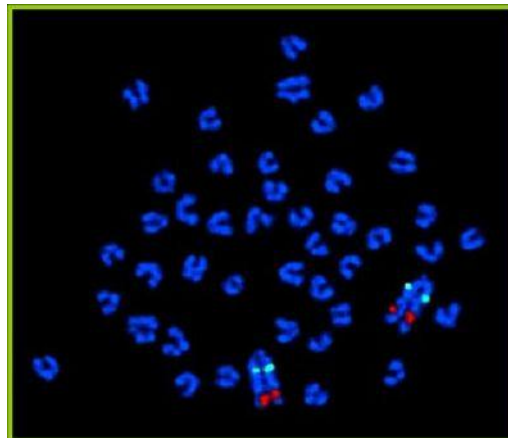
Caryotype



Caryotype normal garçon

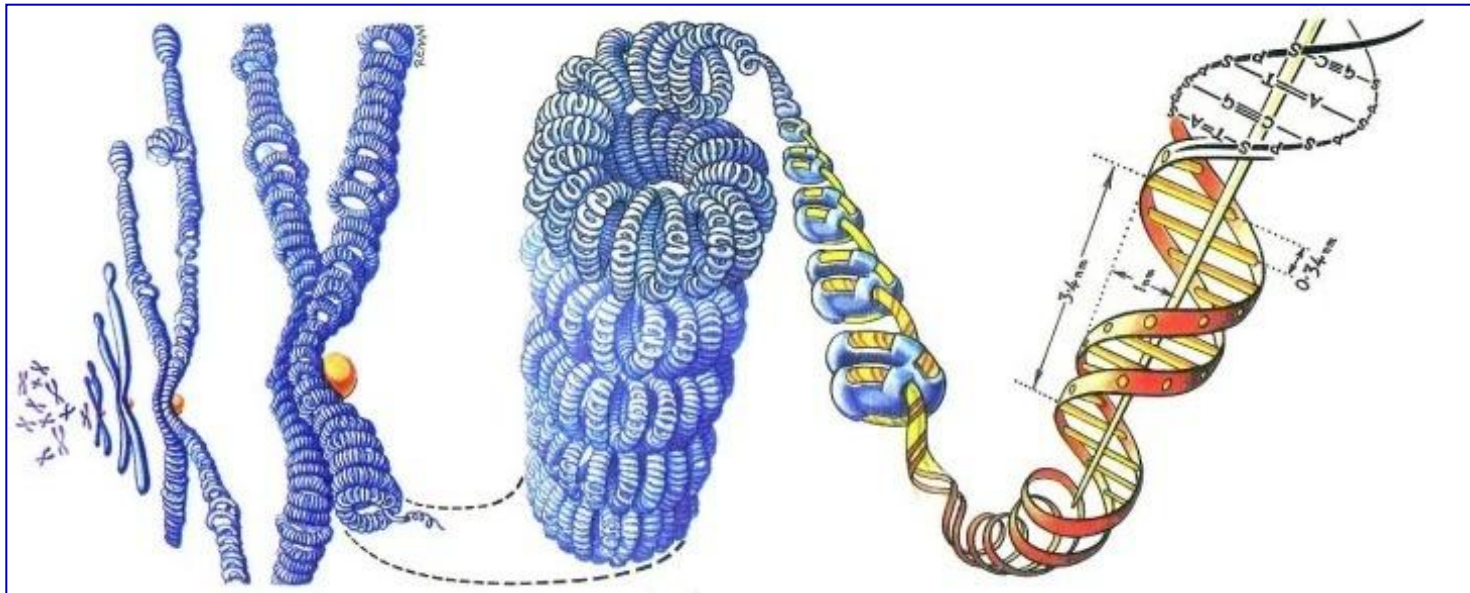


Caryotype normal fille



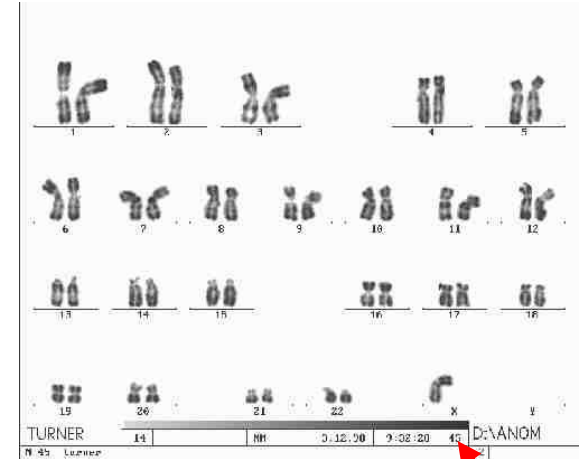
Technique FISH

Causes chromosomiques



Syndrome de Turner

- 1/2500 naissance
- Absence totale ou partielle d'un chromosome X
 - RCIU, petite taille
 - Lymphoedème
 - Ptérygium colli, implantation basse des cheveux, mamelons écartés...
 - Malformation cardiaque
- Surveillance pubertaire (insuffisance ovarienne), ttt par GH, Surveillance ORL...



Syndrome de Turner

- Déficience intellectuelle rare (augmentée en cas de ch X en anneau)
- Profil neuropsychologique particulier:
 - Difficultés en calcul, résolution de problèmes mathématiques,
 - orientation visuo-spatiale,
 - motricité fine,
 - attention.

Syndrome de Turner

- Profil neuropsychologique particulier:
 - Intelligence normale mais dissociation QIP et QIV
 - $QIP < QIV$
 - $QIP < \text{moyenne}$
 - Déficit de raisonnement fluide indépendant des processus de vitesse de ttt et des troubles moteurs
 - Combinaison de troubles visuo-spatiaux et exécutifs
 - Retentissement du dysfonctionnement exécutif sur les tâches de lecture

David Hong; Dev Desabili Res Rev, 2009

Syndrome de Turner

- Profil verbal normal
Mais
 - Vitesse de ttt + Fluence
 - Tble processus syntaxique
 - Tble de la **pragmatique** du langage
- Hypothèses:
 - Neuroanatomiques ???
 - Rôle hormonal (œstrogène, GH) ???

Syndrome de Turner

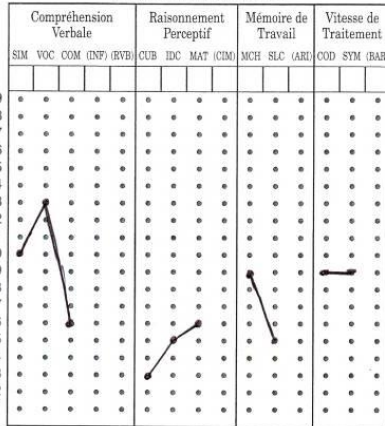
- A noter des difficultés psychosociales et du comportement adaptatif
 - Anxiété, dépression, perte de l'estime de soi
 - Activité sexuelle plus tardive
 - Perte auditive
 - Troubles de la reconnaissance des visages, troubles des interprétations des infos non verbales

Exemple Syndrome de Turner

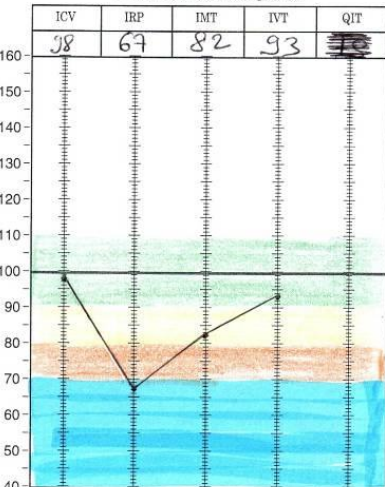
10 ans / Evaluation neuropsychologique

Cahier de passation

Profil des notes standard



Profil des notes composites



Dissociation QIV > QIP

Verbal :

Difficultés d'organisation du discours, faiblesse des connaissances sur les conventions sociales et comportementales

Non verbal :

Tbl raisonnement logique

Tbl abstraction

Tbl capacités visuoconstructives / exploration visuospatiale

1. Cubes



Limite de temps : voir chaque item



Départ
6-7 ans : Item 1
8-16 ans : Item 3

Retour
8-16 ans : Si note 0 ou 1 à un des deux premiers items présentés, administrer les items précédents en ordre inverse jusqu'à obtention de deux notes parfaites consécutives.



Arrêt
Après 3 notes 0 consécutives.



