



## DIAGNOSTIC MOLECULAIRE DE LA DEFICIENCE INTELLECTUELLE

Référence : **ANPGM\_122**  
Page 1/23

Numéro de version : **1**

Pour les versions révisées :

- Date de 1<sup>ère</sup> mise en application :
- Numéro de l'ancienne version du document : ANPGM\_
- Date de révision :

	Nom	Hôpital	Date
Rédacteur(s)	<i>Dr Bénédicte Gérard</i> <i>Dr Pascale Saugier Veber</i> <i>Pr Jean Louis Mandel</i> <i>Dr Amélie Piton</i>	<i>CHU de Strasbourg</i> <i>CHU de Rouen</i> <i>CHU de Strasbourg</i> <i>CHU de Strasbourg</i>	09/05/2016
Vérificateur(s)	Groupe DI -ANPGM		09/05/2016
Filière	<i>filière ANNDI</i> <i>Pr Laurence Olivier Faivre</i> <i>Pr Christel Thauvin</i> <i>Axe 1 : diagnostic (D Genevieve, JP Bonnefont, D Sanlaville)</i>  <i>filière DéfiScience</i> <i>Dr Delphine Héron</i> <i>Pr Vincent Des Portes</i> <i>Dr Lydie Burglen</i>	<i>CHU de Dijon</i> <i>CHU de Dijon</i>  <i>CHU Pitié Salpêtrière-APHP</i> <i>CHU de Lyon</i> <i>CHU trousseau -APHP</i>	
Approbateur(s)	<b><u>Pour le CA de l'ANPGM :</u></b>  Benoit ARVEILER Cécile ACQUAVIVA Anne-Sophie LEBRE Pascale SAUGIER-VEBER	  CHU Bordeaux CHU Lyon CHU Reims CHU Rouen	05/07/2016

**DIAGNOSTIC MOLECULAIRE DE LA DEFICIENCE INTELLECTUELLE**

Référence : **ANPGM\_122**  
Page 2/23

Numéro de version : **1**

**SOMMAIRE**

1. *Introduction brève décrivant la maladie ou groupe de maladies et le diagnostic clinique*
2. *Quelques points clés :*
  - *Mode de transmission*
  - *Code OMIM de la maladie*
  - *Noms et références des gènes (par exemple, code OMIM, HGNC, NM\_, NG\_, LRG\_, coordonnées génomiques selon la version mentionnée)*
  - *Structure des gènes, des ARN messagers, des protéines*
3. *Pathologie moléculaire*
4. *Corrélations génotype-phénotype*
5. *Méthodes de diagnostic moléculaire, intégrant la description des panels de gènes étudiés en séquençage à moyen débit (par exemple sous forme de tableau), ainsi que les sensibilités diagnostiques de ces outils en fonction du contexte clinique*  
*Recommandations techniques le cas échéant*
6. *Arbre(s) décisionnel(s) pour la prise en charge en diagnostic d'un échantillon, selon les différents contextes cliniques, par exemple : diagnostic, diagnostic présymptomatique, étude chez les apparentés, diagnostic prénatal.*  
*Prévoir un arbre spécifique pour le diagnostic prénatal*
7. *Eventuelles recommandations sur le rendu des résultats, notamment en termes d'interprétation et de conseil génétique, dans le contexte spécifique de la maladie ou du groupe de maladies*
8. *Cotation des analyses selon le RIHN*
9. *Références bibliographiques*

*Annexes éventuelles (à insérer dans le même document) : feuille de prescription, renseignements cliniques, liste des laboratoires*

**DIAGNOSTIC MOLECULAIRE DE LA DEFICIENCE INTELLECTUELLE**Référence : **ANPGM\_122**  
Page 3/23

Numéro de version : 1

*1. Introduction brève décrivant la maladie ou groupe de maladies et le diagnostic clinique*

La déficience intellectuelle (DI), définie par un  $QI < 70$  et classée en DI légère, modérée, sévère ou profonde, touche environ 1 enfant sur 250 et est responsable d'un handicap majeur nécessitant une prise en charge spécialisée tout au long de la vie de la personne. Les causes acquises ne représentent que 30 à 35 % des DI. Ainsi, plus de 2/3 des cas seraient liés à des causes génétiques, héritées ou *de novo*. Le diagnostic étiologique moléculaire est alors indispensable pour établir avec certitude le risque de récurrence au sein de sa famille. Outre le conseil génétique, ce diagnostic étiologique peut, dans certains cas, permettre la mise en place d'une thérapeutique et d'un suivi médical adaptés chez ces patients.

L'évaluation de la déficience intellectuelle selon les recommandations de la DSM-V ([\*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders\*](#)) repose à la fois sur l'évaluation du fonctionnement intellectuel global (mesure du QI par divers tests psychométriques) et sur l'évaluation du fonctionnement adaptatif (mesure par diverses échelles comme l'échelle de Vineland). Elle est dans un certain nombre de cas isolée mais elle peut être associée à :

- des troubles de la croissance affectant les 3 paramètres (poids, taille et périmètre crânien)
- une dysmorphie (faciale, anomalie des extrémités,...)
- des malformations affectant le SNC (système nerveux central) ou d'autres organes
- des troubles du comportement, notamment des troubles envahissants du développement (troubles du spectre autistique)
- une épilepsie.

*2. Quelques points clés :*

- *Mode de transmission*
- *Code OMIM de la maladie*
- *Noms et références des gènes (par exemple, code OMIM, HGNC, NM\_, NG\_, LRG\_, coordonnées génomiques selon la version mentionnée)*
- *Structure des gènes, des ARN messagers, des protéines*

Si la DI a une incidence élevée, elle regroupe en réalité de très nombreuses maladies rares. Tous les modes de transmission génétique peuvent être observés : lié à l'X, autosomique récessif, autosomique dominant ou dominant *de novo*.

