

Ariane Giacobino et Chrystel Jouan

Diagnostic génétique de la déficience intellectuelle : pour quoi faire ?

Résumé

Les déficiences intellectuelles diffèrent en sévérité, dans leurs manifestations, et peuvent être dues à différentes causes. Parmi ces causes figurent les origines génétiques. Définir cette origine précisément grâce aux outils diagnostics performants développés par la génétique peut avoir des répercussions importantes pour le suivi et la prise en charge socio-éducative, mais aussi pour la famille de la personne avec déficience intellectuelle.

Zusammenfassung

Kognitive Beeinträchtigungen manifestieren sich in unterschiedlichen Stärken und Erscheinungsformen. Sie können ganz verschiedene Ursachen haben, zu denen auch genetische Voraussetzungen zählen. Eine genaue Abklärung des Ursprungs mit von der Genetik entwickelten leistungsstarken, diagnostischen Geräten kann beträchtliche Auswirkungen auf die Behandlung und sozialpädagogische Versorgung einer Person mit kognitiver Beeinträchtigung, aber auch für deren Angehörige haben.

On estime qu'environ 1 % des enfants à travers le monde sont affectés par une déficience intellectuelle (DI), à différents degrés de sévérité. Celle-ci a, la plupart du temps, un impact énorme sur la vie de ces individus, de leur famille et de la communauté dans laquelle ils vivent. La DI peut s'accompagner ou non de malformations congénitales, de troubles neurologiques et comportementaux, et sa sévérité est bien évidemment variable, allant de légère à profonde. Tant la présentation clinique que les causes des DI sont multiples. Parmi les causes, on considère deux principales catégories, à savoir les causes environnementales - comme les infections durant la grossesse, les complications d'accouchement, les infections péri- et néonatales, la malnutrition – et les causes génétiques. Nous ne considérerons pas ici les causes « mixtes » ou épigénétiques¹, résultant des effets de l'environne-

ment sur le génome, et pouvant aussi être en amont d'une DI.

Grâce aux outils diagnostiques développés au fil des années, l'étiologie peut souvent être précisée, même si les causes indéterminées restent à ce jour encore majoritaires (55 % à 60 % des patients) (de Ligt et al., 2012).

Causes génétiques de la déficience intellectuelle

Les formes les plus sévères de DI ont plus souvent une cause génétique unique, en contraste avec les formes légères, plus fréquemment liées à l'interaction de facteurs génétiques et environnementaux différents (Ropers, 2010).

Divers outils d'analyse génétique peuvent permettre d'identifier les causes d'une DI. D'une façon simplifiée, on peut grouper ces causes en deux ensembles : d'une part les anomalies chromosomiques et d'autre part les mutations géniques. Cette distinction disparaîtra sans doute

¹ Épigénétique : qui n'affecte pas la séquence ADN, mais module l'expression (le fonctionnement) des gènes.

dans quelques années, les possibilités d'analyse génique à grande échelle, comme le séquençage partiel ou complet du génome, prenant de plus en plus d'essor, et ses coûts diminuant au fil des années.

Divers outils d'analyse génétique peuvent permettre d'identifier les causes d'une déficience intellectuelle.

Dans la première catégorie des anomalies chromosomiques figure tout d'abord le caryotype², qui a permis de mettre en évidence, il y a quelques dizaines d'années, le chromosome 21 comme surnuméraire dans la trisomie 21. Les anomalies cytogénétiques (chromosomiques), donc visibles à l'analyse du caryotype (carte chromosomique) par microscope, ont été historiquement les premières causes de DI identifiées. À l'heure actuelle, si le caryotype garde une place dans la batterie des outils de diagnostic génétique, il perd petit à petit de l'importance au profit de techniques, comme l'array-CGH (array- Comparative Genomic Hybridization³), permettant d'améliorer la résolution d'analyse, donc la taille des fragments chromosomiques identifiables, en excès ou manquants. Il s'agit donc d'une analyse moléculaire « quantitative », qui compare l'ADN du sujet à celui d'un témoin et de là indique les régions chromosomiques en cause et leur contenu

² Un caryotype est une représentation de tous les gènes d'une cellule, arrangés de façon standardisée. Cette représentation est réalisée à partir d'une photographie prise au microscope.

