

# Ressource documentaire AnDDI-Rares

## Génétique du retard mental et de l'autisme

|                             |   |
|-----------------------------|---|
| <b>Auteur(s)</b>            | Pr Cyril Goizet                               |
| <b>Affiliation(s)</b>       | Centre de génétique, CLAD Sud Ouest, Bordeaux |
| <b>Date de création</b>     | -   |
| <b>Dernière mise à jour</b> | -   |

- ★ Ce document pdf est mis à la disposition des utilisateurs du site de la filière de santé AnDDI-Rares ([www.anddi-rares.org](http://www.anddi-rares.org)) dans un cadre professionnel et/ou d'enseignement.
- ★ Le contenu peut être utilisé, en partie ou en totalité, à condition que tout document incorporant du contenu issu de ce fichier PDF, **mentionne clairement sa source**, sous la forme :  

**« Auteur – Ressource documentaire AnDDI-Rares »**
- ★ Toute autre utilisation de ce matériel sera considérée comme un plagiat et dénoncé comme tel.

# GENETIQUE DU RETARD MENTAL ET DE L'AUTISME - ACTUALITES

Cyril Goizet

Service de Neurologie et Service de  
Génétique Médicale, CHU Bordeaux

# Retard Mental

- Définition,  $QI \leq 70$ , 4 niveaux de sévérité (léger à profond)
- Prévalence : 2 à 3%
- Cause connue dans :
  - $\frac{1}{4}$  des formes légères
  - $\frac{1}{2}$  des formes sévères
- Déterminisme génétique important
  - $\approx 40\%$  des RM de cause connue
- RM syndromique vs RM non syndromique

# Anamnèse Examen clinique

Contexte ou signe d'examen

## Causes acquises

### Anténatales:

Embryo-foetopathies

- Virus, toxoplasmose
- Alcoolisme foetal
- Mère phénylcétonurique

### Périnatales:

Prématurité  
Anoxo-ischémie (SFA)

### Postnatales:

Infections (méningite, encéphalite)  
TC grave  
Anoxo-ischémie (malaise grave, cardiopathie)  
Intoxication  
Tumeur cérébrale (RxTh)

Cas familial ou syndrome connu

## Causes génétiques

Syndrome Mendélien

Lié au chromosome X  
Autosomique

Syndrome chromosomique

Trisomies 21, 13, 18  
délétions 4p-, 5p-, 18q-

Syndrome microdélétionnel

Syndrome lié à une anomalie de l'empreinte parentale

**Absence  
d'orientation  
clinique**

**Bilan étiologique**

# Causes génétiques des RM.1

- Anomalies chromosomiques
  - Trisomie 21 (prévalence 1/1000, la + frqte ?)
  - Autres anomalies de nombres
  - Anomalies de structure
  - Syndrome microdélétionnel
    - del 22q11, SWS, SMS, Angelman/PWS, MDS
    - télomères

# Causes génétiques des RM.2

- Anomalies de l'empreinte parentale
  - Angelman/PWS
- Génopathies
  - AR (maladies métaboliques +++)
  - AD
  - Liées à l'X
    - Sites fragiles : FRAXA +++
    - RM non spécifiques
    - RM syndromiques (ATR-X, Coffin-Lowry, X-LIS...)
    - > 60 gènes localisés, certains ont un intérêt en diagnostic de routine

# Bilan étiologique

- Bilan métabolique
  - CAA sg et urine, CAO urines
  - Oligo- et mucopolysaccharides urinaires
  - Rapport oxydo-réduction (L/P,  $\beta$ -OHbutyrate/AA)
  - Bilan péroxysomal
  - Uricémie
- Bilan morphologique
  - Rx squelette, Echog. rénale et cardiaque
  - Examen ophtalmologique
  - IRM cérébrale
- EEG
- Evaluation neuro-cognitive
- Bilan génétique
  - Caryotype sur lymphocytes
  - X-fra (BM), télomères en FISH
  - MECP2, ARX (BM)
  - Autres, selon orientation

# Syndrome de l'X-fragile

- Incidence : 1/5000 ♂, 1/7000 ♀
- Cassure chromosomique au site fragile en Xq27
- Tableau clinique souvent évocateur, mais spectre clinique large
  - parfois RM aspécifique
- Gène *FMR1* découvert en 1991
- Mutation par amplification de triplets CGG
  - Normal : 6-50 CGG
  - Prémutation : 50-200 CGG
  - Mutation : > 200 CGG (méthylation anormale de *FMR1*)
- Si présence mutation
  - RM chez 100% des ♂
  - RM chez 60% des ♀

## Tableau clinique de l'X-Fra

- Visage allongé, grandes oreilles, regard fuyant, palais ogival, hyperlaxité articulaire, pieds plats, macrocéphalie, macroorchidie
- Retard de langage
- Hyperactivité, regard fuyant, troubles autistiques
- Otites à répétition, prolapsus valve mitrale, épilepsie...