En fonction de l'entrée clinique, le nombre de gènes potentiellement impliqués est variable :

- Un à quelques dizaines de gènes dans le cadre des patients avec des signes évocateurs d'un syndrome génétique connu (exemple : syndrome de Cornelia de Lange) ou appartenant à un groupe phénotypique identifié (exemple : DI avec excès de croissance, DI avec microcéphalie  $< -3$  DS)
- Plus de 500 gènes dans le cas de la DI isolée avec ou sans autisme, avec ou sans épilepsie

**DIAGNOSTIC MOLECULAIRE DE LA DEFICIENCE INTELLECTUELLE**Référence : **ANPGM\_122**  
Page 4/23

Numéro de version : 1

- Plus de 2000 gènes OMIM dans les cas de patients ayant une présentation syndromique entrant dans le cadre des anomalies du développement (atteinte d'autres tissus ou organes, malformations associées ...)

Le NGS fait désormais partie de l'arsenal des techniques disponibles pour les laboratoires de diagnostic, ainsi que l'ont montré les expériences pilotes françaises et internationales. La réalisation de ces analyses a permis de dégager une liste de 44 gènes les plus fréquemment mutés en France. Un tel « core panel » diagnostique permettra théoriquement d'établir un diagnostic étiologique dans 10 à 12 % des cas de DI sans orientation clinique évidente.

### 3. Pathologie moléculaire

Les mécanismes moléculaires pouvant être à l'origine d'une déficience intellectuelle isolée (sans malformation associée) sont extrêmement nombreux et encore incomplètement connus. Parmi les DI, différentes catégories de fonctions cellulaires peuvent être altérées telles :

- Anomalie de la synaptogenèse ou du trafic des vésicules synaptiques
- Anomalie de la production, de la migration, de la différenciation, de la croissance et/ou du maintien des neurones
- Mécanismes de toxicité neuronale
- Anomalie de l'expression des gènes par modification de la méthylation de l'ADN et/ou de la chromatine ou par la modification de complexes co-activateurs de la transcription ou par la modification de la régulation de la traduction.

### 4. Corrélations génotype-phénotype

Le grand nombre de gènes à l'origine de DI ainsi que la multiplicité des mécanismes moléculaires en cause empêchent la description exhaustive de corrélations génotype-phénotype. Cette extrême diversité permet de souligner la nécessité de laboratoires experts et de cliniciens experts qui doivent être sollicités en support pour l'interprétation des données (cf infra).

### 5. Méthodes de diagnostic moléculaire, intégrant la description des panels de gènes étudiés en séquençage à moyen débit (par exemple sous forme de tableau), ainsi que les sensibilités diagnostiques de ces outils en fonction du contexte clinique. Recommandations techniques le cas échéant

Les analyses sont principalement réalisées par NGS. Pour certains gènes, l'analyse par d'autres méthodes (séquençage Sanger, analyse de fragment, MLPA ...) reste utilisée : régions difficiles à explorer en NGS en raison de séquences répétées ou de la richesse en CG, petits gènes, mutations non détectables par NGS (par exemple, expansions CGG du gène *FMR1*).

En annexe sont présentées :

## DIAGNOSTIC MOLECULAIRE DE LA DEFICIENCE INTELLECTUELLE

Référence : **ANPGM\_122**  
Page 5/23

Numéro de version : **1**

- une liste non exhaustive des tests proposés en France pour le diagnostic de DI syndromiques avec le taux actuel de positivité (Annexe 1)
  - la liste des laboratoires proposant le panel DI44 (Annexe 2)
6. *Arbre(s) décisionnel(s) pour la prise en charge en diagnostic d'un échantillon, selon les différents contextes cliniques, par exemple : diagnostic, diagnostic présymptomatique, étude chez les apparentés, diagnostic prénatal.*  
*Prévoir un arbre spécifique pour le diagnostic prénatal*

A ce jour, pour le diagnostic moléculaire des DI, plusieurs approches sont utilisées selon les indications cliniques :

- Dans le cas d'un patient présentant un tableau clinique évocateur d'un syndrome génétique connu (ex : Syndrome de Coffin Lowry) ou un groupe phénotypique identifié (ex : microcéphalie), une analyse par séquençage Sanger ou petits panels ciblés est proposée (Annexe 1)
- En cas de DI isolée (avec ou sans épilepsie ou autisme) avec ACPA normale, il peut être actuellement proposé
  - Le panel DI44 : il s'agit un panel transitoire développé afin de mettre en place un maillage sur le territoire national de laboratoires experts dans le cadre du diagnostic de la DI. La sensibilité diagnostique attendue est de 10-12 % (en cours d'évaluation)
  - Le panel de 450 gènes : la sensibilité diagnostique attendue est d'au moins 25 % (avec ou sans épilepsie ou autisme) (en cours d'évaluation)
  - L'exome ou l'exome clinique : la sensibilité diagnostique attendue est d'au moins 35 % (avec ou sans épilepsie ou autisme) (en cours d'évaluation)
- Dans le cas des patients présentant une DI dans un contexte malformatif et avec ACPA normale, il peut être proposé :
  - L'exome clinique : analyse de 4800 gènes associés à des phénotypes cliniques connus.
  - L'exome
 La sensibilité diagnostique attendue est de 35 %.

Une évaluation coût/efficacité de ces différentes approches diagnostiques est actuellement en cours pour ces différentes branches diagnostiques et permettra de réévaluer prochainement les arbres décisionnels proposés dans ce document.

