

Déficiência intellectuelle

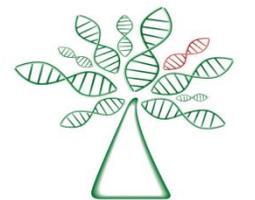
UE Biologie systémique

Dr Wallid Deb (wallid.deb@chu-nantes.fr)

Pr Sandra Mercier (sandra.mercier@chu-nantes.fr)

Service de génétique médicale

CHU Nantes



CENTRE DE REFERENCE
Anomalies du développement
et syndromes malformatifs



CENTRE HOSPITALIER
UNIVERSITAIRE DE NANTES



UNIVERSITÉ DE NANTES

Objectifs pédagogiques

- **Comprendre l'utilité de la biologie systémique en génétique médicale appliquée à la déficience intellectuelle pour:**
 - établir le diagnostic
 - comprendre la physiopathologie
 - rechercher de pistes thérapeutiques



Plan

- **Introduction:** déficience intellectuelle (DI), consultation de génétique
- **La biologie systémique en génétique médicale**
- **Exemple en DI, explorations liées à *CUL4B***



Introduction

Déficience intellectuelle



Troubles neurodéveloppementaux

DSM-5 : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

Troubles neurodéveloppementaux

Déficiences intellectuelles

Troubles spécifiques des apprentissages

Troubles moteurs

Troubles de la communication

Troubles du spectre autistique

Troubles déficit de l'attention / hyperactivité



Définition

Qu'est-ce que la
déficience intellectuelle?



Définition(s) de la déficience intellectuelle

OMS => CIM-10 (Classification Internationale des Maladies) (1992)

American Association on Intellectual and Developmental Disabilities (2010)

APA American Psychiatric Association => DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) (2013)

- En 2008 : « Retard mental » => « **Déficience intellectuelle** »
- Depuis 2010:

Diminution significative des facultés intellectuelles

ET

déficit des comportements adaptatifs

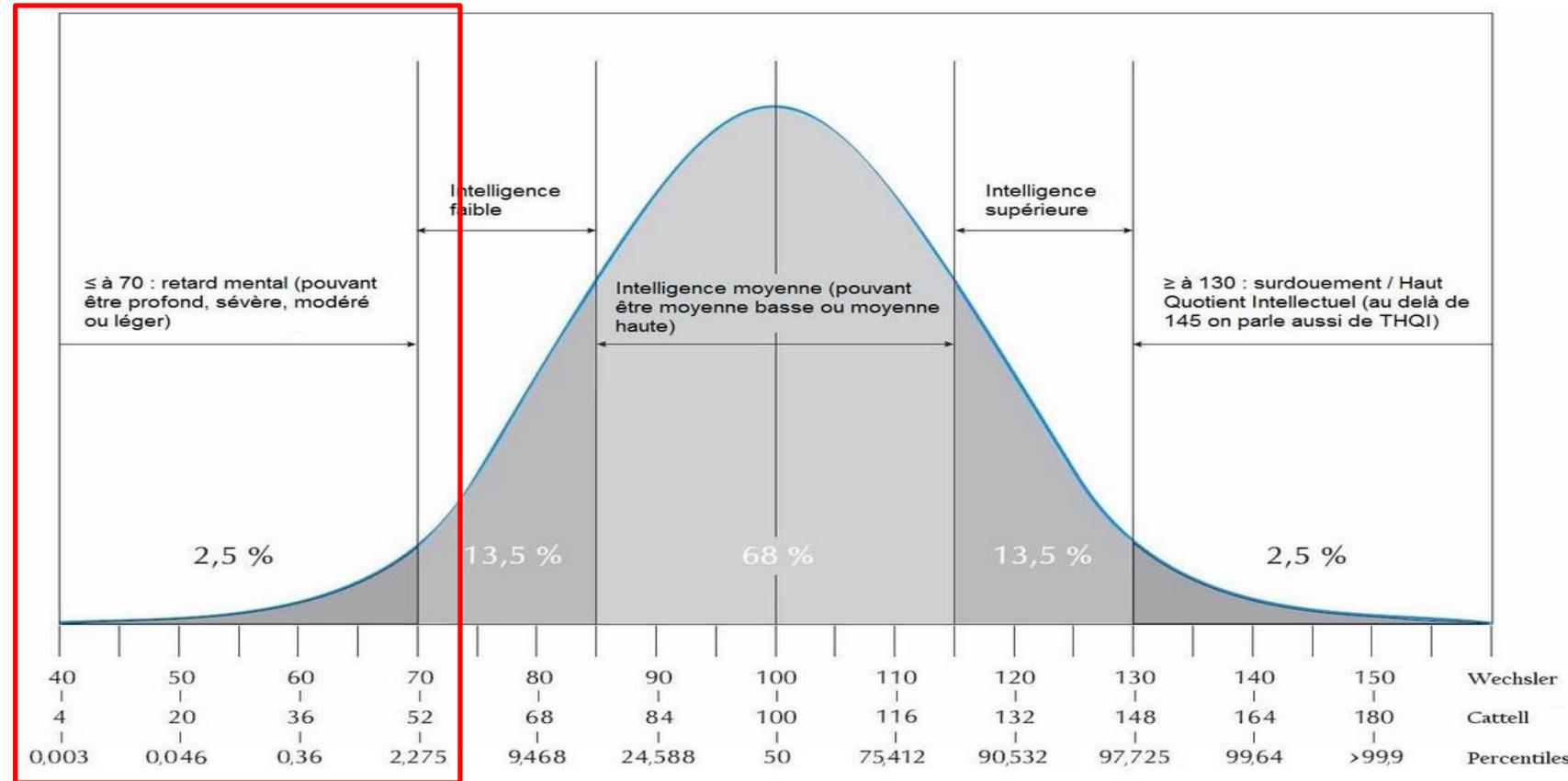
(conceptuels, sociaux et pratiques)

survenant < **18 ans**



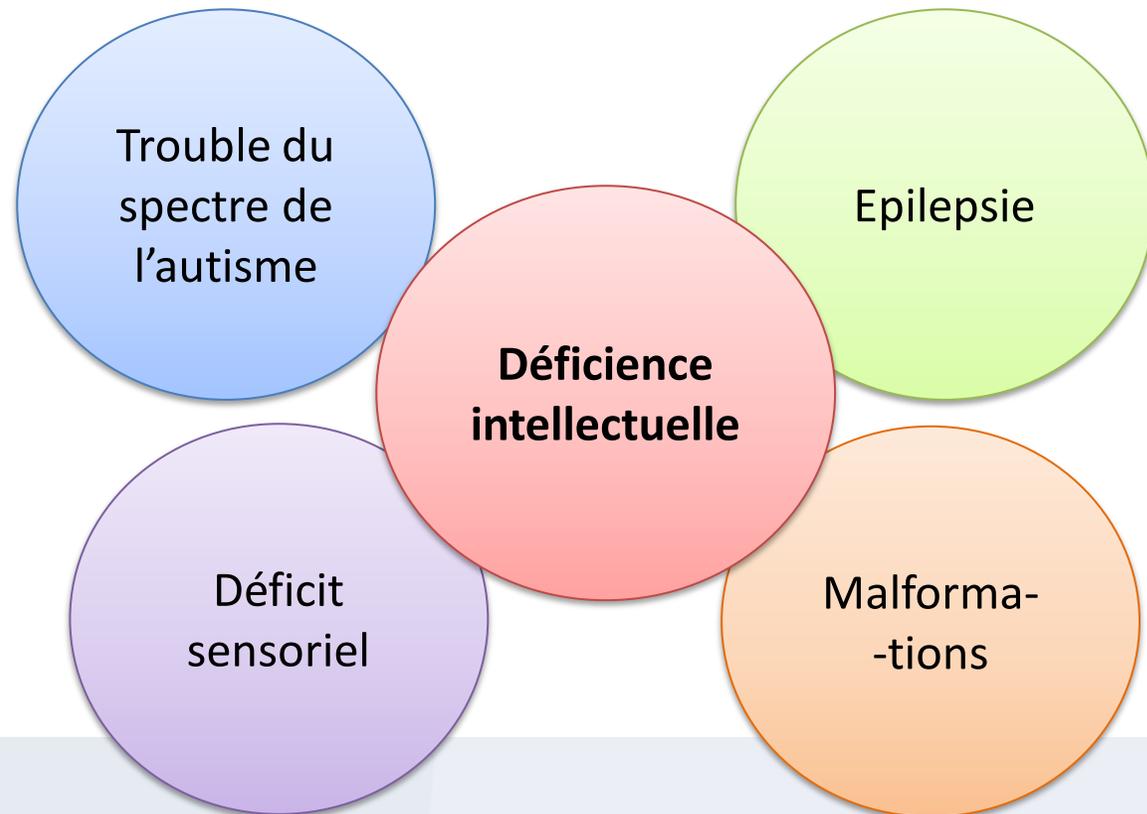
Quotient de Développement / Quotient Intellectuel

- Echelles d'évaluation du QD ou QI:
 - ex: échelle de Wechsler
 - $QI = Q \text{ Verbal} + Q \text{ Performance}$
- DI: $QI < -2 \text{ DS}$
- $QI < 70$: 2,5 % de la population
 - $50 < QI < 70$: légère
 - $35 < QI < 49$: moyenne
 - $20 < QI < 34$: sévère
 - $QI < 19$: profonde



Epidémiologie

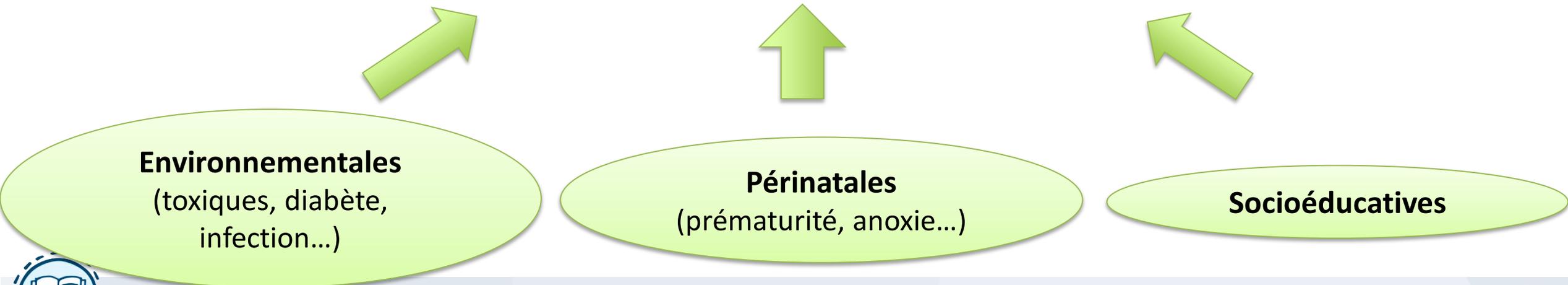
- Prévalence : 1-3 % population
- Sex ratio : 1,3  : 1 
- Comorbidités :



Etiologies



Déficience intellectuelle



Savoir dépister les patients

- **Plan National Maladies Rares 3: lutte contre l'errance diagnostique**
 - Centres de Référence Maladies Rares:
Anomalies du Développement / Déficience Intellectuelle

Filières Maladies Rares

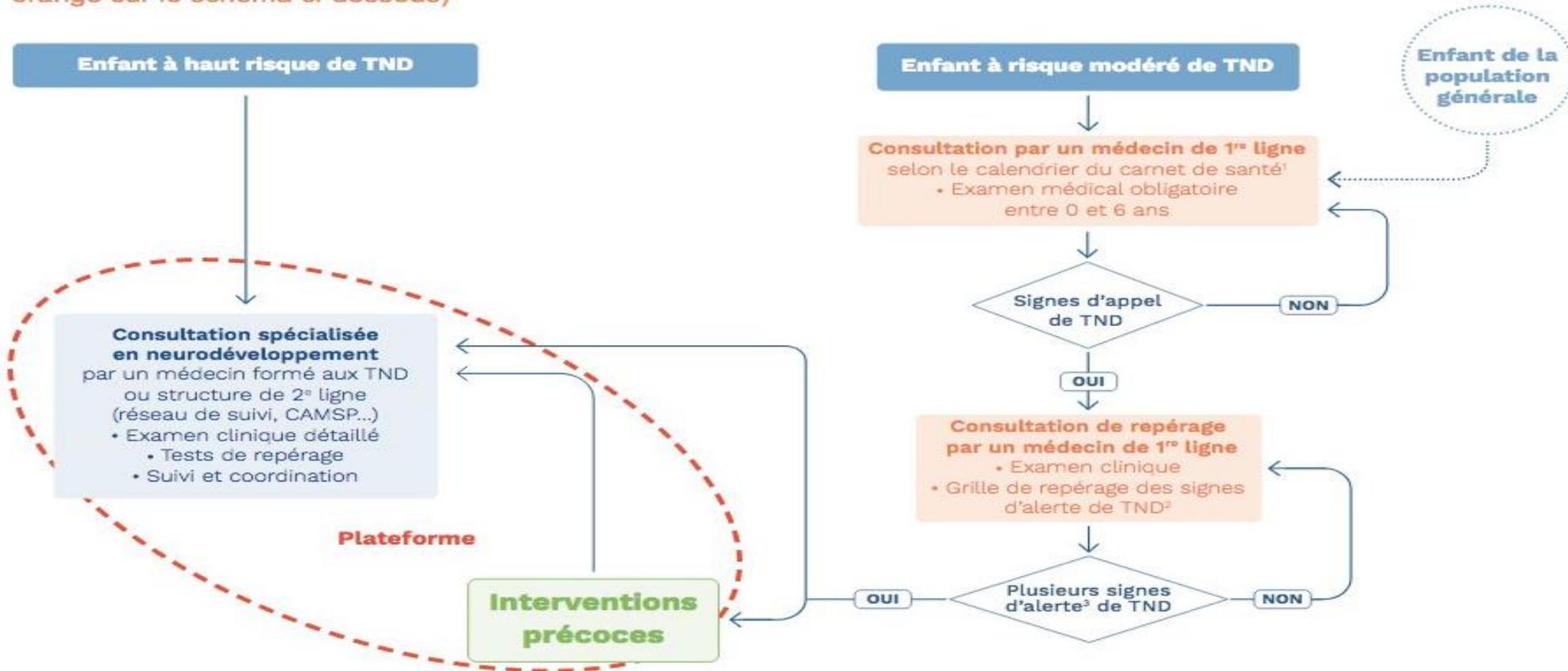


- Mise en place de **plateformes** de coordination et d'orientation des Troubles du Spectre Autistique /Troubles neurodéveloppementaux



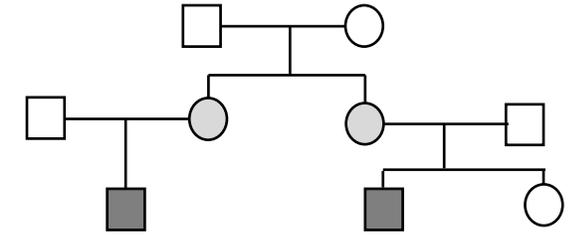
Savoir orienter les patients

Place et rôle du médecin de 1^{re} ligne dans le repérage et l'orientation des enfants ayant des signes d'alerte de TND (en orange sur le schéma ci-dessous)



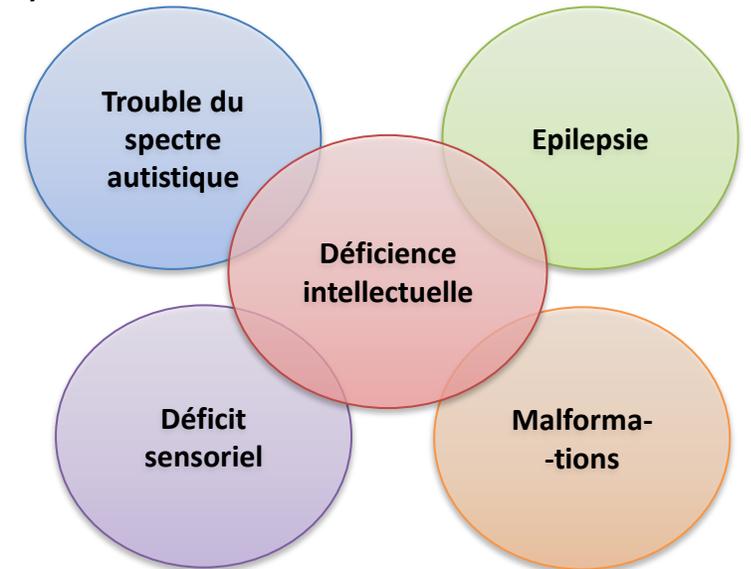
En pratique, quand orienter en consultation de génétique

?



- Devant des **ATCD familiaux** de DI
- Devant des **ATCD personnels** de:
 - retard psychomoteur (RPM), difficultés d'apprentissage, DI
 - +/- troubles du comportement (TSA, ...)
 - +/- signes neurologiques (épilepsie,...)
 - +/- signes neurosensoriels
 - +/- signes dysmorphiques
 - +/- malformations
- Sans cause acquise « évidente »

=> **Avis génétique**



Consultation de génétique clinique

- *Anamnèse* :
 - ATCD familiaux, consanguinité ?
 - Période anténatale / Prématurité?
 - Développement psychomoteur / Troubles du comportement
 - Evolution : « fixée », régression
- *Examen clinique* :
 - Mensurations (micro/macrocéphalie)
 - Dysmorphologie
 - Signes neurologiques, atteinte sensorielle

DI syndromique ou isolée?



Bilan étiologique

Etudes génétiques

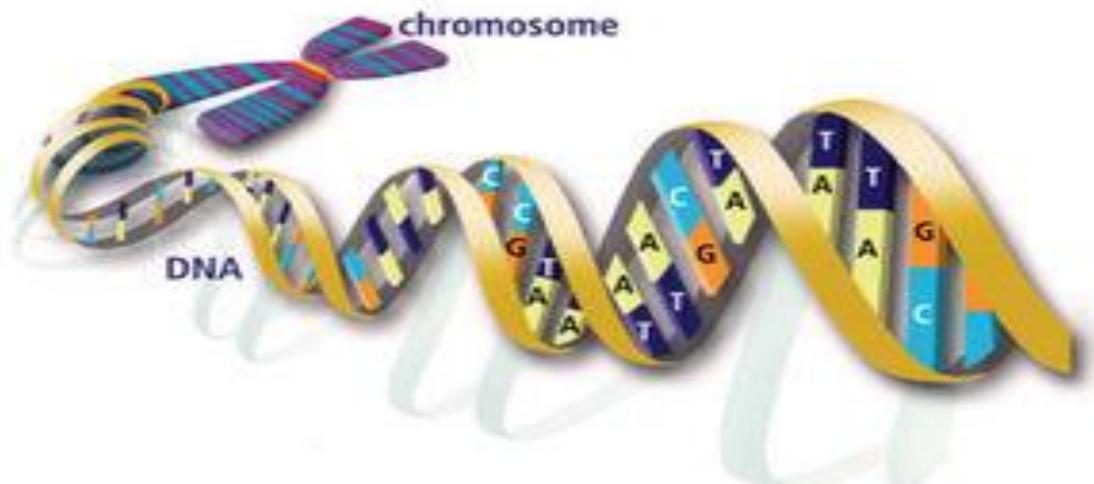
DI syndromique ou isolée ?

