



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2022

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Utilisation de l'ACPA dans une cohorte de patients avec troubles du
neurodéveloppement consultant au CRDTA de Lille sur la période de 2014 à
2017**

Présentée et soutenue publiquement le 15/04/22 à 18 heures
Au Pôle Recherche
par Margaux MOREAU

JURY

Président :

Madame le Professeur Sylvie NGUYEN THE TICH

Assesseurs :

Madame le Docteur Roseline CAUMES

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Marie-Pierre LEMAITRE

Monsieur le Docteur Jamal GHOU MID

Avertissement

La faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteur(e)s.

TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION

- 1) Définition et prévalence des troubles du neurodéveloppement
- 2) Un chevauchement phénotypique et étiologique des troubles du neurodéveloppement
- 3) Introduction de la notion de troubles du neurodéveloppement complexes
- 4) Facteurs de risque et étiologies des troubles du neurodéveloppement
 - a. Facteurs de risques et étiologies du handicap intellectuel et des troubles du spectre autistique
 - i. Le handicap intellectuel
 - ii. Les troubles du spectre autistique
 - iii. Handicap intellectuel et troubles du spectre autistique - des causes génétiques multiples
 1. Anomalies chromosomiques cause de trouble du neurodéveloppement
 2. Anomalies ou causes monogéniques
 3. Troubles de l’empreinte
 - b. Facteurs de risque et étiologies des troubles du langage
 - c. Etiologies et facteurs de risque des troubles spécifiques des apprentissages, du trouble déficitaire de l’attention et des troubles de la coordination

- d. Facteurs de risque et troubles du neurodéveloppement complexe
- 5) Démarche diagnostique des troubles du neurodéveloppement
- a. Les recommandations actuelles...
 - b. Etiologies génétiques - démarche diagnostique
 - c. Les indications de l'ACPA dans les troubles du neurodéveloppement
 - d. Guide d'interprétation des CNV
 - e. Autres techniques diagnostiques en génétique
 - f. Intérêt d'établir un diagnostic précoce

II. ETUDE – utilisation de l'ACPA dans les troubles du neurodéveloppement non spécifiés

- 1) Objectifs de l'étude
- 2) Matériel et méthode
 - a) Le centre des troubles des apprentissages à Lille
 - b) Critères de sélection
 - c) Population de consultants entre 2014 et 2017 au CRDTA répartition diagnostique
 - d) Répartition des analyses génétiques réalisées

III. RESULTATS

- 1) Répartition des TND dans la population sélectionnée
- 2) Caractéristiques de la population sélectionnée
- 3) Répartition des CNV dans la population sélectionnée
- 4) Répartition des CNV chez les patients avec troubles du neurodéveloppement complexe

- 4) Demande d'évaluation des troubles des apprentissages pour des patients avec pathologie génétique connue
- 5) Répartition des CNV dans la cohorte « troubles du langage »

IV. DISCUSSION

1) Caractéristiques de la population

- a) Population de consultants au CRDTA entre 2014 et 2017
- b) Caractéristiques de la cohorte

2) Intérêt de l'ACPA dans le diagnostic des TND complexes

- a) Des résultats hétérogènes
- b) Les PIEVS
- c) Identification de gènes responsables de TND à partir de CNV

iii. FGF12

iv. CAMTA1 et CHD5

v. NRXN1

vi. Mutation du gène KCNN2

3) Limites de l'étude :

- 4) Points forts
- 5) Conclusion

V. REFERENCES

Listes des abréviations

ACPA	analyse chromosomique par puce à ADN
CAMPS	centre d'action médicosocial précoce
CNV	copy number variation
CRDTA	centre régional de diagnostic des troubles apprentissage
FISH	fluorescent in Situ Hybridization
HDJ	hospitalisation de jour
HI	handicap intellectuel
TDAH	trouble déficitaire de l'attention et hyperactivité
TND	troubles du neurodéveloppement
TSA	troubles du spectre autistique
TSLO	troubles sévères du langage oral
OMS	organisation mondiale de la santé

RESUME

Contexte : notre étude se fixe l'objectif d'étudier l'utilisation de l'analyse sur puce à ADN d'une population d'enfants avec troubles du neurodéveloppement vus au CRDTA sur la période de 2014 à 2017. Elle vise à :

- « Recenser » les étiologies génétiques identifiées chez des enfants consultants pour troubles d'apprentissage en centre expert
- Identifier parmi ces enfants l'intérêt de l'ACPA en fonction du profil syndromique

Méthode : nous avons débuté cette étude sur une base de 2315 patients ayant consultés entre 2014 et 2017. Les 188 patients inclus sont ceux ayant fait l'objet d'une analyse génétique.

Résultats : dans notre cohorte, les ACPA sont réalisées chez des patients avec handicap intellectuel et troubles du neurodéveloppement complexe. Parmi les 150 patients ayant bénéficiés d'une ACPA, 64 patients (43%) sont porteurs d'un CNV dont 26 sont considérés comme responsable de leurs difficultés. Le rendement diagnostique global pour cette indication est donc de 18%. Les résultats à l'ACPA que nous avons obtenus sont hétérogènes, avec très peu de patients porteurs de CNV communs. Ceci est le reflet d'une hétérogénéité clinique sous-jacente, les patients ayant des diagnostics et phénotypes très variés.

I. INTRODUCTION

1) Définition et prévalence des troubles du neurodéveloppement

Le développement cérébral s'étend de la période anténatale jusqu'au début de l'âge adulte. Il dépend de notre patrimoine génétique qui orchestre chaque étape du neurodéveloppement, et de facteurs environnementaux. Une perturbation de ce processus de maturation peut être à l'origine de troubles neurodéveloppementaux (TND). Ceux-ci sont définis selon le DSM-5 comme « un ensemble d'affections qui débutent durant la période du développement, souvent avant même que l'enfant n'entre à l'école primaire ; ils sont caractérisés par des déficits du développement qui entraînent une altération du fonctionnement personnel, social, scolaire ou professionnel ». Ils sont définis suivant un ensemble de symptômes définis par des critères diagnostiques avec plusieurs niveaux de gravité pouvant être associés ou non entre eux, et dont certains diagnostiques différentiels doivent être révoqués au cours d'une démarche diagnostique systématique. Ces troubles du neurodéveloppement sont :

- Les troubles du spectre autistique caractérisés et diagnostiqués par des troubles de la communication et de l'interaction sociale en présence de comportements ou d'intérêts restreints et répétitifs. Ce trouble est estimé à environ 1,5% dans les pays développés du monde entier (1)(2).
- Le trouble déficit de l'attention / hyperactivité : il peut intégrer et combiner différents symptômes appartenant aux champs de l'inattention, l'hyperactivité et l'impulsivité. Le TDAH est présent dans la plupart des cultures chez environ 5 % des enfants (3).

- Le handicap intellectuel : il associe un déficit intellectuel (défaut de raisonnement, de résolution de problèmes, de planification, d'abstraction, de jugement...) et adaptatif (concernant les domaines conceptuels, sociaux et pratiques). Il implique l'absence d'acquisition des normes socioculturelles permettant l'autonomie. Il touche environ 1 % de la population générale. (4)
- Les troubles de la communication intègrent les troubles du langage, les troubles de la phonation, les troubles de la fluidité verbale et les troubles de la communication sociale.
- Les troubles spécifiques des apprentissages : sont des difficultés à apprendre et à utiliser des compétences scolaires (difficultés à lire, à comprendre le sens de ce qui est lu, à épeler, à maîtriser le sens des nombres ou le raisonnement mathématique). La prévalence du trouble spécifique des apprentissages est de 5-15 % chez les enfants d'âge scolaire. (5)
- Les troubles moteurs réunissent les troubles développementaux de la coordination et les mouvements stéréotypés. Les troubles de la coordination sont une perturbation de l'acquisition et l'exécution des compétences de coordination motrices. Ils se traduisent par de la maladresse, de la lenteur et de l'imprécision dans les tâches motrices. La prévalence de ce trouble chez les enfants âgés de 5 à 11 ans est de 5-6 %. (6)
- Les troubles neurodéveloppementaux spécifiés s'appliquent aux présentations cliniques où l'étiologie du trouble est connue (comme l'exposition à l'alcool) et où prédominent les symptômes de certains troubles neuro développementaux mais qui ne remplissent pas tous les critères de la classe diagnostique d'un de ses troubles.

- Les troubles neurodéveloppementaux non spécifiés s'appliquent aux présentations cliniques où l'étiologie du trouble est inconnue et où prédominent les symptômes de certains troubles neuro développementaux mais qui ne remplissent pas tous les critères de la classe diagnostique d'un de ses troubles neurodéveloppementaux ou d'un trouble neurodéveloppemental spécifique.

Les TND sont plus fréquents chez les hommes que chez les femmes. *Le DSM-5* mentionne des ratios hommes-femmes de 4:1 pour le diagnostic de TSA, de 2:1 pour le diagnostic de TDAH; et de 1,6:1 et 1,2:1 pour la HI légère et sévère, respectivement. (6)

2) Un chevauchement phénotypique et étiologique des troubles du neurodéveloppement

Ces catégories diagnostiques sont comorbides. Les symptômes de TND se superposent et s'associent avec un chevauchement phénotypique évident. Certaines études ont montré que 22% à 83% des enfants atteints de TSA ont des symptômes qui répondent aux critères *du DSM-IV* pour le TDAH, et vice versa, 30% à 65% des enfants atteints de TDAH ont des symptômes cliniquement significatifs de TSA (7). De même les déficiences intellectuelles ou langagières accompagnent les TSA et leur présence doit être précisée lors du diagnostic.

Il existe un chevauchement étiologique évident, certains TND partageant plusieurs facteurs causaux (qu'ils soient génétiques, épigénétiques ou environnementaux). Par exemple des anomalies dans un même gène peuvent être à l'origine de différents TND. De même l'exposition à un toxiques (par exemple à l'alcool) est un

facteur retrouvé dans la physiopathologie de plusieurs TND.

3) Introduction de la notion de trouble du neurodéveloppement complexe

Ce chevauchement étiologique et phénotypique des troubles du neurodéveloppement nous permet d'introduire dans notre étude la notion de trouble du neurodéveloppement complexe. Il s'applique aux présentations cliniques où l'étiologie du trouble n'est pas encore définie et où prédominent certains symptômes de plusieurs troubles neurodéveloppementaux sans valider tous les critères de la classe diagnostique d'un de ses troubles. Ainsi après avis d'expert un TND complexe pourra être classé en autre TND non spécifié, ou TND spécifié si un diagnostic est établi.

6) Facteurs de risque et étiologies des troubles du neurodéveloppement

Les TND ont des facteurs de risque identifiés, environnementaux ou génétiques, variables selon la nature du TND considéré.

a) Facteurs de risques et étiologies du handicap intellectuel et des troubles du spectre autistique

i. Le handicap intellectuel

Les estimations de la prévalence du handicap intellectuel varient entre 1 et 3 %, avec un ratio hommes-femmes de 1,6:1 (12). La suspicion de handicap intellectuel peut survenir pendant la petite enfance, bien que les enfants de moins de 5 ans soient généralement diagnostiqués avec un retard de développement global. La répartition des causes de handicap intellectuel est imprécise.

Ainsi les causes de handicap intellectuel comprennent :

Des facteurs environnementaux (=acquis) qui peuvent être regroupés selon leur période de survenue et représentent environ 12 à 20 % des étiologies de handicap intellectuel (10) :

- Les étiologies prénatales comprennent les maladies métaboliques, les pathologies maternelles (incluant les maladies placentaires, infection à CMV) et les influences de l'environnement (alcool, toxiques, agents tératogènes, carence en iode ou en phénylalanine). L'âge maternel plus avancé à l'accouchement (12) et l'âge paternel élevé (>40 ans) est associé à un risque accru de HI léger à modérée (2).
- Les étiologies acquises périnatales comprennent une variété d'accidents lors de l'accouchement pouvant être à l'origine d'une encéphalopathie d'origine anoxo-ischémique, Dans une étude portant sur des enfants nés en Californie entre 1987 et 1994, le risque de HI inexplicé était accru chez les nourrissons hypotrophes ou issu de grossesses multiples. (12).
- Les étiologies acquises postnatales comprennent les conséquences d'une hypoxie ischémique, d'un traumatisme crânien, d'infections, d'une démyélinisation, de convulsions, de privation sociale sévère et chronique, de syndromes métaboliques toxiques et d'intoxications (plomb, mercure), le niveau d'éducation maternelle bas et la pauvreté seraient également associés au HI (12).

Des facteurs génétiques: les maladies génétiques sont de plus en plus diagnostiquées grâce aux progrès technologiques dans les tests génétiques ; une cause génétique spécifique peut être identifiée chez plus de 50 % des patients

atteints d'un handicap intellectuel. Leurs pourcentages respectifs sont indiqués, ainsi qu'une liste des tests génétiques actuellement recommandés dans la figure n°2. (10)

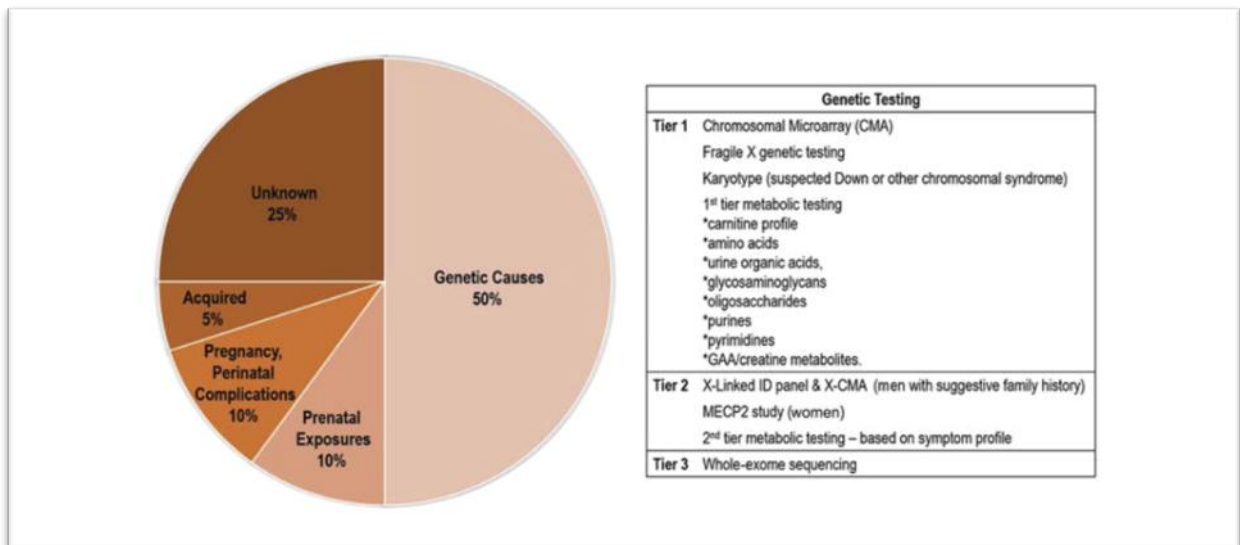


Figure n° 1- répartitions des étiologies génétiques et acquises de HI (10)

L'utilisation croissante de techniques de séquençage de l'ADN de nouvelle génération (par exemple, le séquençage de l'exome entier) a révélé beaucoup plus de gènes impliqués dans les formes syndromiques et non syndromiques du HI (9). L'analyse par ACPA est recommandée comme test de première intention pour la plupart des patients atteints de HI, à moins que le patient ne présente des caractéristiques suggérant un trouble spécifique.

ii. Facteurs de risque des troubles du spectre autistique :

Divers facteurs de risque non spécifiques, tels qu'un âge parental avancé, un faible poids de naissance, une exposition fœtale au valproate peuvent contribuer au risque de trouble du spectre de l'autisme (Bolton et al. 2011).