Cotation
Items 1-3 : Note 0, 1, ou 2 points.
Items 4-8 : Note 0 ou 4 points.
Items 9-14 : Note 0 ou la note correspondant à la bonification de temps.
CSB
Items 1-3 : Note 0, 1, ou 2 points.
Items 4-14 : Note 0 ou 4 points.

Construction correcte	Présentation	Limite de temps	Temps mis par l'enfant	Réussite ou échec	Construction incorrecte	Note
1. Enfant Psychologue	Modèle	30 s.	15'	R E	Essai 1 Essai 2	Essai 1 Essai 2 0 1 2
2.	Modèle	45 s.		R E	Essai 1 Essai 2	Essai 1 Essai 2 0 1 2
3.	Modèle et image	45 s.	15'	R E	Essai 1 Essai 2	Essai 1 Essai 2 0 1 2
4.	Image	45 s.	12'	R E		0 4
5.	Image	45 s.	24'	R E		0 4
6.	Image	75 s.	17'	R E		0 4
7.	Image	75 s.	12'	R E		0 4
8.	Image	75 s.	13'	R E		0 4
9.	Image	75 s.	13'	R E		0 4 5 6 7
10.	Image	75 s.	13'	R E		0 4 5 6 7
11.	Image	120 s.	13'	R E		0 4 5 6 7
12.	Image	120 s.	13'	R E		0 4 5 6 7
13.	Image	120 s.	13'	R E		0 4 5 6 7
14.	Image	120 s.	13'	R E		0 4 5 6 7

Essai de 3, d'aide à 6 plans.
Prendre des décisions est diff.

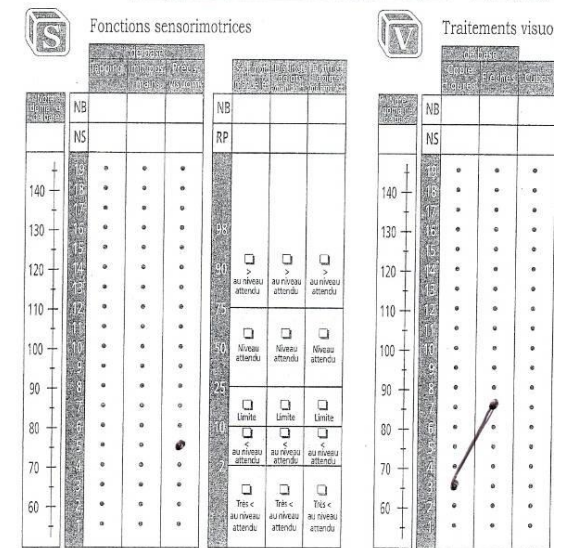
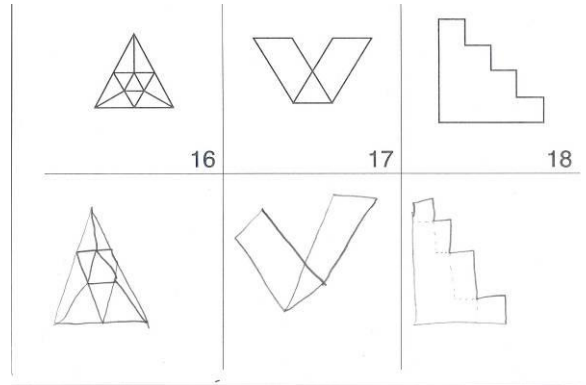
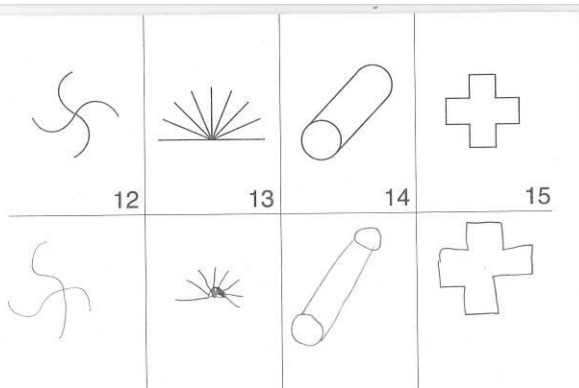
Note brute totale (Maximum = 68)

Cubes sans bonification (CSB)

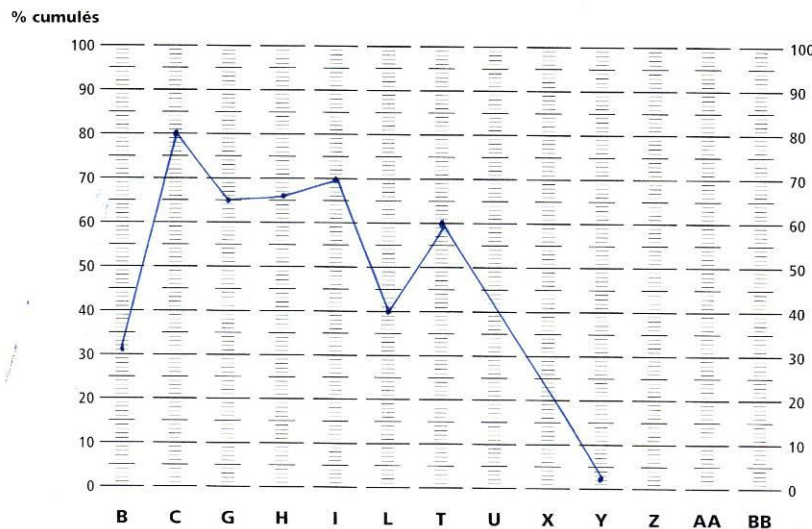
Note brute totale (Maximum = 50)

Exemple Syndrome de Turner

10 ans / Evaluation neuropsychologique



Profil des capacités attentionnelles au TEA-Ch



Tbl capacités de coordination
visuomotrices et des habiletés
graphomotrices

Fragilité des traitements visuospatiaux

Attention :

Attention sélective visuelle fragilisée en
raison d'une perturbation du processus
d'exploration visuospatiale

Trouble de l'inhibition attentionnelle



Syndrome de Klinefelter 46XXY

- Prévalence 1/500 garçons
- Augmentation de la taille entre 5 et 8 ans.
- Entrée dans la puberté, puis pas d'augmentation des caractères sexuels secondaires (épuisement de la testostérone)
 - Microorchidie
 - Cheveux, pilosité éparses