Syndrome « connu »

Etudes ciblées: FISH, gène
Syndrome de l'X Fragile

Pas d'orientation clinique

Etudes pangénomiques / larges:
ACPA/CGH array, panel de gènes,
exome, génome



Filière AnDDI-Rares



AnDDI-Rares

Filière de Santé Anomalies du
Développement avec ou sans
Déficience Intellectuelle de causes
Rares

<http://www.anddi-rares.org/>



DIAGNOSTIC
DES MALADIES
RARES

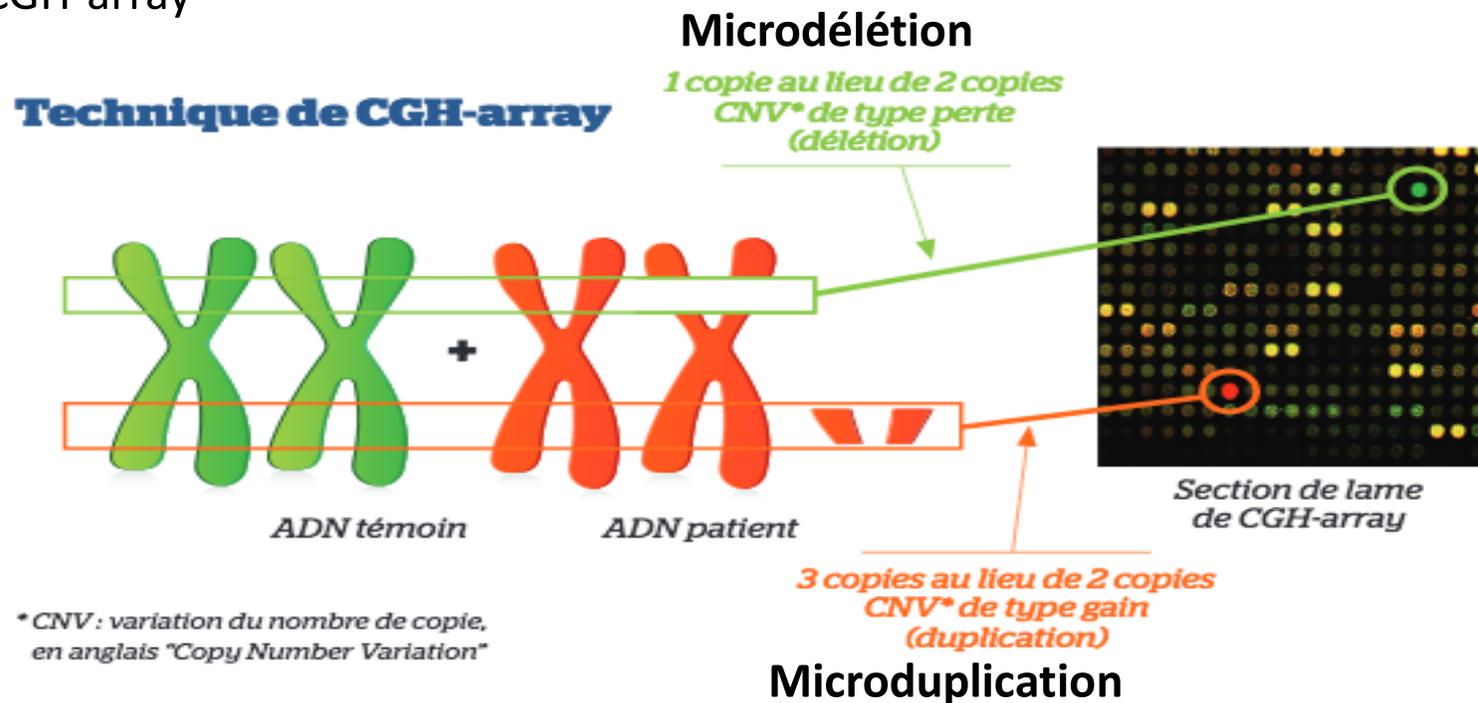
Un film pour comprendre
l'apport de la nouvelle
technique du séquençage
haut débit dans
le diagnostic



Bilan étiologique

Analyse Chromosomique par Puce à ADN

ACPA = CGH-array



Variation du nombre de CNV = copy number variations

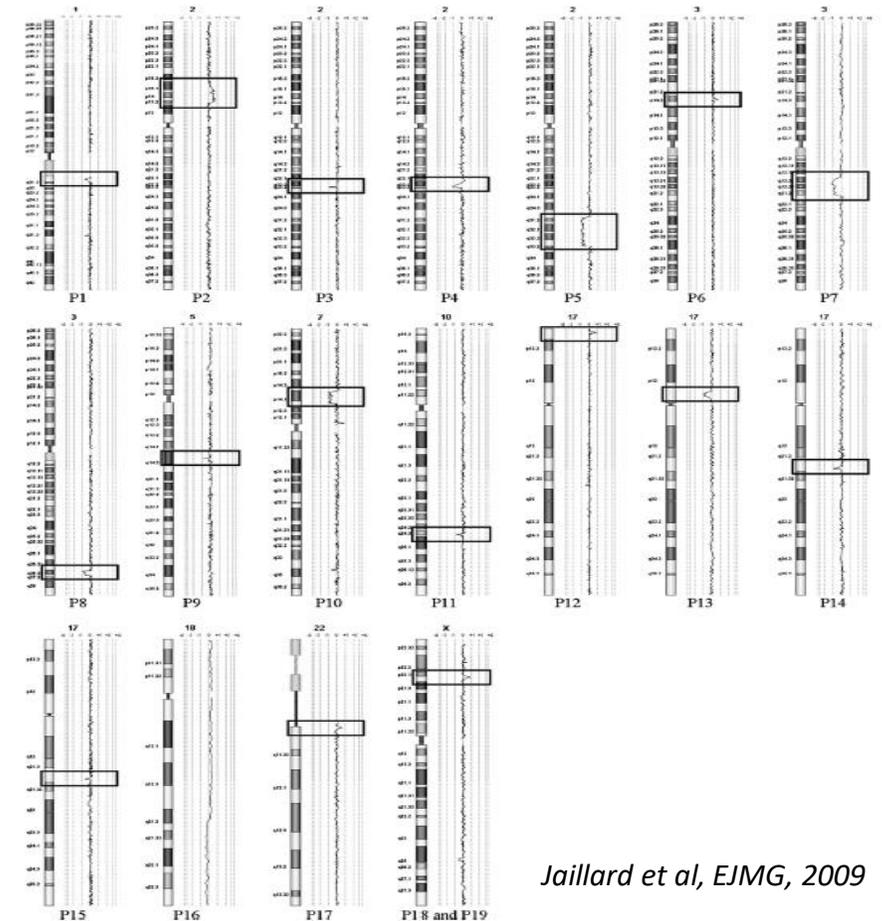


Bilan étiologique

Remaniements chromosomiques

Selon les études, **entre 4 et 15%** de
remaniements (CNVs)
chez les patients avec déficience intellectuelle

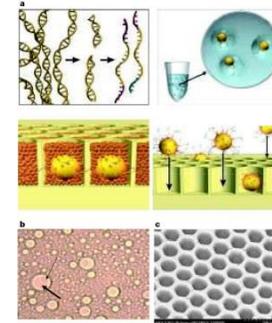
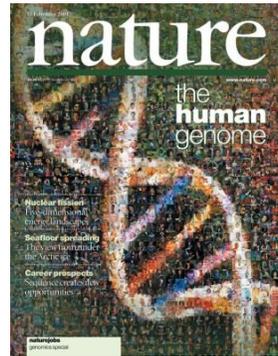
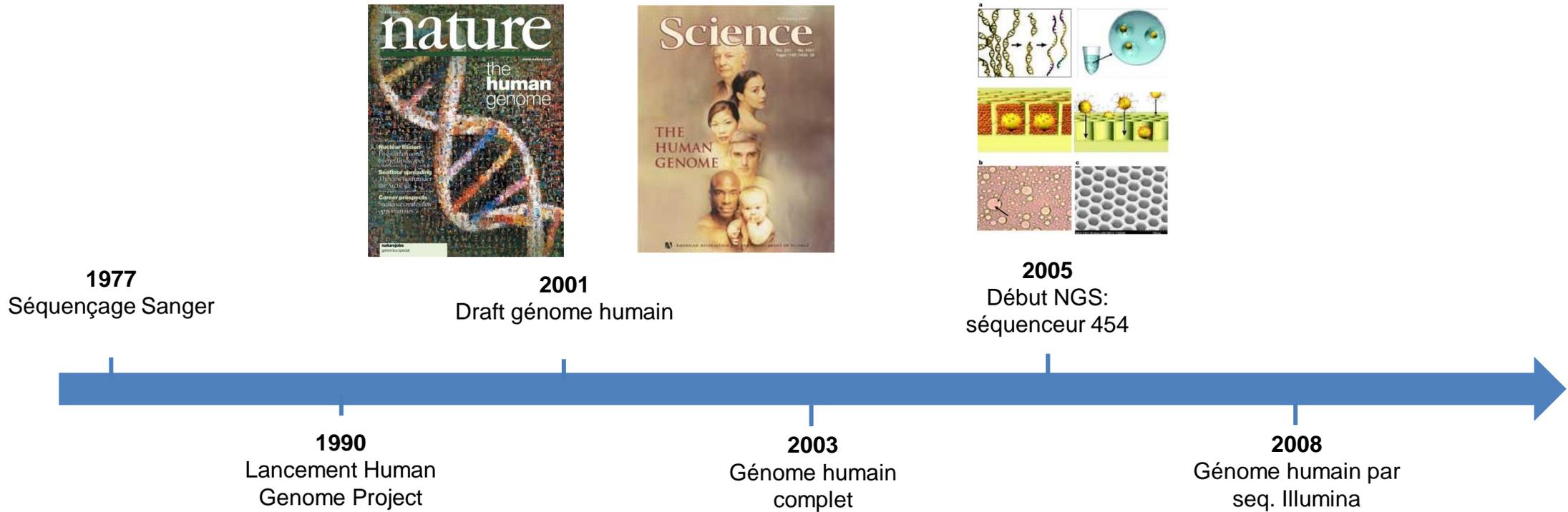
Certains CNVs: prédisposition aux troubles
cognitifs, aux troubles du spectre autistique



Jaillard et al, EJM, 2009

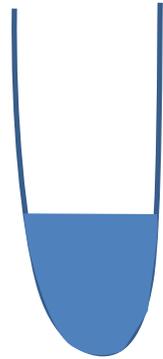


Séquençage génome humain

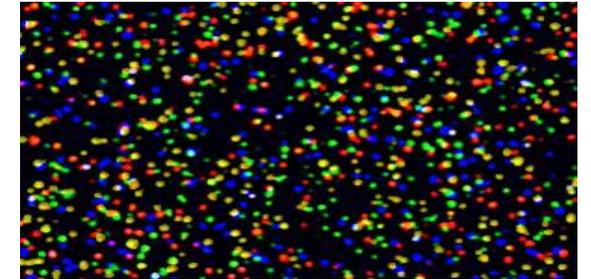
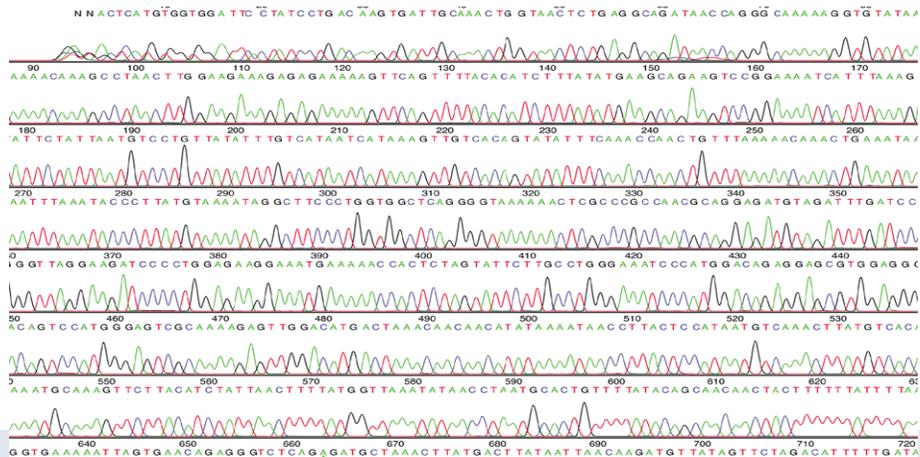


Bilan étiologique

Séquençage haut débit (panel, exome, génome)



Sanger: 1 réaction = 1 séquence



SHD: 1 réaction = 10^5 - 10^9 séquences



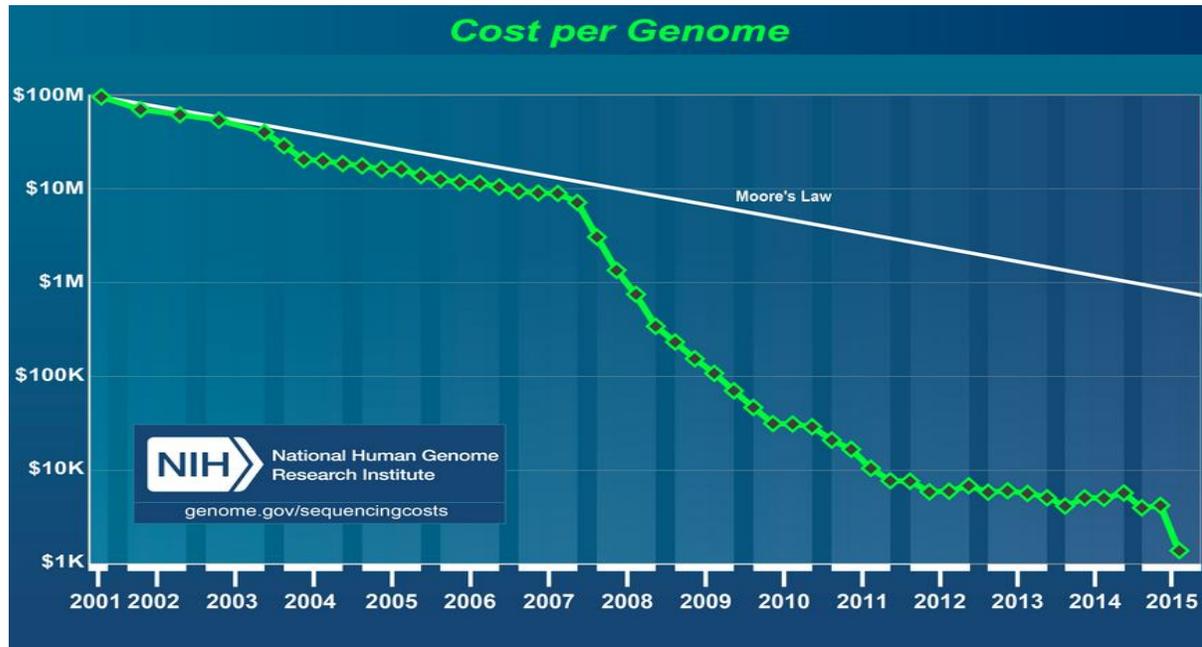
Fichiers plusieurs Go

```
@M01626:70:000000000-A6E12:1:1101:14394:1725 1:N:0:5
GCACGATTACTTGCCTACGCTCTTACGACGCTTTTCATCAACTTCCATTGAATTTTTTCTTGTAACTGGTTTTATTTTTTCTTTTCTTTTTCACAAGTCCAATCATT
TCTGTATCTAATTTTTGTTAGGACTTTTCACGGTTATTACGACGATCAGGTCGTATGTATCTTGAATTCACCGTTTT
+
1>1>1>>1BDD1AFEF1A11AAAFG3B00A00AAABF2FF21AABBB2AD111DFGDEAEADA1D12DFE00BB0F2BFFGHGECFFGFGGHHHF2>210B>>11BB1BF
BBF2B2BBF21FGHE1<0B21-1BBGHHF20//??/0F22//</>F.0<.<.<.<./=0<<00<0=DH00:=.:.:
@M01626:70:000000000-A6E12:1:1101:15300:1737 1:N:0:5
TTCAATACAAGACCCCTTACTTCTTTTTCATACCTTTTCCGTAATTTCCATAATCGCCGTAAGTAGCAACAGATTCATTAACCTTTATTAAGATTAATACCTAAGACTTT
GAACCCTTTGTTCCATCTGTTCTTTTGCCTTTTCAACATAAATTACGTTTTATTCTGCCTGCTTGGGTTACTAAAATAAAAACCATCCCAACCATTAGCGCTTATTGCGGCATCA
ACAACATAAACCAATCGTTTGAGTATCCATGTTAATTTAAACATCGGACATCCCAACCCCTTCCCCCTCCCTCC
+
>AA11D3BB1111AFAEAF1AAFEAFEGGHCF3D3B2DFGGHGF0B0/ADBF2F21F2//A/A//0D22BA1B000AB@1DF2DFGGG2@D2@112BB1F2FCF11011FFGF
121B?0?BFG1FGFF2BBB1BFFGGFHF2>GGHFB22F1<D1BG2BA<GFF2GGFH2@<G1@CG1A/AF/1@1111?11F1D..>>0.1>.>.<DD0/<.<.<=<0:;-:;/0
0:0.;9C0CFA.//;...=0.;00;0000000//9/9//9-9-9//9/-;-;-/-:-9--;-;
@M01626:70:000000000-A6E12:1:1101:16123:1748 1:N:0:5
```

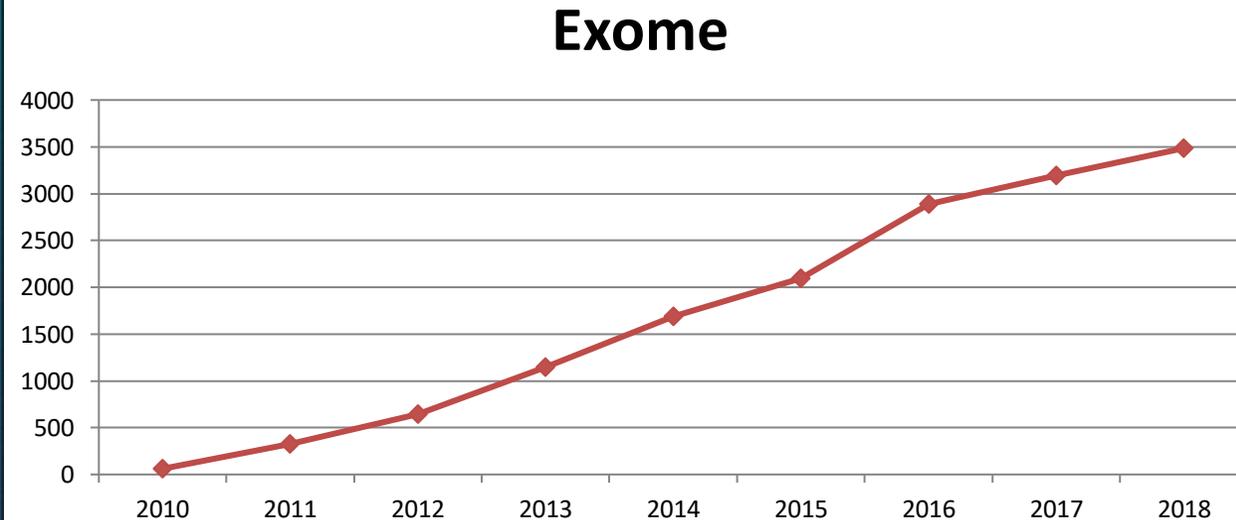


Révolution technologique

Accessibilité



Coût du séquençage du génome entier
divisé par 100 000 en 15 ans!