### **6.1 Arbre décisionnel pour le propositus** (Figure 1)

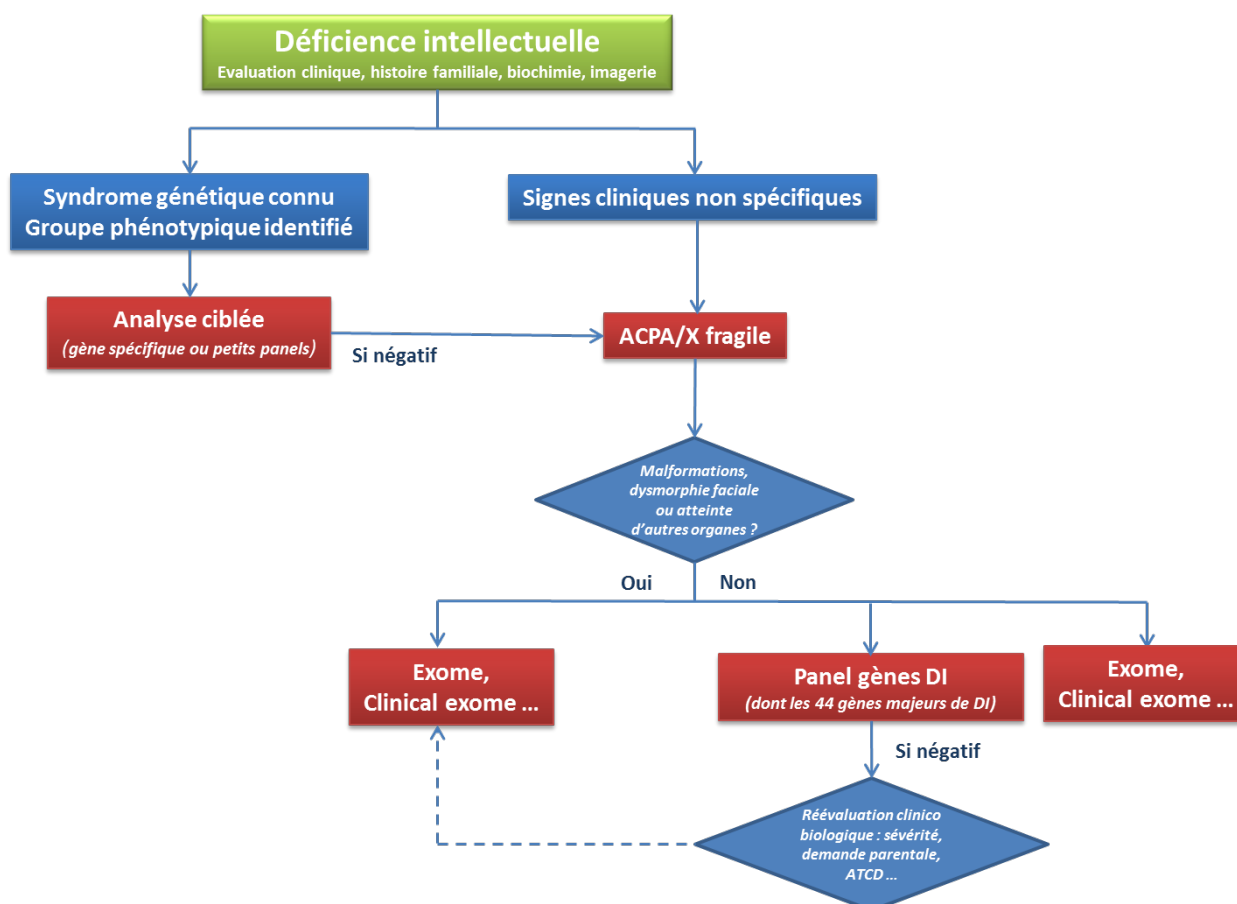
**Prérequis :**

## DIAGNOSTIC MOLECULAIRE DE LA DEFICIENCE INTELLECTUELLE

Référence : **ANPGM\_122**  
Page 6/23

Numéro de version : 1

- ADN des deux parents. Dans le cas où le prélèvement des deux parents n'est pas réalisable, et en fonction de la configuration familiale (famille multiplex, mère disponible, consanguinité), une analyse spécifique peut être proposée (analyse du chromosome X seul par exemple, ou recherche de variants dans les zone d'homozygotie si consanguinité parentale ...)
- Second prélèvement du cas index (facultatif si analyse en trio)
- Cahier clinique complété (modèle en Annexe 3)
- Consentement génétique et attestation de consultation. En cas d'analyse non ciblée (exome, exome clinique), le consentement doit signifier l'attitude en cas de découverte d'une altération incidente (*incidental finding*).



## DIAGNOSTIC MOLECULAIRE DE LA DEFICIENCE INTELLECTUELLE

Référence : **ANPGM\_122**  
Page 7/23

Numéro de version : 1

### Analyse des données :

L'analyse est faite par un ou plusieurs biologistes habilités à cette analyse. Cette analyse doit se faire selon des recommandations établies de façon consensuelle entre les différents membres du réseau NGS (filtres utilisés en routine, séquence d'analyse, critères qualité d'acceptation d'un échantillon et d'un run, région analysée, définition des gènes de classe A (majeurs, 100 % de couverture > 30X garantie), B (couverture non garantie) ou C (recherche) ...)(Guidelines for diagnostic next generation sequencing, 17/10/2014, G. Matthijs)

Les variants doivent être interprétés selon la classification internationale suivante (Wallis et al., 2013 ; Richards et al., 2015)

Classe	Interprétation du variant	Commentaires dans le CR
Classe 1	Variant certainement non pathogène	<i>non rapporté dans le CR</i>
Classe 2	Variant probablement non pathogène	<i>non rapporté dans le CR</i>
Classe 3	Variant de signification clinique inconnue	Ne confirme ni n'infirme le diagnostic. Ne doit pas être utilisé pour le conseil génétique
Classe 4	Variant probablement pathogène	Compatible avec le diagnostic clinique
Classe 5	Variant certainement pathogène	Confirme le diagnostic clinique

Les variants de classe 4 (et 2) correspondent à de fort degré de certitude (> 95 %)

Lorsqu'un variant de classe 3 est identifié et fortement suspecté d'être pathogène (clinique différente de celle rapportée dans la littérature, gène peu connu ...), une expertise clinico biologique en réunion pluridisciplinaire est recommandée

### Confirmation par séquençage Sanger

La confirmation par séquençage Sanger permet :

- De vérifier la présence de la mutation en cas de couverture faible (< 30X)
- De vérifier le résultat sur une méthode indépendante
- De réaliser la ségrégation familiale

Elle n'est pas obligatoire si la profondeur est suffisante et si l'identité de l'échantillon a été contrôlée par d'autres moyens avant l'émission du compte rendu (génotypage indépendant de SNP d'identitovigilance par exemple).