Syndrome de Klinefelter 46XXY

- Intelligence normale

- QIP > QIV

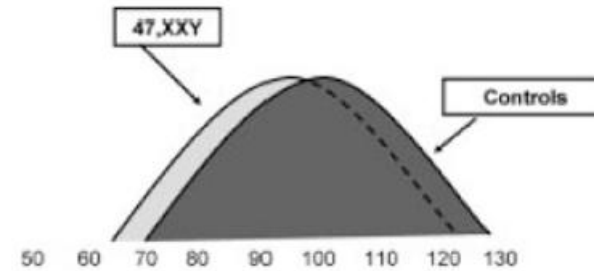


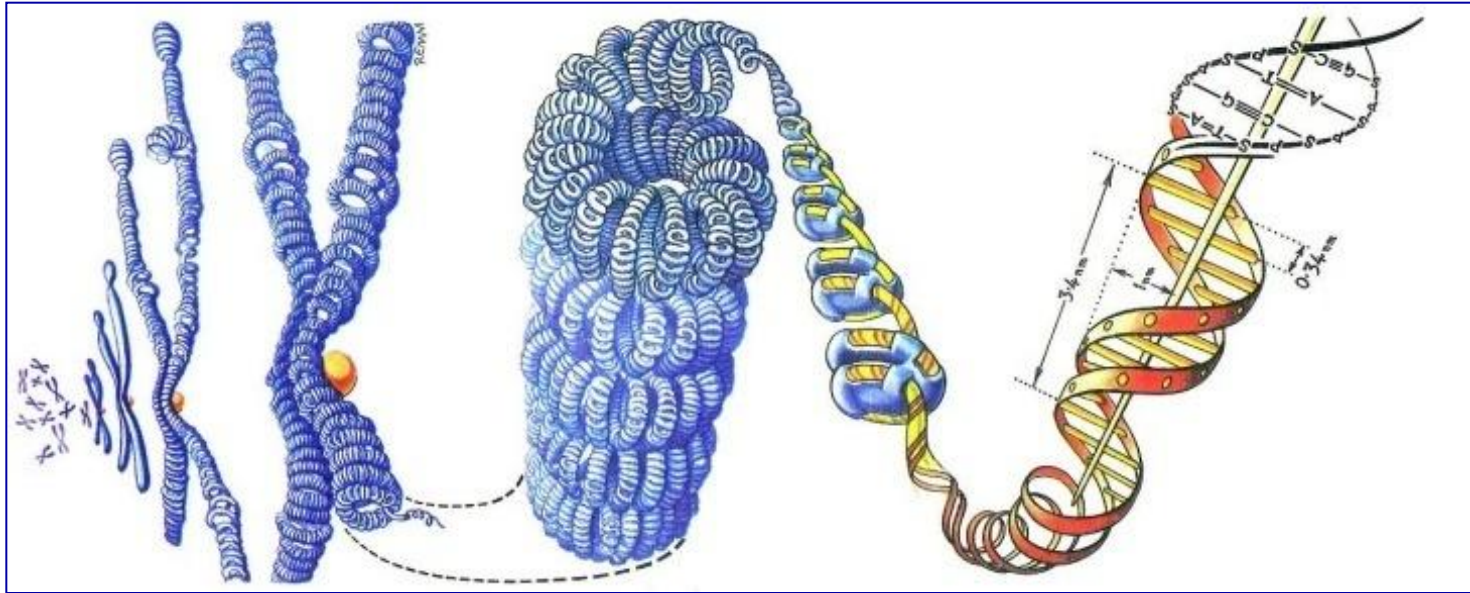
Fig. 1.
Estimated Full-Scale IQ (FSIQ) distribution for children with 47,XXY compared to controls.
In 47,XXY, there is a standard distribution of IQ scores, with the normal curve shifted to the left with the mean FSIQ at 91. Adapted from Bender et al. 1986a.

- Difficultés de langage et d'apprentissage
- Retard de langage = 70 % (articulation, manque du mot, processus phonémique)
- Troubles expressifs > troubles réceptifs
(mémoire auditive, fluence verbale, manque du mot, difficulté syntaxique, mais aussi difficultés à retirer une info pertinente, compréhension syntaxique)

Autres anomalies de nombre des gonosomes

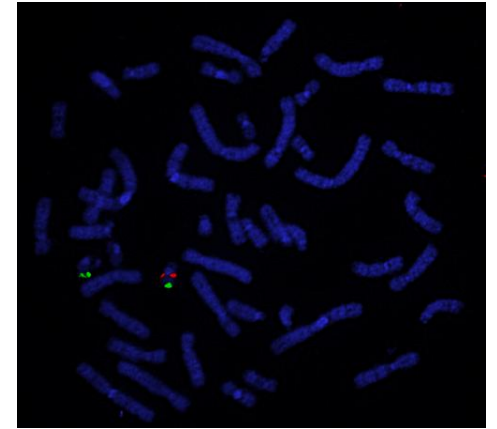
- 48,XXYY
 - Même phénotype physique
 - QI: 60-80, 1 chromosome X supplémentaire entraîne une baisse du QI d'environ 15 points, langage plus affecté, surtout l'expression.
 - Comportement agressif, impulsif

Microdélétions /FISH



Microdélétion 22q11.2

- Fréquence: 1/4000
- Variabilité clinique extrême
- Diagnostic par FISH
- 90 % de novo



Microdélétion 22q11.2

Syndrome de DiGeorge

**Syndrome
Velo-cardio-facial**

**•Hypocalcémie
•Problèmes
immunitaires**

**Cardiopathie
Particularités
physiques**

**•Insuffisance
vélaire (fente)
•Difficultés
d'apprentissage
•Transmission
dominante**

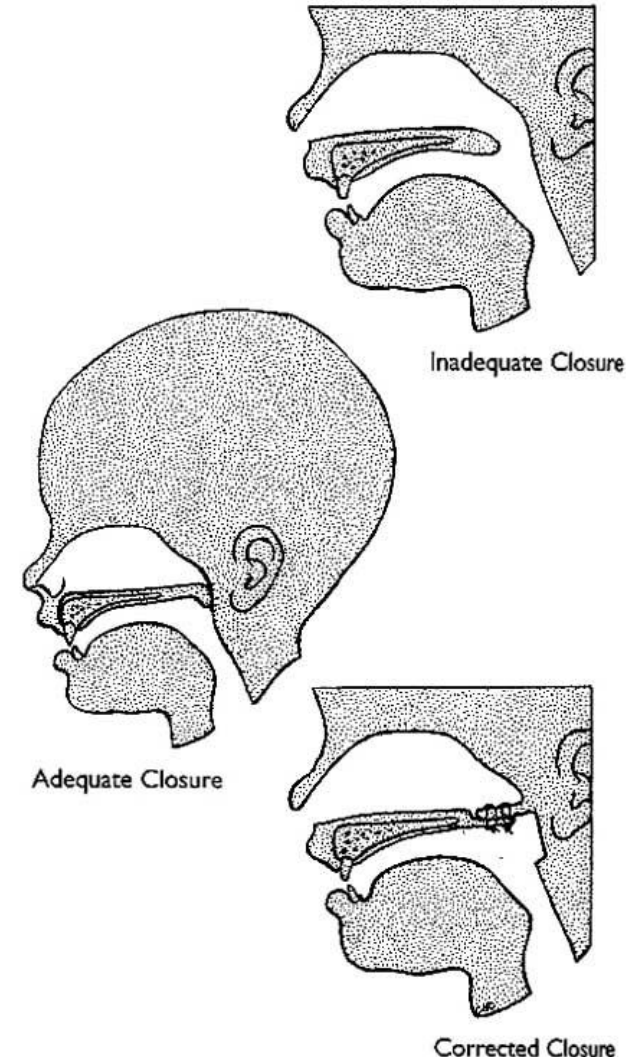
Patient porteur d'une microdélétion 22q11, un suivi spécifique

- Malformations conotruncales → 70 % à 75 % des cas (shprintzen, 2008)
- Fente palatine → Penser à rechercher une fente sous muqueuse
- Hypocalcémie néonatale → Surveillance au diagnostic, puis avant toute chirurgie, situation de stress, convulsion, adolescence...
- Déficit immunitaire → Bilan immunitaire au diagnostic, à 1 an et poursuite de la vaccination en fonction
- Infections ORL récidivantes → Suivi ORL régulier, suivi auditif
- Bilan thyroïdien régulier → 20 % de dysthyroïdie chez adulte
Surveillance tous les 2 ans
- Malformations
 - Rénales (36% des cas)
 - Extrémités (polydactylie)
 - Orthopédiques (pieds bots, scoliose +++)
 - Digestives (RGO...)

.....

Insuffisance vélopharyngée

- Nasonnement
- Y participant
 - La fente
 - L'hypotonie pharyngée
 - Le petit volume des végétations adénoïdiennes (chirurgie amygdales, végétations à éviter) **Pas d'amygdalectomie**
- Prise en charge spécialisée et souvent chirurgicale



Le retard de langage

- L'insuffisance vélopharyngée
(orthophonie, chirurgie)
- Les difficultés articulatoires
(orthophonie)
(articulation compensatoire)
- Le déficit auditif
- Les difficultés de compréhension

60 % de retard de langage
Utilité d'un suivi et d'une prise en charge orthophonique précoce

Difficultés d'apprentissages

- Difficultés d'apprentissage
- Performances
 - Aptitudes verbales normales
 - Difficultés dans le domaine de l'abstraction, les mathématiques, la perception visuospatiale. (difficultés mémoire visuospatiale, mémoire de travail, attention visuelle, fonctions exécutives)
 - Performance en lecture > performance en mathématiques
 - Augmentation des troubles anxieux, phobiques, TOC
 - Prévalence augmentée de troubles autistiques



Déficience intellectuelle légère à modérée dans 45 -60 % des cas

Swillen A, J Med Genet, 1997

Sobin C Child Neuropsychol, 2005

Bearden CE, J Clin Exp Neuropsychol, 2001

Majerus S, J Intellect Disabil Res, 2006

EX, Evaluation neuropsychologique

Patient 1

6 ans

Profil
hétérogène

Verbal :