Les causes génétiques sont complexes :

- Des études sur des jumeaux ont estimé l'héritabilité des TSA à au moins 50 %, étant donné que la concordance des TSA chez les jumeaux monozygotes varie de 37 % à 95 %.
- Le taux de grandes CNV de novo est environ cinq fois plus élevé chez les personnes atteintes de TSA. Plusieurs grandes CNV récurrentes ont été identifiées et comprennent des loci à 1q21.1, 3q29, 7q11.23, 15q11–13, 15q13.3, 16p11.2 et 22q11.2 ainsi que plusieurs autres CNV très rares, dont la délétion 5q35 (syndrome de Sotos) et la délétion 17q12. (13)
- Les familles de plusieurs patients atteints de TSA constituent environ 11 % des familles touchées par les TSA. On suppose qu'elles ont une architecture génétique différente. Un modèle important postule qu'ils sont enrichis de variations héréditaires à faible impact. Les événements de novo sont donc moins contributifs dans ces familles.

Une autre hypothèse concerne les mécanismes épigénétiques induits par un environnement inadéquat au cours du développement prénatal et postnatal précoce. Ceux-ci modifient la transcription à des moments de développement distincts. Les altérations de l'ARNm induites provoquent des déficits dans de multiples processus comme la migration corticale, le remodelage de la chromatine, la régulation transcriptionnelle, la régulation de la réponse immunitaire et la formation de connexions synaptiques. Il existe un chevauchement considérable entre les gènes de susceptibilité aux TSA et les ARNm touchés par diverses influences épigénétiques. Ainsi certaines influences épigénétiques opérant sur un nombre suffisant de gènes de susceptibilité aux TSA pourrait produire le phénotype des TSA. (14)

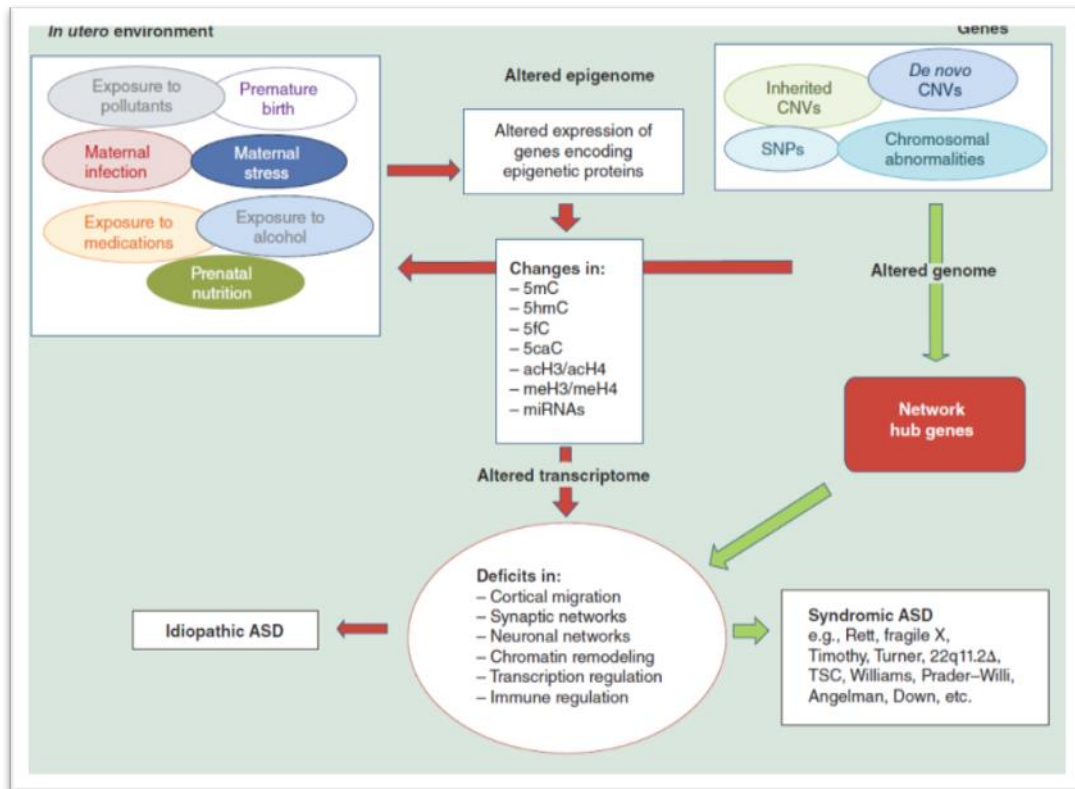


Figure n°2 : impact épigénétique d'un environnement prénatal inadéquat (14)

iii. Etiologies génétiques des troubles du spectre autistique et du handicap intellectuel – des causes multiples :

1. Anomalies chromosomiques cause de trouble du neurodéveloppement

Anomalies de nombre des chromosomes :

Dans les anomalies de nombre de chromosomes, nous pouvons citer l'exemple de la trisomie 21. C'est une anomalie chromosomique correspondant à la présence, en totalité ou en partie, d'un chromosome 21 supplémentaire. La trisomie 21 est la première cause de handicap intellectuel dans le monde. Dans les pays occidentaux, en l'absence de dépistage ou diagnostic prénatal, la trisomie 21 représente 10% des cas de déficience intellectuelle. Ce syndrome est devenu rare à la suite du dépistage

anténatal. Son incidence est actuellement estimée à 1/2000 naissances en France et à 1/700 naissances dans le monde. (15)

Syndrome microdélétionnel ou syndrome des gènes contigus cause de troubles du neurodéveloppement :

Les syndromes microdélétionnels (figure n°4) sont définis par la présence d'une anomalie chromosomique de taille mineure (inférieure à 5 mégabases) ou aneusomie segmentaire, décelable par cytogénétique moléculaire (FISH). Les syndromes microdélétionnels représentent des syndromes cliniques avec des phénotypes suffisamment caractéristiques pour être reconnus cliniquement. Le segment d'ADN₁ cause de l'anomalie, comprend plusieurs gènes contigus dans une région chromosomique et qui contribuent chacun indépendamment des autres au phénotype.

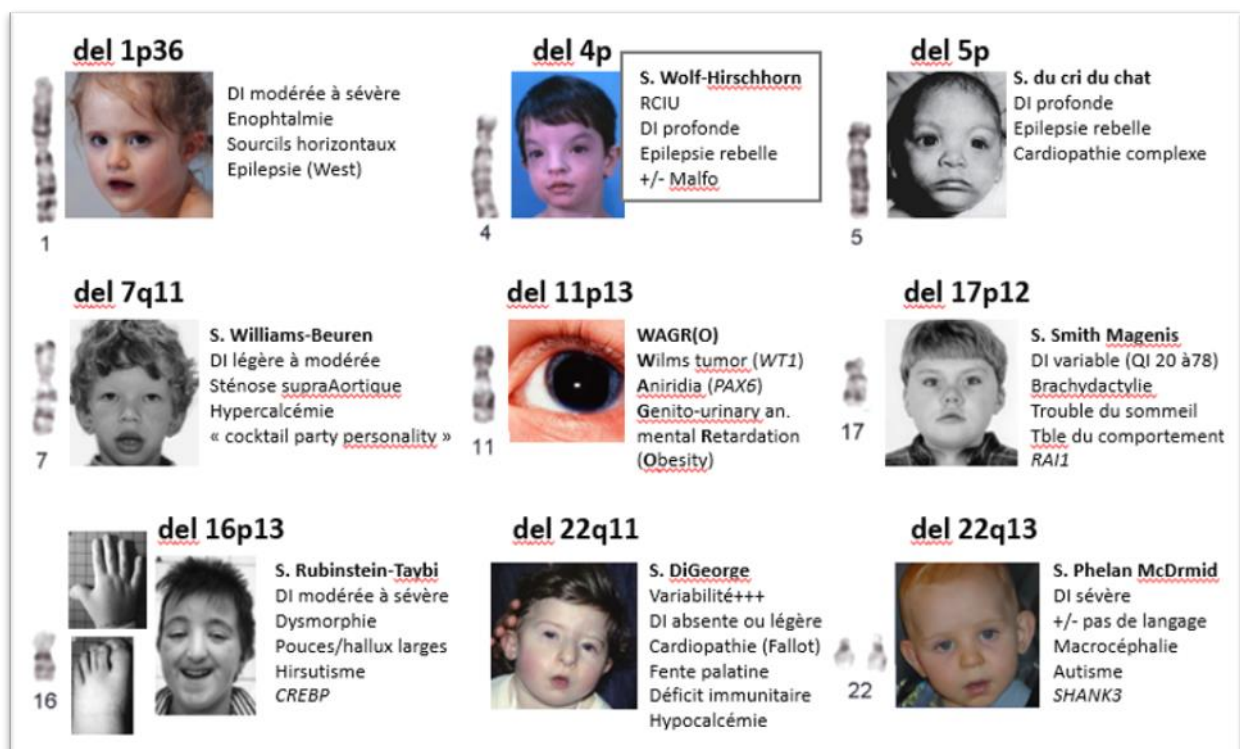


Figure n°3 : les syndromes microdélétionnels

2. Anomalies ou causes monogéniques :

Syndrome de l'X fragile

Le syndrome de l'X fragile est en cause dans de nombreux cas d'autisme et de déficience intellectuelle. Il s'agit d'une mutation dynamique du gène *FMR1* par amplification de triplet CGG. La recommandation actuelle de l'American Academy of Pediatrics est de tester les personnes ayant une déficience intellectuelle, un retard de développement global ou des antécédents familiaux de présence de la mutation ou de la prémutation.

Gènes impliqués dans les troubles du neurodéveloppement :

Depuis l'avènement du séquençage de l'exome dans le diagnostic des TND, le paysage mutationnel de ces pathologies a évolué. En 2017 l'équipe de Wilfer a classé par ordre de fréquence les causes monogéniques dans une cohorte de 11505 patients. Le tableau n°2 répertorie 26 des gènes associés aux TND. Ces études portent en fait plus sur les TND avec symptomatologie sévère comme HI et TSA. Les gènes énumérés montrent un partage et une spécificité considérables des facteurs génétiques dans trois phénotypes de TND courants (TSA, HI, retard de développement et épilepsie).

Top 26 LGD de novo-enriched genes associated with NDDs

Gene	NDD (n = 11,505)	ID/DD (n = 5303)	ASD (n = 5624)	Epilepsy (n = 532)
<i>ARID1B</i>	45	36	9	0
<i>ANKRD11</i>	41	35	4	2
<i>KMT2A</i>	36	29	5	2
<i>ADNP</i>	26	20	6	0
<i>DDX3X</i>	24	22	2	0
<i>SYNGAP1</i>	24	17	6	1
<i>ASXL3</i>	22	19	3	0
<i>DYRK1A</i>	20	15	5	0
<i>SCN2A</i>	19	10	9	0
<i>SETD5</i>	18	17	1	0
<i>CTNNB1</i>	17	16	1	0
<i>POGZ</i>	17	13	4	0
<i>MED13L</i>	16	14	2	0
<i>CHD8</i>	15	4	11	0
<i>CHD2</i>	14	8	4	2
<i>EP300</i>	14	13	1	0
<i>KAT6B</i>	14	13	0	1
<i>MECP2</i>	13	7	4	2
<i>AHDC1</i>	12	11	1	0
<i>FOXP1</i>	11	9	2	0
<i>TCF4</i>	11	10	1	0
<i>WDR45</i>	10	7	0	3
<i>GATAD2B</i>	10	10	0	0
<i>KAT6A</i>	10	9	1	0
<i>SHANK3</i>	10	4	6	0
<i>TCF20</i>	10	9	1	0

Tableau n°2 : Top 26 des gènes associés au handicap intellectuel et aux TSA (16)

Le diagramme de Venn montre des gènes avec perte de fonction pouvant être impliqués dans plusieurs TND. (8)

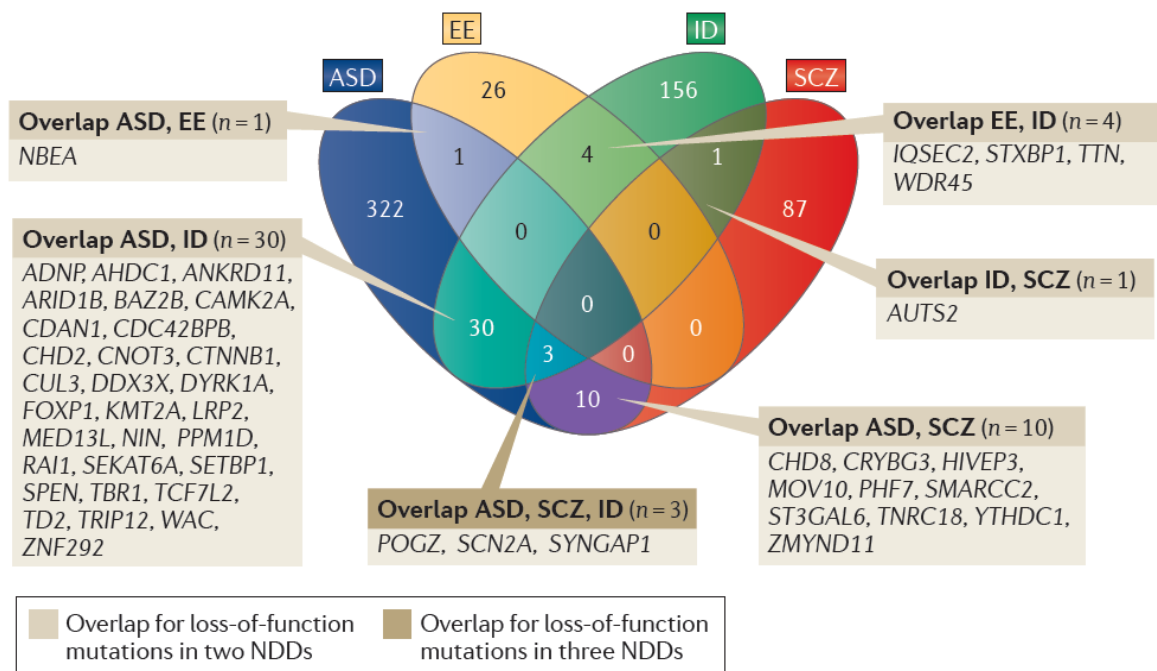


Figure n° 4: diagramme de Venn montrant des gènes avec perte de fonction pouvant être impliqués dans différents TND. Il est important de noter que cela n'implique pas que toutes ces mutations sont pertinentes pour ces troubles neurodéveloppementaux.(8)

Autres pathologies de causes monogéniques :

Nous citons d'autres pathologies fréquentes résultant d'anomalies monogéniques par leur spécificité clinique qui peuvent être en cause dans les TND :

- Sclérose tubéreuse de Bourneville (STB)
- La neurofibromatose de type 1
- Les rasopathies

3. Troubles de l'empreinte

Le Syndrome de Prader Willi (Incidence 1/10 à 15 000) et le syndrome d'Angelman (1 personne sur 12 à 20 000) sont des troubles différents dont le mécanisme sous-jacent implique les gènes imprimés dans la même région chromosomique, 15q11-13.

Le syndrome de Prader Willi se produit lorsqu'il n'y a pas de

copie *paternelle* active de 15q11-13. Le syndrome d'Angelman se produit lorsqu'il n'y a pas de copie *maternelle* active de 15q11-13.

b. Facteurs de risque et étiologies des troubles du langage

Il existe une héritabilité importante des troubles du langage. La constatation de cas familiaux a permis d'émettre l'hypothèse d'une origine génétique de ces troubles sans qu'ils ne soient intégrés dans des syndromes génétiques connus. Dans la littérature les personnes atteintes de troubles du langage ont un risque de 30% d'avoir un autre membre de leur famille atteint d'un trouble du langage contre 7 % pour la population générale (17). De même les personnes atteintes de TSLO auraient 30 à 50 % de risque de développer un de ces troubles (18).

c. Etiologies des troubles spécifiques des apprentissages, du trouble déficitaire de l'attention et des troubles de la coordination

Ces entités répondent à des critères diagnostiques définis par le DSM-5 avec des diagnostics différentiels identifiés, notamment des étiologies neurologiques. Leur origine est cependant neurodéveloppementale avec une héritabilité élevée. L'héritabilité du TDAH serait élevée et la plupart des estimations varient entre 70% et 80% (19). Des études d'association à l'échelle du génome ont permis d'identifier 12 loci de risque significatif. De nombreuses expositions environnementales semblent associées aux TDAH comme la prématurité et l'insuffisance pondérale à la naissance, l'exposition intra-utérine au tabac, le stress maternel et l'obésité pendant la grossesse. Cependant aucun lien évident n'a été démontré jusqu'à maintenant.