La cotation de l'analyse du propositus suit les recommandations de l'ANPGM en fonction de la taille du panel étudié. Cette cotation inclut l'analyse du propositus (de l'extraction au rendu du résultat) ainsi que les vérifications Sanger, MLPA, PCRq du propositus et les études familiales indispensables pour interpréter les variants de classe 3.

**DIAGNOSTIC MOLECULAIRE DE LA DEFICIENCE INTELLECTUELLE**Référence : **ANPGM\_122**  
Page 8/23

Numéro de version : 1

Pour les panels de plus de 500Kb (DI44, DI450, exome clinique...), la cotation N352 est utilisée.

**6.2 Arbre décisionnel pour l'apparenté**

En cas d'identification d'un variant de classe 4 ou 5, l'analyse de la ségrégation familiale permet de préciser le conseil génétique des apparentés. Ces analyses font l'objet d'une cotation N353 sauf si l'analyse des apparentés est préalable à l'interprétation de ce variant chez le propositus (ex/vérification du caractère *de novo* du variant). Dans ce cas, l'analyse des parents est incluse dans le forfait NGS du propositus.

**6.3 Arbre décisionnel pour le diagnostic prénatal**

Recommandations pour le DPN : se reporter au document BP-ANPGM\_001\_DPN

Un DPN ne peut être réalisé qu'en cas d'identification dans la famille d'une mutation de classe 4 ou 5, en confrontation avec les données cliniques.

En cas de mutation *de novo*, un DPN peut être proposé en raison du risque de mosaïque parentale.

7. *Eventuelles recommandations sur le rendu des résultats, notamment en termes d'interprétation et de conseil génétique, dans le contexte spécifique de la maladie ou du groupe de maladies*

Le compte rendu doit s'appuyer sur les exigences de la norme iso15189 et sur les recommandations de l'ANPGM.

- Compte rendu avec identification d'un (ou plusieurs) variant(s) de classe 4 ou 5 :  
Compte rendu avec les éléments en faveur de la pathogénicité de la mutation rapportée, du risque de récurrence pour la famille, de la possibilité de réaliser un diagnostic prénatal
- Compte rendu avec identification d'un variant de classe 3 :  
Compte rendu négatif mais mentionnant la présence d'un variant de classe 3, non utilisable pour le conseil génétique. Les variants de signification inconnue doivent être bien séparés des variants pathogènes ou probablement pathogènes. Les éléments en faveur et en défaveur de sa pathogénicité doivent être rapportés, en insistant sur la nécessité de reprendre l'interprétation dans quelques mois/années en fonction de l'évolution des connaissances et de l'évolution clinique du patient. Pour plus de clarté, l'ensemble de ces éléments peut figurer dans un courrier de synthèse et non dans le compte-rendu qui est transmis au patient.





**DIAGNOSTIC MOLECULAIRE DE LA DEFICIENCE INTELLECTUELLE**

Référence : **ANPGM\_122**  
Page 9/23

Numéro de version : **1**

- Compte rendu négatif mentionnant les limites du test, la sensibilité diagnostique attendue, la possibilité de réévaluation ultérieure du dossier par le laboratoire, pour tenir compte de l'évolution des connaissances dans ce domaine.

Tout compte rendu doit aussi mentionner, outre les éléments requis par la norme 15189, la liste de gènes testés ou le nom du kit commercial et sa version, la méthode d'enrichissement, le séquenceur, la version du pipeline informatique, la sensibilité et spécificité analytiques attendues (SNV et CNV).

Concernant les variants de découverte fortuite (*incidental findings*) :

Le laboratoire doit définir, en accord avec les cliniciens, sa politique de rendu de variants de découverte fortuite, s'ils sont clairement pathogènes dans des gènes «actionnables » (présentant un bénéfice pour la prise en charge du patient) en s'appuyant sur les recommandations américaines (Green *et al.*, Genet Med 2013).

**DIAGNOSTIC MOLECULAIRE DE LA DEFICIENCE INTELLECTUELLE**

Référence : **ANPGM\_122**  
Page 10/23

Numéro de version : **1**

8. *Cotation des analyses selon le RIHN*

<i>Test</i>	<i>Sensibilité diagnostique</i>	<i>Taille de capture</i>	<i>Cotation RIHN</i>
<i>DI44</i>	<i>10-12% attendue</i>	<i>294 Kb</i>	<i>N352 (BHN8170)</i>
<i>DI450</i>	<i>&gt; 25 % attendue</i>	<i>2 Mb</i>	<i>N352 (BHN8170)</i>
<i>Exome, exome clinique</i>	<i>&gt; 35 % attendue</i>	<i>&gt; 10 Mb</i>	<i>N352 (BHN8170)</i>