Acquisition de concepts

+

Vocabulaire -
Compréhension --

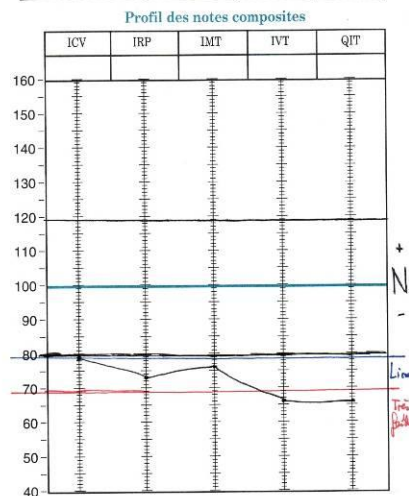
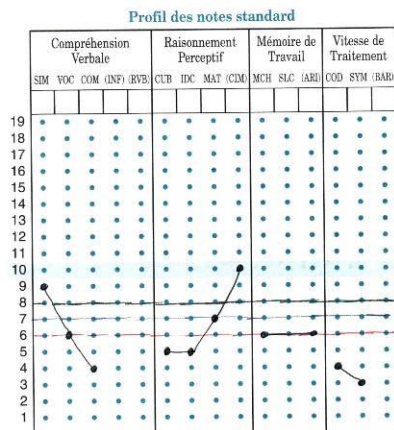
Non verbal :

Visuoconstructif -
Jugement catégoriel sur
entrée visuelle -

MDT+/-

Attention --

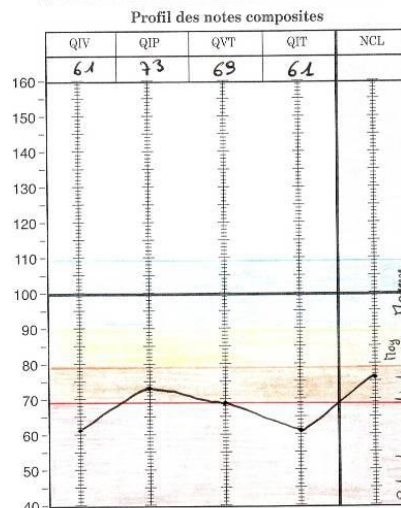
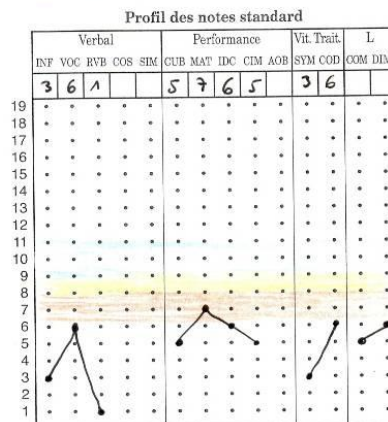
Cahier de passation



Copyright © 2003 by Harcourt Assessment. All rights reserved. French translation
All rights reserved. Copyright © 2005, les Editions du Centre de Psychologie
315 CEDEX 20 - FRANCE. Tous droits réservés.

Cahier de passation

4 ans à 7 ans 3 mois



Copyright © 2002 by The Psychological Corporation, a Harcourt Assessment
Company. All rights reserved. Copyright © 2004 by The Psychological Corporation. U.S.A. All rights reserved. »
de Psychologie Appliquée - 25, rue de la Plaine - 75980 PARIS CEDEX 20 -

Patient 2

7 ans

Profil
hétérogène

QIV < QIP

Verbal :

Connaissance générales -

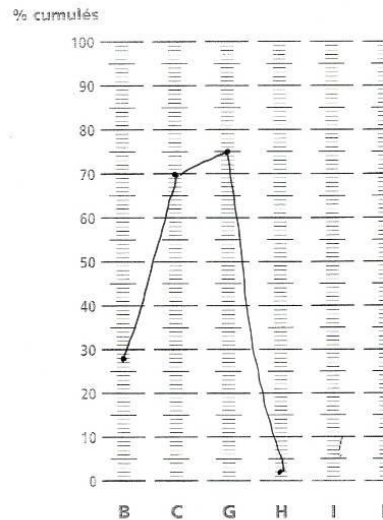
Vocabulaire -
Compréhension --

Non verbal :

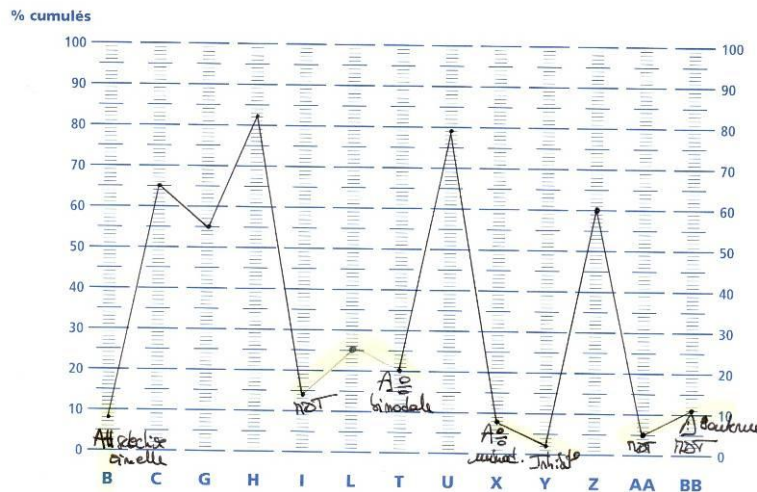
Visuoconstructif -
Jugement catégoriel sur
entrée visuelle -
Raisonnement logique -
Exploration visuelle -

Attention
Comparaison visuelle -

Patient 1



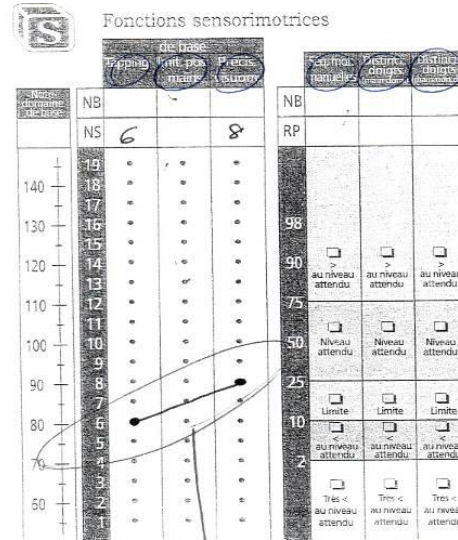
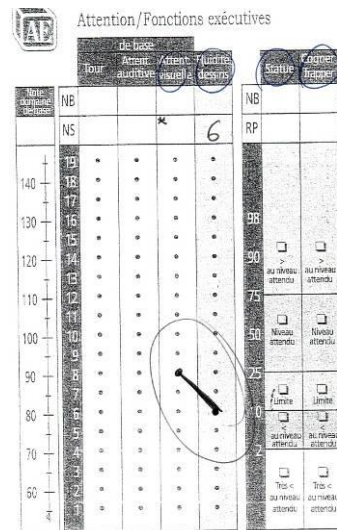
Profil des capacités attentionnelles au TEA-CH



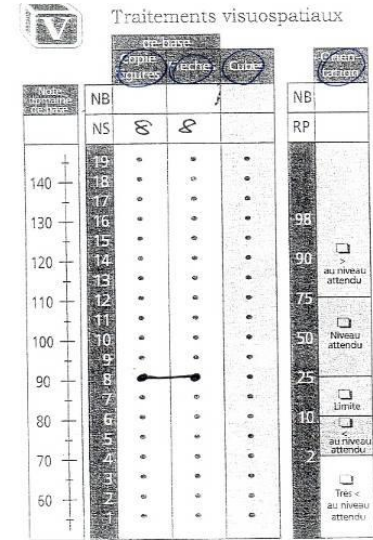
Après deux ans de PEC

Amélioration de certaines
composantes attentionnelle
(attention auditive, attention
divisée)