Nombre de publications citant
« séquençage de l'exome » dans PubMed

Contexte : vers une médecine génomique



- Plateformes de séquençage génomique: étude de génome trio
- Maladies concernées listées
- Enjeu de santé publique: lutte contre l'errance diagnostique

Pour la déficience intellectuelle:
Etude pilote de recherche : DEFIDIAG

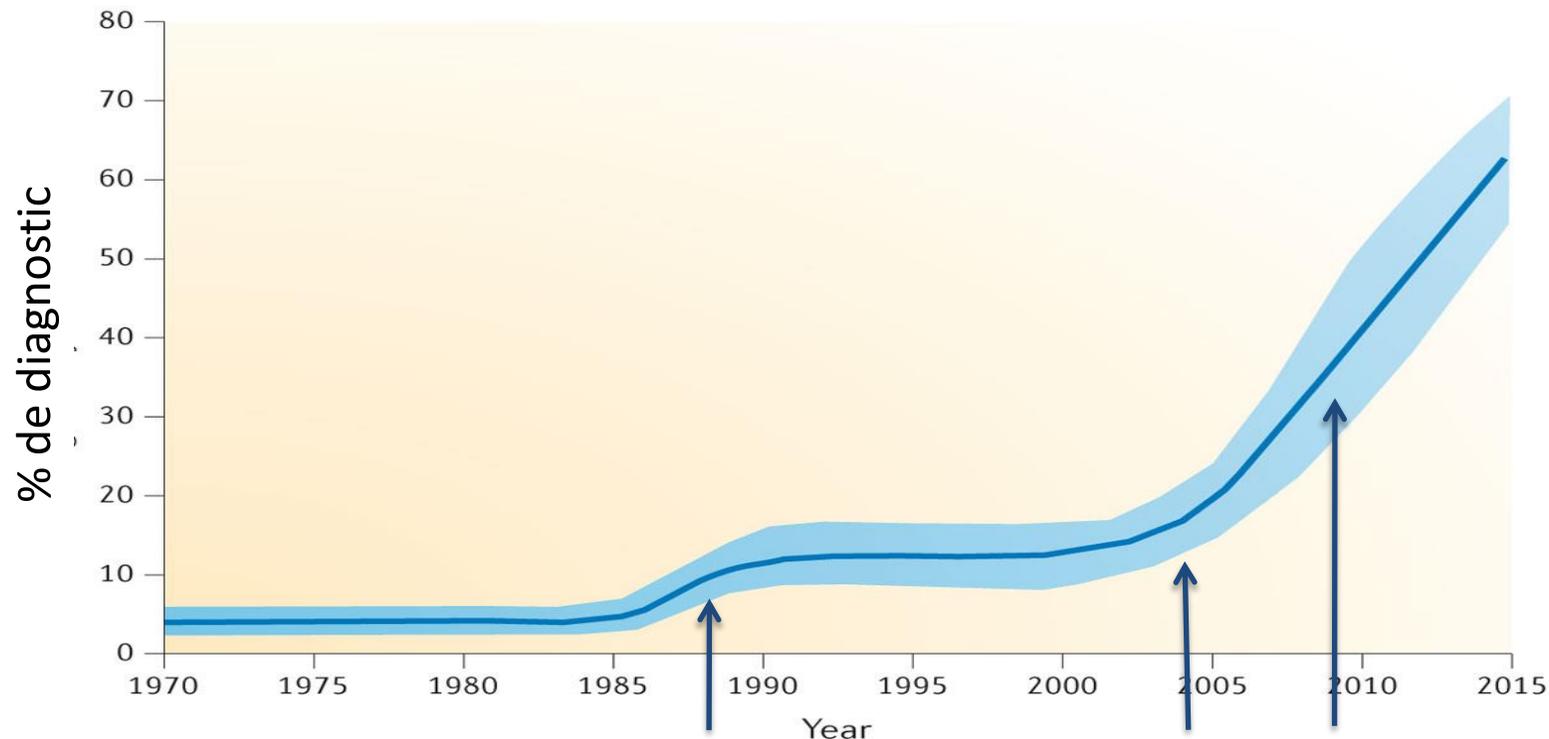
Apport crucial dans les troubles neurodéveloppementaux

- Identification de nouveaux gènes
- Panel > 1 500 gènes



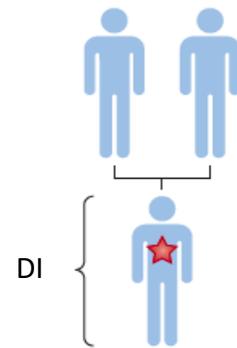
CENTRE DE REFERENCE
Anomalies du développement
et syndromes malformatifs

Déficience
intellectuelle modérée
à sévère



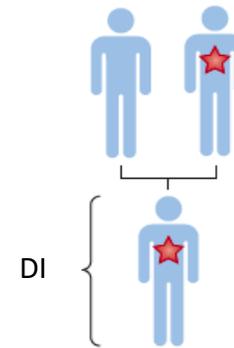
Annnonce diagnostique et conseil génétique

- **Annnonce diagnostique:** besoin d'un soutien psychologique
 - Surveillance médicale adaptée
- **Conseil génétique pour la famille:**
 - diagnostic prénatal, préimplantatoire
 - enquête familiale

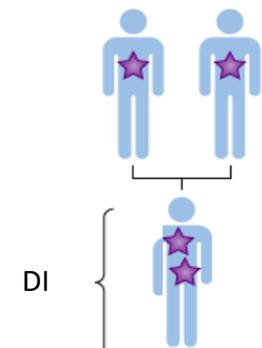


De novo
AD
↓
< 1%
=> DPN?

Risque de récurrence



Lié à
l'X
↓
50% si garçon
=> DPN / DPI



A
R
↓
25%
=> DPN / DPI

- **Prise en charge en ALD**
- **Prise en charge pluridisciplinaire:** CAMSP, CMP...
 - Bilans et suivis: psychomoteur, orthophonique, psychométrique, pédopsychiatrique
- **Accompagnement éducatif:**
 - Demande AVSI, orientation école spécialisée (CLIS, ...) +/- SESSAD
- **Accompagnement médico-social:**
 - Dossier MDPH, orienter vers une assistante sociale, équipe PRIOR
- **Filières Maladies Rares**
- **Association de patients**
- **Forum Maladies Rares Info Service**



Du diagnostic à la recherche

DIAGNOSTIC

Identification de « nouveaux » gènes



INSERM UMR1087 / CNRS UMR 6291

Chef d'équipe: Pr S. Béziau

Directeur d'unité: R. Redon

PHYSIOPATHOLOGIE

Validation fonctionnelle
sur modèles cellulaires / animaux

THÉRAPEUTIQUE

Criblage moléculaire
Thérapie génique...

Utilité de la biologie systémique

La biologie systémique en génétique médicale



Définition

Qu'est-ce que la
biologie systémique?
Exemples d'utilisation en génétique?



Introduction

- Définition:
 - Biologie des systèmes
 - Biologie intégrative
- Fonctionnement cellulaire global
 - ADN/ARN/Molécules/Protéines/Complexes protéiques...
 - Modélisation



Introduction

diagnostic

Génomique
Transcriptome
Epigénome

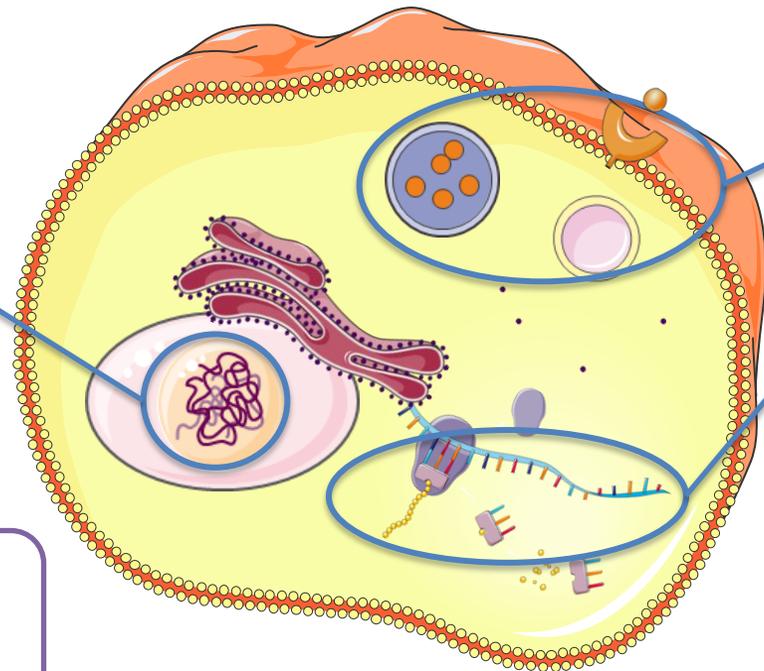
Impact du variant

Recherche

Protéome
Processus cellulaires,
pathways, adressage à la
membrane, etc...

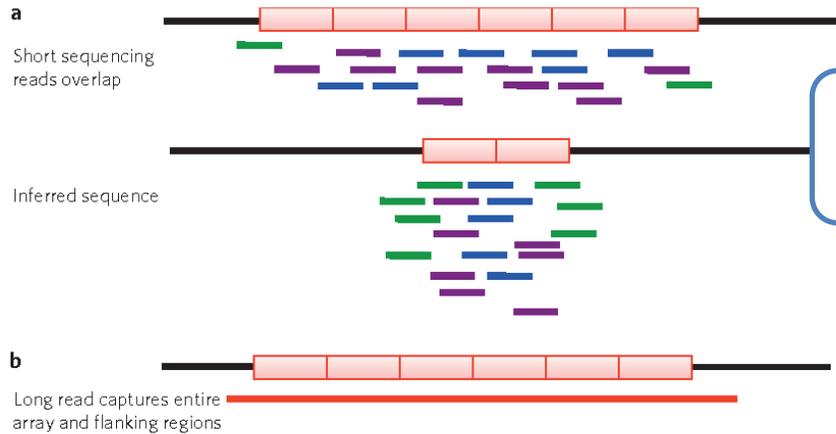
+Modification des
INTERACTIONS

Nécessite de générer un
grand nombre de
données



Introduction

Génomique

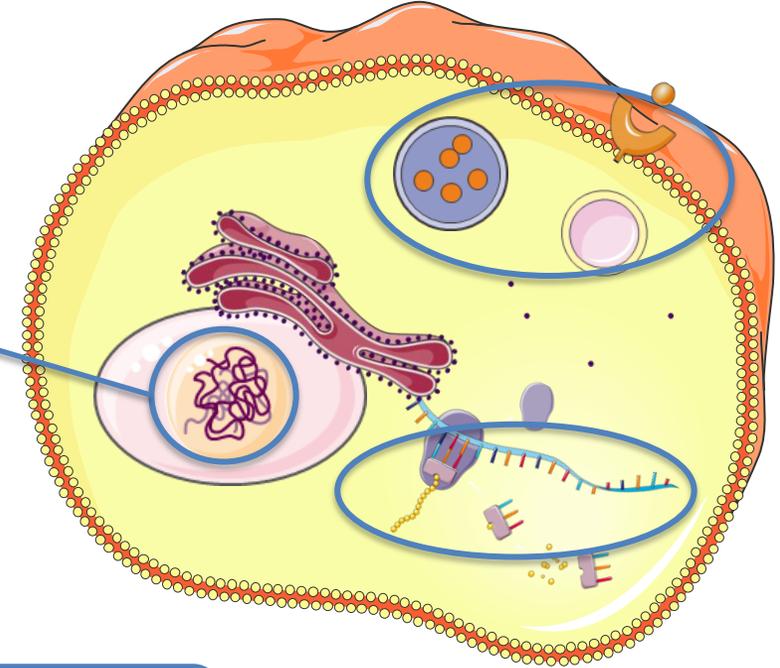


Séquence nucléotidique

Copy Number Variant

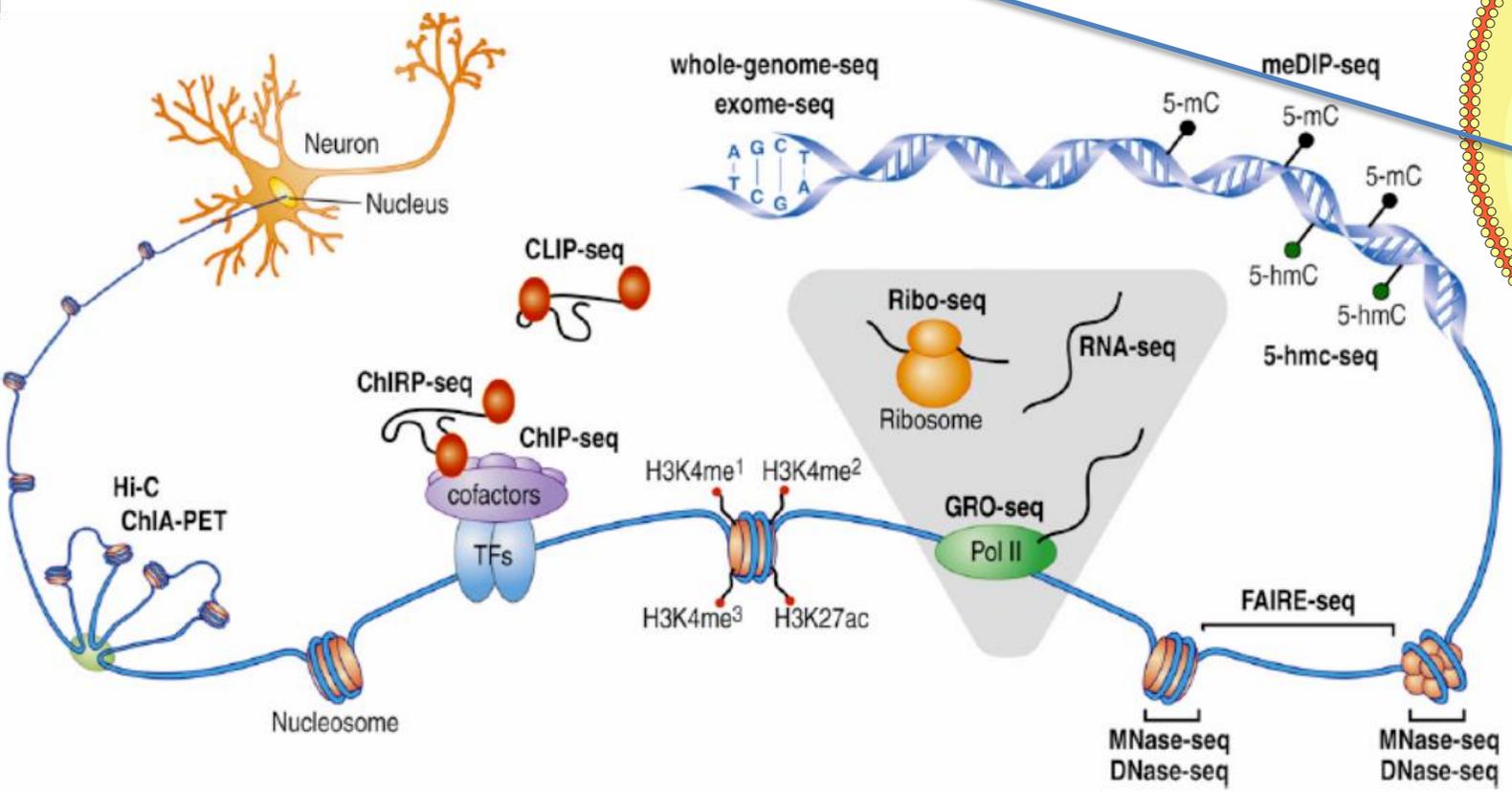
Variant Structuraux complexes

+ long read (anomalies expansion triplets, meilleur caractérisation des variants structuraux, haplotypes)



Introduction

Epigénomique

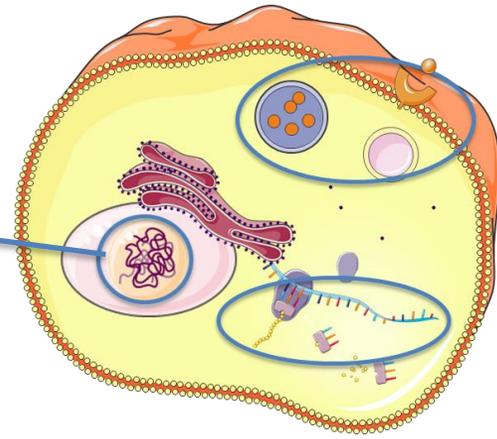
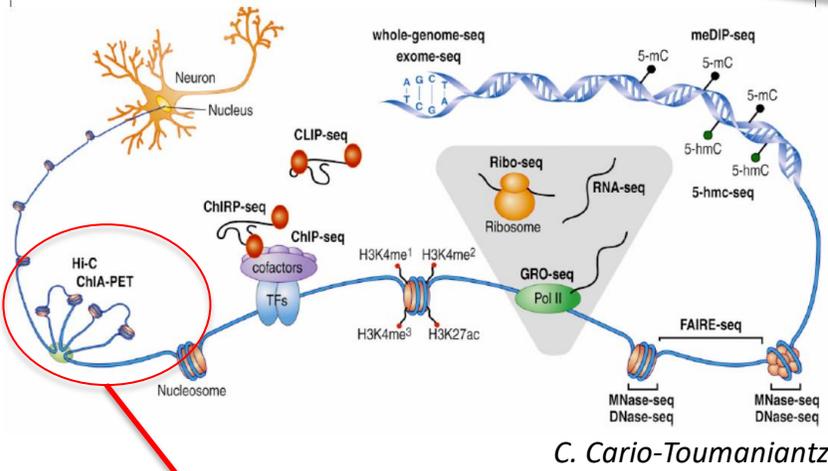