9. *Références bibliographiques*

- 1- Rehm HL, Bale SJ, Bayrak-Toydemir P, Berg JS, Brown KK, Deignan JL, Friez MJ, Funke BH, Hegde MR, Lyon E; Working Group of the American College of Medical Genetics and Genomics Laboratory Quality Assurance Committee. ACMG clinical laboratory standards for next-generation sequencing. *Genet Med.* 2013 Sep;15(9):733-47.
- 2- Green RC, Berg JS, Grody WW, Kalia SS, Korf BR, Martin CL, McGuire AL, Nussbaum RL, O'Daniel JM, Ormond KE, Rehm HL, Watson MS, Williams MS, Biesecker LG; American College of Medical Genetics and Genomics. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genet Med.* 2013 Jul;15(7):565-74.
- 3- van El CG, Cornel MC, Borry P, Hastings RJ, Fellmann F, Hodgson SV, Howard HC, Cambon-Thomsen A, Knoppers BM, Meijers-Heijboer H, Scheffer H, Tranebjaerg L, Dondorp W, de Wert GM; ESHG Public and Professional Policy Committee. Whole-genome sequencing in health care. Recommendations of the European Society of Human Genetics. *Eur J Hum Genet.* 2013 Jun;21 Suppl 1:S1-5.
- 4- Yang Y, Muzny DM, Reid JG, Bainbridge MN, Willis A, Ward PA, Braxton A, Beuten J, Xia F, Niu Z, Hardison M, Person R, Bekheirnia MR, Leduc MS, Kirby A, Pham P, Scull J, Wang M, Ding Y, Plon SE, Lupski JR, Beaudet AL, Gibbs RA, Eng CM. Clinical whole-exome sequencing for the diagnosis of mendelian disorders. *N Engl J Med.* 2013 Oct 17;369(16):1502-11.
- 5- Trakadis YJ, Buote C, Therriault JF, Jacques PÉ, Larochelle H, Lévesque S. PhenoVar: a phenotype-driven approach in clinical genomics for the diagnosis of polymalformative syndromes. *BMC Med Genomics.* 2014 May 12;7:22.
- 6- Redin C, Gérard B, Lauer J, Herenger Y, Muller J, Quartier A, Masurel-Paulet A, Willems M, Lesca G, El-Chehadeh S, Le Gras S, Vicaire S, Philipps M, Dumas M, Geoffroy V, Feger C, Haumesser N, Alembik Y, Barth M, Bonneau D, Colin E, Dollfus H, Doray B, Delrue MA, Drouin-Garraud V, Flori E, Fradin M, Francannet C, Goldenberg A, Lumbroso S, Mathieu-Dramard M, Martin-Coignard D, Lacombe D, Morin G, Polge A, Sukno S, Thauvin-Robinet C, Thevenon J, Doco-Fenzy M, Genevieve D, Sarda P, Edery P, Isidor B, Jost B, Olivier-Faivre L, Mandel JL, Piton A.



**DIAGNOSTIC MOLECULAIRE DE LA DEFICIENCE INTELLECTUELLE**

Référence : **ANPGM\_122**  
Page 11/23

Numéro de version : **1**

Efficient strategy for the molecular diagnosis of intellectual disability using targeted high-throughput sequencing. *J Med Genet.* 2014 Nov;51(11):724-36.

7- Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, Grody WW, Hegde M, Lyon E, Spector E, Voelkerding K, Rehm HL; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015 May;17(5):405-24.

8- Wallis Y, Payne S, McAnulty C, Bodmer D, Sisterman E, Robertson K, Moore D, Abb S, Dean Z, Devereau A. Practice Guidelines for the Evaluation of Pathogenicity and the Reporting of Sequence Variants in Clinical Molecular Genetics. *ACGS*, 2013

## DIAGNOSTIC MOLECULAIRE DE LA DEFICIENCE INTELLECTUELLE

Référence : ANPGM\_122  
Page 12/23

Numéro de version : 1

ANNEXE 1 : Liste non exhaustive de petits panels actuellement développés en France sur des entrées cliniques à orientation phénotypique

Test	laboratoire	Gènes	Sensibilité diagnostique actuelle	Taille capture	Cotation propositus
Syndrome de Rubinstein-Taybi	Bordeaux	CREBBP, EP300	40 %	24 Kb	N351
Syndromes génétiques avec fentes palatines et dysmorphie et/ou déficience intellectuelle	Montpellier	ANKRD11, CHD7, COLEC11, DVL1, EDN1, EDNRA, EFTUD2, EIF4A3, FAF1, FGD1, FLNA, FLNB, GNAI3, GRHL3, IRF6, KDM6A, KMT2A, KMT2D, MASP1, MID1, PHF8, PLCB4, POLR1A, POLR1C, POLR1D, RBM10, RIPK4, ROR2, SATB2, SF3B4, SNRNPB, SOX9, SPECC1L, SRCAP, TBX1, TBX22, TCOF1, TFAP2A, TGDS, TXNL4A, WNT5A, YAP1	57 %	119 Kb	N352
HNP : Filaminopathies et autres anomalies de migration neuronale	Bordeaux	FLNA, ARFGEF2, ERMARD, NR2F1, PAFAH1B1, DCX, FAT4, DCHS1	Filles : 22%, Garçons 14%	82 Kb	N351
NBIA : Neurodégénérescence avec accumulation intracérébrale de fer	Bordeaux	WDR45, FA2H, PANK2, PLA2G6, FTL, CP, c19orf12, DCAF17, ATP13A2	20 %	34 Kb	N351
Syndrome de Rett, Rett-like	Paris, Hôpital Cochin	MECP2, CDKL5, FOXG1, MEF2C, IQSEC2, MBD5, ARX, STXBP1	17 %	124 Kb	N352
Syndrome de Rett, Rett-like	Nancy	MECP2, CDKL5, FOXG1, MEF2C, IQSEC2	10 %	20 Kb	N351
Syndrome de Rett	Saint Etienne				
Malformations corticales	Strasbourg, Cochin	ACTB, ACTG1, ARX, C6ORF70, CCND2, CUL4B, DCX, DYNC1H1, EML1, FLNA, GPR56, KIAA1279, KIF5C, LIS1, MAP3K4, NDE1, NOTCH3, OCLN, RABGAP1, RELN, RTTN, SNAP29, TUBA1A, TUBB5, TUBA8, TUBB2B, TUBG1, WDR62	18 %	327 Kb	N352
Syndrome CHARGE	Poitiers	CHD7, EFTUD2, HOXA1	55 %	37 Kb	N351
Holoprosencéphalie	Rennes	SHH, ZIC2, SIX3, TGIF1, GLI2, PTCH1, GAS1, TDGF1, CDON, DISP1, FOXH1, NODAL, FGF8, HHAT, DLL1, SUFU, SOX2, FGFR1, LMBR1	30 %	111 Kb	N352
Syndrome de Cornelia de Lange	Rouen	NIPBL, SMC1A, SMC3, HDAC8, RAD21, ESCO2, CREBBP, EP300	21 %	71 Kb	N351
Hydrocéphalies	Rouen	L1CAM, MPDZ, CCDC88C	35 %	31 Kb	N351
Anomalie de la voie NER (nucleotid excision repair)	Strasbourg	DDB1, ERCC1, ERCC2 (XPD), ERCC3 (XPB), ERCC5 (XPG), ERCC6 (CSB), ERCC8 (CSA), GTF2H5 (TTDA), MPLKIP (TTDN1), POLH, USP7, UVSSA (KIAA1530), XPA, XPC, ELL, PCNA, RNF113A, SMARCAL1	43 %	62 kb	N351
Syndrome de Bardet Biedl et ciliopathies	Strasbourg	BBS1, BBS2, ARL6, BBS4, BBS5, MKKS, BBS7, TTC8, BBS9, BBS10, TRIM32, BBS12, MKS1, CEP290, WDPCP, SDCCAG8, LZTFL1, BBIP1, IFT27, IFT172, ALMS1, NPHP1, INVS, NPHP3, NPHP4, IQCB1, GLIS2, RPGRIP1L, NEK8, TMEM67, TTC21B, TMEM216, AHI1, CCDC28B, CC2D2A, TCTN2, B9D1, B9D2, TMEM231, XPNPEP3, ZNF423, WDR19, CEP164, ANKS6, INPP5E, ARL13B, OFD1, KIF7, TCTN1, TMEM237, CEP41, TMEM238, C5orf42,	80 %	337 Kb	N352