³ Array- Comparative Genomic Hybridization : méthode d'analyse chromosomique très puissante, qui permet de mettre en évidence des pertes ou gains de matériel chromosomique de très petite taille (microdélétion/microduplication).

en gènes. L'array-CGH a une résolution entre 500 et 1000 fois meilleure que le caryotype, et est devenu incontournable dans le diagnostic de la DI, chez l'adulte ou l'enfant. On estime qu'environ 10 % des individus avec DI, qu'ils aient ou non des anomalies congénitales autres associées, vont présenter une variation causative visible à l'array-CGH (Vissers et al., 2010). Parmi celles-ci figurent des syndromes désormais bien connus, comme le syndrome de Williams, le syndrome de DiGeorge ou le syndrome de Prader-Willi.

Dans la seconde catégorie, la première cause génique, identifiée il y a plus de 20 ans, est le syndrome du X-fragile. Sa fréquence est estimée à 1 cas pour 5000 garçons, et représenterait au total environ 0.5 % des causes de DI, soit la cause génique la plus fréquente. Il s'agit d'une modification dans le gène FMR1. Ce gène étant localisé sur le chromosome X, on comprend qu'il s'agisse d'un syndrome touchant les garçons.

Plusieurs centaines de gènes ont été identifiés comme pouvant être en cause dans la DI. Là aussi, ce sont les progrès technologiques qui ont permis de les identifier. C'est le séquençage dit « à haut débit », donc permettant de séquencer de nombreux gènes en une analyse qui nous donne aujourd'hui le moyen de les analyser d'un coup. Le séquençage de l'exome⁴, est un outil diagnostique très efficace, qui peut donner jusqu'à 25 % de rendement diagnostique dans la recherche d'une DI (Redin et al., 2014).

⁴ L'exome est la portion codante de tous les gènes. C'est la partie du génome la plus directement liée au phénotype de l'organisme, les traits observables chez l'individu.

Les garçons plus souvent que les filles

La DI affecte plus souvent les garçons que les filles avec un ratio de 1.3-1.4 garçons pour 1 fille. Les DI dues à des mutations sur des gènes situés sur le chromosome X, unique chez l'homme alors que double chez la femme, sont en partie responsables de cette différence. On connaît plus de 100 gènes sur le chromosome X pouvant être en lien avec des formes variées de DI, dont le gène FMR1 impliqué dans le syndrome du X-fragile. Mises ensemble, ces mutations sur les gènes du chromosome X seraient responsables d'environ 10 % des DI chez les garçons (Lubs, Stevenson, & Schwartz, 2012).

Au-delà de l'identification d'une cause: l'intérêt d'un diagnostic spécifique pour le patient et sa famille

Pour élaborer et mettre en place une prise en charge médicale et socio-éducative adaptée au patient et à sa famille, c'est-à-dire personnalisée, il devient de plus en plus important d'identifier les causes de la DI. Cette démarche permet en effet, lorsqu'elle est conclusive, de fournir des informations documentées sur la trajectoire développementale attendue et le pronostic à moyen et long terme; elle permet également d'identifier ou prévenir de possibles pathologies somatiques associées, d'offrir un conseil génétique pour la famille, de proposer les thérapeutiques disponibles ou celles qui sont en développement au moyen d'une participation à un essai thérapeutique.

Pour le patient lui-même, dans un nombre de situations croissant, les progrès intervenus en termes de prévention, de dépistage et de thérapie viennent soutenir l'intérêt d'un diagnostic étiologique le plus précoce possible.

Ainsi certaines DI liées à des erreurs innées du métabolisme d'origine génétique (phénylcétonurie, anomalies de la biosynthèse de la créatine par exemple) sont-elles, dans de nombreux cas, accessibles à un traitement qui pourra être diététique ou substitutif, donc d'exclusion en protéines pour la phénylcétonurie, et qui devra être instauré le plus rapidement possible pour éviter ou ralentir le déclin neurocognitif (Van Karnebeek & Stockler, 2012).

L'identification de l'anomalie génétique causative permet de mettre en place le plus précocement possible la prise en charge multidisciplinaire nécessaire.