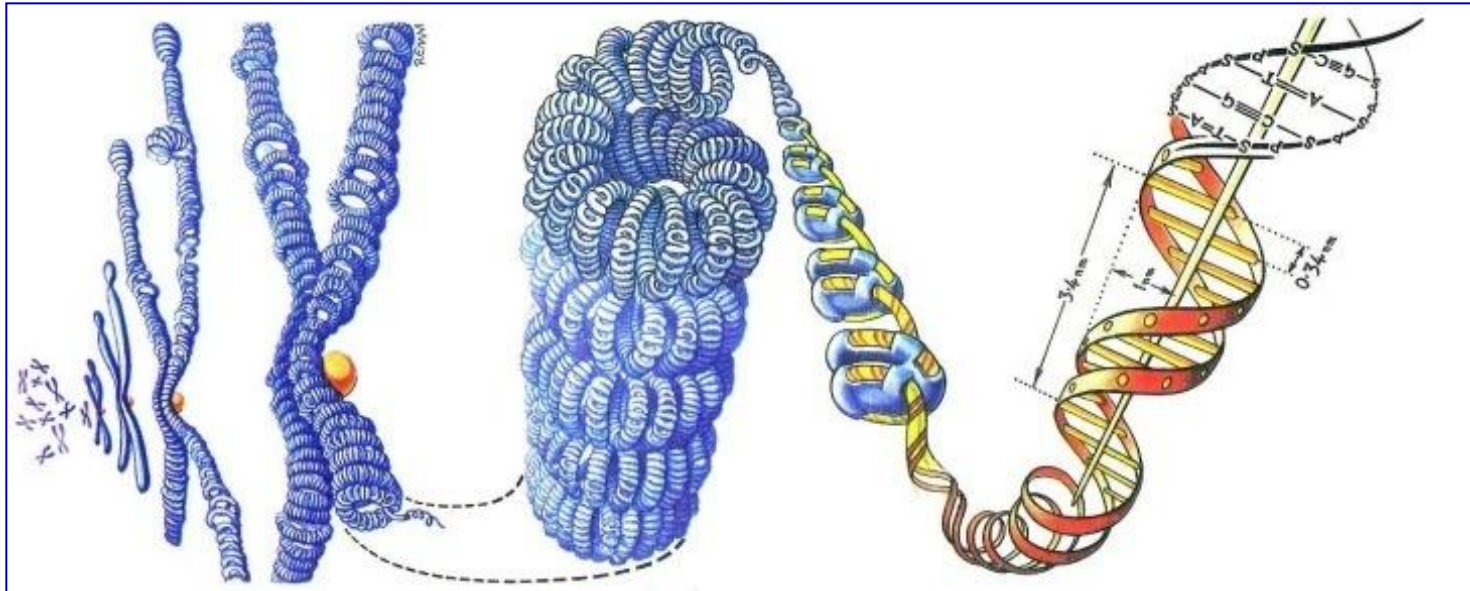
Persistance d'une perturbation du
processus d'inhibition
attentionnelle



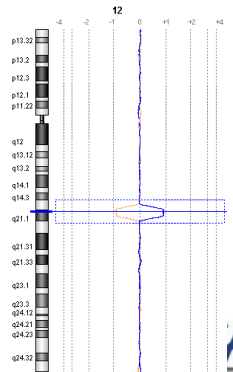
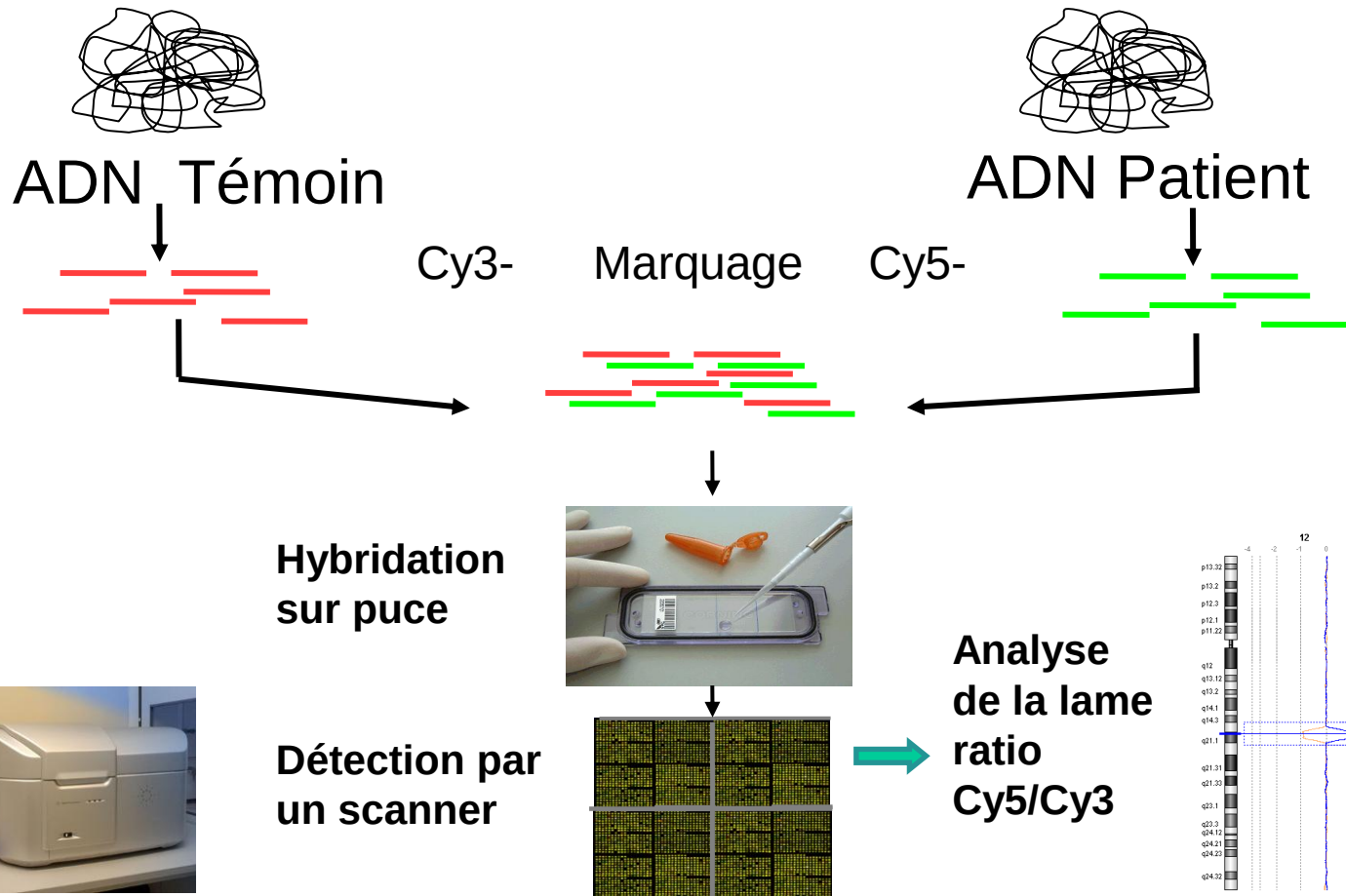
* Voir Tables A4 à A6.



Microdélétions /CGH



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



Ex Del 12P

7% des enfants âgés de 6 ans présentent un trouble du langage

Majorité avec présentation non spécifique

Cas particulier de l'apraxie verbale: gènes identifiés du retard de langage

- **Déficiência intellectuelle non systématique**

- **FOXP2**, premier gène décrit associé à ce phénotype (1/49 patients)

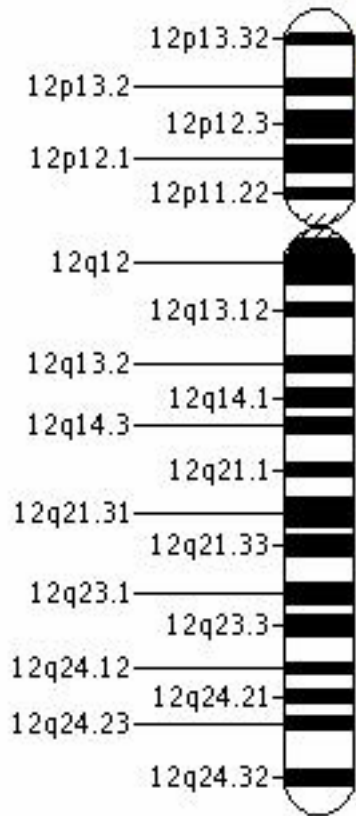
- **Troubles autistiques potentiellement associés**

- ✓ **CNTNAP2** (1/49)

- ✓ **FOXP1** (2 patients)

(MacDermot et al., 2005; Vernes et al., 2008; O'Roak et al., 2011; Carr et al., 2009; Pariani et al., 2010, Hamdan et al. 2010)

Cohorte rapportée



1 patient diagnostiqué à Dijon

3 autres cas dans le réseau français

- 1 cas de Nantes, *de novo* (Dr David)
- 1 cas de Tours, *de novo* (Dr Toutain)
- 1 famille de Lille avec transmission paternelle (Pr Delobel)