## DIAGNOSTIC MOLECULAIRE DE LA DEFICIENCE INTELLECTUELLE

Référence : ANPGM\_122  
Page 13/23

Numéro de version : 1

		<i>TCTN3, CSPP1, PDE6D, DCDC2A, CEP83</i>			
Syndrome de Coffin lowry	Strasbourg	<i>RPS6KA3, ATRX, TCF4, PHF6, MED12, CASK</i>	25 %	58 kb	N351
Panel Rasopathies	Robert Debré - APHP	<i>PTPN11, SOS1, RAF1, SHOC2, BRAF, MAP2K1, MAP2K2, KRAS, NRAS, HRAS, RIT1, RRAS, c-CBL, SOS2, SH2B3, LZTR1, SPRED1, NF1, RAC2, RRAS2, MRAS, CDC42, SPRED2, SON, NBAS, RASGRP2, RASA2, RASA1</i>	30%	110 Kb	N352
Panel Leucodystrophies	Robert Debré - APHP	<i>TREX1, RNASEH2B, RNASEH2C, RNASEH2A, SAMHD1, ADAR, GFAP, DARS2, EARS2, MLC1, HEPACAM, EIF2B1, EIF2B2, EIF2B3, EIF2B4, EIF2B5, TUBB4A, FAM126A, POLR3A, POLR3B, PLP1, GJC2, MCT8, LMNB1, DARS, ALDH3A2</i>	30%	65 Kb	N351
Panel Microcéphalies Primitives	Robert Debré - APHP	<i>MCPH1, WDR62, CDK5RAP2, CASC5, ASPM, STIL, CEP135, ZNF335, PHC1, CDK6, CENPE, HsSAS-6, NDE1, PNKP, BUB1B, CIT, CENPJ, CEP152, ATR, RBBP8, CEP63, NIN, DNA2, MAP4, RNU4ATAC, PCNT, ORC1, ORC4, ORC6, CDT1, CDC6, PLK4, TUBGCP6, TUBGCP4, MSMO1, ANKLE2</i>	20%	200 Kb	N352
Syndrome de Baraitser Winter	Paris Robert Debré	<i>ACTB, ACTG1</i>	?	< 20Kb	N350
Sclérose Tubéreuse de Bourneville	Anger	<i>TSC1, TSC2</i>			
Tuberous Sclerosis Complex	Saint Etienne				
Hydranencéphalie - agénésie du corps calleux - anomalies génitales	Saint Etienne				
Syndrome oculo cérébro rénal de Lowe	Grenoble				
Déficit en GLUT1 ou maladie de Vivo	Paris Bichat				
CDG type I, II et III	Paris Bichat				
Alphadystroglycanopathies	Paris Bichat				
Syndrome d'Angelman	Paris Cochin				
Syndrome de Pitt-Hopkins	Paris Cochin				
Syndrome de Mowat-Wilson	Paris Cochin				
Syndrome de Goldberg-Shrintzen	Paris Cochin				
Syndrome de Kleefstra	Paris Robert Debré				
Syndrome de Smith-Lemli-Opitz	Paris Saint Antoine				
Syndrome CHARGE	Paris Saint Antoine				

**DIAGNOSTIC MOLECULAIRE DE LA DEFICIENCE INTELLECTUELLE**

 Référence : **ANPGM\_122**  
 Page 14/23

Numéro de version : 1

*ANNEXE 2 : liste des 44 gènes de DI du core panel à explorer au minimum*

Test	Gènes
DI44	<i>ANKRD11, ARID1B, ATRX, CASK, CTNNB1, CUL4B, DLG3, DYRK1A, EP300, FOXP1, GATAD2B, GRIA3, GRIN1, GRIN2A, GRIN2B, IL1RAPL1, IQSEC2, KDM5C, KMT2A (MLL), MECP2, MED13L, NAA10, PQBP1, PTCHD1, SATB2, SCN2A, SCN8A, SETBP1, SHANK3, SLC16A2, SLC2A1, SLC6A8, SLC9A6, SMARCA2, SMC1A, STXBP1, SYNGAP1, TBR1, TCF4, UPF3B, FOXG1, CDKL5, RAI1, WDR45</i>

**DIAGNOSTIC MOLECULAIRE DE LA DEFICIENCE INTELLECTUELLE**

 Référence : **ANPGM\_122**  
 Page 15/23

 Numéro de version : **1**

 ANNEXE 3 : *Fiche de renseignements cliniques*
**Médecin senior demandeur:**
**Nom :**
**Prénom :**
**SERVICE :**
**Tel :**
**E mail :**

Cachet du médecin

**CAHIER CLINIQUE**
**Séquençage haut débit et Déficience Intellectuelle**
**A. PROPOSANT**

NOM : .....

Prénom : .....

Date de naissance : .....