Nombreuses techniques associées à chaque aspect épigénétique

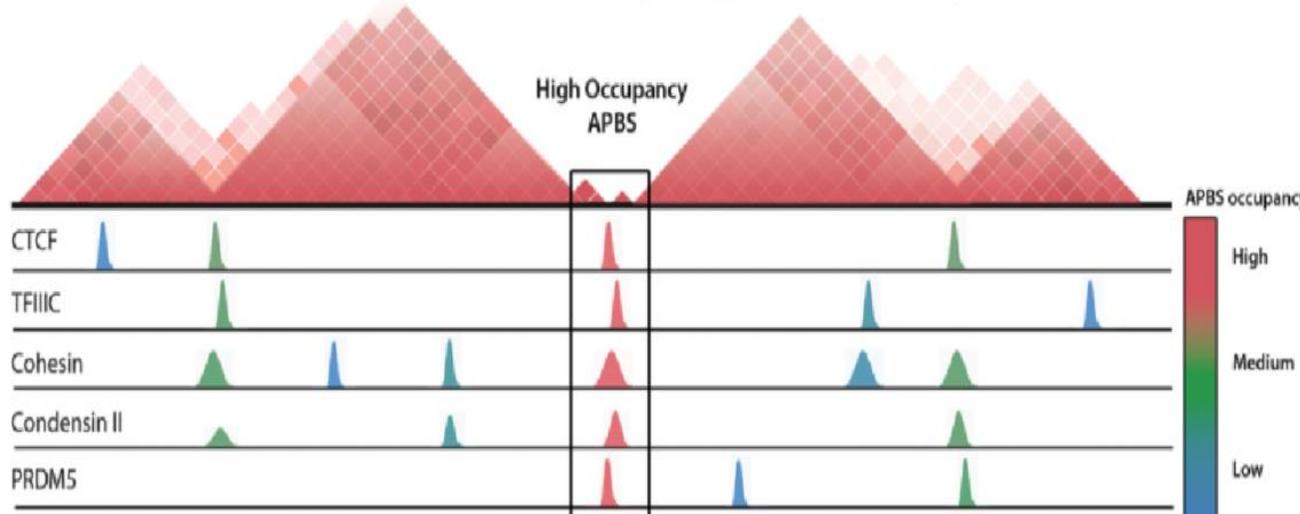
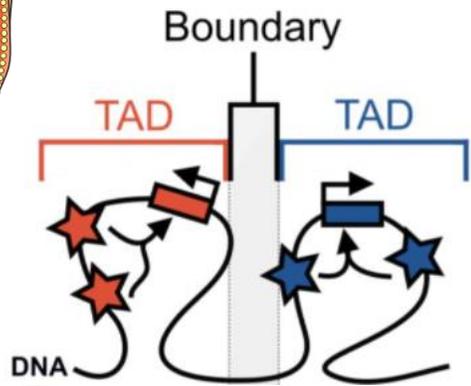
C. Cario-Toumaniantz

Introduction

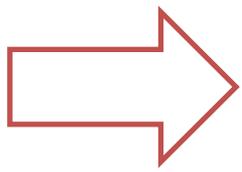
Epigénomique



3D Genome Architecture

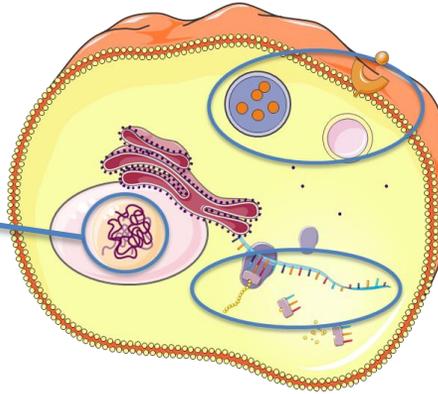


Hi-C et conformation de la chromatine: Topologically Associated Domains

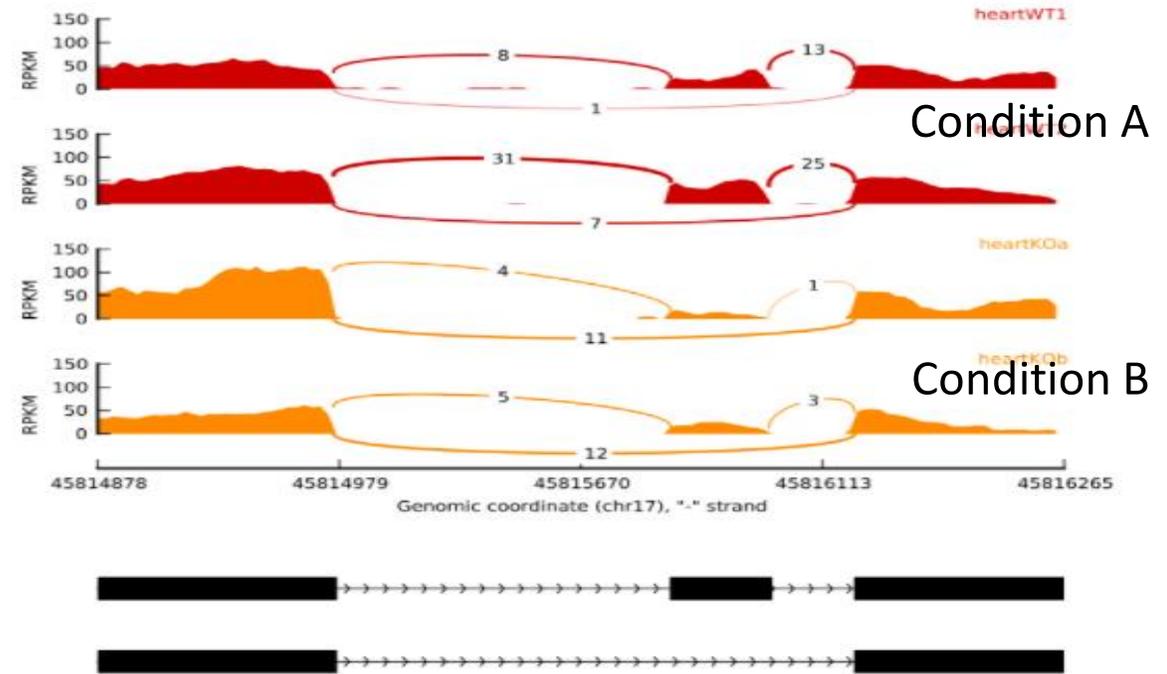
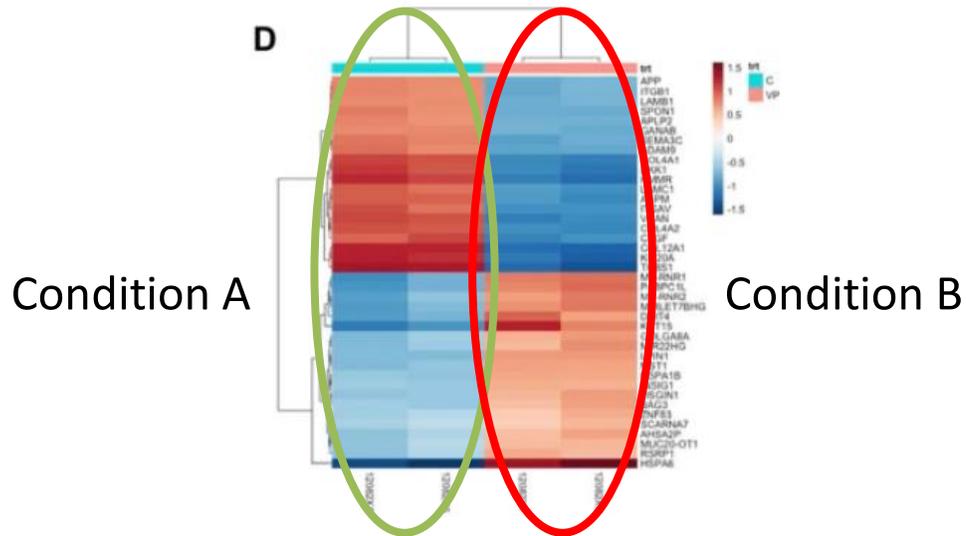


Introduction

Transcriptomique



RNA-Seq ++
 -Expression différentielle: tissu spécifique, conditon..
 -Anomalies des transcrits



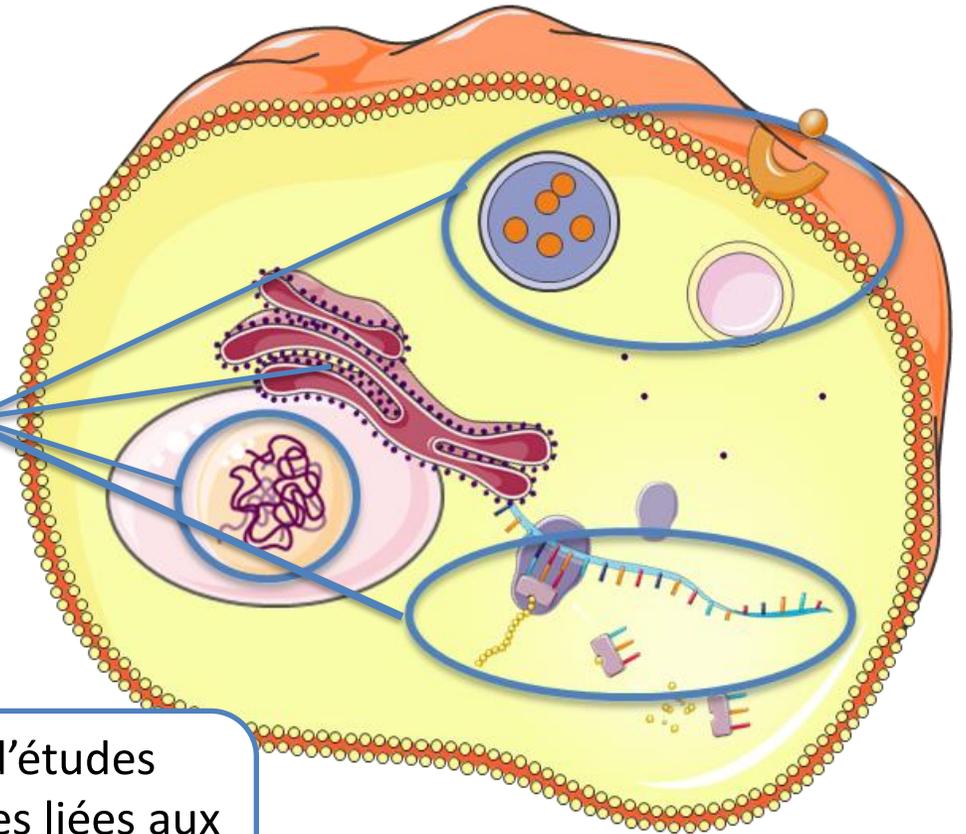
Introduction

Protéomique

Possibilité d'explorer différents compartiments cellulaires

Différentes conditions
Niveau d'expression
Modifications post traductionnelles

Couplées avec techniques d'études ARN/ADN (études des protéines liées aux acides nucléiques, modification des histones *etc.*)

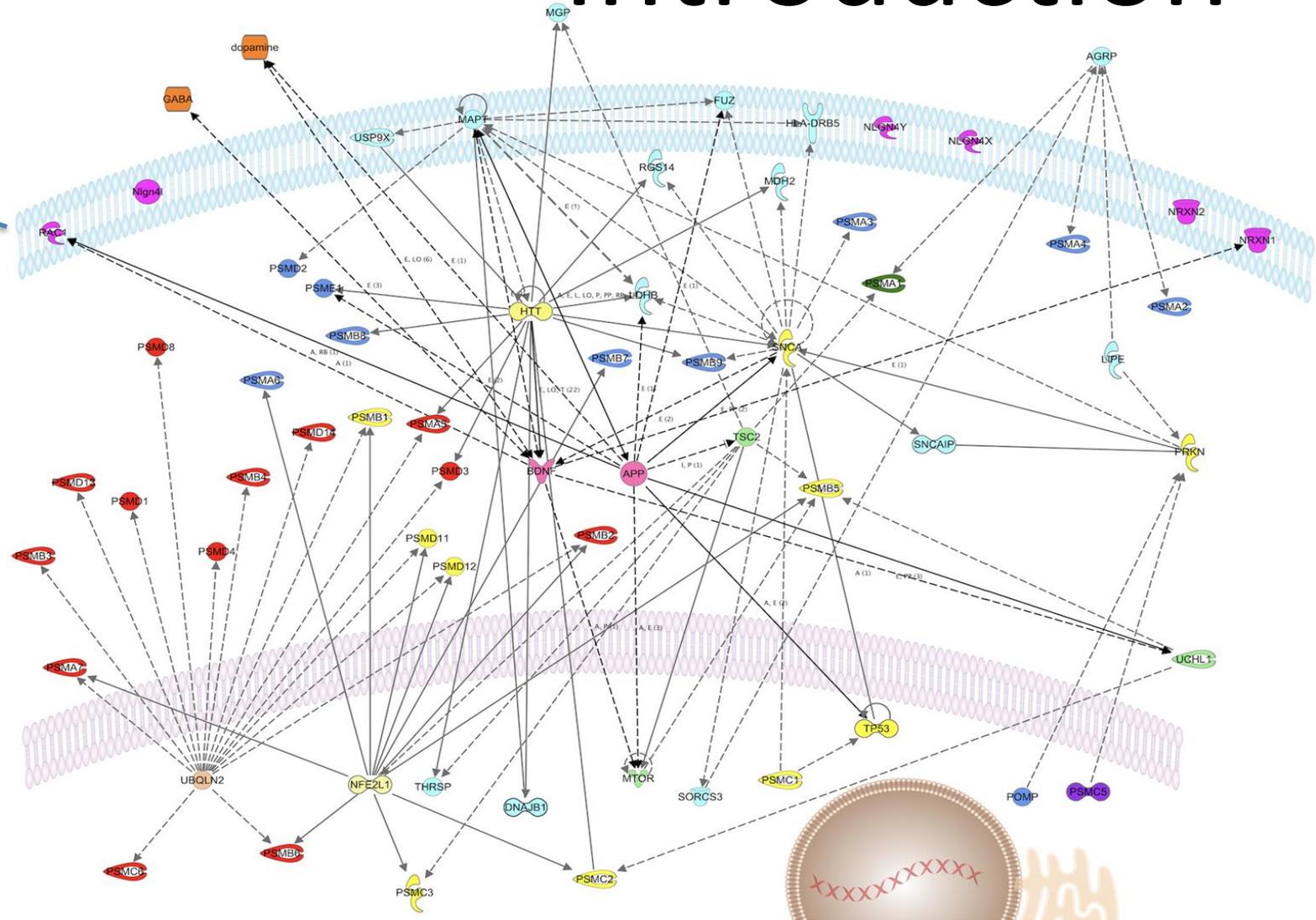


Introduction

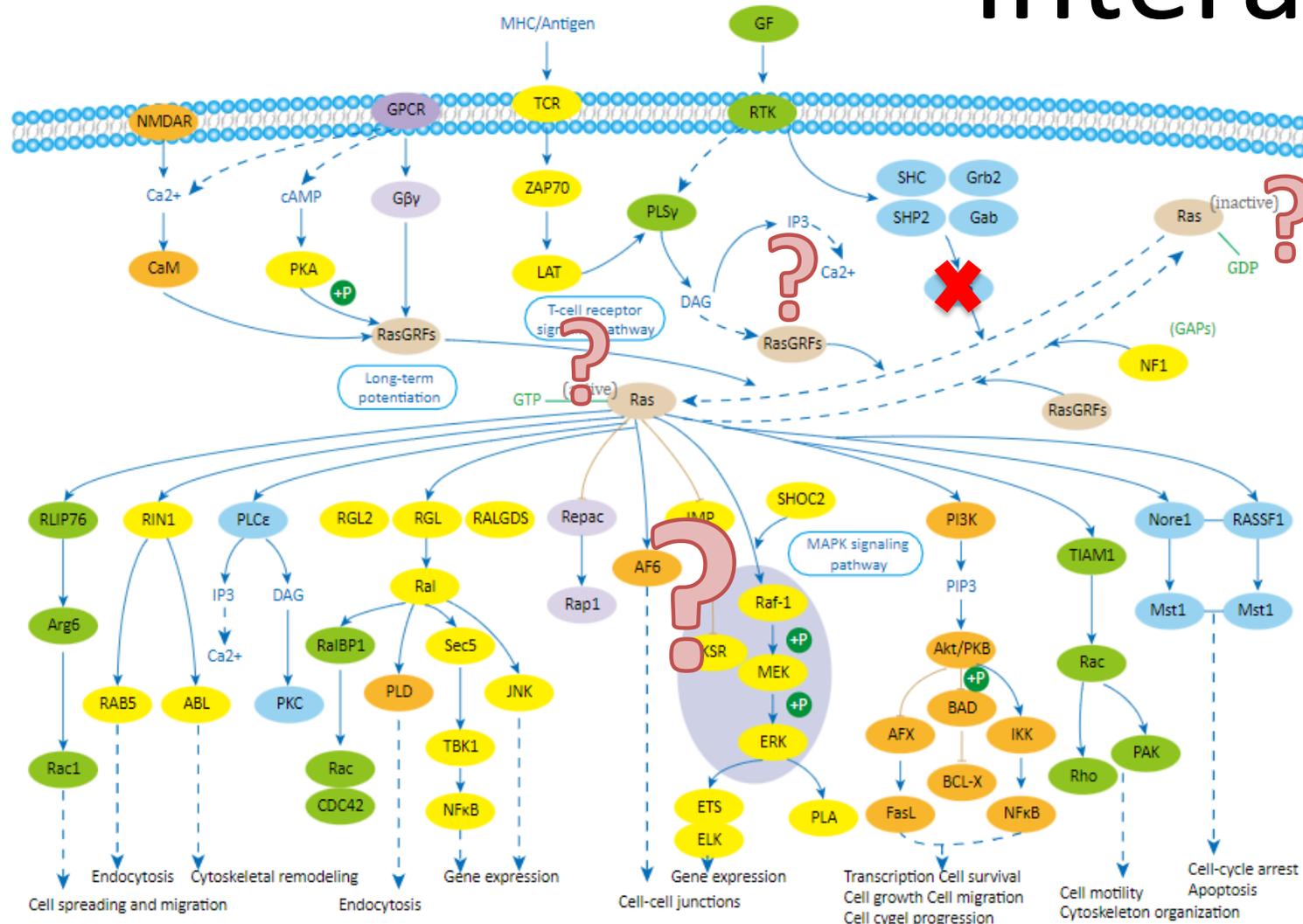
Interactome métabolome

Interaction gènes du
protéasome/gènes impliqués
dans le développement de la
synapse

In silico
→ Validation expérimentale
→ Dosages biochimiques

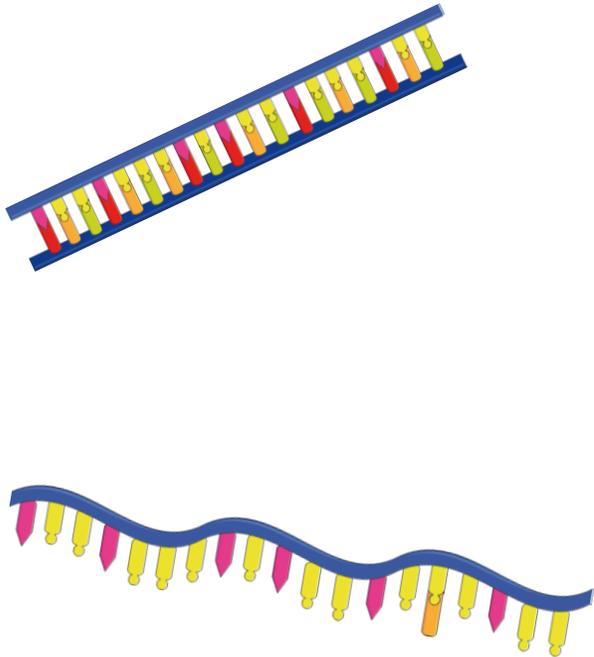


Interactions?