Réseau Decipher

(www.decipher.sanger.ac.uk)

- 1 cas de Manchester, UK, *de novo* (Pr Clayton-Smith)
- 1 cas de Mississauga, Canada, *de novo* (Dr Farrell)

Cohorte rapportée

Patient 1

Patient 3

Patient 6

Patient 9

	Famille 1		Famille 2			Famille 3 Famille 4		Famille 5	Famille 6
	Patient 1 21	Patient 2 ND	Patient 3 13	Patient 4 ND	Patient 5 ND	Patient 6 14	Patient 7 22	Patient 8 30	Patient 9 16
Marche acquise (mois)	36	42	42	36	ND	36	40	36	40
1 ^{ère} associations de mots (mois)	Apraxie verbale	Apraxie verbale	Prononciation anormale	Prononciation anormale	Prononciation anormale	ND	ND	Prononciation anormale	Prononciation anormale
Trouble du langage	solitaire	normal	ASD, ADHD, stéréotypies	ADHD	ADHD	ASD, ADHD	anxiété, ADHD	anxiété, ADHD	Troubles du comportement
Évaluation psychiatrique	non	non	oui	non	limite	oui	oui	oui	oui
Déficience intellectuelle									

Evaluation orthophonique

- Trouble du langage et de la prononciation

Erreurs à la répétition de mots, consonnes et voyelles

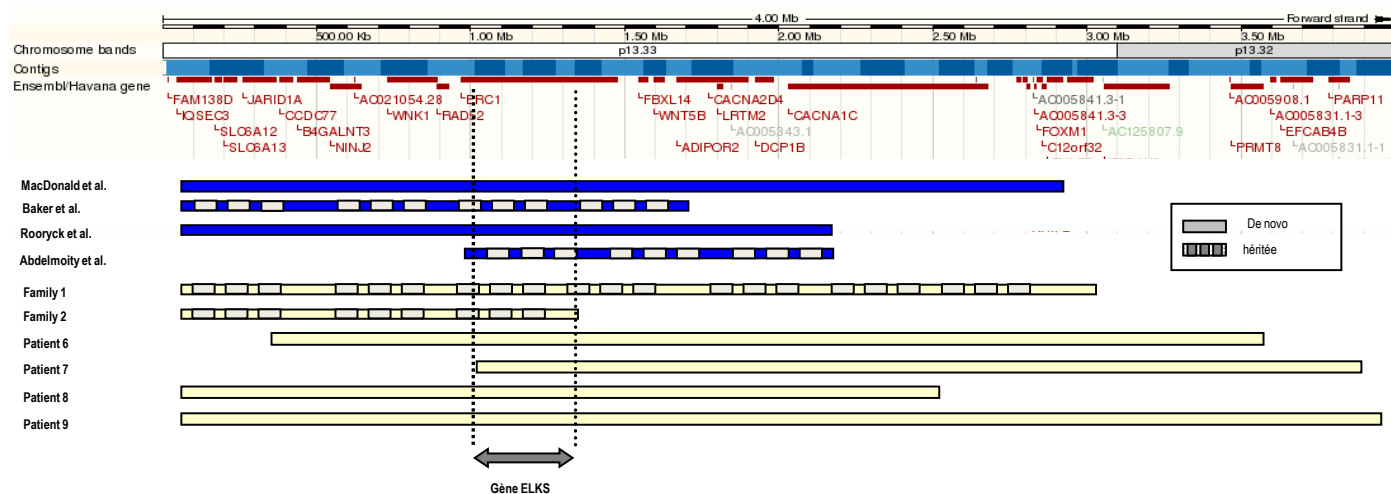
- Arguments pour l'apraxie verbale

- Meilleures capacités réceptives qu'expressives
- Incapacité à répéter les mots sans signification
- Apraxie faciale

Apraxie faciale

Incapacité à coordonner les mouvements fins de la face, amélioré par l'indigage

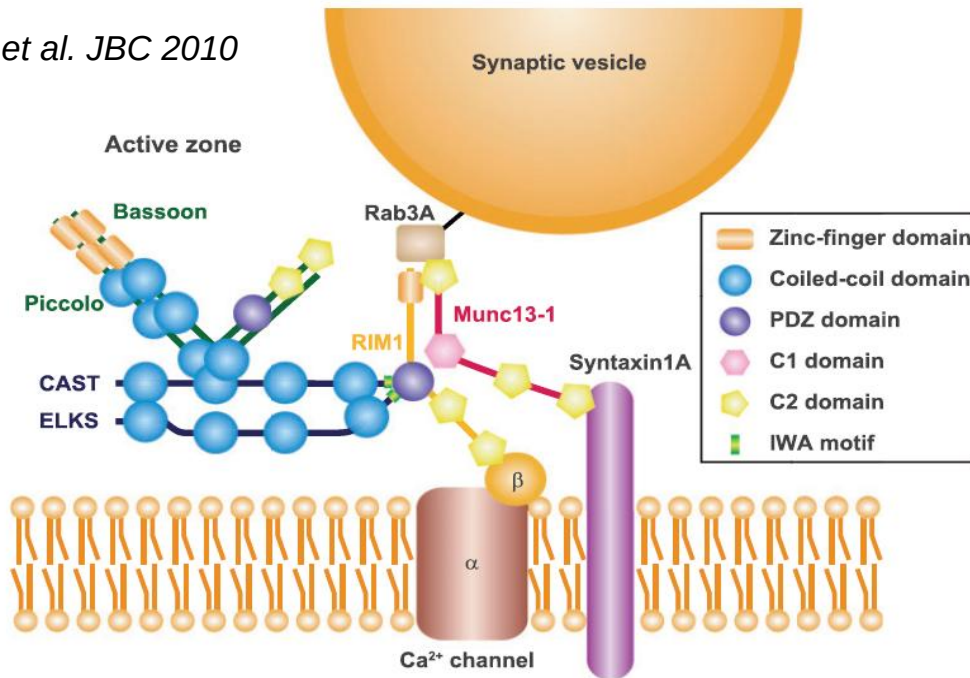
Définition de la région commune déléetée



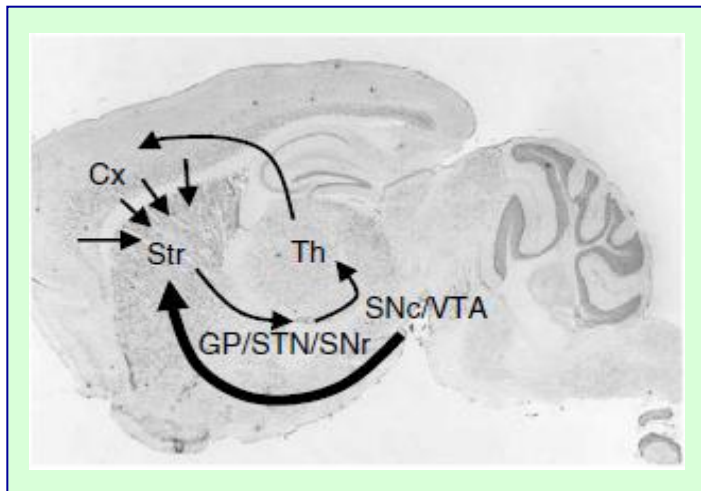
Gène *ELKS*

ELKS nouveau gène de retard de langage avec apraxie verbale?