 Sexe :  masculin  féminin

Etiquette du patient

**Pièces indispensables à fournir pour toute inclusion**

- Cahier clinique ci joint
- Photocopie du Compte-rendu de consultation (avec photos si disponibles)
- Copie de l'arbre généalogique (préciser l'âge et le niveau scolaire de la fraterie)
- Consentements
  - Standard pour les analyses suivantes : panel ciblé, panel DI44, panel DI450
  - Si analyse non ciblée (exome, clinical exome) le consentement doit mentionner la conduite à tenir en cas de découverte fortuite

**Prélèvements : minimum 3 ml de sang sur EDTA ou prélèvement salivaire ou 7 µg d'ADN extrait**

- **Prélèvements des deux parents** (si les deux parents ne sont pas disponibles, contacter le laboratoire avant)
- **Prélèvement de l'enfant atteint**
- Prélèvements facultatifs : autres enfants ou apparentés atteints (à discuter avec le laboratoire)

## DIAGNOSTIC MOLECULAIRE DE LA DEFICIENCE INTELLECTUELLE

Référence : **ANPGM\_122**  
Page 16/23

Numéro de version : 1

### RENSEIGNEMENTS FAMILIAUX

#### **HISTOIRE FAMILIALE**

Cas sporadique       cas familial (préciser nombre de sujets atteints, y compris le cas index :.....)

Anétécédents familiaux *(les préciser sur l'arbre généalogique)* :

Autisme       DI       Schizophrénie       Anorexie       TED       Troubles anxieux  
 Hyperkinesie/ADHD       Troubles des apprentissages

Consanguinité :     Oui     Non       Non déterminé      *(si oui, le préciser sur l'arbre généalogique)*

Mode de transmission suspecté : .....

Arbre généalogique :

#### ***INFORMATIONS SUR LA MERE***

NOM : ..... Nom de jeune file : .....Prénom : ..... Date de naissance :

..... Origine géographique : .....

Niveau scolaire (type de classe et d'école) : ..... Activité professionnelle :

.....

Evaluation psychométrique :  oui     non    date : ..... Résultat : .....

Antécédents neurologiques : .....

#### ***INFORMATION SUR LE PERE***

NOM : .....Prénom : ..... Date de naissance : ..... Origine

géographique : .....

Niveau scolaire (type de classe et d'école) : ..... Activité professionnelle :

.....





**DIAGNOSTIC MOLECULAIRE DE LA DEFICIENCE INTELLECTUELLE**

Référence : **ANPGM\_122**  
Page 17/23

Numéro de version : **1**

Evaluation psychométrique :  oui  non date : ..... Résultats :.....

Antécédents neurologiques : .....

**INFORMATION SUR LA FRATRIE si symptomatique (remplir un nouveau cahier clinique par enfant atteint)**

- NOM : .....Prénom : ..... Date de naissance ..... symptomatologie :.....

- NOM : .....Prénom : ..... Date de naissance : ..... symptomatologie :.....

- NOM : .....Prénom : ... ..... Date de naissance : ..... symptomatologie :.....

**ANTECEDENTS PERSONNELS et EXAMEN CLINIQUE**

**GROSSESSE :**

- gémellaire  AMP : .....
- déroulement normal anomalies échographiques anténatales :.....
- RCIU
- Intoxication/infection maternelle: .....

Accouchement :  A terme  Préaturé : ..... Apgar .....PN :..... TN : ..... PCN :.....

**PRINCIPAUX ANTECEDENTS MEDICAUX (notamment ORL, ophtalmologiques, atteinte d'organes) :**

.....  
.....  
.....

**COMORBIDITES NEUROLOGIQUES :**

- Migraines  Somnambulisme  Mouvements anormaux paroxystiques

***DEVELOPPEMENT PSYCHOMOTEUR ET COGNITIF***

Age d'acquisition : position assise : ..... marche : ..... premiers mots : .....

Langage:  normal  Absence langage  < 50 mots  régression du langage : *à partir de*  
.....

Evaluation psychométrique :  oui (joindre le compte-rendu) date : .....  non

QI : ..... Autre échelle cognitive (ou AD estimé) : .....

Déficiência intellectuelle :  légère  modérée  sévère ou profonde



**DIAGNOSTIC MOLECULAIRE DE LA DEFICIENCE INTELLECTUELLE**

Référence : **ANPGM\_122**  
Page 18/23

Numéro de version : 1

Régression :  oui  non  
 Scolarisation :  normale  CLIS  IME  Autre (préciser) : .....  
 Autonomie (adulte) :  complète  partielle  très réduite  
 Activité professionnelle :

**EXAMEN GENERAL**

Date de l'examen : ..... Age : .....

Poids: .....kg .....DS Taille : .....cm .....DS PC : .....cm .....DS

Dysmorphie :  Oui  Non Décrire brièvement : .....

.....

Anomalies somatiques :  Oui  Non Décrire brièvement :

.....

.....

.....

**EXAMEN NEUROLOGIQUE**

Epilepsie :  oui  non **si oui, remplir la section correspondance p.6**

Hypotonie :  oui  non si oui préciser : .....

Syndrome pyramidal :  oui  non si oui préciser : .....

Syndrome extra-pyramidal :  oui  non si oui préciser : .....

Syndrome cérébelleux / Ataxie :  oui  non si oui préciser : .....

Neuropathie :  oui  non si oui préciser : .....

Myopathie :  oui  non si oui préciser : .....

Mouvements anormaux :  oui  non si oui préciser : .....

Troubles oculomoteurs  oui  non si oui préciser : .....

Autres anomalies neurologiques : .....

## DIAGNOSTIC MOLECULAIRE DE LA DEFICIENCE INTELLECTUELLE

Référence : **ANPGM\_122**  
Page 19/23

Numéro de version : 1

### EXAMEN PSYCHIATRIQUE

Troubles de type autistique:  oui  non

Si oui , préciser le degré des symptômes autistiques :

Atteinte communication :  légère  modérée  sévère

Atteinte ISR  légère  modérée  sévère

Atteinte Comportement  légère  modérée  sévère

Troubles du sommeil  oui  non si oui préciser : .....

Troubles alimentaires  oui  non si oui préciser : .....

Hyperkinésie/ADHD  oui  non si oui préciser : .....