La prématurité, un très petit poids de naissance (21), l'exposition prénatale à la nicotine (22) augmentent le risque de trouble spécifique des apprentissages. Le risque relatif de trouble des apprentissages en lecture ou en mathématiques est plus élevé chez les parents au premier degré d'enfants ayant des troubles d'apprentissages (4 à 8 fois pour la lecture et 5 à 10 fois pour les mathématiques). (20). En effet Plus de neuf loci ont été identifiés comme candidats à la susceptibilité aux troubles des apprentissages (surtout la dyslexie), avec plusieurs gènes, en particulier *DYX1C1*, *ROBO1*, *KIAA0319* et *DCDC2* (23).

Le trouble de la coordination est plus commun après une exposition prénatale à l'alcool et chez les enfants prématurés et avec un petit poids de naissance (20, 21). Des déficits dans les processus neurodéveloppementaux sous-jacents ont été retrouvés et affectent la capacité à faire des ajustements moteurs rapides au fur et à mesure que croît la complexité des mouvements nécessaires. Un dysfonctionnement cérébelleux a été proposé mais les fondements du trouble développemental de la coordination restent obscurs (21).

d. Etiologie des troubles du neurodéveloppement complexes

Notre étude s'intéresse aux caractéristiques cliniques des patients avec troubles du neurodéveloppement complexe ainsi qu'à l'intérêt de l'utilisation de l'ACPA dans cette indication étant donné que les études portent sur des cohortes de patients avec des tableaux sévères de déficience intellectuelle ou de troubles du spectre autistique. Certains syndromes génétiques sont connus pour donner des TND complexes mais peu de cohorte ont été étudiée dans ce sens (ex digeorges ou NF1).

7) Démarche diagnostique des troubles du neurodéveloppement

a) Les recommandations actuelles...

Facteurs de haut risque de TND	Facteurs de risque modéré de TND
<ul style="list-style-type: none">• La grande prématurité (< 32 semaines)• Les prématurés < 37 SA avec retard de croissance intra-utérin (RCIU) ou petit poids pour l'âge gestationnel• Une encéphalopathie hypoxo-ischémique ayant une indication d'hypothermie thérapeutique• Un accident vasculaire cérébral (AVC) artériel périnatal• Les anomalies de la croissance cérébrale : microcéphalie avec périmètre crânien < - 2 DS à la naissance vérifiée secondairement (grade C) ou macrocéphalie > + 3 DS.• Des antécédents familiaux de TND sévère au premier degré• Les infections congénitales symptomatiques à cytomégalovirus et autres foetopathies infectieuses• Les méningo-encéphalites• Les cardiopathies congénitales complexes opérées• Une exposition prénatale à un toxique majeur• Une chirurgie majeure, prolongée et répétée (cardiaque, cérébrale, abdominale, thoracique)	<ul style="list-style-type: none">• Une prématurité modérée de 32 SA + 0 jour à 33 SA + 6 jours• Une prématurité tardive de 34 SA + 0 jour à 36 SA + 6 jours• Un petit poids de naissance par rapport à l'âge gestationnel• Les malformations cérébrales ou cérébelleuses de pronostic indéterminé• Une encéphalopathie supposée hypoxo-ischémique de grade 1• Une exposition à l'alcool significative sans signe de foetopathie• Une exposition prénatale à une substance psychoactive• Un choc septique avec hémoculture positive• Méningo-encéphalites à entérovirus• L'environnement de l'enfant, (la vulnérabilité socio-économique élevée, la vulnérabilité psychoaffective) est à prendre en compte et peut faire passer l'enfant dans la catégorie à haut risque.

Figure n°5 : Facteur de risques de TND (24)

Pour tout enfant à risque de TND ou non, il est recommandé de rechercher des signes d'appel (retard de développement, stagnation du développement, inquiétude parentale) lors des consultations obligatoires de la prime enfance afin de mettre en place une intervention précoce (figure n°6) et d'orienter vers une consultation spécialisée en neurodéveloppement.

Déficit	Type d'intervention
Troubles du tonus ou du développement de la motricité ou de la posture	Kinésithérapie, ergothérapie, psychomotricité,
Troubles de l'oralité alimentaire et verbale	Orthophonie, kinésithérapie, psychomotricité, ergothérapie
Troubles de la communication et du langage	Orthophonie, ORL
Troubles visuels	Orthoptie, ophtalmologie
Troubles du comportement : anxiété, inhibition, agitation, troubles de la régulation émotionnelle et des conduites	Psychomotricité, éducation spécialisée, psychologie, ou pédopsychiatrie
Trouble de la coordination isolé (maladresse)	Ergothérapie, psychomotricité
Troubles de la motricité fine	Ergothérapie, psychomotricité en fonction de l'âge
Difficultés graphiques, environnementales et besoin d'installation	Ergothérapie, psychomotricité
Décalage global des acquisitions (suspicion de trouble du développement intellectuel - TDI)	< 4 ans : orthophonie, psychomotricité,
	> 4 ans : orthophonie, psychomotricité plus si possible neuropsychologie

Figure n°6 : intervention précoces possibles face à un TND (24)

Chez l'enfant à haut risque de TND, il est recommandé de rechercher d'emblée des signes d'alerte au cours d'une consultation spécialisée en neurodéveloppement. La consultation doit permettre de positionner l'enfant par rapport au développement typique standardisé dans les différents domaines fonctionnels évalués (grille de Denver, grille OMS pour les acquisitions neuromotrices). Lorsqu'un TND est fortement suspecté lors de cette consultation il est recommandé de mettre en place des interventions précoces dans un délai acceptable (3 mois chez les enfants de moins de 18 mois et 6 mois au-delà). Devant des TND sévères et/ou touchant plusieurs domaines (comme c'est le cas des TND complexes), ou en cas d'absence d'amélioration après 3 mois d'interventions bien conduites, une consultation à visée diagnostique spécialisée dans des centres experts de niveau 2 (CAMPS) ou 3 (CRDTA) est requise.

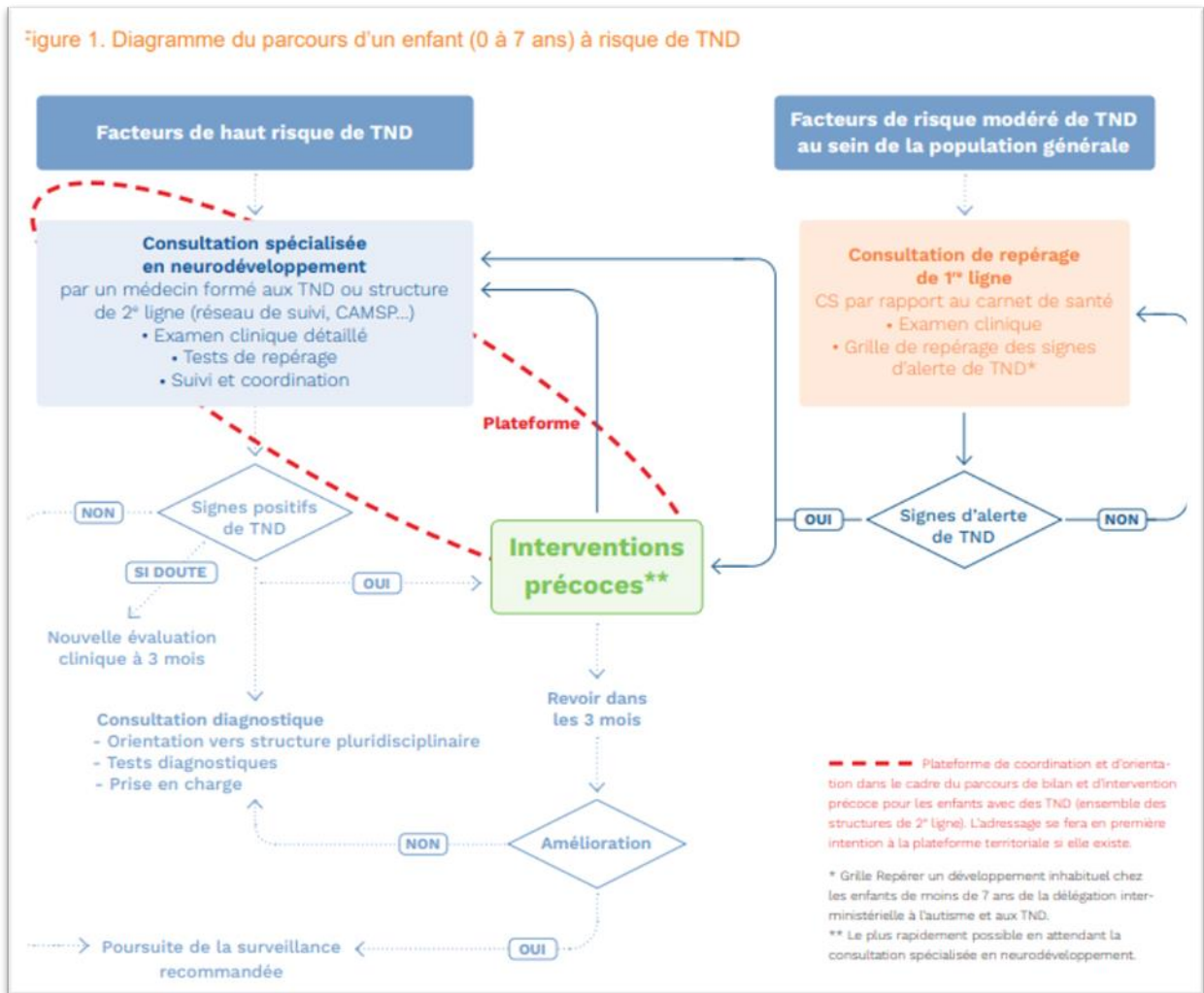


Figure 7. Diagramme du parcours d'un enfant (0 à 7 ans) à risque de TND (24)

b. Etiologie génétique - démarche diagnostique :

Nous ne développerons pas la démarche diagnostique des TND de causes environnementales, notre étude étant orientée sur l'élaboration d'un diagnostic d'origine génétique et sur l'utilisation de l'analyse chromosomique par puce à ADN dans les troubles du neurodéveloppement complexes.

c. Les indications de l'ACPA dans les troubles du neurodéveloppement

Lorsque le TND s'intègre dans un syndrome particulier évocateur pour le clinicien, des analyses ciblées pourront être réalisées. Sinon l'examen de première intention dans les troubles du neurodéveloppement reste l'analyse chromosomique par puce à ADN. Elle est indiquée lorsqu'il existe un handicap intellectuel, des troubles du spectre du spectre autistique associé à un autre TND, et un retard de développement. En fonction du tableau clinique et de l'expertise des centres et des praticiens elle est réalisée lorsqu'il existe un trouble développemental du langage, ainsi que pour des troubles du neurodéveloppement non spécifiés.

L'examen de seconde intention est le séquençage de l'exome lorsque l'ACPA est normal.

d. Guide d'interprétation des CNV

A partir des années 2000, les avancées de la génétique ont permis de mettre au point des techniques permettant une analyse pangénomique de résolution supérieure au caryotype appelée analyse chromosome par puce à ADN ou ACPA ou encore CGH array. Sa mise en place aurait permis de réaliser 15% de diagnostic supplémentaires dans le domaine de la déficience intellectuelle et des anomalies de développement. Elle regroupe l'ensemble des techniques permettant une analyse globale du génome sur des micro-réseaux (array). Ces techniques sont basées sur les homologues de séquences ADN, permettant l'identification d'un déséquilibre en perte ou gain de tout ou partie d'une ou plusieurs régions génomiques. Elles peuvent détecter des pertes ou gains de nombre de copie d'ADN (CNV : Copy Number Variation), et identifier ainsi des anomalies chromosomiques déséquilibrées. Pour l'interprétation des CNVs, il existe des bases de données de populations contrôles

permettant d'évaluer la fréquence d'identification d'une variation génomique au sein d'une population (DGV, GnomAD, 1000 génomes Project...). Il existe également des bases de données de patients atteints de troubles du développement intellectuel. Il est également possible de confronter le tableau phénotypique du patient évalué à celui des individus enregistrés (OMIM, UCSC, Ensembl, DECIPHER, ClinGen, ClinVar, LOVD, HGMD...). Le degré de pathogénicité sera orienté par les données de ségrégation et les données structurales.

Données de ségrégation

Le caractère de novo est en faveur de la pathogénicité du CNV, le caractère hérité reste plutôt en faveur du caractère bénin de la variation. Néanmoins, il existe des exceptions si le CNV est un variant pathogène familial, une variation à pénétrance incomplète et/ou expressivité variable, une délétion héritée révélant une maladie récessive, une variation à transmission liée à l'X, il peut concerner une région soumise à empreinte ou être en mosaïque chez le parent porteur.

Données structurales

La taille des CNV pathogènes est généralement plus grande que celle des CNV bénins. Un CNV impliquant une région, dont la densité génique est haute, est en faveur du caractère pathogène du CNV. Une variation du nombre de copies < 1 (délétion homozygote) ou > 3 (triplication ou amplification) est un facteur supplémentaire en faveur du caractère pathogène du CNV.

Classification

- **Classe 5** : CNV pathogène lorsqu'il existe des arguments bibliographiques forts en faveur du caractère pathogène. (Syndrome microdélétionnel ou microduplicationnel, CNV rapporté dans la littérature chez au moins 3 patients non

apparentés et présentant un phénotype spécifique concordant, CNV rare ou non décrit mais chevauchant complètement un CNV référencé dans OMIM ClinGen Curated Pathogenic, CNV multigénique contenant au moins 1 gène haplo-insuffisant identifié comme gène majeur dans un syndrome microdélétionnel/microduplicationnel.

- **Classe 4** : CNV probablement pathogène
- **Classe 3** : Variation de signification inconnue
- **Classe 2** : CNV probablement bénin
- **Classe 1** : CNV bénin
- **Classe « PIEV »** : CNV de susceptibilité aux troubles TND à Pénétrance Incomplète et/ou Expressivité Variable (PIEV). Ces CNV constituent des facteurs de risque génétique aux troubles neurodéveloppementaux, souvent hérités, qui peuvent être associés à des phénotypes variables et souvent peu spécifiques (1), ce qui rend la prédiction du phénotype, et donc le conseil génétique très difficile.
- Leur pathogénicité pourrait être influencée par un deuxième évènement génétique, épigénétique, environnemental ... La plupart du temps, ce second « hit » n'est pas identifié.

Les PIEVS

- Délétions et duplications 1q21.1 distales (GJA5, GJA8)
- Délétions 2p16.3 (NRXN1)
- Délétions 2q13 (BUB1)
- Délétions 3q29 (DLG1, BDH1)
- Délétions 10q11.21q11.2 (CHAT, SLC18A3)
- Délétions 15q11.2 BP1-BP2 (NIPA1, NIPA2)
- Délétions 15q13.3 BP4-BP5 (CHRNA7, OTUD7A)
- Délétions 15q13.3 CHRNA7-LCR-BP5 (CHRNA7)
- Délétions 16p13.11 (NDE1, MYH11)
- Délétions 16p12.2 (EEF2K, POLR3E)
- Délétions et duplications 16p11.2 distales (SH2B1)
- Délétions et duplications 16p11.2 proximales (TBX6, KCTD13)
- Délétions 17q12 (HNF1B) Délétions 22q11.21 centrales (SCARF2, SNAP29)
- Délétions 22q11.21 distales de type I ou de type III (BCR, TOP3B, MAPK1)
- Délétions Xp22.3 (STS, VCX3) chez les individus de sexe masculin

Figure 9 : liste des CNV identifiés de façon récurrente dans un contexte de troubles neurodéveloppementaux (TND) a été établie par le réseau ACHROPUCE (26)

e. Autres techniques diagnostiques en génétique

Lorsque l'analyse chromosomique est non contributive et lorsque la clinique le justifie on peut proposer une analyse plus résolutive au niveau des gènes par technique d'exome. Etant donné que cette technique récente n'a pas été proposée de façon systématique au patient de notre cohorte nous ne développerons pas ce sujet.

f. Intérêt d'établir un diagnostic précoce :

L'identification d'un diagnostic étiologique génétique peut permettre aux cliniciens de pouvoir éclairer le pronostic, le risque de récurrence, identifier, prévenir et traiter les comorbidités médicales, puis de guider les familles vers des associations de patient.