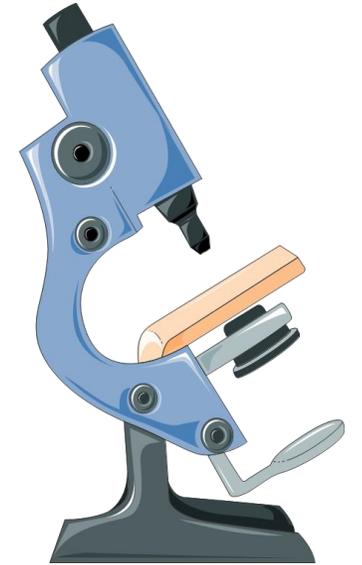


Problématiques

- Générer les données « systémiques »

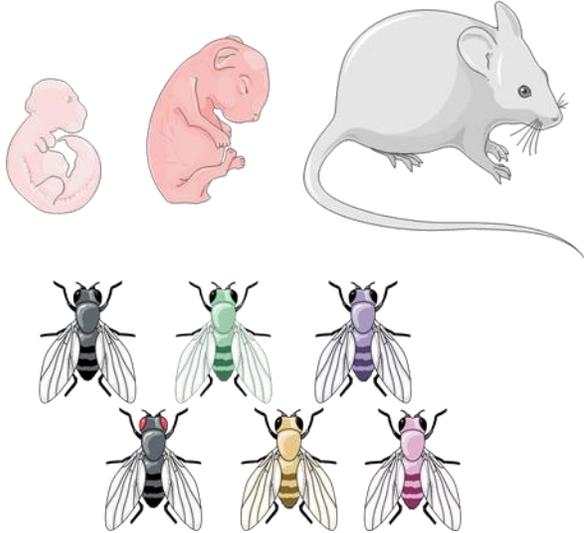


Quelles données?
(ADN, ARN, métabo, imagerie,
clinico-biologique...)



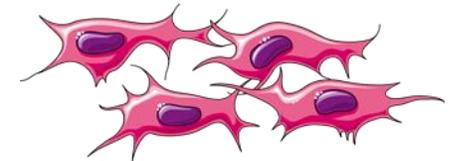
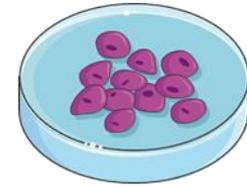
Problématiques

- Générer les données « systémiques »



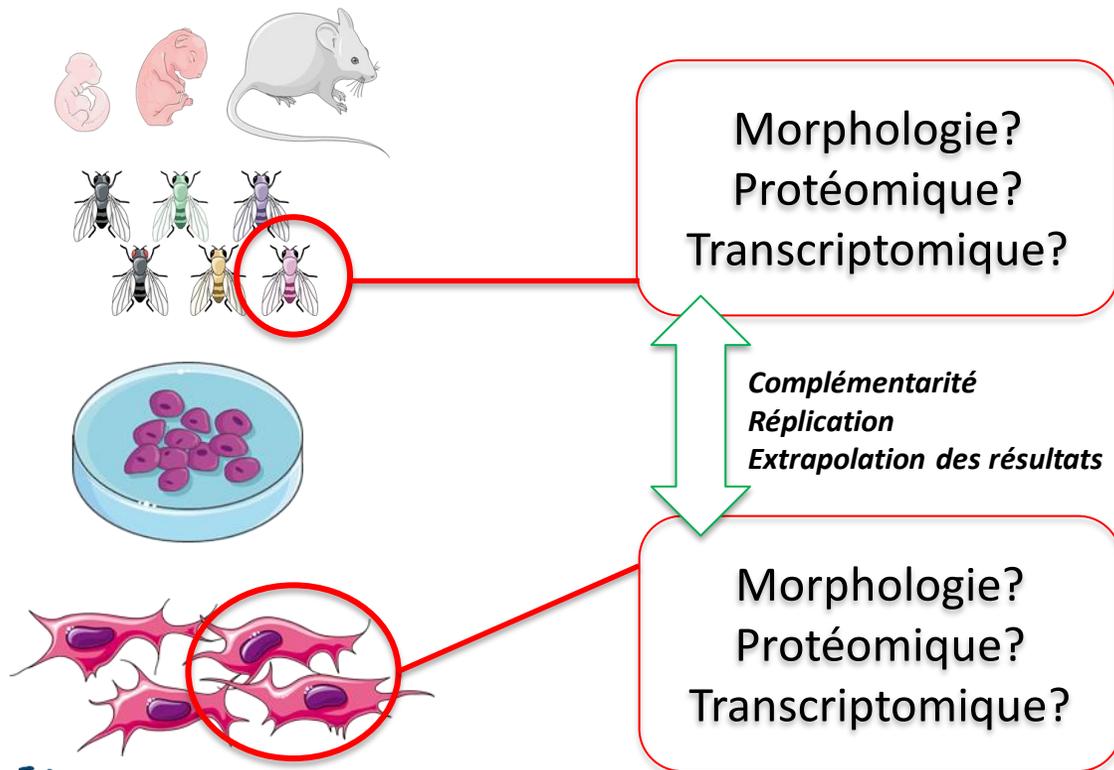
Quelles données?
(ADN, ARN, métabo, imagerie, cliniques...)

Quel modèle?



Problématiques

- Générer les données « systémiques »

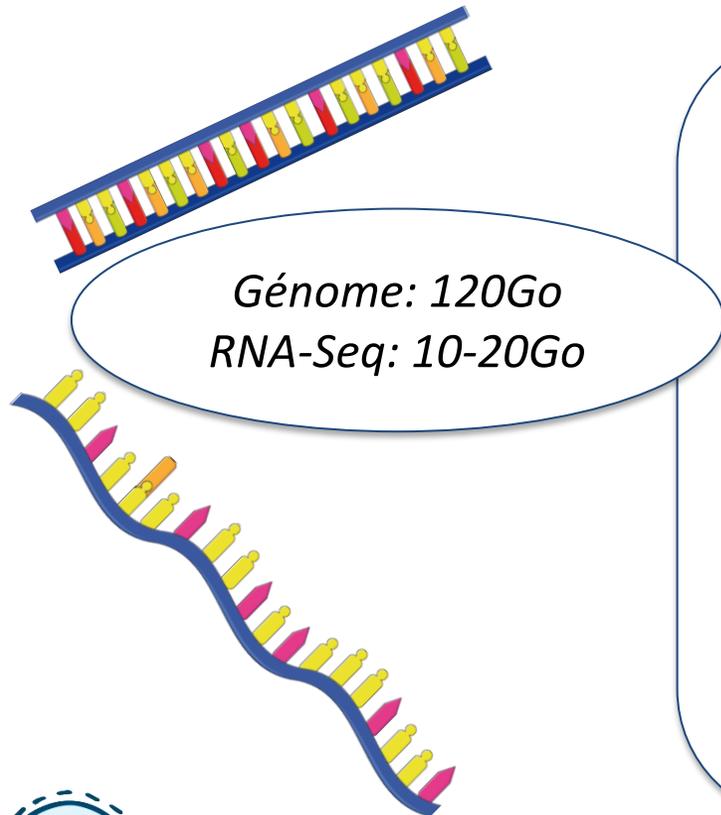


Quelles données?
(ADN, ARN, métabo, imagerie, cliniques...)

Quel modèle?
Quelles explorations au sein du modèle?

Problématiques

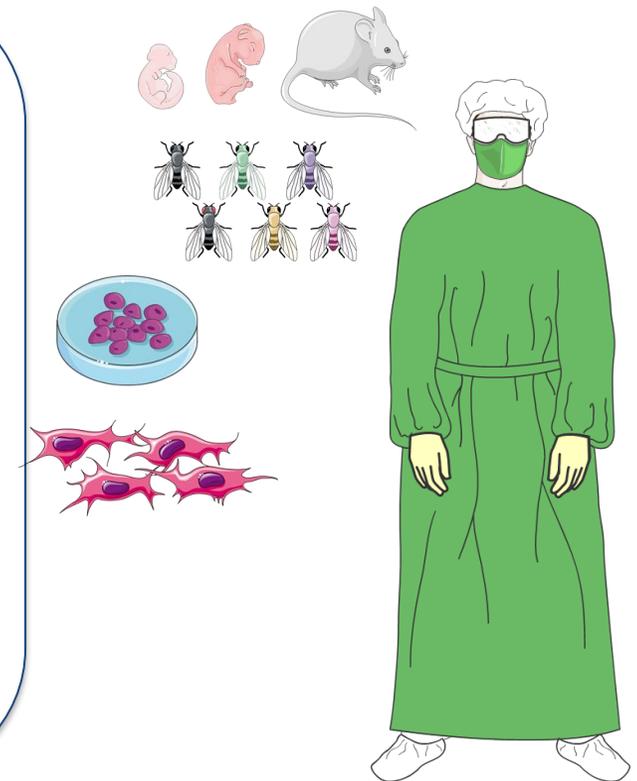
- Générer les données « systémiques »



Quel modèle?

Quelles données?
(ADN, ARN, métabo, imagerie, cliniques...)

Quelle quantité de données?
+ stockage, exploitation, analyses bioinfo
Gestion des données



Problématiques

- **Prioriser les explorations**
 - **en accord avec la question scientifique**
 - **les moyens**
 - **les plus à même de générer de nouvelles connaissances systémiques**



Exemple en maladie rare

Explorations physiopathologiques
dans la Déficience Intellectuelle liée
au gène *CUL4B*

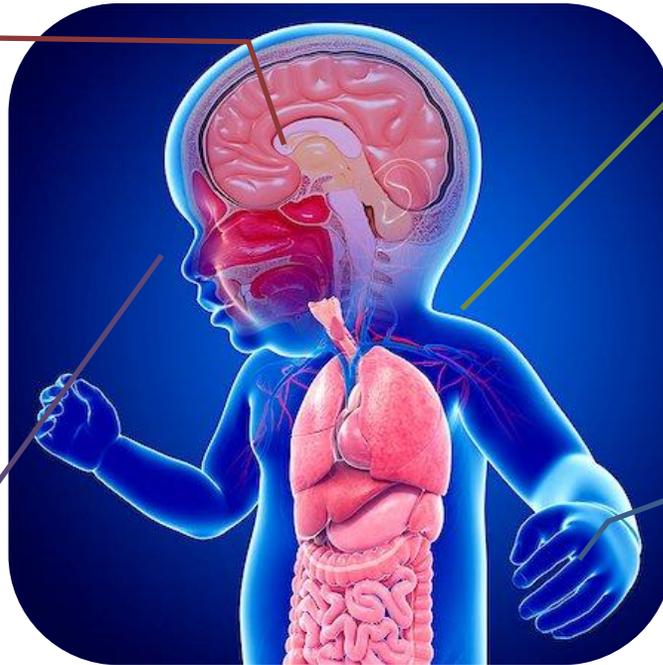


Déficience Intellectuelle- *CUL4B*

Location	Phenotype	Phenotype MIM number	Inheritance	Phenotype mapping key
Xq24	Mental retardation, X-linked, syndromic 15 (Cabezas type)	300354	XLR	3

Hypotonie néonatale
RPM puis DI variable
Absence de langage
Tremblement
Epilepsie
Anom. morphologiques

Agressivité, TDAH
Labilité thymique



Poids de naissance <10p
Petite taille
Macrocéphalie relative
Hypogonadisme

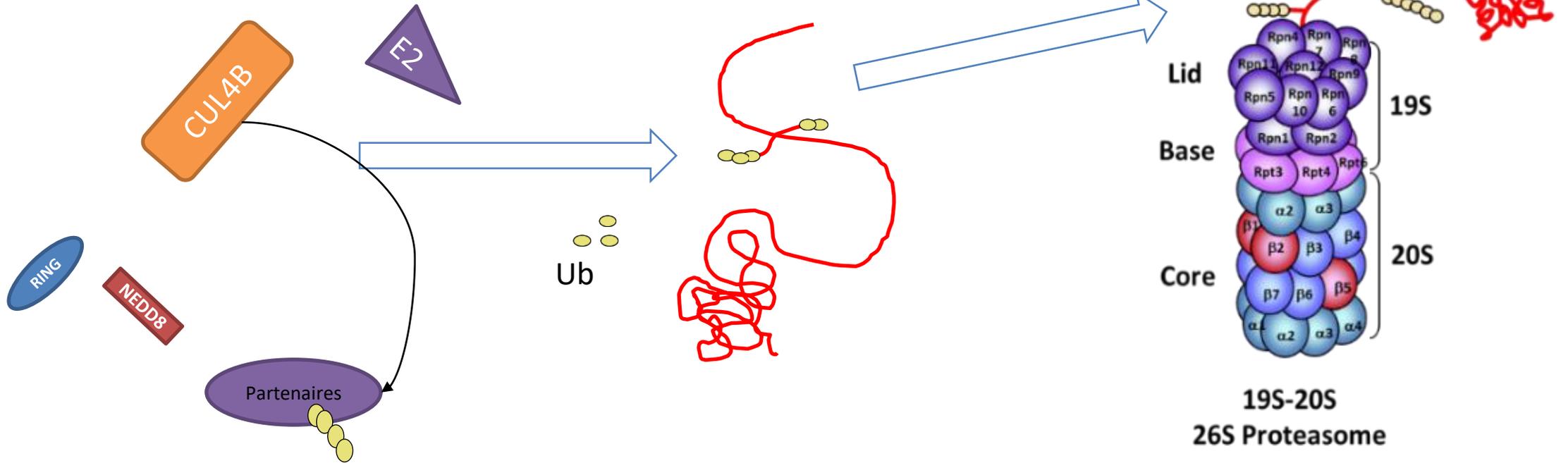
Brachydactylie
Pes cavus
Cyphose

Physiopathologie???