Dans d'autres cas l'identification de l'anomalie génétique causative permet de mettre en place le plus précocement possible la prise en charge multidisciplinaire nécessaire. Il en est ainsi pour le syndrome de Williams, dû à une microdélétion⁵ chromosomique située dans la région q11.23 d'un des chromosomes 7. Les conséquences de cette délétion concernent de nombreux organes (cœur, vaisseaux, tissu conjonctif). Les modifications des facultés sensorielles (hyperacousie, attitude défensive tactile, problèmes visuels) sont spécifiques et les difficultés cognitives se caractérisent par une mémoire verbale à court terme et un langage relativement préservé avec un déficit important des capacités visuospatiales (Mervis et al., 2000). Sur le plan de l'accompagnement pédagogique, connaître ces spécificités est indispensable pour l'élabo-

⁵ Microdélétion/microduplication chromosomique: perte/gain de matériel chromosomique d'extrêmement petite taille.

ration d'un plan de prise en charge personnalisé et le choix des méthodes pédagogiques à utiliser préférentiellement dans les apprentissages.

Un enfant porteur de l'anomalie génétique causative du syndrome de Williams présentera des difficultés développementales hétérogènes quant aux aptitudes concernées. L'écriture et le dessin seront pour lui très difficiles à acquérir en raison de son faible niveau d'analyse de l'espace et de construction; en revanche, il étonnera son entourage par son langage fluent, de niveau lexical élevé. Les pédagogues devront également tenir compte de particularités comportementales telles que des difficultés de concentration et une anxiété nécessitant une réassurance constante. Il est conseillé de s'appuyer sur les capacités auditives très développées de ces enfants pour améliorer leurs aptitudes motrices généralement déficitaires. L'apprentissage d'un instrument de musique semble apporter un bénéfice important aux personnes atteintes de ce syndrome (Lense & Dykens, 2013).

L'approche étiologique diagnostique, rendue accessible grâce aux progrès technologiques considérables des dernières décennies, a profondément modifié le cadre nosologique des déficiences intellectuelles.

Pour les familles confrontées à la maladie d'un enfant, l'identification d'une cause apparaît comme une justification de son apparence et de son comportement et valide la réalité des difficultés rencontrées. L'intérêt de ce diagnostic est particulièrement ressenti au début de la maladie, lors de ses premières manifestations, souvent déroutantes et angoissantes pour l'entourage (Makela, Birch, Friedman, & Marra, 2009).

Le diagnostic étiologique permet également aux familles d'accéder à une information pertinente et de partager leurs expériences et difficultés, via les associations de patients notamment. Sur le plan social, il peut aussi faciliter l'obtention de mesures de soutien ou d'une rente d'invalidité.

Enfin le conseil génétique lors d'un diagnostic de certitude permet de discuter l'origine génétique: accidentelle et ne concernant que l'individu en cause, ou affection dont les parents seraient des porteurs sains (hérité récessive) ou hérédité liée au chromosome X et encore d'autres caractéristiques pour préciser le caractère hérité ou non. C'est à cette occasion que les généticiens réalisent parfois les causalités que les apparentés ont pu imaginer et parfois la culpabilité qu'ils ont ressentie avant que l'origine du problème soit définie. Pour les frères ou sœurs d'un patient adulte avec DI, la question de leur descendance et des risques de l'affection en cause chez celle-ci peut aussi être abordée.

Un binôme génétique-psychiatrie pour la déficience intellectuelle adulte

En fonction de ces nouvelles possibilités, il est aujourd'hui indispensable de proposer aux patients qui n'en ont encore jamais bénéficié une démarche diagnostique structurée. Neurologues, psychiatres, généticiens, entre autres, peuvent au travers de consultations multidisciplinaires, contribuer à une réflexion sur des investigations à mener chez un patient avec DI. Si cette démarche est habituelle chez l'enfant, bon nombre d'adultes avec DI n'ont malheureusement jamais eu accès à un diagnostic. C'est le pa-

ri qu'ont relevé les Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG): offrir une consultation conjointe entre les domaines de la génétique et de la psychiatrie adulte et rendre systématique la proposition d'une telle consultation chez les patients adultes sans diagnostic.