II. ETUDE – utilisation de l'ACPA dans les troubles du neurodéveloppement non spécifiés

1) Objectifs de l'étude

Notre étude se fixe l'objectif d'étudier l'utilisation de l'analyse sur puce à ADN d'une population d'enfants avec troubles du neurodéveloppement vus au CRDTA sur la période de 2014 à 2017. Elle vise à :

- « Recenser » les étiologies génétiques identifiées chez des enfants consultants pour troubles d'apprentissage chez des enfants consultant en centre expert.
- Identifier parmi ces enfants l'intérêt de l'ACPA en fonction du profil syndromique (en dehors des troubles développementaux du langage ayant fait l'objet d'une étude préalable).

2) Matériel et méthode

a) Le centre des troubles des apprentissages à Lille

Les troubles des apprentissages et du langage concernent que 5 à 9% des enfants d'âge scolaire. Ils sont d'origines variées et font partie intégrante des TND (DSM-5). Ces troubles sont sévères chez 1 à 2% des enfants concernés, avec des répercussions sur leur scolarité et leur vie quotidienne. Il existe une demande croissante d'avis spécialisés dans le domaine des apprentissages. Créé en 2006, le CRDTA de Lille est coordonné par le Dr Lemaître sous la direction du Pr Nguyen. Il a pour objectif de répondre à ce problème de santé publique, dans une démarche de synthèse pluridisciplinaire à visée diagnostique et de proposition de prise en charge

auprès des différents professionnels concernés.

Le centre intègre différentes missions :

- Evaluations diagnostiques pluridisciplinaires (neuropsychologue, orthophoniste, ergothérapeute, neuro pédiatre) et propositions de prise en charge
- Activité de recherche sur les troubles d'apprentissage
- Création de protocoles à visée diagnostique et de prise en charge, activité de coordination.
- Activité de formation

b) Critères de sélection

Nous avons débuté cette étude sur une base de 2315 patients ayant consulté entre 2014 et 2017. Les patients inclus sont ceux ayant fait l'objet d'une analyse génétique. Les patients exclus sont les patients ayant un trouble développemental du langage oral (trouble sévère et spécifique du LO), cette population ayant déjà été étudiée sur la même période (cf résultats) et ceux n'ayant pas fait l'objet d'une analyse génétique. Ainsi les patients ayant un trouble spécifique d'apprentissage, un TDA/H, un trouble psycho-affectif, un retard scolaire simple, sont exclus d'emblée car ne nécessitant pas d'analyse génétique complémentaire.

Ainsi 366 (15%) sont identifiés comme pouvant être candidat à la réalisation d'une analyse génétique. Parmi ces 366 patients, 188 ont eu des analyses génétiques. Après une première vision des dossiers nous avons classés les diagnostics selon le DSM-5. Les diagnostics identifiés chez ces patients sont des handicaps intellectuels, des troubles du spectre autistique, des troubles du neurodéveloppement

non spécifiés ou complexe, des troubles moteurs ou des pathologies génétiques connues avant consultation (syndrome de Di Georges, neurofibromatose de type 1 ou maladie de Steinert par exemple)

c) Population de consultants entre 2014 et 2017 au CRDTA – répartition diagnostique

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective, monocentrique. Elle inclut tous les enfants ayant fait l'objet d'une analyse génétique et vus au centre régional de diagnostic des troubles des apprentissages de Lille de 2014 à 2017. Nous avons débuté cette étude sur une base de 2315 patients ayant consulté pour le motif initial de trouble des apprentissages (adressés par un médecin de l'éducation nationale, un pédiatre...). Le jour de leur consultation, les patients sont évalués par un.e orthophoniste, un.e neuropsychologue et un.e neuropédiatre, et en fonction des documents transmis par une ergothérapeute. Les données diagnostiques et les résultats des différents bilans sont numérisés quotidiennement dans le logiciel Filemakerpro. Ainsi nous pouvons décrire la répartition des diagnostics établis et des différents troubles du neurodéveloppement identifiés dans cette population de patients (figure n°10). Parmi ces patients nous comptons :

- 650 patients avec troubles spécifiques des apprentissages (dont 499 avec dyslexie/dysthographie, 106 avec trouble de la lecture, 10 avec dyscalculie isolée...)
- 702 patients avec troubles développemental du langage
- 385 patients avec troubles psycho-affectifs
- 98 patients avec troubles hyperactivité/déficit de l'attention isolés
- 83 patients avec handicap intellectuel
- 56 patients avec efficacité intellectuel « limite »

- 78 patients avec retard scolaire simple
- 51 patients avec absence de trouble
- 46 patients avec TND non spécifiés
- 44 patients avec des troubles moteurs (dysgraphie...)
- 17 patients avaient un trouble du spectre autistique
- 10 avec haut potentiel intellectuel
- 15 patients avec pathologie génétique connue en lien avec les TND
- 80 patients avaient d'autres pathologies (15 infirmités motrices cérébrale, 9 syndromes dysexécutif, 4 surdités).

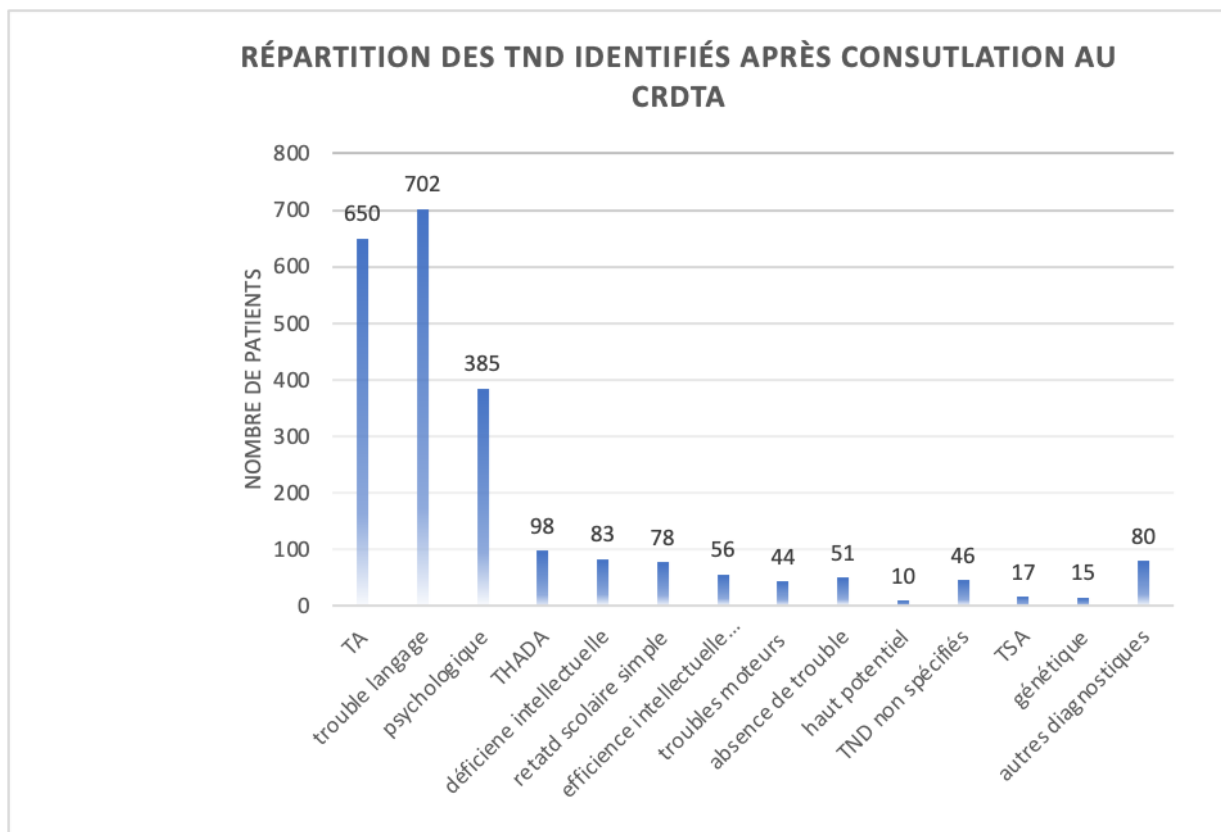


Figure 10 : Répartition diagnostique de tous les consultants au CRDTA entre 2014 et 2017

d) Répartition des analyses génétiques réalisées

Dans la cohorte sélectionnée (188 patients), le nombre de patient ayant eu une ACPA proposée était de 163 patients. Parmi ces patients :

- 150 ont eu une ACPA. 64 patients ont des CNV identifiés à la suite de la réalisation de cette analyse.
- 23 patients avaient des ACPA proposées mais non retrouvées ou non réalisées.
- 59 patients ont eu d'autres analyses génétiques complémentaires (recherche de syndrome de l'X fragile, étude d'un panel de gène responsable de DI voire analyse de l'exome). Ces analyses ont été réalisées lorsque l'ACPA était non contributive pour le diagnostic (46 patients) ou lorsqu'il y avait une suspicion clinique du diagnostic (13 patients).

III. Résultats :

1) Répartition des TND dans la population sélectionnée

Les diagnostics cliniques dans la population sélectionnée sont :

- 77 (40%) cas de handicap intellectuel
- 74 (38%) cas de TND complexe
- 10 cas de TSA
- 3 cas de trouble moteur
- 15 (9%) patients ayant une pathologie monogénique diagnostiquée avant la consultation au CRDTA.
- 5 cas avec troubles du comportement

- 4 cas avec autres pathologies

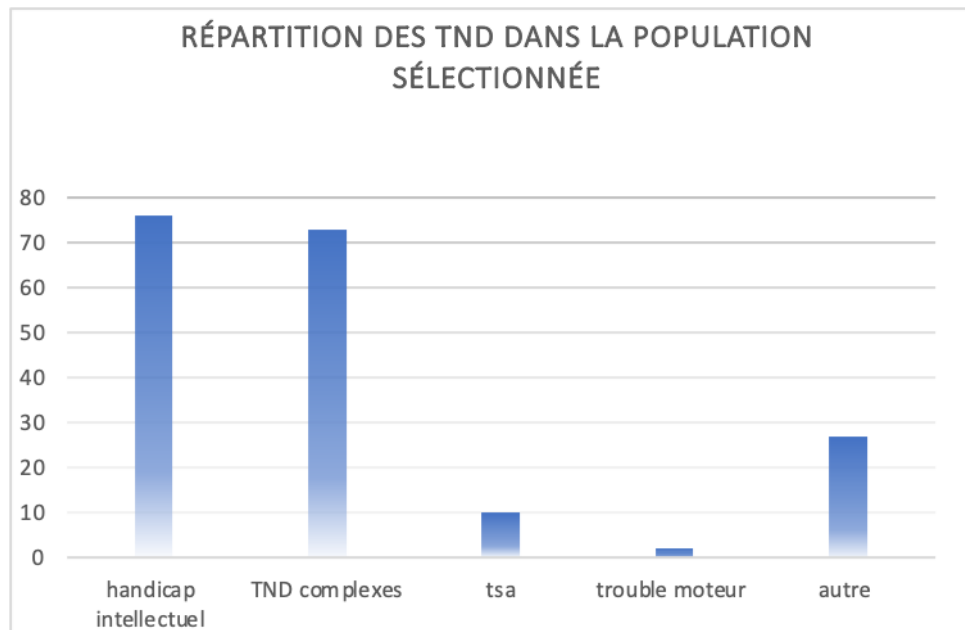


Figure n°11 : Répartition diagnostique des patients ayant réalisé une analyse génétique entre 2014 et 2017

2) Caractéristiques de la population sélectionnée

Nous avons relevé les caractéristiques anamnestiques, cliniques, les examens complémentaires et les évaluations effectuées au CDTA (orthophonique, neuropsychologique et ergothérapeutique) (tableau n°4) :

- Le sexe

Notre population était constituée de 68 filles (35%) et 122 garçons (65%).

- L'âge de la première évaluation

Le nombre de patients évalués avant 5 ans était de 5 (2%) ; entre 5 et 10 était de 98 (52%) ; après 10 ans était 82 (43%).

- Présence d'antécédents familiaux :

Il existait un antécédent familial de troubles des apprentissages chez 93 patients

(49%).

- Consanguinité :

Une consanguinité était identifiée chez 6 (3%) patients.

- Grossesse :

- La grossesse était marquée par 8 cas d'anxiété maternel, 12 amniocentèses, 14 diabète gestationnel, 8 grossesses gémellaires (4%), 15 menaces d'accouchement prématuré, 8 cas d'hypertension artérielle maternelle, 2 cas d'intoxication œnologique, 2 cas de tabagisme actif...)

- Accouchement :

- Des événements indésirables étaient rapportés durant l'accouchement chez 42 (22%) patients dont 6 cas d'arythmie cardiaque fœtale pendant l'accouchement, 7 cas de circulaire du cordon, 3 cas d'hématome rétro placentaire, 1 décès de jumeaux)
- Naissance prématurée <33 SA chez 5 patients (2%), entre 33 et 38 SA pour 30 patients (15%).

- Paramètres à la naissance :

- Le nombre de patients eutrophe était de 156 (82%).
- RCIU chez 15 (7%) patients.
- Macrosomie chez 5 (3%) patients.
- Microcéphalie à la naissance chez 11 (6%) patients.
- Macrocéphalie à la naissance chez 7 (4%) patients.

- Acquisitions :

- Retard moteur chez 77 (42%) patients.
- Retard de langage chez 168 (88%) patients.
- Age moyen de la marche de 17 mois.

- Antécédents personnels :
 - Antécédents neurologiques chez 32 (17%) patients dont 5 épilepsies, 3 crises convulsives fébriles, 1 convulsion en contexte de dysnatrémie, 11 pathologies neuro-musculaires, 2 dilatations ventriculaires, 1 syndrome de chiari type 1, 1 encéphalite liée RANPB2.
 - Troubles oppositionnels ou hétéro agressivité chez 61 (32%) patients.
 - Anxiété chez 47 (25%) patients.
 - Diagnostic évoqué de troubles du spectre autistique chez 14 (7%) patients.
 - Troubles de l'attention chez 45 (23%) patients.
- Scolarité :
 - 80 (42%) aménagement scolaire ou redoublement et milieu scolaire adapté chez 63 (33%) patients.
- Examen clinique :

Croissance staturale anormale chez 30 (16%) patients.

Croissance pondérale anormale chez 35 (18%) patients.

Examen neurologique anormal chez 76 (40%) patients :

 - Hypotonie globale 10 (5%)
 - Syndrome cérébelleux 8 (4%)
 - Hypotonie périphérique 3 (1.5%)
 - Dismétrie isolée 4 (2%)
 - Syndrome pyramidal 3 (1.5%)
 - Mouvements anormaux (tremblement – syncinésies - stéréotypies) 7 (4%)
 - Macrocéphalie 6 (3%), microcéphalie 8 (4%)

Hypotonie néonatale chez 33 (17%) patients.

Particularités morphologiques décrites chez 110 (57%) patients

- Examens complémentaires :

IRM cérébrale anormale chez 33 (17%) patients avec :

- Malformation de Chiari 7
- Atteinte substance blanche 7
- Dymorphie du corps calleux 5
- Hypoplasie vermienne 4
- Elargissement des ventricules 4

- Bilans paramédicaux :

Trouble du langage expressif chez 110 (58%) patients.

Trouble du langage réceptif chez 95 (50%) patients.

Déficit des compétences en mathématiques chez 31 (16%) patients.

Handicap intellectuel chez 77 (40%) patients.