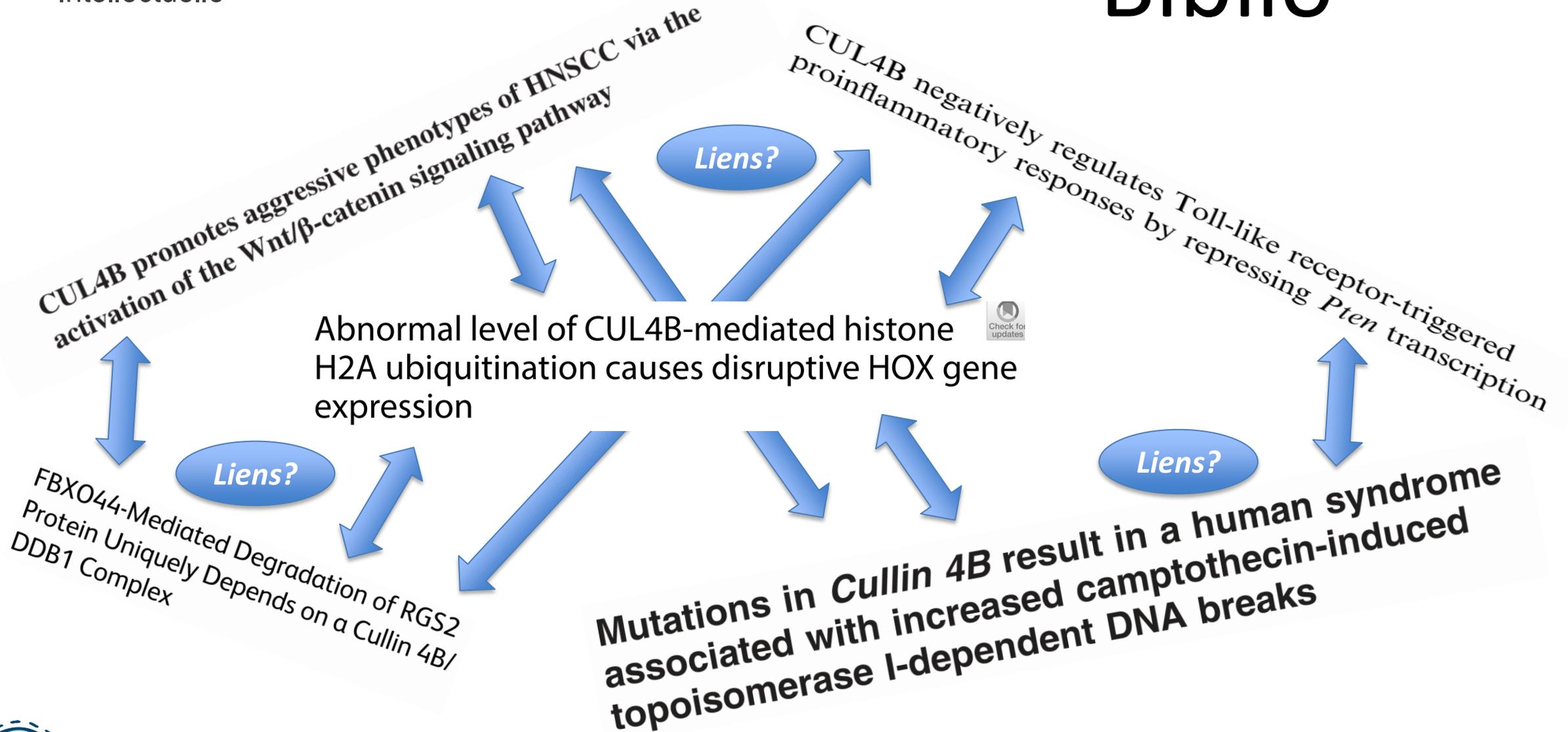
Déficience Intellectuelle- *CUL4B*

CUL4B (CULLIN 4B)-Ubiquitine ligase



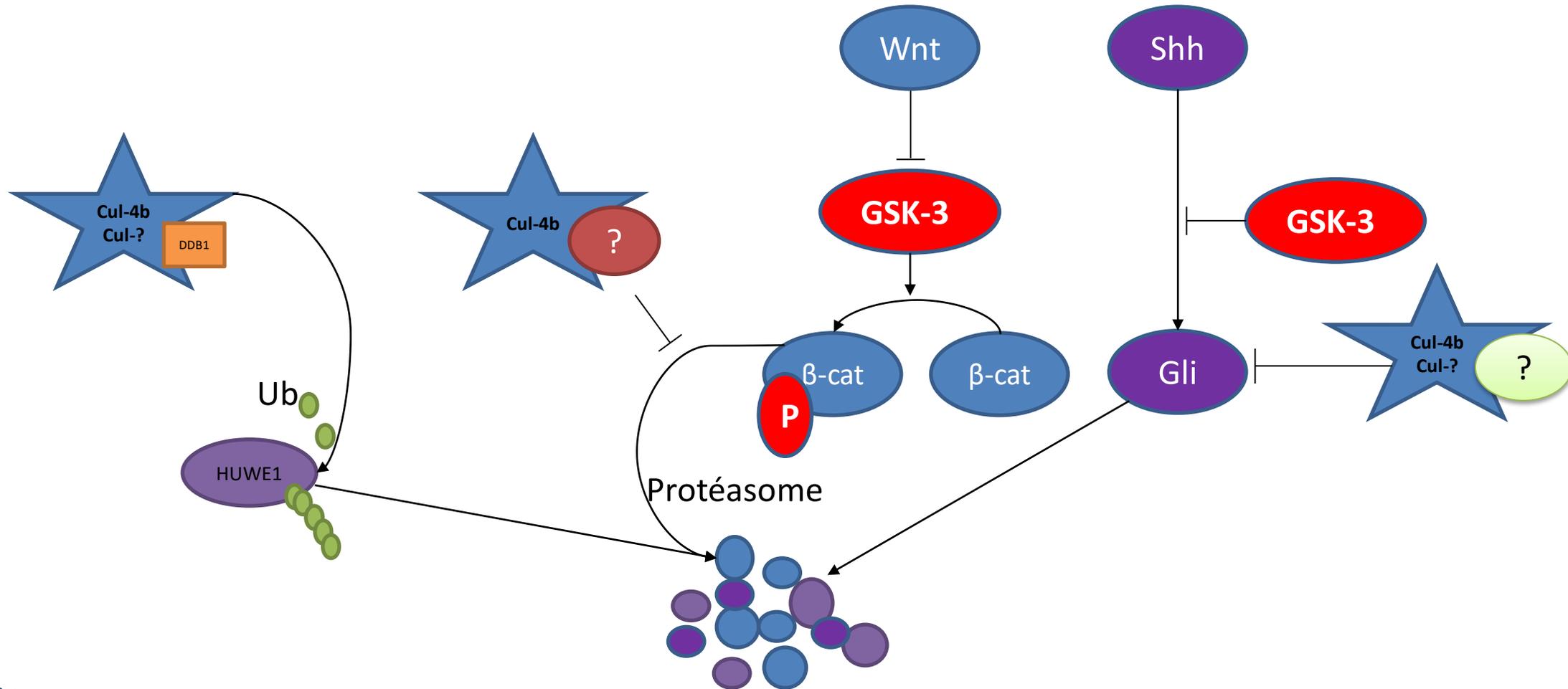
Variants perte de fonction hémizygotes

Explorations biologiques limitées

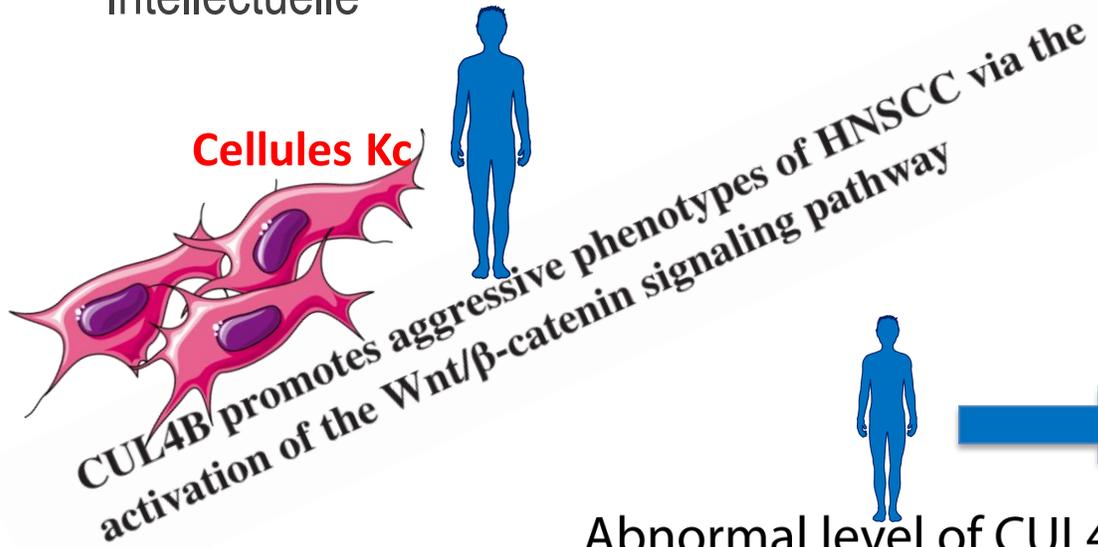


Biologie Systémique-Exemple de la Déficience Intellectuelle

Déduit de la littérature: incomplet, extrapolé parfois à tort, non vérifié, dans des conditions différentes etc...

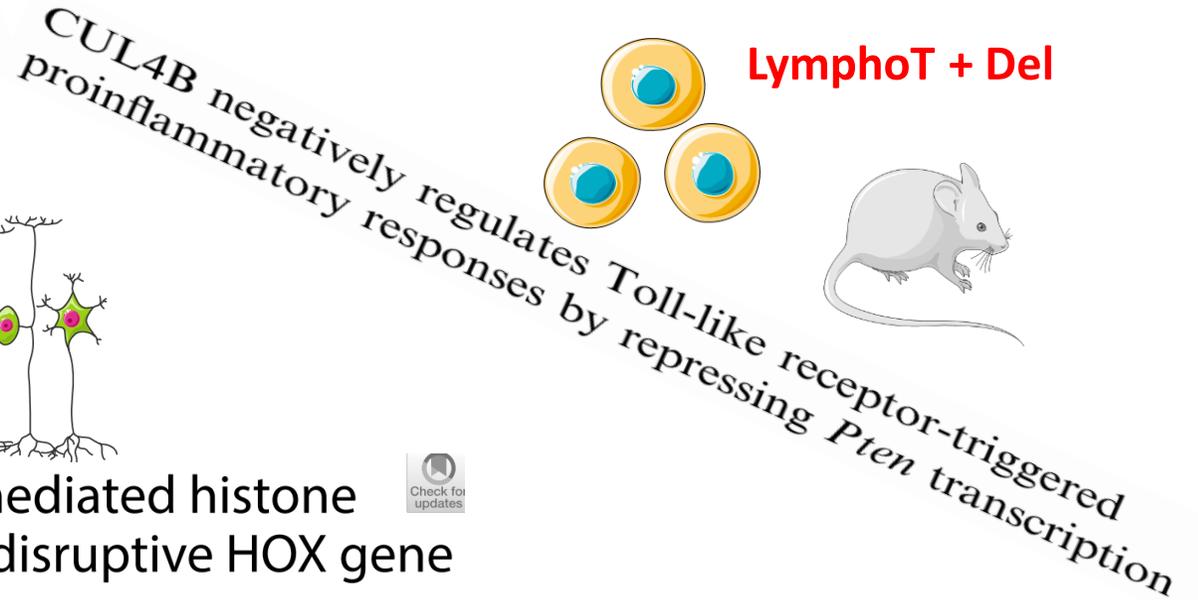


Biologie Systémique-Exemple de la Déficience Intellectuelle



Abnormal level of CUL4B-mediated histone H2A ubiquitination causes disruptive HOX gene expression **Cellules dérivées de c de patients**

Biblio

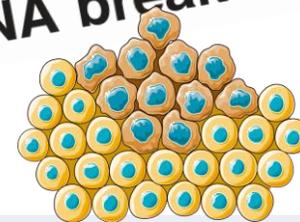


FBXO44-Mediated Degradation of RGS2 Protein Uniquely Depends on a Cullin 4B/DDB1 Complex

HEK-293 cells

Mutations in *Cullin 4B* result in a human syndrome associated with increased camptothecin-induced topoisomerase I-dependent DNA breaks

Cellules Kc (carcinome)

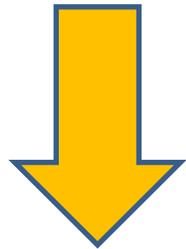


**Difficile de faire une synthèse
proche de la réalité biologique**

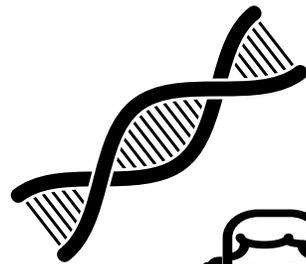
→ Apport de la biologie systémique



Patients et Méthodes



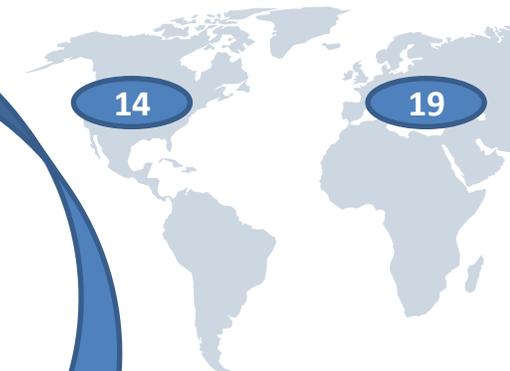
Dr ISIDOR
Dr VINCENT
CHU Nantes



Variant *CUL4B* classe 4/5
Délétion intéressant *CUL4B*



Recueil de données cliniques/photographies

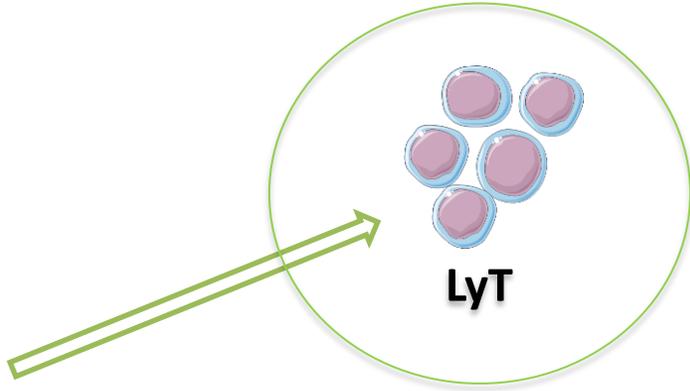
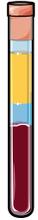
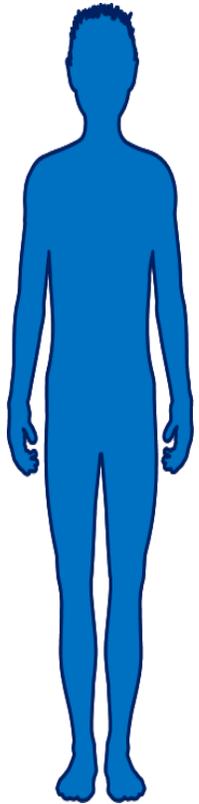


37 garçons et 2 filles



Sang sur EDTA pour 11 familles

Approches-LyT



LyT

Génotype connu

Etude de marqueurs LyT
d'activation/prolifération

Etudes de
transcriptomiques/protéomiques
possibles

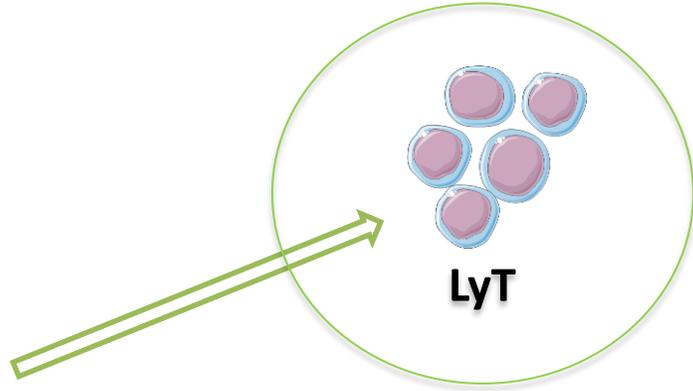
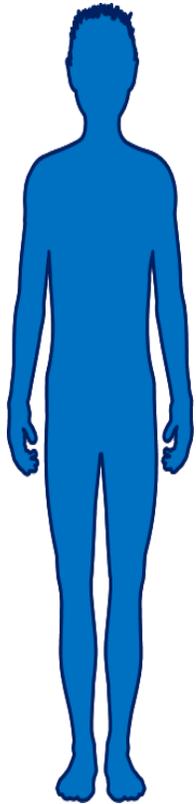
Avantages:

- Facilement obtenu
- Facilement entretenu-multiplié
- Explorations en cellules de patients
- Réplication de données de la littérature

CUL4B negatively regulates Toll-like receptor-triggered proinflammatory responses by repressing *Pten* transcription

The E3 ubiquitin ligase Cul4b promotes CD4⁺ T cell expansion by aiding the repair of damaged DNA

Biologie Systémique-Exemple de la Déficience Intellectuelle



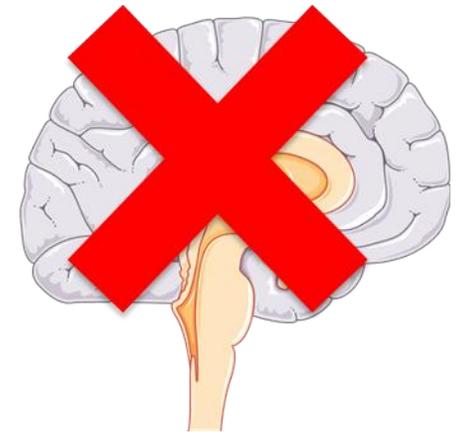
Pas cellules neuronales

20% des gènes Neuro exprimés en LyT

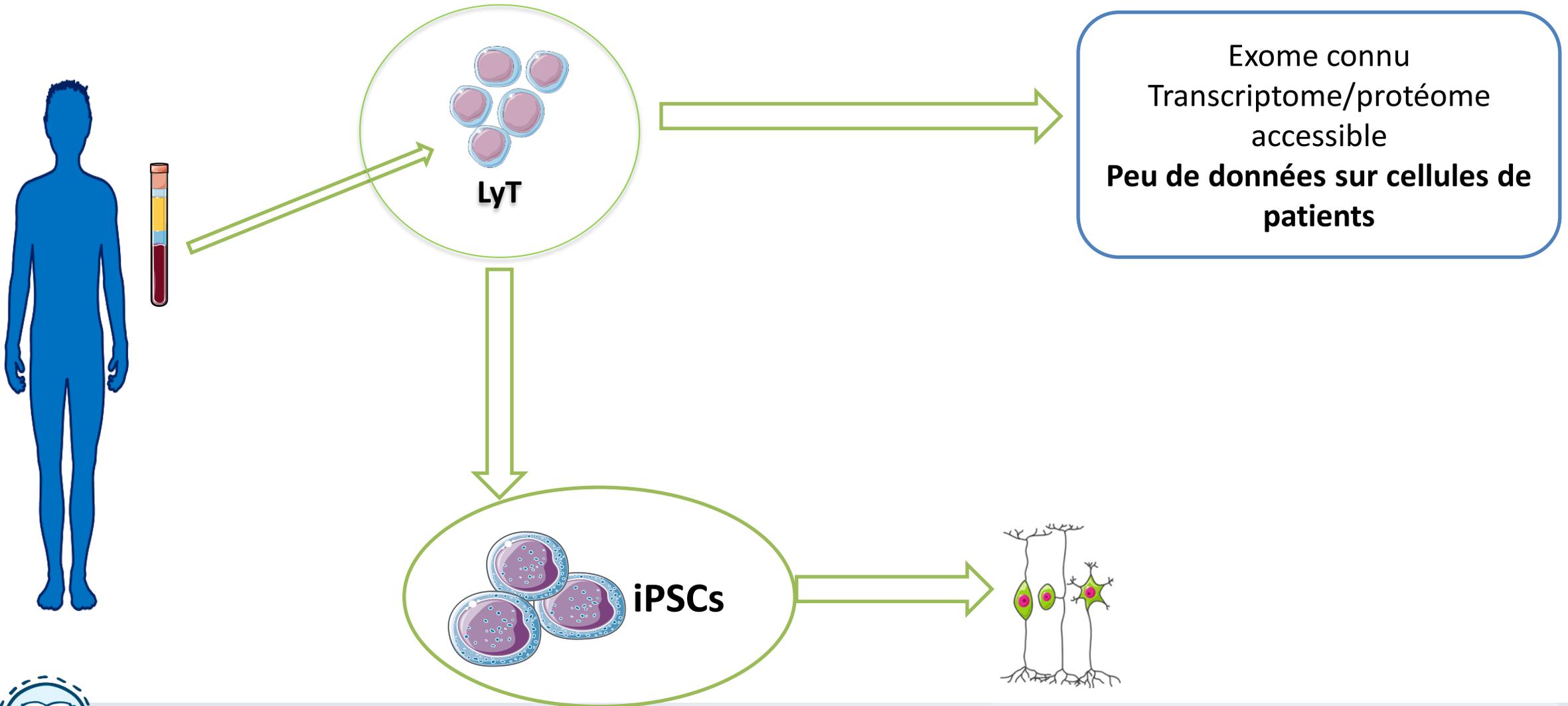
Pertinence des études morphologiques?