Communiquer l'information génétique

En amont de toute investigation génétique se situent l'anamnèse personnelle (auprès du patient, de ses apparentés ou des référents de son institution s'il n'a plus d'apparentés), puis l'anamnèse familiale avec l'arbre généalogique et finalement l'examen clinique. Les informations résultant d'autres examens, tels que Scanner/IRM cérébrale, EEG et autres sont aussi considérées. Le patient et/ou son représentant légal doivent recevoir les informations concernant d'éventuelles hypothèses et possibles démarches diagnostiques, et consentir à celles-ci. L'intérêt et les limites des analyses proposées sont expliqués. La plupart des analyses génétiques sont réalisées sur l'ADN extrait suite à une simple prise de sang.

Il est nécessaire d'informer le patient et son entourage sur la possibilité de ne rien trouver ou de trouver des variations génétiques que l'on ne sait pas expliquer avec le savoir du moment. Dans ce cas, il faut alors proposer au patient de revenir après deux ou trois années pour réévaluer les variations génétiques à la lumière des nouvelles connaissances.

Conclusion

L'approche étiologique diagnostique, rendue accessible grâce aux progrès technologiques considérables des dernières décennies, a profondément modifié le cadre nosologique des déficiences intellectuelles.

Autrefois perçues comme un ensemble homogène, elles se distinguent désormais les unes des autres par l'identification de spécificités cliniques, paracliniques et génétiques de plus en plus fines. Cette évolution ouvre la voie à la mise en place de programmes de soins et d'accompagnement social et pédagogique personnalisé et adapté aux particularités de chacun.

Références

- De Ligt, J., et al. (2012). Diagnostic exome sequencing in persons with severe intellectual disability. *The New England Journal of Medicine*, 367(20), 1921-1929. DOI: 10.1056/NEJMoa1206524
- Lense, M., & Dykens, E. (2013). Musical learning in children and adults with Williams syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, 57(9), 850-860. DOI: 10.1111/j.1365-2788.2012.01611.x
- Lubs, H. A., Stevenson, R. E., & Schwartz, C. E. (2012). Fragile X and X-linked intellectual disability: four decades of discovery. *American Journal of Human Genetics*, 90(4), 579-590. DOI: 10.1016/j.ajhg.2012.02.018
- Makela, N. L., Birch, P. H., Friedman, J. M., & Marra, C. A. (2009). Parental perceived value of a diagnosis for intellectual disability (ID): a qualitative comparison of families with and without a diagnosis for their child's ID. *American Journal of Medical Genetics*, 149A(11), 2393-2402. DOI: 10.1002/ajmg.a.33050
- Maulik, P. K., Mascarenhas, M. N., Mathers, C. D., Dua, T., & Saxena, S. (2011). Prevalence of intellectual disability: a meta-analysis of population-based studies. *Research In Developmental Disabilities*, 32(2), 419-436. DOI:10.1016/j.ridd.2010.12.018
- Mervis, C. B., Robinson, B. F., Bertrand, J., Morris, C. A., Klein-Tasman, B. P., & Armstrong, S. C. (2000). The Williams syn-

drome cognitive profile. *Brain and Cognition*, 44(3), 604-628. DOI:10.1006/br-cg.2000.1232

Redin, C., et al. (2014) Efficient strategy for the molecular diagnosis of intellectual disability using targeted high-throughput sequencing. *Journal of Medical Genetics*, 51(11), 724-736. DOI: 10.1136/jmedgenet-2014-102554

Ropers, H. H. (2010). Genetics of early onset cognitive impairment. *The Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 11, 161-187. DOI: 10.1146/annurev-genom-082509-141640

Van Karnebeek, C. D., & Stockler, S. (2012). Treatable inborn errors of metabolism causing intellectual disability: a systematic literature review. *Molecular Genetics and Metabolism*, 105(3), 368-381. DOI:10.1016/j.ymgme.2011.11.191

Vissers, L. E., et al. (2010). A de novo paradigm for mental retardation. *Nature Genetics*, 42(12), 1109-1112. DOI:10.1038/ng.712



Dre Ariane Giacobino
Service de médecine génétique
HUG
1211 Genève 14
Ariane.Giacobino@unige.ch



Dre Chrystel Jouan
Service des spécialités psychiatriques,
UPDM
HUG
1211 Genève 14
Psychiatre psychothérapeute FMH
17, rue du Mont Blanc
1201 Genève