Bilan ergothérapeutique anormal chez 67 (35%) patients

· Le sexe		
filles	68	35%
garçons	122	65%
· L'âge de la première évaluation		
Avant 5 ans	5	2%
entre 5 et 10 ans	98	52%
après 10 ans	82	43%
· Présence d'antécédents familiaux :		
Antécédents de troubles des apprentissages	93	49%
· Liens de parenté		
Lien de parenté	6	3%
· Grossesse et accouchement :		
Evènements rapportés durant l'accouchement	42	22%
Naissance prématurée <33 SA	5	2%
Naissance entre 33 et 38 SA	30	15%
Grossesses étaient gémellaires	8	4%
· Paramètres à la naissance :		
eutrophe	156	82%
RCIU	15	7%
Macrosomie	5	3%
Microcéphalie	11	6%
Macrocéphalie	7	4%
Hypotonie	33	17%
· Acquisitions :		
Retard moteur	79	42%
Retard de langage	168	88%
· Antécédents personnels :		
Antécédents neurologiques	47	25%
Troubles du comportement	61	32%
Anxiété	47	25%
Troubles du spectre autistique	14	7%
Troubles de l'attention	45	23%
· Scolarité :		
Milieu scolaire adapté	143	75%
· Examen clinique :		
Croissance staturale anormale	30	16%
Croissance pondérale anormale	35	18%
Examen neurologique anormal	90	47%
Particularités morphologiques	110	57%
· Examens complémentaires et bilan paramédicaux :		
Irmc anormale	33	17%
Trouble du langage expressif	110	58%
Trouble du langage réceptif	95	50%
Dyscalculie	31	16%
Handicap intellectuel	77	40%
Bilan ergo anormal	67	35%

Tableau n°4 : caractéristiques cliniques de la population

3) Répartition des CNV au sein de la population étudiée

Parmi la population étudiée, 77 patients avaient soit une anomalie chromosomique de type CNV ou une anomalie génique.

Ainsi 64 CNV ont été retrouvés après réalisation d'une analyse chromosomique pangénomique. Ces CNV correspondent à un :

- PIEV chez 15 patients :
 - Délétion ou duplication 15q11.2 BP1 BP2 chez 6 patients (figure n°14)
 - Duplication 22q11.21 centrale chez 4 patients (figure n°14)
 - Un CNV dans la région 16p11.2 chez un patient (figure n°14)
 - Un CNV dans la région 1q21.1
 - Une délétion 2q13
 - Une délétion intragénique de NRXN1 en 2p16.3 (NRX1N)
 - Une délétion de type Xp22.31

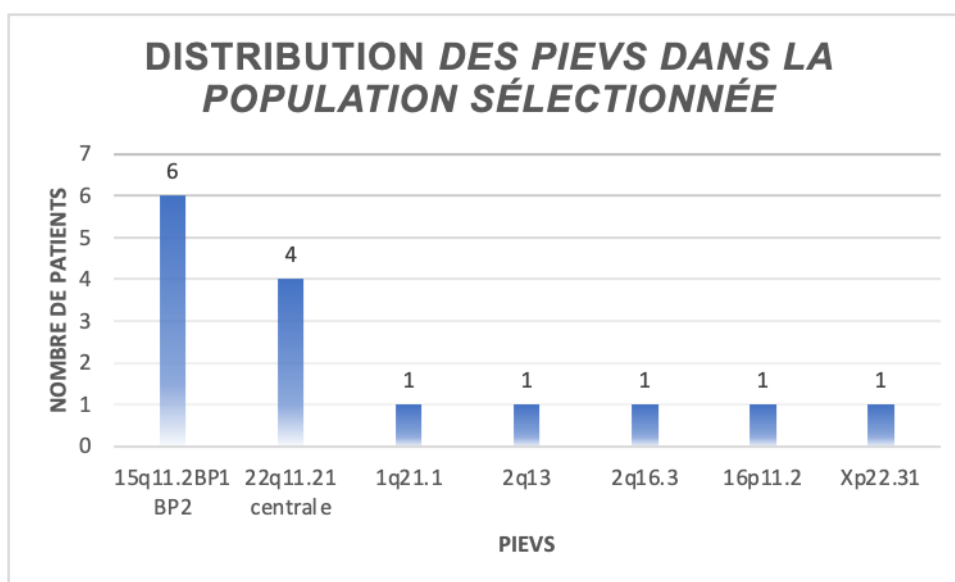


Figure n°12 : Distribution des PIEVS dans la population sélectionnée

- 6 patients ont des CNV causaux correspondant à une délétion ou duplication d'un gène connu comme associé aux troubles du neurodéveloppement. Les

gènes délétés ou dupliqués retrouvés sont les gènes *CHD5*, *CAMTA1*(figure n°15), *FGF12* (figure n°15), *CELF2*, *MEIS2*.

- Découverte d'un CNV causal emportant le gène *KCNN2*
- 6 patients ont des syndromes microdélétionnels/microduplicationnels dont 2 syndromes de Jacobsen et 1 patient avec duplication de la région du syndrome de Williams Beuren
- 17 patients ont des CNV bénins
- 22 patients ont des VSI dont 8 correspondants à une délétion ou duplication dans des gènes candidats aux troubles du neurodéveloppement (*GPR85*, *ZWINT*) ou connus comme associés aux TND (*NFIB*, *HCN1*, *CERS1*, *TPH2*, *CLIC2*, *TMLHE*, *IMMPL2*, *AHD1C*, *CHRNA7*).

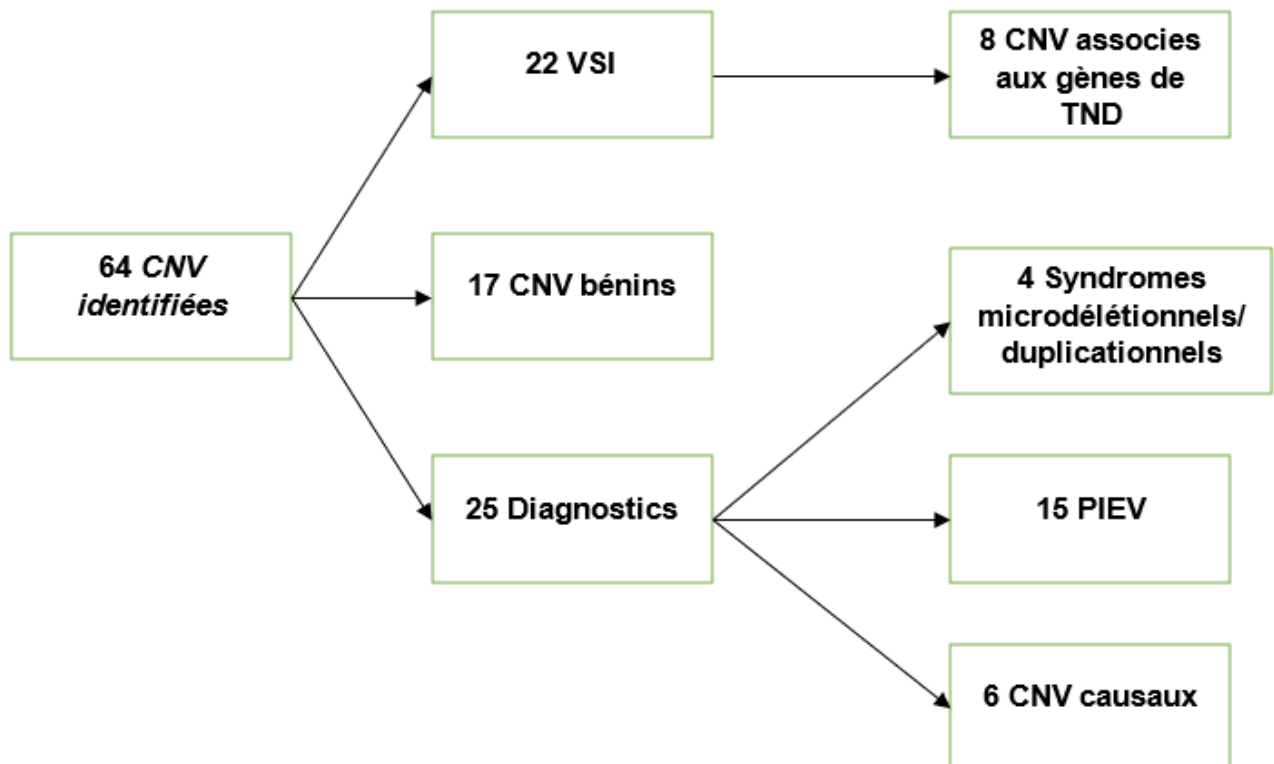


Figure n° 13 : répartitions des types de CNV dans la population étudiée

Patients	dup/del	Région concernée	Diagnostic du biologiste	gènes de DI	PIEV
4	del	15q11.2	PIEV		15q11.2 BP1-BP2
29	del	15q11.2	PIEV		15q11.2 BP1-BP2
34	dup	15q11.2	PIEV		15q11.2 BP1-BP2
35	del	15q11.2	PIEV		15q11.2 BP1-BP2
48	del	15q11.2	PIEV		15q11.2 BP1-BP2
49	dup	15q11.1q11.2	PIEV		15q11.2 BP1-BP2
2	dup	15q22.1	VSI		15q26
62	dup	15q13.3	VSI	CHRNA7	15q13
6	dup	22q11.22q11.23	PIEV		22q11.21 <u>centrale</u>
18	dup	22q11	PIEV		22q11.21 <u>centrale</u>
19	dup	22q11	PIEV		22q11.21 <u>centrale</u>
28	dup	22q11.22q11.23	PIEV		22q11.21 <u>centrale</u>
33	del	16p11.2	VSI		16p11.2
50	del	16p13.11	PIEV		16p13.11
64	dup	16p12.2	VSI		16p12
44	dup	1q21.1	PIEV		1q21.1
20	del	2q13	PIEV		2p12 (BUB1)
47	del	2p16.3	PIEV	NRXN1	
36	dup	Xp22.31	PIEV		
45	del	17p12	VSI		17p12

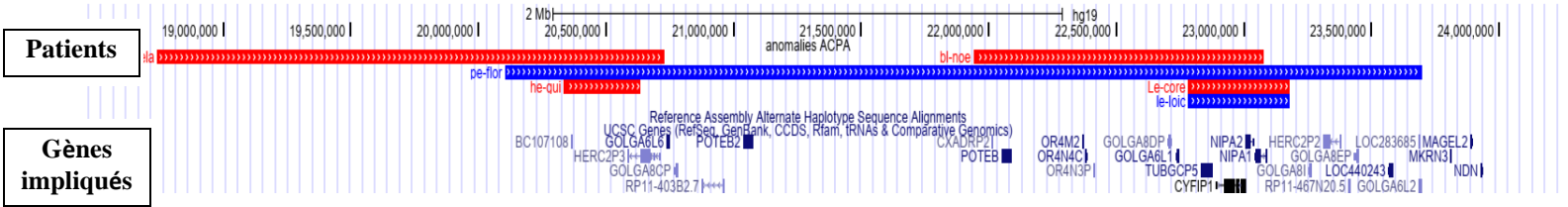
Tableau n°5 : répartitions des types de PIEV dans la population étudiée

Patients	<u>dup/del</u>	Région concernée	<u>Diagnostic du biologiste</u>	<u>gènes de TND</u>	PIEV	SM
1	<u>dup</u>	9p23p22.3	VSI	NFIB		
10	<u>del</u>	15q14	CNV causal	MEIS2		
17	<u>dup</u>	1q25.1	CNV bénin	TNR		
22	<u>del</u>	10p15q14	CNV causal	CELF2		
25	<u>dup</u>	10q24.32	CNV causal	VOUS		
27	<u>del</u>	3q28q29	CNV causal	FGF12		
32	<u>dup</u>	5p22	VSI	HCN1		
37	<u>del</u>	5q21.3q23.1	CNV causal	KCNN2		
40	<u>del</u>	1p36.32p36.23	CNV causal	CHD5-CAMTA1		
42	<u>dup</u>	18q21.31	CNV bénin	NARS1		18qter
47	<u>del</u>	2p16.3	PIEV	NRXN1		
51	<u>dup</u>	19p13.11	VSI	CERS1		
52	<u>dup</u>	12q21.1q21.31	VSI	TPH2		
53	<u>dup</u>	Xq28	VSI	CLIC2-TMLHE		
54	<u>dup</u>	4p16.1	CNV bénin	DRD5-SLC9A2		
55	<u>del</u>	7q31.1	VSI	IMMPL2 (?)		
56	<u>dup</u>	20p12.3	CNV bénin	PCLB1		
57	<u>dup</u>	1p36.11p35.3	VSI	AHD1C		
62	<u>dup</u>	15q13.3	VSI	CHRNA7	15q13	