Inconvénients:

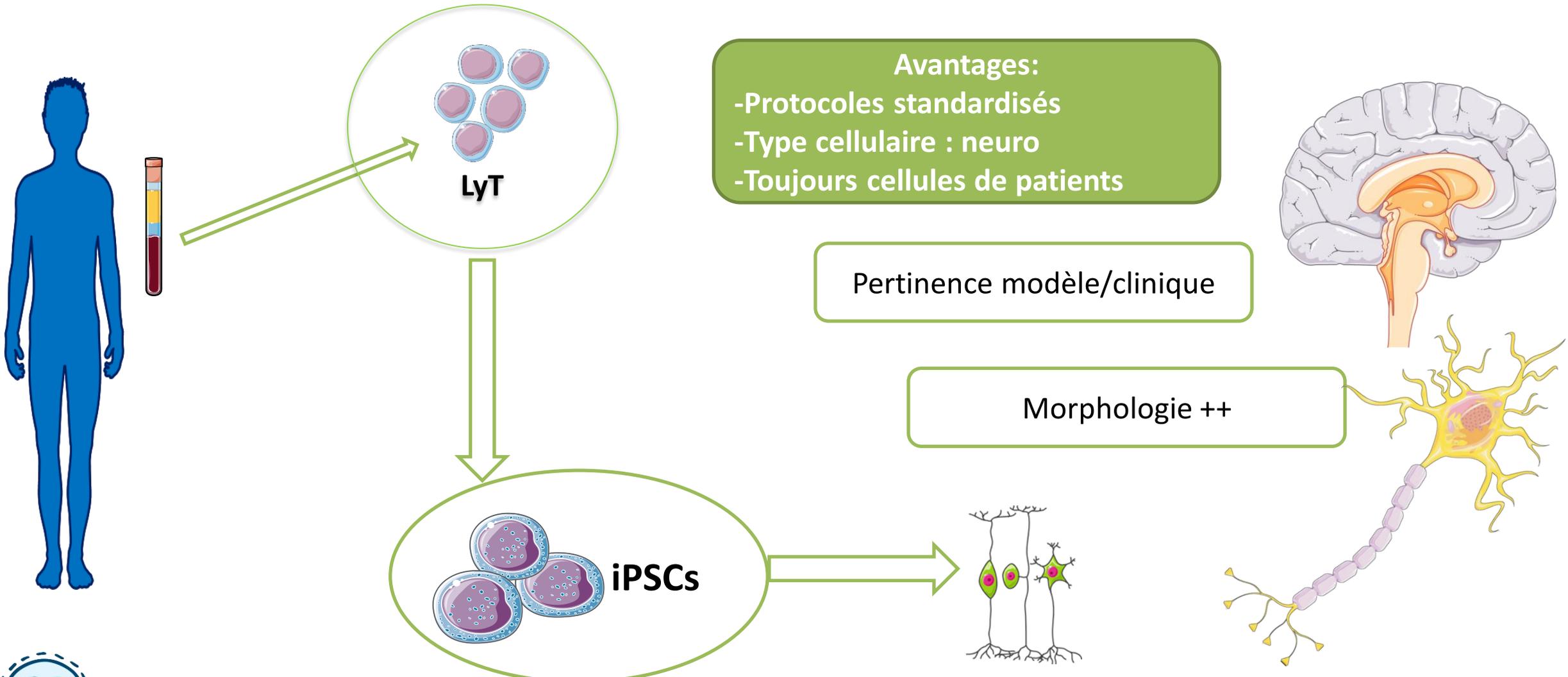
- Pertinence clinique et limitations du modèle?
- Données de la littérature en LyT... sur souris
- Expression des gènes impliqués en neurodevt?



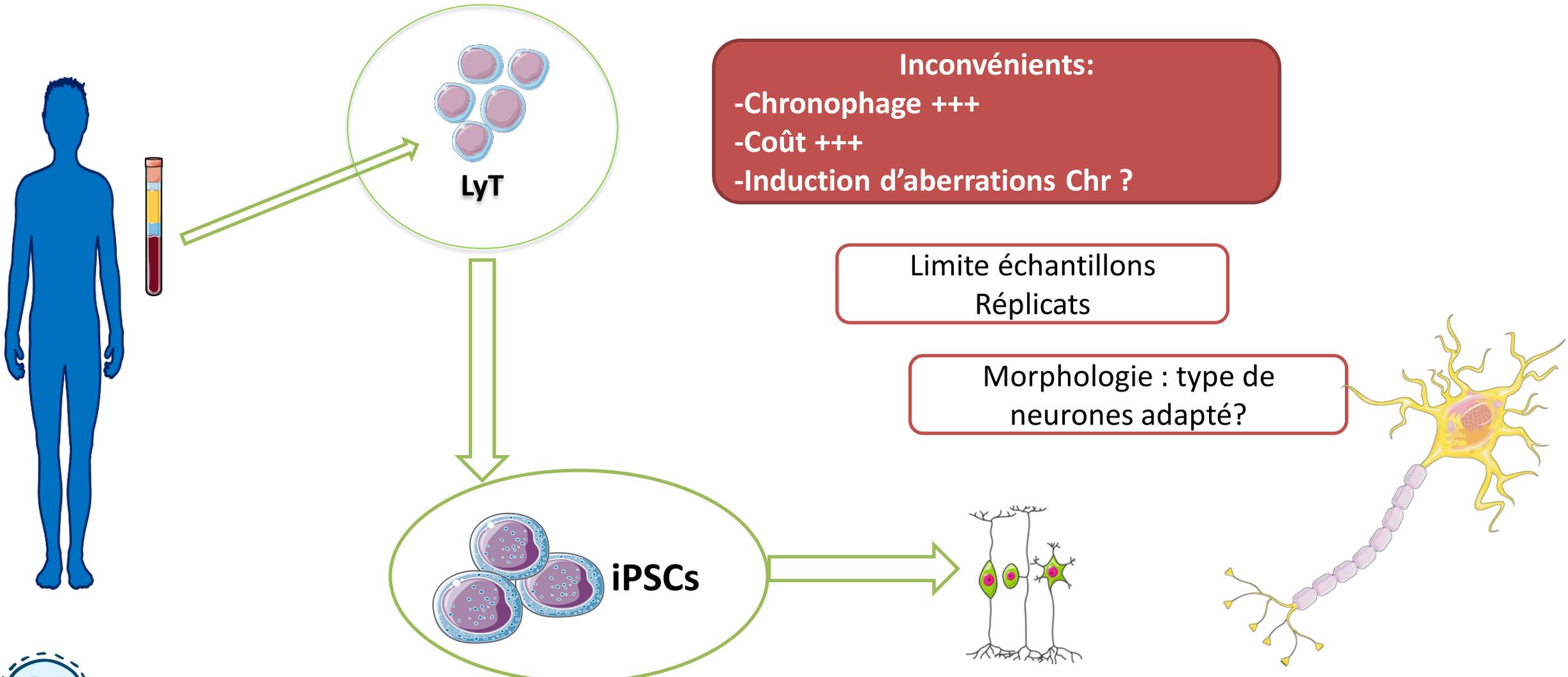
Biologie Systémique-Exemple de la Déficience Intellectuelle



Approches-iPSCs



Biologie Systémique-Exemple de la Déficience Intellectuelle



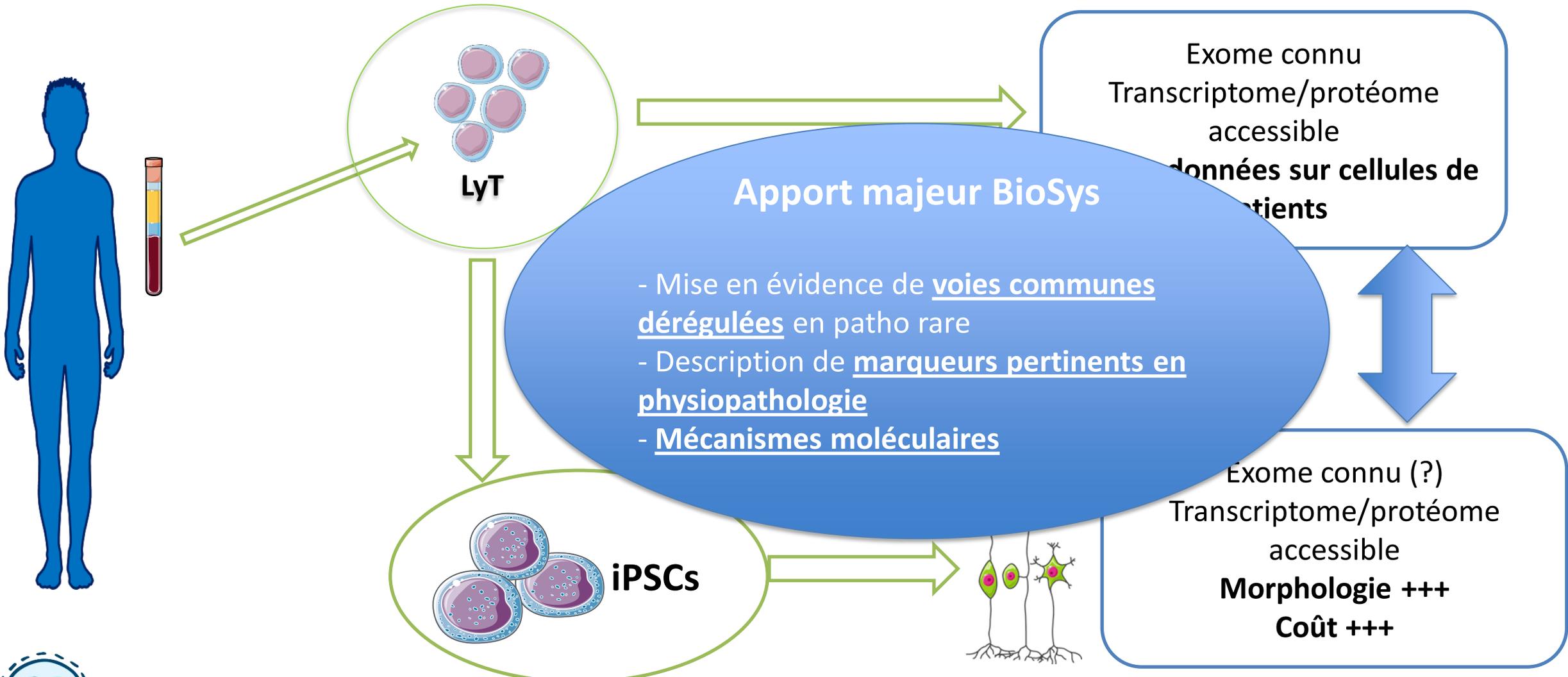
Inconvénients:
-Chronophage +++
-Coût +++
-Induction d'aberrations Chr ?

Limite échantillons
Réplicats

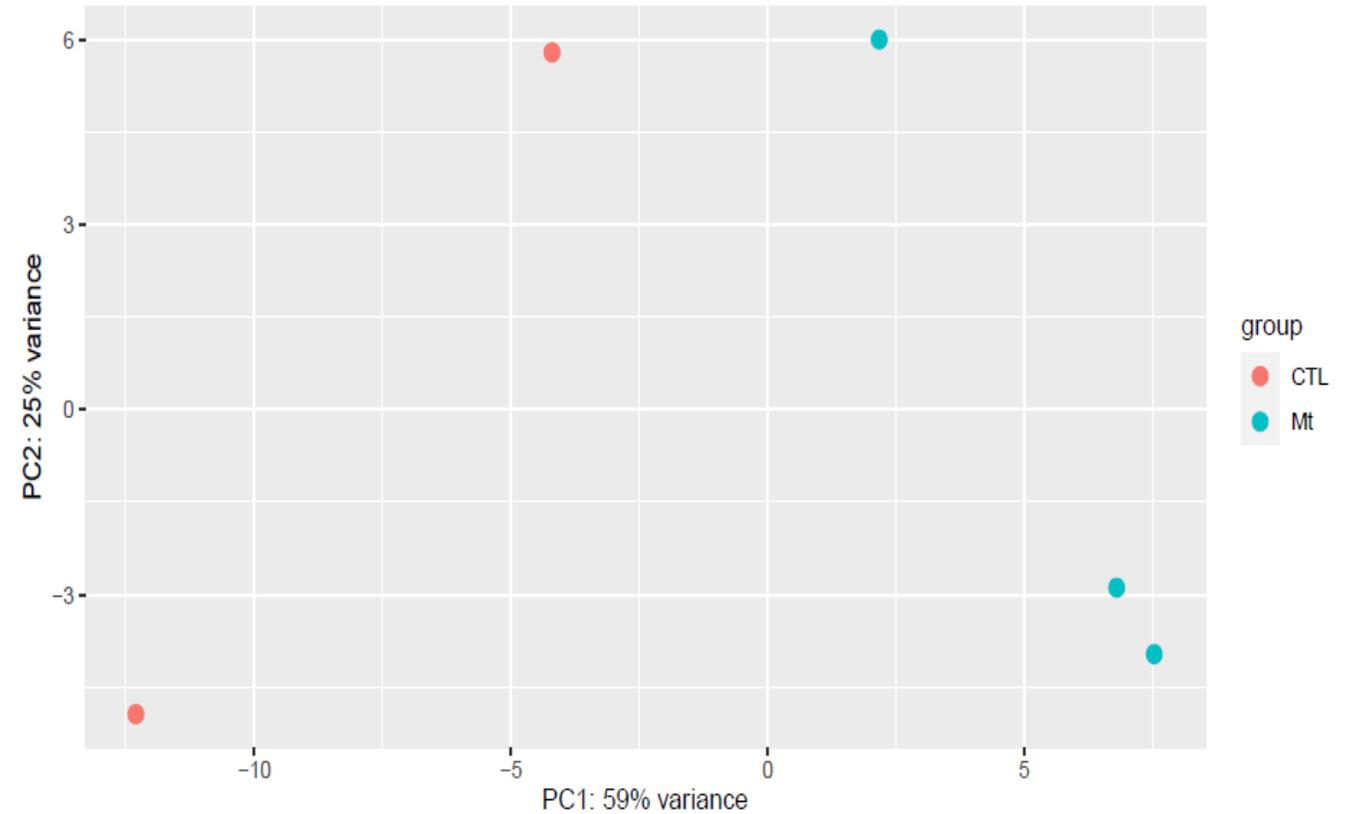
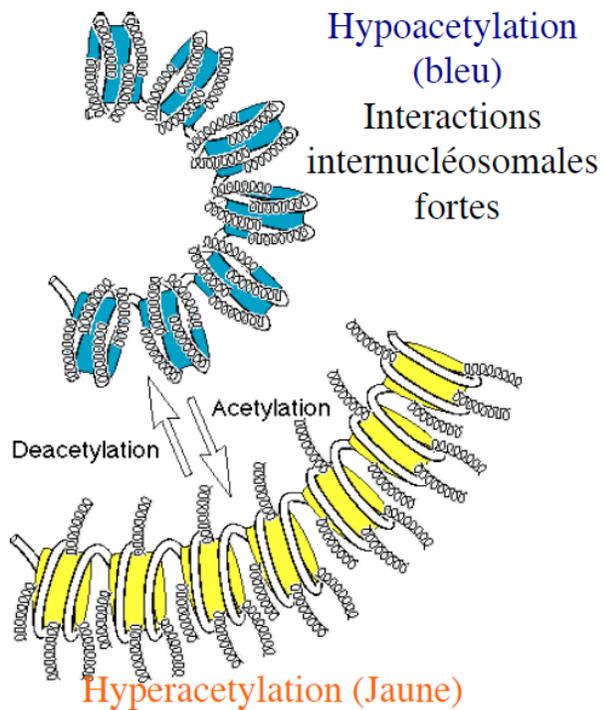
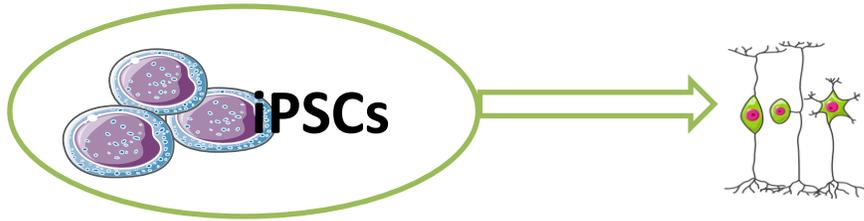
Morphologie : type de
neurones adapté?



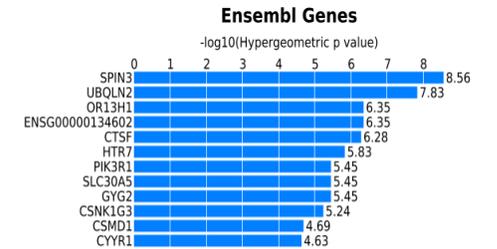
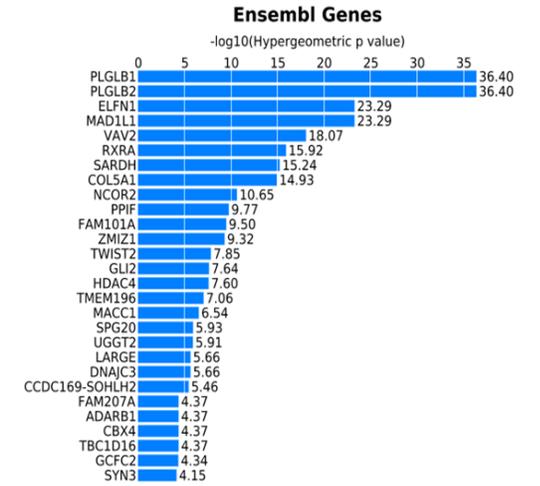
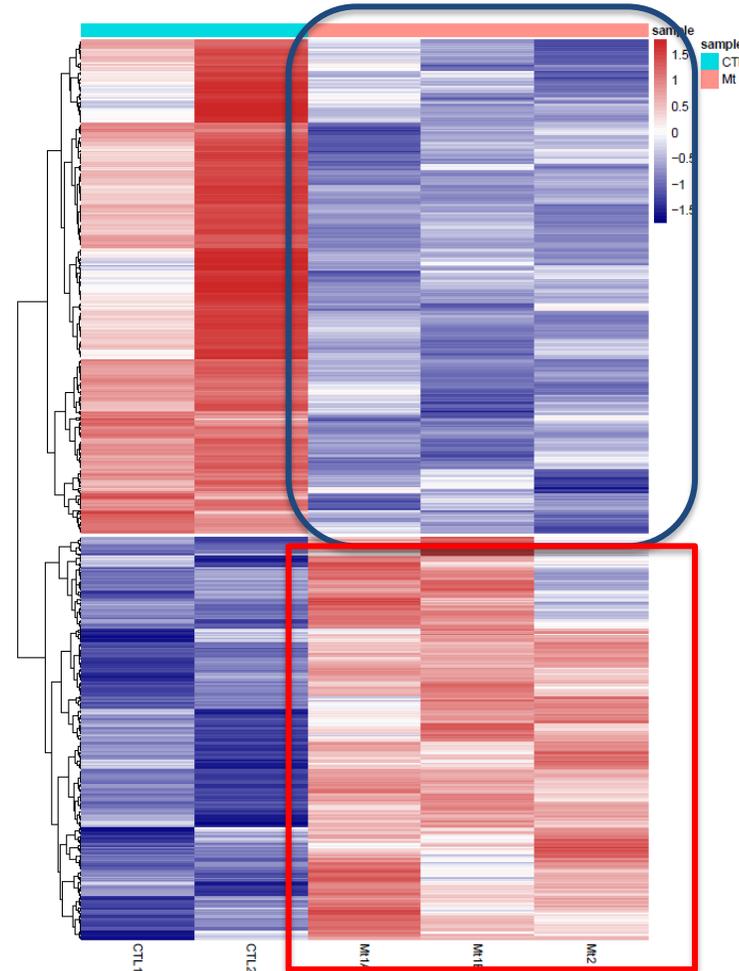
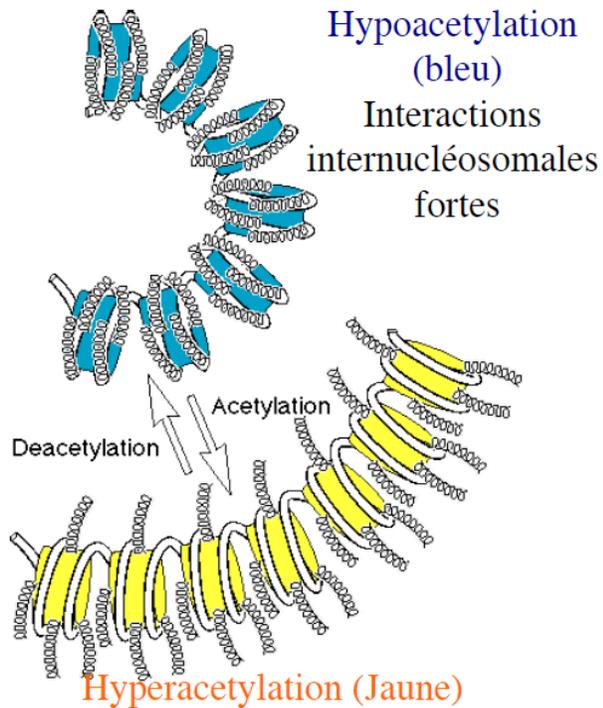
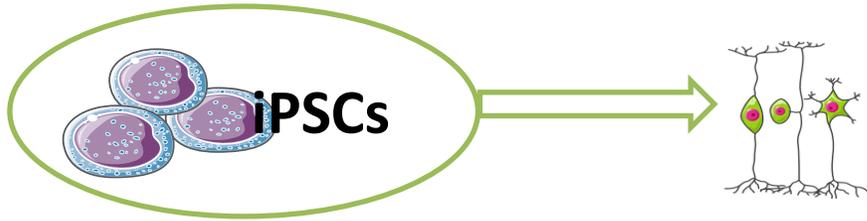
Biologie Systémique-Exemple de la Déficience Intellectuelle