Hiba et al. JBC 2010

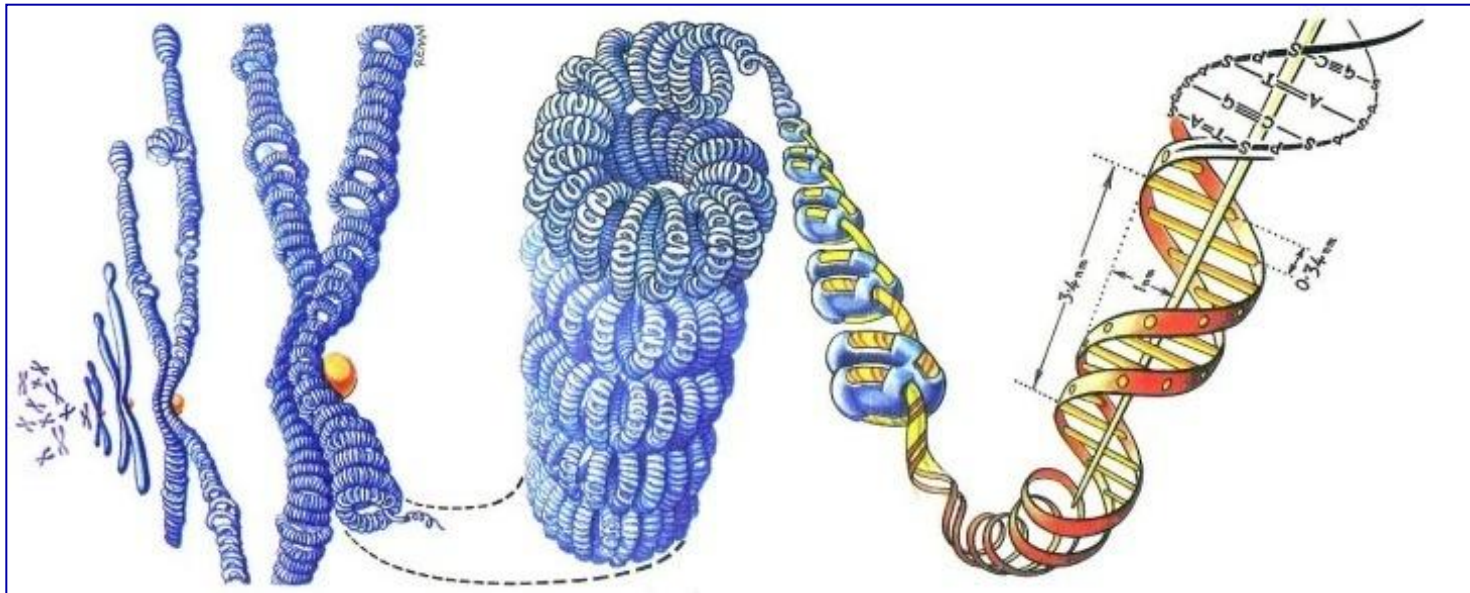


**Expression synaptique:
centrale et neuromusculaire**



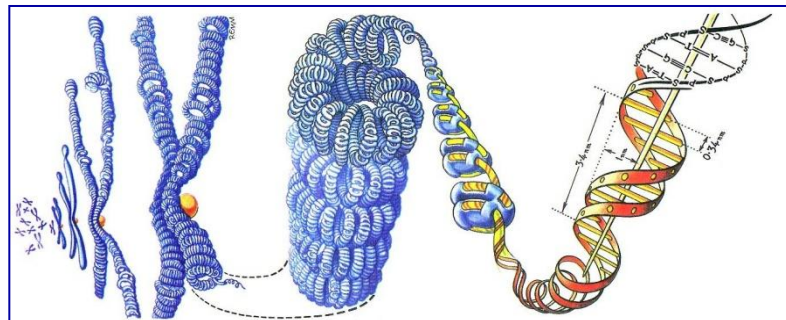
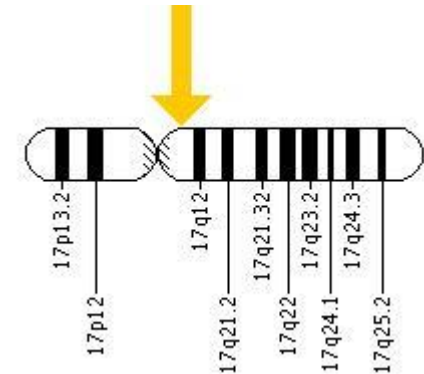
**Modèles animaux:
contrôle musculaire et FOXP2**

Atteinte génique



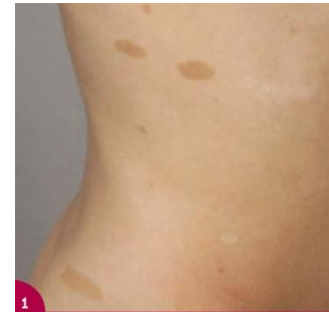
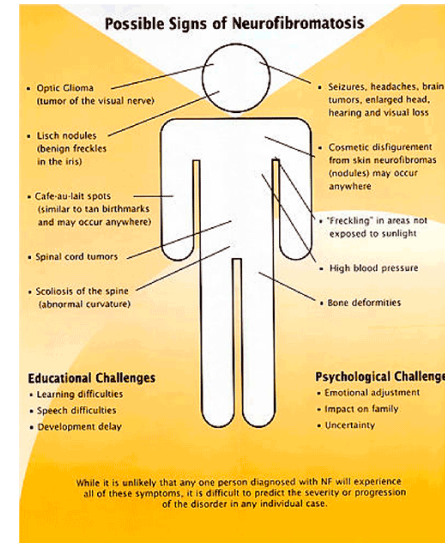
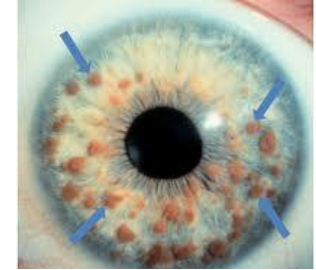
Neurofibromatose de type 1

- Maladie autosomique dominante
- Gène **NF1** = gène supresseur de tumeur
- Néomutations= 30-50 %
- Incidence 1/2500 naissance
- Prévalence 1/4000 à 1/5000



Neurofibromatose de type 1

- Expressivité variable
- Surveillance:
 - Gliome voie optique
 - Tumeur maligne
 - Compression
 - HTA
 - Puberté
 - Troubles des apprentissages





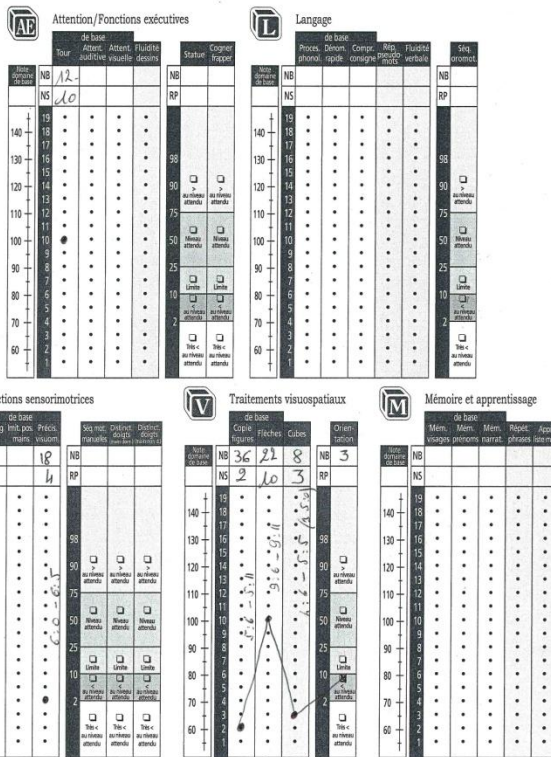
Neurofibromatose de type 1

- *Shelley, neurology, 2005*
 - 81 enfants de 8 à 16 ans, performances comparés à 49 frères et sœurs
 - 51% difficultés de lecture, écriture, mathématiques
 - Trouble des apprentissages: 20 % $\Leftrightarrow$ 8,2 % chez les contrôles
 - Difficultés d'attention: 63 % THADA: 38 %
 - Déficit : perception visuo-spatiale, fonctions exécutives (planification, abstraction) et attention (sélective et soutenue)

EX, Evaluation neuropsychologique

Analyses des domaines*

5-12 ans



Patient 1

Fille, 9 ans 6 mois

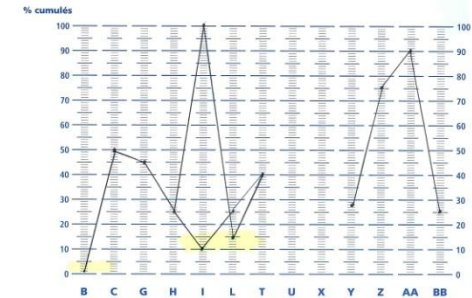
Perturbation des tt
sensorimoteurs et
visuospatiaux

Retentissement sur
l'attention visuelle par
manque de stratégie
de recherche visuelle