Tableau n°6 : répartitions des CNV associées à des gènes de TND

15q11.2

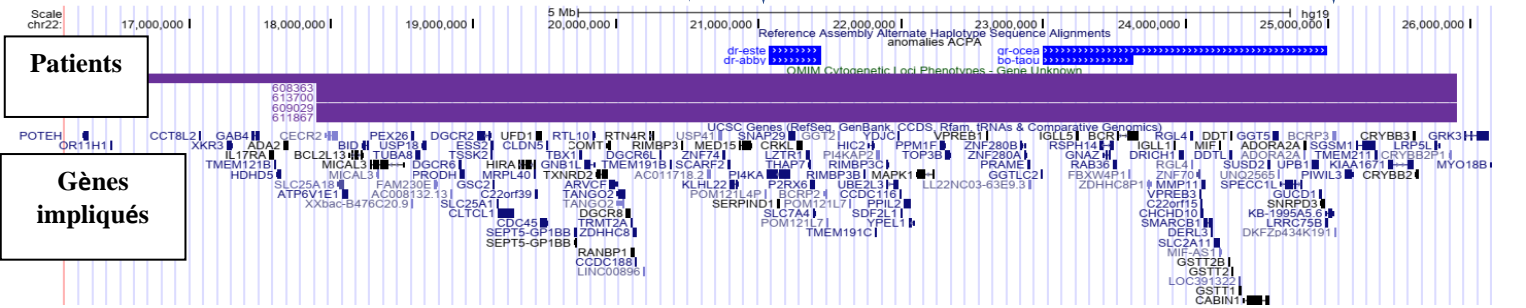
BP1 BP2



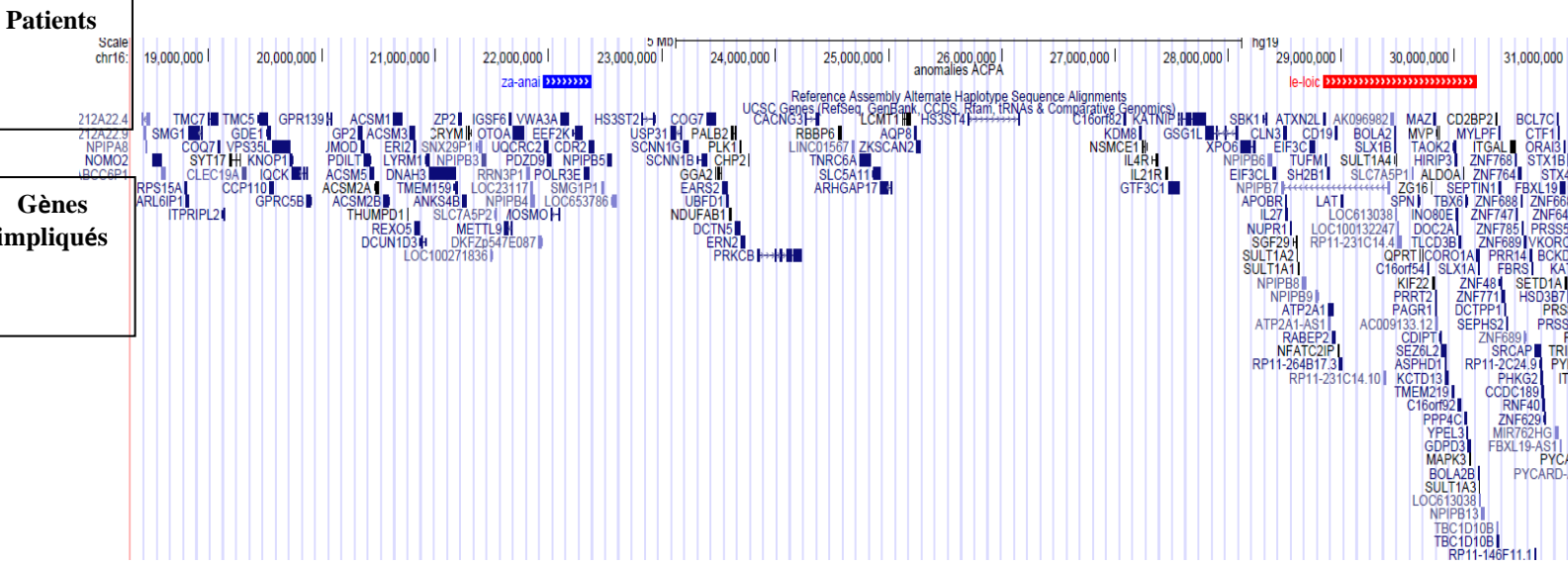
22q11

LRC22B c

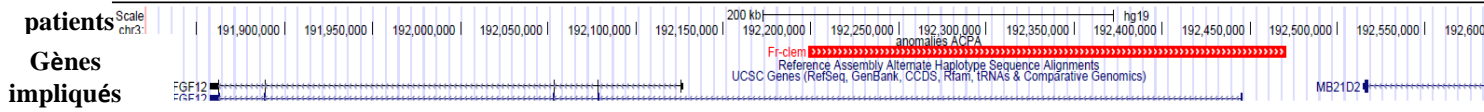
LRC22D



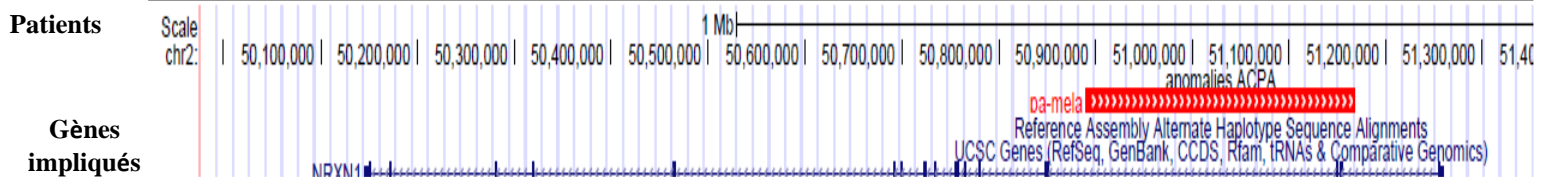
16p11.2



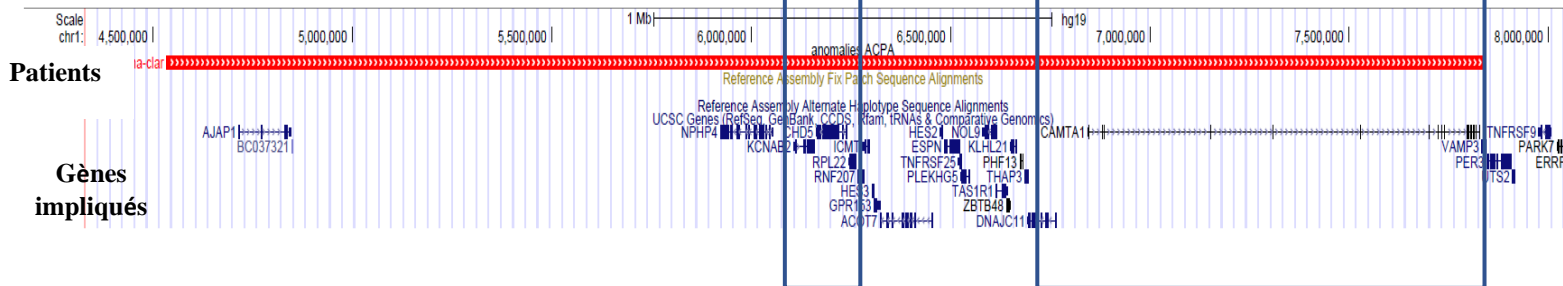
FGF12



NRX1



CAMTA1/CHD5



HCNN2

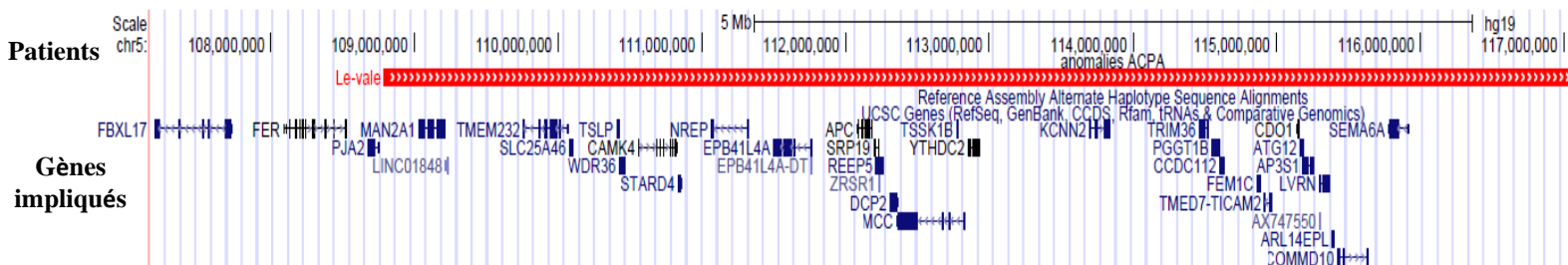


Figure n° 15 : capture d'écran du navigateur génome browser représentant les CNV des patients et les gènes impliqués

4) Répartition des CNV chez les patients avec troubles du neurodéveloppement complexe

Parmi les patients avec TND complexes, nous avons identifiés 9 VSI, 6 CNV bénins, 7 PIEVS, 3 CNVs causaux (tableau n°16).

Les PIEVS identifiés étaient :

- 2 cas concernant la région 15q11.2
- 1 cas concernant la région 16p11.2
- 1 cas concernant la région 22q11.22q.23
- 1 cas concernant la région 1q21.1
- 1 cas concernant la région 2q13

Les 3 CNV causaux identifiés étaient associés aux gènes CHD5 CAMTA1, MEIS2.

- 6 patients ont des CNV bénins.
- 9 patients ont des VSI dont 3 correspondants à une délétion ou duplication dans des gènes candidats ou connus comme associés aux TND (HCN1, TPH2, AHD1C).

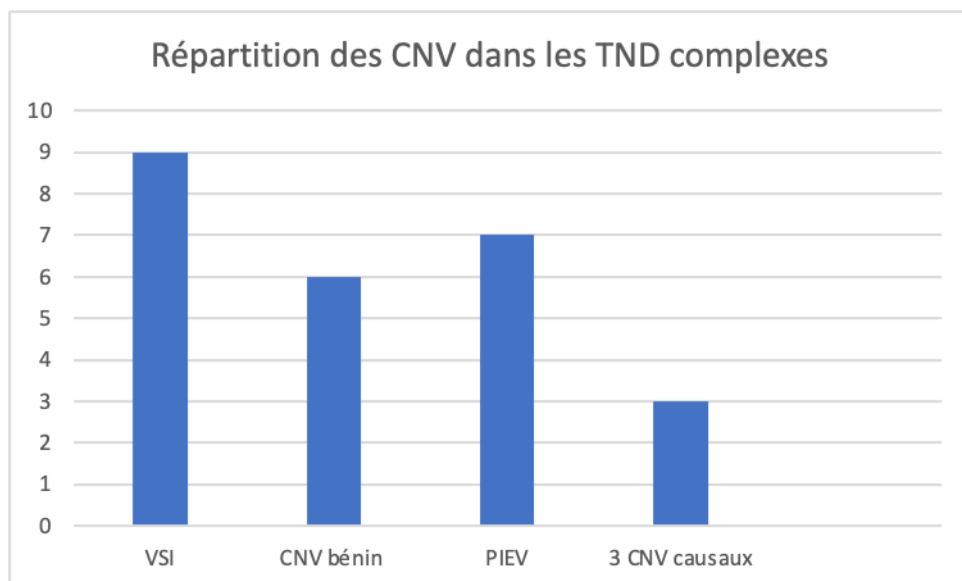


Figure n°16 : répartitions des CNV chez les patients ayant un TND complexe

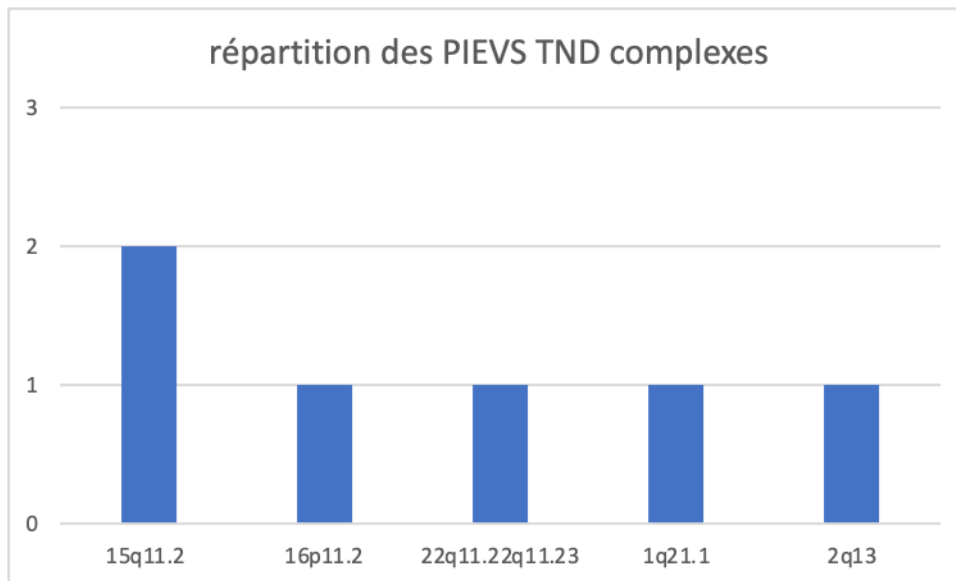


Figure n°17 : répartitions des PIEVS chez les patients ayant un TND complexe

5) Demande d'évaluation des troubles des apprentissages pour des patients atteints de pathologie génétique connue

Certains patients étaient adressés avec un diagnostic génétique connu en amont de l'HDJ (hôpital de jour) au CRDTA. En effet 4 patients sont adressés dans le cadre d'un syndrome de Di George.

Des patients avec pathologies neuromusculaires étaient adressés par le service de neuropédiatre une fois le diagnostic réalisé. Ainsi il y a 3 patients avec dystrophie myotonique de Steinert.

Il y a 3 patients avec neurofibromatose de type 1.

Il y a dans notre cohorte 3 patients avec anomalies de nombre des chromosomes sexuels : un syndrome de Turner et 2 syndromes de Klinefelter dont le diagnostic était effectué en anténatal. Il y a un patient atteint du syndrome de Prader Willi, un patient avec Syndrome de céphalopolysyndactylie de Greig, un patient avec

syndrome de Gorlin.

Autres pathologies sans lien avec les troubles du neurodéveloppement de diagnostic préalable à la consultation ou de découverte fortuite :

- 1 syndrome de Peutz Jeghers de découverte fortuite lors de la réalisation d'une ACPA
- 1 syndrome de Stickler

6) Répartition des CNV dans la cohorte « troubles du langage »

Pour rappel, les TDL n'ont pas été inclus dans notre population initiale, car l'étude avait été effectuée au préalable. Nous en rapportons ici les principaux résultats.

Description de la population :

- Analyses génétiques :

Dans la cohorte initiale (616 patients avec des troubles du langage), le nombre de patients ayant eu une ACPA planifiée était de 368 patients. Parmi ces patients seulement 224 étaient réalisées (36%), celles dites planifiées mais non retrouvées étaient de 144 patients (23%).

- Antécédents familiaux associés :

151 patients n'avaient pas d'antécédent familiaux, 76 patients avaient des antécédents familiaux de troubles du langage, 23 patients avec antécédents familiaux de troubles neurologiques, 25 patients avec difficultés scolaires et un patient avec antécédents de cardiopathies (FCV)

- Profil langagier

La répartition du profil langagier affichait une prédominance du TDL expressif avec 245 patients (66.5%), du TDL mixte avec 117 patients soit 31.9%, du TDL réceptif soit 1.6 %.

- Caractéristiques cliniques associées :

Les TDL était isolé chez 58 patients, le reste de la cohorte avait des signes cliniques associés tels que :

- Particularités morphologiques chez 58 patients.
- Anomalies neurologiques chez 24 patients : épilepsies, hypotonie, hyperlaxité distale, trouble de la coordination. Marche sur la pointe des pieds et plagiocéphalie
- 4 TDAH associés
- 4 patients en surpoids
- 2 patients avec petite taille

- Types de CNV:

Dans cette cohorte il y a 35 délétions, 34 duplications et 6 dites « autres représentées par les dysgonosomies. Les CNV de classe 4 et 5 sont représentés dans le tableau n°17 et le graphique n°18 :

Type de réarrangement	nombre de patients
dup1q21	2
Del2q13	2
Del2p16.3	2
Dup3p26	1
Del10q23	1
Del10p15	1
Del 15q11.2 (BP1-BP2)	5
Dup 15q11.2 (BP1-BP)	5
del16p12	2
Del 16p11.2 (BP4-BP5)	6
Del 16p11.2 (BP2-BP3)	2
Dup17p13	2
18q	1
Del 22q11.2(A-D)	5
Dup22q11.2 (A-D)	7
Dup22q11.2(F-H)	1
47 XYY	6

Tableau n°17 : répartitions des CNV chez les patients ayant un trouble développemental du langage

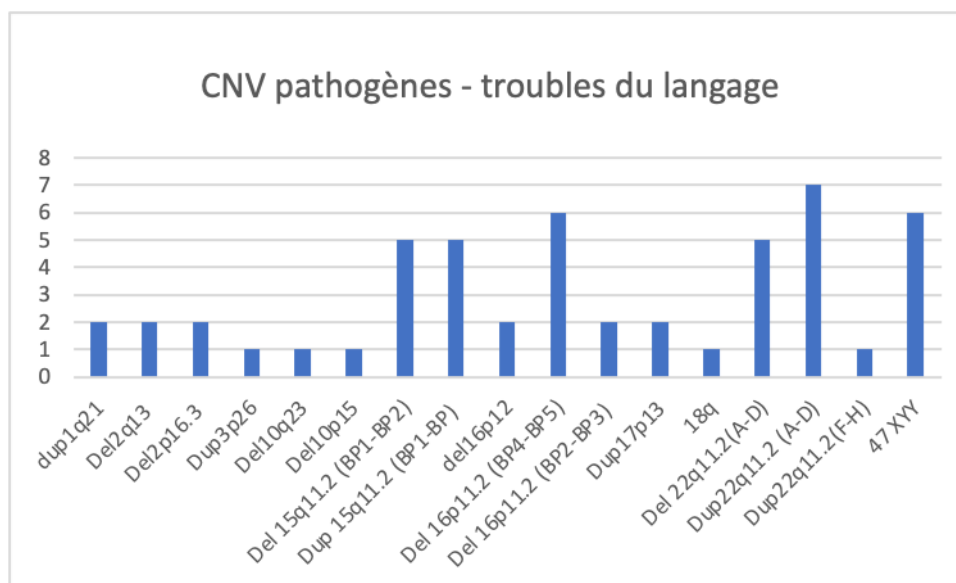


Figure n°18 : répartitions des CNV chez les patients ayant un TND complexe

IV DISCUSSION

Notre étude se fixe l'objectif d'étudier l'utilisation de l'analyse sur puce à ADN d'une population d'enfants avec troubles du neurodéveloppement vus au CRDTA sur la période de 2014 à 2017. Elle recense les étiologies génétiques identifiées chez des enfants consultants pour troubles d'apprentissage en centre expert et identifie parmi ces enfants l'intérêt de l'ACPA en fonction du profil syndromique (en dehors des troubles développementaux du langage ayant fait l'objet d'une étude préalable).

1) Caractéristiques de la population

a) Population de consultants au CRDTA entre 2014 et 2017

Dans la population initiale de patients consultants au CRDTA, il y a une part importante de troubles développementaux du langage (26%) et les troubles spécifiques des apprentissages (26%). Ce sont les TND les plus représentés. Nous pouvons observer beaucoup de patients avec des difficultés scolaires en lien avec

des pathologies psycho affectives (16%) qui nécessite une prise en charge psychologique.