Troubles anxieux  oui  non si oui préciser : .....

Troubles des apprentissage  oui  non si oui préciser : .....

Autres : .....

## EXAMENS PRECEDEMMENT REALISES

### ANALYSES GENETIQUES REALISEES

X fragile :  Normal  En cours  Non fait

Caryotype:  Normal  En cours  Non fait résultat : .....

CGH :  Normale  En cours  Non fait résultat : .....

Type de puce : .....

MLPA, FISH : .....

### Séquençage direct de :

ARX  EPM1  EPM2  LGI1  MECP2  PCDH 19  SCN1A  SLC2A1

Autres gènes : .....

Résultats : .....



**DIAGNOSTIC MOLECULAIRE DE LA DEFICIENCE INTELLECTUELLE**

Référence : **ANPGM\_122**  
Page 20/23

Numéro de version : **1**

**ANALYSES BIOCHIMIQUES ET METABOLIQUES** : plutot que « autre » je mettrai bien « anomalie détectée, type »

- Bilan thyroïdien (T3, T4, TSH)     Normal     Non fait     Autre : .....
  - CAA sang / urines :                     Normal     Non fait     Autre : .....
  - NH4+                                         Normal     Non fait     Autre : .....
  - CAO urines :                               Normal     Non fait     Autre : .....
  - Lactate/pyruvate :                     Normal     Non fait     Autre : .....
  - PL (précisez ? neurotransmetteurs ? autres ?):     Normal     Non fait     Autre :
  - Autres bilans :                             Glycosylation     Créatine     Métabolisme du cholestérol  
      AICAR             SAICAR  
     anomalie détectée ?
  - Autres : .....
- .....

**IMAGERIE:**     IRM     TDM     ETF     Absence d'imagerie

Résultats : .....

.....

.....

## DIAGNOSTIC MOLECULAIRE DE LA DEFICIENCE INTELLECTUELLE

Référence : **ANPGM\_122**  
Page 21/23

Numéro de version : **1**

### à remplir uniquement si EPILEPSIE

**Age de début** :  Nouveau-Né  Nourrisson  3-6 ans  7-10 ans  11-17ans  Adulte : .....

#### **Phénoménologie des crises**

*si plusieurs types au cours de l'évolution, noter les ages et préciser la fréquence si possible (/an, /mois, /jour)*

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Crise Fébrile simple | <input type="checkbox"/> Crise Fébrile complexe           |
| <input type="checkbox"/> Etat de Mal          | <input type="checkbox"/> Crises Sérielles (Orage-Cluster) |
| <input type="checkbox"/> Absence typique      | <input type="checkbox"/> Absence atypique                 |
| <input type="checkbox"/> Myoclonies           | <input type="checkbox"/> Crises Toniques                  |
| <input type="checkbox"/> Crises Atoniques     | <input type="checkbox"/> Crises Tonico-Cloniques          |
| <input type="checkbox"/> Spasmes              | <input type="checkbox"/> Crises Motrices Bilatérales      |

Auras  Végétatifs  Déjà Vu  Visuel  Auditif  Olfactif Autres : \_\_\_\_\_

Crises Focales (Description Succincte) : \_\_\_\_\_

Altération de la Conscience  Oui  Non

**Facteurs Favorisants** :  Sommeil  Stimulation Lumineuse  Fièvre  Autres : \_\_\_\_\_

#### **Syndrome Epileptique suspecté (si plusieurs dans l'évolution, numéroter) :**

- Crises Bénignes Néonatales  Crises Bénignes Infantiles  Familiales
- Encéphalopathie Epilept Infantile Précoce avec Myoclonies  EEIP avec Spasmes
- Epilepsie à crises migrantes
- Crises Fébriles Plus  Dravet  Dravet Atypique
- West  Doose  Lennox-Gastaut
- Myoclonique Progressive  Myoclonique non progressive
- Absences de l'enfant  Absences Adolescent  Absences Photosensibles -Jeavons
- Myoclonique Juvénile  Tonico-Clonique Prédominante
- Généralisée autre : \_\_\_\_\_
- Focale à Pointes Centro-temporales  Typique  Atypique
- Encéphalopathie Epileptique avec Pointe-Ondes Continues au cours du Sommeil
- Landau-Kleffner
- Focale avec crises hypermotrices Nocturnes
- Focale avec Hallucinations Auditives  Focale avec Déjà Vu
- Focale (décrire) :
- Autre (décrire) :



**DIAGNOSTIC MOLECULAIRE DE LA DEFICIENCE INTELLECTUELLE**

Référence : **ANPGM\_122**  
Page 22/23

Numéro de version : **1**

**EEG:**

- Suppression-Burst
- PO généralisées
- Hypsarythmie
- PO focales
- PO « liées à l'âge » activées au sommeil
- anomalies du rythme de fond (décrire) :

**DIAGNOSTIC MOLECULAIRE DE LA DEFICIENCE INTELLECTUELLE**

 Référence : **ANPGM\_122**  
 Page 23/23

 Numéro de version : **1**

*ANNEXE 5 : liste non exhaustive de laboratoires proposant l'analyse par NGS de la DI sans orientation clinique évidente*

<b>Bordeaux</b>	DI44
<b>Brest</b>	DI44
<b>Clermont Ferrand</b>	DI44
<b>Dijon</b>	DI44, exome
<b>Lille</b>	DI44
<b>Lyon</b>	DI500
<b>Marseille</b>	DI70
<b>Nancy</b>	DI500
<b>Nimes</b>	DI44
<b>Paris - R Debré</b>	DI500
<b>Paris-Cochin</b>	Panel DI
<b>Paris-Necker</b>	DI44+200, exome
<b>Paris-Pitié</b>	Exome clinique
<b>Poitiers</b>	DI44
<b>Reims</b>	DI44
<b>Rennes</b>	Exome clinique
<b>Rouen</b>	DI44
<b>Saint Etienne</b>	DI44
<b>Strasbourg</b>	DI500, exome
<b>Toulouse</b>	DI44
<b>Tours</b>	DI280