# Délétions sous-télomériques.1

- Régions riches en gènes, présence de séquences répétées complexes
- Implication récente de telles délétions comme cause de RM (Flint et al., 1995)
- Fréquence élevée
  - 6-10% dans les RM modérés à sévères
  - 0,5% dans les RM légers
- Analyses difficiles à réaliser en routine:
  - FISH
  - CGH
  - Puces ADN

# Délétions sous-télomériques.2

- coût élevé (financier et humain)
- Nécessité de sélectionner les « bons » candidats pour ces analyses
  - Histoire familiale positive
  - RCIU/RSP
  - Critères dysmorphiques mineurs
  - Malformations
- Néanmoins possibilité de RM aspécifiques
- Quid des autres délétions cryptiques ?

# RM lié aux mutations de *MECP2*

- Gène découvert en 1999, codant la methyl-Cp-G-binding protéine-2 (facteur de transcription)
- D'abord responsable du syndrome de Rett
- Progressivement le spectre clinique s'est élargit avec la découverte de mutations chez des ♂ :
  - RM non spécifiques, fixé ou progressif
  - RM Angelman-like, avec microcéphalie néonatale
  - RM avec signes neurologiques
- Fréquence élevée :  $\approx$  la moitié de celle de l'X-Fra
- Pbs des polymorphismes confondus à tort avec des mutations

# RM lié aux mutations d'*ARX*

- Gène découvert en 2001
  - Codant la protéine reliée à *Aristeless*
  - Impliquée dans le développement cérébral
    - dans la prolifération neuronale
    - dans la migration interneuronale
    - dans la différenciation du cerveau antérieur
- Fréquence élevée suspectée
- Epilepsie souvent au 1er plan avec le RM (non progressif)
- Autres signes neurologiques +++
- Lissencéphalie également décrite

# Notion de phénotype comportemental

- $\epsilon$  de Williams
  - Hyperactivité, contact social trop facile et familier, vocabulaire inhabituel
- $\epsilon$  de Willi-Prader
  - Tr. comportement alimentaire, caractère entêté et obsessionnel, colères
- $\epsilon$  d'Angelman
  - Sourires fréquents et précoces, éclats de rires sans objet, hyperactivité
- $\epsilon$  de Smith-Magenis
  - Hyperactivité, colères +++, auto-agressivité, tr. du sommeil, stéréotypies

# Autisme

- Incidence de 5/10 000
- Large variation phénotypique
- Classification : avec ou sans RM
- Considérée aujourd'hui comme une maladie du développement du système nerveux
- Maladie multifactorielle
- Composante génétique forte anciennement suspectée :
  - Risque familial : 3 à 5%
  - Concordance jumeaux monozygotes / jumeaux dizygotes
  - Aberration chromosomiques
  - Maladies monogéniques

# Autisme : études génétiques.1

- Premières études déjà anciennes (années 80)
  - RFLP
  - Etude de liaison
  - Etude d'association
- Récemment plusieurs grandes études avec screening du génome entier à la recherche de gènes de vulnérabilité
  - Certaines régions chromosomiques retrouvées à plusieurs reprises
  - 2 particulièrement : 2q et 7q

# Autisme : études génétiques.2

- Nombre croissant de gènes connus → amélioration possibilités diagnostiques
- Bilan complémentaire proche de celui proposé dans RM
- Diagnostic d'une cause organique actuellement possible dans > 25%
- Bilan génétique orienté
  - Encore peu de gènes à étudier systématiquement en 1er intention
  - Mais identification possible d'une cause



# Autisme : études génétiques.3

- Causes de plus en plus rapportées
  - Syndromes microdélétionnels : 22q11, 22q13, autres...
  - syndrome de Rett : mutations *MECP2*
  - X-Fragile
  - Maladies métaboliques
  - Malformations cérébrales
- Très récemment, identification des deux 1ers gènes d'autisme

# Autisme : études génétiques.4

- 2 gènes (neuroligines) localisés sur le chromosome X (Soderstrom et al., 2003)
  - NLGN3 en Xp13
  - NLGN4 en Xp22.3
- Codant pour des protéines d'adhésion dont l'action semble fondamentale dans la synaptogenèse
- Mutations identifiées dans des cas familiaux (2 frères à chaque fois) d'autisme et de syndrome d'Asperger

# Consultation multidisciplinaire Autisme

- Intervenants :
  - Psychiatre, Généticien, Neurologue, Psychologue
- But :
  - Proposer des investigations systématiques
  - Identifier des sous-groupes par des caractéristiques cliniques, socio-cognitives et évolutives
- Modalités :
  - Examen clinique (morphologique, neurologique)
  - Bilan malformatif
  - Bilan biologique (dont métabolique)
  - Bilan neurophysiologique
  - Bilan neurocognitif

# FISH

sonde chromosome 11 cen et 11q14.3