77 patients ont un handicap intellectuel découvert à la suite du bilan neuropsychologique réalisé au CRDTA. Ces patients ont déjà eu une évaluation neuropsychologique en amont de la consultation ne permettant pas de poser le diagnostic de HI. Cependant les résultats du QI sont d'interprétation difficile chez les petits, surtout quand ils ont un trouble du langage oral, et aussi parce que les tests surestiment le QI chez les enfants en bas âge. On observe peu de patients avec troubles du spectre autistique, en effet ces patients sont vus au centre de ressource autisme du CHRU de Lille et les 10 patients adressés l'ont été probablement par un défaut d'orientation.

b) Caractéristiques de la cohorte :

L'âge de la première évaluation au CRDTA est situé entre 5 et 10 ans dans 52 % des cas de notre cohorte. La moitié des patients ont des antécédents familiaux de troubles des apprentissages au premier degré. Il existe un retard de langage dans 88% des cas ainsi qu'un retard moteur dans 79% des cas. Nous ne dégageons pas de marqueurs anamnestic ou clinique circonscrits permettant de porter l'indication de l'ACPA. Notre cohorte de patients est d'une grande hétérogénéité clinique, avec des patients ayant des antécédents familiaux dans la moitié des cas et des troubles associés entre eux s'intégrant dans un trouble du neurodéveloppement complexe.

2) Intérêt de l'ACPA dans le diagnostic des TND

a) Des résultats hétérogènes

Dans notre cohorte, les ACPA sont réalisées chez des patients avec handicap intellectuel et troubles du neurodéveloppement complexes. Parmi les 150 patients ayant bénéficié d'une ACPA, 64 patients (43%) sont porteurs d'un CNV dont 26 CNV sont considérés comme responsable de leurs difficultés. Le rendement diagnostic global pour cette indication est donc de 18%. Dans la littérature le rendement diagnostic se situe autour de 15% (27).

Les résultats à l'ACPA que nous avons obtenus sont hétérogènes, avec très peu de patients porteurs de CNV communs. Ceci est le reflet d'une hétérogénéité clinique sous-jacente, les patients ayant des diagnostics et phénotypes très variés.

Dans la cohorte de patient avec « troubles du langage » étudiée sur la même période l'ACPA était proposée dans 60 % des cas (369 sur 616 patients), ainsi les troubles développementaux du langage restent l'indication principale de l'ACPA au CRDTA de Lille.

b) Les PIEVS

Pour rappel ce sont des CNV de susceptibilité aux troubles neuro-développementaux, à Pénétrance Incomplète et/ou Expressivité Variable (PIEV). Ils sont souvent hérités, et peuvent être associés à des phénotypes variables et peu spécifiques, ce qui rend la prédiction du phénotype, et donc le conseil génétique, très difficile.

Parmi les CNV considérés comme responsables du phénotype, 15 PIEV ont été identifiés.

- Région 15q11.2 (BP1-BP2)



Petit garçon porteur d'une microdélétion de la région 15q11.2

Evaluation à l'âge de 6 ans pour difficultés scolaires en milieu scolaire adapté (maître G)

- Antécédent familiaux : aucun
- Antécédents personnels :
 - Grossesse normale, naissance eutrophe
- Evaluation au CRDTA:
 - Handicap intellectuel
 - Trouble du langage oral
- Examen clinique : hyperlaxité distale
- Anomalie ACPA : del 15 q11.2 hérité de la mère asymptomatique

Figure 19 : Vignette clinique d'un patient porteur d'une microdélétion 15q11.2

Nous avons identifié au sein de la cohorte 4 patients avec microdélétions et 2 microduplications de la région 15q11.2 (BP1/BP2). Voici la description phénotypique des patients avec microdélétion :

- 2 ont des antécédents familiaux des difficultés scolaires
- 1 ont un retard moteur et 3 ont un retard de langage.
- 2 ont un handicap intellectuel
- $\frac{3}{4}$ (75%) ont des troubles du langage expressif et réceptif. Pour le 4^{ième}, le bilan orthophonique était non retrouvé.

Ces 4 patients n'avaient pas d'autre CNV associé.

Concernant les 2 patients avec duplication, ils sont également porteurs d'un autre CNV associée (del 2p16.3 et del 16p11.2), rendant difficile l'explication du phénotype par cette microduplication. Pour ces patients, nous ne pouvons pas exclure un effet cumulatif des CNV, rendant compte de la théorie du '*double hit*'.

Dans la littérature la microdélétion 15q11.2 BP1/BP2 est le PIEV le plus rencontré dans les troubles du neurodéveloppement (28)

Elle contient 4 gènes codant (*TUBGCP5* impliqué dans l'organisation des microtubules, *CYF1P* qui joue un rôle dans l'élaboration des structures axonales, *NIPA* qui peut être associé à l'épilepsie absence ou à la paraplégie spastique). Elle est bornée par 2 duplications segmentaires BP1 et BP2. Il n'existe pas de phénotype typique mais plusieurs présentations cliniques(29) :

- Retards développementaux (73% moteur, 67% langage)
- Dysmorphie
- Cognition (QI verbal <75% chez 50% des patients, lecture 57%..)
- Comportement (55%)
- Imagerie cérébrale anormale (43%)

La duplication 15q11.2 (BP1/BP2) est de plus en plus considérée comme un CNV peu pénétrant, voire bénin, avec toutefois un impact neurofonctionnel prouvé par l'imagerie cérébrale en tenseur de diffusion.

Ainsi, l'hétérogénéité des profils cliniques observés dans notre cohorte (TND complexes) est en adéquation avec ce qui est observé dans la littérature

- Région 22q11.21 centrale

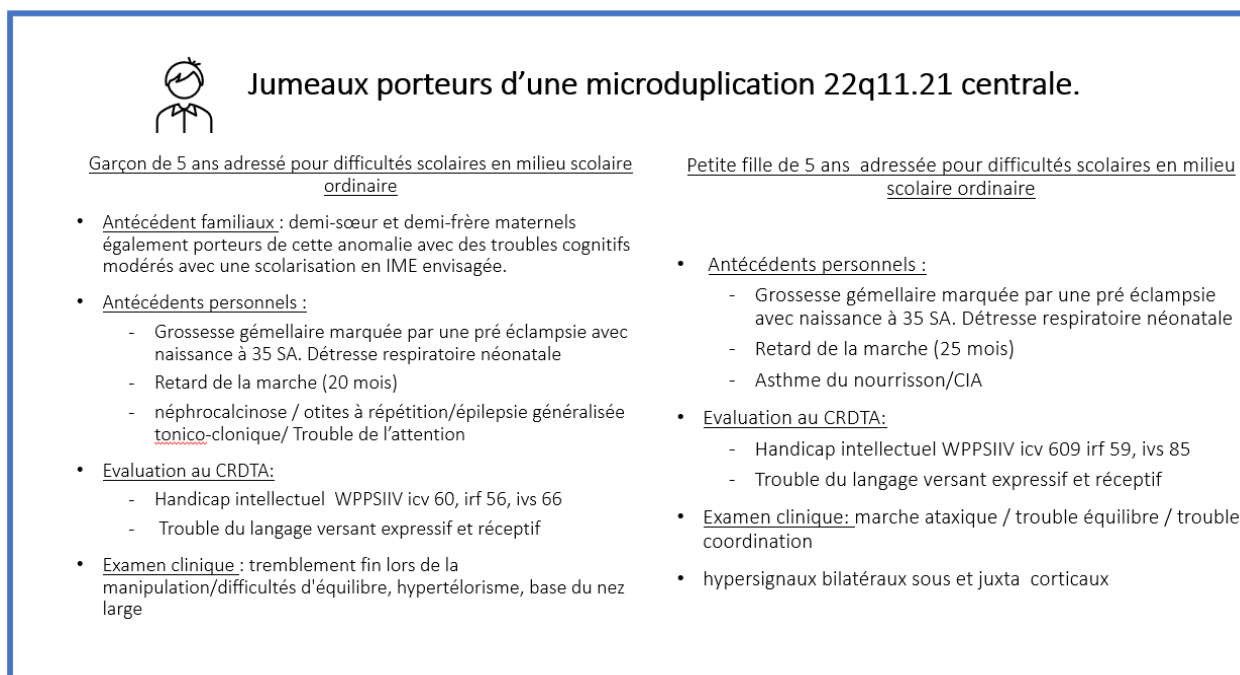


Figure 20: Vignette clinique d'un patient porteur d'une microduplication 22q.21centrale

Nous avons identifié au sein de la cohorte 4 patients avec microduplication 22q11.21 centrale. Voici la description phénotypique des patients dont 2 sont des jumeaux :

- 4 ont des antécédents familiaux des difficultés scolaires
- 1 ont un retard moteur et 75% ont un retard de langage
- 2 ont un handicap intellectuel
- 4 ont des troubles du langage expressif et réceptif
- 4 ont un examen neurologique anormal dont ¾ ont un trouble de la marche
- 2 ont une épilepsie traitée par micropakine


Ces 4 patients n'avaient pas d'autre CNV associé. Dans la cohorte « trouble du langage il y a 5 patients avec microduplication 22q11.21 centrales.

Dans la littérature, cette microduplication est caractérisée par une grande variabilité phénotypique intra et inter familiale allant d'un phénotype normal à un handicap

intellectuel sévère sans corrélation avec la taille du réarrangement chromosomique et la sévérité du déficit cognitif. Le phénotype peut comprendre un retard de développement, un retard de croissance, des malformations du palais, une épilepsie. Il est actuellement considéré comme un facteur de susceptibilité à la survenue de TND et des TSA (9).

Nous pouvons conclure à l'hétérogénéité des profils cliniques observés dans notre cohorte (TND complexes) ce qui est en adéquation avec ce qui est observé dans la littérature. Les troubles du langage oral sont constants dans notre cohorte mais ceci peut être lié à un biais de recrutement dû à l'activité du CRDTA.

- Région 16p11.2



Petit garçon porteur d'une microdélétion de la région 16p11.2

Evaluation à l'âge de 10 ans pour difficultés scolaires en milieu scolaire adapté (AVS)

- Antécédent familiaux : Frère décédé à 6 semaines de vie avec notion de malformation cérébelleuse. Sœur cadette issue d'une grossesse gémellaire avec décès in utéro de la jumelle
- Antécédents personnels :
 - Grossesse normale, naissance eutrophe, hypotonie néonatale
 - Retard de parole et de la marche/amygdalectomie, adénoïdectomie et cure d'ectopie testiculaire
 - TDAH
- Traitement : Ritaline - Laroxyl
- Evaluation au CRDTA :
 - Pas de handicap intellectuel : WISCIV ICV 81, IRP 84 IMT 76 IVT 76
 - Trouble du langage oral
 - Trouble de l'attention
- Examen clinique : avance staturale et pondérale (>+2DS), syndrome dysexécutif/syndrome cérébelleux/hypotonie
- Irmc : normale
- Anomalie ACPA : del 16p11.2 et dup 15q11.2 / Panel anomalie du cervelet normal

Figure 21 : Vignette clinique d'un patient porteur d'une microdélétion 16q11.2

Dans notre cohorte on note 1 seul patient avec délétion 16p11.2 contrairement à la cohorte de patients avec troubles du langage étudiée durant la même période où l'on

retrouve 9 patients avec PIEV impliquant le chromosome 16 (6 délétions 16p11.2 proximale, 1 délétions 16p11.2 distale, 2 cas avec duplication 16p11.2 distale).

Dans la littérature les délétions et les duplications de 16p11.2 ont des effets phénotypiques hautement pléiotropes, avec des liens étroits avec les TSA, HI, les caractéristiques dysmorphiques, et les convulsions ainsi que dans les troubles du langage oral. Les délétions de 16p11.2 sont associées à une augmentation de la circonférence de la tête (macrocéphalie) et à l'obésité, tandis que les duplications entraînent souvent une taille de tête inférieure à la moyenne (microcéphalie) et un faible poids corporel / IMC]. La schizophrénie semble être associée plus fortement aux duplications 16p11.2.

Des études réalisées sur des modèles animaux de CNV 16p11.2 ont également commencé à mettre en évidence les mécanismes neurobiologiques de base (30).

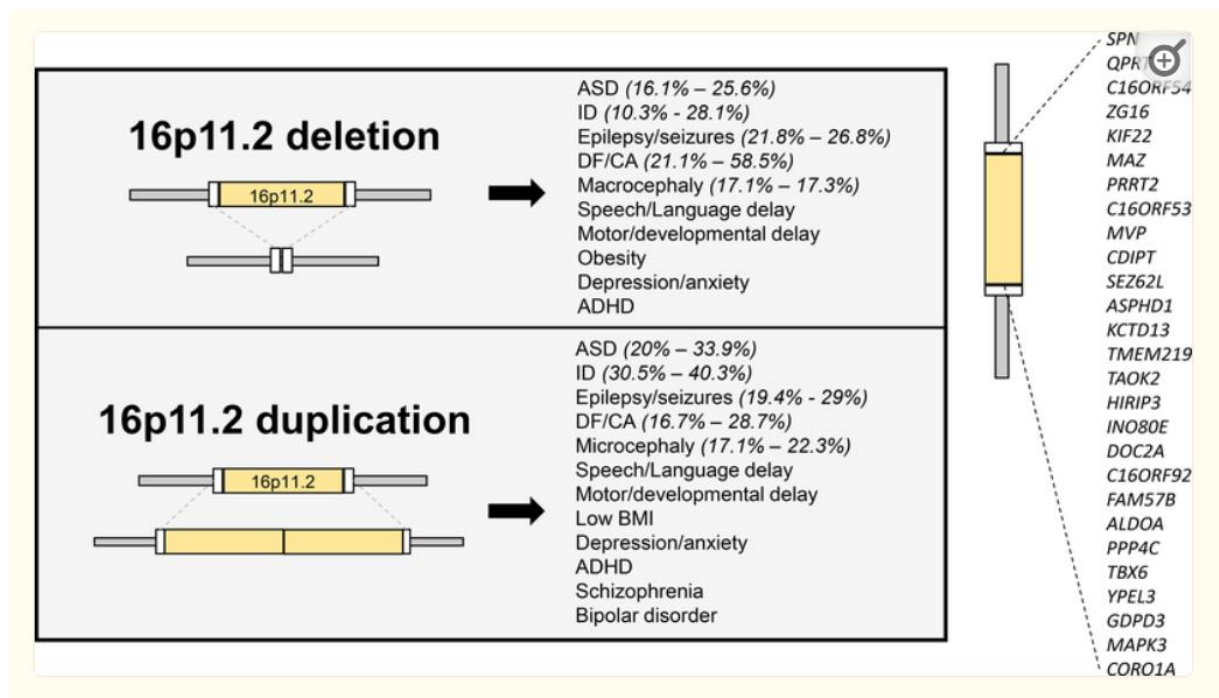



Figure 22 : Répartition phénotypiques de patients avec délétion ou duplication 16p11.2

c) CNV causaux impliquant des gènes identifiés de TND :

Certains CNV causaux correspondaient à une délétion ou duplication d'un gène connu comme associé aux troubles du neurodéveloppement.

i. *FGF12* :



Petit garçon Porteur d'une microdélétion emportant *FGF12*


Evaluation à l'âge de 7 ans pour difficultés scolaires en milieu scolaire ordinaire

- Antécédents familiaux : mère et frère ont des troubles du langage. Cousin germain maternel en CLIS.
- Antécédents personnels :
 - Macrocéphalie néonatale
 - Retard moteur (marche à 19 mois)/ retard de langage / anxiété
- Evaluation au CRDTA:
 - Handicap intellectuel WISCIV : ICV 55 IRP 69 IMT 58 IVT 64
 - Trouble du langage oral expressif et réceptif
 - Troubles de la motricité fine et de l'équilibre
- Examen clinique : examen neurologique normal-philtrum bombant et lèvre supérieure fine
- Anomalie ACPA : [del 1p36.32p36.23](#)

Figure 23 : Vignette clinique d'un patient porteur d'une microdélétion emportant *FGF12*

Le gène *FGF12* code un membre de la famille des facteurs homologues du facteur de croissance des fibroblastes (FHF), qui sont de petites protéines cytosoliques qui interagissent avec les queues cytoplasmiques des canaux sodiques voltage-dépendants et élèvent la dépendance à la tension de l'inactivation rapide des canaux sodiques neuronaux (31). Un travail en cours semble pointer les pertes de fonctions de ce gène comme étant responsables de trouble du spectre autistique (32).

ii. CAMTA1 et CHD5



Petite fille porteuse d'une microdélétion emportant *CAMTA1* et *CHD5*

Evaluation à l'âge de 6 ans pour difficultés scolaires en milieu scolaire adapté (RASED)

- Antécédent familiaux : aucun
- Antécédents personnels :
 - Grossesse normale, naissance eutrophe
 - Retard de langage / troubles du comportement avec hétéro-agressivité
- Evaluation au CRDTA:
 - WISCIV : ICV 92 IRP 81 IMT 88 IVT 76
 - Dyscalculie / trouble du langage oral
 - Déficit visuo-spatial et visu-constructif / trouble de la motricité
- Examen clinique : avance staturale / difficultés motrices / lèvre supérieure fine
- Anomalie ACPA : del 1p36.32p36.23

Figure 24 : Vignette clinique d'un patient porteur d'une microdélétion 15 emportant *CAMTA1* et *CHD5*

Le gène *CAMTA1* code pour un régulateur transcriptionnel sensible au calcium qui est fortement exprimé dans le cortex cérébral et le cervelet (résumé par Jacobs et al., 2021). Il est impliqué dans plusieurs cas de dysfonctionnement cérébelleux avec anomalies cognitives et comportementales.