Tbl de l'inhibition
attentionnelle

Compétences
logicomathématiques
perturbées

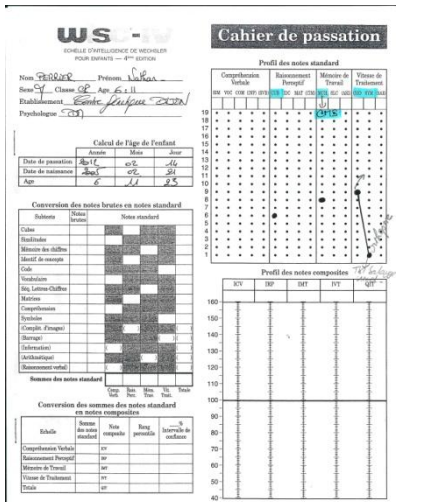
Profil des capacités attentionnelles au TEA-Ch



Synthèse des notes brutes et pourcentages cumulés

	B	C	G	H	I	L	T	U	X	Y	Z	AA	BB
Notes brutes													
% cumulés													

EX, Evaluation neuropsychologique





TEA-Ch

Test d'Evaluation de l'Attention Chez l'enfant

Nom - Prénom PERRIER Nika

Date de passation Année Mois Jour

Date de naissance Année Mois Jour

Age

Sexe ☐ **Fille** ☐ **Garçon**

Examinateur

Évaluation Première Person A Seconde Person B

Note : Avant de commencer l'évaluation, assurez-vous d'avoir lu le matériel informatique : CD3, livret CD3, test, planches A1 et A4 de Recherche dans le ciel, Carte géographique, planches A1, Marche-Arrête, Chronométrique, carte feuille efficace.

Les consignes qui apparaissent sur ce cahier sont des réserves. Référez-vous au manuel pour les consignes complètes. Commencez le test en début d'après-midi, dès que possible, pour éviter tout effet de fatigue. Si l'enfant a des erreurs dans ces jeux, discutez, ne l'en fait pas, fais du mieux que tu peux.

Synthèse des résultats

Sujets

- Rechercher dans le ciel**
 (nombre de réponses correctement encodées)
 Temps par cible
 Note d'attention
- Coups de fusil**
 Les petits hommes verts
 Nombre de bonnes réponses
 Note de temps
- Faire deux choses à la fois**
- Carte géographique**
- Ecouter deux choses à la fois**
- Marche-Arrête**
- Rondes contraires**
 Temps total des Mondes à l'envers
 Temps total des Mondes à l'entres
- Transmission de codes**

1 ^{ère} évaluation (version A)		2 ^e évaluation (version B)	
Notes brutes	% corrigés	Notes brutes	% corrigés
B 18	57	B	
C 7.93	69	C	
G 6.3	60	G	
H 7	69	H	
I 1		I	
J 1		J	
K 1		K	
L 1		L	
M 1		M	
N 1		N	
O 1		O	
P 1		P	
Q 1		Q	
R 1		R	
S 1		S	
T 1		T	
U 1		U	
V 1		V	
W 1		W	
X 1		X	
Y 1		Y	
Z 4.1	40	Z	
AA 4.8	45	AA	
BB		BB	

Patient 2

Garçon, 6 ans 11 mois

Perturbation des
processus
attentionnels

Attention sélective et
divisée -

Tbl de l'inhibition
attentionnelle

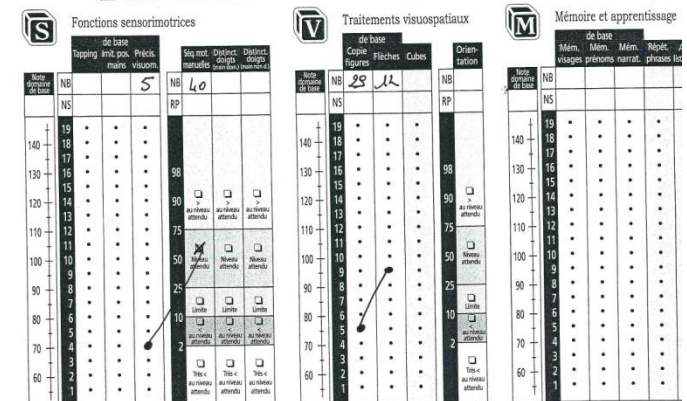
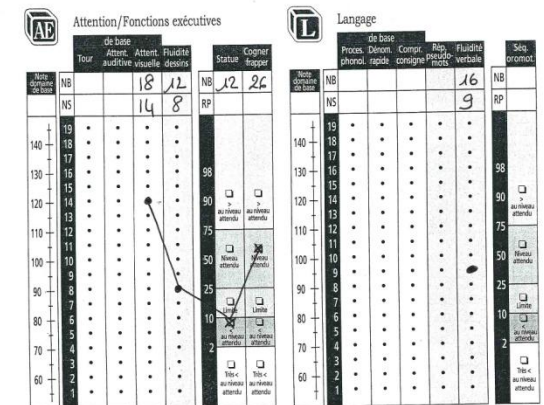
Perturbation des stratégies d'exploration visuospatiale et de balayage visuel

Persévérations motrices et idéiques

Contrôle sur les habiletés graphiques perturbées

Analyses des domaines*

5-12 ans



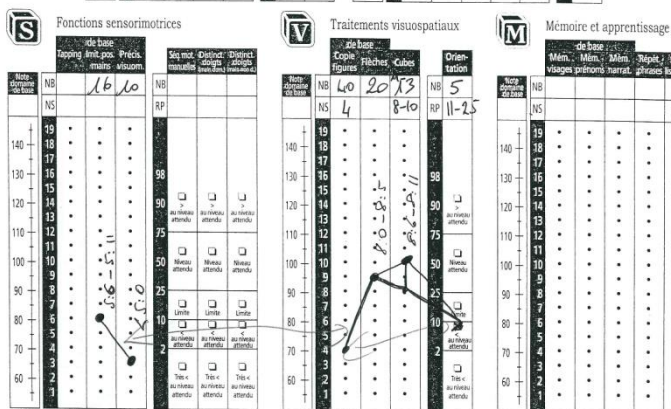
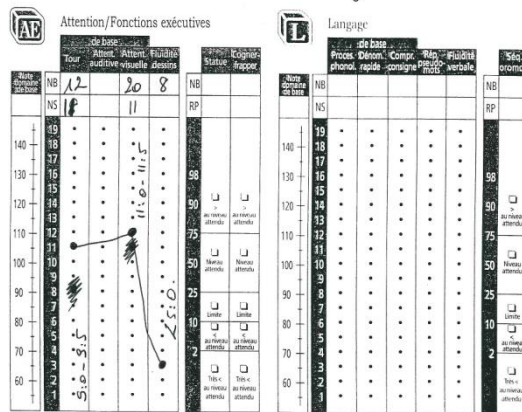
* Voir Tables A4 à A6

NB : Note Brute - NS : Note Standard - RP : Rang Percentile

Analyses des domaines*

5-12 ans

des domaines* *des 1^{re} moitié fine - 1 semaine de dist^{ce} transport spatial* 5-1



* Voir Tables A4 à A6.

NB : Note Brute - NS : Note Standard - RP : Rang Percentile

Garçon, 8 ans 9 mois

Perturbation de l'attention sélective auditive

Tbl de l'attention divisée bimodale

Tbl de l'inhibition attentionnelle

Désorganisation de l'exploration visuospatiale

Perturbation des habiletés graphomotrices fines

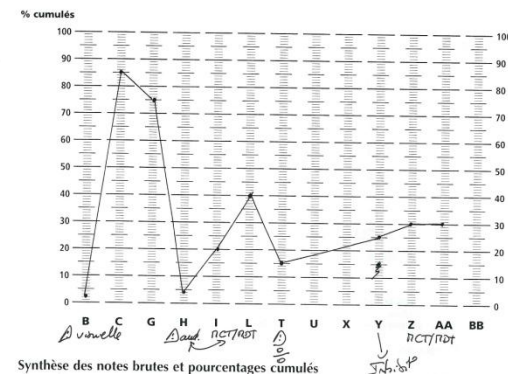
Intégration visuospatiale --

Représentation spatiale --

⇒ Dyspraxie visuospatiale

Tbl de MDT

Profil des capacités attentionnelles au TEA-Ch

[illegible]

Conclusion

- Les troubles d'apprentissage peuvent avoir une origine génétique
- Une maladie génétique ne conduit pas forcément à une DI
- Éléments orientant vers un bilan génétique
 - Particularités morphologiques
 - Anomalies neurologiques
 - Atteintes de plusieurs organes
 - ATCD familiaux...



CENTRE DE REFERENCE

Anomalies du développement
et syndromes malformatifs

Merci de votre attention