Epigénomique



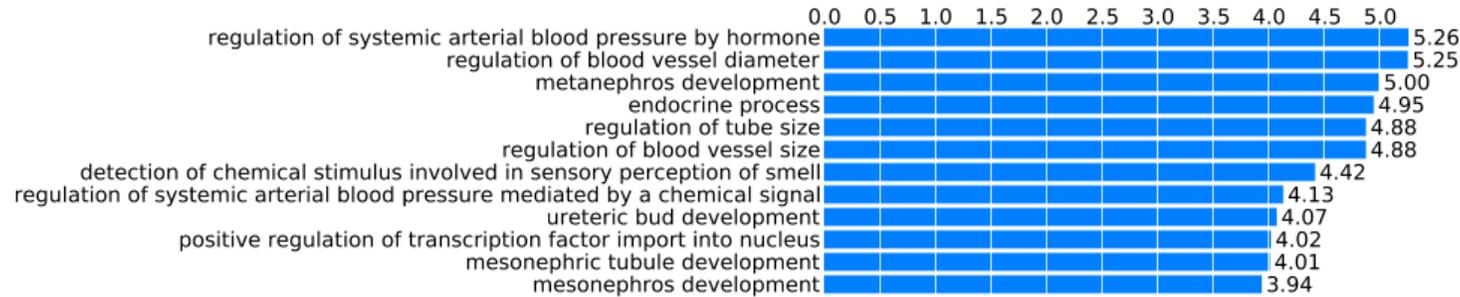
Epigénomique



Job ID: 20210325-public-4.0.4-Dt7Coz
Display name: user-provided data

GO Biological Process

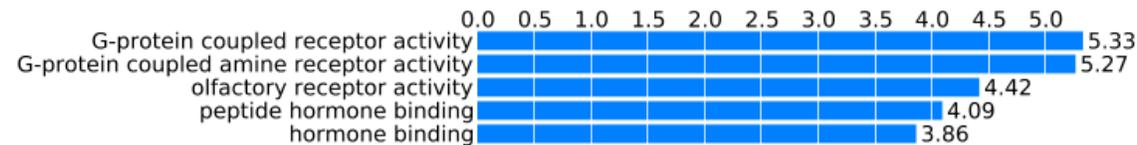
-log₁₀(Hypergeometric p value)



Job ID: 20210325-public-4.0.4-Dt7Coz
Display name: user-provided data

GO Molecular Function

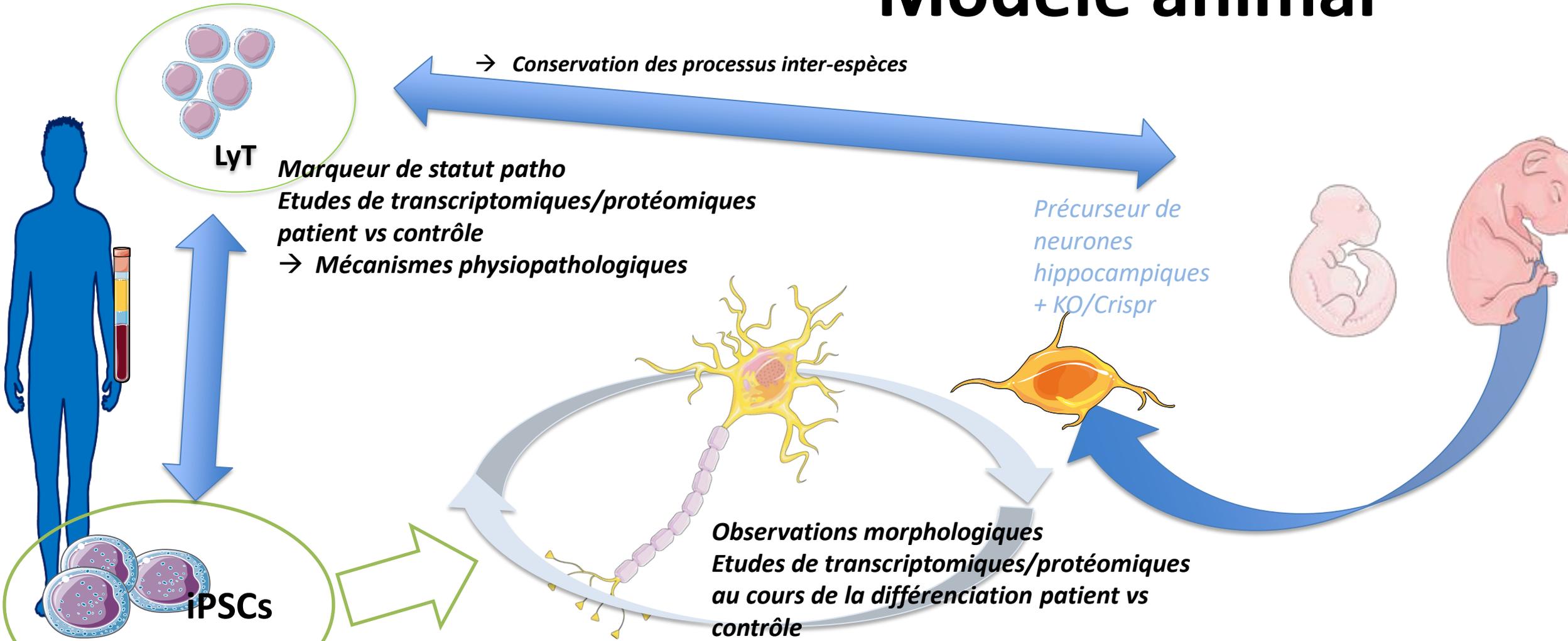
-log₁₀(Hypergeometric p value)



Liens entre dérégulations
de marques épigénétiques
et processus biologiques
connus
Validation/Nouvelles
hypothèses physiopath



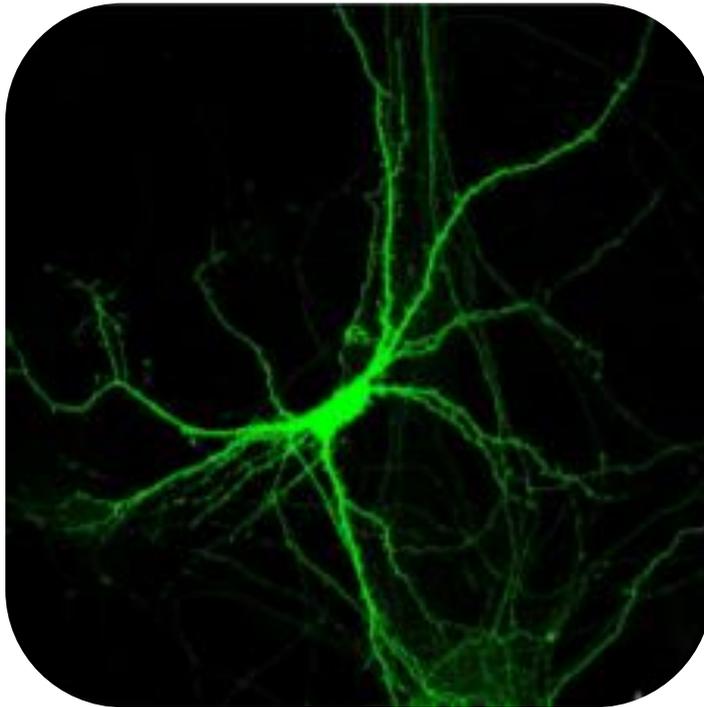
Modèle animal



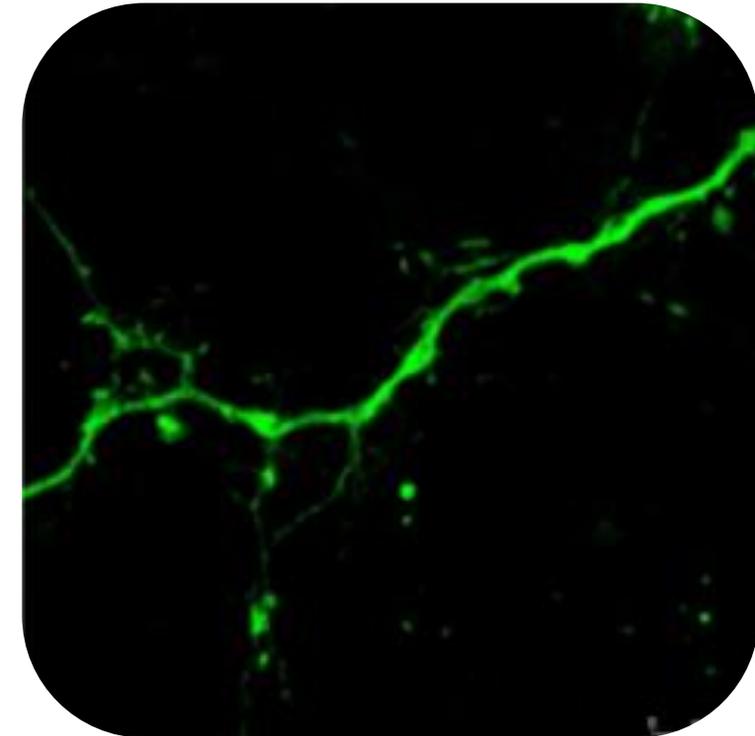
Modèle animal

Développement des neurites

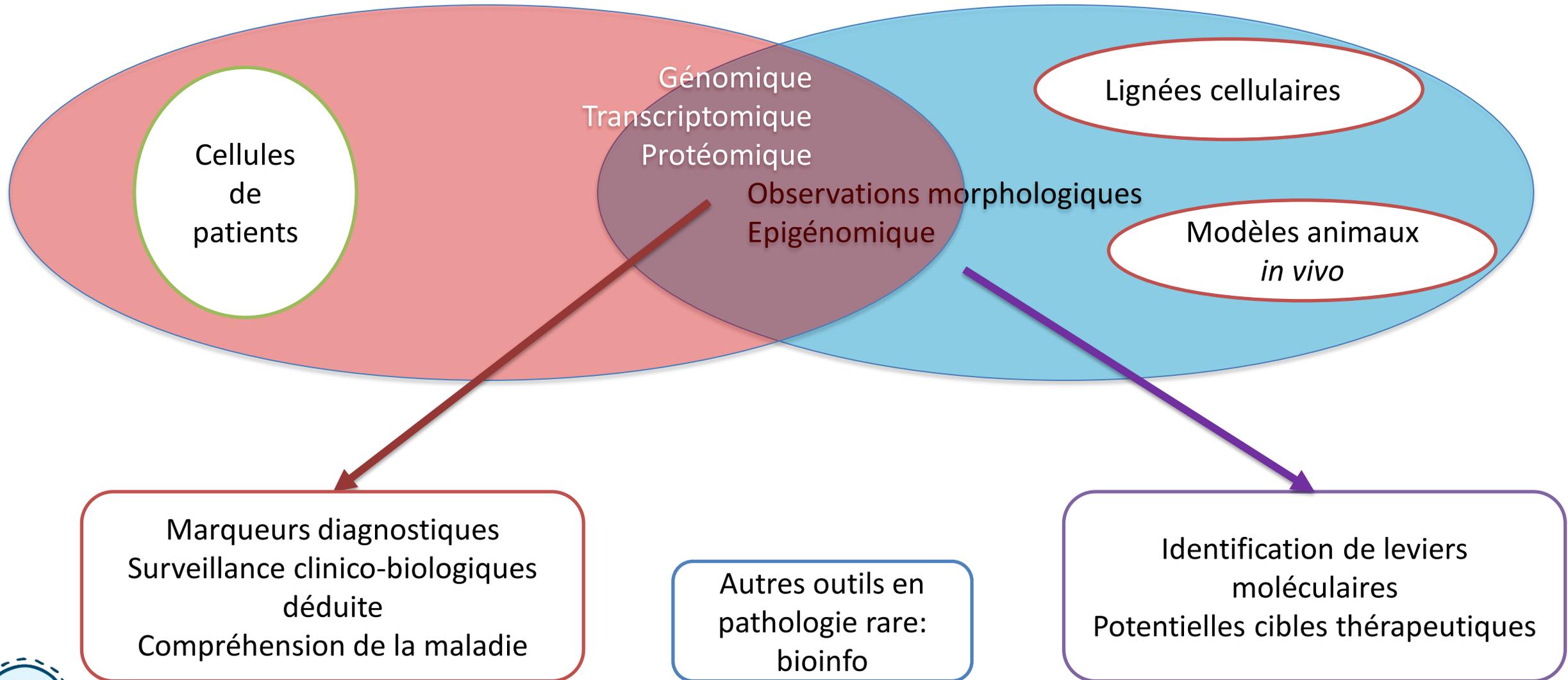
wt



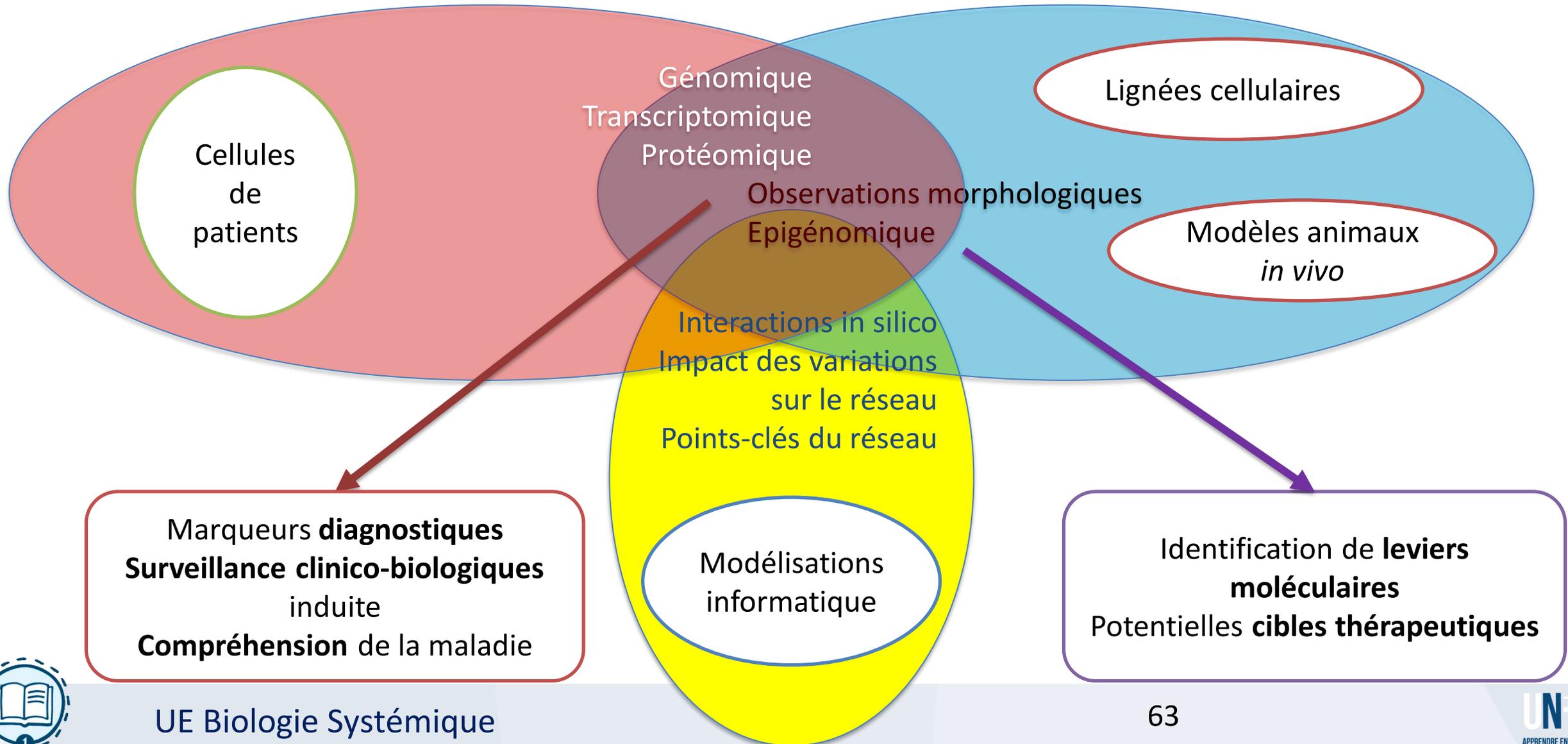
PCBP1 variant



Conclusion



Conclusion



***Merci de votre attention
Questions?***