Le gène *CHD5* code pour une sous-unité du complexe de remodelage et de désacétylation des nucléosomes (NuRD) nécessaire au développement neuronal. Les caractéristiques cliniques les plus courantes qui sont associées aux mutations faux-sens ou tronquantes de *CHD5* sont :

- les déficits du langage (81%),
- les troubles du comportement(69%),
- la déficience intellectuelle (64%),
- l'épilepsie (62%)
- le retard moteur (56%) (33).

iii. NRXN1 :



Petite fille porteuse d'une microdélétion emportant NRXN1


Evaluation à l'âge de 6 ans pour difficultés scolaires en milieu ordinaire

- Antécédent familiaux de troubles des apprentissages chez la sœur (dyscalculie) et le père (trouble du langage écrit)
- Issue d'une union consanguine (parents cousins germains)
- Antécédents personnels :
 - Grossesse marquée par un diabète gestationnel traité par régime seul
 - Duplication urétérale droite / retard de langage / épilepsie sous micropakine
- Evaluation au CRDTA:
 - Handicap intellectuel (WPPSI III : qiv 66 qip 50 ncl 81)
 - Trouble du langage oral expressif et réceptif
 - Trouble de l'attention
- Examen clinique : pas de signe neurologique - épicanthus
- Anomalie ACPA : dup15q11.2 et del2p16.3 impliquant NRXN1

Figure 25 : Vignette clinique d'un patient porteur d'une microdélétion emportant NRXN1

Les neurexines sont des molécules d'adhésion cellulaire présynaptique hautement polymorphes qui jouent un rôle essentiel dans l'établissement et le maintien de connexions synaptiques (34). Le spectre des phénotypes associés aux délétions hétérozygotes de la neurexine-1 (NRXN1) est diversifié et comprend : le trouble du spectre autistique, le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité, la déficience intellectuelle, les convulsions, la schizophrénie, les troubles de l'humeur et les malformations congénitales.

iv. Mutation du gène KCNN2



Petit garçon porteur d'une microdélétion emportant *KCNN2*

Evaluation à l'âge de 10 ans pour difficultés scolaires en milieu ordinaire

- Antécédent familiaux : aucun
- Antécédents personnels :
 - Naissance eutrophe
 - Trachéomalacie
- Evaluation au CRDTA:
 - Troubles du langage oral expressif et réceptif
 - Pas de handicap intellectuel
 - Trouble de l'attention
- Examen clinique : pieds creux, hémiparésie membre supérieur gauche, macrocéphalie
- Anomalie ACPA : une délétion 5q21.3q23.1 qui emporte le gène *APC* et le gène *KCNN2* et une duplication 10p11.21 (2)

Figure 26: Vignette clinique d'un patient porteur d'une microdélétion emportant *KCNN2*

KCNN2 est un gène associé aux canaux potassiques activés par le calcium qui répondent aux changements dans la concentration intracellulaire de calcium et couplent le métabolisme du calcium au flux de potassium et à l'excitabilité membranaire. Des anomalies de ce gène sont associées à un retard de développement moteur et langagier, une déficience intellectuelle souvent associée à des troubles du mouvement précoce comprenant une ataxie cérébelleuse et ou des symptômes extrapyramidaux (35).

L'ACPA a permis chez ce patient un diagnostic fortuit d'une délétion emportant le gène *APC* impliqué dans les cancers colo-rectaux et a permis la mise en place d'une surveillance adaptée chez ce patient.

3) Limites de l'étude :

Perdus de vue : 15% des enfants consultants auraient eu une indication à la réalisation d'une ACPA en première intention à la suite du diagnostic de déficience intellectuelle ou de TND complexes. Celle-ci était proposée chez 7% des patients et réalisée chez 6% des patients. Ceci peut être expliqué par :

- Des explorations génétiques non réalisées à l'issue de l'évaluation clinique
- Des patients convoqués mais non revus au CRDTA par désinvestissement des familles
- Parfois refus de la famille de réaliser l'analyse

Une étude rétrospective : l'aspect rétrospectif de notre étude induit un biais de classement et d'information. En effet, les diagnostics évoqués initialement dans notre cohorte étaient très hétérogènes et la réattribution d'un diagnostic à posteriori induit un biais de subjectivité.

Un biais de sélection : la représentation de la population cible dans l'échantillon n'est pas représentative de tous les TND non spécifiés, la majorité des patients avec TND non spécifiés étant évaluée par un neuro-pédiatre ou dans un service de neuro-pédiatrie.

Un biais technologique car la résolution des puces s'est améliorée au fur et à mesure des avances techniques.

4) Points forts

Il existe peu de données bibliographiques rapportant les déséquilibres chromosomiques chez des patients avec TND non spécifié.

Notre cohorte rassemble un grand nombre de patients puisqu'elle est constituée sur plusieurs années.

L'expertise clinique est réalisée par la même équipe (neuropsychologue, orthophoniste, neuro-pédiatre).

5) Conclusion

Les TND ont des phénotypes et des étiologies se chevauchant et s'intègrent dans un continuum de dysfonctionnement cérébral développemental. Les troubles neurodéveloppementaux d'origine génétique sont fréquents, et une proportion importante est causée par des CNV qui peuvent être identifiées par l'ACPA.

Dans notre cohorte, les résultats que nous avons obtenus sont hétérogènes, avec très peu de patients porteurs de CNV communs contrairement à la cohorte avec trouble du langage où il y a des PIEV récurrents notamment le 16p11.2. Ceci est le reflet d'une hétérogénéité clinique sous-jacente. L'ACPA est largement proposée dans certaines indications (HI, TSA) en première intention puis en cas de négativité elle sera complétée par un séquençage de l'exome (exemple du HI). Pour d'autres indications comme les troubles du langage ou les troubles du neurodéveloppement non spécifiés, son indication est aujourd'hui moins claire et fonction des habitudes du clinicien ou du centre ainsi que de la clinique. Nous soulignons l'intérêt d'inclure l'ACPA dans le bilan étiologique systématique des TND complexes. Outre son utilité dans la compréhension de l'origine du trouble, un diagnostic peut nous éclairer sur la trajectoire développementale de l'enfant, nous conforter dans l'information communiquée aux parents et nous guider dans la prise en charge de l'enfant.

VI Références

1. Baxter AJ, Brugha TS, Erskine HE, Scheurer RW, Vos T, Scott JG. The epidemiology and global burden of autism spectrum disorders. *Psychol Med.* févr 2015;45(3):601-13.
2. Christensen DL, Baio J, Van Naarden Braun K, Bilder D, Charles J, Constantino JN, et al. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years--Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2012. *MMWR Surveill Summ.* 1 avr 2016;65(3):1-23.
3. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry.* juin 2007;164(6):942-8.
4. Einfeld S, Emerson E: Intellectual disability, in Rutter's Child and Adolescent Psychiatry, 5th Edition. Edited by Rutter M. London, Blackwell Publishing, 2008, pp 820–840. In.
5. Altarac M, Saroha E. Lifetime prevalence of learning disability among US children. *Pediatrics.* févr 2007;119 Suppl 1:S77-83.
6. Haute Autorité de Santé - Troubles du neurodéveloppement - Repérage et orientation des enfants à risque (has-sante.fr).
7. Sokolova E, Oerlemans AM, Rommelse NN, Groot P, Hartman CA, Glennon JC, et al. A Causal and Mediation Analysis of the Comorbidity Between Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and Autism Spectrum Disorder (ASD). *J Autism Dev Disord.* juin 2017;47(6):1595-604.
8. Vissers LELM, Gilissen C, Veltman JA. Genetic studies in intellectual disability and related disorders. *Nat Rev Genet.* janv 2016;17(1):9-18.
9. Leonard H, Wen X. The epidemiology of mental retardation: challenges and opportunities in the new millennium. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2002;8(3):117-34.
10. Marrus N, Hall L. Intellectual Disability and Language Disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* juill 2017;26(3):539-54.
11. Penelope Pivalizza, MD, Seema R Lalani, MD. Intellectual disability in children: Evaluation for a cause [Internet]. [cité 8 mars 2022]. Disponible sur: <https://medilib.ir/index.php/uptodate/show/6189>
12. Croen LA, Grether JK, Selvin S. The Epidemiology of Mental Retardation of Unknown Cause. *Pediatrics.* 1 juin 2001;107(6):e86.
13. Leppa VM, Kravitz SN, Martin CL, Andrieux J, Le Caignec C, Martin-Coignard D, et al. Rare Inherited and De Novo CNVs Reveal Complex Contributions to ASD Risk in Multiplex Families. *Am J Hum Genet.* 1 sept 2016;99(3):540-54.
14. Grayson DR, Guidotti A. Merging data from genetic and epigenetic approaches to better understand autistic spectrum disorder. *Epigenomics.* janv 2016;8(1):85-104.
15. PNDS HAS Trisomie 21 | Réseau périnatal Naître en Alsace [Internet]. Naître en Alsace. 2020 [cité 30 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.naitreenalsace.fr/protocole-national-de-diagnostic-et-de-soins-trisomie-21-has-2020/>

16. Wilfert AB, Sulovari A, Turner TN, Coe BP, Eichler EE. Recurrent de novo mutations in neurodevelopmental disorders: properties and clinical implications. *Genome Med.* 27 nov 2017;9:101.
17. Tallal P. Language Learning Impairment. In: *International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences* [Internet]. Elsevier; 2001 [cité 27 mars 2022]. p. 8353-7. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B0080430767036007>
18. Snowling MJ. Early identification and interventions for dyslexia: a contemporary view. *J Res Spec Educ Needs.* 1 janv 2013;13(1):7-14.
19. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, et al. Molecular Genetics of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry.* 1 juin 2005;57(11):1313-23.
20. Crocq M-A, Guelfi J-D. *DSM-5: manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux.* 5e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2015.
21. de Kieviet JF, Piek JP, Aarnoudse-Moens CS, Oosterlaan J. Motor development in very preterm and very low-birth-weight children from birth to adolescence: a meta-analysis. *JAMA.* 25 nov 2009;302(20):2235-42.
22. Piper BJ, Gray HM, Birkett MA. Maternal smoking cessation and reduced academic and behavioral problems in offspring. *Drug and Alcohol Dependence.* 1 févr 2012;121(1):62-7.
23. Georgitsi M, Dermitzakis I, Soumelidou E, Bonti E. The Polygenic Nature and Complex Genetic Architecture of Specific Learning Disorder. *Brain Sci.* 14 mai 2021;11(5):631.
24. Troubles du neurodéveloppement - Repérage et orientation des enfants à risque [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 13 janv 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3161334/fr/troubles-du-neurodeveloppement-reperage-et-orientation-des-enfants-a-risque
26. Diagnostic étiologique d'une déficience intellectuelle | Pas à Pas en Pédiatrie [Internet]. [cité 30 mars 2022]. Disponible sur: <https://pap-pediatrie.fr/douleur-neuro/diagnostic-etiological-dune-deficience-intellectuelle>
27. Guide-interpretation-des-CNV-2020.pdf [Internet]. [cité 13 janv 2022]. Disponible sur: <https://acpa-achropuce.com/wp-content/uploads/2021/01/Guide-interpretation-des-CNV-2020.pdf>
- . 2017LIL2M398.pdf [Internet]. [cité 22 mars 2022]. Disponible sur: https://pepite-depot.univ-lille.fr/LIBRE/Th_Medecine/2017/2017LIL2M398.pdf
28. Rafi S, Butler M. The 15q11.2 BP1-BP2 Microdeletion (Burnside–Butler) Syndrome: In Silico Analyses of the Four Coding Genes Reveal Functional Associations with Neurodevelopmental Disorders. In 2020.
29. Cox DM, Butler MG. The 15q11.2 BP1–BP2 Microdeletion Syndrome: A Review. *Int J Mol Sci.* 13 févr 2015;16(2):4068-82.
30. Rein B, Yan Z. 16p11.2 Copy Number Variations and Neurodevelopmental Disorders. *Trends Neurosci.* nov 2020;43(11):886-901.
31. Al-Mehmadi S, Splitt M, For DDD Study group*, Ramesh V, DeBrosse S, Dessoffy K, et al. FHF1 (FGF12) epileptic encephalopathy: Table. *Neurol Genet.* déc 2016;2(6):e115.
32. Seiffert S, Pendziwiat M, Bierhals T, Goel H, Schwarz N, Ven A van der, et al. Modulating effects of FGF12 variants on NaV1.2 and NaV1.6 associated with

Developmental and Epileptic Encephalopathy and Autism Spectrum Disorder [Internet]. bioRxiv; 2021 [cité 24 mars 2022]. p. 2021.12.03.471090. Disponible sur: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.12.03.471090v1>

33. Parenti I, Lehalle D, Nava C, Torti E, Leitão E, Person R, et al. Missense and truncating variants in CHD5 in a dominant neurodevelopmental disorder with intellectual disability, behavioral disturbances, and epilepsy. *Hum Genet.* 2021;140(7):1109-20.

34. Anderson GR, Aoto J, Tabuchi K, Földy C, Covy J, Yee AX, et al. β -Neurexins Control Neural Circuits by Regulating Synaptic Endocannabinoid Signaling. *Cell.* 30 juill 2015;162(3):593-606.

35. Mochel F, Rastetter A, Ceulemans B, Platzner K, Yang S, Shinde DN, et al. Variants in the SK2 channel gene (KCNN2) lead to dominant neurodevelopmental movement disorders. *Brain.* 1 déc 2020;143(12):3564-73.

36. image issue du cours sur le handicap intellectuel – Dr Ghoumid

AUTEUR(E) : Nom : MOREAU

Prénom : Margaux

Date de soutenance : 15/04/22

Titre de la thèse : Utilisation de l'ACPA dans une cohorte de patients avec troubles du neurodéveloppement consultant au CRDTA de Lille de 2014 à 2017

Thèse - Médecine - Lille « 2022 »

Cadre de classement : Médecine

DES + FST/option : Pédiatrie

Mots-clés : troubles du neurodéveloppement - ACPA

Résumé :

Contexte : notre étude se fixe l'objectif d'étudier l'utilisation de l'analyse sur puce à ADN d'une population d'enfants avec troubles du neurodéveloppement vus au CRDTA sur la période de 2014 à 2017. Elle vise à :

- « Recenser » les étiologies génétiques identifiées chez des enfants consultants pour troubles d'apprentissage en centre expert
- Identifier parmi ces enfants l'intérêt de l'ACPA en fonction du profil syndromique

Méthode : nous avons débuté cette étude sur une base de 2315 patients ayant consultés entre 2014 et 2017. Les 188 patients inclus sont ceux ayant fait l'objet d'une analyse génétique.

Résultats : dans notre cohorte, les ACPA sont réalisées chez des patients avec handicap intellectuel et troubles du neurodéveloppement complexe. Parmi les 150 patients ayant bénéficiés d'une ACPA, 64 patients (43%) sont porteurs d'un CNV dont 26 CNV considérés comme responsable de leurs difficultés. Le rendement diagnostique global pour cette indication est donc de 18%. Les résultats à l'ACPA que nous avons obtenus sont hétérogènes, avec très peu de patients porteurs de CNV communs. Ceci est le reflet d'une hétérogénéité clinique sous-jacente, les patients ayant des diagnostics et phénotypes très variés.

Composition du Jury :

Président : Professeur Sylvie Nguyen The Tich

Asseseurs : Dr Roseline Caumes

Directeur de thèse : Dr Marie-Pierre Lemaitre - Dr Jamal Ghoumid

